

- e) 試料の処理方法（微生物の回収方法）
- f) 生菌数の測定方法（供試量、培地の種類、培地の性能試験、培養方法等を含む）
- g) 特定微生物の検出方法（供試量、培地の種類、培地の性能試験、培養方法等を含む）
- h) 生菌数の算出方法及び検出菌の性状検査
- i) 微生物限度基準値（警報基準値、処置基準値）の設定
- j) 微生物限度基準値を超えた場合の対処方法
- k) 試験実施者、試験責任者等
- l) その他の必要な事項

5. 非無菌医薬品の微生物限度基準値

微生物限度基準値を設定することにより、医薬品原料中の微生物学的品質が維持されているか又は悪化しているかを製造初期段階に判断することができる。また、必要に応じて適切な是正措置をとることも可能となり、医薬品原料の微生物学的品質の維持、改善に役立てることができる。

合成及び鉱物由来原料に対する微生物限度基準値は、別に規定するもののほか、表1に従う。化学合成で製する医薬品原料は製造工程において高温処理、有機溶媒処理などを行うことにより一般に低いバイオバーデン状態にあるが、植物や動物由来の医薬品原料は、一般に合成原料よりかなり高いバイオバーデン状態にある。

非無菌医薬品の製造に用いる常水や精製水の微生物学的特性は、最終製品の微生物学的品質に直接影響を及ぼすので、これらの微生物管理にも、細心の注意が必要である。

非無菌医薬品の最終製剤に対する微生物限度基準値の判定は、別に規定するもののほか、表2に従う。これらの基準値は、非無菌医薬品の適用法、水との親和性などに基づき規定されている。経口用の液状製剤や水との親和性の高い非無菌医薬品については、一般に低い微生物限度基準値が設定されている。本指針では、非無菌医薬品に対する特定微生物として、大腸菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌及び*Candida albicans*をかけているが、医薬品原料の由来や非無菌医薬品の製法によっては、これら以外の微生物（例えば*Clostridium*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Aspergillus* 属や大腸菌群の一部の菌種）についても注意を払わなければならない場合がある。

これら検出されてはならない特定微生物は、製造における衛生管理の指標、投与経路による病原性、製品中の生存特性や増殖能等を考慮して定めたものである。汚染微生物数を正確に計測することは困難があるので、本指針では表1及び表2に示した基準値の2倍までを許容値とする。

6. 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物限度基準値

生薬及び生薬製剤の微生物限度の目安を基準値として表3に示す。カテゴリー1は、熱湯で処理して用いる生薬及びその製剤、カテゴリー2は、他の生薬及びその製剤である。本指針では、生薬及び生薬製剤に対する特定微生物として、腸内細菌と他のグラム陰性菌、大腸菌、サルモネラ及び黄色ブドウ球菌をかけているが、生薬原料の由来や生薬を配合した製剤の製法によっては、これら以外の微生物（例えば*Bacillus cereus*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Aspergillus* 属や大腸菌群の一部の菌種）についても注意を払わなければならない場合がある。

表1 医薬品原料の微生物限度基準値

微生物	限度値 (cfu/g 又は cfu/mL)
好気性細菌	≤1,000
真菌（カビ、酵母）	≤100

表2 最終製剤の微生物限度基準値

投与経路	好気性細菌数 (cfu/g 又は cfu/mL)	真菌数 (cfu/g又は cfu/mL)	特定微生物の 非検出(例示)
吸入(液剤)	≤20	≤20	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
吸入(粉末)	≤100	≤50	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
鼻腔	≤100	≤50	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
膣内	≤100	≤50	大腸菌 黄色ブドウ球菌 <i>Candida albicans</i>
耳又は局所 (経皮吸収 貼付剤を含 む)	≤100*	≤50*	黄色ブドウ球菌 緑膿菌
直腸	≤1,000	≤100	特定せず
経口(固形 剤)	≤1,000	≤100	大腸菌
経口(液剤)	≤100	≤50	大腸菌

* 経皮吸収貼付剤については、貼付剤当たりの cfu とする。

表3 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物限度基準値

微生物	カテゴリー1 (cfu/g 又は cfu/mL)	カテゴリー2 (cfu/g 又は cfu/mL)
好気性細菌	10 ⁷	10 ⁵
真菌	10 ⁴	10 ³
腸内細菌とその他の グラム陰性菌	※	10 ³
大腸菌	10 ²	非検出
サルモネラ	非検出	非検出
黄色ブドウ球菌	※	※

※：限度値は設けていない

13. プラスチック製医薬品容器

種々のプラスチックが医薬品の容器に使われている。しかし、それが医薬品の有効性と安全性、安定性を損なうものであってはならない。容器の選択に当たっては、添加された物質などを含むプラスチック容器の製造過程に関するすべての情報を得ることが望ましい。個々のプラスチックはその特有の性質を持つし、容器に充てんされる医薬品の性質も様々であるので、プラスチック製医薬品容器の適合性は個別のプラスチックの性質と医薬品の性質の組合せの中で判断されるべきである。この判断は、試作した医薬品製剤の容器が基本要件、すなわち、設計仕様に適合するか否かを試験及び/又は学術文献などに基づいて検証して行うべきである。また、その適合性は適切な品質保証

計画に基づいて維持されなければならない。

また、プラスチック容器の導入に当たっては、適切な廃棄処理を考慮することが望ましい。

プラスチック製医薬品容器設計における基本要件

容器の材料プラスチックは一定水準以上の品質を有するものでなければならぬ。材料組成を保証できないようなリサイクル・プラスチックは使用してはならない。

容器からの溶出物又は移行物が内容医薬品の有効性と安定性を損なってはならない。また、それらの溶出物又は移行物は一定以上の毒性を示してはならない。また、容器から内容医薬品へのモノマーや添加剤などの化学物質の溶出量あるいは移行量は安全性の見地からじゅうぶんに低くなければならない。

容器は、その用途に見合ったレベルの硬さや柔軟性、耐衝撃性、引っ張り強度、引き裂き強度、曲げ強度、耐熱性などの物理的性質を備える必要がある。

保存中に内容医薬品の品質が低下してはならない。すなわち、光に不安定な医薬品の場合には、容器に一定の遮光性が必要である。また、酸化されやすい医薬品の場合には、酸素を透過しやすい容器材料は不適切である。また、水溶液医薬品や乾燥を必要とする医薬品の場合には、水蒸気を透過しやすい容器材料は不適切である。また、水以外の溶液の場合でも当該溶媒の透過性に同様の注意が必要である。内容医薬品が容器の表面に吸着したり、容器材料内部に移行したり、通過したりして、医薬品濃度が一定以上減少してはならない。また、容器材料との相互作用によって内容医薬品が変性してはならない。

容器は、内容医薬品によって変形したり、劣化したり、変質したりしてはならない。また、貯蔵・運搬時に考えられる高温又は低温、あるいはその繰り返しにあっても、許容できないような容器の機能の低下をきたしてはならない。

異物や濁りの有無を目視によって検査する必要がある医薬品の場合には、容器には必要なレベルの透明性が必要である。

滅菌を必要とする医薬品にあっては、容器の品質が滅菌前後に変化する可能性があれば、以上の容器の基本要件は滅菌後に充たされる必要がある。滅菌後に、一定以上の新たな毒性物質の残留や生成があってはならない。また、容器の構造及び材質は、滅菌後の貯蔵・運搬時にあって内容医薬品の微生物汚染を招くものであってはならない。

設計段階における容器の毒性評価

設計段階において、容器について毒性評価を実施する必要がある。その際、各種毒性試験の試験方法とそれに基づいた評価基準を設定する。その根拠を明らかにすることが望ましい。試験は試作された容器又はその部分を試料として行うものとする。容器が複数の部分からなり、これらが別の材料からできている場合には、それぞれの材料部分について試験を行う。複合材料（ラミネート、コンポジットなど）の場合は一種類の材料とみなすが、できるだけ内容医薬品が接する面が抽出液などによく接するように工夫して試験することが望ましい。

内容医薬品の適用部位によって、容器の毒性評価に必要な試験項目は異なる。

- 1) 血液に接触する製剤の容器の場合は、
急性毒性試験、細胞毒性試験、感作性試験、溶血性試験
- 2) 皮膚又は粘膜に接触する製剤の容器の場合は、
細胞毒性試験、感作性試験
- 3) 液状内用薬の容器の場合は、

細胞毒性試験

が必要である。

これらの試験は、国内外の医療用具・医用材料に関する最新の標準試験方法に従って実施する。以下に参考となる標準試験方法を例示する。

試験の選択

- ・医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン 前文
- ・ISO 10993-1 : Biological evaluation of medical devices—Evaluation and testing

急性毒性試験

- ・ASTM F750-82 : Standard practice for evaluating material extracts by systemic injection in the mice
- ・BS 5736 : Part 3 Method of test for systemic toxicity ; assessment of acute toxicity of extracts from medical devices
- ・USP XXIII<88>Biological reactivity tests, *in vivo*

細胞毒性試験

- ・医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン

I. 細胞毒性試験 10. 医療用具又は材料の抽出液を用いた細胞毒性試験

- ・ISO 10993-5 : Biological evaluation of medical devices—Tests for cytotoxicity : *in vitro* methods
- ・USP XXIII<87>Biological reactivity tests, *in vitro*

溶血性試験

- ・医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン

VII. 溶血性試験

- ・ISO 10993-4 : Biological evaluation of medical devices—Selection of tests for interaction with blood, Annex D
- ・ASTM F756-82 : Standard practice for assessment of hemolytic properties of materials

感作性試験

- ・医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン

II. 感作性試験

- ・ISO 10993-10 : Biological evaluation of medical devices—Tests for irritation and sensitization

管理単位ごとに保存すべき試験成績

製造段階においては、少なくとも以下の試験項目について規格値を設定し、プラスチック製医薬品容器の管理単位ごとに試験成績を保管すべきである。また、規格値の設定の根拠を示すことが望ましい。ただし、液状以外の内用剤には適用しない。

- 1) 灰化試験：強熱残分、重金属、必要がある場合は特定の金属含量（鉛、カドミウムなど）
- 2) 溶出物試験：pH、紫外吸収スペクトル、過マンガン酸カリウム還元性物質、泡立ち、蒸発残留物
- 3) 細胞毒性試験
- 4) その他、必要な事項