

資料No. 3

第十五改正日本薬局方第一追補の参考情報（案）

	ページ
参考情報改正案の概要	1
参考情報一覧表	2
参考情報 新旧対照表	3
参考情報改正案	19

平成19年4月24日
日本薬局方部会

第十五改正日本薬局方第一追補の参考情報（案）の概要

1. 新規収載項目

- 3 1. 遺伝子情報を利用する生薬の純度試験
ビャクジュツ中のソウジュツに関する純度試験法

2. 既収載項目の改正

- 1 3. 製薬用水の品質管理
製薬用水の生菌数評価に用いる培地組成を明記

- 1 4. 第十五改正日本薬局方における国際調和
日米欧3 薬局方における国際調和に伴う改正
 - ・デンプングリコール酸ナトリウム等6 項目を新たに追加
 - ・無水乳糖1 項目を改正

- 2 3. 非無菌医薬品の微生物学的品質特性
日米欧3 薬局方における国際調和に伴う改正

[参考情報一覧表]

No.	項目名	新規	改正
1	アミノ酸分析法		
2	アリストロキア酸について		
3	胃腸薬のpH試験法		
4	遺伝子解析による微生物の迅速同定法		
5	医薬品の残留溶媒ガイドライン, 残留溶媒試験法及び 医薬品各条記載例		
6	SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法		
7	エンドキシン規格値の設定		
8	キャピラリー電気泳動法		
9	固体又は粉体の密度		
10	最終滅菌医薬品の無菌性保証		
11	最終滅菌法及び滅菌指標体		
12	錠剤の摩損度試験法		
13	製薬用水の品質管理		○
14	第15改正における国際調和		
15	たん白質定量法		
16	中心静脈栄養剤中の微量アルミニウム試験法		
17	等電点電気泳動法		
18	日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件		
19	日局通則40等に規定する動物由来医薬品起源としての 動物に求められる要件		
20	バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の 製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験		
21	培地充てん試験法		
22	微生物殺滅法		
23	非無菌医薬品の微生物学的品質特性		○
24	プラスチック製医薬品容器		
25	分析法バリデーション		
26	粉体の流動性		
27	ペプチドマップ法		
28	保存効力試験法		
29	無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法		
30	レーザー回折法による粉体粒度測定		
31	遺伝子情報を利用する生薬の純度試験	○	
付録1	原子量表(2004年)について		

参考情報 新旧対照表

13. 製薬用水の品質管理

新	旧	備 考										
<p>13. 製薬用水の品質管理</p> <p style="text-align: center;">前 略</p> <p>3.4.1 培地及び培養条件の項を次のように改める。</p> <p>3.4.1 培地及び培養条件 水中には、栄養源の乏しい環境にも適応している多数の従属栄養型の中温性細菌が存在する。従属栄養型の細菌は、製薬用水システムにおいてバイオフィルムの形成による水質劣化をもたらすことが多いため、貧栄養菌の増殖に優れた R2A カンテン培地を用いて水質をモニターすることが有用である。一方、日常の微生物モニタリングにおいては、標準カンテン培地を用いて 30 ～ 35℃で比較的短時間で増殖可能な一般細菌を計測し、製薬用水システムの微生物学的品質変動を傾向的に把握する方法も広く用いられている。</p> <p>表 2 に生菌数の評価に用いる計測方法、最少試料量、培地、培養条件の一例を示す。 <u>表 2 に示された培地を以下に掲げる。</u></p> <p>標準カンテン培地</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">カゼイン製ペプトン</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">5.0 g</td> </tr> <tr> <td>酵母エキス</td> <td style="text-align: right;">2.5 g</td> </tr> <tr> <td>ブドウ糖</td> <td style="text-align: right;">1.0 g</td> </tr> <tr> <td>カンテン</td> <td style="text-align: right;">15.0 g</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td style="text-align: right;">1000mL</td> </tr> </table> <p><u>全成分を混和し、121℃で 15～20 分間高圧蒸気滅菌する。滅菌後の pH 6.9～7.1.</u></p>	カゼイン製ペプトン	5.0 g	酵母エキス	2.5 g	ブドウ糖	1.0 g	カンテン	15.0 g	水	1000mL	<p>3.4.1 培地及び培養条件 水中には、栄養源の乏しい環境にも適応している多数の従属栄養型の中温性細菌が存在する。従属栄養型の細菌は、製薬用水システムにおいてバイオフィルムの形成による水質劣化をもたらすことが多いため、貧栄養菌の増殖に優れた R2A カンテン培地を用いて水質をモニターすることが有用である。一方、日常の微生物モニタリングにおいては、標準カンテン培地を用いて 30～35℃で比較的短時間で増殖可能な一般細菌を計測し、製薬用水システムの微生物学的品質変動を傾向的に把握する方法も広く用いられている。</p> <p>表 2 に生菌数の評価に用いる計測方法、最少試料量、培地、培養条件の一例を示す。</p>	
カゼイン製ペプトン	5.0 g											
酵母エキス	2.5 g											
ブドウ糖	1.0 g											
カンテン	15.0 g											
水	1000mL											

R2A カンテン培地

ペプトン (カゼイン製及び肉製)

0.5 g

カザミノ酸 0.5 g

酵母エキス 0.5 g

ピルビン酸ナトリウム 0.3 g

ブドウ糖 0.5 g

硫酸マグネシウム七水和物

0.05 g

溶性デンプン 0.5 g

リン酸水素二カリウム 0.3 g

カンテン 15 g

水 1000 mL

全成分を混和し, 121°Cで 15 ~ 20
分間高压蒸気滅菌する. 滅菌後の pH
7.1 ~ 7.3.

培地成分には, 日本薬局方に規定するもの
のほか, 以下の試薬を用いる.

カザミノ酸

カゼインを酸により加水分解し, 微生物
試験用に製造したもの.

乾燥減量 (2.41)

8%以下 (0.5 g, 105°C, 恒量).

強熱残分 (2.44)

55%以下 (0.5 g).

窒素含量 (1.08)

7%以上 (105°C, 恒量, 乾燥後).

ピルビン酸ナトリウム

CH₃COCOONa 本品は, 白色から
わずかに薄い黄色の結晶性の粉末で
ある. 水に溶解やすく, エタノール
(99.5) 及びアセトンに溶けにくい.

確認試験

(1) 本品を赤外吸収スペクトル測定法
(2.25) の臭化カリウム錠剤法により
測定するとき, 波数 1710 cm⁻¹, 1630

<p><u>cm⁻¹, 1410 cm⁻¹, 1360 cm⁻¹, 1190 cm⁻¹, 1020 cm⁻¹, 980 cm⁻¹, 830 cm⁻¹, 750 cm⁻¹, 630 cm⁻¹, 及び 430 cm⁻¹ 付近に吸収を認める。</u></p> <p><u>(2) 本品の水溶液 (1 → 20) はナトリウム塩の定性反応 (1) (1.09) を呈する。</u></p> <p>含量</p> <p><u>97.0%以上. 定量法 本品 0.4 g を精密に量り, 水 200 mL に溶かす. その 20 mL を共通すり合わせヨウ素フラスコに入れ, 10°C以下に冷却する. 0.05 mol/L ヨウ素試液 40 mL と 4 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 20 mL を加え, 2 時間暗所に放置後, 薄めた硫酸(2 → 12)を 15 mL 添加し, 0.1 ml/L チオ硫酸ナトリウム溶液で適定 (2.50) する (指示薬: デンプン試液). 同様の方法で空試験を行い, 補正する.</u></p> <p><u>0.05 mol/L ヨウ素試液 1 mL = 1.854 mg C₃H₃NaO₃</u></p> <p>以下略</p>		
--	--	--

23. 非無菌医薬品の微生物学的品質特性

新	旧	備考
<p>23. 非無菌医薬品の微生物学的品質特性</p> <p>23. 非無菌医薬品の微生物学的品質特性を次のように改める。</p> <p>本試験法は, 三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。</p> <p>なお, 三薬局方で調和されていない部分は「◆ ◆」で囲むことにより示す。</p> <p>非無菌製剤における, ある特定微生物の</p>	<p>23. 非無菌医薬品の微生物学的品質特性</p> <p>非無菌医薬品は汚染微生物の増殖を許</p>	

存在は、製品の薬効の減少あるいは失効につながる可能性があり、また、患者の健康を損なう可能性もある。したがって、医薬品の製造業者は、製造、貯蔵及び流通に際し、最新のガイドラインにしたがってGMPを実施することにより、最終製品のバイオバーデンを確実に低くしなければならない。◆本指針は、非無菌医薬品（原料及び製剤）中に存在する増殖能力を有する微生物（細菌及び真菌）の限度の目安を基準値として示したものである。◆非無菌医薬品の微生物試験は、一般試験法「4.05 微生物限度試験法」の「生菌数試験」及び「特定微生物試験」に準拠して行う。◆非無菌医薬品に対して生菌数試験及び特定微生物試験を実施するに当たっては、微生物管理計画を確立し、それを当該医薬品の品質保証システムの重要な一部として位置づけなければならない。また、試験実施者及び責任者は、微生物の取扱い技術、バイオセーフティ対策及びデータ解釈について専門知識を有していなければならない。◆

◆1. 定義

1.1 非無菌医薬品

日本薬局方の医薬品各条に記載されているもので無菌でないもの及び最終製品で無菌でないもの。

1.2 医薬品原料

原薬、添加剤を含む医薬品製造に用いるすべての物質。ただし、医薬品製造用水及びガス類は除く。

1.3 バイオバーデン

非無菌医薬品中に生存する微生物（細菌及び真菌）の数と種類。

1.4 処置基準値

直ちに調査を行い、必要に応じて是

容する可能性があり、その結果、当該医薬品の薬効を損ね、患者の健康に悪影響をもたらす危険性がある。そのため、医薬品製造者は非無菌医薬品の品質、安全性、有効性を確保するために、最終製剤、医薬品原料、直接の容器又は直接の包装の微生物汚染を可能な限り低く抑える責務がある。本指針は、非無菌医薬品及び医薬品原料中に存在する増殖能力を有する微生物（細菌及び真菌）の限度の目安を基準値として示したものである。対象微生物の生菌数試験法、特定微生物（大腸菌、サルモネラ、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌等）の検出法並びにその同定法は、「微生物限度試験法」に準拠して行う。非無菌医薬品に対して生菌数試験及び特定微生物試験を実施するに当たっては、微生物管理計画を確立し、それを当該医薬品の品質保証システムの重要な一部として位置づけなければならない。また、試験実施者及び責任者は、微生物の取扱い技術及びデータ解釈について専門知識を有していなければならない。

1. 定義

1.1 非無菌医薬品

日本薬局方の医薬品各条に記載されているもので無菌でないもの及び中間製品や最終製品で無菌でないもの。

1.2 医薬品原料

原薬、添加剤を含む医薬品製造に用いるすべての物質。ただし、医薬品製造用水及びガス類は除く。

1.3 バイオバーデン

非無菌医薬品中に生存する微生物（細菌及び真菌）の数と種類。

1.4 処置基準値

直ちに調査を行い、必要に応じて是

<p>正措置をとらなければならないバイオーバーデンに対して設定した基準値。</p> <p>1.5 警報基準値</p> <p>予知される問題点を早急に警告するものとして、直ちに是正措置をとる必要はないが、調査は行う必要があるバイオーバーデンに対して設定した基準値。</p> <p>1.6 品質保証システム</p> <p>品質管理を実施するために必要となる製造業者の組織構造（責任、権限及び相互関係）及び実施手順。</p> <p>2. 試験の適用除外</p> <p>生菌を有効成分とする非無菌医薬品には、通例、生菌数試験を適用しない。</p> <p>3. 試料の採取方法及び試験の実施頻度</p> <p>3.1 試料の採取方法</p> <p>一般に、非無菌医薬品や医薬品原料ロット中の微生物汚染は均一でない。偏りのある試料採取方法では、正確なバイオーバーデン値を推測できない場合もある。したがって、回顧的又は同時的バリデーションで得られたバイオーバーデンデータの解析に基づいて、非無菌医薬品又は医薬品原料ロットを代表できる採取方法を確立する必要がある。通例、同一製造番号の非無菌医薬品又は医薬品原料の任意に選択した異なる数箇所（少なくとも3箇所以上）から試料をほぼ同量ずつ採取し、それらを合わせたものを被験試料とする。</p> <p>また、清浄度管理環境下での試料採取が困難な場合には、採取環境や採取</p>	<p>正措置をとらなければならないバイオーバーデンに対して設定した基準値。</p> <p>1.5 警報基準値</p> <p>予知される問題点を早急に警告するものとして、直ちに是正措置をとる必要はないが、調査は行う必要があるバイオーバーデンに対して設定した基準値。</p> <p>1.6 品質保証システム</p> <p>品質管理を実施するために必要となる製造業者の組織構造（責任、権限及び相互関係）及び実施手順。</p> <p>2. 試験の適用除外</p> <p>抗菌活性を有する非無菌医薬品には、通例、生菌数試験及び特定微生物試験を適用しないが、適応菌種以外の微生物については試験を行う。生菌を有効成分とする非無菌医薬品には、通例、生菌数試験を適用しない。</p> <p>3. 試料の採取方法及び試験の実施頻度</p> <p>3.1 試料の採取方法</p> <p>一般に、非無菌医薬品や医薬品原料ロット中の微生物汚染は均一でない。偏りのある試料採取方法では、正確なバイオーバーデン値を推測できない場合もある。したがって、回顧的又は同時的バリデーションで得られたバイオーバーデンデータの解析に基づいて、非無菌医薬品又は医薬品原料ロットを代表できる採取方法を確立する必要がある。通例、同一製造番号の非無菌医薬品又は医薬品原料の任意に選択した異なる数箇所（少なくとも3箇所以上）から試料をほぼ同量ずつ採取し、それらを合わせたものを被験試料とする。</p> <p>また、清浄度管理環境下での試料採取が困難な場合には、採取環境や採取</p>	
--	--	--

器材に注意を払い、採取した試料のバイオバーデンが不注意による汚染によって影響されないようにしなければならない。乾燥又は非水性の非無菌医薬品や医薬品原料においては、採取試料中のバイオバーデンが変化しないことが確認されている場合、本試験を試料採取直後に行う必要はない。

3.2 試験の実施頻度

試験の実施頻度は、別に規定されている場合を除き、種々の要因を考慮して設定しなければならない。これらの要因には次のものがある。

- a) 非無菌医薬品の剤形（用法）
- b) 製造方法
- c) 製造頻度
- d) 医薬品原料の特性（天然物より製したもの、化学合成で製したものの等）
- e) ロットサイズ
- f) バイオバーデン値のばらつき（ロット間、季節変動等）
- g) バイオバーデンに影響を及ぼす変更事項（製造工程の変更、医薬品原料の入手先の変更、医薬品原料ロットの変更等）
- h) その他

医薬品の製造初期段階においては、医薬品原料や当該医薬品の微生物学的品質特性を把握するために、一般に高頻度に微生物限度試験を行う必要がある。しかし、回顧的又は同時的バリデーション等のデータを蓄積することによって、例えば、季節ごと、一定期間ごと、数ロットごと等、試験頻度を少なくすることができる。

器材に注意を払い、採取した試料のバイオバーデンが不注意による汚染によって影響されないようにしなければならない。乾燥又は非水性の非無菌医薬品や医薬品原料においては、採取試料中のバイオバーデンが変化しないことが確認されている場合、微生物限度試験を試料採取直後に行う必要はない。

3.2 試験の実施頻度

試験の実施頻度は、別に規定されている場合を除き、種々の要因を考慮して設定しなければならない。これらの要因には次のものがある。

- a) 非無菌医薬品の剤形（用法）
- b) 製造方法
- c) 製造頻度
- d) 医薬品原料の特性（天然物より製したもの、化学合成で製したものの等）
- e) ロットサイズ
- f) バイオバーデン値のばらつき（ロット間、季節変動等）
- g) バイオバーデンに影響を及ぼす変更事項（製造工程の変更、医薬品原料の入手先の変更、医薬品原料ロットの変更等）
- h) その他

医薬品の製造初期段階においては、医薬品原料や当該医薬品の微生物学的品質特性を把握するために、一般に高頻度に微生物限度試験を行う必要がある。しかし、回顧的又は同時的バリデーション等のデータを蓄積することによって、例えば、季節ごと、一定期間ごと、数ロットごと等、試験頻度を少なくすることができる。

4. 微生物管理計画書

非無菌医薬品に「4.05 微生物限度試験法」を適用する場合には、当該医薬品からの微生物の回収法、培養法、計測法の妥当性を検証した上で、次の事項を定めた微生物管理計画書を作成しなければならない。

- a) 試験対象医薬品名（品目名）
- b) 試料採取頻度及び試験実施頻度
- c) 試料の採取方法（採取者、採取量、採取環境等を含む）
- d) 採取試料の試験室への移動（試験実施までの保存条件を含む）
- 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) 微生物許容基準値（警報基準値、処置基準値）の設定
- j) 微生物許容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許容基準値

総好気性微生物数（Total Aerobic Microbial Count: TAMC）及び総真菌数（Total Combined Yeasts/Moulds Count: TYMC）に対する微生物許容基準値を設定する◆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

4. 微生物管理計画書

非無菌医薬品に「微生物限度試験法」を適用する場合には、当該医薬品からの微生物の回収法、培養法、計測法の妥当性を検証した上で、次の事項を定めた微生物管理計画書を作成しなければならない。

- a) 試験対象医薬品名（品目名）
- b) 試料採取頻度及び試験実施頻度
- c) 試料の採取方法（採取者、採取量、採取環境等を含む）
- d) 採取試料の試験室への移動（試験実施までの保存条件を含む）
- 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。

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許容基準値は、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ー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ーバーデン状態にある。

非無菌医薬品の製造に用いる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許容基準値の判定は、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、一般に低い微生物許容基準値が設定されている。◆

表2には、微生物許容基準値が設定されている製剤において存在してはならない特定微生物も示している。ただし、これら検出されてはならない特定微生物をすべて網羅しているわけではない。ある特定の製剤では原材料の特性や製造工程によっては、他の微生物に対する否定試験も必要である。

また、規定された試験では規定されたレベルでの有効な微生物測定ができない場合には、示された許容基準値に可能な限り近い検出限界を有することがバ

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ー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ー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を掲げているが、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、製品中での生存

<p>リデートされた試験方法を用いることができる。</p> <p>表 2 に挙げた微生物に加えて、検出すべき他の微生物の重要性は次のような見地によって評価される：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製品の用途：危険要素は投与経路（眼球，鼻，呼吸器官）によって異なる ・製品の性状：当該製品は微生物の発育を支持するのか，それとも十分な抗菌的活性を有するのか ・使用方法： ・使用者：新生児，幼児，衰弱した人に対するリスクも異なる ・免疫反応抑制剤：皮質ステロイドの使用 ・疾患，外傷，臓器損傷の有無 <p>必要に応じて，関連した要素のリスク評価は，微生物学を学び，微生物学的データの解釈について特別に訓練された職員によってなされる。</p> <p>原料に対するリスク評価はその原料が供される工程，最新の試験技術，要望される品質規格の原料であることを考慮に入れる。微生物許容基準値が規定されているときは，以下のように判定する。なお，微生物許容基準値は，個々の試験成績，又は繰り返し測定を行う場合には繰り返し測定値の平均値とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> － 101 CFU:最大許容値=20, － 102 CFU:最大許容値=200, － 103 CFU:最大許容値=2000, <p style="text-align: center;">以下同様。</p> <p>◆6. 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物許容基準値</p> <p>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，その他の</p>	<p>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であるので，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。</p> <p>6. 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物限度基準値</p> <p>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，その他の</p>	
--	--	--

<p>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、腸内細菌とその他のグラム陰性菌、大腸菌、サルモネラ及び黄色ブドウ球菌を掲げているが、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 <i>Bacillus cereus</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Burkholderia</i>, <i>Aspergillus</i> 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。◆</p>	<p>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、腸内細菌とその他のグラム陰性菌、大腸菌、サルモネラ及び黄色ブドウ球菌を掲げているが、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 <i>Bacillus cereus</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Burkholderia</i>, <i>Aspergillus</i> 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。</p>	
--	---	--

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	≦1000
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
腔内	≦100	≦50	大腸菌 黄色ブドウ球菌 Candida albicans
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	≦1000	≦100	特定せず
経口 (固形剤)	≦1000	≦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	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。

表1 非無菌医薬品原料の微生物学的品質に対する許容基準値

	総好気性微生物数 (CFU/g 又は CFU/mL)	総真菌数 (CFU/g 又は CFU/mL)
医薬品原	10 ³	10 ²

表2 非無菌製剤の微生物学的品質に対する許容基準値

投与経路	総好気性微生物数 (CFU/g 又は CFU/mL)	総真菌数 (CFU/g 又は CFU/mL)	特定微生物
経口(非水性製剤)	10 ³	10 ²	大腸菌存在せず(1 g 又は 1 mL)
経口(水性製剤)	10 ²	10 ¹	大腸菌存在せず(1 g 又は 1 mL)
直腸	10 ³	10 ²	—
口腔粘膜 歯肉 皮膚 鼻 耳	10 ²	10 ¹	黄色ブドウ球菌存在せず(1 g 又は 1 mL) 緑膿菌存在せず(1 g 又は 1 mL)
膣	10 ²	10 ¹	緑膿菌存在せず(1 g 又は 1 mL) 黄色ブドウ球菌存在せず(1 g 又は 1 mL) カンジダ・アルビカンス存在せず(1 g 又は 1 mL)
経皮吸収パッチ (粘着層及び支持材を含む 1 パッチに限定)	10 ²	10 ¹	黄色ブドウ球菌存在せず(1 パッチ) 緑膿菌存在せず(1 パッチ)
吸入 (噴霧用の液状製剤にはより厳しい要件が適用される)	10 ²	10 ¹	黄色ブドウ球菌存在せず(1 g 又は 1 mL) 緑膿菌存在せず(1 g 又は 1 mL) 胆汁酸抵抗性グラム陰性菌存在せず(1 g 又は 1 mL)

◆表3 生薬及び生薬を配合した製剤の微生物学的品質に対する許容基準値

微生物	カテゴリー1	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	※	※

※基準値は設けていない。◆