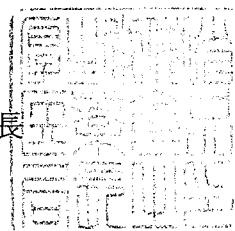




薬食発第 0331008 号  
平成 21 年 3 月 31 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長



### 第十五改正日本薬局方の一部改正等について

標記について、平成 21 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 190 号をもって、「日本薬局方の一部を改正する件」が別添 1 のとおり公布され、同日から適用されることとされたところであり、また、これに伴い、第十五改正日本薬局方（平成 18 年厚生労働省告示第 285 号。以下「薬局方」という。）の参考情報を別添 2 のとおり改正することとしたので、下記の事項に御留意の上、関係者に対する周知徹底及び指導に御配慮いただきたい。

#### 記

##### 第 1 薬局方の一部改正の要点について

今回の薬局方の一部改正は、日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方の三薬局方での国際調和に関連した事項等について、一般試験法等の見直しを行うものであり、その内容は、以下のとおりである。

###### 1. 一般試験法の改正

###### (1) 4.05 微生物限度試験法

クロストリジアの試料調製方法を変更するとともに、サルモネラ試験の XLD カンテン培地の鑑別特性の試験菌株として *E.coli* を削除する等の改正を行ったこと。

###### (2) 4.06 無菌試験法

培地使用期間のバリデーションの実施、市販粉末培地の性能試験の調製バッチごとの実施を規定する等の全面的な改正を行ったこと。

###### (3) 6.09 崩壊試験法

補助盤の溝の深さについて改正を行ったこと。

###### (4) 6.10 溶出試験法

回転バスケット及びパドル法による即放性製剤の試験液の液量について、記載の整備を行ったこと。

## 2. リュウコツの規格の改正及びリュウコツ末の新規収載に伴う改正

### (1) 生薬総則

リュウコツ末の新規収載に伴い、生薬総則を適用する生薬として、リュウコツ末を追加したこと。

### (2) 医薬品各条（生薬等）

エキス剤又は浸剤・煎剤に用いるリュウコツについて、ヒ素の試験方法及び規格値を追加したこと。また、(1)に伴い、リュウコツ末の規格を新規収載したこと。

## 第2 薬局方の参考情報について

次に掲げる参考情報について改正を行ったこと。

### 14. 第十五改正日本薬局方における国際調和

## 第3 その他

### 1. 参考情報の取扱い

参考情報は、医薬品の品質確保の上で必要な参考事項及び薬局方に収載された医薬品に関する参考となる試験法を記載したものであり、薬局方に収載された医薬品の適否の判断を示すものではないこと。

### 2. 経過措置について

本改正に伴い、平成22年9月30日までに承認事項一部変更承認申請等の必要な措置を行うよう指導すること。また、薬事法第50条（直接の容器等の記載事項）、第55条（販売、授与等の禁止）及び第56条（販売、製造等の禁止）に抵触することがないよう、遅滞なく本改正による改正後の基準に改めさせること。

- 地方公務員等共済組合法施行令第一  
第三十条の二の三第二項及び第三項  
の規定により総務大臣が定める率を  
定める件（同二〇三）
  - 地方公務員等共済組合法施行令第一  
十九条第三項の規定により地方公共  
団体が負担すべき金額に関する件の  
一部を改正する件（同二〇四）
  - 万国郵便条約の施行に伴う通常郵便  
に関する施行規則の件の一部を改正  
する件（同二〇五）
  - 立入検査を行う職員の身分を示す証  
明書を定める件（同二〇六）
  - 国が行う補助の対象となる緊急消防  
援助隊の施設の基準額の一部を改正  
する件（同二〇七）
  - 過疎地域自立促進特別措置法第三十  
三条第二項の規定により過疎地域と  
みなされる市町村の区域を公示する  
件（総務・農林水産・国土交通二）
  - 平成二十一年度分の予算について、  
財政法第三十四条の二第一項の規定  
に基づき、支出負担行為の実施計画  
につき財務大臣の承認を経なければ  
ならない経費を定める件  
(財務一〇一)
  - 関税暫定措置法第八条の四第一項の  
規定に基づき、平成二十一年度にお  
ける限度額等を定める件（同一〇二）
  - 関税暫定措置法第八条の四第一項の  
規定に基づき、特定特恵鉱工業产品  
等について、輸入額等が限度額等を  
超えることとなつた特定特恵鉱工業  
产品等及び月を告示する件  
(同一〇三)
  - 指定保税地域の指定を取り消す件  
(同一〇四)

○株式会社日本政策金融公庫法別表第一号の下欄の規定に基づく告示に関する件（財務・経済産業二）	一六
○平成二十一年度において司書及び司書補の講習を実施する件	一七
(文部科学五九)	一八
○学校環境衛生基準（同六〇）	一九
○学校給食実施基準（同六一）	二〇
○夜間学校給食実施基準（同六二）	二一
○特別支援学校の幼稚部及び高等部における学校給食実施基準（同六三）	二二
○学校給食衛生管理基準（同六四）	二三
○夜間学校給食衛生管理基準（同六五）	二四
○特別支援学校の幼稚部及び高等部における学校給食衛生管理基準	二五
(同六六)	二六
○在外教育施設の認定等に関する規定の一部を改正する件（同六七）	二七
○在外教育施設の認定を取消し及び認定の変更を承認した件（同六八）	二八
○統計法の規定により、旧専門学校令による専門学校と同等以上の学校として認定する件を廃止する件	二九
(同六九)	三〇
○大型廻処理施設放射能影響調査交付金交付規則の一部を改正する件（同七〇）	三一
○就学前の子どもに関する教育、保育等の総合的な提供の推進に関する法律第三条第一項第四号及び同条第二項第三号の規定に基づき、文部科学大臣と厚生労働大臣とが協議して定めた施設の設備及び運営に関する基準の一部を改正する件（文部科学・厚生労働一八七）	三二
○生物学的製剤基準の一部を改正する件（厚生労働一八七）	三三
○日本薬局方の一部を改正する件（同一九〇）	三四
○特定化学物質障害予防規則の規定に基づく厚生労働大臣が定める性能の一部を改正する件（同一九一）	三五
○作業環境測定法施行規則第五十四条第二号の規定に基づき厚生労働大臣の定める基準の一部を改正する件（同一九二）	三六
○作業環境測定士規程の一部を改正する件（同一九三）	三七
○作業環境評価基準の一部を改正する件（同一九四）	三八
○鉛中毒予防規則第三十二条第一項の厚生労働大臣が定める要件の一部を改正する件（同一九五）	三九
○特定化学物質障害予防規則第八条第一項の厚生労働大臣が定める要件の一部を改正する件（同一九六）	四〇
○石綿障害予防規則第十六条第一項第四号の厚生労働大臣が定める性能の一部を改正する件（同一九七）	四一
○石綿障害予防規則第十六条第一項第四号の厚生労働大臣が定める要件の一部を改正する件（同一九九）	四二
○中小企業退職金共済法第二十八条第一項の厚生労働大臣の定める率を定める件（同一〇一）	四三
○中小企業退職金共済法第三十条第二項第一号イの厚生労働大臣が定める率を定める件（同一〇二）	四四
○確定給付企業年金法附則第二十八条第三項第一号の厚生労働大臣が定める利率を定める件（同一〇三）	四五
○確定給付企業年金法附則第二十八条第三項第一号の厚生労働大臣が定める利率を定める件（同一〇四）	四五
○中小企業退職金共済法第二十八条第一項の厚生労働大臣の定める率を定める件（同一〇五）	四六
○確定給付企業年金法附則第二十八条第三項第一号の厚生労働大臣が定める利率を定める件（同一〇六）	四七
○平成二十一年度雇用施策実施方針の策定に関する指針（同一〇八）	四八
○補装具の種目、購入又は修理に要する費用の額の算定等に関する基準の一部を改正する件（同一〇九）	四九
○介護保険事業に係る保険給付の円滑な実施を確保するための基本的な指針の一部を改正する件（同一一〇）	五〇
○平成二十一年度における改正前の老人保健法による保険者の拠出金の額の算定に関する基準の一部を改正する件（同一一一）	五一
(以下次のページへ続く)	五二

官 報

概の内訳	介助されていない	21.2点	一部介助	9.9点	全介助	0点
金銭の管理	介助されていない	18.2点	一部介助	9.5点	全介助	0点
日常生活の運営決定	できる	22.5点	特別な場合を除いてできる	13.7点	日常的に困難	5.5点
会員登録	できない	6.1点	ときどきある	1.8点	ある	0点
団体会員への連絡取扱い	介助されていない	16.5点	見守り等	9.2点	一部介助	7.4点
簡単な調理	介助されていない	15.4点	見守り等	9.0点	一部介助	8.6点
					全介助	0点

注1. 調査結果に基づき、各項目のうち当てはまるものに係る点数を各群につき合計する。

○厚生労働省告示第百九十九号

薬事法（昭和三十五年法律第四百四十五号）第四十一条第一項の規定に基づき、日本薬局方（平成元年八月一日施行）による改正前（昭和三十五年法律第二百八十五号）の一部を次のように改正する。ただし、この告示による改正後の日本薬局方（以下「旧薬局方」という）に収められていない医薬品（この告示による改正後の日本薬局方（以下「新薬局方」という）に収められているものに限る。）であつて平成二十一年三月三十日（以下「基づき製造販売の承認を要しないものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等（平成六年厚生省告示第百四号）により製造販売の承認を要しない医薬品として指定されている医薬品を含む。）については、平成二十二年九月三十日までは、旧薬局方で定める基準（当該医薬品に関する部分に限る。）は新薬局方で定める基準とみなすことができる。

第十五改正日本薬局方生葉綿剤の船の条「リュウコツ」の次に「リュウコツ末」を定め、<sup>1</sup> 第十五改正日本本草局方一般試験法の部<sup>2</sup>、<sup>3</sup> 〇・〇5微生物限度試験法の条、「無菌製品の微生物試験：半定量試験の項中」、「4. 培地性能及び測定法の適合性」や「4. 培地性能、測定法の適合性及び陰性对照」を改め、回復<sup>4</sup>。<sup>5</sup> 錠性状記載の項中「代わりに」の次に「使用した」や「ならない」の次に「微生物の発育が認められた場合には、原因調査が必要である。また、陰性对照試験は、<sup>6</sup> に記載の製品の試験においても実施する。」を追加。回復<sup>7</sup>。無菌製品の微生物試験：特定微生物に対する試験<sup>8</sup>。問合<sup>9</sup>。なお、三葉局方で翻訳されていない部分は「～～で翻むことより示す。」を削り、「3. 培地の性能試験及び試験の適合性」や「3. 培地性能、試験法の適合性及び陰性对照」を改め、回復<sup>10</sup>。微生物の発育が認められた場合には、原因調査が必要である。陰性对照試験は、<sup>11</sup> に記載の製品の試験においても実施する。」を追加。<sup>12</sup> また、陰性对照試験は、<sup>13</sup> に記載の製品の試験においても実施する。」を追加。回復<sup>14</sup>。<sup>15</sup> 調剤及び局裁理規の項を次のものと改め。

4.6.1 試料調製及び加熱処理  
被験品を2g又は2mL以上探り、「生菌数試験」に記載したように10倍希釈試料液(最低20mL以上)を調製する。調製した試料液を少なくとも10mLずつ2本の容器に分注し、1本は80°Cで10分間加熱後、速やかに冷却し、他の1本は加熱しない。

第十五回出典本標準方一微生物試験法の詰め、〇・〇微生物限度試験法の条は、非無菌製品の微生物試験：特定微生物試験の項4、6、8、選択培養の項を次のものと改め。

厚生労働大臣  
外

XLD (キシロース・リジン・テソキシコール) カンテン培地	発育促進及び Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium ATCC 13331 Salmonella enterica subsp. enterica serovar Abony
培十日洛当田水槽観察一盤試験法の結果	○○ 黒園試験法の結果次の如く落成。
4.06 無菌試験法	本試験法は、三葉局方での調和合意に基づき規定した試験法である。
無菌試験法は、無菌であること求められている原薬又は製剤に適用される。本試験に適合する結果を得られても、それは単に本試験条件下調べた検体中に汚染微生物が検出されなかつたことを示しているだけである。	無菌試験は無菌条件下で行われる。このため、試験環境は無菌試験の実施に適したものでなければならぬ。污染を避けるためにとられる予防措置は、本試験で検出されるべきいかななる微生物にも影響を与えてはならない。作業区域の適切な環境モニタリング及び適切な汚染防止措置の実施によつて、本試験の実施状態が適切であることを定期的に監視する。
2. 培地及び培養温度	
2.1 一般要件	
培地は、次のように調整するか、又は培地性能試験に適合する場合は同様の市販培地も使用できる。無菌試験用として適している培地は次のとおりである。液状オグリコール酸培地は、嫌気性細菌の培養を主目的としているが、好気性細菌も検出できる。ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地は、好気性細菌の培養に適している。	

1. 微生物汚染に対する予防措置  
無菌試験は無菌条件下で行われなければならない、汚染を避けるためにとて本試験の実施状態が適切である。
2. 培地及び培養温度  
培地は、次のように調製する。  
無菌試験用として適している培地を主目的としているが、好気性細菌及び厌気性細菌の培養に適している。
- 2.1 一般要件
- 2.2 培地及び培養温度

- |  |          |   |
|--|----------|---|
| XLD (キシロース・リジン・テノキシコール酸) カンテン培地          | 発育促進及び鑑別 | <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Typhimurium</i> Atta<br><i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Abony</i> |
| 第十五回 日本農業試験場一般試験法の総合 第四〇 黒圈試験法の条を次の如く改め。 |          |   |

本試験法は、三葉局方での調和合意に基づき規定した試験法である。  
無菌試験法は、無菌であること求められている原薬又は製剤に適用される。本試験に適合する結果が得られても、それは単に本試験条件下で調べた箇所中に汚染微生物が検出されなかつたことを示しているだけである。

1. 微生物汚染に対する予防措置  
無菌試験は無菌条件下で行われね  
ならない。汚染を避けるためにと

- 影響を与えてはならない、作業区域の適切な環境モニタリング及び適切な汚染防止措置の実施によつて、本試験の実施状態が適切であることを定期的に監視する。

2. 培地及び培養温度

2.1. 一般要件

培地は、次のように調製するか、又は培地性能試験に適合する場合は同等の市販培地も使用できる。無菌試験用として適している培地は次のとおりである。液状チオグリコール酸培地は、嫌気性細菌の培養を主目的としているが、好気性細菌も検出できる。ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地は、真菌及び好気性細菌の培養に適している。

2.2. 液状チオグリコール酸培地

液状チオグリコール酸培地

4.6.2 選択培養  
それから10mL又は被験製品1g若しくは1mL相当量を3.4.で決定した適量の強化クロストリニア培地に接種し、嫌気的条件下で30~35°Cで48時間培養する。培養後、コロンビアカンテン培地に接種し、*Escherichia coli* ATCC25922を用いて確認する。

(号) 67 第外(号)

昭 31 月 3 年 21 成平 241

カゼイン製ペプトン 15.0g  
チオグリコール酸ナトリウム 0.5g  
又はチオグリコール酸 0.3mL  
レザスリン溶液 (1→1000), 用時調製  
水 1000mL

(滅菌後のpH7.1±0.2)

1-シスチン, カンテン, 塩化ナトリウム, ブドウ糖, 酵母エキス (水溶性) 及びカゼイン製ペプトンを水と混合し, 加熱して溶かした後, チオグリコール酸ナトリウム又はチオグリコール酸を加えて溶かし, 必要ならば水酸化ナトリウム試液を加え, 滅菌後のpHが7.1±0.2になるように調整する。必要ならば, 溶液を煮沸しないよう加熱し, 溫かいうちに温らせたる紙を用いてろ過する。レザスリン溶液 (1→1000) を加え, よく混和した後, 培養終了時に培地の淡赤色部分が上部1/2以下にとどまるような表面積と深さの比をもつ容器に所定量ずつ分注し, バリデートされた条件下で滅菌する。培地を保存する必要がある場合にはあらかじめ密閉容器に入れて滅菌し, 2~25°Cで保存する。培地がその上部1/3を超えて淡赤色となった場合は, その淡赤色が消失するまで培地容器を水浴中又は流通蒸気中で加熱し, 容器中への汚染空気の侵入を防ぎながら急速に冷却することで1回だけ使用できる。バリデートされた期間を超えて, 保存した培地を使用してはならない。

液状チオグリコール酸培地は, 30~35°Cで培養する。メンブランフィルター法を適用できない水銀系の防腐剤を含む製品に対しては, 培地性能試験に適合するなら, ソイビーン・カゼイン・ダイジエスト培地の代わりに液状チオグリコール酸培地を用い, 20~25°Cで培養することができる。カントンとレザスリン溶液 (1→1000) を除き, 液状チオグリコール酸培地と同じ成分为調製し, バリデートされた条件下で滅菌する。滅菌後のpHが7.1±0.2になるよう調整し, 使用直前に水浴中で加熱する。変法チオグリコール酸培地は無氣条件下で30~35°Cで培養する。

2.3. ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地  
ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地  
カゼイン型ペプトン 17.0g  
ダイズ製ペプトン 3.0g  
塩化ナトリウム 5.0g  
リン酸水素二カリウム 2.5g  
ブドウ糖 (一水和物/無水) 2.5/2.3g  
水 1000mL

(滅菌後のpH7.3±0.2)

全成分を水に溶かし, 若干加温して溶液にする。溶液を室温に冷却し, 必要ならばろ過をし, 適当な容器に所定量ずつ分注し, バリデートされた条件下で滅菌する。直ちに使用しない場合は, あらかじめ密閉容器に入れて滅菌し, 2~25°Cで保存する。バリデートされた期間を超えて保存した培地を使用してはならない。

3. 培地の適合性  
培地は, 次の試験に適合すること。この試験は, 製品の無菌試験実施前に, 又は並行して行うことが可能である。  
培地の一部を14日間培養するとき, 微生物の増殖を認めない。  
好気性菌, 嫌気性菌及び真菌に対する培地性能試験  
市販液体培地及び粉末培地又は各成分から調製した培地の各バッチについて試験を行うこと。適切な微生物株を表4-06-1に示す。

液状チオグリコール酸培地には, 次に示す少數 (100CFU以下) の微生物を接種する。それぞれの微生物に対しては別々の培地容器を用いる。

*Clostridium sporogenes**Pseudomonas aeruginosa**Staphylococcus aureus**Aspergillus niger**Bacillus subtilis**Candida albicans**Saccharomyces cerevisiae**Bacillus substis**Pseudomonas aeruginosa**Clostridium sporogenes**Aspergillus niger**Candida albicans**Candida albicans**Aspergillus niger**Aspergillus niger*

好気性細菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6533, NRC 13276, CIP 4, 83, NCYC 10788, NCIMB 9518
嫌気性細菌 <i>Bacillus substis</i>	ATCC 6633, NRC 3134, CIP 52, 62, NCIMB 8054
	ATCC 9027, NRC 13275, NCIMB 8626, CIP 82, 118
嫌気性細菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
真菌 <i>Candida albicans</i>	ATCC 10231, NRC 1594, IP 48, 72, NCYC 3179
	ATCC 19404, CIP 79, 3, NCYC 532又はATCC 11437, NERC 14203
	ATCC 16404, NRC 9455, IP 1431, 83, IMI 149007

4. 手法の適合性試験  
次に述べる変更点以外は, 5. 製品の無菌試験の項に示した方法と, 勘察に同じ方法で試験を行いう。

メンブランフィルター法  
試験に供された容器の内容物をろ過した後, 最終回の洗浄液に試験用菌株を100CFU以下加えたものをろ過する。

直接法  
試験に供された容器の内容物を培地に加えた後, 試験用菌株100CFU以下をその培地に接種する。どちらの接種方法においても、「好気性菌, 嫌気性菌及び真菌に対する培地性能試験」の項目で示した菌株を用いる。陽性对照として培地性能試験を行う。培地を含むすべての容器は規定の温度で最長5日間培養する。

培養後, 陽性对照に匹敵する肉眼的に明瞭な増殖が得られれば, 被検製品は本試験条件下で抗菌活性を持たないか, 又は抗菌活性が十分に除去されたものとみなす。当該手法は適切であり, 試験条件を変更する必要はない。

被検製品の存在下で陽性对照に匹敵する肉眼的に明瞭な増殖が得られないれば, 被検製品は当該試験条件下では十分除去できない抗菌活性を有している。この場合, 抗菌活性を除去するために条件を変えて手法の適合性試験を繰り返す。

手法の適合性試験を行うのは, 新しい製品に無菌試験を行う場合及び試験の実施条件に変更がある場合である。

手法の適合性試験は被検製品の無菌試験と同時に行うこともできる。

## 5. 品の無菌試験

## 5.1. 一般要件

See 10

5.1. 一般要件  
試験はメンブランフィルター法又は直接法によつて行われる。試験には適切な陰性対照を置くこと。メンブランフィルター法は、ろ過可能な製品に適用する。例えば、ろ過可能な水性、アルコール性又は油性の製品及び本試験条件下で抗菌力を有しない水性又は油性の溶剤に混和若しくは溶解する製品

に對して用ひる。

5.2. メンブランフィルター法  
メンブランフィルターは、微生物の捕集効率が確立されている公称孔径が0.45μm以下のものを用いる。例えば、水溶性、油性又は低濃度のアルコール性溶液にはセルロースナイトフィルターを用い、高濃度のアルコール性溶液にはセルロースアセテートフィルターを用いる。抗生素質のような医薬品には、別途適切なフィルターが必要な場合もある。

次に示す手法は、直徑約50mmのメンブランフィルターの使用を想定している。もし異なる直徑のフィルターを用いる場合には、希釈及び洗浄液の容量はそれに応じて調製すべきである。ろ過器やメンブランフィルターは適切な方法で滅菌する。ろ過装置は、無菌条件下で接種培液を導入・ろ過でき、

**水性被剝** ブランフィルターの無菌的取りはずしと培地への移植ができるか、又はろ過器そのものに培地を加えて培養するのに適するように設計されていなければならぬ。

1g/Lの肉製又はカゼイン・ペプトン溶液(pH7.1±0.2)のような無菌希釈液の少量をろ過器中のメンブランフィルター上に注ぎろ過する。希釈液には、例えば抗生物質が試験対象の場合には、適切な中和剤や不活性剤を加えることができる。

試験すべき容器の内容物を必要なら手法の適合性試験で選んだ無菌希釈液の量で希釈後、表4-06-1

過する。当該製品が抗菌活性を有している場合には、手法の適合性試験で用いた無菌希釈液の量でノンブランフィルターを3回以上流す。手法の適合性試験において抗菌活性を十分に除去できないことが立証されていても、メンブランフィルター当たり100mLの洗浄液で5回を超えては洗浄しないこと。メンブランフィルターをろ過器から外し、半分に切断するか、あらかじめ試料溶液を二等分にし、それぞれにつき同一のろ過操作を行うことによって得られた2枚のメンブランフィルターをそのまま培地に入れる。各培地の量は、手法の適合性試験で確立した量を用いる。又はメンブランフィルターを接着したろ過器内に試料溶液を二等分にろ過後、それぞれの培地を加える。培地を14日間以降示した量より少くならぬように、1枚又は2枚のメンブラン上に移し、膜上に示す。

**水溶性固形剤**  
各筋肉に対し、表4-16-2に規定する量以上を用いる。添付の溶剤、注射用水、生理食塩液又は1g/L肉製若しくはカゼイン製ペプトン中性溶液のような適切な溶剤に溶解し、選んだ溶剤に適したメンブランフィルター用いて「水性液剤」の項に示したように試験を行う。

各培地に対し、表4-06-2に規定する量以上を用いる。粘度の低い油及び油性液剤は、希釈せずに直接使用されたミリスチノ酸イソプロピルのような適切な無菌溶剤で希釈できる。油が自重によりメンブランフィルターに浸透した後、徐々に加圧又は吸引することによって過濾する。手法の適合性試験で過剰であることが証明されている濃度の適切な乳化剤（例えば10 g/Lボリソルベート80）を含む1 g/Lの肉製又はカゼイン型ペプトン中性溶液のような適切な無菌溶液を用い、メンブランフィルター当面約10.0mlずつで少なくとも3回洗浄する。「水性波剤」の項に示したようにメンブランフィルターを培地に移す、又はろ過器に培地を加え、同じ温度で同じ期間培養する。

表4. 06-2 各培地当たりの最少試料採取量

容器の内容量	他に規定されていない限りそれぞれの倍量に接種する最少量
液剤 1mL未満 1mL以上40mL以下 40mL超100mL以下 100mL超	全量 半量 20mL 10% 1mL ただし1mL以上 ただし20mL以上 ただし20mL以上
抗生素質の液剤	
懸濁又は乳化して用いる非水溶性医薬品、クリーム又は軟膏剤	200mg以上
固形剤 半量 50mg未満 50mg以上300mg未満 300mg以上5g以下 5g超	全量 たゞし50mg以上 150mg 500mg

5.3. 直接法  
別に規定するほか、表4.06—2に示す量の製品を、その容積が培地容積の10%を超えないように培地に直接種する。被験製品が抗酸活性を有する場合は、適切な中和剤で中和した後に、又は十分な量の培地で希釈することによって試験を行う。大容量の製品を使用する必要があるとき、接觸による希釈影響を考慮に入れて高濃度の培地を用いる方が好ましい場合もある。適切な場合は、高濃度培地

油性液剤  
手法の適合性試験において適切であることが証明された適切な乳化剤を適切な濃度に加えた(例えは10g/Lポリソルベート80) 培地を用いる。

軟膏剤及びクリーム  
1 g./L. 肉製又はカゼイン型ペプトン中性浴液のよう適切な無菌希釈液中で、選択された乳化剤で乳化することにより約1:10に希釈する。この希釈物を乳化剤を含まない培地に移植する。接種した培地は14時間以上培養する。培養を培養期間中に数回観察する。油性製品を含む培養は毎日繰りやかに振る。ただし、嫌気性菌の検出のために液状チオグリコール酸培地を用いている場合は、嫌気条件を維持するために振とうや混合は最小限に保つ。

6. 觀察と結果の判定  
培養期間中及び最終日に、培地に肉眼的な微生物の増殖があるかどうかを調べる。被検材料が培地を潤滑させ、微生物増殖の有無を肉眼的に容易に判定できない場合には、培養開始から14日後に当該培地の一部（1mL以上）を同じ培地の新たな容器に移し、元の培地と移植した培地の両方を4日間以上培養する。

微生物の増殖が観察されない場合は、被検製品は無菌試験に適合する。微生物の増殖が観察された場合は、当該被検製品に無関係な原因により試験が無効であったことを明確に証明できなければ、被検製品は無菌試験に適合しない。以下の条件のうち一つ以上を満たした場合のみ当該試験は無効と考

- a) 無菌試験施設の微生物学的モニタリングデータに問題が認められた場合  
b) 無菌試験中に用いた試験方法を調査した結果、問題が認められた場合  
c) 慢性炎症中に微生物の増殖が認められた場合  
d) 当該無菌試験から分離された微生物の同定後、この菌種の増殖が無菌試験実施中に用いた材料及び手技又はそのいずれかに問題があると明らかに判断される場合。  
試験が無効であることが判明したら、初回試験と同じ数の容器を用いて再試験を行う。再試験における

試験が無効であることが判明したら、初回試験と同じ数の容器を用いて再試験を行う。再試験において微生物の増殖が観察されない場合は、被検製品は無菌試験に適合する。再試験において微生物の増殖が観察されたり混合されたりした場合は、被検製品は無菌試験に適合しない。

増強が観察された場合には、被検製品は無菌試験に適合しない。  
7. 無菌試験への適合が要求される注射剤及び眼瞼膏剤、点眼剤等の非注射剤への試験の適用

4. メンブランフィルターを用いる場合は、可能な限り容器内の全量を用いる。ただし、表4.06-2に示す量以上を用いる。必要なならば1 g/L肉製又はカゼイン製ペプトン中性溶液のようないわゆる「ドロップ」を加え、必要に応じて水を加えて1 Lに満たす。

適切な無菌溶液で約100mLに規定する量を用いる。被検製品の同じ直接法を用いる場合は、他に規定されていなければ表4-06-2に示す量を用いる。

直接法を用いる場合は、他に規定されていなければ、同一の容器で用ひる。試料について細菌及び真菌に対する無菌試験を行う。1容器中の内容物が何試験を行うのに不十分な場合は、異なる培地に接種するのに2容器以上の内容物を用いる。

8. 場合は、異なる着地に接種するのに 3 管器以上の内容物を用いる。  
 最少供試個数  
 最少供試個数は、ロット当たりの製造個数に応じて、表4-06—3 に示す個数を用いる。

アーティストの才能を引き出すための最良の方法

ロット当たりの製造個数*	他の規定されていない限り、それぞれの階級当たりの減少供試個数
注射剤 100容器以下 101容器以上500容器以下 501容器以上	10%又は4容器のうち多い方 10容器 2%又は20容器（大量量製剤の場合は、10容器）のうち少ない方
眼軟膏剤・点眼剤等の非注射剤 200容器以下 201容器以上 単回使用製品の場合は、上欄の注射剤についての規定を適用する	5%又は2容器のうち多い方 10容器
固形バルク製品 4容器以下 5容器以上50容器以下 51容器以上	各容器 20%又は4容器のうち多い方 2%又は10容器のうち多い方

表4. 06—3 最少供試個數

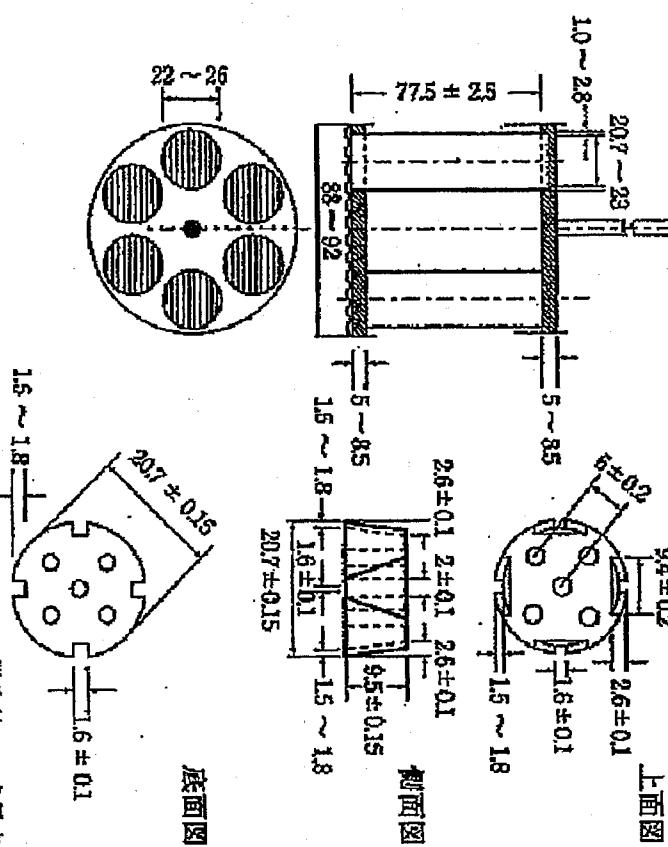


図6.09-1 崩壊試験装置

第十回出日本舞風一一般試験法を題す。→「純田試験法の誤解性の原因は、ベケラント液及びペニシルの両子「試験液：規定された試験液を用いる。」や「試験液：適切な試験液を用いる。規定された波長は、20～25°Cでの計量値に相当する。」上記を。

標示する。本標識は本標識の名前を記す。本品は大型の哺乳動物の化石化した骨で、主として炭酸カルシウムからなる。本品のうち、エキス剤又は浸剤・煎剤に用いるものについては、その旨を表示する。  
第十回 活血化瘀方標識品名等の部に記載する本標識の骨を次の如く表示する。  
(2) ヒ素 (1.1.1) 本品の粉末0.20gをとり、第2法により検液を調製し、試験を行う (10ppm以下)。なお、エキス剤又は浸剤・煎剤に用いる旨を表示するものについての操作法及び限度値は次のとおり。

りとする。本品の粉末4.0gを遠心沈殿管にとり、水30mLを加えて、水浴中で時々振り混ぜながら、液量が約15mLになるまで加熱する。冷後、遠心分離し、上澄液を検液とし、試験を行う(0.5ppm以下)。

第十五改正日本薬局方医薬品名録の添付用紙の次の二条を加へる。

リュウコツ末

Powdered Longum

FOSSILIA OSSIS MASTODI PULVERATUM

骨粉

本品は「リュウコツ」を粉末したものである。

生薬の性状 本品は淡灰白色～淡灰褐色を呈し、におい及び味はない。

確認試験

- (1) 本品0.1gに硫酸5mLを加え、加温して溶かし、セモリナデン酸六アンモニウム試液を加えるとき、黄色の沈殿を生じる。  
(2) 本品0.5gを希塩酸0.5mLに溶かすとき、ガスを発生し、わずかに淡褐色を帯びるやや混濁した液となる。このガスを水酸化カルシウム試液に通じると、白色の沈殿を生じる。  
(3) (2)で得た混濁液は特異なにおいを有する。この液をろ過し、アンモニア試液で中和した液はカルシウム塩の定性反応 (1.09) の(1), (2)及び(3)を呈する。

純度試験

- (1) 重金属 (1.07) 本品2.0gに水5mLを加えて振り混ぜた後、徐々に塩酸6mLを加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物を水50mLに溶かし、ろ過する。ろ液5mLに希酢酸2mL、アンモニア試液1滴及び水を加えて50mLとする。これを検液とし、試験を行う。比較液は硫酸3mLを水浴上で蒸発乾固し、希酢酸2mL、鉛標準液2.0mL及び水を加えて50mLとする (20ppm以下)。

- (2) ヒ素 (1.17) 本品0.20gをとり、第2法により検液を調製し、試験を行う (10ppm以下)。

○厚生労働省告示第百九十一号

○厚生労働省告示第百九十一号 (昭和四十七年労働省令第十九号) 第七条第一項第五項の規定に基き、特定化學物質障害予防規則 (昭和五十年労働省令第十九号) 第七条第一項第五項の規定に基き、特定化學物質障害予防規則の規定に基いて厚生労働大臣が定める性能 (昭和五十年労働省告示第七十五号) の一部を次のよう改正し、平成二十一年七月一日から適用する。ただし、本則第一号の次に一項を加える改正規定及び同表バーナークロロルベンゼンの項の次に一項を加える改正規定は、同年四月一日から適用する。

平成二十一年三月三十日 厚生労働大臣 勅諭 要

本則第一号中「28」を「から28まで」、「第十八号」を「から第十八号まで」に改め、同号の表塩素化ヒドロキシル (別名PCB) の項中「O・五ミリグラム」を「O・O-ヒドロキシル」に改め、同表アクリロヒトリルの項中「四五ミリグラム又は1立方センチメートル」を「1立方センチメートル」に改め、同表塩素の項中「三ミリグラム又は1立方センチメートル」を「1立方センチメートル」に改め、同表クロム酸及びその塩の項中「O・ミリグラム」を「クロムヒドロキシル」に改め、同表五酸化バナジウムの項値の欄を次のように改め。

バナジウムとして〇・〇1ミリグラム

本則第一号の表塩化鉱素の項を削り、同表シアン化カリウムの項中「五ミリグラム又は1立方センチメートル」を「1立方センチメートル」に改め、同表シアン化水素の項中「一ミリグラム又は1立方センチメートル」を「シアンヒドロキシル」に改め、同表臭化メチルの項中「六〇ミリグラム又は1立方センチメートル」を「1立方センチメートル」に改め、同表重クロム酸及びその塩の項中「クロムヒドロキシル」を「水銀として〇・〇1ミリグラム」に改め、同表トリアクルム又は「1立方センチメートル」の項中「O・Oヒドロキシル」を「1立方センチメートル」に改め、同項の次に次のよう加える。

ニッケル化合物 (ニッケルカルボニルを除く) 粒状の物に限る)	ニッケルとして〇・ミリグラム
------------------------------------	----------------

本則第一号の表塩化水素の項中「一ミリグラム又は1立方センチメートル」を「五立方センチメートル」に改め、同表ベニゼンの項中「二ミリグラム又は1立方センチメートル」を「立方センチメートル」に改め、同表マントン及びその化合物 (塩基性酸化マンガンを除く) の項中「五ミリグラム」を「マントンとして〇・二ミリグラム」に改め、同表塩化メチルの項中「一八ミリグラム又は五立方センチメートル」を「1立方センチメートル」に改め、同表硫酸化水素の項中「一五ミリグラム又は1立方センチメートル」を「五立方センチメートル」に改め、同表硫酸ジメチルの項中「五ミリグラム又は1立方センチメートル」を「一立方センチメートル」に改め。

砒素及びその化合物 (アルシン及び砒化ガリウムを除く)	砒素として〇・〇〇1ミリグラム
-----------------------------	-----------------

本則第一号の表塩化水素の項中「一ミリグラム又は1立方センチメートル」を「五立方センチメートル」に改め、同表ベニゼンの項中「二ミリグラム又は1立方センチメートル」を「立方センチメートル」に改め、同表マントン及びその化合物 (塩基性酸化マンガンを除く) の項中「五ミリグラム」を「マントンとして〇・二ミリグラム」に改め、同表塩化メチルの項中「一八ミリグラム又は五立方センチメートル」を「1立方センチメートル」に改め、同表硫酸化水素の項中「一五ミリグラム又は1立方センチメートル」を「五立方センチメートル」に改め、同表硫酸ジメチルの項中「五ミリグラム又は1立方センチメートル」を「一立方センチメートル」に改め。

○厚生労働省告示第百九十一号

○厚生労働省告示第百九十一号 (昭和五十年労働省令第十九号) 第五十四条第一項の規定に基き、厚生労働大臣の定める基準 (昭和五十一年労働省告示第十九号) の一部を次のよう改正し、平成二十一年四月一日から適用する。

平成二十一年三月三十日 厚生労働大臣 勅諭 要

本則第一号の表作業環境測定法施行規則別表第三号の作業場の項及び作業環境測定法施行規則別表第五号の作業場の項中「又は」を「若しくは」に改め、「測定機器」の下に「又はこれと同等以上」の性能を有する測定機器」を加える。

○厚生労働省告示第百九十一号

○作業環境測定法施行規則 (昭和五十一年労働省告示第十六号) の一部を次のよう改正し、平成二十一年四月一日から適用する。

平成二十一年三月三十日 厚生労働大臣 勅諭 要

本則第一項の表別表第一号の作業場の作業環境について行う分析の技術の項中「けい光光度分析方法」を「螢光光度分析方法」に改め、同表別表第二号の作業場の作業環境について行う分析の技術の項中「けい光光度分析方法」を「螢光光度分析方法」に改め、「15」を削り、「22」の下に「23の2、27の2」を加え、同表別表第四号の作業場の作業環境について行う分析の技術の項中「15」を削り、「23」の下に「23の2、27の2」を加える。

第三条第一項の表別表第一号の作業場の作業環境について行う分析の実務の項中「けい光光度分析方法」を「螢光光度分析方法」に改め、同表別表第二号の作業場の作業環境について行う分析の実務の項中「けい光光度分析方法」を「螢光光度分析方法」に改め、同表別表第三号の作業場の作業環境について行う分析の実務の項中「15」を削り、「23」の下に「23の2、27の2」を加える。

○厚生労働省告示第百九十四号

○厚生労働省告示第百九十四号 (昭和五十一年労働省告示第四十六号) の一部を次のよう改正し、平成二十一年四月一日から適用する。ただし、別表第一の改正規定 (同表三酸化鉱素の項を削る部分、同表トリアクルムジンシニアートの項の次に一項を加える部分及び同表バーナークロロルベンゼンの項の次に一項を加える部分を除く) 及び別表第一の改正規定は、同年七月一日から適用する。

平成二十一年三月三十日 厚生労働大臣 勅諭 要

○厚生労働省告示第百九十四号 (昭和五十一年労働省告示第四十六号) の一部を次のよう改正し、平成二十一年四月一日から適用する。ただし、別表第一の改正規定 (同表三酸化鉱素の項を削る部分、同表トリアクルムジンシニアートの項の次に一項を加える部分及び同表バーナークロロルベンゼンの項の次に一項を加える部分を除く) 及び別表第一の改正規定は、同年七月一日から適用する。

厚生労働大臣 勅諭 要

別添2

参考情報 14. 第十五改正日本薬局方における国際調和の条 4. 05 微生物限度試験法の項及び同条 4. 06 無菌試験法の項を次のように改める。

調和年月：2008 年 6 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方(日本薬局方の一部を改正する件(平成 21 年厚生労働省告示●号)による改正)	備 考
<p><b>Microbiological Examination of Non-sterile Products:</b></p> <p><b>Microbial Enumeration Tests</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1 Introduction</li><li>2 General procedures</li><li>3 Enumeration methods</li><li>4 Growth promotion test, suitability of the counting method and negative controls<ul style="list-style-type: none"><li>4-1 General considerations</li><li>4-2 Preparation of test strains</li><li>4-3 Negative control</li><li>4-4 Growth promotion of the media</li><li>4-5 Suitability of the counting method in the presence of product</li><li>4-6 Results and interpretation</li></ul></li><li>5 Testing of products<ul style="list-style-type: none"><li>5-1 Amount used for the test</li><li>5-2 Examination of the product</li><li>5-3 Interpretation of the results</li></ul></li></ul>	<p><b>4.05 微生物限度試験法</b></p> <p><b>I. 非無菌製品の微生物学的試験：</b></p> <p><b>生菌数試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1. 序文</li><li>2. 基本手順</li><li>3. 生菌数測定法</li><li>4. 培地性能, 測定法の適合性及び陰性対照<ul style="list-style-type: none"><li>4.1. 一般要件</li><li>4.2. 試験菌の調製</li><li>4.3. 陰性対照</li><li>4.4. 培地性能</li><li>4.5. 製品存在下での測定法の適合性</li></ul></li><li>4.6. 結果及び判定</li></ul> <p><b>5. 製品の試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>5.1. 試験量</li><li>5.2. 製品の試験</li><li>5.3. 結果の判定</li></ul>	
<p><b>Microbiological Examination of Non-sterile Products:</b></p> <p><b>Test for Specified Micro-organisms</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1 Introduction</li><li>2 General procedures</li></ul>	<p><b>II. 非無菌製品の微生物学的試験：</b></p> <p><b>特定微生物試験</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1. 序文</li><li>2. 基本手順</li></ul>	

3 Growth promoting and inhibitory properties of the media, suitability of the test and negative control	3. 培地性能、試験法の適合性及び陰性対照
3-1 Preparation of test strains	3.1. 試験菌の調製
3-2 Negative control	3.2. 陰性対照
3-3 Growth promotion and inhibitory properties of the media	3.3. 培地の性能試験
3-4 Suitability of the test method	3.4. 試験法の適合性
4 Testing of products	4. 製品の試験
4-1 Bile-tolerant gram-negative bacteria	4.1. 胆汁酸抵抗性グラム陰性菌
4-2 <i>Escherichia coli</i>	4.2. 大腸菌
4-3 <i>Salmonella</i>	4.3. サルモネラ
4-4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.4. 緑膿菌
4-5 <i>Staphylococcus aureus</i>	4.5. 黄色ブドウ球菌
4-6 <i>Clostridia</i>	4.6. クロストリジア
4-7 <i>Candida albicans</i>	4.7. カンジダ・アルビカンス
5 Recommended solutions and culture media	5. 推奨される溶液及び培地

調和年月：2007年10月(Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方(日本薬局方の一部を改正する件(平成21年厚生労働省告示●●号)による改正)	備考
<p><b>Sterility</b> (Introduction)</p> <p>Precautions against microbial contamination</p> <p>Culture media and incubation temperatures</p> <p>Media for the test may be prepared as described below, or equivalent commercial media may be used provided that they comply with the growth promotion test</p> <p>Fluid thioglycollate medium</p> <p>Soya-bean casein digest medium</p> <p>The media used comply with the following tests, carried out before or in parallel with the test on the product to be examined</p> <p>Sterility</p>	<p><b>4.06 無菌試験法</b> (前書き)</p> <p>1. 微生物汚染に対する予防措置</p> <p>2. 培地及び培養温度</p> <p>2.1. 一般要件</p> <p>2.2. 液状チオグリコール酸培地</p> <p>2.3. ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地</p> <p>3. 培地の適合性</p> <p>無菌性</p>	

Growth promotion test of aerobes, anaerobes and fungi	好気性菌, 嫌気性菌及び真菌に対する培地 性能試験	
Method suitability test	4. 手法の適合性試験	
Membrane filtration	メンブランフィルター法	
Direct inoculation	直接法	
Test for sterility of the product to be examined  The test may be carried out using the technique of membrane filtration or by direct inoculation of the culture media with the product to be examined.	5. 製品の無菌試験	
Membrane filtration	5.1. 一般要件	
Aqueous solutions	5.2. メンブランフィルター法	
Soluble solids	水性液剤	
Oils and oily solutions	水溶性固形剤	
Ointments and creams	油及び油性液剤	
Direct inoculation of the culture medium	軟膏剤及びクリーム	
Oily liquids	5.3. 直接法	
Ointments and creams	油性液剤	
Catgut and other surgical sutures for veterinary use	軟膏剤及びクリーム	
Observation and interpretation of results	日本薬 局方対 象品外	
Application of the test to parenteral preparations, ophthalmic and other non-injectable preparations required to comply with the test for sterility	6. 観察と結果の判定	
Minimum number of items to be tested	7. 無菌試験への適合が要求される注射剤及び 眼軟膏剤, 点眼剤等の非注射剤への試験の 適用	
	8. 最少供試個数	