

1 ガラス製医薬品容器

2 ガラス製医薬品容器は、錠剤、カプセル剤等の経口固形剤に
3 おいてはバラ包装に使用する気密容器又は密閉容器としてガラ
4 ス瓶が、注射剤等の密封容器としてアンプル、バイアル若しく
5 はガラス製シリンジが汎用されている。

6 医薬品の一次包装として使用するガラス製医薬品容器は、強
7 度があり、透明性が高く、通気性又は透湿性がないことに加え、
8 化学的耐久性が高いなどの特徴を持つ。一方、質量が重くかさ
9 ばることに加え、脆く製造時又は輸送時の物理的な衝撃により
10 破損しやすいことなど取扱いに注意を要する面もある。

11 本参考情報は、ガラス製医薬品容器に関する基本情報、製剤
12 の設計段階におけるガラス製医薬品容器の選択とそれに伴う品
13 質評価を適確に実施するために確認すべき事項、及び製剤の製
14 造段階における品質管理に関する情報を提供するものである。

1. ガラス製医薬品容器に関する基本情報

16 ガラス製医薬品容器は、物理的又は化学的に作用して内容医
17 薬品の性状又は品質に影響を与えないものであり、特に注射剤
18 用ガラス製医薬品容器は、完全に融封できるか、又は他の適切
19 な方法によって微生物が侵入しないようにし、内容医薬品を保
20 護できるものである。

21 有効期間にわたって内容医薬品の品質を保証するためには、
22 適切なガラス製医薬品容器を選択する必要がある、容器を選択
23 するに当たっては、内容医薬品が固体であるか液体であるかな
24 ど物理化学的な状態を考慮すること、内容医薬品の化学的安定
25 性を確保するために、密閉容器、気密容器、密封容器若しくは
26 着色容器などの選択を考慮すること、更に、製剤処方との相互
27 作用により異物の発生が想定される場合は、容器内表面に表面
28 処理を施すことなどを考慮する必要がある。

2.1 ガラス組成と成形

30 医薬品の一次包装に使われるガラス製医薬品容器のガラス組
31 成は、ほうけい酸塩ガラス(Borosilicate glass)又はソーダ石灰
32 ガラス(Sodalime glass)である。

33 ほうけい酸塩ガラスは、二酸化ケイ素(シリカ: SiO_2)、無水
34 ホウ酸(B_2O_3)によって網目状構造が形成されているガラスであ
35 る。ほうけい酸塩ガラスは熱膨張率が小さく比較的硬く耐水性
36 が高い¹⁾。なお、本組成の容器は、米国薬局方及び欧州薬局方
37 においては、Type I glass に分類される。

38 ほうけい酸塩ガラスを用いたガラス製医薬品容器は、円筒状
39 の長い生地管を切断し、二次加工することによりアンプル、管
40 瓶(バイアル)若しくはシリンジとして成形され、小容量の注射
41 液又は凍結乾燥製剤の容器として用いられることが多い。

42 ソーダ石灰ガラスは、二酸化ケイ素(シリカ: SiO_2)、酸化ナ
43 トリウム(Na_2O)、酸化カルシウム(CaO)を主成分とするガラス
44 である。耐水性が低いとの欠点があるが製造及び加工が容易で
45 ある¹⁾。なお、本組成の容器は、米国薬局方及び欧州薬局方に
46 においては、Type II 及び III glass に分類される。

47 ソーダ石灰ガラスを用いたガラス製医薬品容器は、溶融させ
48 たガラスを型に流し空気を吹き込むことにより成形するため吹
49 製瓶といわれるが、型瓶と称することもあり、また、安価に大
50 量生産されるため規格瓶又は自動瓶と称することもある。経口
51 固形剤用のガラス瓶等に広く用いられるほか、注射剤の容器と
52 しては輸液剤等に用いる大容量バイアル若しくは抗生物質等の

53 粉末注射剤用のバイアルとして用いられる。

1.2 ガラス製医薬品容器内表面の表面処理

55 ガラス製医薬品容器の内表面の性質を改質するために表面処
56 理が行われる。これらには、脱アルカリ処理、コーティングな
57 どがある。

58 脱アルカリ処理とは、例えば、ガラス転移点付近の温度にお
59 いて、硫黄化合物をガラス表面で反応させ、表面層のアルカリ
60 成分を中和、選択的に抽出除去して、シリカに富む表面を露出
61 させる方法をいう。この処理により、アルカリ成分の溶出を減
62 少させる効果がある。コーティングには、シリカ(SiO_2)、シ
63 リコーン樹脂、フッ素樹脂などを用いた方法がある。

64 シリカ加工とは、ガラス内表面にシリカ(SiO_2)を高温で溶融
65 コーティングし、内表面にシリカの薄膜を形成させる方法をい
66 う。この薄膜は高純度のシリカ(SiO_2)であり、アルカリなどの
67 水溶性成分を含まず、ガラス容器の内表面と溶着しており、薬
68 液がガラス内表面に直接接触しなくなるため、ガラス成分の溶
69 出を抑制し、かつフレークスの発生の抑制が期待できる。

70 シリコーン加工とは、通常ジメチルポリシロキサン溶液に浸
71 漬、焼付け処理を行うことによりガラス表面にシリコーン樹脂
72 の薄膜を形成させる方法をいう。この処理によりはっ水性を高
73 め、ガラス内表面への薬液の残留を防ぐ、また、薬液がガラス
74 内表面に直接接触しなくなるため、ガラス成分の溶出を抑制し、
75 かつフレークスの発生の抑制が期待できる。

76 フッ素樹脂加工とは、カップリング剤を用いてフッ素樹脂を
77 塗布、焼付け処理を行い、内表面にフッ素樹脂の薄膜を形成さ
78 せる方法をいう。この処理により、はっ水性を高め、ガラス内
79 表面への薬液の残留を防ぐ、また、薬液がガラス内表面に直接
80 接触しなくなるため、ガラス成分の溶出を抑制し、かつフレー
81 クスの発生の抑制が期待できる。

2. 製剤の設計段階におけるガラス製医薬品容器の品質評価

83 製剤の設計段階において、使用するガラス製医薬品容器及び
84 ガラス製医薬品容器と内容医薬品の適合性について、品質評価
85 を実施する必要がある。

86 個々のガラス製医薬品容器はその特有の性質を持ち、ガラス
87 製医薬品容器に充填される医薬品の性質も様々であるので、ガ
88 ラス製医薬品容器の適合性は両者の組合せの中で判断されるべ
89 きである。

90 評価に当たっては、製剤総則[2]製剤包装通則、参考情報
91 「医薬品包装における基本的要件と用語」、「プラスチック製
92 医薬品容器及び輸液用ゴム栓の容器設計における一般的な考え
93 方と求められる要件」を参照し、製剤に用いるガラス製医薬品
94 容器が基本的要件、すなわち、設計仕様に適合するか否かを試
95 験や学術文献などに基づいて検証すべきである^{2,3)}。また、そ
96 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
97 らない。

2.1 栓体付きガラス製医薬品容器

99 栓体付きガラス製医薬品容器とは、例えば、経口固形剤の
100 場合は、ガラス瓶とパッキン付き樹脂キャップやコンパウンド
101 付き金属キャップの組み合わせであり、凍結乾燥注射剤の場合
102 は、バイアルとゴム栓である。また、シリンジ製剤の場合は、
103 ガラス製外筒(バレル、一部は針付き)とガスケット及びトップ
104 キャップの組合せとなる。

105 酸化されやすい医薬品の場合には、酸素を透過しやすい栓体
106 材料を選択することは不適切であり、また、水溶液医薬品や吸

107 湿性がある医薬品の場合には、水蒸気が透過しやすい栓体材料
108 を選択することは不適切である。栓体は、内容医薬品によって
109 変形したり、劣化したり、変質したりしてはならない。また、
110 貯蔵・運搬時に考えられる高温又は低温、若しくはその繰り返
111 し、また、運搬時の振動により、許容できないような容器の機
112 能の低下をきたしてはならない。分割使用する栓体付きガラス
113 製医薬品容器は、開封後の適切な安定性を保持することが求め
114 られる。

115 栓体とガラス製医薬品容器等との適合性(嵌合性)は適切な品
116 質保証計画に基づいて維持されなければならない。

117 2.2 ガラス製医薬品容器の透明性とガラス着色容器

118 異物や濁りの有無を目視によって検査する必要がある注射剤
119 等の医薬品の場合には、ガラス製医薬品容器には検査可能なレベ
120 ルの透明性が必要である。

121 一方、ガラス製医薬品容器は透明性が高いため、光に不安定
122 な医薬品の場合には、保存中に内容医薬品の品質が低下してはな
123 らない。光安定性確保のためには一定の遮光性が必要であり、
124 ガラス製着色容器を選択することも考慮しなければならない。

125 注射剤において、ガラス製着色容器を使用する際は、注射剤
126 用ガラス容器試験法〈7.01〉の着色容器の遮光性試験に適合す
127 る必要がある。

128 2.3 無菌を要求される医薬品のガラス製医薬品容器

129 注射剤の一次包装としてガラス製医薬品容器(アンプル)又は
130 栓体付きガラス製医薬品容器(バイアル、シリンジ)を選択する
131 に当たっては、添加された物質などを含めてガラス製医薬品容
132 器の製造過程に関する情報を得ることが望ましい。

133 最終滅菌を必要とする医薬品にあつては、ガラス製医薬品容
134 器の基本的要件は滅菌後にも満たされる必要がある。滅菌後に、
135 一定以上の新たな毒性物質の残留や生成があつてはならない。

136 また、ガラス製医薬品容器の構造及び材質は、滅菌後の貯蔵・
137 運搬時にあつて内容医薬品の微生物汚染を招くものであつては
138 ならない。

139 2.4 注射剤のガラス製医薬品容器由来の異物

140 注射剤に使用するガラス製医薬品容器では、アンプルカット
141 時に発生混入するガラス片、ガラス内表面が剥離して発生する
142 フレークス、ガラス成分の溶出又はガラス内表面の汚れにより
143 発生する不溶性異物についても検討すべきである。

144 ガラス製医薬品容器からの溶出物又はフレークス等は安全性
145 の見地から十分に低くなければならない。またそれらが内容医
146 薬品の有効性と安定性を損なつてはならない。

147 ガラス製医薬品容器由来の異物については、製剤の設計段階
148 で十分に評価する必要がある。ガラス製医薬品容器の成形工程
149 や購入先を変更した場合も同様である。

150 ガラス製医薬品容器由来のフレークス、反応生成物である煙
151 霧状異物等の無機異物の解析には、走査型電子顕微鏡・エネルギー分散型X線分光法(SEM-EDX)が有用である。

153 3. 管理単位ごとに保存する試験成績

154 ガラス製医薬品容器の製造段階においては、少なくとも以下
155 の試験項目について規格値を設定し、ガラス製医薬品容器の管
156 理単位ごとに試験成績を保管すべきである。

157 1) 経口固形剤等に用いるガラス瓶：

158 (i) 外観⁴⁾：形状及び寸法が正しく、使用上支障となる肉
159 回り不良、色調不良、割れ、かけ、ひび、びり、きず、気泡、
160 異物、脈理、すじ、形はだ、ばり、汚れ及び不溶解物があつ

てはならない。

162 (ii) 品質試験⁴⁾：アルカリ溶出試験、耐熱度、ひずみ

163 (iii) その他：必要な事項

164 2) 注射剤等に用いるアンプル又はバイアル：

165 (i) 外観：形状及び寸法が正しく、使用上支障となる肉回
166 り不良、色調不良、割れ、かけ、ひび、びり、きず、異物、
167 脈理、すじ、汚れ及び不溶解物があつてはならない。

168 (ii) 品質試験：注射剤用ガラス容器試験法〈7.01〉に規定
169 する試験の他、耐熱度(ソーダ石灰ガラス製のみ)、ひずみ

170 (iii) その他：必要な事項

171 4. 参考資料

172 1) JIS R1600 (2011) ファインセラミックス関連用語

173 2) USP38 〈660〉 Containers-Glass

174 3) USP38 〈1660〉 Evaluation of the inner surface durability
175 of glass containers.

176 4) JIS R3522 (1995) ガラス製薬品瓶

177