

200637053A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

新しい無菌医薬品製造技術の 無菌性評価に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

棚元 憲一

平成19（2007）年 4月

新しい無菌医薬品製造技術の無菌性評価に関する研究

平成18年度 研究組織

主任研究者

棚元 憲一 国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 部長

分担研究者

佐々木次雄	国立感染症研究所	細菌第二部	室長
那須 正夫	大阪大学大学院	薬学研究科	教授
曲田 純二	日本ミリポア株式会社	バイオプロセス事業本部	次長
渡辺恵市郎	日揮株式会社	産業プロジェクト統轄本部	技術理事・副本部長
小久保 護	澁谷工業株式会社	微生物制御技術部	部長

協力研究者

高木 達也	大阪大学大学院薬学研究科
岡本 晃典	大阪大学大学院薬学研究科
山口 進康	大阪大学大学院薬学研究科
貝瀬 昭夫	共和真空技術株式会社
木坂 博和	武田薬品工業株式会社
小暮 慶明	デンカ生研株式会社
高橋 充博	アステラス富山株式会社
小林 一幸	日本イーライリリー株式会社
浦山 由巳	千代田化工建設株式会社
白木澤 治	ファルマ・ソリューションズ株式会社
田原 繁広	日揮株式会社
上久木田務	キュノ株式会社
川崎 康司	株式会社エアレックス
出口 統也	澁谷工業株式会社
石原 義光	財団法人化学及血清療法研究所
上野 誠二	中外製薬株式会社
片山 博仁	アステラス製薬株式会社
佐々木裕子	国立感染症研究所
鈴木 正彦	第一三共株式会社
須藤 浩孝	アステラス製薬株式会社
山西 弘記	財団法人阪大微生物病研究会

目 次

I	総括研究報告	
	新しい無菌医薬品製造技術の無菌性評価に関する研究	1
	棚元憲一	
II	分担研究報告	
	1. 研究成果の日局及び行政反映	7
	佐々木次雄	
	2. 細菌迅速試験法における誤差の推定	31
	那須正夫	
	3. 無菌医薬品製造ガイドラインのフォローアップ研究	41
	曲田純二	
	4. 無菌操作法で製造する無菌医薬品へのパラメトリックリリースの適用に関する研究 ...	53
	渡辺恵市郎	
	5. ヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究	67
	小久保護	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	70

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等規制・メトリサイエンス総合研究事業）

総括研究報告書

新しい無菌医薬品製造技術の無菌性評価に関する研究

主任研究者 棚元憲一 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長

研究要旨：日局第 15 改正第 1 追補収載予定の 3 局調和「非無菌医薬品の微生物学的試験」導入後の微生物限度値設定に向け、米国薬局方の現状を調査した。同じく第 2 追補収載予定の「細菌迅速検出法」の測定誤差につき、統計的解析を行った。無菌操作法による無菌医薬品関連では、まず「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」における無菌操作法中の重要工程である、ろ過滅菌に関し、欧米および ISO との比較を行った。またパラメトリックリリースの適用に向けて、主に凍結乾燥製剤のリスク解析を行った。さらにヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究として、国内で使用されている無菌医薬品製造用のアイソレータの運転状況についてアンケートを実施し、結果の解析を行った。

分担研究者

佐々木次雄	国立感染所研究所 安全性研究部室長
那須正夫	大阪大学大学院薬学研究科 衛生化学・教授
曲田純二	日本ミリポア株式会社 プロセス事業本部次長
小久保 護	澁谷工業株式会社 微生物制御技術部長
渡辺恵市郎	日揮株式会社産業プロジェクト統括本部技術理事

研究棚元班活動として、「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」と「最終滅菌法による無菌医薬品の製造指針」の二つの指針を作成した。無菌操作法指針は、FDA ガイドライン（2004 年）、EU-GMP、WHO-GMP、ISO 13408 シリーズ内容を吟味の上、国際的に許容される要求事項を提示したもので、監視指導・麻薬対策課が発行する「医薬品 GMP 解説事例集」の中におさめられた。今後 3 年間、1）作成した 2 つの指針のフォローアップ研究、2）ヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究、3）無菌操作法で製造する無菌医薬品へのパラメトリックリリース適用に関する研究、4）超ろ過法で製造する製薬用水の膜（RO/UF 膜）の微生物学的堅牢性を保証するための微生物の迅速モニタリングシステムの開発や微生物の迅速計測法の日局導入に関する研究を展開する。

A. 研究目的

国内外とも無菌医薬品の製造に関しては一段と厳しいバリデーションと日常管理が求められている。

わが国においても平成 17 年度の改正薬事法の全面施行に合わせて改正された省令 GMP においても無菌性に関する要求事項が一段と多くなった。過去 3 年間の厚労科学

B. 研究方法

第 1 追補収載予定の「非無菌医薬品の微生物学的試験」についてこれまでの USP の各条への微生物限度の適用の推移を調べ、さらにワシントンで開催された微生物試験法関連の国際会議で USP の今後の対応について協議した。

第 2 追補収載予定の「細菌迅速検出法」に関して、平板培養法および直接計数法において、標本中の細菌数推定誤差を、乱数シミュレーション法であるモンテカルロ法により評価する系を作成し、実験誤差などを含まない理想的な条件においてその系を用いた測定誤差について統計的解析を行った。

「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」に関する研究では、無菌操作法中の重要工程であるろ過滅菌の国際情報として、FDA “Aseptic Processing Guidance (2004)”, EU “Annex 1(2003)” および ISO13408-2 Filtration(2003)の検証を行った。またパラメトリックリリースの適用に向けての研究班では 13 名の研究協力者のもと、5 回の班会議を開催し、適宜当該テーマの第一人者の招へいによる講演を設け、議論を重ねた。凍結乾燥製剤の無菌性を支配するシステムを以下の 5 つに分類しそれぞれリスク解析を行った。

- ① 薬液の無菌ろ過システム
- ② 重要区域への空気供給システム
- ③ 製造環境システム
- ④ 移送システム
- ⑤ 凍結乾燥システム

ヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究では、9 名の研究協力者のもと、3 回の班会議を開催し、平成 18 年

度は

- ① 現在のアイソレータ設備の把握
 - ② アイソレータ技術に期待するもの
 - ③ アイソレータ導入を妨げる要因
- の計画概容のもと、国内の医薬品製造業者 113 社に対してアイソレータに関するアンケート調査を行った。

C. 研究経過

微生物限度試験法は、2005 年に非調和事項のない完全調和として署名(Sign-off)された。本調和テキストの中で微生物学的な品質保証の根幹となる「微生物限度値」につき、非無菌医薬品（合成医薬品や鉱物由来原料、及び最終製品）それぞれに対する微生物限度値が設定された。USP における各条への微生物限度規格設定を調査したところ、USP23 で 143、NF で 29 の計 173 モノグラフに微生物限度試験が適用されていたが、USP2006 年版では、USP で 182、NF で 48 の計 230 モノグラフで微生物限度試験法が適用されており、微生物限度試験法適用モノグラフは大幅に増えてきている。USP の方針として今後も各条への規格設定が進むものと思われる。日局は現在 6 品目に微生物限度が設定されているのみであり、大きな隔たりがあることが明らかになった。また、ベトナム薬局方の微生物限度試験法につき、日米欧薬局方で調和された微生物試験法（無菌試験法、微生物限度試験法）との比較検討を行った。

「細菌迅速検出法」の測定誤差について、統計的解析を行った結果、実験誤差などを含まない理想的な条件においてその系を用いたところ、理論に沿った結果が得られ、その系の妥当性が保証された。その理想的

な条件において、細菌数の推定誤差はその大半(95%)が、標本中の細菌数の約 10%よりも小さいことがわかった。この結果、平板培養法、直接計数法ともに、測定値には 10%程度の誤差が避けられないものであることが明らかになった。また、直接計数法に関して、理想的な系において安定した計数結果を期待するためには、12, 3 視野以上について測定をすればよいことが明らかになった。

ろ過滅菌については、ろ過滅菌工程におけるエアフィルターに関し、液体フィルターと異なり、工程ごとのバリデーションスタディを要求しない理由などについて解説を行った。また液体ろ過フィルターに関し、ろ過前のバイオバーデンモニタリング要件について欧米との比較を含め解説した。

無菌操作法で製造する無菌医薬品へのパラメトリックリリースの適用に向けての研究においては、主に凍結乾燥製剤のリスク解析を行った。検討すべき 5 つのシステムの内、既に一種の PR である（ろ過液の無菌性とフィルターのパラメータが議論し尽くされ、実用されている）薬液の無菌ろ過システムを除く、4 つのシステムにつき解析を行い、以下の結果を得た。

重要区域への空気供給システム：重要区域に無菌空気を供給するシステム(HEPA)は、実際に必要とする以上の微粒子の捕集能力を持っているが、それが作り出す環境のモニタリングには限界があるため、無菌性の直接評価は困難である。構成要素の間接的評価の組み合わせは可能と思われる。

製造環境システム：製造工程における無菌性の確保は、作業環境の管理と作業員の管理の二点が重要管理ポイントである。作業

環境の管理においては製品の無菌性を直接支配するコアエリアの概念が必要になる。一方、最大汚染源である作業員に関しては、更衣を含めた作業員のコアエリアへのアクセスや動作をSOPで定める必要がある。ただし、作業員の行動結果の保証、検証をどう行なうかが課題である。

移送システム：コンベンショナルな無菌操作法の工程において、滅菌取り出し→移送→取り付けというパターン化された操作が必要であるが、これらに必ず作業員の介在が伴う。これらの無菌操作はハードの構成によって異なる。作業員の詳細な行動様式と操作の妥当性が必要である。作業員の行動が予め設定された（無菌の維持が可能な）範囲に収まっていることを担保し、これを評価する方法が存在すれば無菌保証につながる。

凍結乾燥システム：自動化された入出庫システムを持つ凍結乾燥システムでのリスクを検討した。凍結乾燥システムにおける一連の工程の内、リスクは真空時のリーク、復圧時の微生物の巻き上げ、逆流によるシステムの汚染に絞られる。汚染リスクの支配的要因である操作条件を管理することは可能であり操作の確実性を示す間接的評価の確立は可能と判断される。

ヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究においては、アイソレータの運転状況を把握するためのアンケートを実施した。113社に対して発送し、89社から回答を得た。得られた回答から、現在日本ではアイソレータを採用している無菌医薬品製造ラインは17ラインあることが分かった。班会議ではこの17ラインについて分析を行い、運転状況を纏め上げた。また、

アイソレータを採用していない企業からのアンケートから、アイソレータの導入を妨げている要因についても集計・分析を行った結果、「コスト高」、「一般的でない」、「バリデーションに対する不安」、「作業性及び維持管理」が主な理由としてあげられていた。また、アイソレータに期待することとしては圧倒的に無菌性レベルの向上が上げられており、次いで日常管理の省略であった。

D. 考察

USP における各条への微生物限度規格設定の調査により、現在 USP2006 年版では、USP で 182、NF で 48 の計 230 モノグラフで微生物限度試験法が適用されており、日局の現在 6 品目に微生物限度が設定されていることを考えると大きな隔たりがあることが明らかになった。試験法が調和されたものの、実際の各条への適用がどの様になされるかについては、3 局でまったく話し合いが行われてはいない。日局では現在規格値を参考情報に載せ、上記品目以外は GMP 対応で微生物管理を行う姿勢を示しているが、他局との対応の大きな相違、及び実際問題としての微生物管理のあり方について抜本的に再考すべき機会であると思われる。各条の国際調和、さらに業界の反応等を考慮して、今後の方針を決めなければならない。その以外にも、USP と国際調和案には細菌の計測法呼称（Total aerobic microbial count (TAMC)）等に関しての問題もあり、調和後の各局の取り込み課題も指摘された。一方、ベトナム薬局方（VP）と日局との比較研究及び VP 議長の Dr. Trinh Van Quy との協議を経て、日本

の Type Culture Collection Center である生物資源センター（NBRC）から種々菌株をベトナムの Type Culture Collection Center である VTCC に分譲することになったことは大きな成果であると考ええる。

今回の細菌迅速試験法における誤差の推定研究では、シミュレーションにより非常に理想的な系によるズレの評価が可能であることがわかった。平板培養法、直接計測法いずれにおいても元の標本中の細菌数の約 10%の大きさが最低限度の誤差として生じることは避けられないことが推測された。今回の系は条件に挙げたように実験誤差などを含まないものである。それらをシミュレーションに組み込むことで、より実際に即した計数からの推定時の誤差を評価することが可能となる。

本研究で作成したろ過滅菌の解説を含め、「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」を業界および地方薬務課へ周知することは重要なことである。しかし、一方では欧米の指針と整合性の取れない一部事項も確認されたため、今後日本においてそれらの考え方を導入すべきか検討する必要がある。

初年度の研究により、無菌操作法における無菌製剤製造のパラメトリックリリースを可能にする（物理的に測定可能な量で、当該製品の無菌性保証レベルと比例するか、もしくは明確な相関関係にあり、製造されるロット単位で得られる）パラメータの抽出には限界があると判断した。特に最大の菌汚染源の作業員の行動と結果の評価は、非常に困難である。一方、現在の無菌試験による管理は実効力のないものであることは周知のことである。従って、今後、新し

い評価方法の検討が必要と考えられる。

ハードとしてのアイソレータは無菌操作の指針に照らしても概ね適正に管理されていると考えられるが、日常管理という面では必ずしも十分とはいえない。パラメトリックリリースや無菌試験のスキップを論じる場合、グローブに対する予防保全計画は前提条件として考えなければならない項目のひとつであろう。

E. 結論

今年度は以下の成果を得た。

1) 3 局国際調和「非無菌医薬品の微生物学的試験」導入後の微生物限度値設定に向け、米国薬局方の現状を調査した。また、開発途上国における同様試験法と国際調和テキストを比較する目的で、ベトナム薬局方における「微生物限度試験法」について調査を行った。

2) 「細菌迅速検出法」の測定誤差について、統計的解析を行った結果、平板培養法と直接計数法両手法ともに理想的な条件下でも測定結果に 10%程度の誤差が含まれること、直接計数法においては 15 視野以上について測定すればよいことがわかった。

3) 無菌操作法中の重要工程である、ろ過滅菌に関し、欧米および ISO との比較を行った。

4) パラメトリックリリースの適用に向けて、主に凍結乾燥製剤のリスク解析を行い、重要区域への空気供給システム、製造環境システム、移送システム、凍結乾燥システムの 4 つの要因について検討するとともに、今後の目指すべき方向性を明確にした。

5) ヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究として、国内で使用さ

れている無菌医薬品製造用のアイソレータの運転状況についてアンケートを実施し、現状把握を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文

1. 棚元憲一 第十五改正日本薬局方－生物試験法－ 医薬品研究 Vol. 37, 846-857, 2006
2. Muroi M. and Tanamoto K. Structural regions of MD-2 that determine the agonist-antagonist activity of lipid IVa. J. Biol. Chem. 281, 5484-5491, 2006
3. Igarashi A., Ohtsu S., Muroi M. and Tanamoto K. Effects of possible endocrine disrupting chemicals on bacterial component-induced activation of NF- κ B. Biol. Pharm. Bull. 29, 2120-2122, 2006
4. 山口進康, 那須正夫 蛍光染色による細菌の可視化と迅速・高精度検出 日本細菌学雑誌 61, 251-260, 2006

2. 学会発表

1. Yokota S., Amano K., Ohnishi T., Okabayashi T., Yokosawa N., Muroi M., Tanamoto K. and Fujii N. : Helicobacter pylori lipopolysaccharides, which have low endotoxic activity, upregulate Toll-like receptor 4 expression and enhance inflammatory reaction induced by other bacterial lipopolysaccharide. The 26th International Symposium of

Sapporo Cancer Seminar (2006, 7)

2. Muroi M., and Tanamoto K.: Overexpression of IRAK-1 leads to proteasome-dependent downregulation of TRAF6. Joint Meeting of the Society for Leukocyte Biology and the International Endotoxin and Innate Immunity Society (2006, 11)

3. Ohnishi T., Igarashi A., Muroi M., and Tanamoto K.: Novel lipopolysaccharide-recognition mechanism in cells expressing TLR4 and CD14 but lacking MD-2. Joint Meeting of the Society for Leukocyte Biology and the International Endotoxin and Innate Immunity Society (2006, 11)

4. Sugiyama K., Muroi M., and Tanamoto K.: Isolation of peptides that inhibit lipopolisaccharide signaling using Toll-like receptor 4-baited yeast two-hybrid screening. Joint Meeting of the Society for Leukocyte Biology and the International Endotoxin and Innate Immunity Society (2006, 11)

5. Igarashi A., Muroi M., and Tanamoto K.: Effects of possible endocrine disrupting chemicals on Toll-like receptor 2 and 4 signaling. Joint Meeting of the Society for Leukocyte Biology and the

International Endotoxin and Innate Immunity Society (2006, 11)

6. Shioiri T., Muroi M., Hatao F., Nishida M., Ogawa T., Mimura Y., Tanamoto K., and Kaminishi M.: Endotoxin-induced endothelial and macrophage cells apoptosis. Joint Meeting of the Society for Leukocyte Biology and the International Endotoxin and Innate Immunity Society (2006, 11)

7. Nishida M., Hatao F., Hiki N., Ogawa T., Mimura Y., Kaminishi M. Muroi M., and Tanamoto K.: New approach for analyzing biological activity of lipopolysaccharide in blood. Joint Meeting of the Society for Leukocyte Biology and the International Endotoxin and Innate Immunity Society (2006, 11)

G. 知的財産の出願・登録状況

特許出願

1. 「新規ペプチドおよびこれを用いたエンドトキシン由来疾患治療剤」(特願2006-21779、国内、PCT/JP2007/51439、国外)

分担研究報告書

研究成果の日局及び行政反映

分担研究者

佐々木次雄

国立感染症研究所細菌第二部室長

研究要旨：日米欧薬局方間で国際調和を推進してきた「非無菌医薬品の微生物学的試験」は、生菌数試験、特定微生物試験、微生物限度値の三部から構成され、2005 年 11 月に完全調和され、日本薬局方第 15 改正第 1 追補への収載を目指している。現日局には、微生物限度値を設定した医薬品各条は 6 つあり、国際調和テキスト導入後、非無菌医薬品の微生物限度値に対する考え方を整理するために、米国薬局方における微生物限度値の現状について調査した。また、開発途上国における同様試験法と国際調和テキストを比較する目的で、ベトナム薬局方における「微生物限度試験法」について調査を行った。

A. 研究目的

1990 年に発足した薬局方検討会議 PDG (Pharmacopoeia Discussion Group) では、日米欧薬局方間で添加剤モノグラフや試験法の国際調和を推進してきた。中でも試験法に関しては、ICH/Q6A ガイドライン (Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 1987 年) で、本ガイドラインを推進する上で、溶出試験法、崩壊試験法、微生物限度試験法、含量均一性試験法、質量偏差試験法、エンドトキシン試験法、着色度及び澄明度試験法、注射剤の排出可能容量試験法、不溶性微粒子試験法、強熱残分試験法、保存効力試験法、無菌試験法の 12 種類の試験法の調和が不可欠であるとした。これを受けて、PDG ではこれらの試験法の調和作業を進めてきたが、「保存効力試験」は日米欧薬局方において位置づけ (USP は一般試験法収載、日局は参考情報収載) が異なるため、調和作業から除外された。これら試験法の中で、

微生物関連試験法である無菌試験法と微生物限度試験法については国際調和署名がなされた。本研究では、第 15 局第 1 追補に収載される微生物限度試験法の中の一つである「微生物限度値」について米国薬局方の現状を調査し、日局の今後の参考に資することにした。更に、開発途上国の一例としてベトナム薬局方における「微生物限度試験法」と国際調和テキストの内容比較を行った。

B. 研究方法

1997 年には、USP23 で 143、NF で 29 の計 173 モノグラフに微生物限度試験が適用されていたが、USP2006 年版では、USP で 182、NF で 48 の計 230 モノグラフで微生物限度試験法が適用されており、微生物限度試験法適用モノグラフは大幅に増えてきた。これらの調査結果を日本薬局方調査会「生物試験法委員会」に提出し、微生物限度値に対する日局の対応案参考資料とするとともに、2006 年 6 月に米国ワシントンで開催された微生物試験法関連の国際会議

で USP と意見交換の上、USP の対応について確認した。ベトナム薬局方は、1970 年 11 月に第 1 版を、1984 年 5 月に第 2 版を、そして 2002 年 7 月に第 3 版を出して今日に至っている。今回の調査は、2005 年 5 月に出された英語版を用いて行った。

C. 研究経過

微生物限度試験法は、1999 年に PDG で非無菌医薬品に対する微生物試験法の国際調和作業の開始を決定、CP として EP を指名された。国際調和案に改訂を重ね、2005 年に非調和事項無しの完全調和ドラフトへの署名(Sign-off)がなされた。本調和テキストの中で日局としての関心事に「微生物限度値」の設定がある。非無菌医薬品（合成医薬品や鉱物由来原料、及び最終製品）に対する微生物限度値は国際調和されたが、日局として国際調和微生物限度値をどのように据えていくべきか、興味深いものがある。また、ベトナム薬局方の全体構成と生物系試験法のうち「微生物限度試験法」に焦点を合わせて、日米欧薬局方で調和された微生物試験法（無菌試験法、微生物限度試験法）との比較検討を行った。

D. 考察

USP (2006 年)で微生物限度試験法を適用している 230 の医薬品各条(モノグラフ)を表 1 に、特定微生物の内訳（細菌：細菌数、真菌：真菌数、否定微生物：特定微生物否定試験）を示したモノグラフ数を表 2 に示した。USP においては、細菌の計測法呼称が統一されておらず、8 種類の呼称が使われていた。国際調和テキストでは、Total aerobic microbial count (TAMC)に統一されたので、USP としては今後この呼称に書き換えるとのことだった。表 2 で「否

定微生物」と表記した否定すべき特定微生物の種類・組み合わせを表 4 に示した。一般に経口剤には、サルモネラと大腸菌否定試験を、局所製剤には黄色ブドウ球菌と緑膿菌の否定試験を適用していた。ベトナム薬局方 (VP) は、日局とは異なり、ワクチン等の生物製剤に対する基準書でもあることより、Appendix 10 に収載されている生物試験法には、日本の生物学的製剤基準関係の試験法も含まれている（表 5）。以前、日本抗生物質医薬品基準に収載されていた、ネコを使つてのヒスタミン感受性試験法が今でも VP には収載されていた。表 6 は、日米欧薬局方で調和された「微生物限度試験法」と VP の「微生物限度試験法」にある否定すべき特定微生物について示した。胆汁酸耐性グラム陰性菌と腸内細菌群では呼称は違うが、内容的にはほぼ同じ微生物を検出する試験法である。VP には *Candida albicans* を否定する手法が示されていないかった。否定すべき特定微生物の名称だけで比較すると、国際調和「微生物限度試験法」と試験内容は同じであるかのように見えるが、内容的には大いに異なった。培養条件は、VP の方が一般に高めで、またサンプリング量についても記載されていないので、実際に VP を見て試験を行うことは出来そうになかった。表 7～10 には、日米欧薬局方調和「微生物限度試験法」と「無菌試験法」に指定されている微生物と VP における同試験法に指定されている微生物を示す。VP では指定菌株数が少なく、2007 年 1 月に日局調査会「生物試験法委員会」座長の棚元憲一氏とベトナム薬局方事務局を訪問した際に、VP 議長の Dr. Trinh Van Quy より日本より VP で使用する菌株の分譲依

頼があった。そこで、日本の Type Culture Collection Center である生物資源センター (NBRC) に連絡し、種々の調整の上、表 11 に示した菌株を NBRC よりベトナムの Type Culture Collection Center である VTCC に分譲することになった。これで、VP ユーザーは VTCC より USP/EP にも認められている NBRC 株の入手が可能になった。

E. 結論

国際調和「微生物限度試験法」を受けて、日米欧薬局方が非無菌医薬品にどのような観点で医薬品各条に微生物限度値を設定するかは、不明である。日局は、基本的に微生物限度値は GMP 要件であり、国際調和された医薬品各条で、かつ「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」に定めた規格値とは別の規格値を設定する以外では、日局医薬品各条で微生物限度値を設定する必要はないと考える。現在、微生物限度試験法を規定している 6 医薬品（結晶セルロース、粉末セルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖、無水乳糖、トコンシロップ）の取扱いについてはまだ結論が出ていない。本研究結果からの結論は、以下の通りである。

- 1) USP が確固たるルールに基づいて限度値を設定しているとは考えがたい。よって、日局の医薬品各条に限度値を

設定する場合には慎重対応が必要である。

- 2) 日本は、薬事法第 56 条第 7 項の「病原微生物その他疾病の原因となるものにより汚染され、又は汚染されているおそれがある医薬品」は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならないことになっているので、USP のように医薬品各条にきめ細かく微生物限度値を規定する必要がないとも言える。
- 3) 国際調和された微生物限度規格値では問題がありそうな医薬品についてのみ、医薬品各条に規定する方が現実的である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文

なし

2. 学会発表

なし

表1 USP29 及び NF23 における微生物限度試験適用医薬品 (2006 年)

TAMC.: total aerobic microbial count

total b.c.: total bacterial count

Drug Name	Microbial Limits	Remark
Oral Solution Containing at Least Three of the Following-Acetaminophen and Salts of Chlorpheniramine, Dextromethorphan, and Phenylpropanolamine	TAMC. 100cfu/g, mold & yeasts 10 cfu/g absence <i>Salmonella</i> species, <i>Escherichia</i>	p-28
Oral Solution Containing at Least Three of the Following-Acetaminophen and Salts of Chlorpheniramine, Dextromethorphan, and Pseudoephedrine	total b.c. 100cfu/g, mold & yeasts 10 cfu/g absence <i>Salmonella</i> species, <i>Escherichia</i>	p-35
Acetoaminophen,DextromethorphanHydrobromide, Doxylamine Succinate, and Pseudoephedrine Hydrochloride Oral Solution	total b.c.100 cfu/g, mold & yeasts 10 cfu/g absence <i>Salmonella</i> species, <i>Escherichia</i>	p-41
Acyclovir Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-55
Acyclovir Oral Suspension	total count 10 cfu/mL absence <i>Salmonella</i> species, <i>Escherichia</i>	p-56
Alclometasone Dipropionate Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-65
Alclometasone Dipropionate Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-66
Alumina and Magnesia Oral Suspension	TAMC. 100 cfu/mL absence <i>Escherichia coli</i>	p-86
Alumina and Magnesia , and Calcium Carbonate Oral Suspension	TAMC. 100 cfu/mL absence <i>Escherichia coli</i>	p-87
Alumina and Magnesia , and Calcium Carbonate, Simethicone Tablets	TAMC. 200 cfu/g mold & yeasts 200 cfu/g absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i>	p-88

	species	
Alumina and Magnesia , and Simethicone Oral Suspension	TAMC. 100 cfu/mL absence <i>Escherichia coli</i>	p-90
Alumina and Magnesium Carbonate Oral Suspension	TAMC. 100 cfu/mL absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species, <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-92
Aluminium Hydroxide Gel	TAMC. 100 cfu/mL absence <i>Escherichia coli</i>	p-102
Amcinonide Cream	absence <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-124
Amcinonide Ointment	absence <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	p-124
Colloidal Activated Attapulgate	absence <i>Escherichia coli</i>	p-221
Barium Sulfate Paste	total b.c.100 cfu/g mold & yeasts 10 cfu/g lectal only use TAMC. 1000 cfu/mL mold & yeasts 100 cfu/g all absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species, <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> total enterobacterial c. 10 cfu/g	p-240
Barium Sulfate Suspension	total b.c.100 cfu/mL mold & yeasts 10 cfu/mL absence <i>Salmonella</i> species, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	p-240
Benzocaine Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-250
Benzocaine Gel	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-250
Benzocaine Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-251
Benzocaine Otic Solution	absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i>	p-251

	species, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> TAMC. 100 cfu/mL	
Benzocaine Topical Solution	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-252
Benzocaine and Menthol Topical Aerosol	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-253
Betamethasone Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-265
Betamethasone Benzoate Gel	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-268
Betamethasone Valerate Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-274
Betamethasone Valerate Lotion	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-275
Betamethasone Valerate Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-275
Milk of Bismuth	total b.c.100 cfu/mL negative <i>Escherichia coli</i>	p-288
Bromodiphenhydramine Hydrochloride and Phosphate Oral Solution	TAMC. 100 cfu/mL mold & yeasts 50 cfu/mL absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-311
Calamine	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-341
Calamine Lotion	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-341
Calamine Topical Lotion	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (official July 1, 2007)	p-342
Calcium Carbonate Oral Suspension	TAMC. 100 cfu/mL absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-347
Calcium and Magnesium Carbonates oral Suspension	TAMC. 100 cfu/mL absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i>	p-350

	<i>aeruginosa</i>	
Carmamazepine Oral Suspension	total b.c. 100 cfu/mL negative <i>Salmonella</i> species, <i>Escherichia coli</i>	p-370
Urea C 13 for Oral Solution	TAMC. 1000 cfu/g mold & yeasts 100cfu/g absence <i>Salmonella</i> species, <i>Escherichia coli</i>	p-385
Carboxymethylcellulose Sodium Paste	total b.c. 1000 cfu/g negative <i>Salmonella</i> species, <i>Escherichia coli</i>	p-389
Activated Charcoal	absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species	p-459
Chlorophyllin Copper Complex Sodium	absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species	p-478
Chlorpromazine Hydrochloride Oral Concentrate	absence <i>Escherichia coli</i> ,	p-493
Chymotrypsin	absence <i>Salmonella</i> species, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	p-507
Ciprofloxacin	absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species total m.c. 1000 cfu/g mold & yeasts 100cfu/g	p-516
Clobetasol Propionate Cream	TAMC. 100 cfu/g <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species	p-547
Clobetasol Propionate Ointment	TAMC. 100 cfu/g <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species	p-547
Clobetasol Propionate Topical Solution	TAMC. 100 cfu/g absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> ,	p-548

	<i>Salmonella</i> species	
Clotrimazol Lotion	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-568
Clotrimazol and Betamethasone Dipropionate Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-571
Colloidal Oatmeal	TAMC. 10,000 cfu/g mold & yeasts 150cfu/g	p-592
Dehydrocholic Acid	absence <i>Salmonella</i> species	p-627
Dehydrocholic Acid Tablet	absence <i>Salmonella</i> species	p-627
Dexamethasone Topical Aerosol	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-644
Dexamethasone Sodium Phosphate Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-651
Dextran 1	TAMC. 10 ² cfu/g mold & yeasts 10 cfu/g	p-657
Dibucaine Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-679
Dibucaine Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-680
Diflorasone Diacetate Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-697
Diflorasone Diacetate Ointment	Proceed with Ointment as directed for microbial limits under Diflorasone Diacetate Cream	p-697
Powderd Digitalis	absence <i>Salmonella</i> species	p-700
Digitalis Capsules	absence <i>Salmonella</i> species	p-700
Digitalis Tablets	absence <i>Salmonella</i> species	p-700
Dihydroxyaluminum Aminoacetate Magma	total b.c. 100 cfu/mL negative <i>Escherichia coli</i>	p-712

Ephedrine Sulfate Nasal Solution	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-805
Ergoloid Mesylates Capsules	total b.c 1000/g mold & yeasts 200/g absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species <i>Enterobacteriaceae</i> family and <i>Pseudomonadaceae</i> family 100/g	p-816
Estradiol Vaginal Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-845
Famotidine for Oral Suspension	TAMC. 100 cfu/g mold & yeasts 100cfu/g absence <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species	p-882
Ferumoxil Oral Suspension	absence <i>Escherichia coli</i> TAMC. 100 cfu/mL	p-904
Fludarabine Phosphate	TAMC. 1000 cfu/g	p-914
Flumethasone Pivalate Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-921
Flunixin Meglumin Paste	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> species	p-925
Flucinolone Acetonide Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-926
Flucinolone Acetonide Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-927
Flucinolone Acetonide Topical Solution	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-927
Fluocinonide Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-928
Fluorometholone Cream	absence <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p-937

Fluorouracil Cream	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-939
Fluorouracil Topical Solution	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-940
Flurandrenolide Cream	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-952
Flurandrenolide Lotion	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-952
Flurandrenolide Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-953
Flurandrenolide Tape	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-953
Gadodiamide	TAMC. 500 cfu/g mold & yeasts 50 cfu/g	p-975
Gentamicin Sulfate and Betamethasone Valerate Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Salmonella species</i>	p-996
Gentamicin Sulfate and Betamethasone Valerate Otic Solution	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Salmonella species</i>	p-997
Gentamicin Sulfate and Betamethasone Valerate Topical Solution	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Salmonella species</i>	p-998
Halcinonide Cream	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1041
Halcinonide Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1042
Halcinonide Topical Solution	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1042
Hexachlorophene Cleansing Emulsion	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1050
Hexachlorophene Liquid Soap	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1050
Hydrocortisone Cream	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1066
Hydrocortisone Lotion	absence <i>Staphylococcus</i>	p-1067

	<i>aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	
Hydrocortisone Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1068
Hydrocortisone Acetate Cream	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1071
Hydrocortisone Acetate Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1071
Hydrocortisone Butyrate Cream	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1074
Hydrocortisone Valerate Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i> total m.c. 100 cfu/g	p-1078
Insulin	total b.c. 300 cfu/g for about 0.2g	p-1132
Insulin Human	total b.c. 300 cfu/g for about 0.2g	p-1135
Insulin Lispro	total b.c. 100 cfu/g for about 0.3g	p-1136
Inulin	TAMC. 1000 cfu/g absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Salmonella species</i>	p-1141
Iodixanol	TAMC. 100 cfu/g	p-1153
Ipecac Oral Solution	absence <i>Escherichia coli</i>	p-1175
Isoproterenol Sulfate Inhalation Aerosol	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1198
Kanamycin Injection	absence <i>Escherichia coli</i>	p-1214
Lactase	absence <i>Salmonella species, Escherichia coli</i>	p-1223
Lactulose Solution	total bc100 cfu/g of lactulose negative <i>Salmonella species, Escherichia coli</i>	p-1225
Lidocaine topical Aerosol	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1251
Lidocaine Ointment	absence <i>Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>	p-1252