

資料No. 1

日本薬局方の一部改正（案）について

平成20年12月9日
医薬食品局審査管理課

日本薬局方の一部改正（案）の概要

1. 一般試験法の改正

三薬局方で調和合意された内容を反映するもの。

(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の変更、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う。

(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等を規定するほか、全面的に改正を行う。

(3) 6.09 崩壊試験法

補助盤の溝の深さについて、改正を行う。

(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、記載の整備を行う。

2. リュウコツの改正、リュウコツ末の新規収載

リュウコツの供給状況等に鑑み、その品質を確保できる範囲で改正を行うとともに、それを粉末としたリュウコツ末を収載するもの。

(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する。

(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する。また、本改正に伴い、リュウコツ末の規格を新規収載する。

日本薬局方の一部改正（案）

生薬総則

生薬総則の部 1の条を次のように改める。

新	旧	備 考
<p>1 医薬品各条の生薬は、動植物の薬用とする部分、細胞内容物、分泌物、抽出物又は鉍物などであり、生薬総則及び生薬試験法を適用する生薬は次のとおりである。</p> <p>アカメガシワ、アセンヤク、アセンヤク末、アマチャ、アマチャ末、アラビアゴム、アラビアゴム末、アロエ、アロエ末、アンソッコウ、イレイセン、インチンコウ、インヨウカク、ウイキョウ、ウイキョウ末、ウコン、ウコン末、ウヤク、ウワウルシ、エイジツ、エイジツ末、エンゴサク、エンゴサク末、オウギ、オウゴン、オウゴン末、オウセイ、オウバク、オウバク末、オウレン、オウレン末、オンジ、オンジ末、カゴソウ、カシュウ、ガジュツ、カッコン、カノコソウ、カノコソウ末、カロコン、カンキョウ、カンゾウ、カンゾウ末、カンテン、カンテン末、キキョウ、キキョウ末、キクカ、キササゲ、キジツ、キョウカツ、キョウニン、クコシ、クジン、クジン末、ケイガイ、ケイヒ、ケイヒ末、ケツメイシ、ケンゴシ、ゲンチアナ、ゲンチアナ末、ゲンノショウコ、ゲンノショウコ末、コウカ、コウジン、コウブシ、コウブシ末、コウボク、コウボク末、ゴオウ、ゴシツ、ゴシユ、ゴボウシ、ゴミシ、コメデンブ、コロombo、コロombo末、コンズランゴ、サイコ、サイシン、サフラン、サンキライ、サ</p>	<p>1 医薬品各条の生薬は、動植物の薬用とする部分、細胞内容物、分泌物、抽出物又は鉍物などであり、生薬総則及び生薬試験法を適用する生薬は次のとおりである。</p> <p>アカメガシワ、アセンヤク、アセンヤク末、アマチャ、アマチャ末、アラビアゴム、アラビアゴム末、アロエ、アロエ末、アンソッコウ、イレイセン、インチンコウ、インヨウカク、ウイキョウ、ウイキョウ末、ウコン、ウコン末、ウヤク、ウワウルシ、エイジツ、エイジツ末、エンゴサク、エンゴサク末、オウギ、オウゴン、オウゴン末、オウセイ、オウバク、オウバク末、オウレン、オウレン末、オンジ、オンジ末、カゴソウ、カシュウ、ガジュツ、カッコン、カノコソウ、カノコソウ末、カロコン、カンキョウ、カンゾウ、カンゾウ末、カンテン、カンテン末、キキョウ、キキョウ末、キクカ、キササゲ、キジツ、キョウカツ、キョウニン、クコシ、クジン、クジン末、ケイガイ、ケイヒ、ケイヒ末、ケツメイシ、ケンゴシ、ゲンチアナ、ゲンチアナ末、ゲンノショウコ、ゲンノショウコ末、コウカ、コウジン、コウブシ、コウブシ末、コウボク、コウボク末、ゴオウ、ゴシツ、ゴシユ、ゴボウシ、ゴミシ、コメデンブ、コロombo、コロombo末、コンズランゴ、サイコ、サイシン、サフラン、サンキライ、サ</p>	

ンキライ末, サンザシ, サンシシ, サンシ
シ末, サンシュユ, サンショウ, サンショ
ウ末, サンソウニン, サンヤク, サンヤク
末, ジオウ, シゴカ, ジコッピ, シコン,
シツリシ, シャクヤク, シャクヤク末, ジ
ャショウシ, シャゼンシ, シャゼンソウ,
ジュウヤク, シュクシャ, シュクシャ末,
ショウキョウ, ショウキョウ末, ショウズ
ク, ショウマ, シンイ, セッコウ, セネガ,
セネガ末, センキュウ, センキュウ末, ゼ
ンコ, センコツ, センソ, センナ, センナ
末, センブリ, センブリ末, ソウジュツ,
ソウジュツ末, ソウハクヒ, ソボク, ソヨ
ウ, ダイオウ, ダイオウ末, タイソウ, タ
クシャ, タクシャ末, チクセツニンジン,
チクセツニンジン末, チモ, チョウジ, チ
ョウジ末, チョウトウコウ, チョレイ, チ
ョレイ末, チンピ, テンマ, テンモンドウ,
トウガシ, トウガラシ, トウガラシ末, ト
ウキ, トウキ末, トウニン, トウニン末,
トウヒ, ドクカツ, トコン, トコン末, ト
チュウ, トラガント, トラガント末, ニガ
キ, ニガキ末, ニンジン, ニンジン末, ニ
ンドウ, バイモ, バクモンドウ, ハチミツ,
ハッカ, ハマボウフウ, ハンゲ, ビヤクゴ
ウ, ビヤクシ, ビヤクジュツ, ビヤクジュ
ツ末, ビワヨウ, ビンロウジ, ブクリョウ,
ブクリョウ末, ブシ, ブシ末, ベラドンナ
コン, ヘンズ, ボウイ, ボウコン, ボウフ
ウ, ボタンピ, ボタンピ末, ホミカ, ボレ
イ, ボレイ末, マオウ, マクリ, マシニン,
モクツウ, モッコウ, ヤクチ, ヤクモソウ,
ユウタン, ヨクイニン, ヨクイニン末, リ
ュウコツ, リュウコツ末, リュウタン, リ
ュウタン末, リョウキョウ, レンギョウ,
レンニク, ロジン, ロートコン.

ンキライ末, サンザシ, サンシシ, サンシ
シ末, サンシュユ, サンショウ, サンショ
ウ末, サンソウニン, サンヤク, サンヤク
末, ジオウ, シゴカ, ジコッピ, シコン,
シツリシ, シャクヤク, シャクヤク末, ジ
ャショウシ, シャゼンシ, シャゼンソウ,
ジュウヤク, シュクシャ, シュクシャ末,
ショウキョウ, ショウキョウ末, ショウズ
ク, ショウマ, シンイ, セッコウ, セネガ,
セネガ末, センキュウ, センキュウ末, ゼ
ンコ, センコツ, センソ, センナ, センナ
末, センブリ, センブリ末, ソウジュツ,
ソウジュツ末, ソウハクヒ, ソボク, ソヨ
ウ, ダイオウ, ダイオウ末, タイソウ, タ
クシャ, タクシャ末, チクセツニンジン,
チクセツニンジン末, チモ, チョウジ, チ
ョウジ末, チョウトウコウ, チョレイ, チ
ョレイ末, チンピ, テンマ, テンモンドウ,
トウガシ, トウガラシ, トウガラシ末, ト
ウキ, トウキ末, トウニン, トウニン末,
トウヒ, ドクカツ, トコン, トコン末, ト
チュウ, トラガント, トラガント末, ニガ
キ, ニガキ末, ニンジン, ニンジン末, ニ
ンドウ, バイモ, バクモンドウ, ハチミツ,
ハッカ, ハマボウフウ, ハンゲ, ビヤクゴ
ウ, ビヤクシ, ビヤクジュツ, ビヤクジュ
ツ末, ビワヨウ, ビンロウジ, ブクリョウ,
ブクリョウ末, ブシ, ブシ末, ベラドンナ
コン, ヘンズ, ボウイ, ボウコン, ボウフ
ウ, ボタンピ, ボタンピ末, ホミカ, ボレ
イ, ボレイ末, マオウ, マクリ, マシニン,
モクツウ, モッコウ, ヤクチ, ヤクモソウ,
ユウタン, ヨクイニン, ヨクイニン末, リ
ュウコツ, リュウタン, リュウタン末, リ
ョウキョウ, レンギョウ, レンニク, ロジ
ン, ロートコン.

一般試験法

一般試験法の部 4.05 微生物限度試験法の条を次のように改める。

新	旧	備考
<p>4.05 微生物限度試験法</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>I. 非無菌製品の微生物学的試験:生菌数試験</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>4. 培地性能、測定法の適合性及び陰性対照</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>4.3. 陰性対照</p> <p>試験状態を確認するために、試料液の代わりに使用した希釈液を用いて陰性対照試験を実施する。微生物の発育があってはならない。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、陰性対照試験は5に記載の製品の試験においても実施する。</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>II. 非無菌製品の微生物学的試験:特定微生物試験</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>4.05 微生物限度試験法</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>I. 非無菌製品の微生物学的試験:生菌数試験</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>4. 培地性能及び測定法の適合性</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>4.3. 陰性対照</p> <p>試験状態を確認するために、試料液の代わりに希釈液を用いて陰性対照試験を実施する。微生物の発育があってはならない。</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>II. 非無菌製品の微生物学的試験:特定微生物試験</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。なお、三薬局方で調和されていない部分は「◆」で囲むことより示す。</p>	

 略 	 略
<p>3. 培地性能、試験の適合性及び陰性対照</p> <p>被験製品存在下においても微生物を検出する能力があることを確認する。また、試験結果に影響を及ぼすような試験法の変更や製品の処方変更があった場合には、再度、適合性を確認する。</p>	<p>3. 培地の性能試験及び試験の適合性</p> <p>被験製品存在下においても微生物を検出する能力があることを確認する。また、試験結果に影響を及ぼすような試験法の変更や製品の処方変更があった場合には、再度、適合性を確認する。</p>
 略 	 略
<p>3.2. 陰性対照</p> <p>試験状態を確認するために、試料液の代わりに使用した希釈液を用いて陰性対照試験を実施する。微生物の発育があつてはならない。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、陰性対照試験は4.に記載の製品の試験においても実施する。</p>	<p>3.2. 陰性対照</p> <p>試験状態を確認するために、試料液の代わりに使用した希釈液を用いて陰性対照試験を実施する。微生物の発育があつてはならない。</p>
 略 	 略
<p>4.6. クロストリジア</p> <p>4.6.1. 試料調製及び加熱処理</p> <p>被験製品を2 g又は2 mL以上採り、「生菌数試験」に記載したように10倍希釈試料液(最低20 mL以上)を調製する。調製した試料液を少なくとも10 mLずつ2本の容器に分注し、1本は80℃で10分間加熱後、速やかに冷却し、他の1本は加熱しない。</p> <p>4.6.2. 選択培養</p> <p>それぞれから10 mLあるいは被験製品1 g又は1 mL相当量を(3.4.で決定した)適量の強化クロストリジア培地に接種し、嫌気的条件下で30～35℃で48時間培養する。培養後、コロンビアカンテン培地に各容器から</p>	<p>4.6. クロストリジア</p> <p>4.6.1. 試料調製及び加熱処理</p> <p>被験製品を「生菌数試験」に記載したようにに調製する。</p> <p>被験製品1 g又は1 mL以上に相当する量を2本等しく採る。そのうちの1本は80℃で10分間加熱後、速やかに冷却し、他の1本は加熱しない。</p> <p>4.6.2. 選択培養</p> <p>それぞれから[◆]1 g又は1 mL相当量[◆]を採り、強化クロストリジア培地100 mLが入っている2個の容器(38 mm×200 mm)又は他の容器に移す。嫌気的条件下で30～35℃で48時間培養する。培養後、コロンビ</p>

<p>移植し、嫌氣的条件下で 30 ～ 35℃で 48～72 時間培養する。</p> <p>4.6.3. 判定</p> <p>カタラーゼ反応陰性の桿菌 (芽胞を有するか又は有さない) の嫌氣的発育が認められた場合は、陽性が示唆される。この場合は同定試験を行い確認する。</p> <p>コロンビアカンテン培地に定型集落の発育がみられないか、又は同定試験において陰性と判定された場合には、その製品は本試験に適合する。</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>5. 推奨される溶液及び培地</p> <p>以下の溶液及び培地は、薬局方の微生物試験で規定されている目的にかなったものである。適合性が確認されれば他の培地を用いてもよい。</p>	<p>アカンテン培地に各試験管から移植し、嫌氣的条件下で 30 ～ 35℃で 48 時間培養する。</p> <p>4.6.3. 判定</p> <p>カタラーゼ反応陰性の桿菌 (芽胞を有するか又は有しない) の嫌氣的発育が認められた場合は陽性と判定する。</p> <p>コロンビアカンテン培地に微生物の嫌氣的発育がみられないか、又はカタラーゼ試験が陽性と判定された場合には、その製品は本試験に適合する。</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>5. 推奨される溶液及び培地</p> <p>以下の溶液及び培地は、薬局方の微生物試験で規定されている目的にかなったものである。同様の発育促進及び選択特性があれば、他の培地を用いてもよい。</p>	
--	--	--

4.05 微生物限度試験法 (続き)

新

表 4.05- II -1 培地の発育促進, 選択及び鑑別特性

培地	特性	試験菌株
略		
サルモネラ試験		
ラパポート・バシリアジス・サルモネラ増菌液体培地	発育促進	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Typhimurium 又は <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Abony
	選択	<i>S.aureus</i>
XLD (キシロース・リジン・デソキシコール酸) カンテン培地	発育促進及び鑑別	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Typhimurium 又は <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Abony
略		

旧

表 4.05- II -1 培地の発育促進, 選択及び鑑別特性

培地	特性	試験菌株
略		
サルモネラ試験		
ラパポート・バシリアジス・サルモネラ増菌液体培地	発育促進	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Typhimurium 又は <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Abony
	選択	<i>S.aureus</i>
XLD (キシロース・リジン・デソキシコール酸) カンテン培地	発育促進及び鑑別	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Typhimurium 又は <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar Abony
	鑑別	<i>E.coli</i>
略		

一般試験法の部 4.06 無菌試験法の条を次のように改める。

全部改正

4.06 無菌試験法

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。

無菌試験法は、無菌であることが求められている原薬又は製剤に適用される。本試験で満足すべき結果が得られても、それは単に本試験条件下で調べた検体中に汚染微生物が検出されなかっ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ない。汚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。作業区域の適切なサンプリング及び適切な制御の実施によって、本試験を実施する作業環境を適切に監視する。

2. 培地と培養温度

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

L-シスチン	0.5 g
カンテン	0.75 g
塩化ナトリウム	2.5 g
ブドウ糖（一水和物/無水）	5.5/5.0 g
酵母エキス（水溶性）	5.0 g
カゼイン製ペプトン	15.0 g
チオグリコール酸ナトリウム	0.5 g
又はチオグリコール酸	0.3 mL
レザズリン溶液（1→1000）、用時調製	1.0 mL
水	1000 mL

（滅菌後の pH 7.1±0.2）

L-シスチン、カンテン、塩化ナトリウム、ブドウ糖、水溶性酵母エキス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に加熱し、温かいうちに湿らせたろ紙を用いてろ過する。レザズリン溶液（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気密容器に入れて滅菌し、2 ~ 25℃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上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℃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ば、ソイビーン・カゼイン・ダイジェ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℃で培養することができる。

別に規定されているか、使用を規制当局が認める場合には、次のように調製した変法チオグリコール酸培地も使用可能である。カンテンとレザズリン溶液(1 → 1000)を除き、液状チオグリコール酸培地と同じ成分で調製し、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 になるように調整し、使用直前に水浴上で加熱する。変法チオグリコール酸培地は嫌気条件下で 30 ~ 35℃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

カゼイン製ペプトン	17.0 g
ダイズ製ペプトン	3.0 g
塩化ナトリウム	5.0 g
リン酸水素二カリウム	2.5 g
ブドウ糖 (一水和物/無水)	2.5/2.3 g
水	1000 mL

(滅菌後の pH 7.3±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、必要ならば水酸化ナトリウム試液を加え、滅菌後の pH が 7.3±0.2 になるように調整する。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、あらかじめ気密容器に入れて滅菌し、2 ~ 25℃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。

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地は、20~25℃で培養する。

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できる。

無菌性

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、次に示す少数(100 CFU 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

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地には、次に示す少数（100 CFU 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。

Aspergillus niger

Bacillus subtilis

Candida albicans

細菌の場合は 3 日間、真菌の場合は 5 日間を超えないで培養する。

接種菌の継代数は、シードロット培養管理手法（シードロットシステム）を採用することにより、マスターシードロットから 5 代を超えないようにする。

微生物の増殖が肉眼で明らかに観察された場合には、当該培地は基準に適合している。

表 4.06 -1 培地性能試験及び手法の適合性試験に適している試験用菌株

好気性細菌	
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538, NBRC13276, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633, NBRC 3134, CIP 52.62, NCIMB 8054
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027, NBRC 13275, NCIMB 8626, CIP 82.118
嫌気性細菌	
<i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532 又は ATCC 11437, NBRC 14293
真菌	
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231, NBRC 1594, IP 48.72, NCPF 3179
<i>Aspergillus niger</i>	ATCC 16404, NBRC 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、厳密に同じ方法で試験を行う。

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 100 CFU 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 100 CFU 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」の項で示した菌株を用いる。陽性対照として培地性能試験を行う。培地を含む全ての容器は規定の温度で最長 5 日間培養する。

培養後、陽性対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対照に匹敵する肉眼的に明瞭な増殖が得られなければ、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った場合である。

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. 製品の無菌試験

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って行われる。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、アルコール性あるいは油性の製品、及び本試験条件下で抗菌力を有さない水性あるいは油性の溶剤に混和又は溶解する製品に対して用いる。

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 $0.45\ \mu\text{m}$ 以下のものを用いる。例えば、セルロースナイトレートフィルターは水溶性、油性、低濃度のアルコール性溶液に、セルロースアセテートフィルターは高濃度のアルコール性溶液に用いられる。抗生物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、直径約 $50\ \text{mm}$ のメンブランフィルターの使用を想定している。もし異なる直径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整すべきである。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、無菌条件下で被検溶液を導入・ろ過でき、メン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ない。

水性液剤

$1\ \text{g/L}$ の肉製又はカゼイン製ペプトン溶液 ($\text{pH}\ 7.1 \pm 0.2$) 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化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 4.06-2 に示した量より少なくなならないように、1枚又は複数のメンブランフィルター上に移し、直ちにろ過する。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メンブランフィルターを3回以上洗浄する。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 $100\ \text{mL}$ 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れぞれの培地に入れる。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装着したろ過器内に試料溶液を二等分しろ過後、それぞれの培地を加える。培地を14日間以上培養する。

表 4.06-2 各培地当たりの最少試料採取量

容器の容量	他に規定されていない限りそれぞれの培地に接種する最少量
液剤	
1 mL 未満	全量
1 mL 以上 40 mL 以下	半量, ただし 1 mL 以上
40 mL 超 100 mL 以下	20 mL
100 mL 超	10%, ただし 20 mL 以上
抗生物質の液剤	1 mL
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	200 mg 以上
固形剤	
50 mg 未満	全量
50 mg 以上 300 mg 未満	半量, ただし 50 mg 以上
300 mg 以上 5 g 以下	150 mg
5 g 超	500 mg

水溶性固形剤

各培地に対し, 表 4.06-2 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 1 g/L 肉製又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を用いて「水性液剤」の項に示したように試験を行う.

油及び油性剤

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溶液は, 希釈せずに乾いたメンブランフィルターでろ過する. 粘稠性の油は, 当該試験条件下で抗菌性がないことが立証されたミリスチン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のち徐々に加圧又は吸引することによってろ過する. 手法の適合性試験で適切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 ポリソルベート 80) を含む 1 g/L 肉製又はカゼイン製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たり約 100 mL ずつで少なくとも 3 回洗浄する. 「水性液剤」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か又はろ過器に培地を加え, 同じ温度で同じ期間培養する.

軟膏剤及びクリーム

各培地に対し, 表 4.06-2 に規定する量以上を用いる. 脂肪基剤の軟膏剤や油中水型の乳剤は上述のようにミリスチン酸イソプロピルで 1% に希釈する. 必要ならば 40°C 以下で加温する. 例外的な場合で 44°C 以下までの加温が必要なこともある. できるだけ迅速にろ過したのち「油及び油性剤」の項に示したように操作を進める.

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, その容量が培地容量の 10% を超えないように培地に直接接種する. 被検製品が抗菌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時、接種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、高濃度培地を容器内の製品に直接加えることも可能である。

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（例えば 10 g/L ポリソルベート 80）培地を用いる。

軟膏剤とクリーム

1 g/L 肉製又はカゼイン製ペプトン中性溶液のような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 日間以上培養する。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穏やかに振る。しか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. 観察と結果の判定

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。被検材料が培地を混濁させ、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（1 mL 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えられる。

- 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) 陰性対照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（れら）の菌種の増殖が無菌試験実施中に用いた材料及び／又は手技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、眼軟膏剤及び点眼剤並びに他の非注射剤への試験の適用

メンブランフィルター法を用いる場合は、可能ならいつでも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適切な無菌溶液で約 100 mL になるよう希釈する。

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。被検製品の同じ試料について細菌及び真菌に対する無菌試験を行う。1 容器中の容量が両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. 最少供試個数

最少試験個数は、ロットサイズに応じて、表 4.06-3 に示す個数を用いる。

表 4.06-3 最少供試個数

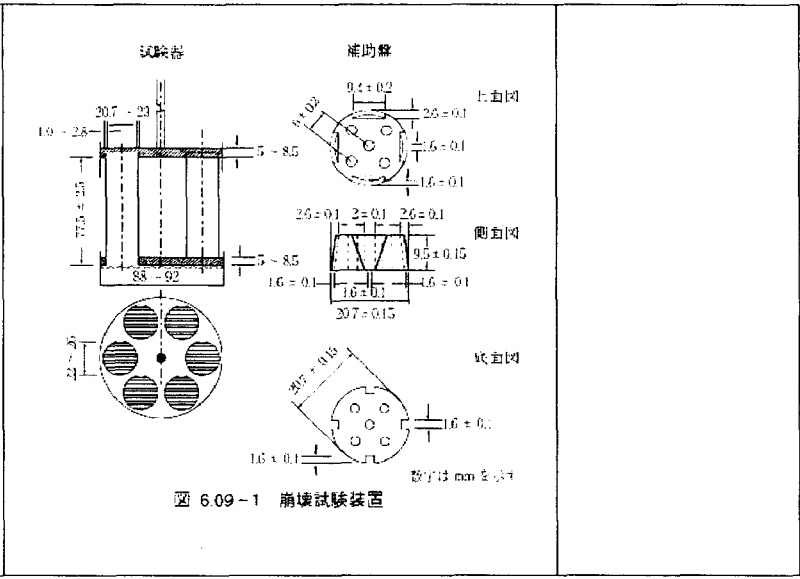
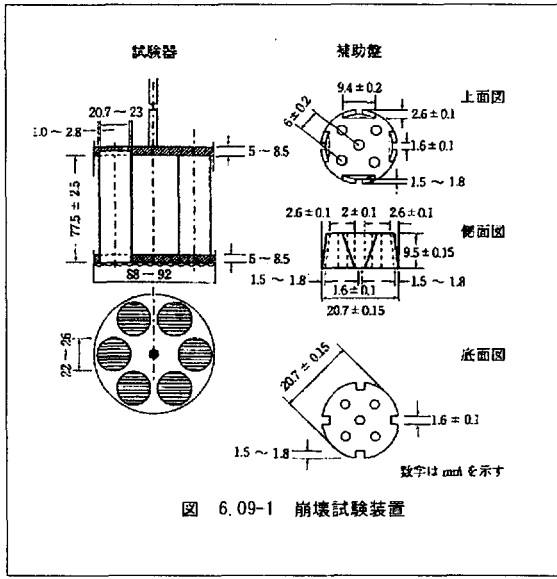
ロット当たりの製造個数*	他に規定されていない限り,それぞれの培地当たりの最少試験個数**
注射剤 100 個以下 101 個以上 500 個以下 501 個以上	10%又は 4 容器のうち多い方 10 容器 2%又は 20 容器(大容量製剤の場合は, 10 容器)のうち少ない方
眼軟膏剤及び点眼剤等の非注射剤 200 個以下 201 個以上 単回使用製品の場合は, 上欄の注射剤についての規定を適用する	5%又は 2 容器のうち多い方 10 容器
固形バルク製品 4 容器以下 5 容器以上 50 容器以下 51 容器以上	各容器 20%又は 4 容器のうち多い方 2%又は 10 容器のうち多い方

* ロットサイズが不明の場合には, ここに示した最大数を用いること.

** 1 容器の容量が二つの培地に接種するのに十分な場合は, 本欄は両培地合わせて必要な供試容器数を示す.

一般試験法の部 6.09 崩壊試験法の条装置の項補助盤の目を次のように改める。

新	旧	備考
<p>6.09 崩壊試験法</p> <p>装置</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>補助盤 補助盤は、各条にその使用が規定されている場合にのみ、各ガラス管に入れて使用できる。補助盤は、高さ 9.5 ± 0.15 mm、直径 20.7 ± 0.15 mm の円柱状で、比重 1.18 ~ 1.20 の透明なプラスチックからなる。補助盤には、盤の上下を垂直に貫く直径 2 ± 0.1 mm の孔が五つ平行に開いており、一つは補助盤の中心に、他の四つは中心から 6 ± 0.2 mm の距離にそれぞれ等間隔に開いている。補助盤の側面には、盤面とほぼ直角に、同一の台形状の切り込みが 4 つ等間隔にある。台形は対称形で、上下の平行線は、中心軸から 6 mm にある隣接した 2 つの孔を結ぶ線と平行に位置している。台形の平行線の下線部は長さ 1.6 ± 0.1 mm で円周部から深さ <u>1.5 ~ 1.8</u> mm の位置にあり、上線部は長さ 9.4 ± 0.2 mm で深さ 2.6 ± 0.1 mm の位置にある。補助盤は図 6.09-1 の規格に適合するもので、表面はすべて滑らかである。補助盤の使用が規定されている場合は、それぞれのガラス管に 1 個の補助盤を入れ、操作法に従い試験する。なお、崩壊を自動的に検出する目的で、加工した特殊な補助盤を用いる場合、その補助盤の比重、サイズは規格に適合するものでなければならない。また、それが使用できるのは各条で規定されている場合に限られる。</p>	<p>6.09 崩壊試験法</p> <p>装置</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>補助盤 補助盤は、各条にその使用が規定されている場合にのみ、各ガラス管に入れて使用できる。補助盤は、高さ 9.5 ± 0.15 mm、直径 20.7 ± 0.15 mm の円柱状で、比重 1.18 ~ 1.20 の透明なプラスチックからなる。補助盤には、盤の上下を垂直に貫く直径 2 ± 0.1 mm の孔が五つ平行に開いており、一つは補助盤の中心に、他の四つは中心から 6 ± 0.2 mm の距離にそれぞれ等間隔に開いている。補助盤の側面には、盤面とほぼ直角に、同一の台形状の切り込みが 4 つ等間隔にある。台形は対称形で、上下の平行線は、中心軸から 6 mm にある隣接した 2 つの孔を結ぶ線と平行に位置している。台形の平行線の下線部は長さ 1.6 ± 0.1 mm の位置にあり、上線部は長さ 9.4 ± 0.2 mm で深さ 2.6 ± 0.1 mm の位置にある。補助盤は図 6.09-1 の規格に適合するもので、表面はすべて滑らかである。補助盤の使用が規定されている場合は、それぞれのガラス管に 1 個の補助盤を入れ、操作法に従い試験する。なお、崩壊を自動的に検出する目的で、加工した特殊な補助盤を用いる場合、その補助盤の比重、サイズは規格に適合するものでなければならない。また、それが使用できるのは各条で規定されている場合に限られる。</p>	



一般試験法の部 6.10 溶出試験法の条操作の項回転バスケット法及びパドル法の目を次のように改める。

新	旧	備考
<p>6.10 溶出試験法</p> <p>操 作 回転バスケット法及びパドル法 即放射性製剤</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>試験液：適切な試験液を用いる。規定された液量は、20～25℃での計量値に相当する。試験液が緩衝液の場合、pHを規定値の±0.05以内となるように調整する。（注：試験液に溶存している気体は気泡の原因となることがあり、試験結果に影響を与えることがある。溶存している気体が溶出試験結果に影響を及ぼす場合には、試験の前に脱気する4.）</p>	<p>6.10 溶出試験法</p> <p>操 作 回転バスケット法及びパドル法 即放射性製剤</p> <p style="text-align: center;"> 略 </p> <p>規定された試験液を用いる。試験液が緩衝液の場合、pHを規定値の±0.05以内となるように調整する。（注：試験液に溶存している気体は気泡の原因となることがあり、試験結果に影響を与えることがある。溶存している気体が溶出試験結果に影響を及ぼす場合には、試験の前に脱気する4.）</p>	

医薬品各条（生薬等）

医薬品各条の部 リュウコツの条基原の項、純度試験の項（2）の目を次のように改める。

新	旧	備 考
<p>リュウコツ</p> <p>本品は大型ほ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。</p> <p><u>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表示する。</u></p> <p>純度試験</p> <p>(2) ヒ素〈1.11〉 本品の粉末 0.20 g をとり、第 2 法により検液を調製し、試験を行う（10 ppm 以下）。</p> <p><u>なお、エキス剤又は浸剤・煎剤に使用する、と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とする。</u></p> <p><u>本品の粉末 4.0 g を遠心沈殿管にとり、水 30 mL を加えて、水浴中で時々振り混ぜながら、液量が約 15 mL 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（0.5 ppm 以下）。</u></p>	<p>リュウコツ</p> <p>本品は大型ほ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。</p> <p>純度試験</p> <p>(2) ヒ素〈1.11〉 本品の粉末 0.20 g をとり、第 2 法により検液を調製し、試験を行う（10 ppm 以下）。</p>	

医薬品各条の部 リュウコツの条の次に次の一条を加える。

新規収載

リュウコツ末

Powdered Longgu

FOSSILIA OSSIS MASTODI PULVERATUM

竜骨末

本品は「リュウコツ」を粉末としたものである。

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 0.1 g に硝酸 5 mL を加え、加温して溶かし、セモリブ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 10 mL 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き、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発する。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 2.0 g に水 5 mL を加えて振り混ぜた後、徐々に塩酸 6 mL を加え、水浴上で蒸発乾固し、残留物を水 50 mL に溶かし、ろ過する。ろ液 25 mL に希酢酸 2 mL、アンモニア試液 1 滴及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液は塩酸 3 mL を水浴上で蒸発乾固し、希酢酸 2 mL、鉛標準液 2.0 mL 及び水を加えて 50 mL とする (20 ppm 以下)。
- (2) ヒ素 (1.11) 本品 0.20 g をとり、第 2 法により検液を調製し、試験を行う (10 ppm 以下)。

資料No. 2

日本薬局方新規収載候補品目（案）について

平成20年12月9日
医薬食品局審査管理課

日本薬局方新規収載候補品目（案）について

○日本薬局方新規収載候補品目（案）について

平成20年6月から平成20年9月までに製造販売業者等から独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に対して、新規収載の要望があった16品目について、機構の日本薬局方原案審議委員会の総合委員会において、第十六改正日本薬局方作成基本方針（平成18年7月薬事・食品衛生審議会答申）に基づき審議されたところ。その結果、すべての品目について収載することが適当とされた。

日本薬局方新規収載候補品目（案）

No.	品 目	No.	品 目
1	レボフロキサシン点眼液	2	ピロカルピン塩酸塩錠
3	フルボキサミンマレイン酸塩錠	4	ビカルタミド
5	ビカルタミド錠	6	セトチアミン塩酸塩水和物
7	70%一硝酸イソソルビド乳糖末	8	一硝酸イソソルビド錠
9	セキシャク	10	シンギ
11	タンジン	12	トウジン
13	シャカンゾウ	14	バクガ
15	ゴマ	16	ニクジュヨウ

なお、本収載候補品目の名称については、別途、日本薬局方原案審議委員会にて審議を行う予定である。

薬機発第 1117089 号
平成 20 年 11 月 17 日

厚生労働省医薬食品局審査管理課長 殿

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構理事長

日本薬局方新規収載候補品目（案）の報告について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法第 15 条第 1 項第 5 号ハの規定により、厚生労働省が制定する日本薬局方のための調査及び情報の整理等を行い、日本薬局方新規収載候補品目（案）を作成したので別添のとおり報告致します。

別添

日本薬局方新規収載候補品目（案）の作成に関する報告

第十五改正日本薬局方については平成18年3月に告示され、第十五改正日本薬局方第一追補については平成19年9月に告示されたところである。現在、第十五改正日本薬局方第二追補（平成21年9月に告示予定）及び第十六改正日本薬局方（平成23年3月に告示予定）に向けた改正作業が進められているところである。

日本薬局方は5年ごとの大改正及び2回の追補改正を行うことにより、医学薬学の進歩に応じて速やかに内容を改定するべく対応している。すなわち、平成18年8月に示された「第十六改正日本薬局方作成基本方針」には、日本薬局方の5本の柱の一つとして、「保健医療上重要な医薬品の全面的収載」が定められており、優先的に新規収載をすべき品目として、医療上汎用性があると考えられる医薬品等が掲げられている。

このような中、医薬品医療機器総合機構では、日本薬局方への収載要望に基づき、日本薬局方原案審議委員会の総合委員会の各委員の意見を聴したところである。今般、本審議結果に基づき、第十六改正日本薬局方以降の新規収載候補品目として別紙のとおり案をとりまとめたので報告する。

(別紙)

日本薬局方新規収載候補品目(案)

No.	候補品目
1	レボフロキサシン点眼液
2	ピロカルピン塩酸塩錠
3	フルボキサミンマレイン酸塩錠
4	ビカルタミド
5	ビカルタミド錠
6	セトチアミン塩酸塩水和物
7	70%一硝酸イソソルビド乳糖末
8	一硝酸イソソルビド錠
(生薬等)	
9	セキシャク
10	シンギ
11	タンジン
12	トウジン
13	シャカンゾウ
14	バクガ
15	ゴマ
16	ニクジュヨウ

なお、本収載候補品目の名称は別途、日本薬局方原案審議委員会にて審議する予定である。