

Contents

第1章 化粧品の防腐技術	1
はじめに～防腐剤の選択、最適な防腐力の設計に向けて～	1
1. 化粧品になぜ防腐剤を入れるのか	2
2. 化粧品の防腐技術についてわかっていること	2
(1) 理解しておくべき防腐剤の既知情報	2
(2) メチルパラベンでの防腐は、その挙動がカギになる	4
3. パラベンの製品中の挙動を知ろう	4
(1) 「パラベンフリー＝安全」とは限らない	4
(2) 水相に溶解しているパラベンはどのようにすれば調べられるのか	7
4. 油と水に分配した防腐剤は、他の成分が混入した場合 どのように影響されるだろうか	11
(1) 代表的な保湿剤はメチルパラベンの分配にどう影響するか	11
5. 二価ポリオール濃度と分離グラム陰性細菌への防腐作用	13
(1) 保湿剤水溶液におけるGN細菌への抑制効果	13
(2) スキンケア製品の保存効力を診断する方法	16
6. メチルパラベンの挙動・効果・安定性のまとめ	17
7. 乳化製品以外での防腐剤の使い方	18
(1) シャンプーの防腐設計	19
(2) リンス類の防腐設計の注意点 (特に試験を外部委託する場合)	20
8. パラベンフリー・防腐剤フリーへの実践技術	22
(1) パラベン以外に防腐剤として用いられる成分	22
(2) パラベンフリー・防腐剤フリーの可能性と危険性について	23
9. 防腐剤フリー製品設計の保証水準と試験の心構え	26
10. 防腐設計のまとめ	27

～第1章のQ&A～	28
• 保湿剤と防腐力に関する質問	28
• 分配係数に関する質問	34
• 防腐剤の不活化に関する質問	36

第2章 保存効力試験法

39

1. 保存効力試験法とは 39
 2. 保存効力試験の歴史 39
 - (1) 保存効力試験法ができるまでの経緯 39
 - (2) USP (米国薬局方) 第18版に試験法が明文化される (1970年) 39
 - (3) CTFAで独自のアイライナーの保存効力試験が文章化される (1972年) 40
 - (4) 日本で厚生省から試験法の案が提示される (1973年) 40
 - (5) 日局13に初めて保存効力試験が掲載される (1996年) 41
 - (6) 国際的なハーモナイゼーションの動き 41
 3. 保存効力試験が抱える問題点 42
 - (1) 化粧品のカテゴリーをはっきりさせよう 43
 - (2) 試験結果の再現性に関する種々の問題 43
 - (3) 標準菌で合格しても、市場では野生の菌に汚染される危険性がある 46
 4. 日本薬局方・保存効力試験法の問題解決手法と操作での注意点 47
 - (1) 接種菌について 47
 - (2) 前培養条件について 48
 - (3) 菌液調製 48
 5. 実際の保存効力試験法で推奨したい手順 50
 - (1) 接種菌について 50
 - (2) 接種について 53
 - (3) 接種菌の回収が重要 57
 - (4) 判定と評価基準 59
 6. 信頼性の高い結果を得るための実務ポイント 61
 - (1) かびに対する評価では、かびが発芽しなければ「適」とする考え方と、発芽しないことの確認がポイントとなる 62
 - (2) 防腐剤フリー製品の保存効力の評価基準は世界中どこにもない 62
 7. 安定した保存効力試験のために 63
 - (1) 安定した保存効力試験のために重要なこと 64
 8. 保存効力試験の代わりに処方成分から解析する防腐力評価法がある 65
 - (1) 解析事例の紹介 67
-

～第2章のQ & A～ 69

- 基本的な事項に関する質問 69
- 保存効力試験の意義・位置付けに関する質問 75
- 菌液調製に関する質問 81
- 接種菌数に関する質問 86
- 攪拌操作に関する質問 88
- 生残菌の回収に関する質問 92
- 評価基準に関する質問 95
- 試験結果のバラツキに関する質問 97
- 分離菌の継代方法に関する質問 100
- その他、菌に関する質問 102

第3章 製品試験

105

1. 製造現場で注意すべき、かつ出荷製品に必須な微生物試験は
「特定菌試験」 105
 - (1) 欧米では医薬品と化粧品は別々の扱いだが、日本では医薬品等として一緒に扱われる 105
 - (2) 薬機法第56条で示される「病原微生物に汚染されているものの販売、製造等の禁止」に違反（製品1gの特定菌試験で陽性）した場合は製品の回収になる 106
 - (3) 薬機法における化粧品のGMPの捉え方 107
 - (4) 試験を行う場合、検査方法的確性の証明が必須 107
2. 日局「3.4.4. 製品存在下での微生物回収」が重要 107
 - (1) 病原性菌の存在を否定できる試験（特定菌確認試験）のやり方 107
 - (2) 製品中に特定菌の増殖阻害物質がないかをバリデーションする方法 108
3. 製品の特定菌試験は優先順位をつけて実施する 109
4. 工場内の雑菌と特定菌の見分け方 111
 - (1) 特定菌とそれ以外の菌種を見分ける操作法 111
5. 現場で役立つ、検出菌の簡易同定・特定菌検査効率化の方法 112
6. 試験精度よりも検体採取が一番大事 113
 - (1) 試験結果の信頼性を確保するために、微生物検査で重要なのは検体の採取基準である 113

- (2) 出荷前の検体サンプリングの妥当性を検証する具体的な実施例 114
- (3) 製品の出荷前検査では、試験開始のタイミングが非常に重要になる 115
7. 特定菌検査はどこまで簡略化できるのか 116
8. 特定菌の低濃度汚染の検出で回収事故を防止するには 117
- (1) 汚染菌の簡易分類(まずGN細菌か否か)が重要となる 117
- (2) 原料配合成分の種類と量から推定(GN細菌の増殖を抑える原料が何%あるか) 117
- (3) 一般的に製品の中で急激な増殖の可能性が少ない菌種であれば問題は少ない 118
- (4) 防腐剤フリーなど特殊な製品の中では、不均一な増殖の可能性のある菌種に注意が必要 119

～第3章のQ & A～ 120

- 製品検査に関する質問 120
- 培地性能試験に関する質問 125
- 試験検体・サンプル量に関する質問 126
- 塗抹法と混釈法に関する質問 131
- 不活化に関する質問 136
- 試験項目に関する質問 138
- 迅速測定法に関する質問 142
- 顕微鏡に関する質問 144

第4章 製造環境の衛生管理

147

1. 一次汚染防止のためには日頃の衛生管理が大事 147
2. 環境菌の測定方法と環境菌測定法の優先順位 148
- (1) 環境菌の特徴と測定法 148
- (2) 環境菌の棲息場所 149
- (3) 床・壁付着菌の測定方法 149
- (4) 落下菌の測定方法 151
3. 製造機器類、配管、ポンプなどの洗浄殺菌の基本と注意点 152
- (1) 環境汚染防止/殺菌対策 152
- (2) 製造機器類殺菌の留意点と工程検査のポイント 153

(3) 殺菌のプロセスバリデーション(データによる科学的な検証)	154
(4) 殺菌消毒後の微生物の回復を見る	155
4. 工場の休日を利用した洗浄・殺菌	155
5. 原料の微生物管理のポイント	156
6. 製造用水の微生物管理のポイントと管理の具体的な事例	156
(1) 製造用水の製造工程と細菌	156
(2) 配管の汚染とUV殺菌灯の設置	157
(3) 配管ライン図で汚染管理を考える	158
(4) 製造用水の定期的な細菌検査	159
7. パラベンフリー製品・防腐剤フリー製品を考える	160

～第4章のQ & A～ 162

- 環境モニタリングに関する質問 162
- 工場の環境測定に関する質問 171
- 簡易同定に関する質問 173
- 培養に関する質問 177
- 容器のかび発生に関する質問 182
- パラベンフリー製品に関する質問 183
- 環境消毒に関する質問 186

第5章 汚染事故が起こったときの対応

197

1. 本当に菌汚染なのか、クレーム品の正確な状況確認がまず必要	197
2. クレーム発生後の具体的な対応の仕方	198
(1) クレーム品の劣化内容の正確な確認を行う	198
(2) クレーム品の培養試験を行う(寒天培地塗抹法)	198
(3) 汚染菌の外観観察と顕微鏡観察を行う	199
(4) 総合的な情報一覧表を作成するとともに保存見本品の再検査を行う	200
3. 原料配合成分の種類と量からクレーム発生の可能性を推定する	200
(1) 微生物汚染の判断と菌種の予測	200
4. クレーム品と同じロットの保存見本を比較して原因解明を図る	201
(1) 微生物確認、保存効力試験の実施	201
(2) 回収菌の同定、並びに菌の抵抗性の確認	202

(3) クレームの再現試験の実施（検出菌でクレームと同様の変質は起こるのか）	202
5. 市場からの製品劣化・微生物汚染クレームへの実際の対応事例の紹介	203
(1) 原因が顧客の使用時の二次汚染であると解明した事例	203
(2) その他の市場からの製品劣化・汚染クレームの解析事例	203
6. 分離菌の諸性質の確認と分離菌の保存方法	204
(1) 製品や環境からの分離菌の純粋培養を確認することが必要	204
(2) 分離菌の多くは薬剤抵抗性を示すことが多く、薬剤抵抗性の確認が必要	205
(3) 分離菌の保存が重要	205
(4) 分離菌の保存効力試験への適用方法	205
7. クレーム品からの教訓を生かす	206
(1) クレームの発生から対応などについての情報を整理し、記録し、保存しておくこと	206
(2) 検出菌の解析結果を今後の防腐設計に活用する	206
(3) 検出菌の活用	206
(4) クレーム対応マニュアル（対処フローシート）の作成	207
8. 事故対応のまとめ	207

～第5章のQ & A～	208
• クレーム対応と汚染防止に関する質問	208

第6章 微生物を扱うときの基礎操作

213

～第6章のQ & A～	214
• 培地と滅菌に関する質問	214
• 菌を扱う操作方法に関する質問	219
• MICと菌数測定に関する質問	222
• 原料の検査に関する質問	225
• 製造環境の微生物に関する質問	228
• グラム染色に関する質問	231

第7章 微生物の基礎知識 235

1. 微生物の分裂と数の変化、液体培地での濁りに関する理解を深める …… 235
2. 殺菌剤と防腐剤の違いを正確に理解する …………… 236
 - (1) 用語の違いを知ろう 236
 - (2) 殺菌剤と防腐剤の違い 237
3. 日局17が試験検査の対象とする「微生物」 …………… 237
4. 殺菌・滅菌技術のいろいろ …………… 238
 - (1) 熱殺菌と薬剤殺菌の違い 238
 - (2) 薬剤による殺菌消毒後の殺菌効果の確認方法 239
 - (3) アルコール殺菌の基本について（エタノールでは滅菌はできない） 240
 - (4) 紫外線殺菌 241
 - (5) 電子線滅菌は放射線滅菌の1つ 242
5. 栄養培地、選択培地とそれぞれの活用方法 …………… 243

第8章 化粧品の微生物関連の規制 245

- ～第8章のQ&A～ 245
- 日本の規制（薬機法・日局）に関する質問 245
 - ISOと国際調和に関する質問 247
 - 化粧品とGMPに関する質問 256
 - PAO（開封後の使用期限）に関する質問 259

索引 …………… 261