を行う場合に用いる Bowie & Dick タイプのものである．

4.3 線量計

放射（ガンマ）線法においては，滅菌効果は被滅菌物の吸収線量に依存するので，滅菌工程の管理手段は，主として吸収線量の測定による．線量計の設置位置は，照射容器の最低線量部位又は最低線量部位に対して量的関係が明らかにされている管理し易い部位とする．測定は，照射ロットごととし，同一ロットを形成する照射容器数が多い場合には，照射室内の有効照射区間内に常に1個以上の線量計を使用する．線量計によっては，照射の前後及び照射中の環境条件（温度，湿度，紫外線及び読み取りまでの時間など）に影響される場合もあるので注意を要する．ガンマ線及び制動放射線滅菌の吸収線量を測定する実用線量計としては，着色ポリメチルメタクリレート線量計，透明ポリメチルメタクリレート線量計，セリックセラス線量計及びアラニン線量計などがある．ガンマ線滅菌用線量計は，通例，エネルギー3 MeV 未満の電子線を用いる滅菌の工程管理には適さない．電子線滅菌用線量計としては，セルロースアセテート線量計やラジオクロミックフィルム線量計などがある．実用線量計を使用する場合は，適切な国家標準又は国際標準線量計測システムを用いた測定結果に遡及できる校正をしなければならない．

**5．微生物を指標とした滅菌条件の設定法**

被滅菌物の滅菌法に対する特性，バイオバーデン等を考慮に入れ，以下の中から適当な方法を選び，滅菌条件を設定する．

5.1 ハーフサイクル法

被滅菌物上に存在するバイオバーデン数や検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく，BI に含まれる $10^6$ 個の指標菌の全てが死滅する処理時間の2倍の滅菌時間を採用する方法をいう．

5.2 オーバーキル法

被滅菌物上に存在するバイオバーデン数や検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性とは関係なく，$10^{-6}$以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌を行うことを前提としている．通例，D 値が 1.0 以上の菌数既知の BI を用い，指標菌を 12 べき乗（12 D）減少させるに等しい滅菌条件を採用する方法をいう．

5.3 BI とバイオバーデン併用法

広範なバイオバーデン調査によって得られた平均バイオバーデン数に3倍の標準偏差を加えたものを，通例，最大バイオバーデン数と見なし，目標とする無菌保証水準を基に，BI を用いて滅菌時間（又は滅菌線量）を算出する方法をいう．本法を用いる場合は，被滅菌物のバイオバーデン数を頻繁に調査し，検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性測定も定期的に実施する必要がある．バイオバーデン調査において，BI の指標菌より抵抗性の強い菌種が検出された場合には，それを指標菌とする．

$$\text{滅菌時間（又は滅菌線量）} = D \times \log \frac{N_0}{N}$$

$D$：BI の D 値

$N$：目的とする無菌性保証水準

$N_0$：被滅菌物の最大バイオバーデン数

5.4 絶対バイオバーデン法

被滅菌物や製造環境から検出された菌について，当該滅菌法に対する抵抗性調査を行い，その中から最も抵抗性の強い菌を選び，その D 値を用い，被滅菌物のバイオバーデン数を基に滅菌条件を設定する方法をいう．バイオバーデン数は，通例，広範なバイオバーデン調査によって得られた平均バイオバーデン数に3倍の標準偏差を加えたものが用いられる．本法を採用する場合には，日常のバイオバーデン管理において，菌数計測及び検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性測定を頻繁に行う必要がある．

参考資料

医療製品の滅菌に関する主な ISO 基準：

1） ISO 11134 Industrial moist heat sterilization（工業用高圧蒸気滅菌）
2） ISO 11135 Ethylene oxide sterilization（エチレンオキサイド滅菌）
3） ISO 11137 Radiation sterilization（放射線滅菌）
4） ISO 11138 Biological indicators（バイオロジカルインジケーター）
5） ISO 11140 Chemical indicators（ケミカルインジケーター）
6） ISO 11737 Microbiological methods（微生物試験法）
Part 1 : Estimation of population of microorganisms on products
（パート1：バイオバーデン試験法）

## 7. 錠剤の摩損度試験法

錠剤の摩損度試験法は，錠剤の衝撃に対する摩損性やもろさを試験する方法である．ただし，剤皮を施したものには適用しない．

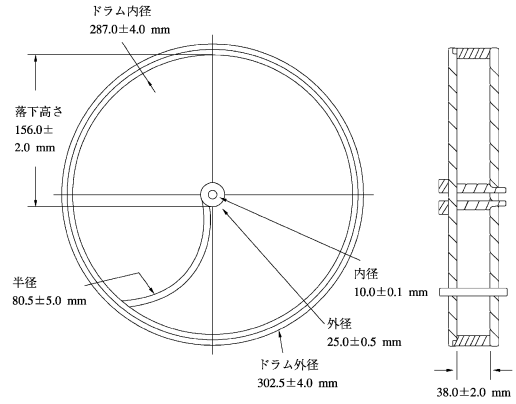
**装 置**

この試験に用いる装置は，試験器及び電動機からなる．試験器は，図に示すような，内径約 287 mm，深さ約 38 mm の透明で内面は滑らかなプラスチック製のドラムであり，ドラムの側面は取り外しができる．

**操作法**

ドラムは電動機により，垂直方向に，1分間 24 ～ 26 回転するように調節する．錠剤1錠の質量が 650 mg 以下の場合は，全質量が 6.5 g を越える最小の錠数を試験試料とする．1錠の質量が 650 mg を越える場合は，10 錠を試験試料とする．錠剤に付着している粉を取り除いた後，試験に用いる錠剤の全質量を精密に量りドラムに入れ，100 回転させる．回転終了後，明らかな錠剤のひび，割れ及び欠けを認めないことを確かめたのち，全錠剤の質量を精密に量り，摩損度（初期質量に対する減少質量の質量百分率）を求める．

錠剤の大きさや形状により，不規則な落下が起こる場合には，錠剤の回転落下がスムースになるようにドラムを 10° 傾斜させて，試験を行う．また，ドラムに2つの仕切り板を取り付け，一度に2つの試験試料について試験を行うこともできる．吸湿性の錠剤の場合は，相対湿度 40 % 以下で行う．




## 8. 第十四改正日本薬局方における国際調和

日本薬局方がヨーロッパ薬局方（The European Pharmacopoeia, Ph.Eur.）及び米国薬局方（The United States Pharmacopeia, USP）と調和合意した事項の第十四改正日本薬局方への反映状況は次のとおりである.

薬局方調和事項の欄には薬局方調和合意文書の調和事項を，第十四改正日本薬局方の欄には調和合意を反映した第十四改正日本薬局方の項目名等を記載する．備考欄には，第十四改正日本薬局方の調和合意事項との差違等を必要に応じて記載する.

| 薬局方調和事項 | 第十四改正日本薬局方 | 備考 |
|---|---|---|
| Bacterial Endotoxin Test | エンドトキシン試験法 | |
| Apparatus | 器具 | |
| Preparation of Standard Endotoxin Stock solution | エンドトキシン標準原液の調製 | |
| Preparation of Standard Endotoxin solution | エンドトキシン標準溶液の調製 | |
| Preparation of sample solutions | 試料溶液の調製 | |
| Determination of Maximum Valid Dilution | 最大有効希釈倍数の求め方 | |
| Gel-clot technique | ゲル化法 | |
| (1)Preparatory testing | (1)予備試験 | |
| (2)Limit test | (2)限度試験法 | |
| (3)Assay | (3)定量試験法 | |
| Photometric techniques | 光学的測定法 | |
| (1)Turbidimetric technique | (1)比濁法 | |
| (2)Chromogenic technique | (2)比色法 | |
| (3)Preparatory testing | (3)予備試験 | |
| (4)Assay | (4)定量 | |
| Reagents, Test Solutions | 試薬・試液 | |
| Amebocyte lysate | ライセート試薬 | |
| Lysate TS | ライセート試液 | |
| Water for bacterial endotoxins test (BET) | エンドトキシン試験用水 | |

注：エンドトキシン規格値の設定方法については，三極間で調和しているが，第十四改正日本薬局方の参考情報「エンドトキシン規格値の設定」では，最大投与量の算出に，成人の平均体重 60 kg を用いている.

## 9. バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に用いる細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験

本文書は，バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品の製造に使用する細胞基材で細胞バンクを基にするものに対し，現段階で実施すべきと考えられるマイコプラズマ否定試験について述べたものである.

試験方法としては，A. 培養法，B. 指標細胞を用いた DNA 染色法，C. ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）による検出法が挙げられる.

本マイコプラズマ否定試験の対象は，マスター・セル・バンク（MCB），ワーキング・セル・バンク（WCB）及び医薬品製造工程中の培養細胞である．これらに対して，A 法と B 法による試験を実施する．ただし，B 法はマイコプラズマ由来以外の DNA も検出するので，B 法のみ陽性を示した場合は C 法によりマイコプラズマの存在を否定することも考えられる．この場合，C 法に用いるプライマーその他の試薬や反応条件を含めた試験方法の選択，方法の感度と特異性及び検体調製の妥当性を含め，マイコプラズマの存在を否定できると判定した合理的な理由を示す必要がある.

マイコプラズマ否定試験を実施する前には，検体がマイコプラズマ発育阻止因子を有するかどうか試験しておく必要がある．発育阻止因子が含まれる場合には，遠心，細胞の継代などの適切な方法により発育阻止因子を中和あるいは除去する.

検体を採取後 24 時間以内に試験するときは 2 ～ 8 °C で，24 時間を超える場合は−60 °C 以下で保存する.

マイコプラズマが検出された場合，種を同定するための試験を行えば混入の原因を推定するのに役立つ可能性がある.

### A. 培養法

#### 1．培地

培養法には寒天平板培地と液体培地の両方を使用する．両培地にはペニシリン以外の抗生物質を使用してはならない．使用する培地としては，生物学的製剤基準に記載されているものを参考にすること．ただし，2．の培地の性能試験に適合するものであれば他の培地でもよい.

#### 2．培地の性能試験

試験に用いる培地については，各ロット毎にマイコプラズマの発育性能に関し，適性であるか否かの試験を実施する．そのためには，少なくとも 2 種類の既知の菌株，デキストロース分解マイコプラズマ（*M. pneumoniae* FH 又は同等の種又は株）とアルギニン分解マイコプラズマ（*M. orale* CH 19299 又は同等の種又は株）を陽性対照として加えた培地での試験をその都度実施し，これらの既知のマイコプラズマが検出できることを確認しておく必要がある．陽性対照試験に使用するマイコプラズマ株は，公的又は適当と認められた機関より入手後適切に管理されたもので，100 CFU 以下で培地に接種する.

#### 3．培養及び観察

1）寒天平板培地一枚当たり検体（細胞懸濁液）0.2 mL 以上を，プレートに均等に拡がるように接種する．寒天平板培地は一検体当たり 4 枚以上とする．検体を接種した後，寒天平板培地表面を乾燥し，半数の寒天平板培地は 5 ～ 10 % の炭酸ガスを含む空気中（好気的条件）で，残りの半数は 5 ～ 10