

参考資料 No. 2 - 1

第十五改正日本薬局方

平成20年12月9日  
医薬食品局審査管理課

試験適合とする。もし許容導電率を超えるようであれば、第二段階に進む。

表 3 第一段階 異なる測定温度における許容導電率\*

温度(°C)	許容導電率 ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	温度(°C)	許容導電率 ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
0	0.6		
5	0.8	55	2.1
10	0.9	60	2.2
15	1.0	65	2.4
20	1.1	70	2.5
25	1.3	75	2.7
30	1.4	80	2.7
35	1.5	85	2.7
40	1.7	90	2.7
45	1.8	95	2.9
50	1.9	100	3.1

\*温度非補償型の装置を用いた導電率測定に対して適用する。

#### 第二段階

1. 十分な量の試料を適当な容器にとり、かき混ぜる。温度を調節し ( $25 \pm 1^\circ\text{C}$ )、試料を激しくかき混ぜながら、経時的に導電率測定を行う。大気中の二酸化炭素の吸収による 5 分間当たりの導電率変化が  $0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$  以下であれば、その値を(大気と平衡状態にある試料の)導電率とする。

2. (大気と平衡状態にある試料の)  $25^\circ\text{C}$  における導電率が  $2.1 \mu\text{S}/\text{cm}$  以下であれば、導電率試験適合とし、それ以上であれば、第三段階へと進む。

#### 第三段階

1. 試料温度を  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  に維持しながら、第二段階の 1 による導電率測定を 5 分以内に終了する。その試料 100 mL につき、飽和塩化カリウム水溶液 0.3 mL を加えた後、0.1 pH 単位までの pH 測定を行う。

2. 表 4 から、測定された pH における許容導電率を求める。測定された導電率が、この許容導電率より小さければ、その水は導電率試験適合とする。許容導電率より大きい場合は試料の pH が 5.0 ~ 7.0 の範囲から外れる場合には、その水は導電率試験不適合と判定する。

表 4 第三段階 異なる pH における許容導電率\*

pH	許容導電率 ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	pH	許容導電率 ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
5.0	4.7		
5.1	4.1	6.1	2.4
5.2	3.6	6.2	2.5
5.3	3.3	6.3	2.4
5.4	3.0	6.4	2.3
5.5	2.8	6.5	2.2
5.6	2.6	6.6	2.1
5.7	2.5	6.7	2.6
5.8	2.4	6.8	3.1
5.9	2.4	6.9	3.8
6.0	2.4	7.0	4.6

\* $25^\circ\text{C}$  の大気と平衡にある試料のみに適用する。

#### 3.5.2 有機体炭素 (TOC) を指標とするモニタリング

超ろ過法で製造される「注射用水」の有機体炭素 (TOC) の規格限度値は「500 ppb 以下」とされているが、製薬用水の各製造施設は、製薬用水システムの運転管理に当たり、別途警報基準値と処置基準値を定めて TOC モニタリングを行う

ことが望ましい。推奨される TOC の処置基準値は、下記のとおりである。

- ・処置基準値  $\leq 300$  ppb (インライン)
- $\leq 400$  ppb (オフライン)

水道水質基準 (水道法第 4 条) によれば、TOC の許容基準値は「5 ppm 以下」であるが、上記の管理基準を考慮し、常水についても各製造施設において適切な警報基準値及び処置基準値を設けて TOC モニタリングによる水質管理を実施することが望ましい。

日本薬局方では有機体炭素試験法を定めており、通例、これに適合する装置を用いて TOC の測定を行うが、高純度の水を原水として用いる場合に限り、米国薬局方 (USP 28, 2005) の General Chapter <643> TOTAL ORGANIC CARBON 又は欧州薬局方 (EP 5.0, 2005) の Methods of Analysis 2.2.44. TOTAL ORGANIC CARBON IN WATER FOR PHARMACEUTICAL USE に定める装置適合性試験に適合する装置を製薬用水システムの TOC モニタリング用装置として用いることもできる。

ただし、二酸化炭素を試料水から分離せずに測定した有機物分解前後の導電率の差から有機体炭素量を求める方式の装置は、試料水中にイオン性の有機物質が含まれている場合、若しくは窒素、イオウ又は塩素等のハロゲン原子を含む有機物が含まれている場合には、マイナス又はプラスの影響を受けることがあるので、測定対象の製薬用水の純度や装置の不具合発生時の汚染リスクに応じて適切な装置を選択する。

#### 3.6 注射用水の保存

注射用水の保存については、微生物の増殖を抑制する加熱循環等の処置を行うと共に、汚染並びに品質劣化のリスクを考慮し、バリデーションに基づいて保存時間を適切に設定する。

## 14. 第十五改正日本薬局方における国際調和

日本薬局方、欧州薬局方 (The European Pharmacopoeia) 及び米国薬局方 (The United States Pharmacopoeia) での調和合意に基づき規定した一般試験法及び医薬品各条は、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、第十五改正日本薬局方の欄には第十五改正日本薬局方の項目名等を記載する。備考欄には、第十五改正日本薬局方と、薬局方調和事項との差違等を必要に応じて記載する。

なお、各表の冒頭に記載した調和年月は当該一般試験法及び医薬品各条が調和された年月を示している。また、調和事項の改正を行った場合は、( ) 内に Rev. 及び改正回数を記載する。

調和年月：2002 年 10 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
<b>Sterility</b>	<b>4.06 無菌試験法</b>	
(Introduction)	(前書き)	前書きにて同様の事項を記載
Precautions against microbial contamination	培地、洗浄液及びその調製法	非調和事項： 日本薬局方指定以外の培地の使用は不可 培地カンテン中の含湿度を規定しない 培地使用期間のバリデーションは不要 密封容器入りの培地の使用期間を最長 1 年 間 水銀防腐剤を含む医薬品の試験培地を規定
Culture media and incubation temperatures	液状チオグリコール酸培地	
Fluid thioglycollate medium		
Soya-bean casein digest medium	ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地	
Sterility	培地の無菌性	非調和事項： 市販の粉末培地に対する培地性能試験の実施 頻度を規定
Growth promotion test of aerobes, anaerobes and fungi	培地の性能試験	
Validation test	バリデーション試験	
Membrane filtration	メンブランフィルター法	
Direct inoculation	直接法	
Test for sterility of the product to be examined	製品の無菌試験	
Membrane filtration	メンブランフィルター法	非調和事項： 1 フィルター当たりの洗浄液量を 100 mL とする
Aqueous solutions	a) 液状医薬品	
Soluble solids	b) 用時溶解又は懸濁して用いる医薬品	
Oils and oily solutions	c) 油及び油性医薬品	
Ointments and creams	d) 軟膏剤	
Direct inoculation of the culture medium	直接法	
Oily liquids	a) 油性液	
Ointments and creams	b) 軟膏剤及びクリーム	
Catgut and other surgical sutures for veterinary use		日本薬局方対象品外
Observation and interpretation of results	培養及び観察、判定	非調和事項： 混濁培地から新鮮培地への移植量を適量とす る 無菌試験陽性時における再試験要件を規定 本内容の一部は試験法内で示している
Application of the test to parenteral preparations, ophthalmic and other non-injectable preparations required to comply with the test for sterility		
Table 2.6.1-1 Strains of the test micro-organisms suitable for use in the growth promotion test and the validation test	表 1 培地性能試験及びバリデーション試験 用菌株	
Table 2.6.1-2 Minimum quantity to be used for each medium	表 3 各培地当たりの最小試料採取量	
Table 2.6.1-3 Minimum number of items to be tested	表 2 ロット当たりの抜き取り個数	非調和事項： 本表を一般試験法の一部として規定 大容量製剤の抜き取り個数を最大 10 容器

調和年月：2004 年 2 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方	備 考
<b>Uniformity of Dosage Units</b>	<b>6.02 製剤均一性試験法</b>	
(Introduction)	(前書き)	日本薬局方独自記載事項： 液剤に関して補足説明 有効成分を含まない部分の補足説明
Content uniformity	含量均一性試験	
Solid dosage forms	固形製剤	
Liquid dosage forms	液剤	
Calculation of acceptance value	判定値の計算	
Mass variation	質量偏差試験	日本薬局方独自記載事項： 有効成分濃度が均一であることを仮定

参考資料 No. 2 - 2

第十五改正日本薬局方第一追補

平成20年12月9日  
医薬食品局審査管理課

参考情報 14. 第十五改正日本薬局方における国際調和の  
条に次を加える。

#### 14. 第十五改正日本薬局方における国際調和

調和年月：2005 年 5 月 (Rev. 1)

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方 (第一追補)	備 考
Sodium Starch Glycolate	デンプングリコール酸ナトリウム	
Definition	基原, ナトリウムの含量規定	
Identification A	確認試験(1)	
Identification B	確認試験(3)	
pH	pH	
Loss on drying	乾燥減量	
Limit of iron	純度試験(2) 鉄	
Limit of sodium chloride	純度試験(4) 塩化ナトリウム	
Limit of sodium glycolate	純度試験(3) グリコール酸ナトリウム	
Assay	定量法	

調和年月：2006 年 6 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方 (第一追補)	備 考
Hypromellose Phthalate	ヒプロメロースフタル酸エステル	
Definition	基原, カルボキシベンズイル基の含量規定	
Packaging and storage	貯法	
Viscosity	粘度	
Water	水分	
Residue on ignition	強熱残分	
Chloride	純度試験(1) 塩化物	
Limit of free phthalic acid	純度試験(3) フタル酸	
Phthalyl content	定量法	

調和年月：2005 年 11 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方 (第一追補)	備 考
Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate	無水リン酸水素カルシウム	
Definition	成分の含量規定	
Identification (1)	確認試験(1)	
Identification (2)	確認試験(2)	
Acid insoluble substances	純度試験(1) 酸不溶物	
Chloride	純度試験(2) 塩化物	
Sulfate	純度試験(3) 硫酸塩	
Carbonate	純度試験(4) 炭酸塩	
Barium	純度試験(6) バリウム	
Loss on ignition	強熱減量	
Assay	定量法	

調和年月：2005 年 11 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方（第一追補）	備考
Dibasic Calcium Phosphate	リン酸水素カルシウム水和物	
Definition	成分の含量規定	
Identification (1)	確認試験(1)	
Identification (2)	確認試験(2)	
Acid insoluble substances	純度試験(1) 酸不溶物	
Chloride	純度試験(2) 塩化物	
Sulfate	純度試験(3) 硫酸塩	
Carbonate	純度試験(4) 炭酸塩	
Barium	純度試験(6) バリウム	
Loss on ignition	強熱減量	
Assay	定量法	

調和年月：2005 年 11 月

薬局方調和事項	第十五改正日本薬局方（第一追補）	備考
<u>Microbiological Examination of Non-sterile Products:</u>	4.05 微生物限度試験法。 I. 非無菌製品の微生物学的試験：生菌数試験	
Introduction	1. 序文	
General procedures	2. 基本手順	
Enumeration methods	3. 生菌数測定法	
Growth promotion test and suitability of the counting method	4. 培地性能及び測定法の適合性	
General considerations	4.1. 一般要件	
Preparation of test strains	4.2. 試験菌の調製	
Negative control	4.3. 陰性対照	
Growth promotion of the media	4.4. 培地性能	
Suitability of the counting method in the presense of product	4.5. 製品存在下での測定法の適合性	
Results and interpretation	4.6. 結果及び判定	
Testing of products	5. 製品の試験	
Amount used for the test	5.1. 試験量	
Examination of the product	5.2. 製品の試験	
Interpretation of the results	5.3. 結果の判定	
Microbiological Examination of Non-sterile Products: Test for Specified Micro-organisms	II. 非無菌製品の微生物学的試験：特定微生物試験	
Introduction	1. 序文	
General procedures	2. 基本手順	
Growth promoting and inhibitory properties of the media and suitability of the test	3. 培地の性能試験及び試験の適合性	
Preparation of test strains	3.1. 試験菌の調製	
Negative control	3.2. 陰性対照	
Growth promotion and inhibitory properties of the media	3.3. 培地の性能試験	
Suitability of the test method	3.4. 試験法の適合性	
Testing of products	4. 製品の試験	
Bile-tolerant gram-negative bacteria	4.1. 胆汁酸抵抗性グラム陰性菌	
<i>Escherichia coli</i>	4.2. 大腸菌	
<i>Salmonella</i>	4.3. サルモネラ	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.4. 緑膿菌	
<i>Staphylococcus aureus</i>	4.5. 黄色ブドウ球菌	
<i>Clostridia</i>	4.6. クロストリジア	
<i>Candida albicans</i>	4.7. カンジダ・アルビカンス	
Recommended solutions and culture media	5. 推奨される溶液及び培地	