

# SporeNews

MesaLabs

biological indicators newsletter

Volume 13, No. 1

## バイオロジカルインジケータと USP (米国薬局方)

by Kurt McCauley and Nicole Robichaud



MesaLabs 社では、いくつかの基準に従ってバイオロジカルインジケータを製造しています。前の SporeNews では、医療向けに関する AAMI/ISO 規格について議論しました (Spore News Vol 12, no1)。今回 USP に記載されている製薬業界で使用されるために製造されるバイオロジカルインジケータについて説明します。USP の定期的な改訂があり規格が作られています。最新の USP 改訂版には、バイオロジカルインジケータと産業における仕様に関する重要な変更が含まれてこの Spore News で説明します。

### USP の歴史

USP は 1820 年 1 月 1 日にアメリカ合衆国議会講事堂で確立されました。その目的は、医薬品の品質基準を作成し提供することでした。組織への変更の包括的なタイムラインは USP ウェブサイト 1 で見つけることができ、興味深い日付が含まれています。

- 1830 年 - 改訂委員会が創設され、USP が 10 年ごとに改訂されました。
- 1900 年 - USP が非営利団体として設立され、理事会が創設されました。
- 1938 年 - 連邦食品・医薬品・化粧品法が成立し、USP は FDA によって公式に認められ施行されています。
- 1942 年 - USP の改訂する周期が 10 年ごとから 5 年ごとに変更されました。
- 2002 年 - USP は毎年改訂され出版されています。

改訂は現在継続的に行われ、USP には毎年 USP への補足事項として毎年 2 回呈示されています。

### USP の構造

USP は多くの章で構成されています。一般的な章は 1-999 章で強制力があります。1000 以上の大きな番号の章では情報提供を目的としています。BI に関して、現在の USP 改訂版では、〈55〉“Biological Indicators-Resistance Performance Tests”及び、〈1229.5〉“Biological Indicators for Sterilization”、〈1229〉の殆どの章にも BI についての参照が含まれています。

## **バイオリジカルインジケータと USP**

バイオリジカルインジケータは、医薬品ではないのになぜ USP に含まれるのでしょうか？ USP ミッション・ステートメントは『医薬品と食品の品質、および利益を確保するための公的基準と関連プログラムを通じて世界の健康を改善する』と回答しています。要するに、バイオリジカルインジケータは『品質』と『安全性』を保証するための必要なツールであり、そのための準備や使用が USP に含まれています。

執行強制力のある USP<55>では、BI の抵抗性を決定するために使用される方法と材料を記述しており、製造者とユーザーの両方を対象としています。テストごとに複製ユニットをしようすることについて、製造業者には、厳密な制御をしている一方で、『エンドユーザーは、検証に同じ数の複製を使用する必要はない』と述べています。

現在の改訂版と、以前の改訂版との違いの比較は、Appendix1 に書いています。最も重要な変更点は、すべてのバイオリジカルインジケータの情報が公的なモグラフィから削除され、その多くが<55>章に移されたことです。この表はすべてを網羅しているわけではありません。詳細については USP を参照する必要があります。

USP の新しい情報について章は、<1229>シリーズで番号が付けられています。削除された章<1035>を置き換えます。このシリーズでは、プロセス開発、プロセス検証、メンテナンス/モニタリングなど、滅菌プロセスを制御するための基本原則の説明がわかりやすく説明されています。

生物指標はこれらの各ステップで使用されるツールであるため、以下の<1229>シリーズで議論されています。

- <1229> Sterilization of Compendial Articles
- <1229.1> Steam Sterilization by Direct Contact
- <1229.2> Moist Heat Sterilization of Aqueous Liquids
- <1229.3> Monitoring of Bioburden
- <1229.4> Sterilizing Filtration of Liquids
- <1229.5> Biological Indicators for Sterilization
- <1229.6> Liquid Phase Sterilization
- <1229.7> Gaseous Sterilization
- <1229.8> Dry Heat Sterilization
- <1229.9> Physicochemical Integrators and Indicators for Sterilization
- <1229.10> Radiation Sterilization
- <1229.11> Vapor Phase Sterilization
- <1229.12> New Sterilization Methods

〈1229〉章と削除された章〈1035〉の比較は Appendix2 に示しています。この表は全てを網羅しているわけではありません。

## 議論

USP の最新の改定は、バイオリジカルインジケータを主題とした組織と配置において重要な改善をもたらすものと我々は考えています。〈1035〉章の D 値の範囲など、一般情報の章で以前に提示されていた値は、多くの企業で強制であると解釈されていたため混乱を招いていました。これらは最新版で削除されました。加えて、USP はすでに存在している基準（例えば ISO11138 シリーズ-バイオリジカルインジケータ及び ISO18472-Resistometers）を参照するようになっています。

### Appendix 1. Comparison of Current Revision of Chapter <55> to Deleted Enforceable Chapters

Subject	Pre-August 1, 2016 Version	Post August 1, 2016 Version
Population – Number of Samples	Chapter <55> • three specimens	Chapter <55> • manufacturer must use "at least four test samples"
Population - method	Chapter <55> • blender cup method.	Chapter <55> • does not specify method, only states to "mechanically disrupt to achieve a homogeneous suspension"
Population – test tube size	Chapter <55> • screw capped 16 x 125 mm	• Not specified
Population – acceptable range for verification of labeled population	USP Monographs • For paper carriers and self-contained: "log average number of viable spores per carrier is not less than 0.3 log of the labeled spore count per carrier and does not exceed the log labeled spore count per carrier by 0.48" • For nonpaper carriers: "the average number of viable spores per carrier are within -50% and +300% of the labeled count per carrier" • For liquid spore suspensions: "within $\pm 1$ log of the value stipulated by the manufacturer"	Chapter <55> • For vendor supplied BIs: "between 50% and 300% of the manufacturer's stated value" • For spore Suspensions, "within 50% - 300% of the labeled count"
Population – plate counts	Chapter <55> • "preferably 30 to 300 colonies, but not less than 6, on each of a pair of plates".	Chapter <55> • "30 to 300 colonies on each plate in a pair".
D-value – Number of Samples	Chapter <55> • "Take a sufficient number of groups of specimens of biological indicators in their original individual containers, each group consisting of 5 to 10 specimens."	Chapter <55> • "Use 20 replicate test sample BIs in their original individual containers, subjected to at least five exposure conditions for a total of 100 tests."
D-value – Verification	Official Monographs • "The requirement of the test are met if the determined D value is within 20% of the labeled D value..."	Chapter <55> • Not specified in this chapter
Purity	Official Monographs • "Purity: By examination of the colonies derived from the spores on a suitable plate culture medium, determine that there is no evidence of contamination with other microorganisms."	Chapter <55> • Not specified in this chapter
Survival/Kill	Official Monographs • Equations for calculation of Survival and Kill times • Acceptance criteria • Retest procedure if not more than one BI fails the procedure described in Chapter <55> Chapter <55> • Procedure for verification of values per the equations presented in the official monographs	Chapter <55> • "... should be provided by the manufacturer and verified by the end user."

**Appendix 2. Comparison of Current Informational Chapter <1229> to Deleted Chapter <1035>**

Heading	General Chapter <1035> Biological Indicators for Sterilization	General Chapter <1229.5> Biological Indicators for Sterilization
Introduction/Proper Use of Biological Indicators	<ul style="list-style-type: none"> <li>• General description of a BI, the organisms used for BIs and the applications of BIs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• General description of a BI, the organisms used for BIs and the applications of BIs</li> </ul>
BI Manufacturer's Responsibility	<p>To provide:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Certificate of Analysis</li> <li>• Microbial count and resistance stability throughout shelf-life</li> <li>• D-value and method by which it was determined</li> <li>• Storage conditions</li> <li>• Directions for use, including medium and conditions used for recovery</li> <li>• Disposal instructions</li> </ul>	<p>To provide:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Certificate of Analysis</li> <li>• Microbial population</li> <li>• Resistance (D and Z values where appropriate)</li> <li>• Storage conditions</li> <li>• Expiry</li> <li>• Directions for use, including medium and conditions used for recovery</li> <li>• Disposal instructions</li> </ul>
BI User's Responsibility	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Should establish suitability for use in a specific sterilization process</li> <li>• Should establish in-house acceptance standards for BIs</li> <li>• Should obtain a Certificate of Performance</li> <li>• Should perform audits of manufacturer</li> <li>• Should verify purity and morphology</li> <li>• Microbial count should be determined</li> <li>• Manufacturer's D-value range, storage conditions, expiration and stability should be observed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suitability for use in a specific sterilization process must be established</li> <li>• Should obtain a certificate of analysis</li> <li>• Should verify labeled population</li> <li>• Resistance need not be reconfirmed when used according to manufacturer's directions</li> </ul>
User-Prepared Biological Indicators	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Users responsibility to ensure performance requirements met.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Users responsibility to determine population and resistance.</li> </ul>
Characterization of Biological Indicators	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Information located throughout various sections.</li> </ul>	<p>End user acceptance and control of BIs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Packaging and Storage</li> <li>• Expiration Date</li> <li>• Identification</li> <li>• Purity</li> <li>• Disposal</li> </ul>
Types of Biological Indicators	<p>General descriptions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spores inoculated onto a carrier in a package</li> <li>• Spore suspension inoculated onto or into product</li> <li>• Self-contained, growth medium in direct contact with spores during sterilization</li> <li>• Self-contained, growth medium placed in direct contact with spores after sterilization</li> </ul>	<p>General descriptions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spores inoculated onto a carrier in a package</li> <li>• Spore suspension inoculated onto or into product</li> <li>• Self-contained, growth medium in direct contact with spores during sterilization</li> <li>• Self-contained, growth medium placed in direct contact with spores after sterilization</li> </ul>
Selection for a Specific Process	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gives general description sterilization modalities, appropriate test organisms, and their typical resistance characteristics.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gives general description of sterilization modalities, appropriate test organisms, and directs reader to USP chapters &lt;1229.1 to 1229.11&gt; for further information.</li> </ul>

**Spore News** を翻訳しております。原文は下記リンクでご確認できます。

<http://biologicalindicators.mesalabs.com/wp-content/uploads/sites/31/2013/11/Spore-News-Vol-13-No-1.pdf>

ご不明点、ご質問、製品のお問い合わせに関してはレーベン・ジャパン株式会社までお気軽にお問い合わせ下さい。

**レーベン・ジャパン株式会社** 埼玉県越谷市川柳町 3-110-8

TEL : 048-961-1781 FAX : 048-961-1782

メールでのお問い合わせ : [info@raven-japan.jp](mailto:info@raven-japan.jp)