

非無菌医薬品製造における微生物学的品質の考慮事項 産業界向けガイダンス

2021年9月29日付で、非無菌医薬品製造における微生物学的品質の考慮事項 産業界向けガイダンス案「Microbiological Quality Considerations in Non-Sterile Drug Manufacturing」を米国FDAは出しています。

非無菌医薬品の微生物管理に参考になると思われますので、知っておきたいところを和訳しました。この和訳が非無菌製剤の微生物管理の参考になると嬉しいです。不明な点は原文をご確認ください。なお、翻訳にあたっては、鈴木理絵子さんにご協力いただきました。

このガイダンスの和訳に合わせて、日本薬局方の非無菌製剤の微生物管理並びに微生物問題での回収も紹介します。

本ガイダンスの推奨事項は、固体だけでなく、半固体および液体の非無菌医薬品（例えば、局所塗布用のクリームやローション、スワブ、および経口の溶液や懸濁液など）を適用対象としています。「II. BACKGROUND（背景）」では、「本ガイダンスは一部、非無菌製剤の汚染に関する有害事象報告（FAER）のレビュー、および関連の製品回収の結果をうけて、作成された」と作成経緯が示されています。2014～2017年に発生したFAERのレビューでは、内因性（製造・包装・輸送および保管に起因する）微生物または真菌による汚染に関連するFAERが197例、そのうち重篤な有害事象が報告されたのは32例であったとしており、さらに「FAERにおける自発報告は定義上自発的なものであるため、FDAはある程度の過少報告を予測している」との考えから、微生物汚染に関連した事象の実際の件数は報告された数よりもかなり多い可能性があるとの懸念が、本ガイダンスの作成につながった背景とされています。

「本文書の内容は、法的拘束力を有するものではなく、特に契約に組み込まれている場合を除き、いかなる形でも一般の人々を拘束するものではない。本文書は、一般の人々に向けて、法律に基づく既存の要件を明確にすることのみを目的としている。FDAのガイダンス文書は、特定の規制や法律上の要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ捉えられるべきである。FDAのガイダンスで用いられるshouldという言葉は、何かが提案または推奨されているが、必須ではないという意味である。」

食品は摂取量が多いため微生物の規制があります。医薬品は量が少ないので、日本では要求事項ではなく“参考情報”として記載されています。なお一部の原料と製品には微生物限度が設定されています。最近の欧米の医薬品には微生物項目が製造販売承認書に記載されており、その関係で微生物限度試験が承認項目に日本でも入りだしています。承認書に微生物限度試験が入っていないのは“参考情報”なので、企業の対応に委ねられています。この参考情報を参考に社内規格として管理しているところも増えてきています。特定菌は大腸菌だけでなく、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、サルモネラ菌（動物由来原料の場合）も含めて管理し

ているとこともあります。

ではまず日本薬局方の参考情報の「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」をおさらいしてみます。

表1 非無菌医薬品原料の微生物学的品質に対する許容基準値

	総好気性微生物数	総真菌数
医薬品原料	10 ³	10 ²
	(CFU/g 又は CFU/mL)	(CFU/g 又は CFU/mL)

表2 非無菌製剤の微生物学的品質に対する許容基準値

投与経路	総好気性微生物数	総真菌数	特定微生物
	(CFU/g 又は CFU/mL)	(CFU/g 又は CFU/mL)	
経口(非水性製剤)	10 ³	10 ²	大腸菌を認めない (1 g 又は 1 mL)
経口(水性製剤)	10 ²	10 ¹	大腸菌を認めない (1 g 又は 1 mL)

⇒製剤工程には通常殺菌する工程がないため（アルコール造粒または加熱乾燥で減少）、原料の微生物管理が重要になります。

非無菌医薬品の微生物学的品質特性〈G4-1-170〉

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「」で囲むことにより示す。

三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

非無菌製剤における、ある特定微生物の存在は、製品の薬効の減少あるいは失効につながる可能性があり、また、患者の健康を損なう可能性もある。したがって、医薬品の製造業者は、製造、貯蔵及び流通に際し、最新のガイドラインに従ってGMPを実施することにより、最終製品のバイオバーデンを確実に低くしなければならない。本指針は、非無菌医薬品(原料及び製剤)中に存在する増殖能力を有する微生物(細菌及び真菌)の限度の目安を基準値として示したものである。非無菌医薬品の微生物試験は、微生物限度試験法〈4.05〉の「I.生菌数試験」及び「II.特定微生物試験」に準拠して行う。非無菌医薬品に対して生菌数試験及び特定微生物試験を実施するにあたっては、微生物管理計画を確立し、それを当該医薬品の品質保証システムの重要な一部として位置づけなければならない。また、試験実施者及び責任者は、微生物の取扱い技術、バイオセーフティ対策及びデータ解釈について専門知識を有していなければならない。

1. 定義

- (i) 非無菌医薬品：日本薬局方の医薬品各条に記載されているもので無菌でないもの及び最終製品で無菌でないもの。
- (ii) 医薬品原料：原薬、添加剤を含む医薬品製造に用いる全ての物質。ただし、医薬品製造用水及びガス類は除く。
- (iii) バイオバーデン：非無菌医薬品中に生存する微生物(細菌及び真菌)の数と種類。
- (iv) 処置基準値：直ちに調査を行い、必要に応じて是正措置をとらなければならないバイオバーデンに対して設定した基準値。
- (v) 警報基準値：予知される問題点を早急に警告するものとして、直ちに是正措置をとる必要はないが、調査は行う必要があるバイオバーデンに対して設定した基準値。
- (vi) 品質保証システム：品質管理を実施するために必要となる製造業者の組織構造(責任、権限及び相互関係)及び実施手順。

2. 試験の適用除外

生菌を有効成分とする非無菌医薬品には、通例、生菌数試験を適用しない。

3. 試料の採取方法及び試験の実施頻度

3.1. 試料の採取方法

一般に、非無菌医薬品や医薬品原料ロット中の微生物汚染は均一でない。偏りのある試料採取方法では、正確なバイオバーデン値を推測できない場合もある。したがって、回顧的又は同時的バリデーションで得られたバイオバーデンデータの解析に基づいて、非無菌医薬品又は医薬品原料ロットを代表できる採取方法を確立する必要がある。通例、同一製造番号の非無菌医薬品又は医薬品原料の任意に選択した異なる数箇所(少なくとも 3 箇所以上)から試料をほぼ同量ずつ採取し、それらを合わせたものを被験試料とする。

⇒微生物は不均一であるとの前提で品質保証を行う必要があります。

また、清浄度管理環境下での試料採取が困難な場合には、採取環境や採取器材に注意を払い、採取した試料のバイオバーデンが不注意による汚染によって影響されないようにしなければならない。乾燥又は非水性の非無菌医薬品や医薬品原料においては、採取試料中のバイオバーデンが変化しないことが確認されている場合、本試験を試料採取直後に行う必要はない。

3.2. 試験の実施頻度

試験の実施頻度は、別に規定されている場合を除き、種々の要因を考慮して設定しなければならない。これらの要因には次のものがある。

- (i) 非無菌医薬品の剤形(用法)
- (ii) 製造方法
- (iii) 製造頻度
- (iv) 医薬品原料の特性(天然物より製したものと、化学合成で製したもの等)
- (v) ロットサイズ
- (vi) バイオバーデン値のばらつき(ロット間、季節変動など)
- (vii) バイオバーデンに影響を及ぼす変更事項(製造工程の変更、医薬品原料の入手先の変更、医薬品原料ロットの変更など)
- (viii) そのほか

医薬品の製造初期段階においては、医薬品原料や当該医薬品の微生物学的品質特性を把握するために、一般に高頻度に微生物限度試験を行う必要がある。しかし、回顧的又は同時的バリデーションなどのデータを蓄積することによって、例えば、季節ごと、一定期間ごと

4. 微生物管理計画書 (略)

5. 非無菌医薬品の微生物許容基準値

総好気性微生物数(Total Aerobic Microbial Count : TAMC)及び総真菌数(Total Combined Yeasts / Moulds Count : TYMC)に対する微生物許容基準値を設定することにより、医薬品原料中の微生物学的品質が維持されているか又は悪化しているかを製造初期段階に判断することができる。また、必要に応じて適切な是正措置をとることも可能となり、医薬品原料の微生物学的品質の維持、改善に役立てることができる。合成及び鉱物由来原料に対する微生物許容基準値は、別に規定するもののほか、表1に従う。化学合成で製する医薬品原料は製造工程において高温処理、有機溶媒処理などを行うことにより一般に低いバイオバーデン状態にあるが、植物や動物由来の医薬品原料は、一般に合成原料よりかなり高いバイオバーデン状態にある。

⇒原料の製造方法によって微生物管理のレベルを選択します。

非無菌医薬品の製造に用いる水の微生物学的特性は、最終製品の微生物学的品質に直接影響を及ぼすので、これらの微生物管理にも、細心の注意が必要である。

非無菌医薬品の最終製剤に対する微生物許容基準値の判定は、別に規定するもののほか、表2に従う。

これらの基準値は、非無菌医薬品の適用法、水との親和性などに基づき規定されている。経口用の液状製剤や水との親和性の高い非無菌医薬品については、一般に低い微生物許容基準値が設定されている。表2には、微生物許容基準値が設定されている製剤において存在してはならない特定微生物も示している。ただし、これら検出されてはならない特定微生物を全て網羅しているわけではない。ある特定の製剤では原材料の特性や製造工程によっ

ては、ほかの微生物に対する否定試験も必要である。

⇒製剤工程においては水の管理が重要になります。

また、規定された試験では規定されたレベルでの有効な微生物測定ができない場合には、示された許容基準値に可能な限り近い検出限界を有することがバリデートされた試験方法を用いることができる。

表 2 に挙げた微生物に加えて、検出すべきほかの微生物の重要性は次のような見地によって評価される。

- (i) 製品の用途：危険要素は投与経路(眼球, 鼻, 呼吸器官)によって異なる
- (ii) 製品の性状：当該製品は微生物の発育を支持するのか, それとも十分な抗菌的活性を有するのか
- (iii) 使用方法
- (iv) 使用者：新生児, 幼児, 衰弱した人に対するリスクも異なる
- (v) 免疫反応抑制剤：皮質ステロイドの使用
- (vi) 疾患, 外傷, 臓器損傷の有無

必要に応じて、関連した要素のリスク評価は、微生物学を学び、微生物学的データの解釈について特別に訓練された職員によってなされる。

原料に対するリスク評価はその原料が供される工程, 最新の試験技術, 要望される品質規格の原料であることを考慮に入れる。微生物許容基準値が規定されているときは、以下のように判定する。なお、微生物許容基準値は、個々の試験成績, 又は繰り返し測定を行う場合には繰り返し測定値の平均値とする。

10^1 CFU：最大許容値 = 20

10^2 CFU：最大許容値 = 200

10^3 CFU：最大許容値 = 2000, 以下同様

以下はガイダンスの和訳です。太字の箇所を和訳しています。

非無菌医薬品製造における微生物学的品質に関する考慮事項—産業界向けガイダンス

目次

I. 序論

II. 背景

III. 法規制の枠組み

IV. 微生物と製品ライフサイクルにおける品質

A. 概論—非無菌医薬品に関する微生物学的懸念事項

B. リスクベースの影響評価

1. 製品固有の要素

2. 製造に関する要素

C. 特定の剤形および特殊なケースにおける微生物学的な懸念事項

1. 固形製剤

2. 非固形製剤

3. 微生物学的考察—特殊なケース

D. 承認済み医薬品の規格の更新

付録：非無菌医薬品の微生物汚染に関する事例研究—製品品質および製造工程への影響

IV. 微生物と製品ライフサイクルにおける品質

A. 概論—非無菌医薬品に関する微生物学的懸念事項

非無菌医薬品原料および医薬品における微生物群の混入防止、管理および監視は、以下のリスクを最小化するために必要である。

- ・大量の、あるいは有害な種の微生物の患者、特に免疫力が低下した患者への曝露
- ・有害な微生物の代謝物や毒素の患者への曝露
- ・薬剤の腐敗または劣化

上述のセクション III で説明した法規制の枠組みは、堅固な科学的根拠と併せて、有害微生物が非無菌医薬品の品質に悪影響を与えないようにするための、製造工程の監視・管理プログラムを確立するための土台となる。

非無菌医薬品の製品品質と患者の安全を確保するには、製造中および製品の有効期間にわたって、製品に含まれる微生物のレベルと種類を制限することが重要である。非無菌医薬品は無菌である必要はないが、微生物の含有量には閾値があり、それを超えると製品の安全性と有効性に悪影響を及ぼす可能性がある。

CGMP 規制では、製造業者の品質管理部門による原料のサンプリング、試験、または検査が出荷前に求められている。天然由来の原料（例えば、植物または動物由来の原料、および水などの自然に存在する原料）は、医薬品の総バイオーバーデン値に大きく寄与する可能性があるため、確立された手順による微生物試験を行わなければならない。例えば、水は非無菌医薬品の製造に使用される一般的な原料である。しかしながら、サンプリング上の制約により、水システムの管理の逸脱を検出するのが難しい場合がある。このような逸脱はバイオフィームの形成につながる可能性があり、水性製剤の微生物学的品質に重大な影響を与えることが示されている。従って、適切な水システムの設計と管理、微生物に関する適切な処置基準値、および日常的な水質検査は、微生物レベルが既定の基準値以下であること、および水に有害微生物が存在しないことを保証するために非常に重要である。そのため、製造業者が、堅牢な設計の水システム（有害微生物の混入防止を目的とした制御装置や、監視、洗浄

および保守の手順を含む)を整備することが重要である。

水性の非無菌製品は、その水分活性 (A_w) により製品の有効期間中に微生物の増殖を助長する可能性があるため、内因性微生物や使用中に不用意に持ち込まれる微生物の増殖を防ぐように設計されるべきである。製造工程や有効期間中の微生物の増殖は、適切に設計された防腐システムや防腐剤によって部分的に緩和されるが、抗菌性のある防腐剤を用いると、微生物の存在や増殖に関する製品の安全性に関する誤った認識につながる可能性がある。防腐剤の 2 つの目的は、消費者が製品を複数回使用するうちに起こりうる偶発的な微生物汚染に対抗することと、製品の有効期間中の微生物制御を維持することである。防腐剤は、有害微生物による非無菌医薬品の汚染を防止するための包括的なアプローチを代替するものではなく、また、製造時の工程内バイオバーデンを低減するものと考えべきではない。ある種の微生物は、製品が抗菌効果試験の合格基準を満たしていても、一般的に使用されている防腐剤を分解することがわかっている。そのため、非無菌製剤の製造業者は、防腐剤耐性が生じる可能性を認識しておく必要がある。有害微生物が存在する場合や総微生物数が増加傾向にある場合には、このような防腐剤の効果の低下の可能性について、調査(根本原因の分析と汚染源の除去のための是正措置)を行う必要がある。本ガイダンスの セクション IV.C.3.a 微生物に関する考察—特別なケースにおいて、セパシア菌群 (*Burkholderia cepacia* complex) と水性製剤に関する特別な事例として、この問題を取り上げている。

対照的に、水性ではない多くの非無菌液体製品(アルコールや他の非水性溶媒を高率で含むものなど)は、加工中、中間製品の保持中、および有効期間中における微生物増殖のリスクが低くなる可能性がある。また、錠剤やカプセルなどの非無菌固形製剤は、水分活性が低いため、通常、製品の有効期間中に微生物が繁殖することはない。但し、水分活性の低い非無菌製剤中に存在する微生物は増殖しないが、非水性の液体や乾燥した製品においては、製品の有効期間中に微生物が残留する可能性があることに注意する必要がある。CGMP 規制では、無菌である必要のない医薬品の製造において、有害微生物の混入を防ぐための手順を確立すること、および非無菌医薬品を含む医薬品の安定性特性を評価するためのプログラムを設計することが求められている。従って、非無菌製剤の原料(賦形剤や原薬など)が低水分活性であっても、適切な微生物管理を行うことが重要である。

また、非無菌固形製剤には、製造時の汚染により微生物が増殖するリスクがある。例えば、固形製剤の製造工程中の様々な個所で、水溶液やスラリーを長時間保持すると、そのような剤形に許容されるレベルを超えて微生物が増殖する可能性がある。従って、液体および固体の非無菌医薬品の製品品質を保証する(微生物学的品質管理を含む)ためには、その製造の各工程において有害微生物を防止するために、手順書で制限時間を定めることが肝要である。

全てを網羅しているわけではないが、USP は非無菌製剤の微生物試験法として、広く受け入れられている一連の試験法を提示している。また、非無菌医薬品に含まれる特定微生物の一部に加えて、微生物の総数に関する受入基準を設定することも推奨している。しかし、USP には有害微生物の包括的なリストが記載されていないため、企業はどのような追加管理や受入基準が必要であるかを特定する必要がある。有害微生物に対する追加管理の必要性は、製品ごとに判断されるべきである。例えば、水性の非無菌製剤中に BCC が存在すると、製剤の劣化と患者の感染の両方につながる可能性がある。微生物の規格を確立し、特定の微生物が医薬品に混入することが好ましくないかどうかを判断する際には、対象となる患者集団、医薬品の適応、投与経路を考慮する必要がある。

B. リスクに基づく影響評価

有害微生物を防止するために必要な管理は、非無菌医薬品の特性（例：調合、原料の選択、使用条件、投与経路）、製造工程、製造環境の影響などを含む、微生物汚染リスク（確率および危険性）によって異なる。適切に設計され、適切に管理された製造工程は、有害微生物の混入、増殖や生育の可能性が少ない。特定の低リスクの製造作業（錠剤製造など）では、リスクアセスメントにより、微生物モニタリングおよび試験の削減を正当化できる（下記セクション C 参照）。

リスクベースの影響評価は、製造業者が、非無菌医薬品へのバイオバーデンの付加または有害微生物の混入を引き起こす可能性が高い製品固有の特性や製造工程の要素を特定する助けとなる。このリスクベースの影響評価に基づいて、リスク軽減のためのシステムを設計すれば、非無菌医薬品の有害微生物を防止できる可能性が高い。以下に示す要素は全てを網羅したものではないが、有害微生物を減少させるためのリスクマネジメント計画においては、これらを適宜考慮すべきである。

1. 製品固有の要素

o 剤形

・液体製品は、一般的に他の種類の製品よりも微生物の増殖の可能性が高く、半固体製品は、一般的に固体製品よりも微生物の増殖の可能性が高い。

o 水分活性

・非水性非無菌医薬品の水分活性は、微生物の増殖を抑制するため、十分に低いことが望ましい。

・非無菌医薬品の水分活性が高い場合は、微生物の増殖の可能性が高いので、追加の製造管理が必要となる。

o 推奨用途

- ・患者集団を考慮する—その薬剤に曝される可能性のある患者の範囲と、その薬剤を服用している最も脆弱な患者の疾病状態を考慮すること。
- ・投与経路を考慮すること。
- ・非無菌医薬品が投与される可能性のある身体部位（例：皮膚、気道、消化管、尿路）、およびその組織が傷ついていたたり、病気になっていたりして、感染しやすくなっているかどうかを考慮すること。
- ・製品が使用される環境（例：手術室、NICU）を考慮すること。

o 包装

- ・容器／栓が、微生物汚染につながる予見可能な外的要因（例：水や微生物の侵入）から、内容物を適切に保護するものであることを確認すること。
- ・非無菌医薬品の包装を選択する際には、複数回投与用との比較の上で、単回投与用の容器と栓の適切性を検討すること。ある種の剤形については、単回投与用の容器／栓が、最終製品への外因性微生物の侵入防止に関して、優れた安全性を提供する可能性がある。

o 製品原料および構成

- ・有効期間中の微生物の増殖を防止する効果が保証された適切な防腐剤の選択を考慮すること。
- ・すべての原材料の入荷ロットが、許容可能な微生物学的品質を有することを含め、意図された用途に適していることを保証すること。

o 微生物検査—製品固有の考慮事項

- ・原料、中間製品および最終製品について、適切な微生物基準値を設定すること。
- ・サンプリング計画は、ロット内のばらつきを確実に検出できるものであること。
- ・原料または最終製品に存在する可能性があり、患者または製品の安定性にリスクをもたらす可能性のある様々な微生物を検出するために、適切な感度のある方法を用いること。
- ・加工助剤としての使用を含め、製品原料として使用される水に対して、適切な処置基準値を設け、適切な試験方法を実施すること。経口固形製剤には、100 CFU/ml以下の純水（USPの定義による）の使用が推奨される。他の剤形については、より厳しい微生物学的品質基準が適切な場合がある。

2. 製造要素

- o 製造工程：製造におけるある種の工程は、バイオバーデンの増加または減少に対し、他の工程よりも大きな影響を及ぼす。

- ・バルク保管工程、特に製造工程において水性であるものは、特に工程内保持時間（すなわち、異なる単位操作の間の時間）が長い場合、微生物が増殖しやすい条件を作り出す可能性がある。他の製造工程から、有害微生物が混入する可能性もある。そのため、水性の中間製品（例：コーティングの懸濁液／溶液、防腐剤を添加する前の液体混合物）を長時間保持することは好ましくない。製品品質を維持するため、保持時間に制限を設けなければならない。
- ・洗浄前の待機時間の延長や洗浄後の乾燥不足など、機器の洗浄プロセスが不適切な場合も、微生物汚染を促進する可能性がある。
- ・製品や製品との接触面が露出している場合に、製造エリアが自然環境や管理されていない環境、または十分に管理されていない環境に開放されているなど、環境管理が不十分な場合も微生物汚染を促進する可能性がある。
- ・製造工程（例：ろ過、高温、極端な pH、または有機溶剤を伴う工程）により、中間製品のバイオバーデンが低減される可能性がある。

o 原料：非無菌原料は、製造プロセスにおいて有害微生物の発生源となり得る。これらの原料の適切な規格、および有害微生物のモニタリング、制御、予防のための戦略を策定しなければならない。純水および天然由来の原料には、固有の汚染リスクがあるので、特別な注意を払うべきである。

o 水システム：原料（または加工助剤）として使用する水は、他の原料と同様、加工中および製剤中の意図された用途に対して適切な品質のものでなければならない。原料として使用する水を社内で処理する場合、浄水装置は適切に設計され、厳密に管理・維持されなければならない。浄水装置の維持管理には、劣化を防ぐための積極的な部品交換と、装置が所定の品質特性を満たす水を一貫して生産できることを保証する日常的なモニタリングが含まれるべきである。モニタリングの手順には、適切な処置基準値および警報限界値を記載し、主要な水処理工程および水処理・供給システムで使用される機器（すべての使用箇所を含む）の後で、適時にサンプリングを実施することとすべきである。洗浄剤として使用する水は、使用条件および使用設備に応じて、意図された用途に適した品質を満たしていることを確認するために、モニタリングすべきである。

o 環境：製造業者は、製造のための空気品質を確実に管理するため、施設、設備、および環境条件が適切であること（例えば、製造対象の非無菌医薬品にとって有害な微生物汚染物質やバイオバーデンの持ち込みを防止するようになっていること）を保証しなければならない。製造業者は、非無菌医薬品の汚染につながる可能性のある製造施設内に存在する微生物を定期的に特定し、非無菌医薬品に対するこれらの微生物の影響を効果的に緩和するような制御措置が行われていることを確認すべきである。

- 設備：適切な設計（例：容器や配管の設計）、保守、洗浄および消毒によりバイオバーデンを制限することで、機器の衛生状態を維持することが重要である。
- 洗浄剤および消毒剤：製造業者は、建物や施設が清潔かつ衛生的に維持されていることを保証する（有害微生物が繁殖しないことの保証も含む）のに適切な、洗浄／消毒剤を使用しなければならない。機器の適切な洗浄は、原料、容器、栓、包材、および医薬品の有害微生物による汚染を防止するために不可欠である。
- 従業員：製造業者は、従業員が製造工程に有害微生物を持ち込むことによる潜在的な影響を最小限にするために、適切な慣行を確立し維持する措置を講じるべきである。製造業者は、従業員が確実に、適切な衛生慣行に従うようにしなければならない。
- 工程内試験：製造業者には、中間製品の品質が最終製品の規格に合致することを保証するための手順を確立することが求められる。これには、微生物学的品質特性が加工中にも満たされているかどうかの評価も含まれる。
- 出荷時の微生物試験（必要に応じて）：
 - ・総微生物量（微生物計数試験）
 - ・その他の有害微生物を特定するための特定の微生物に関する試験および同定プログラム

C. 特定の剤形および特殊なケースにおける微生物学上の懸念事項

1. 固形製剤

他の非無菌医薬品と比較して、固形剤は水分活性が低いため、患者に対する微生物学的リスクが低い。そのため、固形剤の製造に関する微生物学的な管理は、一般的に他の非無菌医薬品の製造に関する管理ほど厳しくないと考えられる。

固形製剤の微生物学的品質は、最終製品試験によってもモニタリングされる。完成した製剤の微生物計数試験は、適宜、USP に記載されている総好気性微生物数（TAMC）、総真菌数（TYMC）、および特定微生物の試験法で行うことができる。公定法を用いて試験を行う場合は、試験対象の製剤を用いて試験法の適合性試験を行うべきである。迅速試験などの他の試験法を製品試験に使用することは可能であるが、その適合性および公定法との同等性を示すバリデーションが必要となる。

USP には、微生物管理のために推奨される受入基準が記載されており、ある種の有害微生物については、「存在しないこと」と規定されているが、製造業者は、基準値や出荷基準の設定を含め、別なアプローチで微生物管理を行うことができる。例えば、経口固形製剤の最

最終製品の多くは、多くの植物性細胞の生育や生存を許さない水分活性を有している。従って、ある種の経口固形製剤については、製品開発時に水分活性を測定し、併せて、有害微生物を制限するように設計した工程内管理を実施することで、出荷時の微生物学的検査の削減または廃止を正当化できる可能性がある。工程内の微生物管理が功を奏し、最終製品の水分活性が許容範囲内であり、原料ロットのバイオバーデン試験結果が一貫して管理状態であることを示す十分なデータがあれば、最終製品の微生物計数試験を削減または廃止することができる（後出「リスクベースの影響評価に基づく固形製剤の出荷時の微生物試験の削減可能性」のセクションを参照）。製品出荷試験の代わりにこのような代替基準を使用する場合、入荷する原料ロットの試験や製造工程での管理を含む、適切な工程管理および設備管理を確立して、文書化することが重要であり、このような管理は、最終製品のバイオバーデンを制限するのに役立つ。

リスクベースの影響評価に基づく固形製剤の出荷時の微生物試験の削減可能性

植物性微生物の増殖を助長しないレベルの水分活性を有する固形製剤は 製品の出荷および安定性に関する微生物試験の削減対象の優れた候補となる。ICH Q6A 新規原薬および新規医薬品に関する試験手順および受入基準：化学物質には、微生物の計数試験に関する「定期的な試験またはスキップ試験」を検討する条件に関する推奨事項が記載されている。ICH Q6A の推奨事項は、製品の特性に基づいており、適切な微生物試験のスケジュールを決定するための論理的なアプローチを提示している。固形製剤の出荷時の微生物試験の削減または廃止の裏付けとするため、製造業者は本ガイダンスのセクション IV.B で推奨されているリスクベースの影響評価を行うべきである。

安定性プログラムにおける微生物試験は、製造業者がその製品を過去に製造した際の経験（出荷時および安定性に関するデータの数、好ましくない所見、ならびに工程、施設および原料に関するバイオバーデン管理の度合いなど）を含む適切な理由付けができれば、比較的低リスクの固形製剤については、削減または廃止することができる。なお、タンパク性成分などの微生物の生育を助長する成分を含む一部の固形製剤については、安定性プロトコルにおける微生物試験の必要性を低減または排除する候補であるかどうかを判断するため、リスクアセスメントを行うべきである。

2. 非固形製剤

一般的に、非固形製剤（例：溶液、懸濁液、ローション、クリーム、および一部の軟膏）は、固形製剤に比べて水分活性が高く、微生物の増殖を助長する危険性が高い。非固形剤の微生物増殖能力は、製品原料の水分活性に大きく左右される。微生物汚染には、微生物の増殖を助長する水分活性を持った製品が関係していることが多いので、非固形製剤メーカー

には、製造工程全体を評価する際に微生物学的品質に着目することが推奨される。製造工程における製品の水分活性を把握することは、製造、工程内保持時間、および保管条件に関する意思決定に役立つ。微生物の増殖を助長するとされる水分活性を有する製品、原料および中間製品については、稼働中の工程管理に一層の注意を払うべきである。これには、中間製品および最終製品の微生物学的モニタリング方法および許容基準、工程内保持時間のバリデーション、微生物の増殖が起りやすい全ての製造工程が含まれる。例えば、水分活性の低い天然由来の原料は、固有のバイオバーデンが高いと考えられるので、特に注意する必要がある。また、外用薬は一般的に水分活性が低い、製造工程に有害微生物が存在したことにより微生物汚染が発生したケースがある。さらに、懸濁液における有害微生物の管理には、新たな課題がある。懸濁液製品の安定性試験では、懸濁液が貯蔵中および流通中に異なる相に分離し、その結果、製品の安定性が損なわれる可能性があることを考慮する必要がある。懸濁液は、貯蔵中および流通中に異なる相に分離することがあり、その結果、製剤成分が分離して、防腐剤が不均等に分布される可能性があることを考慮する必要がある。防腐剤が不足している相は水分活性が高くなり、その結果、微生物が増殖する可能性がある。

全体的な製造工程の評価に加えて、製造設備が保管されている間、未使用の間、あるいは保護されていない状態にあるときに、残留水が設備に残らないように、製造機器を確実に洗浄し、維持することも重要である。残留水は微生物の増殖を促進する。設備の表面は、製品に直接接触しないものも含め、洗浄・消毒後には、乾燥させるか、もしくは速やかな乾燥が可能な方法で保管するべきである。

水分活性の低い非固形製品にも、製造中または原材料からの汚染物質の混入により、好ましくない汚染が発生する可能性がある。しかし、有効期間中に微生物が増殖することは比較的少ない。合成成分を含んでおり、微生物の増殖を促すとされる水分活性よりも十分に低い水分活性を有する非固形製品については、最終製品の安定性プログラムにおいて実施される微生物試験の頻度を少なくすることが可能である。安定性試験プログラムに登録されたロットは、通常、ラベルに記載された有効期間中の複数の時点（開始時、終了時、およびいくつかの中間時点を含む）でサンプリングされ、試験される。安定性プログラムにおける最終製品ロットの微生物試験の削減（すなわち、サンプリング・試験を行う時点を少なくすること）を裏付けるためには、水分活性データ、製造工程に関連する微生物モニタリング情報、原料のバイオバーデン潜在性、製造履歴（試験不合格や逸脱に注意）、および微生物学的品質にプラスまたはマイナスに寄与する可能性のある加工工程を把握することを含む、リスクベースの影響評価を実施すべきである（前出「リスクベースの影響評価に基づく固形製剤の出荷時の微生物試験の削減可能性」の項を参照）。

3. 微生物学的考察—特殊なケース

このセクションでは、非無菌医薬品の処方および意図された用途のうち、患者集団に害を及ぼす有害微生物やバイオバーデンに関する相対的なリスクが本質的に大きい例（例：皮膚を切開する医療処置の前に皮膚に非無菌医薬品を投与する場合）について述べる。この事例は、製品の危険性を理解するためには、これらの製品のバイオバーデンをより厳密に特定し、評価することが重要であることを示している。適切な実験方法を用い、資格のあるスタッフが結果を確認して、製品が有害微生物に汚染されているかどうかを判断しなければならない。これらの方法では、問題のある微生物を区別し、特定する必要がある。このようなロット品質情報は、消費者に危険をもたらす不都合な汚染製品の流通を防止し、品質問題を是正または防止するための原因調査を促進するために重要である。

a. セパシア菌群（*Burkholderia cepacia* Complex; BCC）および水性製剤

医薬品の水システムに BCC 微生物が存在する可能性があるため、非無菌水性製剤には BCC 微生物汚染の可能性がある。バークホルデリア・セパシア（*Burkholderia cepacia*）は、現在、少なくとも 17 の 遺伝子学的に近縁な種（genomovars）の複合体の一部と考えられている。

これらの微生物は、生命を脅かす重篤な感染症を引き起こす可能性を有する日和見病原体である。BCC 微生物に固有の特性と安全上のリスクを考えると、非無菌水性製剤に BCC 微生物が含まれないことが重要である。BCC 菌株は、多種多様な基質をエネルギー源として利用する能力を有しており、その基質の多くは従来の防腐剤システムであることが明らかになっている。そのため、非無菌製剤に適切な防腐剤が含まれていても、BCC 菌株はその製品の有効期間にわたって生存し、増殖することができる。最終製品出荷時の微生物計数検査で、総好気性微生物数が許容レベルであっても、その製品が患者に届くまでの間に BCC が安全でないレベルまで増殖する可能性がある。2016 年 5 月、FDA は、米国疾病対策予防センター（CDC）より、9 州 13 病院の患者に BCC に関連した重篤な疾患と死亡が発生したとの通知を受けた。これにより、BCC 汚染による非無菌 OTC 液体便軟化剤の回収が行われた。2000 年から 2002 年にかけて発生した医療機器（超音波診断用ゲル）に関わる一連の事例では、経直腸的前立腺生検においてゲルを使用した後、ゲルに混入していた BCC による重篤な血液感染が発生した。

医薬品における BCC 発生源として最も可能性が高いのは、製造工程で使用される製薬用水と天然由来の原料である。そのため、製品品質と患者の安全性を確保するためには、以下を含む CGMP の徹底した実施が不可欠である。

・ BCC 汚染を防止するための作業の設計と管理に関するリスクマネジメントプログラムの確立

- ・ 堅牢な水システムの使用
- ・ 原料がバイオバーデンに関する適切な規格を満たしていることの確認
- ・ 設備の適切な殺菌と洗浄、および
- ・ BCC が存在するかどうかに関して、検証されたサンプリング手順を用いた工程モニタリングおよび最終製品検査を日常的に実施すること。

製造業者が、BCC を製品から排除するための検証された工程（例：バルク製剤の充填工程の直前で、滅菌フィルターを用いた微生物捕集濾過を行う）を行わない限り、非無菌水性製剤に BCC が存在しないことを証明するための一連の管理の最後の段階として、出荷試験が不可欠である。

USP には、2019 年 12 月 1 日に正式となった BCC の公定試験法が掲載されている。章のタイトルは〈60〉 MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS-TESTS FOR BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX（非無菌製剤のセパシア菌群に関する微生物検査）である。FDA は、製造業者に対して、BCC の有無に関する検査において、USP のこの章に記載された USP 法を使用することを推奨している。代替の社内試験法を開発することを選択した場合には、その試験法や手順は完全に検証されていなければならない。公定試験法と同等の結果が得られなければならない。さらに、代替法の開発を選択して申請を行う場合には、BCC は適応性が高く、様々な環境で生存・増殖する能力が変化するため、試験法が複雑になる可能性があることを認識しておく必要がある。BCC を検出し、正しく同定・分類することは困難な場合があり、回収方法の開発には BCC を構成する菌種が示す多様な表現型を考慮することが不可欠である。

b. 術前の皮膚処置剤（局所消毒剤）

皮膚は通常微生物で覆われているため、医療処置や注射の前に皮膚上の微生物の数を減らすために、局所消毒のための医薬品である患者用の術前皮膚処置剤が用いられる。これらの製品の中には、無菌製品として製造されていないものもある。しかし、消毒剤に関連した微生物の汚染による感染症の発生が多数報告されている。注目すべきは、2009 年から 2013 年間に発生した非無菌製品の回収の大半が、汚染された消毒剤製品であったことである。アルコールやポビドンヨードを含んだプレップパッドの微生物汚染による製品回収は 8 件あった。

製品表示のみからも（手術を受けようとしている身体の表面への使用）、また、最近の感染症の発生状況や製品の回収状況からも、製品の無菌性が重要なリスク軽減策となっているか、または臨床結果に重要な影響を与えている可能性があることがわかる。2011 年、FDA は最近の汚染事件を受けて、ニュースリリースを発表し、医療従事者に対して、アルコール

プレップパッドのラベルを確認して、無菌か非無菌かを判断するように注意を促した。FDA は、厳格な無菌対策を必要とする手技には、無菌パッドのみを使用することを推奨している。FDA は、患者の術前の消毒剤製品の製造業者に対し、開発中の製品および現在販売されている製品の両方について、これらの製品を無菌状態にする製造工程を検討することを奨励している。FDA は、これらの製品の滅菌工程の開発に関する質問を歓迎し、術前の消毒剤製品の滅菌手段について、申請者や他の利害関係者と協力することを約束する。

c. 経皮吸収型製剤

従来の経皮・局所送達システム（総称して TDS）を無傷の皮膚に使用する場合には、微生物リスクは限定的である。しかし、これらの製品の技術は進化し続けているので、患者に対する潜在的なリスクを再評価し、追加の製造管理の必要性について判断する必要がある。

皮膚を削ったり貫通したりする物理的な機構で設計された TDS は、特に皮膚の厚みが個人や身体の部位、患者の年齢によって異なることを考えると、感染症の可能性を高める。このような TDS の製造業者は、開発時にそのリスクを検討し、TDS を無菌状態で製造すべきか、あるいは化学的透過促進剤に依存した TDS の設計で通常見られるレベルよりも低いレベルのバイオバーデンで製造すべきかを判断する必要がある。FDA は、これらの製造業者に対して、企画や製品開発の初期段階で FDA に連絡するよう推奨している。

D. 承認済医薬品の規格の更新

承認された医薬品の規格が本ガイダンスで述べられている推奨事項と矛盾していても、FDA は、申請者がその製品規格を修正することを期待してはいない。微生物増殖のリスクに影響を与える可能性のある製造上の変更（例：新規の製造工程、重要な工程パラメータの緩和）を提案する一変申請が新たに提出された場合、FDA の評価者は、評価中および承認前に、申請者に製品規格の微生物試験情報を更新するよう求めることができる。申請者は、本ガイダンスで推奨しているように、所定の医薬品の製品規格の更新を検討するのがよい。そうすれば、将来、他の製造上の変更に関して補足資料を提出した際の承認を迅速にするのに役立つかもしれない。表 1 は、非無菌製剤の微生物試験プログラムの変更を提案する補足資料を提出する際の申請区分に関するガイダンスである。

表 1. 非無菌医薬品の微生物試験に関する変更案の規制当局への申請における戦略（略）

付録：非無菌製剤の微生物汚染の事例研究；製品品質および製造工程への影響

以下の 9 つの事例研究は、微生物に汚染された非無菌医薬品が感染症を引き起こし、最終的に製品回収に至った事例をまとめたものである。いずれのケースでも、製造元は、汚染された製品が患者やエンドユーザーに与える影響を軽減するために自主回収を開始し、今後の

製品の微生物汚染を防ぐために新たな工程を確立し、是正措置を講じている。特に重要なのは、製造元が微生物汚染に対処するために行った根本原因の分析と是正・予防戦略である。これらの事例は、非無菌医薬品の微生物汚染を防ぐための戦略には、リスクアセスメントが不可欠であることを示唆している。

事例 1：セパシア菌群（BCC）による内服液の汚染

2016 年、OTC 便秘薬（経口液剤ドクサートナトリウム）が、製品を自社ラベルで販売する顧客向けに委託製造された。FDA は、複数の州に及ぶ 108 人の患者に発生した重篤な BCC 感染症（複数の関連死を含む）を調査した。FDA と CDC による検査の結果、10 ロットを超える内服液剤が BCC に汚染されていたことが判明した。BCC の臨床分離株と製品の分離株が一致した。また、調査の結果、製品の製造に使用されていた水システムからも BCC が検出された。FDA と CDC は、製造委託先が発生源であると特定した。水システムの設計不良（低温システムで連続循環ではない）、水システムの監視の不備、製造管理の不備、不適切な微生物試験法のすべてが、消費者に深刻なリスクをもたらす原因となった。最終的に、委託製造先が製造した液体製品の全ロットが回収された。

事例 2：大腸菌による水性のどスプレーと液体制酸剤の汚染

2014 年、のどの乾燥を和らげ、不快感を除去する水性の非無菌スプレーの製造元が、大腸菌（E.coli）に汚染されていると判断された。これは、製品の微生物定量試験で、微生物数が測定不能多数（TNTC）という結果が出たことで発覚した。根本原因を十分に解明することはなかったが、この事象の結果として、同社は、機器の洗浄と保管に関する新しい工程と手順、使用済みの機器と除菌済みの機器との物理的な分離など、製造においていくつかの是正を行った。この製品は 2 万個以上が全国に流通した。

液体制酸剤に大腸菌が混入した別の事例が 2013 年に発生しており、その際には品質保証試験の完了前に、1 万個を超える汚染された製品が全国に流通した。微生物定量試験の結果、3000CFU/g を超える大腸菌が検出されたため、製造元は直ちに製品を回収した。製造元による調査の後、品質保証手順が改訂され、従業員のトレーニングが行われた。しかし、汚染の根本原因は特定されなかった。この事例では、汚染された製品に起因する傷害や病気の報告はなかった。

2012 年から 2017 年の回収に関する FDA のデータベースを確認したところ、水性の非無菌製剤の大腸菌汚染は、他にも少なくとも 4 件発生していることが判明した。

事例 3：緑膿菌およびブドウ球菌による保湿クリームへの汚染

2017 年、乳児湿疹用保湿クリームの製造元企業が、製品が緑膿菌と黄色ブドウ球菌に汚染

されていたことを報告した。この製品は 15,000 個以上が全国に流通していた。微生物定量試験の結果、製品には防腐剤が配合されていたにもかかわらず、細菌数が 87,500 CFU/g であることが判明した。微生物汚染の根本原因は、天然由来の原料が同社での不適切な保管により汚染され、最終製品に微生物が繁殖したことにあると思われた。

同様に、2015 年、液体制酸剤の販売会社が、全国に流通していた 10 万個を超える製品が有害微生物に汚染されていたと判断した。製品には緑膿菌が混入しており、総真菌数の値も高かった。12 カ月にわたる保存品の評価に基づき、回収の範囲が定められた。汚染の根本原因は委託製造工程の問題に関連するものと思われたが、最終的な原因は特定されなかった。

事例 4：乳児用非水性クリーム of 過剰な汚染

2018 年、米国の流通業者が、乳児のオムツかぶれ用の酸化亜鉛クリームを、OTC 製品としての販売を意図して輸入したが、製品検査において、有害微生物による汚染が確認された。この製品は水性ではなく、固有の水分活性が低いにもかかわらず、細菌や真菌を過剰に含んでいた。検体の中には、好気性微生物数 (TAMC) が 350 万 CFU/mL や 27,000CFU /mL といった非常に高い値のものもあった。検出された菌の多くは、バチルス属の芽胞菌であった。また、総真菌数 (TYMC) も非常に高く、2700CFU /mL、39000CFU /mL、200CFU /mL が検出された。製造元は当該製品の全ロットを回収し、米国への出荷を中止した。

事例 5：外用クリーム of エンテロバクター属菌による汚染

2018 年、外用クリーム剤の製造業者が、製品のうちの数ロットがエンテロバクター属菌に汚染されていることに気づいた。この製品は、微生物定量試験の完了前に誤って出荷されており、そのために、微生物数が測定不能多数 (TNTC) となっていた。含量に加え、通常その製品にはない異常に強い臭気が認められた。回収が開始された後、製造業者には、製品の強い臭気に関して、顧客からの苦情が寄せられた。微生物汚染の潜在的な根本原因として、充填装置の切り替え時の洗浄が不適切であったことが疑われた。今後の製品の微生物汚染を防ぐため、予防保全や出荷検査の手順の見直し、従業員の再教育など、いくつかの是正措置がとられた。

事例 6：アルコール消毒剤 of セレウス菌による汚染

2011 年、劣悪な製造条件で製造されたアルコール系消毒剤製品に、セレウス菌を含むバチルス属菌が混入していたことが判明し、この消毒剤に関連した有害事象が報告された。製造元を調査したところ、製剤、充填および保管時の汚染を防止するための適切な管理が行われていないことがわかった。また、設備の洗浄が不十分であることも確認された。これらの不備が今回の汚染につながったものと考えられる。製造元は、微生物汚染が確認された、およびその可能性があるとの理由で、アルコールプレップパッド、アルコール綿、およびアルコ

ール綿棒の全ロットの全国的な自主回収を行った。

事例7：アスペルギルス属およびエンテロバクター属による原薬の汚染

2016年、ある原薬メーカーに対して、その原薬に様々なアスペルギルス種の菌による TNTC/g レベルの真菌汚染があるという顧客の苦情が寄せられた。この原薬は、経口剤や注射剤の最終製品の製造のために、他の製造業者によって用いられるものである。この汚染の根本原因は、原薬の乾燥に使用された乾燥装置の部品に関連するものと思われた。是正措置として、原薬メーカーは、乾燥装置のダクトを更新して湿気が溜まらないようにするとともに、微生物汚染に対してより強固な管理ができるように、既存の予防保全やモニタリングの手順を見直した。この原薬メーカーは自主回収を開始し、1年間で数ロットの原薬が回収され、数社の最終製品メーカーがその影響を被った。汚染された製品に関連した傷害や病気の報告はなかった。

2014年には、別のメーカーによる回収が行われた。外用薬に配合されるバルククリーム基剤のメーカーで、バルククリームのカビや細菌の数、特にアスペルギルス属やペニシリウム属の値が高かった（他の微生物も含まれていたが）ため、数ロットを回収した。微生物が繁殖した根本原因は、製造上の指示が不十分であったため、担当者が防腐剤を対象の各ロット全体に均一に行き渡るのに必要な量よりも少なく添加したことであった。また、最終製品を製造する際に、クリームを最終容器に封入していたため、製品が冷却される際に水分が発生し、この水分によってカビが繁殖していた。影響を受けたロットの微生物定量試験では、すべてのロットにカビの繁殖が確認され、対応する微生物確認試験では影響を受けたロットの防腐剤の量が少ないことが確認された。今後の過ちを軽減するために、バルククリームメーカーは、バルククリームの各ロットに防腐剤が確実に均一に行き渡るようにするため、製造手順と工程を修正した。

事例8：賦形剤に起因する真菌汚染

2001年、ある製造業者が、グリブライド錠剤の45ロットを真菌汚染の理由で、回収した。この汚染源は、製剤に使用されていた充填剤／結合剤の賦形剤であることが判明した。その後のFDAの警告状では、同社が、真菌汚染の汚染源を特定し、同じ賦形剤を使用して製造した他のグリブライド錠のロットを特定するための適切な調査を行わなかったこと、および賦形剤の適切なサンプリングと試験を行わなかったことが指摘された。追加調査の結果、賦形剤製造工場で賦形剤を化学合成する際に、賦形剤の乾燥工程で使用する空気が季節性の真菌胞子で汚染されていたことが判明した。

事例9：シュードモナス属およびバークホルデリア属によるエレクトリプタン臭化水素酸塩製剤の汚染

2019年、ある企業がエレクトリプタン臭化水素酸塩製剤の2ロットを回収した。理由は、これらの製品ロットがシュードモナス属およびバークホルデリア属の存在可能性に関する微生物規格に不適合であったからである。一般の人々にとって、これらの微生物のリスクは低く、一時的な胃腸の不調はあるかもしれないが、重篤な感染症は伴わない。しかし、特定の脆弱な患者層（免疫系が低下している患者、嚢胞性線維症や慢性肉芽腫性疾患の患者など）にとっては、これらの菌による汚染は、生命を脅かす感染症を含む重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。

では日本国内で微生物関連の非無菌性剤の製品回収事例を見ていきたいと思います。

事例1：G錠250mg「***」

対象ロット	出荷数量（箱）	出荷時期
3	5,482箱	2019年6月～2020年2月

回収理由 2020年6月15日

委託先製造所において製造した当該ロットに対して実施した微生物限度試験において、日本薬局方参考情報に記載の許容限度値を超える真菌数が検出されました。調査の結果、検出された菌は一般環境中に存在するアオカビ属（*Penicillium*）で、その他に病原性を有する恐れのある細菌は検出されませんでした。保健衛生上の安全性を確保できない恐れがあるため、当該ロットを自主回収いたします。

⇒

どうして製品回収する必要があるのでしょうか？

日本薬局方の参考情報です。参考情報はいつから要求事項になったのでしょうか？ 固型剤には微生物の規格が設定されていないものが多くあります。試験すらされていません。この会社は試験をしていたので気づいて改善ができます。試験をしていない会社は大腸菌に汚染されていてもわかりません。微生物での回収を避けるなら試験をしないことなのでしょうか？ それだと本末転倒です。微生物管理をしている会社は微生物による製品回収リスクがあり、試験をしていない会社は回収のリスクがないのです。

QAが参考情報で回収されるなら、参考情報とせずに規格として設定して管理することです。もし、これがPMDAの査察があって、指摘されたのであれば指摘の方向がちがっているように思いますが、いかがでしょうか？

事例2：保湿クリーム

対象ロット	数量	出荷時期
992212727	66本	出荷時期：2019年3月1日～4月19日

回収理由 2019/04/23

当製品は製造後に実施された出荷試験の検査に合格しましたが、発売後の検査で酵母、カビが混在することが判明したため、自主回収をします。

⇒

出荷時は問題なく、経年で増えたのでしょうか？ 一般に保存効力試験を行い微生物の増加を抑える処方になっています。また出荷時通常微生物試験データと比較して違いはなかったのでしょうか？ 微生物試験は安定性モニタリングで行わないことも多く、でも行っているということは、保存効力の弱い製品だったのかもしれませんが。

このような回収について情報が開示されると他の製販&製造業にもとても参考になるのですが。それにより、全体の品質 Up に繋がります。

事例3：アフターサンローション

回収理由 2015年6月24日

当該製品において、社内基準を上回る微生物が検出されたため、自主回収をさせていただきます。

危惧される具体的な健康被害

社内基準を上回る微生物が検出されたロットは T18 のみではございますが、原因の特定に至っていない為、全てのロットを回収致します。検出された菌の種類を調査中ではありますが、現在までに重篤な健康被害の報告はなく、また、におい等の物性に変化はなく、他の社内基準は合格しているため、重篤な健康被害発生の可能性はまず考えられません

⇒

微生物は1ロットだけとのデータを出すのは難しいです。なぜなら微生物は局在化しているのです。試験をして問題ないとは言えません。たまたまそのサンプルが問題ないのであって、同じロットの他のサンプルは問題あるかもしれません。そうすると全ロット回収に繋がります。社内基準なのになぜ回収する必要があるのか不思議でした。微生物が増えたことで品質に問題が生じたなら回収も必要ですが、そのような説明はありません。

日医工さんの第三者委員会報告で社内規格であっても規格を超えると回収することの理由がわかりました。

社内規格であっても規格を超えた場合は出荷している場合と悪い場合があるので、そのことを SOP に明記しておくことが書かれていました。それは当局の考え方を反映したものだとして推測しました。もしそうなら、講習会で紹介して欲しいです。

事例4：歯磨き粉

対象ロット	出荷数量（箱）	出荷時期
A 8 1 6	1 0, 0 0 8 本	出荷時期：平成30年1月22日、平成30年1月25日
回収理由	2018年6月1日（回収着手日）	

当該製品の保管品を検査したところ、自主基準を超える一般生菌が検出されたため、対象ロットを自主回収いたします。

危惧される具体的な健康被害

現時点で、検出された菌の同定はできておりませんが、簡易試験を行なった結果、大腸菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌といった特定微生物ではないことが判明しております。よって、本品の使用等による重篤な健康被害が生じるおそれはないと考えております。現在のところ、お客様より健康被害の申し出はありません

⇒今なぜ保管品を検査されたのでしょうか。また自主基準なのに回収するのでしょうか。

ひょっとして、当局の査察からんでいるのでしょうか。

微生物汚染を防ぐために重要なことを学ぶ機会になった食品の回収事例があります。

Y 乳業；食中毒事件

<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E9%9B%AA%E5%8D%B0%E9%9B%86%E5%9B%A3%E9%A3%9F%E4%B8%AD%E6%AF%92%E4%BA%8B%E4%BB%B6>

平成12年6月；大阪工場製造牛乳製品

当初、大阪工場が問題視されましたが、原因は北海道の大樹工場でのトラブルでした。その大樹工場の粉乳が大阪工場の製品に使われて食中毒事件をおこしました。

停電（殺菌中）⇒菌が増殖する温度で数時間

細菌試験不適合⇒再度殺菌⇒適合

- ・黄色ブドウ球菌が毒素を生産することを知らなかった
- ・製造記録に大樹工場の粉乳が使用された記録がなかった

記録がなかったために真の原因究明に時間がかかりました。

工場長が新聞社の質問「菌が毒素を出す場合があるのを知らなかったのですか？」に対し、「知りませんでした」と正直に返答されていました。食品を扱う工場の工場長はマネジメントだけでなく、食品の微生物管理に関する最低限の知識は持ちたいものです。

工場長はともかく、微生物試験を行う担当者と微生物試験責任者がいます。SOP通り試験ができるのは基本でありとても大切なことですが、その試験に関する知識や周辺知識も重要になります。ここでは、「菌の中には毒素を出す菌がある。毒素は殺菌で死滅しない」の知識です。菌も少しであれば仮に毒素を産生してもわずかです。でも大量の菌になると産生する毒素も増えます。

その知識があれば菌の同定をすればよいのです。それほど難しい試験ではなく、自分たちで出来なくても外注すれば簡単に同定されます。黄色ブドウ球菌とわかれば、毒素を出すので毒素の試験を外注すればよいのです。

それを行えば、該当ロットだけの廃棄で終わりました。食中毒発生もなく、会社もそれまでの経営が継続していました。

福井県の K 社の健康被害も、QA と QC が分析、OOS とデータ解析の知識を持っていれば、気付くチャンスが 5 か所ほどありましたが、残念ながら全て通過してしまいました。QC & QA 出身の筆者からみると、「QC、QA 何やってんだ！」と叫びたくなります。「もっと自分たちの仕事に誇りを持って、知識高める努力を惜しむな！」「会社が品質部門を大切にしないからと言って、自分から誇りを投げ捨てるな！」との思いが強いです。

教育訓練が長い目で見ると経営危機を救ってくれるのです。ただそこには、学びたいとの強い意欲を持った人がいて初めて教育訓練は意味を持ってきます。そしてそれを本当に理解する経営層がいると嬉しいです。