

固形剤の微生物保証について

注射剤などには微生物の基準が設定されています。しかし、経口投与される固形剤には一般には規定されていません。製造指針に微生物の規格設定が求められていますが、バリデーションなどで微生物汚染の心配がなければ規格に必ずしも設定しなくても良いとあります。

海外からの固形剤には微生物の規格が入っている場合も多く、研究開発はそのまま微生物の規格を申請書に盛り込んでいました。

微生物の保証はとても難しいです。微生物の出荷試験に適合したから、そのロットは微生物はまったく問題ないとは言えないからです。何故なら、微生物汚染は不均一だからです。注射剤の無菌充填と同じ考え方になります。無菌充填では培地充填を行って無菌性の全数保証を確認しますが、固形剤の微生物保証はそこまで行っていません。

では固形剤の微生物保証はどうするか？ 主に下記の2点です。

1) 原料の微生物保証

原料の微生物試験だけで保証はできません。原料製造工程で微生物汚染がない、あるいは微生物を死滅させる工程があるかどうかなどに大きく左右されます。水を使っている工程があると微生物汚染のリスクが高まります。また注射剤に使われる原料であれば、エンドトキシンフリーの水を使う必要があります。何故なら一般にエンドトキシンはろ過や滅菌では不活化が難しいからです。

原料に天然由来のものがあ、製造工程で死滅する工程がないと原料の微生物リスクがそのまま残ります。

2) 製剤の製造工程の微生物保証

製剤製造工程で死滅する工程の有無、菌が増えるリスクのある工程有無によっても変わります。

リスクの高い製剤であれば、もし、製造販売承認書に微生物限度試験や真菌などが設定されると、出荷時適合しても安心できません。安定性モニタリングで不適合になる可能性があります。つまり出荷時の時のサンプルと安定性モニタリングのサンプルが違うので、そのリスクがあるということです。それをできるだけ防ぐ姑息な手段は、出荷時のサンプルと同じ個所のサンプルを安定性試験に入れるということです。もう一つのリスクを下げる方法は、「この固形剤の水分活性値は 0.6 以下であり微生物は変化しないから安定性モニタリングの途中では試験をしない」と SOP に明記して変更管理する選択肢もあるかもしれません。

安定性試験で不適合になると、ラボエラーが見つからない限り否定は難しいです。特に微生物の試験はその試験サンプルに問題があったので、他のサンプルに問題ないからと言って否定できないからです。まさに注射剤の無菌試験には同じ問題があります。そうすると該当ロットの製品回収になります。

当局から次の質問を受ける可能性があります。

「他のロットは大丈夫ですか？」

該当ロットだけとの根拠提示も難しいです。安定性モニタリングの溶出試験で不適合になると使用期限の残っている全ロットの製品回収と物流在庫の出荷停止になっていました。それは該当ロットだけとは言えないからです。原料資材同じ、製造方法同じ、同じ試験、同じ包装形態だからです。参考品を分析してもそれはたまたまの確率で適合しただけで、原理・原則での説明ができません。ところが、最近、参考品を分析して適合したら製品回収しないケースが出てきているので、当局の考え方が変わって来ているかもしれません。GMP不備、承認書齟齬、データの偽造・偽証があってもその製造所の製品回収まで踏み込んでいません。従来では考えられないことです。

微生物管理が難しい事例を1つ紹介します。固形剤の微生物管理を社内規格の上乗せで行っていました。

1) 微生物管理値

- ・一般細菌 1,000 個以下/g
- ・真菌 100 個以下/g
- ・特定菌なし 大腸菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌、サルモネラ菌（原料が動物の場合）

2) 原料の品質取決め書に「微生物管理値」を保証してもらう。

多くはこちらで試験して不適合だと返品に応じる内容

3) 製品の微生物の実測値を3ロット測定し、問題ある製品は改善し、問題ない製品は1ロット/年の管理に変更する。

これで管理していたところ、1ロット/年の定期試験で一般細菌が基準をわずかに超えました。この製剤は委託先で製造していたので、微生物担当者と一緒に委託先の各製造工程の微生物汚染調査に行きました。各工程からスワブ法で微生物採取しました。

仕込み工程で、原因がすぐにわかりました。仕込み水の蛇口にガス管のカチットのようなものでホースの取り付け常備付けていました。そのカチットが微生物汚染をすぐに想定させるような色で変色していました。またホースの洗浄後の乾燥もホースを巻いたままでした。汚染原因はカチットとホース、それが棚式乾燥で増加していました。

GMP 監査しても、全てのユースポイントを確認しません。また、微生物の知識がないとGMP 監査を行っても指摘できません。製造所における微生物に関する教育が出来ていませんでした。かつ幹部も現場に入って微生物汚染の指摘もできていませんでした。

ここで微生物管理の苦しい問題が生じます。

1) 上乗せの社内規格（承認書規格ではない）であっても製品回収になる

2) 微生物を特定し、病原菌であれば回収、健康被害につながらない場合は回収せずに OOS での改善対応実施する

3) 上乗せの社内規格なので、製品回収の対象ではない。

皆様のご判断はどうでしょう？ その時の品責の判断は2)を選択しました。

当局の判断はどうでしょう？ 実際の固形剤での微生物の規格を上回ったために回収さ

れている事例から想像してみたいと思います。そして対応することが必要になります。

事例1) 販売名： NYR アフターサンローション

対象ロット 包装形態 出荷数量 (箱) 出荷判定日

5ロット 13,600箱 2014年3月31日～2015年5月11日

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ロットだけ問題との根拠データを出すのは難しい。なぜなら微生物は局在化しているので、そうすると全ロット回収に繋がりがやすい。社内規格でも規格外になると回収されている。

これについてはなぜ？との思いが強かった。富山県の製薬会社の第三者委員会報告(概略版)で理解できた。社内規格であって、出荷できる場合については SOP に定めておくとあった。2022年 GMP 事例集で明確化されていた。

GMP 11-59 (規格外結果)

[問] GMP 省令第7条の医薬品製品標準書において、**試験検査に係る規格を製造販売承認(届出)書に記載された規格よりも厳格なものを定めた場合、製品が当該規格を外れたとき、所要の措置として、当該製品の製造所からの出荷の可否の決定はどのように行えばよいか。**

[答] 「自主規格」を外れた製品については製造工程管理の再点検、再試験等十分な調査をし、その最終的な可否を慎重に判断する必要がある、これら「自主規格」を外れた場合の**取扱いについては、あらかじめ手順書等に規定しておくこと。**

なお、医薬品製品標準書については、改正省令公布通知第3の10(3)①ア及びイ(ア)にあるとおり、承認事項の規格より厳格な規格が設定される場合には、当該規格の根拠をあらかじめ明記しておく必要がある。

また、定期的又は随時に製品品質の照査を行い製造販売承認(届出)書記載の規格及び試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに一部変更承認等の申請(該当する場合には軽微な変更の届出)を行うよう製造販売業者に連絡する

こと。

事例2) 販売名：サボン アクア

対象ロット 包装形態 出荷数量 (箱) 出荷判定日

4ロット 565箱 2016年8月～2016年12月

回収理由 2016年12月19日

平成28年8月以降に輸入いたしました「サボン アクア」におきまして、通常の出荷判定のための検査に加え実施した、品質強化のための追加検査の結果、菌類が検出されました。このため、安全性を考慮し、当該製品の当該ロット品を自主回収いたします。

⇒

追加試験を行ったのはいつか？ 試験は通常は出荷前に行うのに後から品質強化のため試験を怒っている。追加試験が必要なら本来承認書に入れる必要がある。承認書以外の試験で行っての回収になる。石鹼にここまで厳しい判断が必要なのか？

事例3) 販売名：セッチマはみがきSP

対象ロット 出荷数量 出荷時期

4ロット 47,760個 2016年11月17日～2016年12月28日

回収理由 2017年1月12日

当該品は微生物検査にて社内基準に合格した製品を出荷しておりました。しかしながら出荷後に追跡調査を実施しましたところ、対象ロットにおいて社内基準を上回る数の細菌が検出されたため、自主回収することと致しました。

危惧される具体的な健康被害

検出された細菌は、「Halotalea alkalienta」と同定され、自然界に広く存在します。この菌種は、特定微生物である大腸菌、黄色ブドウ球菌、緑膿菌には該当せず、対象ロットのハミガキで歯を磨いた場合でも重篤な健康被害が生じる恐れはないと考えております。また、現在までに本件に起因する健康被害の情報は確認されておりません。

⇒

社内規格に適合していないと回収するなら、承認規格と同じ位置づけになる。また、まだ多くの製剤は微生物の管理がされていない。管理されている製品が回収し、管理されていないもの(どれだけ微生物に汚染されているか不明)は回収されない。この矛盾を当局はどう考えているのだろうか？

事例4) 販売名：コキーク リプロ

対象ロット 出荷数量 (箱) 出荷時期

A816 10,008本 2018年1月22日～2018年1月25日

回収理由 2018年6月1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

⇒

自主基準なのに回収しているヒントは2022年GMP事例集にある。出荷している場合はSOPに規定しておくこと。きっと規定されていなかったのだろう。

事例5) 販売名：保湿クリーム オレンジブロッサム モイスチャライザー

対象ロット 数量及 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。

⇒

何故、出荷後に検査をされたのか？ 単純な理由でないように感じた。例えば、データ蓄積で取っていた。それを当局の査察で見つかり回収に至ったなど。回収が問題解決ではなく、何故回収したのか、詳細な情報を共有することにより、全体の品質Upに繋がるが。

事例6) 販売名 ゲフィチニブ錠250mg「サンド」

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か？ 参考情報が承認書の規格の位置づけなのか？ 固型剤には微生物の規格が設定されていないものが多い。まだ自主管理しているのでもこのレベルに抑えている。管理していなければ大腸菌が入っていても分からない。当局から指摘されたのだろうか？ 社内規格で管理しているから回収になったともいえる。管理し

ていなければ分からなかったことである。もし、大学の薬学部で学生に固形剤の医薬品を入手して微生物限度試験してその結果を学会誌に「参考情報超えていた！」と報告になったら、超えていた製品回収するのだろうか？ また私が食品分析センターに依頼してその結果をネットで公開したらどうなるのだろうか？ 私はお金がないのでできないが。

参考（日本薬局方参考情報）

参考情報は、医薬品の品質確保の上で必要な参考事項及び参考となる試験法を記載し、日本薬局方に付したものである。したがって、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく承認の際に規定された場合を除き、**医薬品の適否の判断を示すものではないが**、日本薬局方を補足する重要情報として位置付けられている。参考情報を日本薬局方と一体として運用することにより、日本薬局方の質的向上や利用者の利便性の向上に資することができる。参考情報はその内容により以下のカテゴリーに分類し、それぞれに固有の番号を付している。

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。

事例7) 販売名 (1)ソルコセルル注2 mL (2)ソルコセルル注4 mL

対象ロット	出荷数量 (箱)	出荷時期
17	約 35 万箱	2017 年 3 月 28 日～2020 年 9 月 2 日

回収理由 2020 年 12 月 3 日

上記 2 製品の外国製造業者が、外国当局により実施された非定期的監査で製品の無菌性の担保ができないことから GMP 不適合と判断されました。ソルコセルル注は、出荷及び国

内受け入れ時の試験項目に無菌試験がありますので、無菌性の担保ができないことは承認書からの逸脱に当たると判断し、上記 2 製品の使用期限内の全ロットについて自主回収することを決定いたしました。

危惧される具体的な健康被害

当該製品を使用した場合の有効性、安全性についてですが、GMP 不適合の内容は、外国製造業者における製造設備や書類の管理及び点検等がおろそかだったため、製剤の無菌性を担保するには不十分と判断されたものであり、製品自体は製造販売会社が行った規格試験に全てのロットが適合していることから、品質に問題がある可能性は低く、また、注射剤であることから、医師の判断で適切に処方され、医師の監督下で投与されますことを鑑みまして、重篤な健康被害の恐れはないと考えております。なお、現在まで健康被害等の報告はありません。

⇒

無菌性の担保ができないから、または不十分だから回収とのこと。ところが「品質に問題がある可能性は低く」と担保できないと不十分は問題が低いとコメント。矛盾だが仕方なかったかと。

事例 8) 販売名：フェース カーミング ウォッシュ フォーマー

対象ロット	数量及	出荷時期
4	13,766 個	2022 年 7 月 6 日～2022 年 10 月 3 日
回収理由 2022/10/4		

出荷しているロット (Lot 03RJG) において微小な析出物を発見し、析出物の調査の為、微生物試験を行ったところ日本化粧品工業連合会の自主基準値を超える生菌が検出されました。既に試験合格後に出荷しているロットが Lot 03RJG を含め 4 ロットあり、その他 Lot 01RFF についても同様に基準値を超える生菌が検出されたため、全数ロット回収いたします。

危惧される具体的な健康被害

検出された菌は *Pseudomonas oleovorans* といい環境常在菌の一種で、人に対する病原性や毒性は低いとされております。また、確認された析出物 (3-ヒドロキシ酪酸-4-ヒドロキシ酪酸共重合体) は組成上重篤な健康被害の原因となる恐れはないと考えられます。

⇒

自主基準をこえたとのこと。出荷するときに試験を行っていたのか？ また防菌防黴効果は設計段階でみていなかったのだろうか？

事例 9) 販売名：ルティナス錠 100mg

対象ロット	数量及	出荷時期
3	約 2.8 万箱	2023 年 4 月 12 日～2023 年 4 月 26 日

回収理由 2023年6月1日

本製品を製造している海外委託製造所において、本年2月から5月に製造された製品からバークホルデリア：Burkholderia（グラム陰性の非芽胞形成好気性桿菌）が検出されたとの報告を受けました。同時期（本年1月）に製造した日本向けロットの出荷試験では、微生物に関する試験において規格に適合し、異常は認められておりません。しかしながら、予防的措置として、念のため出荷済みの該当ロットについて自主回収することにしました。

⇒

なぜ日本向けは規格に適合しているのに回収するのだろうか？ここに微生物の品質保証の難しさがある。

微生物が社内規格（自主基準）を超えたために多くの製品回収があります。この製品回収に当局が関わっているのかはわかりません。私には、社内規格であっても管理してさらに固形剤の医薬品の品質向上に努めている会社が回収のリスクを持ち、一方微生物について全く何の管理もしていない企業は製品回収のリスクがないことが理解できません。これだと、微生物管理を自主的に行うと製品回収のリスクが高まります。ネガティブなインセンティブが働いています。それでやられている企業は素晴らしいです。

せめてSOPに健康被害が起きる可能性のある微生物があった場合は製品回収など行うが、そうでなく健康被害の起きる可能性がなければ回収しないと定め、それを当局が認めてくれることを願います。

皆さんの製造所、製販は、固形剤の微生物管理をどうされて、今後どうしようと考えられているのでしょうか？この考察が一助になりますとありがたいです。

ご参考：

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。下記のサイトに日本語訳が掲載されています。

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/himukin.pdf>