

Microbiological Quality Considerations in  
Non-sterile Drug Manufacturing  
非無菌医薬品の製造における微生物学的品質の考慮事項  
Guidance for Industry  
業界向けガイダンス

*DRAFT GUIDANCE* ガイダンス案

**This guidance document is being distributed for comment purposes only.**  
このガイダンス文書は、コメント受領のみの目的で配布をしている。

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Susan Zuk, 240-402-9133.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

September 2021  
Pharmaceutical Quality/Microbiology  
Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)

## 目 次

I. INTRODUCTION	はじめに	4
II. BACKGROUND	背 景	7
III. STATUTORY AND REGULATORY FRAMEWORK	法令と規則の枠組み	10
IV. MICROORGANISMS AND LIFECYCLE PRODUCT QUALITY		
	微生物とライフサイクル製品の品質	13
A. General —Microbiological Concerns Regarding NSDs		
	一般的な NSDs に関する微生物学的懸念	13
B. Risk-Based Impact Assessment	リスクベースの影響評価	20
1. Product Specific Elements	製品固有の要素	21
2. Manufacturing Elements	製造での要素	24
C. Microbiological Concerns for Specific Dosage Forms and Special Cases		
	特定の剤形 および 特殊な場合の微生物学的懸念事項	29
1. Solid Dosage Forms	固形剤形	29
2. Non-Solid Dosage Forms	非固形剤形	33
3. Microbiological Consideration – Special Cases	微生物学的考察—特別な事例	36
D. Updating Approved Drug Product Specifications	承認済医薬品の規格の更新	43
References	文 献	46
APPENDIX:	付属書	48
Case Study Examples of Microbiological Contamination of NSD Products;		
	NSD 製品の微生物学的汚染の事例研究例;	48

## 謝 辞：

この対訳文作成に際し、葛城知子様より非無菌医薬品の製造、試験検査、及び品質保証の観点から、多大なご支援を頂戴いたしました。ここに明記して、深謝申し上げます。

特に、アドバイスを頂いた中でも、次の事項はこのガイダンスを読まれるうえで、用語を理解するうえで重要となります。

### (1) “objectionable microorganism(s)/microbes”：

この用語の適切な日本語訳はありません。この対訳文においては、「好ましくない菌」の訳語を使用しました。本文の注記の“6”をご参照下さい。

“objectionable microorganism(s)”は、薬局方の微生物試験方法の「特定微生物」に係る概念も含んでおります。薬局方の「特定微生物」は、“Specified Microorganisms”としての英語表記がされます。ただし、日本薬局方に収載されていない微生物菌種（例えば、US-FDA で独自に規制対象としている菌群）も含んでいます。薬局方の特定微生物の試験項目は、それが三極調和をしているか否かの確認が必要です。本文の注記の“”  
なお“objectionable microorganism(s)”が、どのような菌種に相当するのかは、その対象とする製剤の処方、目的とする用途、および適用方法によって変化します。

### (2) “objectionable”：

このガイダンスでは、“objectionable”（好ましくない）という形容詞も多用されています。この用語が単独で用いられた（つまり“microorganism”とセットで用いられていない）場合は、菌種ではなく「菌数の多さ」の状態についても、この“objectionable”の用語が使用されています。

### (3) “enumeration”：

このガイダンスでは、“enumeration”（計数）という用語があります。この用語は下記の USP <61> のタイトルが、日本薬局方の項目記載が「生菌数試験」とされていることから、“そのような意味”を持つ関連する用語で、適宜表現いたしました。

“USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS:  
MICROBIAL ENUMERATION TESTS. ”

以 上

# Microbiological Quality Considerations in Non-sterile Drug Manufacturing Guidance for Industry<sup>1</sup>

非無菌医薬品の製造における微生物学的品質の考慮事項

業界向けガイダンス

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration.

このガイダンスは、米国食品医薬品局（FDA）の医薬品評価研究センター（CDER）の Office of Pharmaceutical Quality が作成したものである。

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.

このガイダンス案は、最終化された場合、このテーマに関する食品医薬品局（FDA または Agency と記載）の現在の考えを表すものとなる。このガイダンス案は、いかなる人に対しても権利を与えるものではなく、そして FDA や一般市民を拘束するものでもない。適用される法令や規制の要件を満たしていれば、代替のアプローチを使用することができる。代替のアプローチについて議論するためには、このタイトルページに記載されている本ガイダンスの担当 FDA スタッフに連絡されたい。

## I. INTRODUCTION はじめに

This guidance is intended to assist manufacturers in assuring the control of microbiological quality of their non-sterile drugs (NSDs).<sup>2</sup> The recommendations herein apply to solid non-sterile dosage forms, as well as semi-solid, and liquid non-sterile dosage forms (e.g., topically applied creams, lotions and swabs, and oral solutions and suspensions). NSDs can be prescription or nonprescription drugs, including those marketed under approved new drug applications (NDAs) or abbreviated new drug applications (ANDAs), and nonprescription drugs without approved new drug applications which are governed by the provisions of section 505G of the FD&C Act (often referred to as over-the-counter (OTC) monograph drugs).<sup>4</sup> These recommendations, if followed, will also assist manufacturers in complying with the current good manufacturing practice (CGMP) requirements for finished pharmaceuticals and active pharmaceutical ingredients (APIs).<sup>5</sup>

本ガイダンスは、製造業者が自社の非無菌医薬品（non-sterile drugs : NSDs）の微生物学的品質管理を保証を支援することを意図している。この推奨事項は、固体非無菌剤形（solid non-sterile dosage forms）のみならず、半固形および液状の非無菌菌剤形（semi-solid, and liquid non-sterile dosage forms）（例えば、局所適用のクリーム、ローションとスワブ（訳注：綿棒や綿球など）、および経口の溶液および懸濁液）にも適用される。NSDs は、処方箋薬と非処方箋薬が該当する。これには承認済み新薬承認申請（approved new drug applications : NDA）をされた、あるいは簡略化新薬申請（abbreviated new drug applications : ANDAs）（訳注：いわゆる後発医薬品）をされた医薬品を含み、そして FD&C 法（食品医薬品化粧品法）の第 505G 条の規定が適用される「承認済み新薬申請の適用を受けない非処方医薬品（nonprescription drugs）（これらは、一般用医薬品（OTC）モノグラフ医薬品と呼ばれる）」を含む。これらの推奨に従えば、製造業者が最終医薬品および医薬品原薬（API）に対する現行の適正製造基準（CGMP）要件に準拠する際にも役立つ。

1 This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration.

本ガイダンスは、米国食品医薬品局（FDA）の医薬品評価研究センター（CDER）の Office of Pharmaceutical Quality によって作成された。

2 For the purposes of this guidance, the terms “microbiological” and “microbial” are used interchangeably.

本ガイダンスでは、「微生物学的」および「微生物の」という用語は互換的に使用される。

3 For the purposes of this guidance, non-sterile drugs (NSDs) refers to non-sterile finished dosage forms.

本ガイダンスにおいて、非無菌医薬品（NSD）とは、非無菌の最終剤形を指す。

4 The term ‘OTC monograph drug’ means a nonprescription drug without an approved new drug application which is governed by the provisions of section 505G. See FD&C Act section 744L (5).

「OTC モノグラフ医薬品」とは、section 505G の規定が適用される「承認済み新薬申請のない非処方箋医薬品」を意味する。FD&C Act section 744L(5)を参照。

5 See 21 CFR parts 210 and 211, CGMP for Finished Pharmaceuticals, and FD&C Act section 501(a)(2)(B) for APIs.

21 CFR part 210 and 211 の CGMP for Finished Pharmaceuticals および FD&C Act section 501(a)(2)(B) for APIs を参照のこと。

This guidance discusses product development considerations, risk assessments, and certain CGMPs that are particularly relevant to microbiological control in a manufacturing operation for a NSD. It also provides recommendations to help manufacturers assess the risk of contamination of their NSDs with objectionable microorganisms in order to establish appropriate specifications and manufacturing controls that prevent such contaminations and assure the safety, quality, identity, purity, and efficacy of the NSD.

本ガイダンスでは、NSD の製造工程における微生物管理に特に関連する製品開発時の考慮事項、リスクアセスメント、および特定の CGMP について説明する。また、製造業者が NSD に

好ましくない微生物 (objectionable microorganisms) が混入するリスクを評価し、そのような混入を防止し、NSD の安全性、品質、同一性 (identity)、純度、有効性を保証するための適切な規格と製造管理を確立するための推奨事項を示している<sup>6</sup>。

<sup>6</sup> The term “objectionable microorganisms” as used here refers to organisms that are objectionable due to their detrimental effect on products or potential harm to patients or objectionable due to the total number of organisms. See 43 FR 45053 (Sep. 29, 1978).

ここで使用される “objectionable microorganisms” (好ましくない微生物) とは、製品への有害な影響や患者への危害の可能性によって、好ましくない (objectionable)、あるいは微生物の総数から好ましくない生物を指す。43 FR 45053 (Sep. 29, 1978) を参照。

For application products (i.e., NDAs, ANDAs) this guidance also explains how applicants should submit NSD controls in original submissions and report changes in microbiological specifications and testing programs to the FDA, in accordance with current Agency guidances regarding changes to an approved application.

申請製品 (NDA (新薬申請)、ANDA (簡略化新薬申請)) については、本ガイダンスでは、承認済み申請の変更に関する FDA の現行ガイダンスに従って、**(1)**「申請者が最初の申請で NSD コントロールを提出し」、そして **(2)**「FDA に対して微生物学的な規格および試験プログラムの変更を報告する方法」についても説明している。

To illustrate the importance of a microbiological risk assessment and control strategy, this guidance discusses incidents of *Burkholderia cepacia* complex (BCC) and other microorganism contamination in non-sterile dosage forms that resulted in adverse events and recalls of the drug products. The guidance describes proper prevention of and testing for BCC in aqueous dosage forms of NSDs.

微生物学的リスク評価と管理戦略の重要性を説明するために、このガイダンスでは、有害事象や医薬品の回収につながった非無菌製剤中の BCC (*Burkholderia cepacia* complex, 訳注：以下、セパシア菌群と略記) や、その他の微生物汚染事故について議論する。本ガイダンスでは、NSDs の水溶性製剤 (aqueous dosage forms) における BCC に対する適切な予防と検査について説明する。

The guidance describes the Agency’s current thinking on microbiological contamination of topical antiseptic drugs intended for use by health care professionals in a hospital setting or other health care situations outside the hospital,<sup>7</sup> which are used prior to medical procedures to reduce the number of bacteria on the skin and that in some cases are not manufactured as sterile products.



本ガイダンスは、局所用抗菌剤（topical antiseptic drugs）の微生物汚染の当局（FDA）の現在の考え方を述べている。この局所用抗菌剤とは、医療従事者が病院内や病院外の医療現場で使用することを目的としており<sup>7</sup>、医療行為の前に使用され、皮膚上の細菌数を減少させることを目的としており、場合によっては無菌製品として製造されていない薬剤の場合もある。

- <sup>7</sup> Such products include health care personnel hand washes, health care personnel hand rubs, surgical hand scrubs, surgical hand rubs, and patient antiseptic skin preparations (i.e., patient preoperative and pre injection skin preparations).

このような製品には、医療従事者の手洗い、医療従事者の手指消毒、手術用手指消毒、患者の微生物汚染防止皮膚製剤（すなわち、患者の手術前、および注射前用皮膚製剤）などがある。

The contents of this document do not have the force and effect of law and are not meant to bind the public in any way, unless specifically incorporated into a contract. This document is intended only to provide clarity to the public regarding existing requirements under the law. FDA's guidance documents should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

この（訳注：ガイダンス）文書の内容は、契約書に特別に組み込まない限り、法律と同等の効力を持たず、いかなる形でも一般市民を拘束するものではない。この文書は、法律に基づく既存の要件について一般の人々に明確性を提供することのみを意図している。FDAのガイダンス文書は、特定の規制または法的要件が引用されていない限り、推奨事項として見すべきである。ガイダンスにおける“**should**”の用語の使用は、何かを提案または推奨されているが、必須ではないことを意味している。

## II. BACKGROUND 背景

This guidance was developed, in part, as a result of the Agency's review of FDA Adverse Event Reports (FAERs)<sup>8</sup> and recalls involving contamination of non-sterile dosage forms. A review of FAERs that occurred between 2014 and 2017 revealed FAERs associated with intrinsic<sup>9</sup> microbiological or fungal contamination, and of those, 32 reported serious adverse events. Because spontaneous reports<sup>10</sup> in FAERs are voluntary by definition, the Agency anticipates a degree of underreporting. The actual number of incidents associated with microbiological contamination is likely significantly higher than the number of events reported.<sup>11</sup>

このガイダンスは、一部分は、FDA有害事象報告書（Adverse Event Reports : FAER）<sup>8</sup>や、非無菌製

剤の汚染に関わる回収事例を検討した結果として、作成されたものである。2014年から2017年の間に発生したFAERをレビューした結果、内在性<sup>9</sup>の微生物または真菌の汚染に関連するFAERが見いだされ、そのうち32件が重篤な有害事象であること報告した。FAERにおける自発的な報告<sup>10</sup>は、規定上では任意であるため、FDAはある程度の過少報告（underreporting）を予想している。微生物汚染に関連する実際の事象数は、報告された事象数よりもかなり多いと思われる<sup>11</sup>。

<sup>8</sup> FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Latest Quarterly Data Files - <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082193.htm>.

<sup>9</sup> **Intrinsic** means the microbial or fungal contamination originated with the manufacture, packaging, shipping, or storage of the drug, not from extrinsic sources, (e.g., consumer or healthcare provider use errors).

**内在的 (intrinsic)** とは、外的要因（消費者や医療従事者の使用ミスなど）ではなく、医薬品の製造、包装、出荷、保管に起因する、微生物または真菌の汚染を意味する。

<sup>10</sup> For definition of *spontaneous report* see FDA’s The Public’s Stake In Adverse Event Reporting - : *spontaneous report*の定義については、FDAの“Public’s Stake In Adverse Event Reporting”の以下を参照されたい：  
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm179586.htm>.

<sup>11</sup> According to FDA’s Question and Answers on FAERs, “FDA does not receive reports for every adverse event or medication error that occurs with a product... There are also duplicate reports where the same report was submitted by the consumer and by the sponsor [drug manufacturer].”  
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>.

FDAのFAERに関するQ&Aによると、「FDAは、製品で発生したすべての有害事象や投薬ミスについて報告を受けているわけではない... また、消費者とスポンサー（医薬品メーカー）が同じ報告書を提出した場合、重複した報告書が存在する」とされている。

The review of voluntary recall actions during the same time period revealed over 50 events associated with objectionable microbiologically contaminated NSDs.<sup>12</sup> The recalls showed that a wide range of objectionable microorganisms were found in both aqueous and non-aqueous NSDs.<sup>13</sup>

同じ時期に行われた自主回収措置のレビューは、望ましくない（objectionable）微生物学的に汚染されたNSDs（非無菌製剤）に関連する50以上の事象が明らかになった<sup>12</sup>。それらの回収では、水性および非水性NSDの両方で幅広い種類の好ましくない微生物（objectionable microorganisms）が検出されたことが示された<sup>13</sup>。

<sup>12</sup> See footnote 6. 脚注 6 を参照のこと



**13** FDA Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts -

<https://www.fda.gov/Safety/Recalls/default.htm>.

The Agency is also aware of specific concerns regarding BCC and its association with contamination of aqueous-based NSDs that resulted in a number of serious adverse events, i.e., infections and deaths.<sup>14</sup> In May 2017, FDA released a statement<sup>15</sup> alerting drug manufacturers of the recent product recalls associated with the presence of BCC in NSDs. The statement also reminded drug manufacturers of their responsibilities to prevent objectionable microorganisms from adversely impacting their NSD manufacturing processes, as well as the products themselves.

また、FDAは、BCC（訳注：セパシア菌群）と水溶性のNSDs（非無菌製品）に関して特に懸念をもっている。これらは多数の重大な有害事象（serious adverse events）、すなわち感染症および死亡をもたらすものである<sup>14</sup>。FDAは、2017年5月に、NSDs中のBCCの存在に関連する最近の医薬品回収について、製薬企業に警告<sup>15</sup>を発出した。この声明はまた、好ましくない微生物（objectionable microorganisms）が、NSDの製造工程や製品自体に悪影響を及ぼすことを防ぐことについて、医薬品メーカーにその責任を喚起した。

**14** Glowicz J et al, 2018, A multistate investigation of health care–associated *Burkholderia cepacia* complex infections related to liquid docusate sodium contamination, January-October 2016, Am J Infection Control, Vol 46: 649-665,  
[https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(17\)31287-7/fulltext](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(17)31287-7/fulltext).

**15** FDA advises drug manufacturers that *Burkholderia cepacia* complex poses a contamination risk in non-sterile, water-based drug products, May 2017,  
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559508.htm>.

Analysis of these events, combined with FDA’s experience conducting microbiology assessments of non-sterile drugs for NDA and ANDA products and compliance actions, helped to inform the recommendations in this guidance.<sup>16</sup>

これらの有害事象の分析と、NDAおよびANDA製品の非無菌医薬品の微生物学的評価と法令順守を実施したFDAの経験は、本ガイダンスの推奨事項に反映された<sup>16</sup>。

**16** CDER began chemistry, manufacturing and controls (CMC) microbiology reviews of NSD in the mid-1990s with a focus on aqueous based NSDs.

CDERは1990年代半ばに、水性のNSDを中心にCMC（化学・製造・管理）の微生物学的レビューを開始した。

### III. STATUTORY AND REGULATORY FRAMEWORK 法令と規則の枠組み

Under section 501(a)(2) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act),<sup>17</sup> a drug will be deemed adulterated if:

連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C Act）第501条（a）項（2）に基づき、以下の場合、医薬品は不良品である（adulterated）とみなされる<sup>17</sup>。

<sup>17</sup> See 21 U.S.C. 351(a)(2).

“the methods used in, or the facilities or controls used for, its manufacture, processing, packing, or holding do not conform to or are not operated or administered in conformity with current good manufacturing practice to assure that such drug meets the requirements of this Act as to safety and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it purports or is represented to possess,” or “if it has been prepared, packed, or held under insanitary conditions whereby it may have been contaminated with filth, or whereby it may have been rendered injurious to health.”

「その製造、加工、包装又は保持に使用される方法又は設備もしくは管理が、当該医薬品の安全性に関する本法令の要件を満たし、その目的又は表示されている同一性及び力価（strength）及び品質及び純度の特徴を満たすことを保証するためのCGMPに適合しないか、あるいは適合するように運用若しくは管理されていない場合」または

「不潔で汚染されている可能性があり、又は健康に害を及ぼす可能性がある不衛生な状態で製造、包装又は保持されていた場合」

For finished pharmaceuticals, the CGMP regulations described in 21 CFR parts 210 and 211 address prevention of objectionable microorganisms in non-sterile drug products, bioburden specifications, and in-process testing. Specifically:

最終医薬品（finished pharmaceuticals）については、21 CFR Part 210 および 211 に記載されている CGMP 規制は、非無菌製剤中の好ましくない微生物（objectionable microorganisms）の防止、バイオバーデン規格、および工程内試験について述べています。具体的には：

21 CFR 211.113(a), Control of microbiological contamination, states that appropriate written procedures, designed to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile, shall be established and followed.

21 CFR 211.113(a) の「微生物汚染の制御」（Control of microbiological contamination）の項は、無菌であることが要求されない医薬品に好ましくない微生物（objectionable microorganisms）が混入することを防ぐように設計された、適切な文書による手順を確立し、それに従うことを述べている。

21 CFR 211.110(a)(6), (b), (c), Sampling and testing of in-process materials and drug product, requires (where appropriate) in-process bioburden testing and valid in-process specifications to assure the drug product meets its microbiological specifications. In-process testing shall occur

during the product process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods.

21 CFR 211.110(a)の(6)、(b) 及び (c) の項では、工程内製品 (in-process materials) および医薬品のサンプリングと試験は、その製品が微生物の規格に適合していることを保証するために、(それが適切な場合には) 工程内バイオバーデン試験と妥当性を持つ工程内規格が必要である。工程内試験は、製品の工程中、例えば、重要な段階の開始時又は完了時、あるいは長期保存後 に行うべきである。

21 CFR 211.84(d)(4) and (6), When appropriate, components shall be microscopically examined. Each lot of a component, drug product container, or closure with potential for microbiological contamination that is objectionable in view of its intended use shall be subjected to microbiological tests before use.

21 CFR 211.84(d)(4) 及び (6) の項は、それが適切な場合、処方成分 (components) は顕微鏡で検査すべきとしている。その使用の用途から見て好ましくない (objectionable) 成分、医薬品容器、あるいは栓 (closure) の各ロットは、使用前に微生物汚染の試験を行うべきである。

To assure the microbiological quality of NSDs subject to premarket approval, applicants must propose appropriate drug substance and product specifications (i.e., tests, analytical procedures, and acceptance criteria) in their submissions in accordance with 21 CFR 314.50(d)(1) [NDAs] and 21 CFR 314.94(a)(9) [ANDAs].<sup>18</sup>

市販前承認の対象となるNSDs (非無菌医薬品) の微生物学的品質を保証するために、申請者は、21 CFR 314.50(d)(1) [NDA] 及び 21 CFR 314.94(a)(9) [ANDA] に従って申請書に適切な原薬及び製品の規格 (すなわち、試験、分析手順及び許容基準) を提案しなければならない。<sup>18</sup>

<sup>18</sup> For the definition of specification, see 21 CFR 314.3(b) and also ICH guidance for industry Q6A *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances* (December 2000).

規格 (specification) の定義については、21 CFR 314.3(b)および、業界向けガイダンスの ICH Q6A の規格 “*Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*” (December 2000) を参照のこと。

In general, a drug with a name recognized in an official compendium must comply with the United States Pharmacopeia (USP) compendial standards for identity, strength, quality, and purity, or be deemed adulterated, misbranded, or both.<sup>19</sup> If USP has established a monograph for a drug, the USP monograph will identify the official tests, procedures, acceptance criteria, and other requirements. When USP monographs include a test or specification referencing “Applicable General Chapters,”<sup>20</sup> the applicant should ensure that their monograph product complies with the testing requirement, or it could be deemed adulterated. Some of the USP General Chapters that are more commonly referenced in drug monographs, as they apply to controlling microbiological activity in NSDs, include, for

example:

一般に、公定書（official compendium）で認識されている名称の医薬品は、同一性（identity）、強度（strength：力価／強度）、品質、純度について、米国薬局方（USP）の公定書基準に適合していなければならない。さもなければ不良の（adulterated）の、不正表示（misbranded）の、あるいはその両方に該当するとみなされる<sup>19</sup>。USPが医薬品のモノグラフ（各条）を定めた場合、そのUSP各条には公式の試験（official tests）、手順（procedures）、許容基準（acceptance criteria）、その他の要件が明示される。USPのある各条が「Applicable General Chapters」（適用される一般章）<sup>20</sup>を参照する試験または規格を含む場合、その申請者は各条該当製品（monograph product）が、試験要件に適合していることを確認する必要がある。そうでない場合、その製品は不良医薬品とみなされる可能性がある。医薬品各条でより一般的に参照されるUSP General Chaptersには、NSDsにおける微生物学的活性を制御するために適用されるものがあり、例えば以下のようなものがある。

<sup>19</sup> FD&C Act 501(b) and 502(e)(3)(B) and (g); also 21 CFR 299.5.

<sup>20</sup> See USP, Conformance to Standards, 3.10, “Applicable general chapters” means general chapters numbered below 1000 or above 2000 that are made applicable to an article through reference in General Notices, a monograph, or another applicable general chapter numbered below 1000.”

USPの「規格への適合、3.10項 Applicable general chapters（適用される一般的な章）」とは、1000 未満および 2000 以上の番号を持つ general chapter を言い、General Notices、各条、及び 1000 未満で参照される物品（article）に適用される。

- USP <60> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS  
TESTS FOR BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX

USP <60> セパシア菌群についての非無菌製剤の微生物学的試験

（訳注）*Burkholderia cepacia complex* の呼び方は、国内では幾つか存在しており、確定していない。

例 1：セパシア菌群（リンク埋め込み）

例 2：バークホルデリア・セパシア

- USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS:  
*Microbial Enumeration Tests*

USP <61> 非無菌製剤の微生物学的試験：生菌数試験

- USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS:  
*Tests for Specified Microorganisms*

USP <61> 非無菌製剤の微生物学的試験：特定菌試験

In addition to USP monograph requirements, further microbiological tests are often performed as part of batch release requirements as described in 21 CFR part 211. <sup>21</sup>

USPモノグラフの要件に加え、21 CFR part 211.21に記載されているように、バッチ出荷要件の一部として、さらなる微生物学的試験が実施されることがよくある。

<sup>21</sup> CGMPs are not limited to drugs marketed under approved applications. See FD&C Act section 501(a) and 21 CFR parts 210 and 211.

CGMPは、承認された申請に基づいて販売される医薬品に限定されたものではない。FD&C法 501条 (a) 及び 21CFR part 210と211を参照のこと。

Objectionable microorganisms and bioburden in non-sterile APIs should be controlled. FDA guidance for industry *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (September 2016) states:

非無菌原薬 (non-sterile APIs) の好ましくない微生物及びバイオバーデンを管理すべきである。FDAの業界向けガイダンス*Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (2016年9月) には、以下のように記載されている：

“Appropriate specifications should be established for APIs in accordance with accepted standards and consistent with the manufacturing process. The specifications should include control of impurities (e.g., organic impurities, inorganic impurities, and residual solvents). If the API has a specification for microbiological purity, appropriate action limits for total microbial counts and objectionable microorganisms should be established and met.”

「原薬 (APIs) については、認められた規格に基づき、製造プロセスと整合した適切な規格を設定すること。規格は、不純物（有機不純物、無機不純物、残留溶媒等）の管理も含むべきである。APIsに微生物学的純度に関する規格がある場合、総微生物数（total microbial counts：JP名称「生菌数試験」）及び好ましくない微生物（objectionable microorganisms）に関する適切な処置限度値（action limits）が設定し、それに適合すべきである。」

## IV. MICROORGANISMS AND LIFECYCLE PRODUCT QUALITY

### 微生物とライフサイクル製品の品質

#### A. General —Microbiological Concerns Regarding NSDs

##### 一般的なNSDsに関する微生物学的懸念

Prevention, control, and monitoring of the microbiological population in non-sterile drug



components and drug products are necessary to minimize the risk of:

以下のリスクを最小化するために、非無菌医薬品成分及び医薬品に含まれる微生物集団の予防、制御及び監視が必要である：

- patient exposure to significant numbers or harmful species of microorganisms, especially in immunocompromised patients<sup>22</sup> ;

特に免疫不全の患者群（immunocompromised patients）において、高い菌数（significant numbers）または有害な菌種（harmful species of microorganisms）にさらされる患者<sup>22</sup>；

- patient exposure to harmful microbial metabolites and/or toxins ;

有害な微生物代謝物および／または毒素への患者の暴露；

- drug spoilage or degradation ;

薬剤の腐敗または劣化；

<sup>22</sup> For the purposes of this guidance, we define immunocompromised patients as those who have a weakened immune system, which may be due to trauma, surgery, illness, or chronic disease. It also includes vulnerable populations, such as infants and the elderly.

このガイダンスの目的は、外傷（trauma）、外科手術（surgery）、病気（illness）、慢性疾患（chronic disease）などにより、免疫力が低下した患者を、免疫不全患者（immunocompromised patients）と定義している。また、乳幼児（infants）や高齢者（elderly）のような脆弱な人々（vulnerable populations）も含まれる。

The statutory and regulatory framework described in section III above, coupled with sound scientific rationale, provides the foundation for establishing a program to monitor and control the manufacturing process to prevent objectionable microorganisms from affecting the quality of a NSD.

上記セクションIII に記載された法令や規制の枠組みは、しっかりとした科学的根拠と相まって、好ましくない微生物がNSDの品質に影響を与えることを防ぐために、製造プロセスを監視・管理するプログラムを確立するための基礎を提供するものである。

To ensure product quality and patient safety, it is essential to limit the level and type of microorganisms in NSDs during manufacturing and over product shelf life. While a NSD is not required to be sterile, there is a threshold of microbiological content above which safety and efficacy of a given NSD may be adversely impacted.

製品の品質と患者の安全を確保するためには、製造中及び製品の有効期間（product shelf life）に



わたってNSDs中の微生物のレベル及び種類を制限することが不可欠である。NSDは無菌である必要は無いが、微生物含有量の閾値を超えると、NSDの安全性と有効性に悪影響を及ぼす可能性がある。

The CGMP regulations require that components are sampled, tested, or examined prior to release by the manufacturer's quality control unit.<sup>23</sup> Naturally-derived components (e.g., plant or animal derived ingredients, and naturally occurring ingredients such as water) may contribute significantly to the total bioburden of the drug product and must be subjected to microbiological testing in accordance with established procedures.<sup>24</sup> For instance, water is a common component used in NSD manufacturing. However, water system control deviations can be difficult to detect due to limitations of sampling.<sup>25</sup> These deviations may lead to the formation of biofilms and have been shown to have a profound impact on microbial quality of an aqueous-based drug. Consequently, proper water system design and control, appropriate microbial action limits,<sup>26</sup> and routine water quality testing is critical to assuring that microbial levels are below established limits, and that the water is free of objectionable microorganisms.<sup>27</sup> Therefore, it is important for manufacturers to have a robust design for water systems, including controls designed to prevent objectionable microorganisms and procedures for monitoring, cleaning, and maintenance.<sup>28</sup>

CGMP 規則は、製造業者の品質管理部門が出荷前に成分をサンプリングし、試験し、または検査することを求めている<sup>23</sup>。天然物由来成分（例えば、植物または動物由来成分、水などの天然由来成分）は、医薬品の微生物の総負荷（total bioburden）が大きくなることの原因となる場合があるので、定められた手順に従い微生物試験を受けなければならない<sup>24</sup>。例えば、水はNSD製造においてよく使用される成分である。しかしながら、水システムの制御の逸脱は、サンプリングの限界により検出が困難な場合がある<sup>25</sup>。これらの逸脱は、バイオフィルムの形成につながる可能性があり、そして水溶性医薬品の微生物品質に大きな影響を与えることが示されている。したがって適切な水システムの設計と制御、適切な微生物アクション限度値<sup>26</sup>、および日常的な水質試験（routine water quality testing）は、微生物レベルが設定された限度値以下であり、水に好ましくない微生物が存在しないことを保証するために重要である<sup>27</sup>。それゆえ、水システムについての頑健なシステムを製造業者が持つことが重要である。これには好ましくない微生物を防ぐために設計された管理や、モニタリング、清浄化、およびメンテナンスの方法（手順）が含まれる<sup>28</sup>。

<sup>23</sup> See 21 CFR 211.84.

<sup>25</sup> An effective and ongoing monitoring program is important in determining if water used to support batch manufacture continues to meet predetermined quality characteristics. For

products that include water in manufacturing operations, more sensitive water sampling strategies are generally appropriate, and should include use of larger sample sizes (e.g., 100 mL) with membrane filtration.

効果的でかつ、同時的なモニタリングは、バッチ製造を支援するために使用する水が、予め決定された品質特性に、継続的に合致しているかどうかを決定することが重要である。製造作業に水をとまなう製品については、一般的に、より感度の高いサンプリング戦略が適切であり、メンブランろ過での、より大きな試験量（100 mL など）を使用することを含めるべきである。

- 26** Microbial action limits should be established based on the risk-based impact assessment, as described in section IV.B.

微生物のアクション限度値は、section IV.B.に述べられているように、リスクベースのインパクト評価に基づいて制定すべきである。

- 27** See 21 CFR 211.84(d).

- 28** See 21 CFR 211.63, 211.67, 211.100.

Aqueous non-sterile products, which may support microbial growth during the product shelf life due to their water activity ( $a_w$ ),<sup>29</sup> should be designed to prevent microbial proliferation of intrinsic microorganisms or those inadvertently introduced during use. While the potential for microbial growth during the manufacturing process or over storage through the shelf life can be partially mitigated by a properly designed preservative system or formulation, antimicrobial preservatives can provide a false sense of product safety regarding the presence or growth of microorganisms.

水溶性の非無菌製剤（aqueous non-sterile products）は、当該製品がもつ水分活性( $a_w$ )<sup>29</sup>によって、有効期限内において微生物の成長を支える特性をもっており、内因性微生物（intrinsic microorganisms：訳注 当該製品内に存在している微生物）や、使用中に不注意により持ち込まれた微生物の増殖を防ぐように設計をするべきである。製造プロセス中、または有効期間中の保管において微生物の増殖の可能性は、適切に設計された保存（剤）システム（preservative system）あるいは製剤処方によって幾分かは最小化することができるが、抗菌性保存剤（antimicrobial preservatives）は、微生物の存在や増殖に関しての製品安全性の誤った認識（a false sense of product safety）を与える可能性をもっている。

Two purposes of a preservative are to counteract possible incidental microbial contamination during multiple uses of a product by a consumer and maintain microbial control over the shelf life of the product. Preservatives are not a substitute for a comprehensive approach to preventing objectionable microorganisms from contaminating NSDs, and should not be presumed to reduce in-process bioburden during manufacturing. Certain microorganisms have been found to degrade commonly used preservatives,

despite the drug having previously met antimicrobial effectiveness testing acceptance criteria.

保存剤 (preservative) の2つの目的は、(1) 消費者による製品の複数回の使用中に発生する可能性のある偶発的な微生物汚染に対抗し、そして(2) 製品の有効期間 (shelf life) にわたっての微生物の制御を維持することである。保存剤は、好ましくない微生物がNSDsを汚染するのを防ぐための包括的なアプローチを代替するものではなく、そして製造中の工程内のバイオバーデン (in-process bioburden) を減少させることを見込むべきではない。ある種の微生物は、一般的に使用されている保存剤を劣化 (訳注：分解) させることが発見されている。これはその製剤が、(訳注：製剤開発段階での) 抗菌有効性試験の判断基準 (antimicrobial effectiveness testing acceptance criteria) に合致していたにも関わらず起きたものである。

Consequently, non-sterile drug manufacturers should be aware of the potential for the development of preservative resistance. This potential decrease in preservative effectiveness should be investigated (root cause analysis and corrective action to eliminate the source of contamination) in cases of objectionable microbes or an upward trend in total microbial enumeration counts. This issue is discussed as a special case study regarding *Burkholderia cepacia* complex and Aqueous Drug Products in section IV.C.3.a Microbial Considerations – Special Cases of this guidance.

したがって、非無菌製剤の製薬会社は、保存剤抵抗性の発現の可能性を認識している必要がある。この保存剤有効性の減少の可能性は、好ましくない微生物 (訳注：例えばセパシア菌群) の場合や、総微生物菌数 (total microbial enumeration counts) が上昇傾向にあるという場合に、(根本原因分析および、その汚染源を除くための是正措置) を調査すべきである。この問題は、セクションIV.C.3.a Microbial Considerations (微生物学的考察) で、セパシア菌群 (*Burkholderia cepacia* complex) と水性医薬品 (Aqueous Drug Products) についての「特殊な場合の事例研究」として議論している。

**29** It is important to note that water activity is different from water content. USP <1112> defines water activity as the ratio of the vapor pressure of water in the drug, when in a completely undisturbed balance with the surrounding air media, to the vapor pressure of distilled water under identical conditions. See USP <1112> APPLICATION OF WATER ACTIVITY IN DETERMINATION TO NONSTERILE PHARMACEUTICAL PRODUCTS. In contrast, water content is the amount of moisture in the drug.

水分活性 (water activity) は水分含有量 (water content) とは異なることに注意することが重要である。USP <1112>は、水分活性を「周囲の空気媒体と乱されていない完全なバランスにあるときの、薬物中の水の水蒸気圧と、同じ条件下での蒸留水の蒸気圧との比率」として定義している。

USP <1112> APPLICATION OF WATER ACTIVITY IN DETERMINATION TO NONSTERILE PHARMACEUTICAL PRODUCTSの項を参照されたい。これとは対照的に、水分含有量 (water

content) は薬物中の水分量である。

In contrast, many non-sterile liquid products that are not aqueous-based, such as those containing high percentages of alcohol or other non-aqueous solvents, can potentially pose lower risk of microbial proliferation during processing, holding of in-process materials, and storage over shelf life. However, it should be noted that although microorganisms that are present in a non-sterile drug product with low water activity will not proliferate, they can persist in non-aqueous liquids and dry products throughout the shelf life of the product. The CGMP regulations require that written procedures be established to prevent introduction of objectionable microbiological contamination in the manufacture of drug products not required to be sterile, and that a program be designed to assess the stability characteristics of drug products, including NSD.<sup>30</sup> Also, non-sterile solid drug products, such as tablets and capsules, have a low water activity that usually does not allow for microbial growth during product shelf life.<sup>31</sup> Consequently, it is important to provide for appropriate microbiological control of the components (e.g., excipients and APIs) of non-sterile drug products, even if the components possess a low water activity.

(訳注：水性製剤とは) 対照的に、非水性ベース (not aqueous-based) の多くの非無菌液体製品は、アルコールや他の非水溶媒 (other non-aqueous solvents) を高い割合で含んでおり、プロセス処理中、プロセス内の物質の保持中、そして有効期間にわたっての保管中での微生物の増殖リスクは、潜在的に低い可能性をもっている。しかしながら、水分活性の低い非無菌医薬品に存在する微生物は、増殖を起こさないが、製品の有効期間を通じて非水性液体および乾燥製品中に生存する可能性があることに注意する必要がある。CGMP 規則は、無菌であることを要求されない医薬品の「製造での好ましくない微生物汚染の導入を防ぐための手順を確立すること」、および「NSD を含めて、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」を求めている<sup>30</sup>。錠剤やカプセルなどの非無菌固形医薬品は、水分活性が低く、通常、製品の有効期間中に微生物が増殖することはない<sup>31</sup>。したがって、例えば処方成分の水分活性が低い場合でも、非無菌医薬品製品の成分（例えば、添加剤や API：原薬）の適切な微生物学的制御を提供することは重要である。

<sup>30</sup> There have been recalls in alcohol based products. Refer to Appendix, Case 6.

アルコールベースの製品での回収事例がある。Appendix, Case 6を参照のこと。

<sup>31</sup> See, e.g., 21 CFR 211.113 and 211.166(a).

Non-sterile solid drug products also can be at risk for microbial proliferation through contamination during manufacturing. For example, extended in-process hold times of

aqueous solutions or slurries at various points in the manufacturing process of a solid drug product could allow for microbial proliferation exceeding the appropriate levels for such dosage forms. Consequently, procedures that establish time limits are essential to assure product quality, including control of microbiological quality, at each process step used in the manufacture of both liquid and solid NSDs to prevent objectionable microorganisms.<sup>32</sup>

非無菌の固形医薬品もまた、製造中の汚染を通しての微生物増殖のリスクにさらされる可能性がある。例えば、固形医薬品の製造プロセスの様々な時点での水溶液またはスラリーの工程内保持時間が延長されることは、そのような剤形に関しては適切な基準を超える微生物の増殖を可能にさせることができるかも知れない。したがって、時間制限を確立する手順は、製品の品質を保証するための必須のものである。これには、好ましくない微生物を防ぐために液体および固体の両方のNSDsの製造に使用される各プロセス段階での、微生物学的品質の管理を含むものである。

<sup>32</sup> See 21 CFR 211.111 and 211.113(a).

While not exhaustive, the USP provides a widely accepted set of microbiological test methods for non-sterile drug products.<sup>33</sup> USP also recommends the establishment of acceptance criteria regarding total numbers of microorganisms, in addition to selected specified microorganisms in NSDs.<sup>34</sup> However, the USP does not provide a comprehensive list of objectionable microorganisms; therefore, firms should identify any additional controls and acceptance criteria that are necessary. The need for additional controls of objectionable microorganisms should be determined for each product. For example, the presence of BCC in aqueous non-sterile drug products may lead to both drug product degradation and patient infection. The intended patient population, drug product indication, and route of administration should be considered when establishing a microbial specification and determining if a specific microorganism is objectionable in the drug product.

包括的ではないが、USP は、非無菌製剤に対しての微生物試験方法の一連の広く許容される組み合わせを提示している<sup>33</sup>。USP はまた、NSDs の特定の菌種の選定に加えて、合計微生物数に関する許容判断基準の確立も推奨している<sup>34</sup>。しかしながら、USP は、好ましくない微生物の包括的なリストを提供していない；それゆえ企業は、必要とされる追加の管理と許容判断基準を特定する必要がある。好ましくない微生物の追加管理の必要性は、製品ごとに決定すべきである。例えば、水性の非無菌医薬品（aqueous non-sterile drug products）中の BCC（セパシア菌群）の存在は、当該製品の劣化と患者の感染の両方を起こさせる可能



性がある。「微生物の規格を確立し」、そして「ある微生物（specific microorganism）が当該製剤での好ましくない（objectionable）菌ということを決める」際には、対象となる患者集団、医薬品の適応症、および投与経路を考慮するべきである。

**33** USP <61> MICROBIAL ENUMERATION TESTS and USP <62> TESTS FOR SPECIFIED ORGANISMS.

USP <61>生菌数試験 および USP <61> 特定微生物試験

**34** USP <1111> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: ACCEPTANCE CRITERIA FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE.

USP <1111> 非無菌製剤の微生物試験：医薬品の許容判断基準 及び 医薬品用物質

## B. Risk-Based Impact Assessment リスクベースの影響評価

The controls necessary to prevent objectionable microorganisms will depend on the risk (probability and hazard potential) of microbiological contamination in the NSD, including the characteristics of the NSD (e.g., formulation, component selection, conditions of use, and route of administration), the NSD manufacturing process, and the impact of the manufacturing environment. Well-designed and appropriately controlled manufacturing processes present fewer opportunities for introducing objectionable microorganisms and their proliferation or growth. For certain low-risk manufacturing operations (e.g., tablet manufacture), reduction in microbiological monitoring and testing may be justified using a risk assessment (see section C below).

好ましくない微生物を防ぐために必要な管理は、当該 NSD（非無菌医薬品）の微生物汚染のリスク（確率とリスクの可能性）に基づくことになるであろう。これには当該 NSD の特性（処方、処方成分の選定、使用条件、及び投与経路）、当該 NSD の製造プロセス、及び製造環境のインパクトが含まれる。よく設計され、適切に管理された製造プロセスでは、好ましくない微生物の侵入やその増殖・成長の機会が少ない。幾つかの低リスクの製造工程（例えば、錠剤の製造）では、微生物モニタリング及び試験の削減は、リスク評価（下記のセクション C 参照）を用いて正当化される場合がある。

A risk-based impact assessment helps manufacturers identify product-specific characteristics and manufacturing process elements that are more likely to introduce bioburden or objectionable microorganisms into the NSD. Systems designed to mitigate risks based on this risk-based impact assessment are more likely to prevent objectionable



microorganisms in NSDs. The elements listed below, while not an exhaustive list, should be considered in the risk management plan to reduce objectionable microorganisms, where relevant.

リスクベースの影響評価は、バイオーバーデンあるいは好ましくない菌が当該 NSD へより多くが入ってくる可能性を、製剤の固有の特性および製造プロセスを特定することで支援する。このリスクベースのインパクト評価に基づいてリスクを軽減するように設計されたシステムは、その NSD の好ましくない微生物を防ぐ可能性が高くなる。以下にリストした要素は、網羅的なリストではないが、関連する場合は、好ましくない微生物を減らすために、リスク管理計画で考慮すべきである。

## 1. Product Specific Elements 製品固有の要素

### o Dosage Form 剤形

- ☐ Liquid products typically have a higher potential for microbial growth than other types, and semi-solids typically have a higher potential for microbial growth than solids.<sup>35</sup>

液状製品は通常、他のタイプよりも微生物が成長する可能性が高く、半固体は通常、固体よりも微生物の成長する可能性が高くなる<sup>35</sup>。

<sup>35</sup> Dosage form will dictate the type of and extent to which microbial enumeration testing should be performed on the finished product. General enumeration testing is described in USP <61> and USP <62>. For solid dosage forms, ICH Q6A Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances includes recommendations for conditions under which “periodic or skip testing” with regard to microbial enumeration testing may be considered.

剤形は、その最終製品について微生物測定試験を行う種類（タイプ）と範囲を決定するものである。一般的な生菌数試験は、USP <61> および USP <62>に述べられている。固形剤については、ICH Q6Aの “Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances” は、生菌数試験に関して「定期的あるいはスキップ試験（periodic or skip testing）」を顧慮した条件についての推奨を含んでいる。

### o Water Activity<sup>36</sup> 水分活性

#### <sup>36</sup> USP <1112> APPLICATION OF WATER ACTIVITY DETERMINATION TO NONSTERILE PHARMACEUTICAL PRODUCTS

-Reduced water activity (aw) will greatly assist in the prevention of microbial proliferation in pharmaceutical products; the formulation, manufacturing steps, and

testing of nonsterile dosage forms should reflect this parameter.

USP <1112> 非無菌医薬品への水分活性測定の適用

- 水分活性（aw）の低下は、医薬品の微生物増殖の防止に大いに役立つ。非無菌製剤の処方、製造ステップ、および試験は、このパラメータを反映する必要がある。

- Water activity of non-aqueous NSDs should be low enough to inhibit microbial growth.

非水性のNSDsの水分活性は、微生物の成長を抑制するのに十分いまで、低くすべきである。

- When NSDs have a higher water activity, there is higher potential for microbial growth and additional manufacturing controls may be needed.

NSDsの水分活性が高い場合は、微生物の増殖の可能性が高くなり、追加の製造管理が必要になる場合がある。

#### o Proposed Use 提案される使用方法

- Consider the patient population—the spectrum of patients that could be exposed to the drug and disease state of the most vulnerable patients taking the drug.

患者集団 — つまり薬物にさらされる可能性のある患者の範囲と、薬物を服用している最も脆弱な患者の病状を考慮する。

- Consider the route of administration.

投与経路を検討する。

- Consider the body site to which the NSD may be administered (e.g., the skin, the respiratory tract, the gastrointestinal tract, or the urinary tract), and whether the tissue may be injured or diseased, and therefore more susceptible to infection.

NSDが投与される可能性のある身体部位（皮膚、気道、胃腸管、尿路など）、および組織が損傷または罹患しているならば、感染しやすいかどうかを検討する

- Consider the setting in which the product is used (e.g., operating room, NICU).

製品が使用される環境（手術室、NICU：新生児集中治療室など）を検討する。

#### o Packaging 包装

- Ensure container/closure provides adequate protection from foreseeable external factors that can lead to microbial contamination (e.g., water or microbial ingress).

容器／蓋（栓：closure）が、微生物汚染につながる可能性のある予測可能な外部要因（水や微生物の侵入など）から、適切に保護されていることを確認する<sup>37</sup>。

<sup>37</sup> CFR 211.94(b).

- Consider the appropriateness of a single-dose versus a multiple-dose container-closure when selecting the NSD packaging.<sup>38</sup> For certain dosage forms, a single-dose container/closure might provide superior safety with respect to preventing extrinsic microbial ingress into the finished product.

NSDパッケージを選定する際は、単回投与容器／多回投与容器の閉塞性を、適切に考慮する<sup>38</sup>。特定の剤形では、単回投与の容器／蓋（栓：closure）は、最終容器への外因性微生物の侵入（extrinsic microbial ingress）防止に関して、優れた安全性を提供する場合がある。

<sup>38</sup> USP <659>PACKAGING AND STORAGE REQUIREMENTS.

#### o Product Components and Composition 製品の処方成分と配合

- Consider selection of appropriate preservatives that assure effectiveness to prevent microbiological proliferation throughout the shelf life.

有効期限を通じて、微生物の増殖を防ぐ効果を保証する適切な保存剤の選択を考慮する。

- Assure all incoming lots of raw materials are suitable for their intended use, including acceptable microbiological quality.<sup>39</sup>

入荷して来る全ての原材料のロットが、意図された用途に適していることを確認する。これには許容できる微生物学的品質を含む<sup>39</sup>。

<sup>39</sup> See 21 CFR 211.84(d)(6)

#### o Microbiological Testing—Product Specific Considerations

##### 微生物学的試験 – 製品固有の考慮事項

- Establish appropriate microbial limits for components, in-process materials, and finished products.<sup>40</sup>

処方成分、工程内原材料（in-process materials）、および最終製品<sup>40</sup>。

<sup>40</sup> See 21 CFR 211.113(a).

- Ensure the sampling plan detects variation within a batch.<sup>41</sup>

サンプリング計画がバッチ内の変動を検出することを確認する。

<sup>41</sup> See 21 CFR 211.110(a).

- Ensure appropriate sensitivity of methods for detecting a variety of microbes that could be in components or the finished product and that could pose a risk to patients or product stability.<sup>42</sup>

処方成分中または、最終製品中に存在するであろう、そして患者または製品の安定性にリスクを持っているかも知れない様々な微生物を検出する方法の、適切な感度を保証する。

<sup>42</sup> See 21 CFR 211.160(b).

- Implement appropriate action limits and test methods for water that is used as a component, including use as a processing aid.<sup>43</sup> Purified water, USP, that does not exceed 100 CFU/ml is recommended for use in solid oral dosage forms. More stringent microbiological quality standards may be appropriate for other dosage forms.<sup>44</sup>

処方成分として使用される水についての適切なアクション限度値と試験方法を履行する<sup>43</sup>。経口固形製剤での使用には、100 CFU / mlを超えない精製水（USP）が推奨される<sup>44</sup>。

<sup>43</sup> See 21 CFR 211.84(d)(6).

<sup>44</sup> USP <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES.

## 2. Manufacturing Elements 製造での要素

- o **Manufacturing Process Steps:** Certain processing steps may have a greater impact than others in either promoting or reducing bioburden.

製造プロセスのステップ：特定の処理ステップは、バイオバーデンの促進または減少において、他のステップよりも大きな影響を与える可能性がある。

- Bulk storage steps, especially those that are aqueous-based in the manufacturing process, may create conditions in which microorganisms can proliferate, particularly during extended in-process holding periods (i.e., time between different unit operations). Other manufacturing steps might introduce objectionable microorganisms. Therefore, extended holding of aqueous in-

process materials (e.g., coating suspensions/solutions, liquid mixtures prior to the addition of a preservative) is not advisable. Holding time limits must be established to preserve product quality. <sup>45</sup>

バルクの保管ステップ、特に製造プロセスでの水ベースのステップは、微生物の増殖を可能とするような条件を生み出し易い。これは特に、工程内保持時間（すなわち、様々な単位操作の間の時間）が長くなる場合があげられる。その他の製造工程のステップでは、好ましくない微生物の侵入の可能性がある。それゆえ、水性の工程内物質（例えば、コーティング用の懸濁液／溶液、保存剤添加前の液体混合物）の保持時間を延長することは、推奨することが出来ない。製品の品質を維持するために、保持時間限度値を設定する必要がある <sup>45</sup>。

<sup>45</sup> See 21 CFR 211.111.

- Inadequate equipment cleaning processes, such as extended hold times before cleaning and insufficient drying after equipment has been cleaned, may also promote microbiological contamination.

不適切な機器洗浄プロセス（洗浄前の保持時間が延びたり、機器を洗浄後の乾燥が不十分であったりといった）は、微生物汚染を促進する可能性がある。

- Inadequate environmental controls, such as production areas open to a natural, uncontrolled, or insufficiently controlled environment when product or product contact surfaces are exposed may promote microbiological contamination.

不適切な環境制御。例えば、製品あるいは製品接触面が暴露された時、微生物汚染が促進されるような、自然に開放状態の（natural）、制御されていない（uncontrolled）、あるいは不十分な管理されている（insufficiently controlled）環境。

- Some manufacturing steps (e.g., those that involve filtration, high temperature, extreme pH, or organic solvents) might result in an in-process material that has a reduced bioburden.

一部の製造ステップ（例えば、ろ過、高温、極端な pH、または有機溶媒を伴うステップ）は、バイオバーデンが低減した工程内の原材料を生じる場合がある。

- **Components:** Non-sterile components can be a source of objectionable microorganisms in the manufacturing process. Appropriate specifications <sup>46</sup> for these components, as well as strategies for monitoring, controlling, preventing objectionable microorganisms must be established. <sup>47</sup> Special attention should be

given to purified water<sup>48</sup> and naturally-derived components due to their intrinsic risk for contamination.

**処方成分：** 非無菌の処方成分 (components) は、製造プロセスでの好ましくない微生物の発生源となる可能性がある。これらの成分の適切な規格<sup>46</sup>、および好ましくない微生物のモニタリング、制御、防止の戦略を確立する必要がある<sup>47</sup>。汚染の内在性リスク (intrinsic risk) があるため、精製水<sup>48</sup>および天然物由来の成分 (naturally-derived components) には特別な注意を払う必要がある。

<sup>46</sup> See 21 CFR 211.160(b).

<sup>47</sup> See 21 CFR 211.100(a), 211.113(a).

<sup>48</sup> USP <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES.

- o **Water System:** Water used as a component (or as a processing aid) must be, as for any other component, of appropriate quality for its intended use in processing and in the formulation.<sup>49,50</sup> When water used as a component is processed in-house, the purification system must be well-designed and rigorously controlled and maintained.<sup>51</sup> Maintenance and control of water purification systems should include proactive replacement of parts to prevent deterioration and routine monitoring to assure the system can consistently produce water meeting its predetermined quality characteristics. The procedure for monitoring should incorporate appropriate action and alert limits and include timely sampling after key water processing steps and equipment used in the water processing and delivery system, including all points-of-use. Water used as a cleaning agent, depending on conditions of use and equipment, should be monitored to ensure it meets appropriate quality for its intended use.

**水システム：** 処方成分（または加工用の助剤：processing aid）として使用する水は、他の処方成分と同様に、プロセス及び処方での使用目的に適した品質でなければならない<sup>49,50</sup>。処方成分として使用する水が、自社精製を行っている時には、その精製システムは、適切に設計され、厳密に制御および保守されている必要がある<sup>51</sup>。水の精製システムの保守および管理は、劣化を防ぐために部品の積極的な交換と、当該システムが所定の品質特性を満たす水を一貫して生成できることを保証するための定期的なモニタリングを含むべきである。モニタリングの手順には、適切なアクションとアラートの限度値を組み込み、主要な水処理ステップと機器のタイムリーなサンプリング（これには、全ての使用箇所 (all points-of-use) を含む）を含めるべ



きである。清浄剤 (cleaning agent) として使用する水は、モニタリングをすべきである。これは、その用途および機器の状況に基づいて、その目的とする用途に関しての適切な品質に合致することを確実にするためである。

**49** See 21 CFR 211.80, 211.84, 211.160(b).

**50** USP <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES classifies different water quality grades to indicate relative purity and absence of microorganisms.

**51** See 21 CFR 211.63, 211.67.

- o **Environment:** Manufacturers must ensure that facilities, equipment, and environmental conditions are adequate to ensure control of air quality for manufacture, such as preventing introduction of microbiological contaminants or bioburden that would be objectionable to the particular NSD being produced. **52**

**環 境 :** 製造業者は、製造に関しての空気品質の管理を確実なものにするために、施設、設備、及び環境の条件を適切なものであることを確実にしなければならない (must)。これは、製造を行う特定の非無菌製剤に対して好ましく無いと思われる微生物学的汚染菌 (microbiological contaminants) あるいはバイオバーデンの侵入を防ぐようにする **52**。

**52** See 21 CFR 211.46(b), 211.56.

Manufacturers should periodically identify microorganisms present in the manufacturing facility which might lead to contamination of the NSD, and ensure that their controls effectively mitigate the impact of these microorganisms on their NSD.

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、製造施設に存在する微生物を定期的に同定 (identify : 訳注参照) し、それらの管理がNSDに対するこれらの微生物の影響を効果的に軽減することを確認する必要がある。

**訳注 :** 菌の「同定」まで求めるのは厳しいように感じるが、特定微生物を視野に入れば、これは同然の要求と考えられる。

- o **Equipment:** It is important to maintain the sanitary condition of equipment by limiting bioburden through proper design (e.g., vessels, piping), maintenance, cleaning, and sanitization.

**機器**：適切な設計（容器、配管など）、保全、洗浄、およびサニティゼーション（衛生化）を通じてバイオーバーデンを抑え込むことにより、機器の衛生状態を維持することが重要である。

- **Cleaning and Sanitizing Agents:** Manufacturers must use cleaning/sanitizing agents appropriate to assure that buildings and facilities are maintained in a clean and sanitary manner, which should include ensuring that they do not harbor objectionable microorganisms.<sup>53</sup> Appropriate equipment cleaning is essential to prevent objectional microbiological contamination of components, containers, closures, packaging materials, and drugs.<sup>54</sup>

**洗浄および消毒剤**：製造業者は、建物および施設が清潔で衛生的な方法で維持されることを保証するために、適切な洗浄/衛生剤を使用しなければならない（must）。これには、好ましくない微生物（objectionable microorganisms）が、それらに生息しないことが、確実となるようにすることも含まれている<sup>53</sup>。機器の適切な清浄化は、処方成分（components）、容器、蓋（栓：closures）、包装材料、および薬剤の好ましくない微生物汚染（objectional microbiological contamination）を防ぐうえで、必須の事項である<sup>54</sup>。

<sup>53</sup> See 21 CFR 211.56.

<sup>54</sup> See 21 CFR 211.56, 211.67.

- **Personnel:** Manufacturers should take steps to establish and maintain appropriate practices to minimize the potential impact of personnel introducing objectionable microorganisms into the manufacturing process. They must ensure that personnel follow good hygiene practices.<sup>55</sup>

**職員**：製造業者は、製造プロセスに好ましくない（objectionable）微生物を持ち込んでしまう潜在的可能性を持つ職員の影響を最小限に抑えるために、適切な慣行を確立し、そして維持するための措置を講じる必要がある。製造業者は、職員が適切な衛生慣行に従うことを確実にしなければならない（must）。

<sup>55</sup> See 21 CFR 211.28(b).

- **In-Process Testing:** Manufacturers are required to establish procedures to assure the quality of in-process materials is consistent with the finished product's established specifications, which includes evaluating whether microbial attributes

are met during processing.<sup>56</sup>

工程内試験：製造業者は、工程内の原材料（in-process materials）の品質が、最終製品の確立された規格と一致していることを保証する手順を確立する要求される。これには、微生物の属性が工程を通して適合しているかどうかの評価も含まれる<sup>56</sup>。

<sup>56</sup> See 21 CFR 211.110(a)(6).

○ Microbiological Release Testing (as appropriate):

微生物学的出荷試験（必要に応じて）：

- Total microbial content (microbiological enumeration testing)<sup>57</sup>

総微生物菌数（生菌数試験）<sup>57</sup>

- Specified organism testing and identification program to identify other objectionable microorganisms<sup>58</sup>

他の好ましくない微生物を特定するための、特定の微生物試験および同定（identification）プログラム<sup>58</sup>

<sup>57</sup> USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS.

（訳注：JPでの「生菌数試験」に該当する。）

<sup>58</sup> USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS.

（訳注：JPでの「特定微生物試験」に該当する。）

## C. Microbiological Concerns for Specific Dosage Forms and Special Cases

特定の剤形 および 特殊な場合の微生物学的懸念事項

### 1. Solid Dosage Forms 固形剤形

Compared to other NSDs, solid dosage forms represent a lower microbiological risk to patients due to their low water activity. Therefore, the microbiological controls associated with their manufacture are generally not expected to be as stringent as those associated with the manufacture of other NSDs.

他の NSD と比較して固形剤（solid dosage forms）は、その低水分活性によって患者に対して低い微生物学的リスクを示す。それゆえに、それらの製造に関連する微生物学的管理は、他の NSD の製造に関連するほど厳格とすることを期待されていない。

The microbiological quality of the finished solid dosage form is also monitored through finished product testing.<sup>59</sup> Microbial enumeration testing of the finished drug product can be performed by methods described in the USP for Total Aerobic Microbial Counts (TAMC), Total Combined Yeast and Mold Count (TYMC), and specified organisms, as appropriate.<sup>60,61</sup> If testing is performed using compendial methods, method suitability testing should be performed using the drug product. Other test methods, including rapid microbiological methods, may be used for product testing, but will require validation to demonstrate their suitability and equivalence to the compendial methods.<sup>62</sup> Although the USP contains recommended acceptance criteria for microbial control, and specifies the absence of certain objectionable microorganisms,<sup>63</sup> manufacturers may develop alternative approaches to microbiological control, including limits/release criteria.

最終固形製剤の微生物学的品質は、最終医薬品の試験によってまた、モニターされている<sup>59</sup>。最終医薬品の生菌数試験（microbial enumeration testing）は、USP の総好気性微生物数（Total Aerobic Microbial Counts : TAMC）、総真菌数（Total Combined Yeast and Mold Count : TYMC）および（必要に応じて）特定微生物試験（specified organisms）に述べられる方法によって行うことが出来る<sup>60,61</sup>。もし、公定書収載方法を使用して試験を実施するならば、当該製品を使用して方法適合性試験（method suitability testing）を行うべきである。迅速な微生物学的方法を含め、その他の試験方法を製品試験に使用することもできるが、それらの適合性と公定法との同等性を実証するための検証が必要になる<sup>62</sup>。USP は微生物管理の推奨される許容基準を含んであり、かつある種の好ましくない微生物（objectionable microorganisms）の不存在を規定しているに係らず<sup>63</sup>、製造業者は、限度値／出荷判断基準を含めて、微生物学的管理への代替アプローチを開発する場合がある。

<sup>59</sup> See 21 CFR 211.165(b).

<sup>60</sup> USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS.

<sup>61</sup> USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS.

<sup>62</sup> See 21 CFR 211.194(a)(2).

<sup>63</sup> USP <1111> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: ACCEPTANCE CRITERIA FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE.

For example, many finished solid oral dosage forms have a water activity that does not permit growth or persistence of many vegetative cells. Therefore, it is possible that water activity determination during product development, in conjunction with in-process

controls designed to limit objectionable microorganisms, can serve as justification for the reduction or elimination of microbiological testing for release of certain types of solid oral finished products.

例えば、最終製品となった大多数の経口固形剤は、多くの栄養型細胞（vegetative cells）の成長または生存の持続（persistence）を可能にしない水分活性となっている。したがって、製品開発中での水分活性の測定は、好ましくない微生物（objectionable microorganisms）を制限するように設計された工程内管理と組み合わせることで、特定の種類の固形経口剤の最終製品は、出荷時の微生物学的試験の実施を、削減または排除することを正当化づける理由として役立つ可能性がある。

If there are sufficient data to demonstrate that in-process microbiological controls are successful, finished product water activity is acceptable, and component lot bioburden test results remain consistently in control, the microbial enumeration testing of the finished product may be reduced or eliminated (see section below titled “Potentially Reducing Microbiological Release Testing for Solid Dosage Forms Based on Risk-Based Impact Assessment”).

もし、工程内の微生物管理がうまくいっていることを証明するための十分なデータがあるならば、その最終製品の水分活性は（訳注：出荷試験項目として微生物試験を削減／省略することは）許容されるものであり、処方成分のロットのバイオバーデン試験結果は、恒常的に管理状態にあり、当該最終製品の生菌数試験は減少あるいは除去できる可能性を持っている

（以下の“Potentially Reducing Microbiological Release Testing for Solid Dosage Forms Based on Risk-Based Impact Assessment”（リスクベースのインパクト評価に基づく固形投与剤形の微生物出荷試験を減少させる可能性）と題するセクションを参照）。

If such surrogate criteria are used in lieu of a product release test, it is important to establish and document appropriate process and facility controls, including testing of incoming component lots and controls in the manufacturing process, as these controls serve to limit the bioburden in the final product.

製品出荷試験の代わりにこのような代替基準（surrogate criteria）を用いるのであれば、適切なプロセス及び施設管理を確立し、文書化することが重要である。これには最終製品のバイオバーデンを制限するために、その制御として役立つような管理として、入荷の処方成分のロットの試験や、製造プロセスの管理が含まれる。

### Potentially Reducing Microbiological Release Testing for Solid Dosage Forms Based on Risk-Based Impact Assessment



リスクベースのインパクト評価に基づく固形投与剤形の微生物出荷試験を減少させる可能性

Solid dosage forms with a water activity that will not support vegetative microbial growth are excellent candidates for reduced microbial testing for product release and stability. ICH Q6A *Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*

includes recommendations for conditions under which “periodic or skip testing” with regard to microbial enumeration testing may be considered. The recommendations in ICH Q6A are based on product characteristics and provide a logical approach to determining an appropriate microbiological testing schedule. To support the reduction or elimination of microbiological release testing for solid dosage forms, manufacturers should conduct a risk-based impact assessment, as recommended in section IV.B of this guidance.

栄養型の微生物の成長 (vegetative microbial growth) をサポートしない水分活性をもつ固形剤 (solid dosage forms) は、製品の出荷と安定性に関する微生物試験を減らすための優れた候補である。ICH Q6A の “*Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*” (新原薬および新薬製品の試験手順と承認基準：化学物質) は、生菌数試験 (microbial enumeration testing) に関する「定期的試験」 (“periodic or skip testing”) も検討できる条件に関する推奨事項が含まれている。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供する。固形剤形の微生物学的出荷試験の削減または排除をサポートするためには、製造業者は、このガイダンスの セクションIV.B で推奨されているように、リスクベースの影響評価を実施する必要がある。

Microbiological testing in a stability program may be reduced or eliminated for lower risk solid dosage forms with appropriate justification, including the manufacturer’s historical experience in manufacturing the NSD, such as the amount of microbiological release and stability data, any adverse findings, and the extent of process, facility, and component bioburden controls. Note that some solid dosage forms that contain growth-supporting components, such as proteinaceous components,<sup>64</sup> should undergo a risk assessment to determine if they are candidates for reducing or eliminating the need for microbiological testing in stability protocols.

低リスクの固形製剤について、適切な論理的妥当性 (justification) を示すことで、安定性プログラムでの微生物学的試験を、減少させるか、あるいは取り除くことが出来る可能性がある。この論理的妥当性には、微生物学的出荷および安定性の多くのデータ、及びプロセ

ス、施設、及び処方成分のバイオーバーデン管理のような、当該NSDを製造する場合での製造業者のこれまでの経験（historical experience）を含んでいる。タンパク性の処方成分のような（訳注：微生物の）成長性促進性の処方成分を含む一部の固形投与製剤<sup>64</sup>は、それが安定性プロトコルでの微生物学的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に、リスク評価を受ける必要があることに注意すべきである。

<sup>64</sup> Solid oral dosage forms with certain naturally-derived active ingredients (e.g., pancreatic enzymes) and soft gelatin capsules have a higher likelihood of harboring objectionable contamination.

特定の天然由来の有効成分（膵臓酵素など）とソフトゼラチンカプセルをもつ固形経口製剤は、内生的な好ましくない汚染（harboring objectionable contamination）を抱えている可能性が高くなる。

## 2. Non-Solid Dosage Forms 非固形剤形

Typically, non-solid dosage forms (e.g., solutions, suspensions, lotions, creams, and some ointments) have higher water activity than solid dosage forms and thus a higher risk of supporting microbial growth. The capacity of non-solid dosage forms to support microbial growth is largely dependent on the water activity of the drug product components. Many contamination events have been associated with products with water activity levels that support microbial growth, and therefore we recommend that non-solid dosage form manufacturers focus on microbiological quality when evaluating the overall manufacturing process. Understanding a product's water activity throughout the manufacturing process can aid in decisions related to manufacturing, in-process holding times, and storage conditions.

通常、非固形剤形（例えば、溶液、懸濁液、ローション、クリーム、およびいくつかの軟膏）は、固形の剤形よりも水分活性が高く、それゆえに微生物の成長をサポートするリスクが高い。微生物の増殖をサポートする非固形剤形の能力は、その医薬品処方成分の水分活性に大きく依存する。多くの汚染事象は、微生物の増殖をサポートする水分活性レベルをもつ製品に関するものであり、それゆえ非固形剤形のメーカーには、製造プロセス全体を評価する際に、微生物学的品質に焦点を当てることを推奨する。製造プロセス全体での製品の水分活性を理解することは、製造、工程内の保持時間、および保管条件に関連する決定に役立つ。

For products, components, and in-process materials with water activities that are known to support microbial proliferation, greater scrutiny should be placed on process controls throughout the operation. This includes in-process and finished product microbiological monitoring methods and acceptance criteria, validation of in-process holding periods,<sup>65</sup>

and any manufacturing step that is vulnerable to microbial proliferation.

微生物の増殖をサポートすることが知られている水活性をもつ製品、処方成分、および工程内の原料 (in-process materials) については、操作全体を通してプロセス制御を更に精査する必要がある。これには、工程内および最終製品の微生物学的モニタリング方法と許容判断基準、工程内保持期間の検証<sup>65</sup>、および微生物増殖に対して脆弱な製造ステップが含まれる。

For example, naturally occurring ingredients with low water activity may have high intrinsic bioburdens and require special attention. Also, the presence of objectionable microorganisms in the manufacturing steps for topical drugs has resulted in microbial contamination of such products, which typically have low water activity. Additionally, suspensions can present an additional challenge in managing objectionable microorganisms<sup>66</sup>. Product stability studies should take into account that suspensions may separate into different phases, during storage and distribution, that may result in the segregation of formulation ingredients and cause an unequal distribution of preservatives. The phase with insufficient preservatives may have high water activity resulting in microbial growth.

例えば、水分活性の低い天然成分は固有のバイオバーデンが高く、特別な注意が必要な場合がある。また、局所用医薬品の製造工程に好ましくない微生物 (objectionable microorganisms) が存在することは、そのような製品 (通常、水分活性が低い) の微生物汚染が発生する。さらに、懸濁液は好ましくない微生物の管理において追加の課題を提示する可能性がある<sup>66</sup>。製品安定性調査では、懸濁液が保管および流通中に様々な相 (different phases) に分離し、製剤の処方成分の分離を引き起こし、保存剤の不均一の分布を引き起こす可能性を考慮する必要がある。保存剤が不十分な相は水分活性が高く、微生物の増殖を引き起こす可能性がある。

<sup>65</sup> See 21 CFR 211.111.

<sup>66</sup> See footnote 6.

In addition to evaluating the overall manufacturing process, it is also important to ensure that manufacturing equipment is cleaned and maintained such that water residue does not remain on equipment while it is stored, unused, or unprotected.<sup>67</sup> Water residue can promote microbial growth. Equipment surfaces, including those that may not contact product directly, should be dried or stored in manner that permits rapid drying as soon as possible after cleaning and sanitization.

製造プロセス全体的評価に加えて、製造装置が保管、未使用または「保護されていない」ときに、製造装置を洗浄したのちに、その装置に水の残留が無いように維持することも重要である<sup>67</sup>。水の残留は微生物の増殖を促進する可能性がある。製品に直接に接触しない可能性のあるものを含め、機器の表面は、洗浄および消毒後にできるだけ早く乾燥が可能なように、乾燥または保管する必要がある。

<sup>67</sup> See 21 CFR 211.67.

Non-solid products with low water activities nonetheless can harbor objectionable contamination due to introduction of contamination during manufacturing or from raw materials. However, microbial proliferation during shelf-life is less common. For non-solid products with synthetic components and water activities that are well below those that are known to support microbial proliferation, less frequent microbiological testing conducted in the finished product stability program may be supportable. Batches placed in a stability testing program are typically sampled and tested at multiple time points over their labeled shelf life, including beginning and end and several interim points.

それにもかかわらず、水分活性が低い非固形製品は、製造中または原材料からの污染が入てくることにより、好ましくない污染 (objectionable contamination) を抱える懸念がある。しかしながら、有効期間中の微生物の増殖はあまり一般的ではない。「化学合成成分 (synthetic components)」と「微生物の増殖をサポートすることが知られているものよりもはるかに低い水分活性をもつ」非固形製品の場合、最終製品の品質安定性プログラムで実施される実施頻度の低い微生物学的試験が、サポートする可能性がある (訳注参照)。安定性テストのプログラムに充てられたバッチは、通常、開始と終了、およびいくつかの中間ポイントを含む、ラベルに表示された有効期間にわたる複数の時点でサンプリングされ、かつ試験がされる。

(訳注) : この下線部の一文は訳文を検討の必要がある。“supportable”という単語 (副詞) が、

- ①「出荷試験において微生物試験項目を入れなくてよい。その分のリスクは、安定性試験 (すべてのロットに対して行われないが) で、微生物試験項目を入れることにより、安心の担保がとれる」という意味なのか、
- ②「安定性試験プログラムに微生物試験項目を入れなくてよい方向を支持する」という意味なのか、

明確に区別できない。その後続く文章を見ると上記の①の意味のように思われる。

To support reduced (i.e., fewer stability time points) microbiological testing of finished product lots in the stability program, a risk-based impact assessment should be performed that includes water activity data, microbiological monitoring information

related to the manufacturing process, bioburden potential of the components, manufacturing history (with attention to any failures and deviations), and an understanding of the processing steps that may contribute positively or negatively to microbiological quality (see previous subsection on “Potentially Reducing Microbiological Release Testing for Solid Dosage Forms Based on Risk- Based Impact Assessment”).

安定性プログラムにおける最終製品のロットの微生物学的試験の削減（すなわち、安定性の時点の減少）を支援するには、リスクベースの影響評価（risk-based impact assessment）を行うべきである。これらには、次のことを含めるべきである：「水分活性データ、製造プロセスに関連する微生物学的モニタリング情報、処方成分（components）のバイオバーデンの可能性、製造履歴（全ての不適合と逸脱に注意を払う）」、および「微生物学的品質にポジティブあるいはネガティブに関与すると思われるプロセス段階の理解」（前述の“Potentially Reducing Microbiological Release Testing for Solid Dosage Forms Based on Risk- Based Impact Assessment”のサブセクションを参照のこと）。

### 3. Microbiological Consideration – Special Cases 微生物学的考察—特別な事例

This section discusses examples of NSD product formulations and intended uses that inherently pose greater relative risk for objectionable microorganisms or bioburden to harm the patient population (e.g., administration of NSD to skin prior to medical procedures that break the skin). This example demonstrates that more rigorous identification and assessment of the bioburden in these products is critical to understand product hazard. Appropriate laboratory methods must be used, and qualified staff must review the results to determine if the product is contaminated with objectionable microorganisms.<sup>68,69</sup> These methods should differentiate and identify objectionable microorganisms. Such batch quality information is critical to prevent distribution of an objectionably contaminated product that poses a hazard to consumers, and to facilitate an investigation of the cause(s) to correct or prevent a quality problem.

このセクションでは、NSD製品の処方の例と、患者集団に危害を及ぼす好ましくない微生物（objectionable microorganisms）、またはバイオバーデンの相対リスクを本質的に危うくするような使用法（たとえば、皮膚を破壊する医療処置の前に皮膚にNSDを投与する）について説明する。この例は、これらの製品のバイオバーデンのより厳密な特定（identification）と評価が製品



の危険性を理解するために重要であることを立証している。適切なラボでの方法を使用しなければならず、かつ適格性を有するスタッフが、当該製品が好ましくない微生物 (objectionable microorganisms) で汚染されているか否かを決定しなければならない<sup>68,69</sup>。これらの方法では、好ましくない微生物を区別し、かつ同定 (identify) する必要がある。このようなバッチの品質情報は、消費者に危険をもたらす好ましくない汚染 (objectionably contaminated) を受けた製品の流通を防ぎ、そして、品質上の問題を是正または防止するための原因の調査を容易にするために重要である。

<sup>68</sup> See 21 CFR 211.160(b).

<sup>69</sup> See 21 CFR 211.25(a).

#### a. *Burkholderia cepacia* Complex and Aqueous Drug Products

##### セパシア菌群と水性製剤

Non-sterile aqueous drug products have the potential to be contaminated with BCC organisms because of the potential for these microorganisms to be present in pharmaceutical water systems. (Refs. 2, 18, 19, 21). *Burkholderia cepacia* is now considered part of a complex of at least 17 genomovars, or closely related species (Refs. 2, 8, 14).

非無菌の水性医薬品は、BCC菌（セパシア菌群）で汚染される可能性がある。というのは、これらの微生物が医薬品の水システムに存在する可能性を持つからである（文献：2、18、19、21）。*Burkholderia cepacia* は現在、少なくとも17の遺伝子型（genomovars、または密接に関連する種の複合体の一部と見なされている（Refs. 2、8、14）。

These organisms are opportunistic human pathogens that can cause severe life-threatening infections (Refs. 2, 14, 24). It is important that non-sterile aqueous drug products not contain BCC organisms because of their unique characteristics and the safety risk they pose. BCC strains have a well-documented ability to utilize a wide variety of substrates as energy sources, many of which are traditional preservative systems (Refs. 1-4, 12, 13).

これらの微生物は、重度の生命を脅かす感染症を引き起こす可能性のある日和見のヒト病原体である（Refs. 14、24）。非無菌の水性医薬品は、その独特の特性とそれらがもたらす安全上のリスクのために、セパシア菌群（BCC organisms）を含まないことが重要である。というのは、その独特な特性と、そしてそれらがもつ安全上のリスクのためである。BCCの各菌株は、エネルギー源として多種多様な基質を利用する能力は、十分に文書化されており、それらの菌種の多くは、従来の保存剤によるシステムに存在している（Refs. 1 - 4, 12, 13）。

Thus, despite the presence of an otherwise adequate preservative system in a non-sterile drug product, BCC strains can survive and proliferate in a non-sterile product over its shelf life. While microbial enumeration testing for finished product release may demonstrate an acceptable level for the total aerobic microbial count, BCC can proliferate to unsafe levels by the time the product reaches the patient. In May 2016, the FDA was notified by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) of severe illnesses and deaths associated with BCC in patients in 13 hospitals across 9 states. This prompted the recall of a non-sterile OTC liquid stool softener due to BCC contamination (Ref. 17). In a series of cases from 2000 to 2002, involving a medical device (an ultrasound gel), intrinsic contamination by BCC led to serious blood infections after the gel was used in association with transrectal prostate biopsies (Ref. 6).

それゆえ、非無菌医薬品での別の面から見た場合の適切な保存剤のシステムが存在しているにも関わらず、BCC（セパシア菌群）菌株は生存し、（訳注：その製品の）有効期限にわたって、非無菌製品中で生存し、かつ増殖をすることが出来る。最終製品の生菌数試験が、その総好気性微生物数については許容するレベルであることを証明することが可能であった場合でも、BCC菌群は、その（訳注：製品の）保存期間にわたって非無菌製品で生存し、そして増殖することができる。最終製品の出荷時の生菌数試験が、総好気性微生物数（total aerobic microbial count）の許容レベルにあることを証明するような場合であっても、BCC菌群は、当該製品が患者に到着する時点までに、安全に使用できないレベルにまで増殖することが出来る。2016年5月、FDAは、米国疾病予防管理センター（CDC）から、9つの州にまたがる13の病院の患者の、BCC（セパシア菌群）に関連する重篤な病気と死亡について通知を受けた。これはBCC汚染による非無菌OTCの液体便軟化剤（liquid stool softener）の回収が促した（Ref. 17）。医療機器（超音波ゲル）を含む、2000年から2002年までの一連の事例では、医療機器（超音波用ゲル）に関係するものであり、そのあるゲルを使用したことで、経直腸的前立腺生検（transrectal prostate biopsies）に関連しての重篤な血液感染症が発生した。これはBCC菌群による内因性汚染（intrinsic contamination）によるものであった（Ref. 6）。

Pharmaceutical water and naturally-derived components used in the manufacturing process are the most likely sources of BCC in drug products. Therefore, a robust implementation of the CGMPs is essential to ensure product quality and patient safety, including:

製造工程で使用される製薬用水と天然物起源の処方成分は、医薬品でのBCC（セパシア菌群）の最も可能性が高い発生源である。したがってCGMPの堅牢な実装は、製品の品質と患者の安全を確保するために不可欠なものである。これには次のものが含まれる：

- establishing a risk management program for the design and control of operations to prevent BCC contamination<sup>70</sup>  
BCC汚染を防ぐための運用の設計と管理のためのリスク管理プログラムを確立する<sup>70</sup> ;
- using robust water systems<sup>71</sup>  
堅牢な水システムの使用<sup>71</sup> ;
- ensuring components meet appropriate specifications for bioburden<sup>72</sup>  
処方成分が、バイオバーデンに関する適切な規格に合致していることを確実とする ;
- appropriately sanitizing and cleaning equipment,<sup>73</sup> and  
機器の適切な消毒および洗浄<sup>73</sup> ; および
- validated sampling procedures<sup>74</sup> to routinely perform in-process monitoring and finished product testing for the presence of BCC  
BCC（セパシア菌群）の存在について、工程内モニタリングと最終製品試験を定期的に実施するための、バリデートされたサンプリング方法<sup>74</sup>

<sup>70</sup> See 21 CFR 211.100(a), 21 CFR 211.113(a).

<sup>71</sup> See 21 CFR 211.42(a).

<sup>72</sup> See 21 CFR 211.80(a), 211.84(d)(6).

<sup>73</sup> See 21 CFR 211.67(a).

<sup>74</sup> See 21 CFR 211.110(a), 21 CFR 211.165(a).

Unless a manufacturer performs validated manufacturing steps (e.g., microbial retentive filtration of the bulk product formulation with a sterilizing filter right before filling) that render a drug product free from BCC, release testing is essential as the last in a series of controls that helps demonstrate that the non-sterile aqueous drug product is free from BCC (Ref. 7).

製造業者がバリデート済みの製造ステップ（例えば、充填直前に滅菌フィルターを使用したバルク製品の微生物除菌ろ過）を実行して、医薬品にBCCを含まないようにしない限り、出荷試験（訳注：に微生物試験項目を含めること）が、当該非無菌の水溶性医薬品がBCCを含まないことを証明することに役立つ、一連の管理の最後のものである（Ref. 7）。

The USP provides a compendial test for BCC that became official on December 1, 2019, entitled <60> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS—TESTS FOR BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX. FDA recommends that

manufacturers use the USP method described in this USP chapter to test drug products for the presence of BCC. If a manufacturer chooses to develop an alternative in-house method, the alternative method or procedure must be fully validated and must produce comparable results to the compendial method.<sup>75</sup> Additionally, any applicant choosing to develop an alternative method should be aware that test methods can be complicated by the fact that BCC are highly adaptable and variable in their ability to survive and grow in a variety of environments (Refs. 1, 8). There can be difficulties detecting and correctly identifying and classifying BCC (Refs. 1, 15) and, consideration of the diverse phenotypes exhibited by BCC members is essential for recovery method development (Ref. 3).

USPは、2019年12月1日に公式になったBCCの公定試験を提供している。このタイトルは、“MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS—TESTS FOR BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX”（非無菌医薬品の微生物試験 — バークホルデリア セパシアコンプレックスの試験）である。もし製造業者がこのUSPの章で説明されているUSP法を使用して、変法としての自家試験法（alternative in-house method）を開発することを選択するのであれば、その変法（代替法）あるいは手順は、十分にバリデートしなければならず、かつその公定書収載法（compendial method）に対して同等の結果（comparable results）を生じなければならない<sup>75</sup>。更に、代替の方法を開発することを選択した申請者は、「BCC（セパシア菌群）は適応性が高く、様々な環境で生存し、生育する能力が変動する事実によって試験方法が複雑になる」ことに留意すること（Refs. 1, 8）。BCC（セパシア菌群）の検出と正確な同定および分類は困難な場合があり（Refs. 1, 8）、BCC（セパシア菌群）のメンバーが示す多様な表現型（phenotypes）を考慮することは、（訳注：セパシア菌群）回収方法の開発に不可欠である（Ref. 3）。

<sup>75</sup> See 21 CFR 211.194(a)(2), 21 CFR 211.194(a)(6), USP <1223>.

### ***b. Preoperative Skin Preparation Drug Products (Topical Antiseptics)***

#### **術前皮膚消毒剤（局所消毒剤）**

Patient preoperative skin preparations are topical antiseptic drug products used to reduce the number of microorganisms on the skin prior to medical procedures or injections, as the skin is typically covered with microorganisms (Ref. 16). Some of these products are not manufactured as sterile products (Ref. 16). However, there have been a number of published reports of infection outbreaks associated with antiseptic products due to microbial contamination (Refs. 9, 10, 11, 21). Notably, contaminated antiseptic products made up a majority of non-sterile product recalls that occurred between 2009 and 2013. There were

eight recalls due to microbial contamination of alcohol or povidone-iodine prep pads.

患者の術前皮膚製剤は、通常は皮膚が微生物で覆われているため、医療処置または注射の前に皮膚上の微生物の数を減らすために使用される局所消毒薬製品である (Ref. 16)。これらの製品のいくつかは、無菌製品として製造されていない (Ref. 16)。しかしながら、微生物汚染による消毒製品に関連する感染症のアウトブレイクに関しての、公表された多くの報告がある (Refs. 9, 10, 11, 21)。特に、汚染された消毒製品は、2009年から2013年の間に発生した非無菌医薬品の回収の大部分を占めていた。アルコールまたはポビドンヨードのプレップパッド（訳注：予めパッドなどを不織布などに染み込ませた製品：右の写真参照）微生物汚染による8回の回収があった。



訳注：alcohol prep pads の一例

The product indication alone (application to a body surface that is about to be surgically compromised), as well as recent infection outbreaks and product recalls, suggest that the sterility of the product may be an important risk mitigation or have an important impact on clinical outcomes. In 2011, the FDA published a news release reminding health care professionals to check the labeling on alcohol prep pads to determine if they are sterile or non-sterile due to recent contamination events.<sup>76</sup> FDA recommended that only sterile pads be used for procedures requiring strict sterility measures (Ref. 19). FDA encourages manufacturers of patient pre-operative antiseptic products to explore manufacturing processes for these products that render them sterile, whether the product is under development or currently marketed. FDA welcomes questions regarding development of sterilization processes for these products, and is committed to working with applicants and other stakeholders on options for sterilization of pre-operative antiseptic products.<sup>77</sup>

最近の感染の発生と製品の回収はもちろんのこと、製品の適応症（外科的に危険にさらされようとしている体表面への適用）のみでも、製品の無菌性（訳注：製品を無菌にすること）が重要なリスク軽減になるか、または臨床成績（clinical outcomes）に重大な影響を与える可能性を示唆している。2011年に、FDAは、最近の汚染の事例発生のために、アルコールプレップパッドのラベルをチェックし、無菌または非無菌かどうかを判断するように医療専門家に注意を促すニュースリリースを公開した<sup>76</sup>。FDAは、厳格な無菌操作を必要とする手順には、滅菌パッドのみを使用することを推奨した (Ref. 19)。FDAは、患者の術前消毒製品の製造業者に、製品が開発中であるか、あるいは現在販売されているかにかかわらず、それらを無菌とするように、製品の製造プロセスを調査することを推奨している。FDAは、これらの製品の滅菌プロセスの開発



に関する質問を歓迎し、術前の消毒製品の滅菌オプションについて申請者やその他の利害関係者と協力することを約束している<sup>77</sup>。

<sup>76</sup> FDA Press Announcement “FDA reminds health care professionals about safe use of non-sterile alcohol prep pads,” February 1, 2011, <https://wayback.archive-it.org/7993/20170113073826/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm241750.htm>.

See also “FDA Drug Safety Communication: FDA requests label changes and single-use packaging for some over-the-counter topical antiseptic products to decrease risk of infection,” November 13, 2013, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm374711.htm>.

<sup>77</sup> Requests not associated with a specific application can be sent to [CDER-OPQ-Inquiries@fda.hhs.gov](mailto:CDER-OPQ-Inquiries@fda.hhs.gov).

### c. Transdermal Products 経皮製剤

Traditional transdermal and topical delivery systems (collectively TDS) pose limited microbial risk when used on intact skin.<sup>78</sup> However, as the technology for these products continues to evolve, the potential risk to patients should be reassessed to determine the need for additional manufacturing controls.



訳注：Transdermal Products  
経皮製剤の一例

従来の経皮および局所投与システム（transdermal and topical delivery systems：TDSと総称する）は、それを無傷の皮膚に使用した場合、微生物リスクは限定的である<sup>78</sup>。しかし、これらの製品の技術が進化し続ける中、患者に対する潜在的なリスクは、追加の製造管理の必要性を判断するために再評価されるべきであろう。

<sup>78</sup> Technical considerations (beyond microbiological aspects) for traditional transdermal systems are addressed in FDA’s draft guidance for industry *Transdermal and Topical Delivery Systems -Product Development and Quality Considerations* (November 2019). When final, this guidance will represent the FDA’s current thinking on this topic.

従来の経皮システムの技術的考察（微生物学的側面を超えて）については、FDAの「業界向けガイダンス案 *Transdermal and Topical Delivery Systems -Product Development and Quality Considerations* (November 2019)」で取り上げられている。最終版になったとき、このガイダンスはこのテーマに関するFDAの現在の考えを示すことになるであろう。

TDS designed with a physical mechanism to abrade or penetrate the skin increase the potential for infections, especially given that skin thickness varies across individuals, body sites, and by patient age. During development manufacturers of such TDS should consider the risks and determine whether the TDS should be manufactured as sterile or with a bioburden level below that normally seen with TDS designs that rely on chemical

permeation enhancers.<sup>79</sup> The FDA encourages these manufacturers to contact the Agency in the early phase of planning and product development.<sup>80</sup>

特に、皮膚の厚さが個人、部位、患者の年齢によって異なることを考慮すると、皮膚をすり減らし (abrade) たり、貫通させたりする物理的なメカニズムで設計されたTDSは、感染の可能性を増大させる。このようなTDSを開発するメーカーは、そのリスクを考慮し、TDSを無菌で製造するか、化学的浸透促進剤 (chemical permeation enhancers) に依存したTDS設計で通常見られるバイオバーデンのレベル以下にするかを、決定すべきである<sup>79</sup>。FDAは、これらのメーカーに対して、計画や製品開発の初期段階でFDAに連絡するよう促している<sup>80</sup>。

<sup>79</sup> See FDA's guidance for industry *Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds —Developing Products for Treatment* (June 2006).

<sup>80</sup> When the submission is for an NDA, contact the specific drug product's review division with questions. When the product under development is an ANDA, the Office of Pharmaceutical Quality (OPQ) and Office of Generic Drugs (OGD) may be contacted through general correspondence, controlled correspondence, or request for a Pre-ANDA Meeting, as applicable.

申請書がNDAの場合、質問があれば特定の医薬品の審査部門 (specific drug product's review division) に連絡されたい。開発中の製品がANDA (簡略化新薬申請) の場合、Office of Pharmaceutical Quality (OPQ) 及びOffice of Generic Drugs (OGD) が、一般往復書簡文書 (general correspondence)、管理往復書簡文書 (controlled correspondence)、又は事前簡略化申請に係る会合 (Pre-ANDA Meeting) の要請を通じて、適宜連絡を受けることができる。

## D. Updating Approved Drug Product Specifications 承認済医薬品の規格の更新

FDA does not expect application holders of approved drug products to amend the product specification in cases where it is inconsistent with the recommendations discussed in this guidance. If a new supplemental application proposing a manufacturing change that may impact the risk of increased microbiological growth (e.g., new manufacturing process, relaxation of critical process parameters) is submitted, FDA assessors may request that application holders update the microbiological testing information in the product specification during assessment and before approval. Application holders may wish to consider updating a given drug product specification as recommended in this guidance. This could help to expedite approval of future supplements for other manufacturing changes.<sup>81</sup> **Table 1** provides guidance regarding the filing category for submission of supplements that propose changes to the microbiological testing program of non-sterile drug products.

FDA は、承認済み医薬品の申請書が、本ガイダンスで議論されている推奨事項と矛盾する場合、その製品規格を修正することを期待していない。もし微生物増殖の増加リスクに影響を与える可能性のある製造変更（例えば、新しい製造工程、重要な工程パラメータの緩和）を提案する新しい追加申請が提出された場合、FDA 審査官は、審査中および承認前に製品規格の微生物試験情報の更新を申請者に要求することができる。申請者（application holders）は、本ガイダンスで推奨されているように、所定の医薬品製品規格の更新を検討するとよいであろう<sup>81</sup>。表 1 は、非無菌製品の微生物試験プログラムの変更を提案する補足資料の提出に関する申請区分のガイダンスを示している。

<sup>81</sup> FDA also recommends that non-application drug products consider updating drug product specifications as maintained by the pharmaceutical quality system as recommended in this guidance.

FDA はまた、非申請医薬品（non-application drug products）が、このガイダンスで推奨されているように、医薬品の品質システムによって維持されている医薬品の規格の更新の検討を推奨している。

**Table 1. Regulatory Filing Strategy for Proposed Changes to the Microbiological Testing of Non-Sterile Drugs**

非無菌医薬品の微生物学的試験に対して提案された変更の法的な出願戦略

Proposed Testing Change 提案する試験変更	Regulatory Filing 規制当局への届け出	Related Guidance 関連するガイダンス
Currently not performing microbial enumeration testing. Proposing to add testing according to USP General Chapters <61> and <62> with criteria consistent with USP General Chapter <1111>. 現在、微生物の菌数検査は行っていない。USP一般章<1111>と一致する基準で、USP一般章<61>および<62>に基づく試験を追加することを提案する。	Annual Report 年次報告書 (軽微な変更：承認書への記載は不要)	Guidance for industry on <i>CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports</i>
Currently performing microbial enumeration testing with less stringent acceptance criteria than that suggested in USP General Chapter <1111>. Proposing to tighten acceptance criteria to USP recommended levels. 現在、USP一般章<1111>で提案されているよりも緩やかな許容基準で、微生物推定試験を行っている。受入基準をUSP推奨レベルまで厳しくすることを提案する。	Annual Report 年次報告書 (軽微な変更：承認書への記載は不要)	Guidance for industry on <i>CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports</i>
Currently performing microbial enumeration testing. Proposing to delete microbial enumeration testing based on submission of a risk assessment. This type of proposal would only be appropriate for testing and evaluation of certain solid dosage forms with a low water activity. 現在、微生物の菌数検査を実施している。リスクアセスメント提出に基づき、微生物推定試験の削除を提案する。この種の提案は、水分活性の低い特定の固形製剤の試験・評価にのみ適していると思われる。	Prior Approval Supplement (PAS) 重篤な変更 (事前審査) 日本の「一部変更承認申請」に該当する	Guidance for industry on <i>Changes to an Approved NDA or ANDA</i>
Currently testing according to USP General Chapters <61> and <62> with criteria consistent with USP General Chapter <1111>. Proposing to add BCC test, but currently not performing testing for BCC. 現在、USP一般章<61>および<62>に基づき、USP一般章<1111>と一致した基準で検査を行っている。BCC（セパシア菌群）検査の追加を提案するが、現在BCC検査は行っていない。	Changes Being Effected (CBE-0) 届け出をして、受領されれば変更可能 (軽微な変更)	Guidance for industry on <i>Changes to an Approved NDA or ANDA</i>

## References

(as related to case studies in lines 509-579)

1. Halls N, 2006, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*- A brief profile for the pharmaceutical microbiologist, *Eur J Parenteral and Pharm Sci*, 11(2):53-57.
2. Vial L, A Chapalain, MC Groleau, and E Desiel, 2011, The various lifestyles of the *Burkholderia cepacia* complex species: a tribute to adaptation, *Environ Microbiol*, 13(1):1-12.
3. Zani F, A Minutello, L Maggi, P Santi, and P Mazza, 1997, Evaluation of preservative effectiveness in pharmaceutical products: the use of a wild strain of *Pseudomonas cepacia*, *J Appl Microbiol*, 83(3):322-326.
4. Amin A, S Chauhan, M Dare, and AK Bansal, 2010, Degradation of parabens by *Pseudomonas beteli* and *Burkholderia latens*, *Eur J of Pharm and Biopharm*, 75:206-212.
5. Hutchinson J, W Runge, M Mulvey, G Norris, M Yettman, N Valkova, R Villemur, and F. Lapine, 2004, *Burkholderia cepacia* infections associated with intrinsically contaminated ultrasound Gel: The role of microbial degradation of parabens, *Infect Cont Hosp Epid*, 25:291-296.
6. Torbeck L, D Raccasi, DE Guilfoyle, RL Friedman, D Hussong, 2011, *Burkholderia cepacia*: This Decision is Overdue, *PDA J Pharm Sci Tech*, 65(5):535-43.
7. Ahn Y, JM Kim, H Ahn, Y-J Lee, JJ LiPuma, D Hussong, and CE Cerniglia, 2014, Evaluation of liquid and solid culture media for the recovery and enrichment of *Burkholderia cenocepacia* from distilled water, *J Indus Micro and Bio*, 41(7):1109-1118.
8. Chang CY and LA Furlong, 2012, Microbial Stowaways in Topical Antiseptic Products, *N Engl J Med*, 367(23):2170-2173. 652
9. Notes from the Field: Contamination of Alcohol Prep Pads with *Bacillus cereus* Group and *Bacillus* species—Colorado, 2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011 60(11):347.
10. Sutton S and L Jimenez, 2012, A Review of Reported Recalls Involving Microbiological Control 2004-2011 with Emphasis on FDA Considerations of *Objectionable Organisms*, *Am Pharm Rev*, Jan/Feb:42-56.
11. Burdon DW and JL Whitby, 1967, Contamination of hospital disinfectants with *Pseudomonas* species, *Brit Med J*, 2:153-155.
12. Geftic SG, H Heymann, and FW Adair, 1979, Fourteen-Year Survival of *Pseudomonas cepacia* in a Salts Solution Preserved with Benzalkonium Chloride, *App and Env Micro*, 37(3):505-510.
13. Mahenthiralingam, E, TA Urban, and JB Goldberg, 2005, The multifarious, multireplicon *Burkholderia cepacia* complex, *Nature Reviews Microbiology*, 3(2):144–156. 664
14. Lowe P, C Engler, and R Norton, 2002, Comparison of Automated and Nonautomated Systems for Identification of *Burkholderia pseudomallei*, *J Clin Micro*, 40(12):4625-4627.
15. Federal Register/Vol 77, No 225/Wednesday, November 21, 2012/Notices FDA-2012-N-



- 1040, <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2012-11-21/pdf/2012-28357.pdf>. Antiseptic Patient Preoperative Skin Preparation Products; Public Hearing.
16. FDA Updates on Multistate Outbreak of *Burkholderia cepacia* Infections, October 12, 2016, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511527.htm>.
17. Carson LA, MS Favero, WW Bond, and NJ Petersen, 1973, Morphological, Biochemical, and Growth Characteristics of *Pseudomonas cepacia* from Distilled Water, *App Micro*, 25(3):476-483.
18. Jimenez L, 2007, Microbial Diversity in Pharmaceutical Products Recalls and Environments, Parenteral Drug Association *J of Pharm Sci and Tech*, 61(5):383-399.
19. FDA News Release, FDA Reminds Healthcare Professionals about Safe Use of Non-Sterile Alcohol Prep Pads, February 1, 2011.
20. Halls N, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia* – A brief profile for the pharmaceutical microbiologist, *EJ Parenteral & Pharmaceutical Sci*, 11(2):53-57.
21. Webber D, W Tutella, E Sickbert-Bennet, Outbreaks associated with contaminated 681 antiseptics and disinfectants, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Dec 2007. 682
22. Micronase Tablets Recalled Fungal Organisms Found In Anti-Diabetic Medication (traced to a raw material used in the formulation. Micronase is an oral antidiabetic medication used to treat type 2 diabetes). <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/ctx-lifesciences-private-ltd-577416-07122019>.
23. Nationwide recall for 2 lots Relpax 40 Mg Tablets Due to Potential Microbiological Contamination of Non-Sterile Products <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-2-lots-relpaxr-eletriptan-hydrobromide-40-mg-tablets>.
24. Glowicz J, M Crist, C Gould, H Moulton-Meissner, J Noble-Wang, T de Man, A Perry, Z Miller, W Yang, S Langille, J Ross, B Garcia, J Kim, E Epton, S Black, M Pacilli, J LiPuma, R Fagan, 2018, A multistate investigation of healthcare-associated *Burkholderia cepacia* complex infections related to liquid docusate sodium contamination, January - October 2016, *Am J Infect Control*. 2018 Jun; 46(6): 649–655. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29329922/>

## APPENDIX:

### Case Study Examples of Microbiological Contamination of NSD Products;

#### NSD 製品の微生物学的汚染の事例研究例;

#### Impact on Product Quality and Manufacturing Process

##### 製品の品質と製造プロセスへの影響

The following seven case studies summarize incidents of NSDs contaminated with microorganisms leading to infections, and ultimately product recalls. In each of the cases below, the manufacturer of the product initiated voluntary recall actions to mitigate the impact of the contaminated product on patients and end-users, and instituted new processes and corrective measures to prevent future microbial contamination of their product. Of particular significance are the root cause analyses and corrective/preventative strategies that manufacturers took to address microbiological contamination. These examples suggest that risk assessments should be an integral part of strategies to prevent the microbiological contamination of NSDs.

以下に述べる 7 つの事例研究は、感染につながる微生物で汚染された NSD のインシデント（事故）であり、そして最終的には製品の回収いまでにつながったインシデントをまとめたものである。以下の各事例で、当該製品の製造業者は患者およびエンドユーザーへの汚染製剤のインパクトを最小化するために、自主回収措置（voluntary recall actions）を開始し、そしてその製品の将来の微生物汚染を防止するために、新たなプロセスと是正措置を策定した。特に重要なのは、根本原因分析（root cause analyses）と、製造業者が微生物汚染に対処するためにとった是正措置／予防措置戦略（corrective/preventative strategies）である。これらの事例は、リスク評価が NSDs の微生物汚染を防ぐための戦略の不可欠な部分であるべきであることを示唆している。

#### Case 1: Contamination of an oral solution with *Burkholderia cepacia* complex (BCC)

##### セパシア菌群（*Burkholderia cepacia* complex : BCC）による経口液剤の汚染

In 2016, an OTC product (oral liquid docusate sodium) indicated for constipation was contract manufactured for a customer who marketed the products under its own label. FDA investigated a multistate outbreak of serious *BCC* infections in 108 patients, including multiple associated patient deaths. Testing by FDA and CDC revealed that more than 10 lots of oral liquid product were contaminated with *BCC*. The *BCC* clinical isolates matched with the product isolates. The investigation also detected *BCC* in the water system used by

the firm to manufacture the product. FDA and CDC identified the contract manufacturer as the source of the outbreak. The poorly designed water system (cold system; not continuously circulating), inadequate monitoring of the system, poor manufacturing controls, and inadequate microbiological testing methods all contributed to severe risks to the consumer. All lots of liquid products made by the contract manufacturer were ultimately recalled.

2016年に、便秘（constipation）用のOTC製品（経口液体 docusate sodium 製剤）が、委託製造を行い、自社ラベルを貼って消費者向けに販売された。FDAおよびCDC（Centers for Disease Control and Prevention：疾病管理予防センター）は、複数の州にまたがったアウトブレイクで重篤なBCC（セバシア菌群）による感染の108名（死亡者を含む）を調査した。FDAとCDCによる試験結果は、経口液体製品の10ロット以上がBCCで汚染されていることを示した。BCC臨床分離株は、製品からの分離株と一致した。その調査はまた、その会社が製品を製造するために使用した水供給システムで、BCC（セバシア菌群）を検出した。FDAとCDCは、そのアウトブレイクの原因として、受託製造業者（contract manufacturer）を特定した。不十分に設計された水システム（低温システム：循環運転をしていない）、システムの不適切な監視、不十分な製造管理、および不適切な微生物学的試験方法はすべて、消費者に深刻なリスクをもたらした。受託製造業者によって製造された液体製品の全てのロットは、最終的にリコールされた。

## Case 2: Contamination of aqueous-based throat spray and liquid antacid with *Escherichia coli* 水性喉（のど）スプレーと液体制酸剤の大腸菌による汚染

In 2014, a manufacturer of an aqueous-based, non-sterile spray to relieve throat dryness and to restore throat comfort was determined to be contaminated with *Escherichia coli* (*E.coli*). The contamination was discovered when a microbial assay of the product returned results that indicated the bacterial count to be too numerous to count (TNTC). Although the root cause was not fully determined by the firm, several manufacturing practices were corrected as a result of the event, including new processes and procedures for cleaning and storage of equipment, and physical separation between used equipment and equipment that had been sanitized. Over 20,000 units of this product were distributed nationally.

2014年に、喉の乾燥を和らげ、喉の快適さを回復するための水性ベースの非無菌スプレーのメーカーは、（訳注：自社製品が）大腸菌（*Escherichia coli* : *E.coli*）で汚染されていると判断された。製品の微生物分析により、菌数が過多で測定不能（too numerous to count : TNTC）の結果が返さ

れ、その汚染が発見された。根本原因は当該企業によって完全には特定されていないが、その事象が起こった結果として、いくつかの製造上の慣行が修正された。これには、機器の洗浄と保管の新しいプロセスと手順、及び「使用した機器」と「サニタイズ（清浄化と消毒）をした機器の物理的な分離」が含まれている。この製品の2万ユニット（訳注：単位容器）以上が全国に流通していた。

A separate case of *E.coli* contamination of an antacid liquid occurred in 2013, in which over 10,000 units of the contaminated product were distributed nationally prior to completion of quality assurance testing. When the microbial assay for the product returned with *E.coli* counts greater than 3000 CFU/g, the product was immediately recalled by the manufacturer. After the manufacturer's investigation, the quality assurance procedures were updated and employee training was conducted. However, the root cause of the contamination was not determined. In this instance, there were no reported injuries or illnesses that were attributed to the contaminated product.

液体の制酸剤からの大腸菌汚染の別の事例が、2013年に発生した。この事例は、品質保証試験が完了する前に、10,000ユニット（訳注：単位容器）を超える汚染製品が全国に流通されていた。製品の*E.coli*（大腸菌）の菌数定量結果が 3000 CFU/g を超えたとき、直ちにその製造業者は回収を行った。当該製造業者の調査後、品質保証手順が更新され、従業員のトレーニングが実施された。しかしながら、汚染の根本原因は決定されていない。この場合、汚染された製品に起因する怪我や病気は、報告されていない。

A review of FDA's recall database between 2012 and 2017 demonstrates that at least four other separate events have occurred with non-sterile aqueous based products resulting in *E. coli* contamination.

2012年から2017年までのFDAの（訳注：医薬品の）回収データベースのレビューは、少なくとも4つのその他の個別の事例が、非無菌の水性ベースの製品で発生し、*E. coli*（大腸菌）汚染を引き起こしたことを示している。

### Case 3: Contamination of moisturizing cream with *Pseudomonas* and *Staphylococcus*

#### シュードモナス属とブドウ球菌による保湿クリーム汚染

In 2017, a manufacturer of a baby eczema moisturizing cream reported that their product was contaminated with *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Over 15,000

units of the product were distributed nationally. The microbial assay determined that the bacterial load in the products was 87,500 CFU/g, despite presence of a preservative in the formulation. The root cause for the microbiological contamination appeared to be a raw material of natural origin that became contaminated due to improper storage at the firm, and apparently resulted in microbiological growth in finished product.

2017年に、赤ちゃん用湿疹保湿クリームの製造業者は、彼らの製品が緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) と黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) で汚染されたと報告した。15,000ユニット (訳注：単位容器) 以上の製品が全国的に出荷されていた。その微生物の定量結果は、製剤処方中に保存剤が存在するにもかかわらず、製品中の細菌菌数が87,500 CFU / gであると測定結果を示した。微生物汚染の根本原因は、天然由来の原材料であったが、それは、当該企業での不適切な保管によって汚染したものであった。そして最終製品での微生物の増殖が生じたことが明白であった。

Similarly, in 2015, a distributor of a liquid antacid determined that over 100,000 units of their nationally distributed product was objectionably contaminated. Product contamination included *Pseudomonas aeruginosa*, as well as high yeast and mold counts. The recall scope was based on assessment of retention samples spanning 12 months. The root cause of the contamination appeared to be related to issues in the contract manufacturing process, but the ultimate root cause was not identified.

同様な事例として、2015年に、液体の制酸剤の販売業者は、全国的（米国内）に流通している製品の100,000ユニット（訳注：単位容器）以上が、望ましくない状態に汚染されていると判断した。製品の汚染は、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) が含まれていたが、それと同時に酵母とカビの菌数も多かった。回収範囲は、12ヶ月間にわたる保管サンプル (retention samples) の評価に基づいていた。汚染の根本原因は、委託製造プロセスの問題に関連しているように見えたが、最終的な根本原因は特定されなかった。

#### Case 4: Excessive contamination of a non-aqueous-based cream indicated for infants

##### 幼児用の非水性クリームの過度の汚染

In 2018, a zinc oxide diaper rash cream, indicated for infants, was imported by a US distributor who intended to market it as an OTC product. When tested, it was found to be objectionably contaminated. Although the product was not aqueous-based, and had a low



intrinsic water activity, it contained excessive numbers of bacteria and fungi. Samples included units with several very high aerobic microbial counts including values such as 3.5 million CFU Total Aerobic Microbial Count (TAMC)/mL and 27,000 CFU TAMC/mL. Many of the bacteria were spore formers of the *Bacillus*, spp. Yeast and mold count levels were also very high, including 2700 Total Combined Yeast and Mold Count (TYMC)/mL, 39000 TYMC/mL, and 200 TYMC/mL. The manufacturer recalled all lots of the product and ceased shipping to the US.

2018年に、乳児用の酸化亜鉛（zinc oxide）のおむつかぶれ用クリームが、それをOTC製品として販売する予定の米国の販売業者により輸入された。試験したところ、異常（objectionably）に汚染をされていたことが発見された。この製品は水性（aqueous-based）ではなく、そして低い内在性の水分活性（low intrinsic water activity）であるにも関わらず、過剰な数の細菌と真菌が含まれていた。サンプルには、350万 CFU TAMC/mL（訳注参照）や 27,00 CFU TAMC/mLといった非常に高い好気性微生物数を示すユニット（単位容器）が複数含まれていた。細菌の多くは、*Bacillus*, spp.の芽胞菌であった。また、酵母（yeast）やカビ（mold）の菌数もまた高いものであった。それには、2,700 Total Combined Yeast and Mold Count (TYMC)/mL、39,000 TYMC/mL そして 200 TYMC/mLが含まれていた。当該企業は、この製品の全ロットを回収し、米国への出荷を停止した。

訳注：“TAMC”は“Total Aerobic Microorganisms Count”（総好気性菌数）の略号である。

## Case 5: Topical cream contaminated with *Enterobacter*, sp.

エンテロバクター属の菌で汚染された局所用クリーム

In 2018 a manufacturer of a topical cream-based drug became aware that several lots of their product were contaminated with *Enterobacter*, sp. The product was inadvertently shipped prior to the completion of the microbial assay, which resulted in a microbial count that was TNTC. In addition to the assay, there was an unusually strong odor not typically associated with the product. After the recall was initiated, the manufacturer received customer complaints regarding a strong odor from the product. The potential root cause for the microbiological contamination was suspected to be improper changeover cleaning of the filling equipment. Several corrective actions were taken to prevent future microbial contamination of product, including revision of preventative maintenance and release testing procedures and employee re-training.

2018年に、局所用のクリームベースの薬剤の製造業者は、自社製品のいくつかのロットがエンテロバクター属の菌（*Enterobacter*, sp.）で汚染されていることに気づいた。当該製品は、微生物の測定が完了する前に誤って出荷されたため、微生物数はTNTC（Too Numerous to Count：測定不能なほど多い菌数）であった。菌数測定に加えて、製品には、通常は関連しない異常に強い臭いがあった。回収が開始された後、製造業者は製品からの強い臭いに関する顧客の苦情を受けた。微生物汚染の潜在的な根本原因は、充填装置の不適切な切り替え洗浄であると疑われた。製品の更なる微生物汚染を防ぐために、幾つかの是正措置（corrective actions）がとられた。これには、予防保守（preventative maintenance）および出荷試験手順の改訂や、従業員の再トレーニングなどが含まれる。

## Case 6: Alcohol antiseptics contaminated with *Bacillus cereus*

セレウス菌で汚染されたアルコール消毒剤

In 2011, an alcohol-based antiseptic product was produced under poor manufacturing conditions and the product was found to be contaminated with *Bacillus*, spp., including *Bacillus cereus*. Adverse events were reported to be associated with the contaminated antiseptics. Inspection of the firm found lack of appropriate controls to prevent contamination during formulation, filling, and storage of the drug products. Equipment was also observed to be insufficiently cleaned. These deficient conditions likely contributed to the contamination events. The manufacturer issued a voluntary nationwide recall of all lots of alcohol prep pads, alcohol swabs, and alcohol swab sticks, due to confirmed and potential microbial contamination.

2011年に、アルコールベースの消毒製品が劣悪な製造条件下で生産され、製品はバチルスセレウス（*Bacillus cereus*）を含むバチルス属菌（*Bacillus*, spp.）で汚染されていることが判明した。有害事象（adverse events）は、汚染された消毒剤に関連していると報告された。その企業の検査では、その薬剤の処方、充填、保管中の汚染を防ぐための適切な管理が不足していることがわかった。機器の清掃も不十分であることが観察された。これらの不十分な状態は、汚染の事象の一因となった可能性がある。製造業者は、確認された潜在的な微生物汚染のために、アルコール浸漬パッド（alcohol prep pads）、アルコール浸漬綿（alcohol swabs）、およびアルコール綿棒（alcohol swab sticks）の、全てのロットの自主的な全国的な回収を行った。

**Case 7: Contamination of an API with *Aspergillus*, sp. and *Enterobacter*, sp.****黒カビおよびエンテロバクターでの原薬の汚染**

In 2016, a manufacturer of an API that is further utilized by other manufacturers to derive oral and injectable finished pharmaceuticals became aware of customer complaints that their API contained TNTC/g levels of fungal contamination by various *Aspergillus* species. The root cause for this microbiological contamination appeared to be related to parts of the drying equipment used to dry the API. As corrective action, the API manufacturer replaced defective drying equipment ductwork to prevent trapped moisture from collecting within it, and revised existing preventive maintenance/monitoring procedures to enable a more robust control against microbiological contamination. The API manufacturer initiated a voluntary recall that impacted several API lots over the course of one year, and several manufacturers of finished drug products. There were no reported injuries or illnesses associated with the contaminated product.

2016年に、ある原薬製造業者は、原薬が様々な*Aspergillus*属（訳注：和名は黒カビ）により、TNTC（Too Numerous to Count：測定不能なほど多い菌数）レベルの真菌汚染を含んでいるとの顧客よりの苦情に気が付いた。この原薬は他の製造業者が、経口用および注射用に使用するために、他の製造業者によって、更に利用されているものであった。この微生物汚染の根本原因は、API（原薬）の乾燥に使用される乾燥装置の部品に関連しているように思えた。是正措置として、このAPIメーカーは、欠陥のある乾燥装置のダクトを交換し、ダクト内に水分が溜まるのを防ぎ、既存の予防保全／監視手順を改訂し、微生物汚染に対してより頑健な制御を可能にした。そのAPIメーカーは1年間にわたって、いくつかのAPIロットに影響を与えた自主的なリコールを開始し、それによって最終医薬品のいくつかのメーカーに影響を与えた。汚染されたその製品に関連する被害や病気は報告されていない。

In 2014, another manufacturer of a bulk cream base used to compound topical drugs recalled several lots of its bulk cream due to high counts of mold and bacteria, and specifically high counts of *Aspergillus*, sp. and *Penicillium*, sp. (among other microorganisms). The root cause of the microbial growth was insufficient manufacturing instructions that resulted in personnel adding lower amounts of preservatives than needed to ensure uniform distribution throughout each of the affected batches. When the final products were manufactured, enclosing the cream in its final container/closure resulted in the development of moisture as the product cooled. The moisture enabled

mold to grow. Microbial assays of impacted lots all demonstrated mold growth, and corresponding microbial identity testing demonstrated lower preservative amounts in impacted batches. To mitigate future errors, the bulk cream manufacturer modified their manufacturing procedures and processes to ensure uniform distribution of the preservatives in each bulk cream batch.

2014年に、局所製剤の調合に使用されるバルクのクリーム基剤の別のメーカーは、カビや細菌の数が多く、（他の多くの微生物の中でも）特に*Aspergillus* sp.（和名：黒カビ）と*Penicillium*, sp.（和名：青カビ）が多く、そのバルク（訳注：の包装形態の）クリームの数ロットを回収した。この微生物増殖の根本原因は、不十分な製造指示であった。つまり、微生物の増殖の根本的な原因は、製造指示が不十分であったため、職員が、影響を受けた各バッチ全体に均一に分散させるために必要な量よりも少ない量の保存剤を加えたことによるものであった。最終製品を製造したとき、最終容器／栓（final container/closure）に入れたクリームは、製品が冷えるにつれて水分が発生した。この湿気は、カビの生育を可能にした。影響を受けたロットの微生物測定結果は、すべてカビの成長を示し、それらに対応する微生物の確認試験（identity testing）は、影響を受けたバッチでより低い保存剤量であったことを示した。将来のエラー（訳注：の可能性）を軽減するために、そのクリームのバルクを製造しているメーカーは、各バルククリームバッチで保存剤が均一に分布するように、製造手順とプロセスを変更した。

#### Case 8: Fungal contamination traced to excipient 添加剤に起因する真菌汚染

In 2001, a manufacturer recalled 45 lots of Glyburide tablets for fungal contamination. The source of the contamination was traced to a filler/binder excipient used in the formulation. A subsequent FDA Warning Letter cited the firm for not conducting an adequate investigation to determine the sources of the fungal contaminants and identify other Glyburide tablet lots manufactured which used the same excipient lots as well as the failure to appropriately sample and test the excipient. Additional investigation found that the air used in the drying process of the excipient was contaminated with seasonal fungal spores during the chemical synthesis of excipient at the excipient manufacturing facility.

2001年に、ある製造業者が真菌汚染のために45ロットのGlyburide 錠を回収した。汚染源は、その処方で使用したフィラー／バインダーの添加剤（filler/binder excipient）に起因していた。その後にFDA警告書は、当該企業が真菌汚染源を調べるための適切な調査を行っていない

いことを指摘し、および同じ添加剤（もちろん、その添加剤の適切なサンプルと試験は、不適合であった）を使用して製造した他の Glyburide 錠（複数ロット）を特定した。追加の調査により、添加剤の乾燥プロセスで使用された空気は、当該添加剤の製造施設での添加剤の化学合成中に季節性の真菌孢子（seasonal fungal spores）で汚染されたことが判った。

## Case 9: Contamination of eletriptan hydrobromide with *Pseudomonas* sp. and *Burkholderia* sp.

### eletriptan hydrobromide の *Pseudomonas* sp. 及び *Burkholderia* sp.での汚染

In 2019, a firm recalled two lots of eletriptan hydrobromide because these product lots failed microbiological specifications for the potential presence of *Pseudomonas* ,sp. and *Burkholderia*, sp. For the general population these risks are low, and may include temporary gastrointestinal distress without serious infection. However, for certain vulnerable patient populations (such as patients with compromised immune systems, cystic fibrosis and chronic granulomatous disease) this objectionable contamination may pose the potential for serious adverse events including life-threatening infections.

2019年にある企業は、eletriptan hydrobromideの2ロットを回収した。これは、それらのロットが、*Pseudomonas* sp. および *Burkholderia* sp.の存在の可能性のために、微生物規格が不適合となったためである。一般の人々にとっては、これらの菌のリスクは低く、深刻な感染を伴わない一時的な胃腸の苦痛を含む可能性がある。ただし、特定の脆弱な患者集団（免疫システムの低下、嚢胞性線維症、慢性肉芽腫症を持つ患者など）の場合、この望ましくない汚染（objectionable contamination）は、生命を脅かす感染症などの重篤な有害事象の可能性をもたらす可能性がある。

(End Of File : 2022.03.17 訳了)