

品質のクリティカルポイントをモニタリング力 Up で品質保証を高める仕組み

品質問題を起こさないことと、起きたときにその影響を最小限にすることが、QAの仕事です。そのためには過去問を知り、過去問対策を行うことが必須です。他社で起きた問題がいつ自社で起きるかわかりません。運任せの品質保証から脱却したいです。今回 2 つの製品回収の事例を過去問として取り上げ、その二つに共通する対策について紹介します。

1. 注射剤の無菌&エンドトキシンに関する保証

製品回収 販売名：***輸液

| 対象ロット | 数量 | 出荷時期 |
|--------|-------|----------------------|
| 2D357A | 6,257 | 2022年7月12日～2022年9月2日 |

回収理由 2022/10/12

令和4年4月に製造された***輸液 2D357A を投与後に患者様が発熱したとの報告を受けて、返送品及び参考品について試験を行った結果、規格外のエンドトキシンが検出されました。

投与された患者様の健康被害が報告されているため、健康被害拡大防止の観点から当該ロットの回収が必要と判断いたしました。なお、当該製品については、「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針」に従い製造管理を行っており、無菌性は担保されています。

危惧される具体的な健康被害

当該製品が使用された場合に生じる可能性のある健康被害として、発熱が考えられます。発熱の兆候が見られた場合、医療従事者の管理下において、適切な医学的処置を講ずることが可能であることから、重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えられます。

なお、現時点において本件に起因する重篤な健康被害の報告はございません。

考察：

今どき、注射剤でエンドトキシンに汚染されたものが出荷されることがあるのが驚きでした。参考品も規格外ですから出荷時はわからなかったようです。溶液の注射剤ですので、どこか不均一になっていたのでしょうか。この製品回収を知り頭に浮かんだ逸脱があります。それは下記です。

逸脱事例：溶液の注射剤（無菌操作法と殺菌）において出来高が設定の上限を超え

つまり仕込み水の投入量を越えた出来高でした。計量投入した水の量より多くの製品ができたこととなります。「これは儲けた！」と思っははいけません。投入量より多い水はどこから来たのでしょうか（原料を溶解した場合の液量 Up は除外）？ この製造所は出来高の上限と下限を設定していたので逸脱報告が出されました。原因調査を行ったところ、バルブの開閉が甘くて、そこから水が製品に混入していました。その水の無菌性とエンドトキシンが保証できないとの判断でこのロットは判定不適合になりました。このとき、製品の試験

を行って適合になってもそれがロット全体を保証することにはなりません。また無菌とエンドトキシンという直健康に影響する項目ですので、リスクが少しでもあるものは不適合と判断するのが妥当です。

患者様が発熱し、返送品と参考品に規格外のエンドトキシンが検出されたのは、ひょっとして製造段階でのバルブなどによる保証されていない水がコンタミしたのではないかと推定しました。

別の推察は、バック自身のエンドトキシンと洗浄の問題です。プラスチックのバックからエンドトキシンの可能性は低いですが、洗浄水に何か問題があった可能性もあります。

出荷時の試験は適合だったとのこと。そうすると製品によってエンドトキシンに汚染されているものとそうでないものがあるのか（回収した製品の調査）、出荷時の試験に問題はなかったのかの検証も必要になります。原因を突きとめて対策することが必須になります。

対策：

思いもしないことが起きるのが品質トラブルです。それに気づくためにはモニタリングの検出力を高めたいです。無菌やエンドトキシンの保証はバリデーションで行っていますが、そのバリデーションで予期していなかったことが実際の製造では起きます。そういう場合に備えて、モニタリング力を Up する仕組みが重要になります。一般に無菌試験やエンドトキシンはバリデーション前提です。日本薬局方の注射剤の無菌試験にはサンプル数が記載されています。

表 4.06-3 最少供試個数 ロット当たりの製造個数*1 他に規定されていない限り、 それぞれの培地当たりの 最少供試個数*2

注射剤の無菌試験

100 容器以下 10%又は4容器のうち多い方

101 容器以上 500 容器以下 10 容器

501 容器以上 2%又は20容器

(表示量が 100 mL 以上の製剤の場合は、10 容器)のうち少ない方

しかし、このサンプル数でロット全体を保証することは不可能です。

エンドトキシンのサンプル数については規定されていません。個々の注射剤において試験量が規定されていると思います。日本薬局方に試験の n 数が規定されていないのは、どこからサンプリンして日局の試験をしても適合するとの考えです。

そこで試験の n 数を増やす、充填初期、中間、何か変更時、最後などにより、発見を高めるのです。試験はいくつかのサンプリング箇所のサンプルをまとめて行う工夫なども可能です。また、無菌操作法による製造の場合は製造中に汚染リスクが少しでも考えられる場合はその箇所の廃棄またはサンプリングして無菌性とエンドトキシンを確認する必要があります。そしてその結果で製品の影響度が分かるようにします。製造の充填の順番が分かるよ

うにしておくことまたリスクが考えられる区画の別管理なども行い、後でトレースができるようにしておきます。

FDA の注射剤製造所に対する Warning Letter に下記がありました。注1)

「貴社は、培地充填から一体型ユニット（すなわち、無傷の容器栓システムを持つユニット）を除去しました。例えば、●●で実施した培地充填のロット●●の間に、●●の無傷のバイアルを除去し、それらをインキュベート（菌の発育を確認）していませんでした。これらの一体型バイアルを除去した理由に関する適切な説明がありませんでした。定常的な分析試験のためにユニットを除去したとの説明がありましたが、この試験はインキュベーションの後に行うこともできたはずです。」

つまり、除去したもののリスクを確認していなかったのです。もし汚染されているならさらに範囲をその除去行為の前後に広げる必要があります。リスクがなければ問題はありませぬ。

お願い

こういった製品回収の詳細は企業秘密で開示されません。しかし健康に影響する事例は、他の製造所で同じミスをしたためにもぜひ開示していただきたいものです。開示により、同じミスを防ぐことができます。そして私たちは開示された企業に敬意を表したいものです。視点を企業のレベルに留めず国民の健康確保に持ちたいです。

ミスをするのは恥ずかしいことではないです。ミスの原因究明をしっかりと行い同じミスを繰り返さないことです。厚労省もぜひ、開示に努めていただきたいです。薬機法の目的の安全性確保の視点から、今回何が問題で発熱という健康被害を起こしたのか。患者さんの容態が報告されていませんのでわかりませんが、弱った人だと影響が大きいです。

インドネシアでシロップ剤に有害物質が含まれていたため子どもが 300 人以上亡くなる医療事故がありました。有害物質はエチレングリコールと報道されています。今回原薬製造所や製剤製造所が原因報告をまだされていないので不明ですが、過去の他で起きた失敗を生かしていなかったのでしょうか。なぜならグリセリン使うところを間違っってエチレングリコールを使ったために多くの子どもたちが亡くなる痛ましい事故が中南米で過去にありました。そのときの原因は原薬メーカーが意図的にエチレングリコールにグリセリンとのラベルを貼付して出荷したとも言われています。同じ問題を防ぐため、グリセリンの日本薬局方にはエチレングリコールの限度試験が設定されました。

グリセリン (JP18)

(11) エチレングリコール、ジエチレングリコール及び類縁物質

エチレングリコール及びジエチレングリコールの量を求めるとき、0.1%以下である。

2. アルミピロー/コールドフォームなどの防湿保証

製品回収 販売名：***錠 2.5mg

対象ロット、数量及び出荷時期

| ロット番号/包装 | 出荷時期 | 出荷数量 |
|--------------------|-----------------------|--------|
| P0130 500錠包装 (PTP) | 2012年7月30日～2012年9月4日 | 491箱 |
| P0132 500錠包装 (PTP) | 2012年8月22日～2013年4月3日 | 2,796箱 |
| P0135 500錠包装 (PTP) | 2013年2月4日～2013年4月24日 | 591箱 |
| P0136 500錠包装 (PTP) | 2013年4月1日～2013年5月15日 | 384箱 |
| P0137 500錠包装 (PTP) | 2013年4月24日～2013年6月18日 | 592箱 |
| P0139 500錠包装 (PTP) | 2013年6月4日～2013年10月8日 | 1,382箱 |

回収理由 2015年4月6日

本剤 500錠包装 (PTP) の長期安定性試験 2年目時点での溶出試験を実施したところ製造番号 P0136 において承認規格 (15分後、溶出率 85%以上) に適合しない結果が得られました。

溶出試験に使用した製品の外観を確認したところ、アルミピロー包装のセンターシール部分のアルミ箔に亀裂が認められたことから、錠剤が吸湿し、崩壊し難くなったことを原因として溶出が遅延したと推察しております。

当該製造番号品と同一包装資材で包装された 500錠包装 (PTP) については、同様の事象が発生しているリスクを完全には否定できないことから、同一包装資材で包装された 500錠包装 (PTP) の製品を自主回収させて頂くことにいたしました。

考察：

- 1) 包装のバリデーションは適切か
- 2) インプロ&QCのチェックは適切か

が頭に浮かびました。適切であっても、実際の製造では予期しないことが起きます。筆者もアルミピロー包装の亀裂、ヒートシール時の皺のピンホール、資材メーカーのフィルムの亀裂で起きた品質トラブルの経験をしました。その時もバリデーションは問題なかったのです。防湿包装は品質確保に必須なために行っています。この回収は問題に気づくまで、約1年2か月経過しています。もっと早く気づく仕組みが必要です。

対策：

アルミピロー包装やコールドフォームのピンホール試験は n=1 でしか行われていない製造所も多いのではないのでしょうか。このような品質に大きく影響する項目はモニタリングの頻度を高め、万が一問題が起きてからも早めに発見するようにするのが品質保証では重要になります。初期、中間、終わりに加え、資材ロット変更、ラインの調整や部品交換時などの製品を加えてピンホール試験を行うことがリスクを減らし、また早く発見します。

健康被害につながることや製品品質に大きく影響する項目に対しては、十分な仕組み、こ

の二つのケースではモニタリング力 Up が必要です。あまり品質に関係ない業務にエネルギーを注がず、重要な項目に注ぎたいです。このようなモニタリングは業務負荷が増えますが、価値あることではないでしょうか。

注1) じほう社メルマガ「国内無菌医薬品製造所への FDA 警告書について考える」

以上