

教科書に出てこない、固形剤の実際の生体由来異物対策の考え方と実践事例

医薬品製造にとって異物は永遠の課題であり、常に対応し続ける課題です。特に、生体由来異物として虫&毛髪は製品回収のリスクが高い異物になります。

「医薬品・医療機器等の回収について」（平成12年3月8日医薬発第237号）

ウ. 混入した異物の種類と製品の性質からの判断

(ア) 医薬品の場合、製剤の種類（無菌製剤・非無菌製剤）及び混入した異物の種類（ガラス片等の内在性異物、木片などの外来性異物、毛髪・虫等の生体由来物）を勘案して判断すること。無菌製剤については原則的に無菌性保証が確実か否かを重要な判断基準とし、外来性異物及び生体由来物が混入した場合には回収すること。非無菌性製剤については、生体由来物が混入した場合には回収すること。

この通知が出たため、虫/毛髪で製品回収が急増しました。製薬企業が過敏に反応した結果なのか、当局の意向なのかわかりませんが。米国の回収サイトを見ても、虫/毛髪での回収はほとんどみたことがありません。

医薬品に異物、それも虫/毛髪があるなど信じられないと思われている人も多いかもしれませんが。しかし、コンタミするのです。いろいろな対策をしていますので、食品よりもはるかに低いレベルではありますが。

たとえば注射剤の異物は主に二つで規制しています。

① たやすく検出される異物があってはいけない。

② 目に見えない異物

A：表示量が 100 mL 78 ◆以上◆の注射剤

1 mL 当たり 10 μm 以上のもの 25 個以下、25 μm 以上のもの 3 個以下。

B：表示量が 100 mL 未満の注射剤

容器当たり 10 μm 以上のもの 6000 個以下、25 μm 以上のもの 600 個以下。

逆にこの基準値（日米欧共通）は異物を認めている試験と言えるのです。

海外から製剤を導入する場合、大きな品質課題の一つがこの異物問題です。海外では問題なくても、日本市場では苦情になるからです。

その後、回収の通知が改訂され、「生体由来異物があると回収対象」が削除され下記の記述になりました。

平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 10 号

ウ. 混入した異物の種類と製品の性質からの判断

- ①異物が混入又は付着している医薬品・医療機器等であって、保健衛生上問題が生じないことが明確に説明できない場合は、回収すること。
- ③ 無菌製剤は、原則的に無菌性保証が確実か否かを重要な判断基準とする。

各製造所は上記の通知をクリアするようにして、異物の苦情が1件あるかといっすぐに回収はしなくなりました。

しかし、その判断は製造販売業者（製販）によって判断がことなり、いまだに、虫/毛髪での製品回収が起きています。

また、虫/毛髪だけでなく、異物による回収も起きています。

異物の回収は製販のQA長/品責の考え方に大きく左右されているように思います。

一つの事例を紹介します。

ある添加剤で製造業者から異物苦情が起きました。そこでその添加剤を販売しているA社は在庫のロットを調べたところ、異物が少しですがコンタミしていました。そこで販売先にその情報を他の顧客（製造所）に伝えました。B社では製剤製造時に異物除去の目的で篩過しており、問題ないと判断して既にその添加剤を使って製剤を出荷していましたが、製品回収までは必要ないと判断しました。C社では、同じよう篩過していましたが、異物を完全には取り除けないとのことで、QA長⇒品責⇒総括⇒社長と相談しました。社長はよく分からないので、「県に相談するように」と指示を出し、県に相談しました。

当局が「回収しなくて良い」など決して言いません。回収しないとイケないようなプレッシャーで「企業の判断です」となり、結局、問題のロットの添加剤を使った製品の回収を行いました。出荷した製品で異物の苦情は来ていませんでした。

私が品責なら県にも相談せず、拐取しないとの判断をします。健康被害が起きる可能性はまったくありません。また苦情が万が一あっても、その1件かまたは複数あっても数件以内です。そのために、ロット回収&廃棄は“もったいない”というか、環境に悪いです。また品質にも貢献しない意味ない仕事を増やすだけです。

しかし、普段からの異物低減の努力は必須であり、永遠のテーマでもあります。現役時代に行って来た具体出来な実施例を紹介しながら、異物対策の考えを紹介します。

3つの考え；

- ① 異物のある原材料は入れない
- ② 製造工程では入れない、取り除く
- ③ 異物のある製品は出さない

原料対策；

1. 品質保証書に異物と微生物の取決めを入れる

2. 篩過できる異物は篩過して異物を除く
3. 溶解して使用する原料は金属フィルターを通す
4. 金属異物の可能性があるものは除鉄器を通す
5. 計量/仕込み時に異物を発見したら逸脱報告を出す
6. 異物の見つかった原料メーカーを査察し、異物対策を行ってもらう

事例：

毛髪苦情がありました。X線マイクロアナライザーで分析したところ、カーボンファイバーでした。製剤工程ではカーボンファイバーは使っていません。原料由来だと思いましたが、10 数品の原料を調査する手間は大きいので様子を見ることにしました。原料メーカーに問い合わせを出しても、「弊社ではありません」の回答が来るだけです。

1 か月後に別の製剤で毛髪苦情がありました。同様に分析したところ、カーボンファイバーで、前回の苦情のカーボンファイバーと形状も似ていました。

共通原料を確認したところ、3 品が同じでした。

そこで、それぞれの原料を 10kg 掻き分け目視で確認したところ、ある原料 A に同じカーボンファイバーが見つかりました。

原料メーカーに確認したところ、原料にカーボンファイバーがコンタミしているとの認識はなく、調査をしてもらいました。

調査の結果、粗原料が米国から来ており、その米国の製造所でカーボンファイバーを使っていることがわかりました。設備なので、改善に半年～1 年くらいかかるとのことでした。

改善するまでは従来より異物の確認のレベルアップをお願いしました。この原料は篩過ができない原料でした。

原料メーカーで改善を進めていただいた時、他社製造販売の販売品の錠剤で毛髪苦情が来ました。同様に分析したところ、カーボンファイバーでした。形状も同じでした。処方を確認したところ、同じ原料メーカーの添加剤が使われていました。

筆者は天邪鬼のところがあるので、その製販に「その添加剤メーカーにピンポイントで尋ねていただけませんか？『**錠剤に毛髪苦情があり、分析したらカーボンファイバーでした。貴社の添加剤に入っていないませんか？』と」お願いしました。

その回答は「弊社の原料にはそのようなカーボンファイバーは含まれていません」との返答でした。その添加剤メーカーはビッグ3の1社です。筆者は当時添加剤協会の常任理事をしていました。このことをその会社の方に伝えました。正直に回答されるだろうと期待して質問したのですが。

かつ、苦情は販売会社を通してきます。製品の添付文書見れば販売会社がすぐわかります。販売会社は「原因は自分たちで改善します」と約束した製販と同じです。そういう推察もできないQAなのかと思いました。

資材対策：

1. 品質保証書に異物の取決めを入れる
2. 直接製剤に触れる資材は下記を行う
 - ① ボトル&キャップは除電エアー噴霧と吸引による異物除去
 - ② PTP フィルムはブラシ清掃/除電エアー&吸引のどちらかにより異物除去
 - ③ 製剤を入れるポリ袋は使用時に内側に虫/毛髪がないことを確認する
3. 異物の付着していた資材メーカーを査察し、異物対策を行ってもらう

事例：

工程で製剤を入れるポリ袋に毛髪が見つかりました。そして逸脱報告書をだしてくれました。作業者が常によく見てくれていました。かつ文書で報告するのが GMP なのです。当時毛髪対策を強化していたので、この毛髪を外部の分析機関に出したところ、「動物の毛」とのことでした。「なんで動物の毛があるのか?」。3ゲン・5ゲンの実践です。

すぐにポリ袋メーカーに査察に行きました。そのポリ袋メーカーの作業者は作業着を着て自宅に帰っている人もいることがわかりました。作業着を着たままペットを抱いていたのです。

建屋は古く、屋根には隙間が見えました。防虫対策として、ラインをポリ袋で覆い、中で蚊取り線香を炊いていました。その中に入りましたが煙たくて煙たくて、作業者も大変でした。

責任者に伝えました。

「今度毛髪が見つかったら、貴社から購入しません。もし、これからも弊社にポリ袋を供給し続けたいなら、クリーンブースでの製造を考える必要があります」と最後通告をしました。

その会社は多くのポリ袋を食品会社に納めていました。

経営判断をされ、新しいクリーンブースを建てられました。そして購入はその後も続きます。

製造時の対策：

1. 人対応
 - ① 入室時、毛髪をブラッシングして落ちそうな毛髪は事前に落とす。これは食品会社が行っているところがあると聞いたので採用した。
 - ② 作業着を粘着ローラーで作業着に付着している毛髪などを除去する。
 - ③ 一番良い対策は洗髪をよくする。
2. モニタリング
 - ① 補注係数を定期的に調査し、補注係数を 1.0 以下にし、かつリスクの高い箇所は 0.1 以下をめざした。
 - ② 虫が飛んでいたら捕まえる。捕まえることが出来なくても逸脱報告する。
 - ③ 虫が死んでいたらその虫を付けて逸脱報告する
3. 製剤のメタルチェック

粉で除鉄器、成型後はメタルチェッカーを通す。

4. 全数自動外観検査機

外観目視選別を全数自動外観検査機に変更した。

これにより、異物苦情が1/3以下になった。

古いタイプは錠剤の両面しか見ていない。横を見ていないので横に毛髪があると見逃す。またカメラと毛髪が平行だと、毛髪の断面だけで面積が少ないため検出されない場合もあるので、全数自動外観検査機を入れているから大丈夫と思わない。やはり異物を減らす取り組みが肝要である。新しい高価は全数自動検査機は、錠剤の横などの検出率が高まっている。

5. 粉製剤も全数選別

粉についても自動外観選別機メーカーと協力して開発した。

6. 全数自動外観検査機では、排除した製剤に毛髪や虫がコンタミしているかは不明である。そこで不良500錠/カプセルを目視で見て、もし、虫/毛髪/金属などがあれば逸脱報告を出す。

7. もし、虫/毛髪苦情が来たとき、範囲の特定をするために、全数自動外観検査機の不良品を1年保管することにした。虫/毛髪苦情があったとき、不良品にそれがなければ広がりはないとの根拠とした。

事例：

裸錠で毛髪が数錠か見つかりました。いろいろ調査したら、原薬からの由来であることがわかりました。この毛髪は同じ人なのかそれとも複数人なのか調べたくなりました。社内の遺伝子分析に関する倫理委員会で確認したら、「人を特定しない、できない方法」であれば問題ないということで、DNA分析を外注で行いました。その結果数人の毛髪であることがわかりました。その結果も踏まえて、原薬メーカーの査察を行い、毛髪混入リスクのあるところと一緒に調査し、そして改善をしました。その後は毛髪リスクはかなり減りました。

その他の事例「自動調剤機による毛髪苦情」：

毛髪苦情であったが分析したところ、カーボンファイバーでした。添加剤の時のカーボンファイバーよりも細く、錠剤表面に付着している状況でした。これを苦情の情報交換会でだしたところ、同じような苦情が6件（4社合計）になりました。

苦情の経緯を調べたところ、すべて同じメーカーの自動調剤機を使っていました。その自動調剤機メーカーでは製剤を入れる容器の光遮蔽でカーボンファイバーを使っていました。そこで4社連名でその自動調剤機メーカーに改善要望を出し、改善されました。

これらの対策を行ったところ、虫/毛髪/金属の苦情はほぼ皆無になりました。

虫は命をかけています。私たちはそれだけ、熱意とお金をかけているのでしょうか？
セミナーで言っています。

「製造所で虫苦情がなくなるのは工場長の虫予防の熱意が低いだけです」。

なぜなら防虫対策は建物のコーキングなどお金が必要なのです。QA 長はお金を持っていません。原料資材の虫・毛髪対策は QA 長の熱意と行動の結果と言えるかもしれません。