

医薬品における 異物対策・事例・動向について

About alien substance measures and the example, the trend in pharmaceutical products

(株)ミノファージェン製薬
脇坂 盛雄

はじめに

医薬品にとって異物対策は永遠の課題である。相変わらず異物による製品回収が続いている。異物対策はその製造所の総合力でもある。一方、原料/資材の海外からの調達、原薬/製剤の海外での製造が増えている。異物は日本で問題になっているが、海外ではほとんど問題になっていない。そのため海外製造所では日本の製造所と同レベルの異物対策が行われていないため、海外製造所の異物指導が大きな課題になっている。その違いは、日本人が異物に対する潔癖性が強いことと、よく見つけるからの違いである。

固形剤と注射剤の異物対策はかなり違うので個別に述べたい。

固形剤の異物対策

製品回収に関する通知

固形剤の異物は、「平成12年3月8日 医薬発第237号 医薬品・医療機器等の回収について」により、

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。

通知により生体由来物は回収の対象となった。そのため、生体由来の代表的な異物、虫／毛髪混入のための製品回収が急増した。その後、業界で虫・毛髪の状況をまとめ当局に報告したことで少し落ち着いたが、生体由来物等による回収は続いている。

「平成26年11月21日 薬食発1121第10号」では、

(2) 混入した異物の種類及び製品の性質

- 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。
- ②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。

平成26年の通知で異物の種類の記載は無くなったが、“保健衛生上問題が生じない”との文言が入り、生体由来物の場合はその考察も必要になり、回収リスクが高い異物である。

最近の異物による回収は以下の通りである。

- 機械の金属部と擦れて黒色に変色しことで回収
- 製造工程でプラスチック片が混入したとして同製造工程を経た製品（9製品、31ロット）回収
- ショウジョウバエ科の昆虫が混入したことで可

能性が否定できないとして同ラインで製造した製品（7製品、15ロット）回収

- 幼虫の混入の可能性がある原料を使った製品（3製品、82ロット）回収
- 毛髪混入で製品（5ロット）回収、
- 2分割したところ中心部に灰色に変色（微量の金属）していたので可能性のある製品（2ロット）回収

2007年の製品回収で製造工程に問題があることからその製造ラインで製造した全ロット回収が始まった。それまでは該当ロットだけであったが、今では、他のロットに広がっていないか、製造ラインが原因ならそのラインで製造した製品に広がっていないか、広がりがないとの根拠に基づいた説明が当局に対してできないと、製品回収が多く、他の製品にも広がる。このように日本では異物による回収が多いために、異物対策が重要になっている。

固体剤の異物対策

固体剤の異物対策は次の3つが基本である。

- ①入れない
- ②造らない
- ③出さない

異物を削減するには、現状を知る、常に異物の混入状況をモニタリングすることが改善に繋がる。異物に関する試験方法は改善を目的としたデータが得られる方法にする必要がある。そして、その結果をフィード・バックして、作業者を巻き込んで対策を考えることが必要になる。

(1)入れない

原料／資材由来の異物を減らす。

- 原料/資材メーカーで異物混入を防ぐ。必要により異物低減を指導する。
- 受け入れ試験や計量など作業工程で異物状況をモニタリングできる仕組みを導入し、異物の多い原料を見つけ出し多いものは改善を依頼する。製品の異物苦情も重要なモニタリング情報になる。

(2)造らない

- 製造段階で異物を除去する工程を加える。原料を篩過する。溶解／懸濁して金属フィルタを通す。海外からの原料は異物が多い場合がある。自営手段として除去工程を加える。
- 製造で異物を発見した場合には報告する仕組みを構築する。
- 人からの混入を防ぐ。

作業着／製造方法／作業環境の異物対策は重要になるが、作業者の意識、作業着を正しく着用するなど、異物低減においてとても重要になる。

(3)出さない

- 全数選別の工程を入れる。
- 粉の段階で除鉄器／成型後金属探知機を通す。
- 錠剤／カプセルの全数異物検査機を通す。最近の異物検査機は人のレベルを超えている。
- 全数異物検査機もメーカーや発売された年度によって発見できる異物の大きさが異なる。また、錠剤のエッジ部分にある異物の検出率も異なるので全数異物検査機を通してから大丈夫との発想は危険である。
- どの程度の異物が除去できるかのバリデーションが重要である。
- 顆粒／粉末の異物検査機を通す。粉物の全数検査はこれからである。
- 人による選別を行う（機械での検査ができない場合）
- ベルト選別機（ベルト上を一定のスピードで粉を流し、それを人が確認する）
- かき分け目視法（模造紙などきれいなものの上に粉を薄く広げ、異物の確認をする）
- インプロセス&QCでの異物試験をモニタとして活用する。

改善事例

【改善事例1】

錠剤に毛髪が打ち込まれているとの苦情があった。分析したところ、カーボンファイバであった。製剤工程ではカーボンファイバは使っていなかった。原料が考えられたが、多くの原料が使われて

いたので、どの原料か不明であった。その後、同様の苦情が別の製品であり、両製品の共通原料が2つほどに絞られた。そこでその原料を数10kg篩過したところ、製品苦情のカーボンファイバが見つかった。そこでその原料メーカに改善要望を出した。国内の製造では使っておらず、その前の海外の製造でカーボンファイバを使っているものに接していることが分かった。結局1年近くかかって改善が実施された。

このように原料を突き詰め、改善することはかなりのエネルギーを要する。この事例には余談がある。他社製造販売品の販売品でまったく同じ苦情があった。その製品にも同じ原料メーカの添加剤が使われていた。そこで、その製造販売会社に「このような毛髪類似のカーボンファイバの苦情があった。御社の原料ではそのような苦情を他社から受けていないか？」と尋ねて欲しいと依頼した。その原料メーカの回答は「自社の原料ではそのような苦情は受けていない」であった。既にその原料メーカは認めて改善を約束していた。少し知恵を働かせれば、その製品の販売会社も同じで、苦情は販売会社に入ってくるので正直に答えた方が適切だとわかるはずである。その原料メーカに対する信頼は著しく低下した。

【改善事例2】

原薬の製造工程中に作業者がたまたまパッキンに手が触れた。パッキンはチューブであったが、ボロボロになっていた。作業者は逸脱を報告した（異物に対する感性が高いと報告する）。その反応釜はメタノールを使用するため設計でメタノールに強い材質にしなければならないのに、製造所は設計会社にお任せで、設計会社はそこまで注意が至らなかった。異物除去のため、再結晶をリプロセスしたところ、フィルタ上に青いガラス片（ガラスライニング）が見つかった。異物が見つかったことで他のロットへの広がり調査したところ、他のロットにもあった。この原薬はグローバル製品で国内外5か所の製造所で製剤の製造を行っていた。どこまで広がっているか、原薬でとどまっているか製剤にまで問題のロットが使われているか、製剤は出荷されているかなど広がり調査を

行った。幸い原薬の段階で留まっていた。作業者の気付きと報告により製品回収には至らなかった。

まとめ

物造りは人が行っている。異物に対する人の意識を高めることが重要になる。そのためには、作業者に異物に関する情報（●異物苦情 ●インプロセス&QCの異物試験結果）を伝え、作業者自ら異物低減について考え対策を実行する。

注射剤の異物対策

注射剤の異物に対する理解

注射剤は体内に直接、特に血管に直接入れるので、身体の防御系を通さずに入ってくる。かつ、大きな異物であれば血管を塞ぐリスクも抱えている。そのために日本薬局方（JP）で不溶性異物試験（大きな異物の制限）と不溶性微粒子試験（小さい異物の数の制限）の両面から抑えている。海外製造で問題になるのは、不溶性異物試験である。海外の製造所では注射剤の異物は問題になっていない。それは医療関係者が注射剤の異物を見つけていない、また製品回収の問題としていないからである。この見えていないのは医療関係者だけでなく、海外の製造所の関係者やQCの試験者も見えていない。なので、海外製造所の不溶性異物試験データに問題がないからと言って、不溶性異物に問題がないことにはならない。これは国内においても言える場合がある。海外製造品の治験薬を研究部門が全数検査した不溶性異物の不良率をそのまま鵜呑みにしていると、実際はもっと高い場合がある。不溶性異物は固形剤の異物の検査者よりもはるかに個人差が大きく、また訓練を要する検査方法である。そのため、治験薬の不溶性異物の検査者の認定が製造のQCの検査者と同じレベルで認定されていればよいが、それが不十分だと治験薬の不溶性異物の結果は疑って再確認しておくことが必要になる。それを怠ると、販売間際で不良率が大きくて問題になったり、苦情で初めて気付くことになる。実際、治験薬で不良率が10～20%程度と聞いたので、海外製造所での改善が必要と判断し、現地に乗り込んだが、実際の不良率（日

本の要求レベル)は50%ほどであった。日本から100人・日の協力と現地製造所の取り組みにより、50%の不良率が10%の不良率まで下げることができた。同時に外観不良についても指導を行い、不良の削減に取り組むことができた。

海外製造所での取り組み

海外製造所ではまず、日本が問題にしている不溶性異物が見えないので、製品に問題があるとの認識に至っていない。また、注射剤の不溶性異物対策のノウハウも評価方法も持っていないため、海外の製造所に改善してくれと言っても、それはできない話である。

現地で不溶性異物の対策を進めるには下記が必要になる。

- ①部長クラスの肩書のある人が行くことで、この問題は重要だと認識して貰う。
- ②日本の不溶性異物による製品回収事例など紹介し、日本の特殊性を理解して貰う。
- ③技術者を同伴し現地の製造のどこに問題があるかを見つけ改善する。
- ④不溶性異物の評価方法や、工程からの不溶性異物のサンプリング方法を紹介する。

不溶性異物の評価方法について

(1)人が行う検査

人が行う検査は官能検査になる。官能検査は人の教育訓練、認定、試験環境、試験方法をきちんと管理すればよい方法になるが、管理に不備があると結果の信頼性は著しく低下する。

(2)製造での全数外観検査

異物低減の基本は製造で、異物の少ない製品を造ることである。万が一入った異物は全数検査で取り除くとの二重の異物対策が重要になる。

人による異物の検出感度は、検査環境(明るさ、検査装置のバックの色など)×検査方法(見方、観察時間など)×検査者の能力(どの大きさまで見つけるか、 α と β の誤りを起こさないかなど)により、どこまでの異物を除去できるかが決まってくる。人が行う官能検査であるため、個人差が

あり、かつ見逃し(β の誤り)がある検査方法である。特に検査に費やす時間の長さによって発見できる異物の大きさや見逃しが左右される。ちなみに全自動外観検査機が使えなかったある製品は1本辺り、30秒の検査時間を委託先をお願いしたことがある。海外からの製品であったので、水際として異物のある製品をできるだけ取り除いてリスク低減を図った。

(3)品質管理での抜取検査(JP;不溶性異物試験)

品質管理の検査は、出荷試験のための試験である。JPには検査本数が記載されていないため、何本でもよいことになる。統計的な考え方に基づいて定めることになる。10本~50本あたりを外観検査の本数としている。万が一異物があると規格不適合になるので、その時は全数検査のリプロセス(全数検査を再度行う)を行うことになる。ラベルが貼付されていると再検査ができないので、定位置検査(製造の全数検査が終了した後)より巡回検査(製造の全数検査中)ですぐにフィードバックできる仕組みがよい。定位置検査だと不適合になった時はもうすでにラベルが貼付されている場合が多く、対応が難しくなる。適合を確認する目的であれば、10本とか本数は少ない方が再検査リスクも少ない。

(4)機械で行う検査

①全自動全数外観検査

現在では人が検出できる能力より、機械の方が上になっている。機械で検査できるなら人よりも機械で行うのがよい。機械の場合は人よりも小さい異物を高い確率で検出できる。人は高い水準を維持することは生理的な要因があり難しいが、機械は設定したレベルを維持する。

検出感度を高めると β の誤り(不良品を見逃す)は減るが、 α の誤り(良品を不良品にする)を増やす。繊維は人が見つけ易い異物であるが、機械では面積で検出するため、通常の異物に比べ検出が難しくなる。特に繊維は液面近くに浮いていることもあり、人は見つけやすいが機械は見つけにくい特徴を持っている。

感度を高めると良品巻き込み(α の誤り)が増

えるので、不良品をもう一度全数検査を行い、その良品について再度全数検査を行い良品になったものを製品化するなどを行っているところも多い。例えば3回の検査中、2回良品となったものを製品とする。

②装置の力を借りて行う検査

人が行う検査に分類できるが、拡大鏡や観察機を用いて検査を行う。観察機は底から強い光を当て、回転させると気泡は消え、異物が光の反射を受けて大きく見え、かつ異物は動いているので見つけ易くなっている。異物の種類にもよるが、目視だけの場合の異物の検出限界は $50\mu\text{m}$ と言われているが、観察機では $10\mu\text{m}$ の異物も見ることができる。目視だけの場合に比べ個人差が少なくなる。かつ β の誤り（見逃し）も限りなく少なくなる。この観察機を用いて異物の全数検査を行っている製造所もある。

評価方法のバリデーション／検査員の認定

(1)機械のバリデーションとキャリブレーション

機械が製品毎に異物をどの程度検出するかをバリデーションする。容器が同じでかつ液の粘性などが同じで（違うと気泡の消え方や液中の異物の動きが変わる）あればバリデーションは兼ねる（グルーピングする）こともできる。評価する異物のサンプルはできれば実際の製品の異物不良品で異物が一個だけ入っているものがよい。このような大きさ・形状の異物だと何%検出されるかを把握しておく。標準粒子を使う場合もあるが、標準粒子は球形の場合が多く、その場合は標準粒子の異物は同じサイズ（長径）の実際の異物よりはるかに検出され易い。

日々の日常点検では標準粒子を使ったテスト品を作り、それが検出できるかを行う方がよい。実際の製造現場で見つかった異物の場合は、形状や大きさにより0～100%の間での検出率になるのでバラツキややすいので、日常点検のキャリブレーション用サンプルとしては運用が難しい。

機械の異物検出力は人の検査（認定された検査者が3,000lux下、1分観察）を上回っているが、浮いている小さい繊維などの検出は弱い。繊維は

光の透過面積の電気の変化量や反射光の量が少ないため検出が落ちる。一方、人は繊維のようなものは浮いていても検出しやすい。

検出感度により、 α と β の誤りがどうなるかを確認し、感度設定や再検査の仕組みの導入などを検討する。

(2)検査員の認定

不溶性異物の検査は十分な訓練と適性が求められる。そのため、標準サンプルを作成し、その大きさ／種類の異物を見ることができるかを練習する。見ることができるようになった後、50本程度の認定用標準サンプル（これには異物がないものも含める）を見て異物の有無、異物があれば種類を記録する。その結果が正しく検出しているかで評価する。 α と β の誤りを確認することができる。つまり異物のないものは異物がない。異物があるものは異物があると判定しているかがわかる。通常、訓練を受けた検査員であれば、3,000Luxの明るさで1分かけて見て $50\mu\text{m}$ の異物が見える。ただし、1分間の観察時間で発見できる確率は約50%程度である。観察時間が短くなれば検出感度／確率は下がる。

標準サンプルの作成

(1)標準粒子を使う場合

①標準粒子の特徴

- 樹脂性の標準粒子は分布を持っている。
- 樹脂性の標準粒子は球形が多い。
- 1アンプルに、標準粒子を1個入れるのは難しい。
- 標準粒子なので再現性が高い。
- 同じ長径の不良品の異物より、標準粒子は体積が大きく検出されやすい。

②作成方法

- 標準粒子を無塵水（異物のない水/ $0.45\mu\text{m}$ ろ過など）に入れ、1～2個／10～20mLまで希釈（アンプルの容量により）する。
- アンプル内に異物が1個のものについて、実体顕微鏡で外からサイズを測定する。

(2)実際の不良品から作成する場合

①実際の不良品の異物の特徴

- 実際の不良品なので、このような異物だとどの程度検出できるかがわかる。
- ガラス、繊維、白ゴミ、有色異物、金属など様々な種類を揃えられる。
- 形状によって検出率が異なるので、限度見本として判定に用いる時は検査員によって見え方がバラツカない（受ける大きさの感覚が同じ）ものを選ばなければならない。

②作成方法

- 不良品の中から、判定に使いたい大きさの異物が1個だけ入っている不良品を見つける。
- 実体顕微鏡で異物の形状と大きさを測定する。

欧米と日本の違い

欧米と日本での不溶性異物の局方間での違いはない。では何故日本が厳しいと言われているのだろうか？それは日本の医療機関の医師／薬剤師／看護師が注射剤の異物を見つける力が高いためである。

海外の注射剤の製造所でラインの最終リンス水をサンプリングして、洗浄が十分かどうかを評価したことがあった。異物がたくさん見えたが、現地の人は異物が見えず、逆に異物がないのになぜ異物があるのだと言われた。そこで次に訪問したときに、観察機を持参して、その最終リンス水を見て貰ったところ、彼らにも異物がよく見えて、それ以降は異物削減にとっても協力的であった。結局、注射剤の異物は欧米では見つからないことが多く問題にならない。かつ有効性／安全性にほとんど影響しない^{*}。外観の異物は気にしないが、日本は小さな異物にも過剰に反応するところがあるためである。

補足事項

<凍結乾燥／粉末充填製剤の外観検査>

(1)ラインでの全数外観検査

ラインでの外観検査は溶解している不溶性異物

を見つけることができない。ただ、金属やガラスなど重い異物は下に沈んでいたり、繊維など軽い異物は浮いているのでそれを見つけて少しでもリスクを回避することになる。

(2)溶解して行う不溶性異物試験

①凍結乾燥／粉末製品（ゴム栓）の溶解

●針刺しで行う方法

針刺しで行う場合は、コアリング（ゴム栓の刺し屑）が混入するリスクがある。シリンジの先にフィルタ（0.45μm）を付け、十分フィルタ、針を洗浄した後、ゴム栓の真ん中に刺し、水を入れて溶解する。

●ゴム栓を外す方法

外す時に異物を混入させてしまうことがあるため、注意して行う。アルミを取る。周りを洗浄する。ゴム栓を外して、フィルタを通した水を入れて溶解する。

②凍結乾燥／粉末製品（アンプル）の溶解（ホールバーニング）

- アンプルの外側を洗浄する。
- ガスバーナの炎を横向きにして細い火炎にする。
- アンプルの頭部に炎を当てる。
- 熱せられたところが膨らみ外に向かって破れると穴の開いた箇所はガラスが熔け小さな穴が開く。
- その穴からフィルタを通した水を入れて溶解する。

(3)注射剤不溶性異物の限度見本の設定

○標準見本

品質の標準を示した見本であり、運用は下記のどちらかになる。

- 限度内見本：その見本までは良品とする。その見本より若干大きいものまで良品となる
- 限度外見本：その見本と同じものは不良品とする。その見本より若干小さいものまで不良になる

QCの不溶性異物試験の考え方

注射剤の品質管理の試験はロットを保証すると

※製品中に含まれている異物よりも、アンプルをカットしたり、ゴム栓を注射器で刺した時に液中に入る異物の方が圧倒的に多い。

の観点よりも、製品の異物状況をモニタすることにより、製造の異物混入状況を確認するとの位置づけである。異物のロットの保証は、逸脱や異物不良率、不良品の観察などの総合的な視点から行うものである。品質管理部の不溶性異物試験は視点を変えるとレギュレーション上で行っている試験であり、総合的な視点で保証されていれば、合格させるための試験である。よって、限度見本は限度内見本として扱い、限度内見本の異物サイズも大きくしないことである。人が見える異物の大きさの限界とされる $50\mu\text{m}$ のサイズに拘るならば、球形の標準粒子 $50\mu\text{m}$ を使う。実際の不良品の異物の長径で言えば、 $80\mu\text{m}$ （ $\sim 100\mu\text{m}$ ）の異物と同じ程度の大きさを感じる。

異物検出の確率と母不良率との関係

表 母不良率が高いと残存不良率も大きい理由

母不良率	検査1回後の残存不良率	
	検出率80%	検出率60%
1%	0.2%	0.4%
2%	0.4%	0.8%
4%	0.8%	1.6%
8%	1.6%	3.2%

母不良率が高いと、自動検査機で検査実施後も、不良品が残存するため、母不良率が高いロットは、複数検査を行うなど工夫が必要になる。

異物の低減の取り組み

注射剤でも、入れない、造らない、出さないは基本である。

(1)入れない

- 繊維異物はゴム栓から由来することが多いため、ゴム栓メーカーの繊維異物がどの程度含まれているのかを確認する。問題になるようであれば洗浄を行って評価する。日本のゴム栓メーカーの異物レベルはかなりよくなっており、洗浄しなくても異物的には問題にならない場合もある。返

って不適切な洗浄で異物汚染させてしまう場合もある。

- アンプル/バイアルは資材メーカでどれだけガラス微粉や異物をガラスに練りこませていないか（特に自動瓶）が問題になる。ガラス微粉が多いと超音波&ジェット洗浄では落ち切らずに製品に残ってしまう。

(2)造らない

- ラインの rins 量、初流の量のサンプルを評価する。海外の場合、その洗いに問題があったケースが多かった。
- 発見されやすい異物は繊維と重い金属/ガラス、有色異物である。繊維と重い金属/ガラスは全自動検査機が苦手としている異物であるが、逆に人が得意としている異物である。全自動検査機が苦手としている異物に重点を置いて改善することになる。

(3)出さない

- 全自動検査機は人よりもはるかに検出力が高い。しかし、100%ではない。そのためロットの母不良率が高いと残存不良率も高くなる。そのため母不良率が一定の値以上であれば再度全数検査機を通すなど、物造りで保証する考えが重要になる。
- 品質の取り組みは3ゲン（現場、現物、現実）と2ゲン（原理、原則）が基本である。全自動検査機が排出した不良品を人の目で見て、出ている不良がいつもと異なっていないかなど確認し、いつもと違う異物が見つければ逸脱報告書を出して調査することが重要になる。

おわりに

注射剤の異物を正しく理解していないと、いくら改善しても良くならない。筆者はイタリア（シリンジ）、ドイツ（シリンジ）、プエルトリコ（粉末充填）、米国（バイアルの溶液）、ベルギー（凍結乾燥）、台湾（プラスチックアンプル）の製造所の異物指導の経験があるが、改善後は全て日本の市場のレベルをクリアし、不溶性異物による製品

回収はなく品質トラブルも起きていない。いくつかの具体的な事例は下記のサイトに掲載されている。

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/perticles.html>

【筆者紹介】

脇坂 盛雄
（株）ミノファージェン製薬
顧問

画像ラボ

Image Laboratory

本体価格¥1,980(税別)／年間購読料¥23,000(12冊)

「画像ラボ」はFA、OA、HA分野を3本柱として構成し、トピックス記事、連載記事等を取りあげ、わかりやすい文章で、これからこの分野を手がける人達を含めた若手技術者、中堅技術者向けの画像処理技術の技術誌です。今後の画像処理技術の普及、向上のための専門技術誌として現場技術者にお役に立てる技術 雑誌を基本に編集しております。

購読のお申込は フリーコール **0120-974-250**

<http://www.nikko-pb.co.jp/>

日本工業出版(株) 販売課

〒113-8610 東京都文京区本駒込6-3-26 TEL.03-3944-8001 FAX.03-3944-6826
E-mail : sale@nikko-pb.co.jp