

ワクチン・バイオ医薬品（注射剤）の異物検出とその低減策

脇坂 盛雄 (株) ミノファーゲン製薬

1 はじめに

これまでの注射剤の異物（不溶性異物 & 不溶性微粒子）の大きな問題は，海外で製造する注射剤が日本市場で求めている注射剤の異物，特に不溶性異物の基準に適合していなかった問題です。海外の製造所は日本の期待するレベルを知らないため，自社製造品が日本の基準に適合していないことを知りません。また，これまで注射剤の異物で問題になったことがない^{注1)}ので，注射剤異物が問題になること自体知りません。日本の実情（場合によっては注射剤の異物で製品回収）を初めて知った時の感想は「日本人はクレージーだ！」です。そこまで注射剤の異物で厳しくしなくてよいとの考えです。実際海外のQCでは日本人が問題にする異物（長径 50 μm ~ 100 μm ）は見えていません。100 μm 以下は見えない異物だと海外の文献でも報告しています。そして彼等でも見つけられる 150 μm 以上の異物を取り除く取り組みを行っています。セミナー受講者から「海外の製造所に『注射剤の異物（不溶性異物）を低減してください』といくらお願いしても，異物が減りません。どうしたらよいですか？」との質問を時々受けます。それは当たり前です。彼らはこれまで注射剤の異物でほとんど問題になったことがないので，改善する必要がなかったのです。そのため異物を低減するためのノウハウを持っていないのです。ノウハウを持っていない人に減らせと言ってもそれは無理な話です。そのため，異物低減のノウハウを持っている人が現地の製造所に行ってOJTで指導して初めて低減するのです。それを実践するためには，日本のQA部長自ら海外製造所を訪問し海外製造所の製造部長，QA長，QC長に説明し，以下を理解してもらうこ

とです。

- ① 注射剤の3局（USP/EP/JP）の試験法は同じだが，顧客が小さな異物を見つけて苦情，場合によっては製品回収になるという日本独特の外観並びに異物の厳しさ
- ② 貴製造所の注射剤は日本市場の異物レベルに達していない
- ③ 我々は異物低減のノウハウを持っている，それを無償で提供する
- ④ ノウハウを得ると，今後日本の会社から注射剤製造を受託しやすくなる（日本の製販も異物対策ができていない製造所に委託したい）

筆者はこれまで，米国（無菌粉末充填剤），米国（液注射剤），イタリア（シリンジ製剤），ドイツ（シリンジ製剤），ベルギー（凍結乾燥製剤）の製造所の現地にて指導しました。それにより，注射剤の異物での回収はなかつ問題も起きていません。中には延べ100人・日（1人が1日とすると）をかけて指導したケースもありました。

注1) 米国で時々ガラス異物で回収などが起きている。

製造時の注射剤の混入リスクは異物の種類により原因がわかっています。

ガラス異物

- ・注射剤製造ラインでの破損時の回収範囲とライン上に破損時のガラス片混入防止のカバー設置
- ・ガラスアンプル/バイアルの製造時のガラス微粒子の付着
- ・ガラスアンプル/バイアルの洗浄方法
- ・経年でのフレークス

・処方によりフレークスの発生しやすい場合がある
繊維異物

- ・充填ラインの洗浄、特に初流の異物確認必須
- ・ゴム栓付着繊維
- ・ラインの清掃方法
- ・全自動異物検査機の浮いている繊維異物の検出能力

金属異物

- ・コロナワクチンで問題になりましたが、ラインでの金属の摺れ防止
- ・充填針前フィルター活用
- ・音などに注意

白ゴミなど

- ・これは異物対策の総合力になります。

全数自動異物検査機／人による全数検査

- ・ α と β の誤りデータ
- ・残存不良率に対する考え（一定の不良率以上は再度全数自動異物検査を行う）

異物検査員

- ・個人差が大きく訓練と認定必須
- ・訓練／認定サンプルの作成（客観的）

また設計時の異物は不溶性異物よりも不溶性微粒子に関係している場合もあります。

今注射剤異物で問題になっているのは生物学的製剤の注射剤です。これまでとは少し違った対応が必要になっています。

生物学的製剤の不溶性異物の課題

1. 蛋白製剤の蛋白の析出により不溶性異物不適
 - ・申請段階での対応
 - ・製造時の考え方
2. ワクチン製剤などに添加されているゲルが異物に
 - ・不溶性異物試験で異物に

今回はこの2つの問題について事例を紹介しながら考察します。

2 蛋白性注射剤等の不溶性異物対策を考える

新製品の注射剤不溶性異物の試験を研究開発の試験部

署が行っていたら、製剤由来の異物があると筆者（品責／本社QA長）に「どうしたら良いでしょうか？」と相談が来ました。筆者は前の会社で自他ともに認める注射剤異物の第一人者でした。こういう時は、3ゲン（現場、現物、現実）と5ゲン（原理、原則追加）を基本に実践してきました。早速製剤研究所に行って現物を見ました。通常の異物検査の方法では見難く、少し離して見ると半透明のような異物が見えました。これは主薬の蛋白が析出し、凝集したものでした。大きさは50 μm ～100 μm くらいでした。

これをJPの不溶性異物で不適にすると、製造時の不良率が高まること、またQCの出荷試験で不適合になること、安定性モニタリングで不適合になるリスクも存在します。安全性試験もこの製剤で行っており、外来性ではなく内因性の異物です。

そこで研究開発の人と話し合いを重ね、申請時にこのものの不溶性異物の安全性と不溶性異物について考察し、この主薬の蛋白の不溶性異物はJPの異物対象にしないこと、また顧客の不安を取り払うために添付文書にも注意書きを記載することで審査での理解を得ることができました。

添付文書への記載

「取扱い上の注意

わずかに半透明～白色の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。」

この対応により、不溶性異物で問題にはなっていない。

生物学的製剤の蛋白製剤では、このような問題はよくあるのではないのでしょうか。これは蛋白製剤においては避けて通れない問題です。開発段階でたんぱく由来のこのような不溶性異物が見つかったら、審査段階で①安全性は問題がないこと、②有効性に影響しないこと、③他の不溶性異物との違いを外観で簡単にわかることの根拠データを持って説明することです。そして添付文書への注意書きも行うことで医療関係者の不安を取り除くことです。

製造の全数目視検査（蛋白製剤のため、全自動検査機使用できず）では、限度見本を設け、大きなものは医療関係者の不安と苦情手間削減のために取り除くことにしました。

当局に全数目視検査で見たものを全て取り除くことを仮に主張されても、それは意味がないことを辛抱強く根拠データで以って説明しご理解を得ることで、もし仮に10%でも不良として削除すれば、それは意味のないことにエネルギーを注ぎ、廃棄ロスを多くしている無駄な行為です。それを薬価に反映すると高くなります。出来るだけ高額にならないように医薬品を提供することで、国民の健康向上と医療費高騰を下げる努力は企業だけでなく厚労省の願いでもあります。

また、この設計 & 製造段階の不溶性異物を健康云々と議論する人がいるとすると、その人は以下の疑問にどう応えるでしょうか？

- ① ガラスアンプルカット時に何十というガラス異物がコンタミする
- ② ゴム栓のバイアルに針を刺した時点で、ゴム栓くず（コアリング）が発生する（大きなものは医療機関から苦情と来るが、見逃したり小さなコアリングは苦情にならない）
- ③ これから使用時の不溶性異物は、製品に含まれている不溶性異物の10倍以上である。

枝葉末節に拘らずに、不溶性異物全体を眺めることです。JPの不溶性異物は異物を認めない試験だと勘違いしている人がいます。JPの試験は異物を認めている試験で、大きな異物は除きましょうとの試験です。白黒バックで5秒の観察です。溶液の注射剤は「たやすく検出される異物」、用時溶解する注射剤は「明らかに認める異物」があってはならないとJPに規定されています。ということは「たやすく検出されない異物」、「明らかに認められない異物」は許容している試験です。よく訓練された検査員が長径50 μm （実際の製造で生じる異物）を1分かけて見て検出率は50%です。まさに異物試験は確率の問題です。白黒バックの各々5秒では100 μm の異物が検出できる割合は10%程度です（大きさに比例して検出率はUpする）。

注射剤の異物をきちんと理解できていない人が多いです。机上で考えると見えたらダメと言いがちですが、その見えるが人によっても大きく異なり、かつ確率の問題だということです。もし理解されにくい審査官に当たった場合は根気よく根拠データで以って説明されることです。また、限度見本を設けることを問題にする査察官もいますが、官能検査をご理解されていません。例えば匂いがあるとはいけないとの基準だとします。匂いの感覚（検出感度）は個人差が大きいのです。そうすると検査員の感度の差によって基準が変わることになります。実際検査員で30 μm （長径）を2回とも見つけた検査員がいました。一方、50～80 μm （長径）の異物を α と β の誤りが両方とも50%の検査員もいました。つまり検査員による差が大きいのです。昔TV番組で、ジミー大西さんと犬の匂いの感度を比べる番組があったそうです。ところがジミー大西さんが勝ってしまい、そのシーンは見えなかったそうです。さすが犬は感度がすごい！という結果を期待していたのです。そんな感度が素晴らしい人もいます。

何よりも、たんぱく由来異物も海外では問題になっていないことをなぜ日本だけ問題になるのか。それを問題にすることが患者さんの健康にはまったく影響せず、廃棄だけ増やすのです。

3 ワクチン製剤などに添加されているゲルが異物に

製剤の安定性の必要性により添加されています。この製剤で安全性データを取得しているのです。この問題も2と同じように、他の異物との識別をきちんと説明し、同じように申請書と添付文書に記載することが必要になります。

コロナワクチンで不溶性異物が問題になり、3ロット回収しました。これについて考察したのをブログに記載しています。不溶性異物をご理解いただくヒントがあります。

（モデルナ製ワクチン）追記10：ファイザー製ワクチンに異物／取り付けミス／異物は製造工程のステンレス／注意深く見だしたので異物発見／意味のない製品回収／

武田薬品工業と当局の5つの間違い 2021-09-15

<https://blog.goo.ne.jp/egaonoresipi/d/20210915>

まとめると下記です。

(なお、2021年10月に原因調査報告がだされています。

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000838238.pdf>

COVID-19 ワクチンモデルナ筋注一部ロットの自主回収に関する調査結果について

- 1) ステンレス異物は、部品の設置不具合による接触に起因」と報告されています。
- 2) スペイン工場で全数目視検査で見逃していると思われる(報告書には全数目のことは記載なし)
- 3) 武田薬品工業では温度管理品だったため、全数目視をしていないと思われる(日本人であれば見つける)。
- 4) ステンレス以外の異物については言及していない。
- 5) 安全面は問題ないとしている(元々不溶性異物は安全面ではなく、苦情/回収の問題)

国民に必要な医薬品であると、安全課も「問題なし」とのコメントを出します。一方、欠品にならないあるいは代替品があると当局は回収を示唆しています(回収は自主回収/企業の判断になっている)。

最近、筆者が注射剤の不溶性異物で気になる案件があります。

ニプロがセファゾリンの供給を一時停止、原薬に不溶性異物混入 他社製品への影響も

<https://ptj.jiho.jp/article/149019> 2022/08/03 より
ニプロは2022年7月29日、合成セファロスポリン系抗生物質製剤セファゾリン Na 注射用 0.25g/1g「NP」について、供給を一時停止すると発表した。

原薬に不溶性異物が混入していることが確認され、その原因究明と改善策を検討しているものの、現状は次回納品の見込みがたっておらず、現在の在庫状況から、1g「NP」は7月下旬に8月分の限定出荷(出荷数割当運用)を実施した後の8月下旬以降に、0.25g「NP」は11月下旬以降にそれぞれ安定供給に一時的な支障を来たす恐れがある。そのため、現在実施している特約店へ

の限定出荷を継続後、在庫がなくなり次第供給を一時停止する。供給一時停止後の再開時期は未定だが、製法変更による製造再開を視野に入れて検討を進めるとしている。なお、現在流通している製品に品質上の問題はないという。

●他社製品への影響も懸念

セファゾリンは、感染症を予防するため手術などに使われるキードラッグの1つ。2019年には、日医工が製造販売するセファゾリンナトリウム注射用 0.25g/0.5g/1g/2g「日医工」が、ニプロと同様に不溶性異物が混入した原薬のロットが増加したことなどを理由に欠品に至り、代替薬を含めた抗菌薬まで不足するという大きな問題に発展した。

今回ニプロは代替品候補として、0.25gと1gについて同社の2gおよび点滴静注用1gバッグのほか、日医工の注射用1g「日医工」、大塚製薬工場の点滴静注用1gバッグ「オーツカ」を案内している。日医工、大塚製薬工場は代替品の出荷は8月中旬以降から対応可能としているものの、日医工はすでに多数の注文が寄せられているとして、7月29日に出荷調整を行うと医療機関への案内を始めており、今後出荷調整が他社にも影響する可能性が出ている。

⇒

この製剤は用時、生理食塩水に溶解して使用します。凍結乾燥製剤もしくは粉末充填品かと思われます。どちらにせよ、無菌化工程として溶解後に0.22 μmのフィルターでろ過しているものと思われます。疑問点として下記になります。

- ① 原薬の不溶性異物はフィルターでろ過することにより除かれるに、なぜ問題になるのか?
- ② 他の規格、他社のものは問題がないのか?(原薬会社が違う?)

原理・原則で考えると理解に苦しむ不溶性異物問題です。こういう注射剤の異物問題があると、これまで多くの異物問題を解決してくと者としてはとても興味が湧きますが、残念ながら相談はありません(無料で相談を受けているのですが)。

この問題は過 2019 年からあるようで、いまだに解決されていないようです。

下記のサイトに考察したものを載せています。注射剤の異物を考える上で参考になるかと思います。

セファゾンナトリウム注射用製剤，品切れの経緯と医療現場の対応“品質保証の不備！”

2019-04-08 09:50:00 |

<https://ptj.jiho.jp/article/134275>

PTJ ONLINE 2019/04/08 より引用

日医工が製造販売する『セファゾンナトリウム注射用 0.25g/0.5g/1g/2g「日医工」』が品切れとなっている。これまでの経緯と医療現場の対応についてまとめる。

同社は 2 月 28 日付で医療機関に向けて，原薬入荷および製造等の問題について昨年来協議を重ねたが完全な課題解決に至らずに安定供給に支障が出る可能性を報告している。

3 月 25 日には同社から安定供給に関する質問に対する回答が公表され，この時点で在庫切れであるという。ここに至るまでの経緯については，2018 年末ごろから入手した原薬に不溶性異物が混入したロットが増加し，1 月以降に急増したことで品切れとなったと説明している。原薬の供給源は 2 ソースで，いずれもイタリアであることを明かしている。供給再開のめどについては「原薬メーカーとあらゆるシナリオで対応」と回答。市場に出荷されている製品は規格試験に合致した製品であるため，品質上の問題はないとしている。

医療現場の対応としては，3 月 26 日に日本感染症学会は会員に向けて，AMR（薬剤耐性）に注意して，ガイドラインに従った代替薬を使用するよう通知している。

また，厚生労働省は 3 月 29 日付で事務連絡『セファゾンナトリウム注射用「日医工」が安定供給されるまでの対応について』を发出し，代替薬候補を示している。このなかで同社に供給再開へ努めること，同種同効品の製造販売業者に対して生産増強等を求めているが，この

時点で供給再開の時期について具体的な見通しは立っていないとしている。

参照：

セファゾンナトリウム注射用 0.25g/0.5g/1g/2g 製品供給に関するご案内

https://www.nichiiko.co.jp/medicine/files/o-cefazoli_01.pdf より引用

セファゾンナトリウム注射用「日医工」の安定供給に関するご質問に対する回答（2019 年 3 月 25 日現在の状況）

Q2 本剤が安定供給に支障をきたした理由は何ですか？

A2 昨年末ごろより入手した原薬に不溶性異物が混入した原薬ロットが増加し，1 月以降使用できない原薬ロットが急激に増えました。そのため本剤を製造することができず品切れをきたしました。

Q3 原薬への不溶性異物混入の原因は特定できているのか？

A3 原薬を製造する製造設備由来および資材の一部と考えています。

Q4 現在市場に出荷されている本剤は品質上問題ないのか？

A4 本剤は日本薬局方に準じて不溶性異物試験，また本剤の「規格及び試験方法」に準じて，合致した製品のみを出荷していますので，品質上問題ありません。

セファゾンナトリウム注射用製剤の供給に支障が出る可能性についての学会対応

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000498133.pdf> より引用

事務連絡 セファゾンナトリウム注射用「日医工」が安定供給されるまでの対応について（周知依頼）

このことについて，厚生労働省においては，日医工に対して早急な供給再開へ努めるよう求めるとともに，同種同効品の製造販売業者に対して上記を伝え，同製品の供給再開までの間の同種同効品の生産増強等について配慮を求めているところですが，供給再開の具体的な

時期は未だ見通せておらず、また今後、同製品の代替品と考えられる製品についても一時的に供給が不足する可能性があることがわかっています。

考察：

Q2 本剤が安定供給に支障をきたした理由は何ですか？

A2 昨年末ごろより入手した原薬に不溶性異物が混入した原薬ロットが増加し、1月以降

⇒

使用できない原薬ロットが急激に増えました。そのため本剤を製造することができず品切れをきたしました。

不溶性異物とは溶液に溶けていない異物のことで、この言葉“不溶性異物”は日本薬局方注射剤の不溶性異物試験から引用されています。

注射剤の異物には2つあり、“不溶性異物（目に見える異物）”と“不溶性微粒子（目に見えない小さな微粒子）”です。

日本薬局方より

6.06 注射剤の不溶性異物検査法

注射剤の不溶性異物検査法は、注射剤中の不溶性異物の有無を調べる検査法である。

1. 第1法

溶液、懸濁液又は乳濁液である注射剤、及び用時溶解又は用時懸濁して用いる注射剤の溶解液などはこの方法による。

容器の外部を清浄にし、白色光源の直下、2000～3750 lxの明るさの位置で、肉眼で白黒それぞれの色の背景において約5秒ずつ観察するとき、たやすく検出される不溶性異物を認めてはならない。ただし、プラスチック製水性注射剤容器を用いた注射剤にあっては、上部及び下部に白色光源を用いて8000～10000 lxの明るさの位置で、肉眼で観察するものとする。

なお、観察しにくい場合は適宜観察時間を延長するものとする。

2. 第2法（該当品は第2法が適用される）

用時溶解又は用時懸濁して用いる注射剤はこの方法によ

る。

容器の外部を清浄にし、異物が混入しないよう十分に注意して、添付された溶解液など若しくは注射用水を用いて溶解又は懸濁し、白色光源の直下、2000～3750 lxの明るさの位置で、肉眼で白黒それぞれの色の背景において約5秒ずつ観察するとき、明らかに認められる不溶性異物を含んではならない。なお、観察しにくい場合は適宜観察時間を延長するものとする。

6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法

目に見えない小さな微粒子の大きさと数を規定していません。

注射剤は一般にポアサイズ（異物や微生物を除去できる大きさ）0.22 μmのフィルターでろ過して製造しており、ろ過後は目視で確認される異物もなく、微生物も除去されています。

ろ過後または経年で不溶性異物が析出しているのではないのでしょうか？ろ過後の場合は、原薬を溶解時に室温より温度が上がっている場合があり、液が室温に戻ると異物が析出し不溶性異物になります。ただし、この場合は溶解時の温度を下げれば解決しますので、これが原因ではないと思われます。

多分、原薬の不純物が反応して溶解性が悪い化学物質が析出し、不溶性異物として認められたのだと推定します。

「原薬に不溶性異物が混入した原薬ロット」

よって、上記の言葉の使い方は適切ではありません。

正しく説明するなら、

「ろ過後に析出する不純物または不純物が反応して不溶性異物になる不純物が含まれている原薬ロット」

となります。

注射剤に析出した不溶性異物を集めて、同定すれば化学式と構造式がわかります。その物質が原薬にあれば、製造工程で原薬を除くことができます。一方、不純物が反応して不溶性異物になる場合は、化学式と構造式からその原因の不純物がわかります。不純物がわかれば、その不純物を除くための検討を行います。

4つ疑問があります。

1つ目；

Q4 現在市場に出荷されている本剤は品質上問題ないのか？

A4 本剤は日本薬局方に準じて不溶性異物試験、また本剤の「規格及び試験方法」に準じて、合致した製品のみを出荷していますので、品質上問題ありません。

⇒

フィルターでろ過しており、ろ過した時点では、A4と同じです。ではなぜ出荷できないロットとできるロットがあるのか？の疑問が生じます。一般論ですが、該当する不純物がまったく含まれていないロットはないと思われず。

もしまったく含まれていないロットがあれば、不純物が含まれているロットと含まれていないロットの違いを見れば（粗原料など）、原因がわかり対応がそれほど難しくありません。欠品を来しているのであるので、そのような違いはなく、100%不純物が含まれていないロットはないのではないかと想像します。

目で見て“明らかに認められる不溶性異物を含んではならない”の判断でされているのではないのでしょうか？

つまり、100%異物なしと100%異物ありではなく、0～100%の範疇でどこかで線をきられているのではないかと想像します。

2つ目

該当品は製品回収されていません。

「2018年末ごろから入手した原薬に不溶性異物が混入したロットが増加し、」

このことに気付くのは

- ・不溶性異物の苦情
- ・安定性モニタリングで不溶性異物を認めるのどちらかです。

つまり既に出荷している製品があり、そこに異物が認められているのではないのでしょうか？ 回収されていないとすると欠品を回避するためであり、今後出荷するのは不溶性異物が発生する可能性の低いロットを出荷されているのではないのでしょうか？

3つ目

経年で反応して不溶性異物なる不純物なら、これまでではなかった不純物になるので、それが不純物ガイドラインの新規不純物に該当しないかどうか。

2016年3月9日（水）PMDA 品質管理部

不適合となった事例 国内原薬製造所（化成品）[承認前調査]

・出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認してなかった。

4つ目

日医工さんの製品はジェネリックです。先発や他社のジェネリックがあるので、日医工さんの製品が欠品になっても困らないのではないのでしょうか？ なぜ当局までが関わっているのでしょうか？

<https://medical.nikkeibp.co.jp/inc/all/drugdic/compare/592f3ca6f8e6c335c3c4ec19f503e473.html>

セファゾリンナトリウム注射用薬一覧

注射剤の異物対策はハードルが高いですが、欠品を来したことは品質保証の取り組みが不十分だと言われても仕方がありません。QAは努力でなく結果が求められる部署です。

- ・品質問題で健康被害を来さないこと
 - ・品質問題で欠品を来さないこと
 - ・品質問題で製品回収を来さないこと
- の実践です。

どこまで検討が進んでいるのでしょうか？

- ・不溶性異物の同定（化学式、構造式）ができています。
- ・原薬の不純物のどのピークかわかっている。
- ・不純物の多いロットと少ないロットの違いが分かっている。
- ・多い少ないが粗原料か製造条件かわかっている。（粗原料からの由来と思われる）
- ・この問題が起きたときに何かに変更されているかの調査を行っている。
- ・粗原料由来の確認がされている。

・不純物を減らす方法が製造工程で行えるか検討をしている。

粗原料だと思われるので、その粗原料を精製することになる。

- ・注射剤の不溶性異物試験に関する知識と経験
 - ・化学物質の構造と反応
 - ・HPLCの分析
- などの知識を持っていないと対策は難しい。

それにしても、

“原薬に不溶性異物が混入した原薬ロット”

の文言の矛盾に気づかれていないのでは、解決に時間を要するのも仕方ないのかなとも思っていました。この矛盾に会社、当局は誰も気付かれないのでしょうか？

公開されている情報だけの判断なので、想像と違ってることがあるかと思います。こういう問題があると、自分も関わってみたいと思います。過去にこのような問題を多く解決して来ましたので……。

注射剤の不溶性異物は安定性のモニタリングで問題になると、ロット全体に問題が広がり全ロット製品回収ならびに物流在庫品出荷できなくなります。欠品は絶対に避けたい課題です。

注射剤の安定性モニタリングで不溶性異物での製品回収をさけるための基本的な知識を持っていたいものです。下記の情報はそれになると思いますので、ご参考まで記載しました。

筆者は日本薬局方の注射剤の製剤総則に注射剤の不溶性異物試験と不溶性微粒子試験が追記される前から注射剤の異物試験方法検討と異物低減を3年間専任で行った。

試験方法を確立し、注射剤を評価したところ、ほとんどの注射剤に異物問題があることがわかり、製造工程のメンバーと一緒に異物削減の改善に取り組んだ。アンプル製剤（溶液、凍結乾燥）、バイアル製剤（凍結乾燥、粉末充填）、輸液がそれぞれ剤型ならびに製造方法による異物問題を抱えていた。

その後、海外から注射剤を輸入する時、海外で製造する注射剤は100%異物問題を抱えていて、その改善も行った。

1. 不溶性異物の安定性モニタリングの注意点

(1) 設計時

不溶性異物の日本薬局方の試験は人が見る試験である。たやすく／明らかに認める異物は認めないとなっている。この大きさがいくらかは規定されていない。各社で規定することになる。人が行う試験であり、官能検査になる。注射剤の不溶性異物試験は人によるバラツキが大きく、十分なトレーニングを行いつつ認定制度を導入しないと、信頼できない試験になる。官能検査は試験のバリデーションがまさに人の認定になる。

治験薬の注射剤の不溶性異物検査員を生産の認定基準で判定したところ、全員が認定されなかった。認定基準に合格するまで訓練を行った。訓練を行う前の治験薬の検査員が全数選別した海外の注射剤の異物不良率は20%であったが、それを生産の基準で行うと50%の不良率であった。異物不良率を適切に判断する場合、認定されているか、どのような認定基準で行われているかを確認しないと、その不良率は不確かな結果になる。

製造時の異物の多くは設計由来よりも製造由来の異物である。設計由来と思われる安定試験での不溶性異物には下記があるのでその観点での確認が必要になる。

- ① 処方による異物
- ② ガラス容器と処方由来によるフレークス
- ③ 類縁物質、不純物などが反応し、不溶性異物を形成する異物

(2) 製造時

製造時においても、不溶性異物試験の検査者の認定は重要な課題になる。認定を行ったところ、ある検査者(A)は50~80 μ mの異物が含まれているアンプルを50%異物ありと指摘し、異物のないアンプルを50%異物ありと指摘していた。 α の誤りが50%であり、 β の誤りも50%だったことにな

る。この検査者は異物がまったく見えていないことになる。気泡を白ごみと区別することができていなかった。また 50～80 μm の異物は見えていなかった。

認定用サンプルに 30 μm の白異物を入れておいた。ある検査員 (B) は 2 回ともこの 30 μm の異物を検出した。かつ良品は 100% 異物なしと正しく (α の誤り 0%) 判定していた。

検査者 A も B も当時の注射剤の不溶性異物試験を行っている検査員であった。認定することで初めて違いがよくわかった。このように注射剤の不溶性異物試験は検査者によって大きく左右される試験方法である。そのため、訓練を良く行い、認定することが重要になる。

不溶性異物は製造で異物を管理する必要がある。異物混入原因を調査して対策することである。異物検査は 100% の検査ではないため、どうしても見逃しが生じる。そのため、最初の母不良率が大きいと残存不良率も大きいことになる。

検査 1 回後の残存不良率

母不良率	検出率 80% の場合	検出率 60% の場合
1%	0.2%	0.4%
2%	0.4%	0.8%
4%	0.8%	1.6%
8%	1.6%	3.2%

よって、不良率が通常より高い場合は、残存不良率も高い。参考品として保管している良品の中に不溶性異物を見逃している場合がある。不溶性異物の苦情が来て、参考品に問題ないか確認 (製品回収の通知で定められている) する。運悪く見逃した不溶性異物の異物が見つかり、参考品にもあったことになり、製品回収のリスクが高まる。そのためにも、良品中の不溶性異物の不良率をある一定以下にしておく努力が必要になる。例えば、不溶性異物の不良率が通常より高い場合は、再度全数検査をすることを SOP で規定しておくなどして良品中の、異物が含まれている不良品を減らすことである。

(3) 経年時

設計時の経年で発生する不溶性異物の検証を十分行っていると、経年で不溶性異物が新たに析出するリスクは低い。生産に移行した後で問題になるのは、変更時の評価が経年による不溶性異物の評価が不十分な場合である。実際に起きたケースを紹介する。このケースは原薬の出発物質を変更したことにより経年で不溶性異物が発生した。

① 不純物パターンの変化

原薬の銘柄追加や製造方法変更時は、不純物プロファイル (新規不純物や既知不純物増減) を確認する。ICH の基準では 1 日投与量によっても限度が異なるが、一般には 0.10% の新規不純物があるかを確認する。このケースは 0.01% の新規不純物が経年 (1～2 年前後) で不溶性異物になった。

② 製造時は問題なく、経年で問題に

出発物質を変更したために新規の不純物があった。0.01% の新規不純物は水に溶けにくい物質であった。しかし、原薬の量と注射剤の溶液量の関係で、この不純物は製造時には溶けていた濃度だった。よって、製造時に不溶性異物で問題ならなかった。ところが、経年 (1 年以降) でこの不純物が徐々に反応して 2 量体になった。この 2 量体はさらに水に溶け難い物質だったので、2 量体が不溶性異物として析出した。

③ 新規不純物と 2 量体の同定

経年で析出した異物を同定するにはある程度の量が必要になる。アンプルの異物を集めることはかなり大変なので、原薬から来ているのではないかと推論した。原薬を HPLC で評価すると新規不純物があったので、それを分取して同定した。その不純物が当初原因と推定した。しかし、経年で異物が析出するとの説明が弱いので疑問が残った。経年で析出した異物を取り出し IR を測定したところ、原薬から分取し同定したものと微妙に IR の指紋領域が異なっていた。そこで、アンプル内に析出した異物を集め、再度構造決定したところ、原薬から分取した新規不純物の 2 量体だっ

た。経年で新規不純物が2量体に化学変化を起こしていた。

④ 当初同定を間違えた理由

原薬から分取した不純物とアンプル内に析出した異物が、一致しているかの確認の抑えが抜けていた。つまり、PDCAのCheckの確認を怠っていた。

⑤ 問題を防ぐには

注射剤の原薬の銘柄追加や製造方法変更時は、安定性試験（加速、冷所、サイクル試験 & 長期）をできるだけ行うことが防止策になる。安定性試験の結果が出てから変更が望ましいが、それができない時は加速の3か月（45℃の過酷追加、冷所など追加）で評価することもある。

2. 不溶性微粒子の安定性モニタリングでの注意点

(1) 設計時

① フレークス

フレークスは容器の材質にガラスを使っている限り必ず付きまとう課題である。経年によりフレークスが発生する。フレークスは、ガラスの表面が浸食され、ガラス表面が薄く剥離し、溶液に出て光の関係でキラキラと光る溶液のpHが高いとガラス表面の浸食が早く進み、フレークスを発生しやすい。水だけを充填した溶解液でも、フレークスが発生することがある。バイアル瓶/アンプルの成形温度によって生じることがわかっている。

バイアル瓶/アンプルを成形している硝子会社での加工温度に依存する。昔は、硝子会社は生産スピードを考え、1,500℃前後で成形していた。Naの蒸発温度が1,400℃前後であるため、硝子に含まれているNaが蒸発し、直ぐに冷却しガラス内面に付着する。高温で成形されたバイアル瓶/アンプルは低温で成形されたものよりも、表面のNaが多いため、溶液のpHが高くなる。また、硝子の成分のNaだけが蒸発で飛ぶことにより、硝子の組成に変化が生じ、浸食されやすくなっている。成形する時の温度コントロール（1,400℃

以下）が重要になる。

経年でのフレークス発生の確認を目視検査で行うには、観察者にフレークスを事前によく説明し、フレークスの見本を見せて確認してもらうことが必要になる。何も指示をせずに観察すると見逃すことがある。フレークスは日本のガラスメーカーでは低温加工しており問題がないが、海外のガラスメーカーでは要注意であり、また注射剤のpHや添加剤の種類により、フレークスに注意が必要になる。

リン酸塩を含む溶液の場合、フレークスが発生し易い。リン酸塩はガラスの成分と反応して不溶性の塩を作り易く、リン酸塩が溶液に入っている時は注意が必要である。成分の安定性に影響しないなら他の塩に変更することがリスク低減になる。あるいは容器の材質をガラス以外、あるいはガラス表面に特殊なコーティングしている資材を選択することになる。

② 処方成分の添加剤の不純物が影響

注射剤の異物には、目視で見える異物を対象とした”不溶性異物試験”と小さな微粒子を対象とした”不溶微粒子試験”の二つがある。日本で問題になるのは不溶性異物で、それによる製品の回収が時々ある。不溶性微粒子でもユーザーから指摘があったケースを紹介する。

九州の大学病院の薬剤部の先生が、注射剤を10mmほどのメンブランフィルターでろ過する試験方法を実施されていた。それで行ったところ、多くの微粒子が捕集されたため、その大学病院と関連病院に新製品が納入されなかった。

その試験はその薬剤部だけで行われている試験で、そのような問題点は把握していなかった。すぐに、薬剤部を訪問し、試験方法を見せてもらい、追試を行った。同じようにフィルター上に多くの微粒子が捕集され、フィルターの色が灰色に変わった。顕微鏡で見ると多くの微粒子が捕集されていた。

製剤は無菌粉末充填製剤で、処方原薬と添加剤（アルギニン）の2種だけの注射剤であった。

そこで、海外の製造所を訪問して原因究明を行った。無菌原料は、それぞれを別々に溶解し、無菌ろ過後、水分を飛ばして得る。それを無菌環境／操作により、計量、仕込み、混合、バイアル瓶に無菌充填する。それぞれの無菌原料をサンプリングして別々に溶解後してフィルターを通したが、フィルター上に残る異物はなかった。ところが、混合して溶解したものをフィルターにろ過すると同様にフィルター上に異物が捕集された。この時点では製造段階からの混入の可能性は否定できなかった。

そこで試験室で受入れ試験で使った原薬を溶解しフィルターを通して水を飛ばした（異物を除去した）。同様にアルギニンについても行った。異物を除去した原薬とアルギニンを混合、溶解し、フィルターを通すと同じようにフィルター上に多くの異物が捕集された。このことから製造工程からの混入は否定された。

何故、異物のない原薬とアルギニンを混ぜて異物が生じるのか？ 原因がわからないが、一つ思いついたのが、原薬は酸性、アルギニンは塩基性アミノ酸なので、個々の原料をフィルターで無菌にした時と混合した時のpHが異なっていることが、何か問題を起こしているかもしれない。「仮説” pHが異なったことで、異物が出た”」だった。そこで、アルギニンを溶かしフィルターを通して水を飛ばして異物のないアルギニンを得た。それをもう一度溶かして、薄めた塩酸でpHを原薬を混合した時と同じにし、フィルターを通した。フィルター上には同じような異物が多く残っていた。同じことを、原薬で行った（水酸化ナトリウム液でpH調整）が、フィルター上には異物は残らなかった。アルギニンにpHが異なると析出する異物（不純物？）があったことがわかった。

偶然、アルギニンには、2社の銘柄があった。さっそく、2社の銘柄を確認したところ、異物が出たのが1社だけだった。もう一つのアルギニンには出なかった。異物が出た銘柄がコストも安く多く使われていた。改善と歯止めとして、異物

が出ない銘柄に限定した。原因究明が改善と歯止めにも繋がった。

いろいろな情報を集め、考え、仮説を立てる。その仮説が正しいかどうかを検証する。上手く行かない場合は、仮説が違っていることになり再度仮説を立てて行う。「仮説思考」内田和成著 この本は仮説を立てて仕事を進めることが問題解決を早めることを紹介している。

(2) 製造時

小さな異物が凝集することがあるため、不溶性微粒子が通常の範囲内であることをモニターしておくことが必要になる。

(3) 経年時

①アミノ酸輸液の経年品で微粒子が増加

バイアル観察機（下から1～2万Luxの光、高速回転）を用いて、アミノ酸輸液を目視観察したところ、下に溜まっていた微粒子が竜巻のように舞い上がった。チンダル現象（微小なものの光の散乱）により見えた。拡散するとバイアル観察機を用いても見えなくなった。バイアル観察機を用いないと目視ではこの竜巻現象を見ることはできなかった。顕微鏡法でろ過すると数 μm 以下の小さな微粒子であった。製造時にはなく、経年で増加していた。微粒子は有機物で、アミノ酸原料に含まれている不純物が経年で析出物になったのではないかと推論した。

不純物であればフィルターの種類を変えることで除けないか検討した。ろ過は二段フィルターであり、一段目のフィルターを幾つか種類の違うものに変更して検討したところ、ゼータ電位による吸着作用のあるフィルターでは、微粒子の経年での増加は抑えられた。

注射剤の経年での異物増加は設計時と変更時の確認が重要になる。無機的な原料では問題が少ないが有機化合物は思いもかけない不純物などがあるため、事前に予測することは難しい。そのため、そのリスクが考えられる

場合は実験室レベルでも良いので、試作して安定性試験（加速，苛酷，サイクル，長期など）を実施することである。