

第7章 注射剤製造における逸脱・変更管理とヒューマンエラー事例

第2節 逸脱・変更管理とヒューマンエラー事例

逸脱と変更管理は当局の査察でも重要視されて見られるところである。その対応が十分実施されているかが査察のポイントになっている。

逸脱；

逸脱が生じた時最初に考えることは、情報を集め、起きた逸脱の影響度を把握することがまず第一歩になる。病気に例えれば、以下の判断をする。

- ・直ぐに救急車を呼ぶのか
- ・自分で病院に行くのか
- ・明日病院に行くのか
- ・数日以内に行くのか
- ・市販の薬で様子をみるのか
- ・しばらく我慢するのか

逸脱の品質への大きさを確認する。その確認の視点は下記になる。

- 1) その逸脱が健康に影響するか
- 2) その逸脱がレギュレーション（製造販売承認書記載事項など）に反するか？
- 3) その逸脱の原因が該当ロット内だけか、他のロット、他の製品にも広がっているか？
- 4) 広がっている場合、その影響のあるロットのステータス（製造中、製品、物流在庫、出荷済など）は？
- 5) 逸脱の事象の程度はどの程度か？
- 6) その逸脱による製品の欠品は生じないか？
- 7) 欠品を生じない期間から、調査・検討にどの程度の余裕期間があるか？
- 8) 廃棄などの場合、そのコストはどの程度か？これは品質問題というよりも経営問題
即ち社としてどれだけの大きな問題になるか。

健康被害に影響するか、欠品を生じるかの視点からも考える。

緊急；

健康被害が生じる可能性があり、既にそれが既に出荷したロットにまで影響を及ぼしている。

急ぎ；

健康被害が生じる可能性はないが、薬事法での不良医薬品に該当する可能性があり既に出荷している。

余裕がある；

影響があるロットはまだ出荷していない（在庫を確認し、検討の余裕を考える）。

余裕があり&影響の少ない品質問題で広がりなどから手直しして供給（欠品リスク）がいつまでに必要か？

逸脱の処理の記録として、逸脱について下記のことが十分なデータで以って説明されているかが問われる。

ロット内、他のロット、他の製品への広がり確認

- ・ロット内のその個所の範囲だけに限定される。
- ・ロット内全体に広がっている。
- ・他のロットにも広がっている。
- ・同じライン、同じ原料を使っている他の製品に広がっていないか。

製品回収の場合、当局はその原因がそのロットだけに限定されていることの根拠を求めてくる。それが証明されなければ、他のロット、他の製品（同じライン、同じ原料など）まで広がって製品回収になる。その一つの事例が次の製品回収である。

医薬品回収（クラスⅡ） 平成 27 年 6 月 24 日

9 製品 約 15,000 箱

回収理由；

お客様から当該製品を使用した際に異物が入っていたとのご指摘を受け、該当品を分析調査したところ、製造工程でプラスチック片（ポリエチレン）が混入した可能性が高いことが判明いたしました。お客様の安全に万全を期すために、**同製造工程を経た製品**を自主回収致します。

該当ロットの処置の次に求められるのは、同じ逸脱が起きないようにするための歯止めである。そのためには逸脱が起きた原因究明を確実にを行い改善する。改善が難しい場合は、起きれば発見できるようにする。その原因が他のラインなどにも共通する事象であれば、他のラインへの水平展開を行う。

改善の実施は時間がかかるために逸脱管理で管理するとどうしても確実に実施できたかの確認が不十分になる。そのため、最近では改善が生じた場合は **CAPA（Corrective Action and Preventive Action；是正予防措置）**の仕組みに飛ばして管理している。改善が計画通りに進んでいるか、改善の実施率がいくらかなどを **KPI（Key Performance Indicator）**として管理することで改善の進行状況をいわゆる見える化（可視化）することが品質サイクル（Plan・Do・Check・Action）を回すことになる。

変更管理；

変更管理の提案があった場合、以下の観点で確認する。

1) 品質への影響があるかどうか

- ・品質への影響が考えられる場合はバリデーションが必要になる
- ・確認をどの程度まで行うか

- ・コンカレントのバリデーション
- ・PV（プロセスバリデーション）を実施
- ・PV品の加速試験を実施して評価
- ・PV品の加速試験に追加して長期安定性試験を実施して評価

PVを行った場合は、PV品が出荷できない場合もあり、その費用も必要になる。

2) レギュレーション（製造販売承認書の手当）の変更が必要かどうか

- ・軽微変更届
- ・一変申請

軽微変更届か一変申請事項のどちらか迷うケースがある。その時は正しく迷い（軽微変更届を一変申請事項と判断、一変申請事項を軽微変更届と判断しない）当局に確認するようにする。この制度は判断に迷うことが多く、当局の判断も内容によって異なるので、リスクを考えて事前に相談することが一番のリスクを下げる方法になる。

どこまで行うかにより、コストと変更に要する期間が異なる。石橋を叩いて渡るなら、PV 3ロットの廃棄が生じる。かつ長期安定性で3年を見たとすると変更はPV試作など入れると3年半後に変更することになる。大きな機会損失にもなる。視点を変えれば、ここに品質保証のやりがいが存在すると言っても過言ではない。そのためには知識だけでなく多くの失敗事例を知って、どこを確認するのが良いかの模擬体験を積み重ねることである。

品質トラブルは、3H（初めて、変更、久しぶり）の時に起きやすいと、日本科学技術連盟の講師の方に教えていただいた。過去の重大な品質トラブルを振り返ってみるとほとんどがこれに該当しており、二つが重なっていることがあった。重大な品質トラブルはこれに加えて、犯罪行為のHである。それを加えて4Hに注意する。犯罪行為とはルールを無視する。SOPを知っていながらSOPを無視するあるいはSOPと違うことを行うことである。犯罪行為は決して行わないことが重大な品質トラブルを避ける方法にもなる。

「なぜかミスをしなない人の思考法」 中尾政之著

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/indexframe.html> より

似ている失敗例を頭に入れておけば、7割のミスは事前に防げる。そのためには多くの事例を知っておくことである。

- ・失敗を予測・回避し、それを成功のために活かす人はどのような行動規範をもっているか。
- ・おごるな、隠すな、我が身を正せ。
- ・ミスをしなない人とは、失敗に動じることなく、正直に事態を分析し、ことが大きくなる前に次の一手を打つような人である

他社の逸脱事例や変更管理による品質トラブル事例はなかなか知ることができない。しかし、それを知ることにより、多くの製造所での有益な情報となり同じ過ちを犯さなくなる。

そのため、できるだけ実際の事例を紹介したい。

具体的な注射剤でのヒューマンエラー；

1) 計量エラー

計量作業は2人作業で1人が計量値を声で伝え、もう1人がその値を計量する。計量したらその値を声で伝え、もう1人が記録していた。実際に計量した値が指図と異なっていた。声で伝え、声で聞いて記録をしていたため、計量者が言った値を指図の値だと勘違いして、製造指図記録には指図通りの値を記録した。2人作業のため、記録者以外がダブルチェックにレ点を記入していた。また、製造指図記録書には計量した値のプリントアウトしたものを貼付していたが計量の値を記入する箇所の横に貼付せずに別の用紙に貼付していたが違いに気が付かなかった。計量した値が指図より低く、該当ロットは規格外となり廃棄になった。問題点は幾つかあげられる。

- ・間違いやすい声での確認を行う SOP になっていた。
- ・2人作業であるが、2人で一つの作業を行っていたので、ダブルチェックになっていなかった。
- ・ダブルチェックの時にプリントアウトした記録の確認が不十分だった。
- ・製造指図記録の計量値のダブルチェックの箇所とは別の用紙にプリントアウトした紙が貼付されており、ダブルチェック時に同時に確認できるレイアウトになっていなかった。

2. 滅菌器の部品交換が滅菌プログラムに影響し滅菌時間不足のエラー

滅菌器の部品をメーカーに変更して貰った。従来の滅菌ステップは、昇温スタート8分後に滅菌開始のプログラムとなっていた。部品を変更した際に、パラメータ設定に不備があり、加熱工程の制御時間（+8分）が短くなった。

製造工程の作業者は毎ロット滅菌チャートを点検し、滅菌の温度と時間は確認していたが、制御時間の+8分までは確認していなかった。以前は全て+8分が確認されていたが、人が変わって引き継がれていなかった。何故なら SOP では、滅菌の温度と時間だけが指図され、+8分の確認が抜けていた。また、品質保証部におけるレビューでは滅菌に重要な+8分までは確認していなかった。滅菌プログラムに対する認識不足、最初の SOP 作成時に重要な+8分を確認するようしていなかった。そのために人が変わったことにより漏れてしまった。このエラー発見できたのは、ベテランがその作業を行って発見した。ベテランは SOP になくても、その確認が重要だということを知っていて行っていた。

- ・重要な作業が SOP から抜けた。
- ・滅菌作業において何を確認することが重要かとのノウハウが継承されていなかった。

3. 充填工程でガラス瓶の破損時の作業エラー

ガラス瓶がラインを流れている場合に、滑りが悪く倒立してガラス瓶が割れることが起

きる。その時、強い衝撃で割れるためガラス片が遠くまで飛び、ガラス瓶に混入することがある。苦情で大きなガラス片が入ったのがあった。原因を調査したところ、ライン上でのガラス瓶が割れた時にガラス片が入っている可能性のある範囲までガラス瓶を廃棄しなかったためであった。SOP にはガラス瓶が破損した時は周辺のガラス瓶を回収することになっていたが、範囲までは明確になっていなかった。SOP にはラインの上のカバーがされていない範囲まで取り除くように記載されている必要があった。

ある会社で注射剤にガラス片が混入している苦情が 2 件発生したことにより、異物の混入原因がそのラインによるとのことで、ある一定期間内にそのラインで製造された製品の全ロットが製品回収になった。そのラインで製造していた他社の注射剤はガラス片混入の苦情はなかったが製品回収になった。

- ・ガラス瓶破損時のガラス瓶廃棄が SOP で明確になっていなかった。
- ・ガラス瓶が流れているライン上のカバーが十分されていなかった。

4. アンプルの計数管理のエラー

製造後の確認で、ラベルの貼付されたアンプルが見つかった。そのラベルに表記されたロットは前のロットであった。そこで前のロットのアンプル数とラベル数の計数管理記録を確認したとこと、収支に問題なかった。即ち、アンプルが 1 本不足、ラベルが 1 枚不足していたのに収支確認が問題ないとされていた。アンプルは充填された時点から 1 本単位まで計数管理をしていた。またラベルはロールラベルで裏にナンバーを印刷（バックナンバー印字）して 1 枚単位まで計数管理をしていた。普段からのやるべきことを正しく行うことがなおざりにされていた。

- ・普段の計数管理を確実に行う。

5. ラベル無しのアンプル確認不備のエラー

製品苦情でラベル無しのアンプルがあった。ラベル有無センサーがあり、ラベル無しが万が一発生しても取り除かれる機構になっていた。エラーはラベル無しのアンプルの取り扱いエラーであった。ヒューマンエラーを起こしやすい製造のシステムになっていた。

現場のラインを確認したところライン設計に問題があることがわかった。ラベルをきれいに貼付するためにラベルを貼付される段階でアンプルが定位置に来ているかをセンサーで確認していた。アンプルが定位置に来ていないと、アンプルにラベルを貼付せずに無ラベルのアンプルをその後、系外に排出していた。こういうケースは過去に時々あったとのことであった。つまり無ラベルのアンプルを製造していたことになる。ラインの設計をアンプルが定位置に来ていなくてもラベル貼付しその後に系外に排出する仕組みに変更した。また、このラインは不良品だとセンサーからの信号が入って、不良品として系外に排出していた。センサーが機能しなかった場合、不良品との信号が入らないため良品になる。そこでセンサーをネガティブなセンサーからポジティブなセンサーに切り替え、良品の信号がポジティ

ブセンサーから入った時に良品側に行くようにした。良品の信号が入らない場合は全て不良品側に行く。

- ・ライン設計をフェールセーフ機構に変更した。

- ・センサーは良品を検出して信号を伝える。万が一センサーが故障すると良品信号を出さないため、全て不良品になる。

- ・良品信号がだされた場合に、その製品を良品側に流す。良品信号がなければ全て不良品にする。

6. 不溶性異物試験の解釈のエラー

凍結乾燥製剤の不溶性異物試験は注意を要する試験方法である。つまり、水を入れて溶解後に異物があるかどうかを確認する。そのため、試験操作上で汚染させる場合がある。ゴム栓に針を刺して水を入れる場合、ゴム栓との接触でコアリングなどが液中に入り、それを異物と判断する場合がある。ゴム栓を外して水を入れる場合は注意深く、アルミキャップ、ゴム栓を外す作業が求められる。溶解する水も異物フリーの水であることの確認が必要である。

日本薬局方（JP）の不溶性異物試験は人が見て判断する試験である。検査員は教育訓練を受けて $50\mu\text{m}$ の異物が見えるようになる。その大きさまで見るにはかなりの教育訓練が必要になる。そこで、判断に迷った場合、異物の大きさを判断するためにろ過をして顕微鏡で観察して確認した方が正確だと判断した。バイアル瓶を開封し、フィルター上にろ過した異物を顕微鏡で観察し、 $50\mu\text{m}$ 以上あると判断して不適としていた。何度製造しても不溶性異物試験で不適になった。

- ・間違いは、JP の試験方法を理解していなかったためである。勝手に解釈して試験方法を変えていた。

- ・ろ過する場合は操作上での混入異物があることを理解していなかった。異物をろ過するには、非破壊の段階で実体顕微鏡で異物の大きさと形を計測し、ろ過してフィルター上に同じ異物を確認することが必須であるが、それを行っていなかった。

- ・補助としてろ過したことは、試験方法の変更になるのに試験方法の変更を GMP 上の手続きで行っていなかった。試験方法を代替試験方法への変更にはバリデーションが必要な認識も試験の補助だということで希薄になっていた。

7. 調製メースアップ時のヒューマンエラー

マニュアル仕込みの場合、移動式タンクを計量器に載せてメースアップを実施する。この際、最初の段階で計量器の風袋引きを実施するが、別の作業者が計量器の点検を実施していたことから調製作業者は既に風袋引きは実施したものと思い込み、表示を十分確認しないまま作業を継続した。その後、メースアップしたところ、いつもより若干数量が多いことに気がつき、移動式タンクを計量器から下ろしたところ、ゼロ表示にはなっていなかった。

- ・原因としては作業者の思い込みが一番ではあるが、作業指図にも不備があり、計量器で風袋引きをするという指図ではなく、移動式タンク重量値を記入するという指図であった。
- ・載せる前の計量器の値がゼロ表示になっていると思い込んでしまった。

8. 洗浄機 SIP 時のヒューマンエラー

洗浄機の洗浄配管内の定期的な SIP を実施する為、専用ホースの一端を洗浄針にセットし、もう一端はドレン側の配管に接続する。SIP 工程を開始したところ、いくら経っても温度が上昇しない為、接続を確認したところ、見た目には問題はなかったが、1 本 1 本接続を確認すると 1 本が直ぐに外れた。接続が不十分であったのが原因である。

- ・作業者の思い込みが大きい、きちんと接続されるとカチッと音が鳴ることの確認が不十分であった。
- ・それを確認するとの注意事項が SOP に明記されていなかった。

9. 高圧蒸気滅菌機 ローディングパターンでのヒューマンエラー

高圧蒸気滅菌機で滅菌する場合、すべてのパーツ類は積載方法が詳細に決められている。準備室で洗浄したパーツ類は専用の滅菌 BAG に収納され滅菌機内の決められた場所にセットされる。滅菌後に実際取り出してみるとあるパーツとあるパーツが逆に積載されていた。滅菌 BAG の表側にはパーツ類の名称が記載されているが、その名称も逆になっており、実際の中身と表示が違っていた。

- ・滅菌 BAG にパーツ類を入れた作業者と滅菌 BAG に表示をした作業者が異なっていた為に、内容物を十分確認しなかった事が原因である。

10. 製品回収につながった資材メーカーのヒューマンエラーとその対応エラー

各社の製品 Web より引用

(大きさ、色は全く同じで、キャップの天面には白い文字で製品名が印刷されていた)



左の製品 (A 製品フリップキャップを A) のフリップキャップ (オレンジ色のプラスチックキャップ) に右の製品 (B 製品のフリップキャップを B) のフリップキャップが混入した。そのフリップキャップメーカーでは同じ大きさの同じオレンジ色が 8 製品、その内キャップ面に白色文字印刷されているのが 4 製品製造していた。資材メーカーのエラーとその対応エラーは下記の項目であった。

- ・新人のミスがきっかけであり、上司にほうこくしなかった。新人への教育不足であった。

エラーを起こした時には報告するということがきちんと教えられていなかった。エラーが起きた時に報告することがいかに重要か。また報告すればエラーの責任は問われないが、報告しなかったら報告しなかった責任が問われる。

- ・ミスが起きやすい保管・表示（隣に保管、見本添付）

仕掛品を段ボール箱に入れてラベルで表示していた。わかりやすいようにと、ラベルの上に仕掛品を1個付けていた。AとBの仕掛品を隣通しに置いていたため、同じものだと勘違いして両方を作業室に持ち込んだ。似ているものは隣同士にしない。また保管場所を定めて置く。

- ・ミスを自分でカバー

途中で気が付いて自分でコンタミしたものを選別した。その作業はSOPにはなかった。SOPにない作業は行わない。

- ・全数検査で異種混入発見（第二のチャンス）

フリップキャップが流れているところを検査者が外観を確認していた。そこでAの中にBが混じっていることを発見し、上司に報告し異常報告がされた。ここでは仕組みと教育が機能した。

- ・異常報告書が完結せずに出荷（電話での指示）

記録がなかったため、責任者は記憶での説明であった。電話で指示したなら、いつ、誰に、何を指示したかを以上報告書に記載すればそれは記録になる。異常事務局は以上報告書を完結させていなかった。このケースは新人のミスではなく、責任者の判断ミスであり、普段からの異常時の対応のやるべきことをやっていなかったために起きた事象である。フォローとしてこの製造所の全社員（幹部も含め）の前で、「このケースは新人のミスではなく、責任者がやるべきことを普段からやっていなかったミスである」ことを1時間の講演で話をした。

11. 不溶性微粒子の増加を引き起こした原料（添加剤）銘柄追加時の確認不備のエラー

注射剤の粉末充填品をろ過したらフィルターに多くの異物（大学病院薬剤部からの苦情）が見つかったため、その大学病院並びに関連病院にこの新製品が納入されなかった。早急な原因究明と対策が求められた。このようなケースでは3ゲン、5ゲンの実践になる。まずは大学病院の薬剤部で行っている試験を確認し、自ら実施してみることである。次はこの製剤を製造している製造所（海外）に行って原因究明を行うことになる。

大学病院の薬剤部を訪問し、実際の試験方法を見せて貰い、その方法で自ら評価したところ、指摘通りの結果を得た。その試験は独自の試験であり、そのようは評価は行っていなかったため、その事象に初めて気づいた。製剤は無菌粉末充填製剤で、原薬とアルギニン（添加剤）の2種だけの注射剤であった。

二つの目5ゲンの実施で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

に溶解し、無菌ろ過後、水分を飛ばして得ていた。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していた。それぞれの無菌原料をサンプリングして別々に溶解後フィルターを通して、フィルター上に残る異物はなかった。ところが、混合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。この時点では製造工程からの混入の可能性も否定できなかった。

そこで試験室で製造工程を再現することにした。試験室で QC が持っている原薬を溶解しフィルターを通して水を飛ばした（異物は除去された）。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に異物が捕集された。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？このように原因がわからない時は仮説を立てそれを検証することにより、原因究明を早くできる場合がある。そこで思いついた仮説は以下の内容であった。

「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 が異なっていた。“pH が異なったことで、異物が出た”」
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 を原薬と混合した時と同じにして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残っていた。同じことを、原薬で行ったが、フィルター上には異物は残らなかった。アルギニンに pH 依存性の不溶性の異物があつたことがわかった。

偶然、アルギニンには 2 社の銘柄があつた。さっそく、2 社の銘柄を確認した。異物が出たのは 1 社だけだった。当初は異物でないアルギニンを使っていた。その後、コストの低いアルギニンを追加したが、ここまでの評価を行っていなかった。コストが低いアルギニンに切り替えて製造を行っていた。

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。

- ・ 3 ゲン/5 ゲンを実践する。
- ・ 仮説を立てて検証する。

「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近道であることを紹介している。

12. 製品回収を引き起こしたラボエラー（ラボエラーに気づかなかった）

凍結乾燥製剤 A の製品回収（2005 年）。

- ・ 原薬力価が通常より高かった $1,036 \mu\text{g}$

通常 $950 \mu\text{g} \sim 980 \mu\text{g}$ 規格値は $900 \mu\text{g}$ 以上で上限はなかった。

当時は OOT 管理がなく、過去のデータと比較しなかった。比較していれば、この値が異

常値の可能性がわかった。

- 工場内での試験サイトの変更が重なった

抗生物質だったのでそれまでは微生物グループが微生物の発育阻止濃度を試験していた。合成の化学品であり、HPLCでの試験への一変申請を行っていて承認が下りたことから理化学グループに試験が移管された。それまでは微生物グループがHPLCの試験も行ってデータの蓄積を行っていた。同じ品質管理部内の試験移管とのことでサイトバリデーション行わなかった。そのため、理化学グループでは初めての試験だった。ただ、HPLCの試験は他の製品でよく使っており、試験技術の移管は必要ないと判断した。ところが、標準品が難溶性だったために十分溶解させずにHPLCを実施したため試料含量が高くてた。微生物グループでは難溶性を把握しており、試験SOPにはない超音波で溶解させていた。

- 原薬メーカーとの試験成績書と値の齟齬に気づかず

CoAの確認は試験項目に入っていた。ところが、CoAの有無だけを確認しており、試験結果内容まで比較していなかった。当初、CoAの確認を導入した時は、試験結果内容を確認して原薬メーカーの値と齟齬がないかを確認していたが、人が変わることによってその本来のCoA確認の目的が引き継がれずに、CoAの有無だけという形だけが引き継がれた。

- 受託先の責任者から、品質管理責任者に電話で確認（通常より高いが問題ないか？）

受託先の責任者は今回の原薬の値が通常より高かったので、おかしいと思い、電話で窓口の委託元の品質管理の責任者に「今回のロットの含量値が高いが問題ないか？」と尋ねた。委託元の責任者はどう返答したか記憶になかったが、電話をした受託先の責任者は覚えていた。「問題ない」との返答であった。

CRM (Cockpit Resource Management)

「ジャンボ機長の状況判断 ―失敗しない決断と行動―」 坂井優基著

CRM 訓練で強調されること

- (1) 機長は、まわりの人間が気づいたことや思ったことを言い出しやすい雰囲気をつくる。
- (2) 機長以外の乗員は、何かに気づいたときや少しでもおかしいと思ったときには必ず明確に口に出す。
- (3) 機長は、誰かが何かを言い出したらそれについて考える。

ジャンボジェット機のミスは墜落に繋がるので、おかしいと思ったら、無駄でもよいから確認する。特に、副機長がおかしいと思ったことは言わないと、機長も勘違いをするので危ない。

受託元の責任者が電話で直ぐに問題ないと言わずに、「ご連絡ありがとうございます。調査して折り返し連絡します」との判断が何故できなかったのかと悔やまれる事例であった。

- 試験者やリーダーはこの原薬が換算仕込原薬と知らなかった

換算仕込みだと試験結果の値を使って仕込み量を増減させる。つまり品質に大きく影響する試験結果であったが、標準品&試料とも n=1 で試験しており、試験バラツキにより逆

に品質を不安定にしていた。

このラボエラーが原因で製品回収に繋がった。そこでこのケースの対策として以下を実施した。

- ・ OOT の導入

- ・ 規格幅より内側に管理値を設定
- ・ COA と受入試験結果の差が* %以上あれば OOT

- ・ 換算原料の試験は n 数は複数（標準品含め）

- ・ 試験者の認定制の導入（それまでは認定制が導入されていなかった）

機器での認定と試験項目の認定のマトリックスでの認定とした。

- ・ 品目ごとのノウハウ集（研修用）作成

- ・ 注意事項記載
- ・ 過去の重大な逸脱/苦情を記載
- ・ 研究部門からの重要な引継ぎ事項記載

13. 経年での不溶性異物発生を引き起こした原薬の出発物質変更時の確認不十分なエラー

注射剤の異物は、製造時に問題がなくても経年で問題になることがある。このケースは原薬の出発物質を変更したことによる経年での不溶性異物が発生した事例である。

原薬の銘柄追加や製造方法変更時は、不純物のプロファイルを確認することが定められている。ICH の基準では1日投与量によっても限度が異なるが、多くは 0.10%以上の新規不純物があるかを確認する。それ以下であれば構造決定も安全性の評価も不要になっている。そのため、新規不純物が 0.10%以上かどうかが問題になり、以上であれば 0.10%未満になるように製造方法の改善などを行う。このケースは 0.10%より低い 0.01%の新規不純物が問題となり、経年（1～2年前後）で不溶性異物になった。

原薬の出発物質を変更したとの変更提案が原薬メーカーからあった。0.10%以上の新規不純物はなく他も問題がなかったので変更を了承した。変更後、製造時は問題なかったが、経年1～2年時に不溶性異物が見つかった。原因を究明するためにその不溶性異物を同定することになり、研究部門に依頼した。不溶性異物のごくわずかであるため、研究部門は変更ロットの原薬に注目した。0.01%であったが新規不純物が見つかった。それを HPLC で分取して同定を行った。新規不純物は水に溶けにくい物質であったが、原薬の不純物量と注射剤の溶液量の関係で、この不純物は製造初期には溶ける濃度だった。よって、製造時に不溶性異物で問題にならなかった。この不純物が他のガラスなどの成分と一緒に不溶性異物になったと推定した。

この経年の異物が経年で不溶性異物になることの説明が弱かった。そこで、アンプル中の不溶性異物を取り出し、X線マイクロアナライザーと顕微 IR で分析した。X線マイクロアナライザーからは無機成分は認められなかった。顕微 IR の赤外吸収スペクトルは、研究部門が原薬から分取した不純物の赤外吸収スペクトルとほぼ一致していたが、IR の 650～

1300cm⁻¹ の領域（指紋領域）が微妙に異なっていた。学生時代に指紋領域が異なっていると違う化合物の可能性が高いと学んでいたのも、研究部門に実際の異物と同定したものは異なるのではないかと質問した。当初は研究部門は指紋領域が異なることは結晶形が異なるとあるのでと返答していたが、おかしいと考えて、アンプル中の不溶性異物を再度同定したところ、原薬に 0.01%含まれていた新規不純物が反応して 2 量体になった物質であることがわかった。反応部位がエステル結合になり、極性の低下と分子量がほぼ倍になったことにより、さらに難溶性になり不溶性異物になった。この説明は原理・原則の観点からも納得性が高かった。研究部門が同定ミスをしたのは、Plan-Do-Check-Action の品質サイクルの Check、分取した不純物とアンプル中にある不溶性異物の確認をしなかったためであった。

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&長期）をできるだけ行うことが防止策になる。加速&長期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（4 5℃の過酷追加の場合も）で評価することもある。また、溶解性の問題がある場合は、サイクル試験（5℃⇒40℃⇒5℃⇒40℃など）を加速試験に追加しておく。

14. 資材メーカー（菅瓶）の製造ライン変更による不溶性異物発生エラー

菅瓶メーカーが成型後の徐冷炉の材質をレンガからグラスファイバー (GF) に変更した。ちょうどその頃、その菅瓶を使っている凍結乾燥製剤の不溶性異物削減のために生産実験を行った。薬液の代わりに水を充填し不溶性異物のない製品が製造できるを確認することにした。菅瓶の洗浄前、洗浄後、トンネル滅菌入れる前、トンネル滅菌後、菅瓶の保管台車の保管時、充填機の充填前、水充填後、凍結乾燥機に入れる前、凍結乾燥機に入れた時、凍結乾燥後、取り出した時、ゴム栓打栓前、ゴム栓打栓後、アルミ巻き締め後と経時的にサンプリングして不溶性異物を確認した。

菅瓶洗浄前は GF や繊維など多くの異物があった。洗浄後は異物はなかった。凍結乾燥機に入れる前も異物はなかった。凍結乾燥後に GF が見つかった。

凍結乾燥機で混入したとの判断で、凍結乾燥機に使われている素材をいろいろ検証したが、同じ成分のものはなく、また、凍結乾燥機からそのような異物がでるところがなかった。

洗浄前の菅瓶には含まれているが、洗浄後の菅瓶には含まれていない。そこで仮説を立てて検証することにした。

仮説；

ガラス内面にくっ付いている GF は超音波洗浄とジェット洗浄では落ちないほど強くくっ付いているが、水が凍る時の体膨張率でガラス内面にくっ付いている GF を剥がしたのではないかと。

実験結果；

菅瓶を試験用の超音波洗浄でよく洗浄した後、水を入れ冷凍庫で凍らせた後、氷を溶かして確認したところ、GF が見つかった。

菅瓶メーカーの GF と一致；

ガラス瓶を成形している硝子会社で同じ GF を使っていないか調査したところ、成形後に冷却する徐冷炉の断熱材に同じ GF が使われていた。X 線マイクロアナライザーによる成分比率が一致した。その GF の性質を調べると、軟化温度が 1,300℃であった。ちょうど、ガラス管（成形前）を 1,500℃前後で加工しており、徐冷炉にはいる時が、1,300℃を上回っていた。そのために、ガラス瓶の表面がまだ軟化している状態の時に、舞っていた軟化点が 1,300℃の GF も表面が少し溶けていたため、お互いが溶けた状態で融着した。この融着はかなりの力であり、超音波洗浄やジェット洗浄では剥がすことができなかった。成形工程の徐冷炉の断熱材が原因であることがわかった。

対策とその確認；

徐冷炉の GF を軟化点の高い GF に変更し、かつ GF の周りを雨天レスで囲ったことにより、凍結乾燥後の GF は大幅に減った。菅瓶ガラス瓶を受け入れ時に全ロットについて、ガラス瓶に融着しているかを確認する受け入れ試験を設定し効果の確認を行った。ところが、暫くすると増えて来た。再度菅瓶メーカーに行き成形現場を確認した。金属とガラスとの接触を和らげるために断熱テープを使っていた。この断熱テープを持ち帰り分析したところ、同じ材質の GF だった。断熱テープの軟化点も同じく低いものだった。それを別のものに切り替えたところ、GF の融着は完全に無くなった。

異物対策で重要なこと；

- ・評価方法を確立する。客観性、再現性のある官能検査を確立する。観察者のトレーニング、評価を行う。
- ・問題ある異物を取り出しその分析をする。ろ過する時に異物を見失うことがあるので、異物を捕集する場合は、実態顕微鏡で製品の中の異物を外から見て、大きさと形状を記録する。ろ過をして、同じ異物を見つける。
- ・現場を確認する(3 ゲン、5 ゲン)。
- ・PDCA で結果を評価する。

以上