

第8章 注射剤における異物検査方法・基準設定及び抜取検査基準 20～25 枚

第1節 注射剤の異物検査～不溶性異物・不溶性微粒子・同定方法～

1. 不溶性異物試験

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。その試験の基本になっているのは日本薬局方の不溶性異物試験である。3局のハーモナイズに伴い、17局（2016年4月施行）では、従来の不溶性異物試験に対して、照度が高くなったことと、観察に時間が加えられた。

従来の明るさは1,000Luxであった。これは実際の不溶性異物試験を行う場合、少し照度不足があり、従来からも17局の明るさで行っていた施設は多かつたのではないだろうか。

時間に黒い背景と白い背景でそれぞれ5秒の観察時間が明記された。異物の検出力は時間に比例するので、このトータル10秒だと、検出できる異物の大きさは100～200 μm 以上になるものと思われる。ただし、日局の注射剤不溶性異物試験に時間が規定されたからといって、医療現場での注射剤の異物の発見が従来より緩くなることは考え難い。従来と同じように異物に対しての苦情があるものと思われる。

2) 日本薬局方の不溶性異物試験

第1法；溶液である注射剤及び用時溶解して用いる注射剤の溶剤はこの方法による

白色光源の直下，2000～3750lx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8000～10000lx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。

第2法；用時溶解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，2000～3750lx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。

（第1法）澄明で、たやすく検出される

（第2法）澄明で、明らかに認められる

この差の違いは各社で判断することになる。一般的には明らかに認められる異物の方が大きいと解釈されている。それは、溶液であれば、全数異物検査を行うことにより、不良品を除くことができるが、用時溶解して用いる注射剤では試験に不適合の場合は、全数選別し

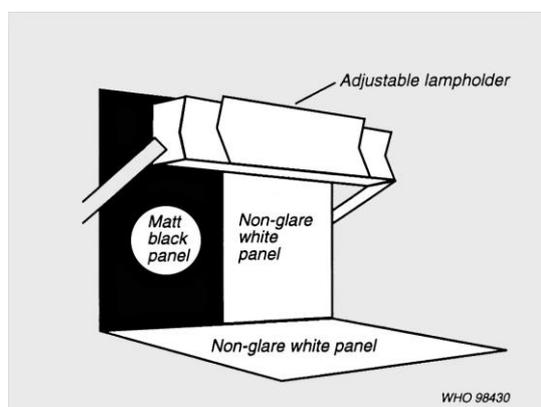
て異物が入っている製品を除去できない。破壊試験で溶解して初めてその製品が適か不適かがわかるためである。そのため、そのために製品が適合せず、出荷できないリスクをある一定の確率以下にしたいとの考えである。また、破壊試験であるため、試験操作中に異物汚染させ、そのために試験が適合しない場合も否定できないため、“明らか”との言葉で、そのリスクを各社ご判断してくださいとのことである。

3) 溶液である注射剤及び用時溶解して用いる注射剤の溶剤の不溶性異物試験

Visible Particles: Regulatory and Compendial Requirements

John G. Shabushnig, Ph.D. Insight Pharma Consulting, LLC June 2014

<http://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/ireland/visible-particles---regulatory-and-compendial-requirements.pdf?sfvrsn=6> より



海外の報告であるが、外観の検査装置は日本も同じようなものである。このような装置を使って、不溶性異物試験を行う。異物が見えた場合、不適としているところもあるが、それでは検査の検出レベルによって試験結果が左右されるため、多くの製造所では限度見本を設定してそれと比較して判定を行っている。

4) 用時溶解する注射剤（凍結乾燥/粉末充填製剤）の不溶性異物試験

用時溶解剤はそのままの状態での外観検査で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ることができるので、製造工程の外観検査ではその観点で全数検査を行い、少しでも異物混入リスクを下げることになる。日局の試験は溶解して行うため、その方法は異物汚染をできるだけ少なくする方法が求められる。

(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ー（ $0.45\mu\text{m}$ よりポアサイズの小さいフィルター）を付け、十

分フィルター、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。フィルターを通して水は異物がないことを確認する。またはバリデーションにより、どれだけ洗浄すれば異物がなくなるかを確認しておく。

シリンジの先にフィルターを付けずに行う場合は、異物フリーの水を作成し、それによくシリンジ並びに注射筒を洗浄して異物がないことを確認してから使用する。

針刺しで行う場合は、ゴム栓からのコアリングが発生するリスクがある。大きなコアリングであれば、異物はモコモコしておりコアリングだと見ただけでわかるが、小さいゴム栓屑は元々入っていた異物との区別は難しい場合がある。

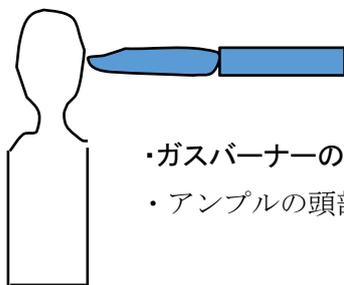
・ゴム栓を外す方法

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、フィルターを通した水を入れて溶解する。この方法は注意深く行えば、試験操作での異物の混入を避けることができる。著者が試験方法を作成した時は、針刺し法ではなく、ゴム栓を外す方法を採用した。

・凍結乾燥/粉末製品（アンプル）の溶解（ホールバーニング）

次の操作で行う。

- ・アンプルの外側を異物フリーの水で洗浄する。



- ・ガスバーナー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個所はガラスが熔け小さな穴が開く。
- ・その穴からフィルターを通した水を入れて溶解する。

この方法を行うには異物汚染をさせないとのバリデーションが必要になる。

アンプルの凍結乾燥製剤の50本ほど、この方法で不溶性異物試験を実施した。その結果、50本とも異物が見つからなかった。①製造の異物を入れない技術だけでなく、②試験方法で異物汚染をさせていないの両面が証明された。

5) 製造での全数外観検査（人による方法）

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。海外からの製品だったので、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。

6) 製造で全数外観検査（機械で行う方法）

・全自動全数外観検査

現在では人が検出できる能力より、機械で検出できる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。

機械ではどの程度の異物が検出できるかのバリデーションが必要になる。このバリデーションに使用するサンプルは工程で見つかった異物の中から選ぶ場合と標準粒子を使ってサンプルを作成する場合とがある。それについては標準見本作成の項で述べる。

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。繊維は人が見つけやすい異物であるが、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。浮いている異物を見るための液面検査装置が付いている検査機もあるが、溶液中に比べ検出力は低い。

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。

・装置の力を借りて行う検査

最終的には人が判断するので官能検査になる。拡大鏡や観察機を用いて検査を行う。

・拡大鏡使用：

人が目視で見るときに拡大鏡を使用して異物を見る。2～5倍程度の拡大鏡を使用することにより、異物の検出力を上げている。

・観察機使用：

観察機は底から強い光を当て、回転させる機構からなっている。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 $50\mu\text{m}$ 以上と言

われているが、観察機では $5\mu\text{m}\sim 10\mu\text{m}$ 以上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。

なお、この観察機を用いて、日局の不溶性異物試験としている製造所もある。代替試験のバリデーションにより評価しておく。異物が見つかった時は限度見本と比較し判定することになる。

7) 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。どのような大きさ・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。著者の経験では、 $50\mu\text{m}$ のラテックスの標準粒子であれば、実際の工程で混入する異物の $80\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ （異物の長径）と同じくらいの検出感度であった。

日々の機械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ためバラツキやすいので、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。

8) 異物検出の確率と母不良率との関係

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%

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、異物不良が高いために、医療機関で異物が発見される確率が高くなる。そのため、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。

検出率	検査後の異物の本数推移				
	10%	30%	50%	70%	90%
異物の大きさ	極小	微	小	中	大
異物の本数	10	10	10	10	10
検査機 1 回後の本数	9	7	5	3	1
検査機 2 回後の本数	8.1	4.9	2.5	0.9	0.1
異物の本数	20	20	20	20	20
検査機 1 回後の本数	18	14	10	6	2
検査機 2 回後の本数	16.2	9.8	5	1.8	0.2

異物の検出は、異物が大きくなると検出されやすくなる正の相関がある。異物が倍含まれていると仮定すると、2回検査を行ってようやく、残存する異物の本数は微～中で同じ程度になる。

9) 注射剤不溶性異物の限度見本の設定

限度見本には用い方により下記の3つがある。

- ・ 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

ロットをできるだけ助ける発想であれば、限度内見本として設定することになる。

10) 標準サンプルの作成

(1) 標準粒子を使う場合

- ・ 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。
 - ・ 同じ長径の工程で見つかった不良品の異物より、標準粒子は体積が大きく検出されやすい。

- ・作成方法
 - ・標準粒子を無塵水（異物のない水/0.45 μm 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）無塵衣（長繊維使用）の繊維を使う場合

- ・無塵衣の繊維を使う理由
 - ・製造工程のラインを清掃する時に無塵衣を使用する。その時の繊維くずが製品に混入するリスクがある。
 - ・無塵衣の繊維は浮いている場合もあるが、液中に漂っている場合もある。
- ・作成方法
 - ・無塵衣を200 μm ～500 μm になるように切断する。
 - ・切断した繊維を無塵水（異物のない水/0.45 μm 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。
 - ・アンプル内に繊維が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。

（3）実際の不良品から作成する場合

- ・実際の不良品の異物の特徴
 - ・実際の不良品なので、どのような異物が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。すなわち異物は長径だけでなく短径や形状によって見え方が異なる。
- ・作成方法
 - ・工程の不良品の中から、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目視により見つける。この場合、目視での確認は時間を要するため、観察機などの補助装置があると見つけやすい。
 - ・実体顕微鏡で非破壊の状態で見物の形状と大きさを測定する。この方法はノウハウがあり、そのノウハウを修得するには最初は1本のアンプル中の異物を実体顕微鏡で計測するのに2～3時間かかった。計測を増やして行くと、1本あたり5分ほどで計測することができるようになった。
 - ・繊維、ガラス、金属、有色異物、白色異物などの異物を長径40 μm ～500 μm まで大きさを揃える。繊維は200～500 μm でそれ以外の異物は40 μm ～200 μm とする。この大きさは製剤の異物限度の関係で定める。
 - ・限度見本を作成する場合は、大きさのイメージがバラツカないものを選択する。その選択方法次のように行う。50 μm の限度見本を作成する場合。

- ・長径 $50\mu\text{m}$ の異物が含まれているものを幾つか見つける
- ・それを A,B,C,D,E とした場合、検査者①~⑤人が A~E を小さい順に並べる。
- ・検査者に順番がバラツキているものは避け、バラツキが少ない異物の入っている不良品を標準とする。人により感じる大きさが異なるものは除外する。

11) 非破壊による異物のサイズ/形状測定

実体顕微鏡は被写界深度（焦点が合う範囲）がある程度あるため、溶液中の異物に焦点を合わせられる。

- ・方法；
 - ・1mm 方眼紙をアンプルの下に敷く。接眼レンズにスケールを入れ、方眼紙の 1mm との齟齬を確認しておく。
 - ・アンプルバイアルを固定する台を作る。その台は顕微鏡で見る範囲は空いている。
 - ・アンプルバイアルを台の上に置き、焦点を液中に合わせる。
 - ・液を揺らすことにより、異物が動く。その動いている異物を見つける。
 - ・最初は倍率は 20 倍くらいにし、異物が見つければ 100 倍くらいまで拡大する。形状を写し、長さを長径と短径を測定する。異物の種類、色なども記載する。
 - ・それで計測した異物をろ過する。フィルター上に捕捉した異物で計測した異物を見つけ、計測した値がどの程度の誤差を持っているかを確認する。実際に行ったところ 10%以内であった。

12) 異物の同定方法

容器中の異物の同定する場合、単純にフィルターにろ過する場合があるが、それはとてもリスクを持った方法である。目的とした異物ではなく、違う異物（操作中からの汚染も含め）を取り出してしまう場合が多くある。

異物を同定するのであれば、非破壊の段階で、実体顕微鏡で異物の大きさと形状を確認する。フィルターにろ過後、顕微鏡で同じ大きさの異物を探して、非破壊時のものと同じものを見つけなければならない。

異物の同定を行う場合は一つの異物だけでなく、できれば 3~5 つほど代表する異物を同定することがよい。

(1) 赤外顕微鏡 FTIR による測定

$50\mu\text{m}$ 以下の異物であれば、FT-IR の顕微拡散反射で IR を測定可能である。有機物であれば赤外吸収スペクトルの情報が得られる。

実際の例として、注射剤アンプルの経年で析出した異物を捕捉して測定した。原薬の出發物質変更による 0.01% の新規不純物が経年により、反応して二量体になり析出していた。原薬に含まれていた新規不純物は溶解しにくい物質であったが、溶液量と不純物量の関係から製造時は溶解していた。経年により、極性のある反応部位が反応し二量体になっ

たことからさらに極性が低下、分子量がほぼ2倍になり、溶解性がさらに低下したために、結晶が析出して不溶性異物となった。

(2) 電子顕微鏡 X線マイクロアナライザーによる同定

電子顕微鏡に付けた X線マイクロアナライザー (エネルギー分散) で異物の元素の同定 (昔は無機だけ、今は C も) ができる。電子線を物質に当てると、特性 X線が放射される。そのエネルギーは元素によって異なるために同時に定性ができる。

測定するためのカーボン台に異物を移し替えること、台の上で異物が動かないことがキーになる。カーボン台 (電子顕微鏡の異物を乗せる台) には両面テープを貼り付ける。実体顕微鏡下で、23G位の注射針で異物を移し替える。針の金属に異物は付着しないので、両面テープの粘着部分を針でこする。そうするとわずかに粘着成分が移行し、針に異物を付けることができる。

非破壊段階で実体顕微鏡で異物の計測&形状を確認し、その後同じ異物を電子顕微鏡 X線マイクロアナライザーの試料台に乗せる。電子顕微鏡なので形状を確認することができ、目的とした異物の同定ができる。

実際の例として、錠剤の金属異物の同定を行った。分析するとステンレスのピークが出て来た。ところが異物のいろいろな箇所電子線を当てていたところ、Crが多い箇所があった。分析方法には点分析と面分析がある。点分析とは電子線を当てた箇所の特性 X線を検出する。面分析は一定の範囲をスキャンしてその面の成分の特性 X線を検出する。この面分析において、元素を特定してその元素が多い箇所を確認 (マッピング) することができる。Crのマッピングを行ったところ、Crだけの箇所があった。一方、別のところはステンレス (Fe,Cr,Ni) のピークが検出された。この結果を製剤部にフィードバックしたところ、この金属の異物は打錠機の杵と臼の一部だと教えて貰った。杵と臼はステンレスでできているが表面はCrコーティングを行っていた。

注射剤の異物の例として、凍結乾燥製剤の異物を X線マイクロアナライザーで同定し、原因究明を行うことができた。

ある製造所の凍結乾燥製剤に、棒状の繊維が何個か見つかった。それを取り出し、X線マイクロアナライザーで評価したところガラス成分だった。つまりグラスファイバー (GF) であった。そこで、その製品に水を充填して各段階からサンプリングして評価した。

- ・洗浄前のガラス瓶には同じ GF が多く入っていた。
- ・ガラス瓶の超音波&ジェット洗浄後のバイアル瓶には入っていなかった。
- ・薬液を充填したバイアル瓶には含まれていなかった。
- ・凍結乾燥機のチャンバーに入れた段階のバイアル瓶には含まれていなかった。
- ・凍結乾燥後のチャンバーから取り出したバイアル瓶には、GF がたくさん見つかった。

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。同じグラスファイバーであってもガラス成分の組成比が違っていた。電子顕微鏡 X線

マイクロアナライザー（エネルギー分散）は定性に強みを持っているが、ステンレスやガラス成分のだいたいの組成比がわかる。なお定量するのであれば、波長分散型蛍光 X 線分析装置がある。

洗浄済みガラス瓶には含まれていない。洗浄前のガラス瓶には含まれている。超音波洗浄&ジェット洗浄では落ちなかったのではないかと落ちなかった GF がなぜ凍結乾燥後に出て来たのかを検証することにした。そこで仮説を立てて検証した。

仮説；

バイアル瓶には GF が疑似融着していて、超音波洗浄&ジェット洗浄では落ちなかったが、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；

ガラス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 がたくさん見つかった。

結論；

GF は超音波洗浄&ジェット洗浄では落ちずに、凍結乾燥後に剥がれ不溶性異物になっているとの仮説が証明された。

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。最近、レンガから GF の断熱材に変更したとのことであった。その GF の性質を調べると、軟化温度が 1,300°C であった。ちょうど、ガラス管（成形前）を 1,500°C 前後で加工しており、徐冷炉にはいる時が、1,300°C 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°C 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。この GF を X 線マイクロアナライザーで分析したところ、同じ組成の GF であった。GF の断熱材をステンレスで覆うことにより解決した。

2. 不溶性微粒子試験法

本試験法は、三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である。

注射剤(輸液剤を含む)の不溶性微粒子とは、これら製剤中に意図することなく混入した、気泡ではない容易に動く外来性、不溶性の微粒子である。不溶性微粒子を測定する方法は 2 種あり、第 1 法(光遮蔽粒子計数法)又は第 2 法(顕微鏡粒子計数法)で試験する。第 1 法での試験を優先するが、場合によってはまず第 1 法で試験し、次に第 2 法で試験する必要がある。全ての注射剤が両法で試験できるとは限らず、透明性が低い若しくは粘性の高い乳剤、コロイド、リポソーム、又はセンサー内で気泡を生じる注射剤など、第 1 法で試験できない場合は第 2 法で試験する。注射剤の粘度が高く試験に支障をきたす場合は、必要に応じて

適当な液で希釈し、粘度を下げて試験する。

本試験は一部のサンプルを対象として行われる抜取試験であるため、母集団の微粒子数を正しく推定するには、統計学的に適切なサンプリング計画の下で試験が行われなければならない。

第1法 光遮蔽粒子計数法；

判定

平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする。規定する値を超えたときは、第2法で試験する。

A：表示量が 100 mL 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。

第2法 顕微鏡粒子計数法；

平均微粒子数が下記に規定する値のときは適合とする。

A：表示量が 100 mL 以上の注射剤

1 mL 当たり 10 μm 以上のもの 12 個以下，25 μm 以上のもの 2 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 3000 個以下，25 μm 以上のもの 300 個以下。

不溶性微粒子試験において、限度を超えることはほとんどない。設計あるいは原料で問題になる場合もある。例えば、処方成分にリン酸塩があるために経年でフレークスが発生する。アミノ酸の不純物の等電点がことなるために製品で異物になる、あるいは経年で変化することにより等電点が変わったことにより不純物として析出するなどがある。

機械で計測する場合は、校正を適切に行う、操作上で汚染させない。気泡を入れない、希釈の有無などを検討する。顕微鏡法で行う場合も操作で汚染させないなどブランク測定により操作上の汚染を確認するようにする。顕微鏡法の大変さは計測が人で行う場合、微粒子数が多いと時間がかかることと、慣れないと最初は船酔いの気分になり長い時間続けて計測が難しいことである。著者が最初、顕微鏡法を行った時は 5 分間計測ただけで船酔いの気分になって休憩しないとできなかった。慣れると 1 時間は可能になった。

第2節 注射剤の抜取検査基準・サンプリング

1) 品質管理での不溶性異物試験の抜取検査基準

限度も大きくなっているが、これは溶液が大きいために同じ条件では異物が見つげにくい
ためである。

(4) サンプル数 $n=50$ と 10 の違い ($c=0$ の場合) ロット合格率

	$n=50$ の場合	$n=10$ の場合
選別後の母不良率	${}_{50}C_0 p^{50} q^0$	${}_{10}C_0 p^{10} q^0$
2% (合格 0.98)	37.1%	81.7%
1% (合格 0.99)	60.5%	90.4%
0.5% (合格 0.995)	78.2%	95.1%
0.1% (合格 0.999)	95.2%	99.0%

p は合格する割合で、 $1 -$ 母不良率の値である。

q は母不良率で $c=1$ などの場合に関係してくる。この場合は $C=0$ なので関係がない。

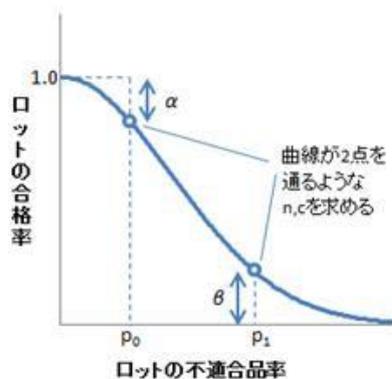
母不良率が 1% の場合、 $n=50$ であればロットが合格する割合は 60.5% になる。 $n=10$ とサンプル数を減らすとロットが合格する確率は 90.4% と 30% 上昇する。母不良率が 0.1% の場合、 $n=50$ であればロットが合格する割合は 95.2% になる。 $n=10$ とサンプル数を減らすとロットが合格する確率は 99.0% と 4% 上昇する。

2) JIS-Z9015 の AQL の考えに基づくサンプル数について

抜き取り検査では OC 曲線 (Operating Characteristic Curve) に基づいていることを頭に描く必要がある。

サンプリング・検査・測定

http://avalonbreeze.web.fc2.com/38_01_06_samplinginspection.html より

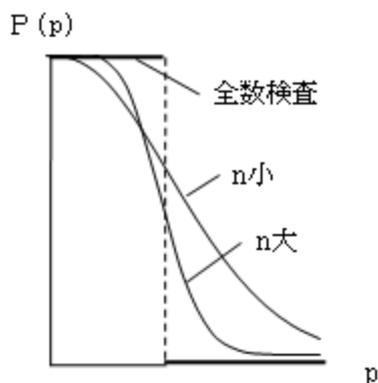


OC 曲線

横軸はロットの不適合品率 (ロットの不良率) に対して、そのロットの抜き取り試験での合格率が縦軸なる。ここで一般的に、 $\alpha=0.05$ (5%)、 $\beta=0.10$ (10%) としている。 P_0 は合

格させたいロットの持っている不良率であり、 P_1 は不合格にさせたいロットの持っている不良率である。

すなわち、抜き取り試験とは合格させたいロット (P_0) でも 5%不合格になり、不合格としたロット (P_1) でも 10%合格することになることを意味している。



サンプル数と OC 曲線の関係

α と β の誤りをゼロにするには全数検査しかない。それも 100%検出できる検査方法である。しかし、現実的にはそれは不可能あるいはコストがかかるので抜き取り検査を行っている。そのため、サンプル数 n が小さくなればなるほど、 α と β の誤りが大きくなる。

では、具体的に抜き取り数をロットサイズから考察する。

5,000 本/1 ロットあれば表 JSZ9015-1 サンプル (サイズ) 文字の指定された一覧表からサンプル文字 (英字) のロットサイズから記号は “L”

AQL1%であれば、サンプル数 $n=200$ 本で $C=5$

AQL0.1%であれば、サンプル数 $n=200$ 本で $C=0$

50,000 本/1 ロットあれば表 JSZ9015-1 サンプル (サイズ) 文字の指定された一覧表からサンプル文字 (英字) のロットサイズから記号は “N”

AQL1%であれば、サンプル数 $n=500$ 本で $C=10$

AQL0.1%であれば、サンプル数 $n=200$ 本で $C=1$

日局は試験のサンプル数は規定されていない。製造販売承認書の試験においてもサンプル数は規定されていない。「ロットのどこからとっても合格する」ことが求められている。つまり、不良を認めない考え方である。なぜなら、見逃した 1 本の不良は、それが投与される患者様にとっては 100%不良品になる。よって、 $C=$ のところに 1 以上の数値がくることは容認し難い。しかし、 $C=0$ が統計的に品質を全数保証していることにはならない。よって、不良を認める JISZ9015 で不溶性異物試験を設定することはなじまないように考える。

3) QC の抜き取り検査でのロット保証について

(1) QC の抜き取り検査の意味

注射剤の品質管理の試験はロットを保証するとの観点よりも、製品の異物状況をモニターすることにより、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に感じる。

注射剤の不溶性異物は限りなくゼロを目指す、ゼロにできない。よって異物による製品苦情を限りなく減らし、異物による製品回収リスクを減らすために異物をできる限り減らすことになる。そのためには QC の抜き取り検査での保証ではなく、総合的な保証が求められる。QC の抜き取り検査は判定のための試験とモニターとしての試験の両面を兼ね備えている。

(2) 総合的な保証

- ・製造での異物混入を減らす。
- ・全数検査により限りなく異物を取り除く。一定の不良率であれば残存異物が多いので、全数検査を複数行うなどする。
- ・QC の抜き取り試験によりモニターを行う。なお、工程では排出された異物不良品を観察して通所と違う異物が含まれていないかを確認する。通常と異なることがあれば調査を行う。

QC の抜き取り検査はこのような総合的な保証の一部をなしている。

(3) 17 局改訂の“5 秒”の時間記載について

異物は観察時間に比例する。観察時間が短いほど、見える異物は大きくなり、かつ見逃しが生じる。QC の試験を判定だけと位置付ければ、この“5 秒(黒背景と白背景でそれぞれ)”に準じて行う。しかし、判定&モニターとの位置づけであれば、5 秒で $50\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ の異物を正しく評価するには不十分である。また $200\mu\text{m}\sim 500\mu\text{m}$ の異物の見逃しも生じる。5 秒で QC が行えば、モニターとしての評価が脆弱になる。

QC の検査は 5 秒の時間で行い、モニターとしてインプロで 1 分間観察し、そのロットが正しく検査されたか、良品に $50\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ の異物がふくまれていないかのデータを取得するのも一案である。

なお、時々「注射剤の不溶性異物は健康に影響するのか？」との質問を受けることがある。文献を調査したが、異物で健康被害があったとの報告は見つけることができなかった。ガラスを粉砕してラットに注射したら血栓が生じた。血栓の中に異物が見つかったなどの報告はあった。

ガラスアンプルをカットするとカット時のガラス破片がアンプルに入る。製造の充填時に室温より高い温度で充填される場合が多く、その時はアンプル内は減圧になっている場合がある。そうするとカット時のガラス片を吸引している。ガラスカットは、昔はやすり、全周タングステン傷、鉛ガラス融着によるひずみにより切断していた。それが現在はほとんどがワンポイントカットに変更された。これによりガラスアンプル内に含まれるカット時のガラス片が大幅に減少した。減少したがゼロにはならない。

ゴム栓であれば針を刺すとコアリングが発生する。大きなコアリングの場合は異物苦情として報告される。大きなコアリングがなくても小さなゴム栓屑が発生する場合がある。

ガラスカット時、針刺し時に生じる異物は、製造工程で管理している以上の異物が生じている。もし、健康の観点で考えるなら、医療現場での異物混入が下げることが優先事項となる。

第3節 国内/海外の異物検査のハーモナイズと実際の相違

欧米と日本での不溶性異物試験の局方間での基本的な違いはない。明るさや観察時間も17局でハーモナイズされた。不溶性微粒子試験は元々ハーモナイズされている。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、現地の人には異物が見えず、逆に「異物がないのになぜ異物があると言うのだ」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、欧米の医療現場では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。製造所の人々も同様に日本で問題にしている大きさの異物を見るのが難しい。

Visible Particles: Regulatory and Compendial Requirements

John G. Shabushnig, Ph.D. Insight Pharma Consulting, LLC June 2014

<http://www.pda.org/docs/default-source/website-document->

[library/chapters/presentations/ireland/visible-particles---regulatory-and-compendial-requirements.pdf?sfvrsn=6](http://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/ireland/visible-particles---regulatory-and-compendial-requirements.pdf?sfvrsn=6) より

Particulate Size Ranges

1 - 100 μ m Sub-visible

- Light Obscuration
- Microscopy
- Flow Microscopy
- Coulter Counter

>100 μ m Visible

- Manual / Human
- Semi-Automated
- Automated

日本で問題になる（見えると言われている）50 μ m~100 μ m の異物は、彼らには Sub-visible の位置づけになっている。この差が日本で注射剤の不溶性異物は厳しく、欧米で問題になっていない理由である。

PDA (Parenteral Drug Association) で日本の外観異物を取り上げた会がベルリンで開催されたことがある。日本に医薬品を輸出しようとする日本の外観や異物が厳し過ぎるのことで、日本の現状を学ぼうとのことで企画された。そこで著者は日本の注射剤の異物の現状を報告した。欧米のレベルから見ると日本の求めている外観や異物のレベルは異常だ、おかしいと思われるも仕方がない。しかし、医療現場で実際に苦情になったり製品回収が起きていることから対応せざるを得ない。日本で医薬品を販売する場合は、その要求レベルに合致した品質を達成しないと品質問題を起こすことを説明した。

ベルギーの製造所で凍結乾燥製剤を製造し日本に輸出する製品の販売をすることになった。日本の製造販売会社はその製品が最初の製品で、注射剤の異物に対してのノウハウを持っていなかった。そこで同行してその製造所の異物指導を行うことになった。海外の製造所を訪問すると、まずは日本の異物の厳しさを理解して貰うことが最初のハードルになる。そして自製造所の製品には日本で問題になる（ヨーロッパ市場では問題になっていない）不溶性異物の要求基準をクリアしていないことを理解して貰う、つまり改善が必要だということを理解して貰うことが第二のハードルになる。ところが、このベルギーの製造所は日本の注射剤の異物についての理解があった。通常このようなことはない。その時、注射剤の異物で製品回収した製造所の中にベルギーの製造所があったことを思い出した。製造所が海外の場合、日本の製造販売業者名だけでなく、その製品を製造した海外の製造所名を記載するようになっていた。無線 Lan が使用できたので、PMDA の製品回収ページにアクセスし、「製品回収のあった製品はこの製造所で造っているのか？」と尋ねたところ、「Yes」とのことであった。2度製品回収を行っていた。そのため日本から注射剤の異物削減のための指導に来たことを教えてくれた。こちらの伝えることはよく理解し、またこちらの要望事項に対

しても適切に対応してくれた。異物の限度見本はどうしているのか尋ねたところ、日本の製造販売会社から限度見本を提供されているとのことであった。

海外製造所に「日本の注射剤の不溶性異物は厳しいから、異物を減らして欲しい」と要望することが多い。しかし、海外の製造所では日本が求めているレベルの異物は見えていないことが多く、また異物削減のノウハウも持っていない。その状況で異物を下げと依頼してもそれは難しい要求である。異物を自ら見ることができるよう、そして異物低減のノウハウを伝授することがなければ異物低減の改善は進まない。

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ーし、不溶性異物による製品回収はなく異物苦情も起きていない。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>

第4節 検査者やQC担当者の教育訓練

1) 人が見える異物の大きさ

不溶性異物の検査をする検査員に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と練習する。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。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 μ 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。

充分訓練を受け、認定された検査者が、1分をかけて観察した場合、

- ・50 μ m(長径)の異物だと、検出率は約50%
- ・80 μ m(長径)の異物だと、検出率は約80%
- ・100 μ m(長径)の異物だと、検出率は約100%程度

が、見える異物の限界のようである。

2) 訓練用/認定用の異物サンプル例

(1) 訓練用のサンプルの作成

- ・アンプルに大きさがわかっている異物が1個入っている不良品を用意する。
- ・異物の種類；白ゴミ、有色ゴミ、ガラス、金属、繊維など。
- ・異物のサイズは30 μ m~200 μ m、繊維は100 μ m~500 μ m(実体顕微鏡で測定する)。

- ・異物のまったく入っていない良品も用意する。
- ・良品 10 本、不良品 40 本の計 50 本に通し No を付ける。

(2) 認定用のサンプルの作成

- ・訓練用のサンプルをランダムにして、どのサンプルに異物が入っているか、入っていないかはわからない。
- ・異物が入っている場合でもどんな大きさでどのような異物かは、認定試験を受ける人にはわからないようにする。

3) 訓練/認定の方法

(1) 訓練の方法

訓練用のサンプルを用いて、1 分間/3000lux/白黒バックでそれぞれの異物が見つけられるように練習する。

(2) 認定の方法

認定用のサンプルを用いて、1 分間/3000lux/白黒バックで異物の有無、あったときは異物の種類とだいたいの大きさを記入する。認定のサンプルを見る前に、 $50\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ のサイズの 異物のサンプルを見て、大きさを把握する。

検査者には異物がある/ないは分からないと伝えておく。

認定は 80%ほど正しければ OK とするなどあらかじめ設定しておく。異物が見つかっただけでなく、正しく異物の種類も指摘できた場合を検出したと判断する。この時、良品も正しく良品とする率も認定基準とする。そうしないと異物がないのに異物ありというのは、白ごみと気泡が区別できていないことになる。

この認定を行ったところ、ある検査者 (A) は $50\mu\text{m}$ 前後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。

認定用サンプルに $30\mu\text{m}$ の白異物を入れておいた。ある検査員 (B) は 2 回ともこの $30\mu\text{m}$ 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。

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。

製造では注射剤の不溶性異物検査者の認定を行っていたが、治験薬製造での注射剤の不溶性異物検査者の認定を行っていなかった。治験薬の製造で品質トラブルが起き、治験薬の QA が著者の組織下に置かれた。そこで、治験薬製造の注射剤の不溶性異物検査者の認定を行ったところ、全員が認定されなかった。注射剤の設計開発者も認定されなかった。そこで訓練用サンプルで訓練を行い、その後の認定試験により認定された。

海外の不溶性異物試験結果はどのような検査者が見たかによって結果が異なる。また日

本だからと治験薬の異物不良率を信じていると実は見えていないことがある。市販後になって製造で異物問題に苦しむことになる。治験薬製造で10~20%と言われていた異物不良率が、製造のQCの検査（1分間）で評価したところ50%の不良率であった。これは上市前に把握し、改善を行い10%まで不良率を下げる事ができた。

注射剤の不溶性異物検査は検査者のレベルに大きく左右される試験であるということをよく認識し、訓練を行い、認定することが重要になる。

（3）“5秒”の反映

訓練や認定にこの5秒を反映するかどうか。一つの考えは試験方法に準じた方法で評価することも重要である。一方、5秒であれば結果がバラツキやすい。認定用サンプルで5秒でどの程度検出できるかのデータを取得しておくことも必要かと考える。

著者が注射剤の異物対策を行った当時、全数自動検査機と人による目視の検査が混在していた時期であった。著者が勤めていた会社は全自動検査機を販売していた。

認定用サンプルを用いて、①全自動検査機、②製造工程での目視全数検査（5秒程度/1本あたり）、③QCの検査（1分間）について検出曲線（横軸に異物の大きさ、縦軸に検出%）を求め比較した。この時は③⇒①⇒②の順番で異物を検出していた。当時の全自動検査機は異物の検出が①反射と②透過の2方法であった。認定サンプルでの結果は①反射がほとんど異物を取っていないことがわかった。標準粒子で評価すると標準粒子は球形のため反射でも異物を取っていたが、工程の実際の異物に対しては低い検出率であった。その後は反射の検出器は外され、透過の検出器を2回行う方式に変更になった。この2回行う方式だとQCの検査（1分間）とほぼ同じ検出率であった。その後全自動検査機は改善され人を凌駕する検出力を持っている。