

## 第9章 回収を減らす異物/微粒子の低減・混入防止事例

### 1. 異物/微粒子混入防止の基礎

#### 1) 繊維低減（輸液剤など）

不溶性異物試験（JP）において、一番簡単に発見しやすいのは繊維異物である。そのため、不溶性異物による製品回収リスクを減らすためには、繊維異物を減らすことである。繊維異物の削減はガラスや金属異物と同様に削減しやすい異物でもある。

##### （1）充填液の初流を確認する

多くの方が、フィルターを通しての何故異物が入るのかと疑問を持つ人がいる。フィルター自身が繊維異物を発生している。そのため、水でのリンスの量、それから薬液の最初の流す液量（初流）をどれだけ棄てなければならないか、あるいは薬液をもう一度フィルター前まで戻すことも含めた異物に関するバリデーションが重要になる。

この時、正しい結果を得たいなら、評価方法を限りなく客観性を持たせる方法で行わないといけない。ある製造所での体験では、評価が適切でなかったため、思い付きで製造の改善を行ってみたがさっぱり効果がわからず、いつまでたっても改善しなかったケースがある。著者が製造所に行き検証したところ、評価方法がまったく意味を持っていなかった。つまり、1mmの誤差を測定したいのに、1cmの物差しで計測しているようなものであった。

リンス液や初流のサンプリングは、事前によく洗浄した容器に異物フリーの水を入れ、そこには異物がないことを確認してゴム栓で封をする。サンプリング時に中の水を捨て、その空になった容器にサンプリングする。

ライン洗浄水と薬液初流の流す量で初流の繊維異物を削減すれば、製品中の初流から来る繊維異物はかなり削減される。

##### （2）無塵衣のタオルを液が接するライン、部品の清拭には使わない

無塵衣だから繊維が出ないと思いついでいる方もいるが、無塵衣は通常の繊維より長く繊維が取れ難いだけのことで繊維異物の原因になる。無塵衣タオルをライン清掃から使わないだけで、かなりの繊維異物が減った経験がある。

##### （3）ゴム栓

ゴム栓に付着している繊維異物が多い。ゴム栓の洗浄はなかなか難しい。ゴム栓に付着していると、シャワーではなかなか落ちない。洗髪し、たくさんシャワーを身体に流したのに、湯船につかると毛髪が浮いてくる体験をなさった人は多いかと思う。またガラス容器に有効な超音波洗浄もゴム栓洗浄にはあまり効果がない。バブルと一緒に下から水を流し、オーバーフローさせる方法が効果的である。

ゴム栓はゴム栓メーカーで洗浄済みのものもあり、かなりの良いレベルになっている。ゴム栓洗浄で異物汚染させる場合もあり、どちらにするかはよく評価して判断することになる。海外の委託先のシリンジには日本の洗浄済みゴム栓を洗浄せずに使用している。

著者の経験で、ゴム栓に付着している繊維が多いと、洗浄しても製品に繊維異物が残っていた。つまり、母不良率が高いと、洗浄は完全に取り除いているのではなく、何割かの繊維

を取り除くだけなので製品に残る。

## 2) アンブル成形時の異物対策

### (1) ガラス微粉の付着

硬質ガラス容器はガラス管（生地管）を加工しており、その時の刃物による切断微粉が熱せられて柔らかくなったガラス表面に付着する。そのため、切断は刃物よりも火炎による切断を行っている。昔のガラスメーカーの切断場所にはガラスの微粉の山があった。吸引していてもどうしても、ガラスの微粉がガラス容器内に混入していた。

ガラス容器の洗浄では超音波とジェット洗浄で行っているが、ガラス異物が多く含まれているとやはり十分洗浄しきれない場合があるので、容器中のガラス微粉の混入をできるだけ減らす。

中国では全自動異物検査機の販売が増えている。中国当局は各製造所が製造した注射剤の全ロットの不溶性異物試験を行っており、そこで異物が見つかりとロットが不適合になる。ガラス異物が多く、ガラスアンブルの成型工程での混入で、それが洗浄で十分除くことができていない。そのため全自動検査機で異物のある製品を取り除くことが行われている。また、日本のガラスアンブルメーカーも中国に販売を進めている。

## 3) フレークス発生原因とその改善



SCHOTT の資料より（デラミネーション）

溶媒中のフレーク状粒子

デラミネーションを含むバイアル

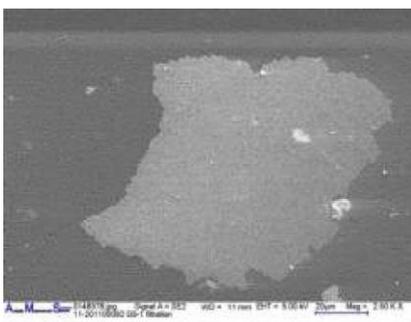
フレークス厚  $0.5 \mu\text{m}$  (=500 nm) 以下

大きさ  $1000 \mu\text{m}$  以下

組成は主に珪酸成分( $\text{SiO}_2$ )であるケースが多い。

一方、薬剤とガラス成分の化合反応物の場合もある。

最近ではガラス表面を不活化コーティングする技術もある。



フィルター処理後のフレークの SEM 電子顕微鏡画像  
約  $100 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$  のフレークス

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。

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。バイヤル瓶/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。すなわち、バイヤル瓶/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°C前後で成形していた。Na がガラスからの蒸発温度が 1,400°C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ヤル瓶/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 だけが蒸発で飛んでいることにより、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°C以下) が重要になる。

医薬品のガラス容器には、生地管 (ガラス管) をバイヤル瓶/アンプルに成形する方法と、金型にガラスを流し込んで作る自動瓶がある。生地管は硬質ガラス、自動瓶は軟質ガラスである。自動瓶では亜硫酸を容器に入れて、表面の Na イオンを除く、ブルーミング処理などもある。

水を容器に入れて、滅菌して pH を測る方法では、水のために pH 測定が安定しない。中性付近の指示薬を NaOH 溶液でちょうど pH7.0 にし、容器に入れて滅菌する。高温で成形されたものと低温で成形されたものでは、明らかに指示薬の色が違うことでわかる。

フレークスは多くの場合経年で発生する。目視検査で行うときは、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。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る。実際に問題になったケースがあった。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。

処方リン酸塩を含む場合はフレークスが発生しやすい。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、リン酸塩が処方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。クエン酸塩などもガラスからの溶出が多い報告されている。

#### 4) 不溶性微粒子の改善 I (シリコン塗布ゴム栓、シリンジ)

バイアル製剤 (凍結乾燥製剤) の微粒子を HIAC (光遮蔽方法) で測定したところかなりの微粒子数が測定された。ゴム栓メーカーに問合せたところ、当時のゴム栓はシリコンに浸けて洗浄していた。シリコンを焼付けする技術があるとの情報を入手してそのゴム栓を入手して評価したところ、微粒子数が大幅に改善していた。機械適正を確認したが問題なく打栓ができた。密封性も問題がなかった。不溶性微粒子を測定したことで問題を見つけることが

できた。その後、シリコンコーティングゴム栓へ、テフロンコーティングのゴム栓へとゴム栓も進化していった。

#### 5) 不溶性微粒子の改善Ⅱ（輸液の経年での増加）

JP に不溶性異物試験と不溶性微粒子試験が掲載されることになった。そこで、製品について不溶性微粒子試験を実施したところ、アミノ酸輸液の経年品で不溶性微粒子が増加していた。ロットによっては、規格を超えているロットもあった。不溶性微粒子試験が追加された JP が施行される前に改善が必要になった。

当時の不溶性異物試験は顕微鏡法であり、その試験は手間がかかる方法であり、多くの製品を評価することができなかった。そこで、バイアル観察機（下から 1～2 万 Lux の光、高速回転）で、そのアミノ酸輸液を観察したところ、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。この結果、製造時にはなく、経年で増加して行っていることがわかった。

微粒子は有機物であった。アミノ酸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。フィルターの種類を変えることで除けないか検討した。当時はメンブランフィルターの二段ろ過であった。そこで一段目のフィルターを幾つか種類の違うものにして検討し加速試験を行った。その結果、ゼータ電位による吸着作用のあるフィルターを使うことにより、微粒子の経年での増加は抑えられた。

#### 6) 資材からの影響（ポリ袋）

アミノ酸輸液製剤が曇ったように見えた。ポリ袋に使用されていたスリップ剤（滑りをよくするための添加剤）が、原薬と一緒に混入し、 $0.45\ \mu\text{m}$  のメンブランフィルターで除去できずに混入していた。あるいは仕込時は液温が高めになっていたために、スリップ剤が一部溶解し、それが室温に戻った時にわずかに析出したと考えられた。スリップ剤の添加されていないポリ袋に変更したところ、問題（曇ったように見えた）は解決した。

スリップ剤が使用されているかどうかは、ポリ袋に水を入れ、よく振とうして、その水を容器に入れて、ブランク（そのままの水）と比較する。スリップ剤の入っているポリ袋は曇ったように見える。

#### 7) 高額な製品の異物対策（ガラス溶着している異物の除去）

注射剤のガラス容器は生地管の成型加工（ガラス管/硬質ガラス）と自動瓶（金型/軟質ガラス）のどちらかになる。自動瓶は金型で製造するために、ある程度の率で、瓶に練り込まれた異物（多くの場合は黒色）がある瓶ができる。それをゼロにすることは難しく、製剤製造後の外観目視で除去している。

高額な製品の場合、製剤で除去するより、ガラス容器の段階で除去した方が、コストが安い場合がある。また、製品で取り除く場合、全数自動検査機で異物検査を行っている場合は、

その検査では練り込み異物が除けない。そのため別途、目視による全数外観選別が必要になる。またその黒色異物が製品中に入る場合もある。製品で取り除くよりもガラス瓶の段階で取り除く方が取り除きやすい。このようにコストだけでなく、品質面においてもメリットがある。

## 8) ガラス片混入による回収

注射剤異物による製品回収事例のこのケースを今後の製造工程の異物防止に役立てることが必要である。このケースは2度の製品苦情により、製品回収が苦情のあった該当ロットだけにとどまらずに、原因が製造ラインから混入したとのことである一定期間、そのラインで製造した他の製品にまで回収が広がったケースである。

製造工程中にガラス容器が割れることがある。その時の広がり防止対策を行う必要がある。破損した場合、その周辺の容器にガラス片が飛び込むため周辺の容器の回収、それと飛び込まないようなカバーの設置が必要になる。

参考：製品回収事例

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/yaku/kaisyu/2007/kaisyu2007-2-2642.html>

製品回収のHPより

### 1.一般名及び販売名

(1) 一般名 : セフォチアム塩酸塩

販売名 : パンスポリン静注用 0.25g・0.5g・1g、パンスポリン筋注用 0.25g

(2) 一般名 : カルモナムナトリウム

販売名 : アマスリン静注用 1g

(3) 一般名 : セフスロジンナトリウム

販売名 : タケスリン静注用 0.5g・1g

(4) 一般名 : 塩酸セフメノキシム

販売名 : ベストコール静注用 0.5g・1g、ベストコール筋注用 0.5g

### 2.対象ロット、数量及び出荷時期

(1-1) パンスポリン静注用 0.25g (計6ロット)

対象ロット : HJ202 ~ HJ206、HJ208

数量 : 117,170 バイアル

出荷時期 : 平成 18 年 1 月 30 日 ~ 平成 19 年 1 月 31 日

(1-2) パンスポリン静注用 0.5g (計18ロット)

対象ロット : HK601 ~ HK616、HK618、HK619

数量 : 531,910 バイアル

出荷時期 : 平成 17 年 9 月 22 日 ~ 平成 19 年 4 月 11 日

(1-3) パンスポリン静注用1g (計137ロット)

対象ロット : HL501 ~ HL521、HL524 ~ HL572、HL575 ~ HL630、HL633 ~ HL643

数量 : 5,410,780 バイアル

出荷時期 : 平成17年8月3日 ~ 平成19年5月9日

(1-4) パンスポリン筋注用0.25g (計2ロット)

対象ロット : HG202、HG203

数量 : 17,150 バイアル

出荷時期 : 平成18年2月6日 ~ 平成19年1月31日

(2-1) アマスリン静注用1g (計2ロット)

対象ロット : HJ301、HJ302

数量 : 30,390 バイアル

出荷時期 : 平成17年8月17日 ~ 平成18年12月18日

(3-1) タケスリン静注用0.5g (計1ロット)

対象ロット : HK401

数量 : 9,970 バイアル

出荷時期 : 平成17年12月9日

(3-2) タケスリン静注用1g (計3ロット)

対象ロット : HL601 ~ HL603

数量 : 29,940 バイアル

出荷時期 : 平成17年8月3日 ~ 平成18年6月19日

(4-1) ベストコール静注用0.5g (計2ロット)

対象ロット : HJ201、HJ202

数量 : 10,590 バイアル

出荷時期 : 平成17年12月9日 ~ 平成18年12月13日

(4-2) ベストコール静注用1g (計5ロット)

対象ロット : HK501、HK502、HK505 ~ HK507

数量 : 79,100 バイアル

出荷時期 : 平成17年5月12日 ~ 平成18年12月13日

(4-3) ベストコール筋注用0.5g (計6ロット)

対象ロット : HM201、HM202、HM204 ~ HM207

数量 : 29,820 バイアル

出荷時期 : 平成17年5月12日 ~ 平成19年2月20日

3.回収理由 回収着手日：平成19年6月18日

パンスポリン静注用1g（HL635）を溶解後、バイアル内に台形状のガラス片（三辺が約10mm、残りの一辺が約4mm、厚みが約2mm）が混入していたとの連絡を医療機関から受けました。

混入の原因として、バイアル乾燥・滅菌後に破損したバイアルのガラス片が混入した可能性が極めて高く、その後の工程で排除されなかったものと考えられます。

当該ロットの製造系列で製造した製品につきましては、当社が医療機関からガラス片混入の連絡を受けたのは今回が2件目であり、前回においては特定されたロットを速やかに自主回収いたしました。しかし、今回の事態に鑑みて、同一事象が生じている可能性を完全には否定できないことから、当社では万全を期して、当該ロットを含め、同一製造系列で製造した当社製品（全ロット）について、自主回収を行うことにいたしました。

この製造ラインで製造していた他社製品も回収になった。このケースから、製品回収する場合は該当ロットだけとの根拠データでの説明がつかないと回収ロットが広がる。また、回収の原因が製造ラインだとすると、その製造ラインで製造した製品全てが製品回収の対象となるため、この製品だけとの根拠データが当局の説明では必要になる。

参考：同じ製造ラインで製造していた他社製品の製品回収

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/yaku/kaisyo/2007/kaisyuu2007-2-2652.html>

製品回収のHPより

1.一般名及び販売名

一般名：注射用セフォチアム塩酸塩

販売名：ハロスポア静注用1g、ハロスポア静注用0.5g、ハロスポア静注用0.25g

2.対象ロット、数量及び出荷時期

(1)ハロスポア静注用1g

対象ロット：KF1881、KF1891、KF1901、KG1911、KG1921、KI1931、KI1941、KJ1951、

LB2031、LC2041、LC2051、LD2061、LD2071、LE2081、LE2091、LE2101、

LG2111、LG2121、LG2131、LG2141、LI2151、LI2161、LI2171、LK2181

数量：808,480 バイアル

出荷時期：平成17年10月18日～平成19年6月18日

(2)ハロスポア静注用0.5g

対象ロット：KF1131、KI1141、LC1161、LG1171

数量：88,440 バイアル

出荷時期 : 平成 17 年 11 月 29 日～平成 18 年 6 月 18 日

### (3)ハロスポア静注用 0.25g

対象ロット : JL1091、KF1101、LC1121、LG1131

数量 : 12,070 バイアル

出荷時期 : 平成 17 年 8 月 1 日～平成 18 年 6 月 18 日

#### 回収理由

ハロスポア静注用 0.25g・0.5g・1g と同一製造ラインで製造された他社製品において、ガラス片混入により全ロットの回収が行なわれました。ハロスポアにおいて現在までガラス片混入の報告は入手しておりませんが、同様の事象が生じている可能性を完全には否定できないことから、万全を期すため、同一製造ラインで製造されたハロスポア全ロットを回収することと致しました。

## 2. 変更時の確認不十分による異物発生事例

### 1) 不溶性微粒子の改善Ⅲ (添加剤由来)

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”不溶性微粒子試験”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。不溶性微粒子ではほとんど問題になることはない。このケースはユーザーからの指摘があったケースである。

九州の大学病院薬剤部の先生が、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。その試験方法で新製品を評価したところ、多くの微粒子が捕集されたため、その大学病院には納入されなかった。基幹大学病院のため周辺の関係する病院にその新製品が納入されなかった。

そのような試験は行ったことがなかったため、その薬剤部を訪問し、試験方法を確認した。

#### (1) 問題点 (ろ過試験法)

当時は小容量のバイアル瓶の製剤に不溶性微粒子試験は適用外だったが、調査目的で実施していた。輸液の基準では適合していた。問題になったのは、JP で規定されている異物よりも小さい不溶性微粒子であった。大学病院が行っている試験を追試したところ、フィルター上に小さな微粒子が多く捕集され、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小さな微粒子が捕集されていた。

製剤は無菌粉末充填製剤で、原薬と添加剤のアルギニンだけの処方であった。

#### (2) 現地で調査

品質問題が起きた時は、3 ゲン (現物、現場、現実) と 5 ゲン (原理、原則追加) の実践である。すぐに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する。それぞれの無菌原料をサンプリングして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も否定できなかった。

### (3) 試験室で再現

試験室で無菌化する前の原薬を溶解し、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上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？

### (4) 仮説の設定と検証

原因がわからない。このような時は仮説を立てて検証すると問題解決が早く進む。注)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だった

仮説：” pH が異なったことで、異物が出た”

アルギニンを溶かしフィルターでろ過後に水を飛ばして異物のないアルギニンを得た。それを再度溶かして、薄めた塩酸で原薬と混合した時の pH の値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 に依存する不溶性の異物があったが、アルギニンを単独で溶解した時の pH ではその異物は溶解していたことがわかった。

### (5) 銘柄変更 (対策)

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。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。

### (6) 改善と歯止め

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。

注)

「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。

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。

## 2) 不溶性異物の経年での増加 (原薬の出発物質の変更)

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の発生である。

#### (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、不純物のパターンの変化（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0.1%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

原薬の出発物質を変更したために新規の不純物ができた。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、不純物の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ていた濃度だった。よって、製造時に不溶性異物で問題にならなかった。ところが、経年でこの不純物が反応（結合）して2量体になった。この2量体はさらに水に溶けない物質だったので、この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。この異物の同定を研究部門に依頼した。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。その報告を研究部門から受けた。しかし、経年で異物が増えることの説明が弱いため（原理、原則の視点）、経年で析出した異物を取り出し顕微FTIR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の指紋領域の吸収が異なっていた。それを研究部門に伝えた。研究部門は結晶によって指紋領域が異なることはあるので問題ないとの返答であった。しかし、やはり疑問に思ったのか、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。

研究部門が同定を間違えた理由は品質活動の基本”Plan Do Check Action”のCheckを怠ったためであった。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、一致していることをHPLCでの評価での確認が抜けていた。

#### (4) 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の変更が望ましいが、それができない時は加速の3か月（45℃の過酷&サイクル加速「低温を加える」追加の場合も）で評価することも必要である。

### 3. 海外製造所の異物改善事例

#### 1) 導入品の異物低減（プラスチックアンプル）

台湾の製造所で、プラスチックアンプルを製造して日本で販売することになった。日本の抜取試験でJP不溶性異物試験を行ったところ不適合になった。このような場合、ロット内

の広がり、ロット間の広がりを調査することになる。まずは該当ロットの全数目視選別を行ったところ不適合になる不溶性異物が数本見つかった。

毎回日本で全数目視選別をするのはコスト大であり、全数目視選別を行っても 100%の保証にならない。なぜなら下記の理由による。

- ・必ず見逃しが生じる
- ・母不良率が高いと全数目視選別後の残存不良率も高い

台湾の製造所でのプラスチックアンプル製造での改善が必須になる。異物低減を行う必要がある。そこで現地製造所を訪問し、その製造所の異物対策状況の確認を把握し、下記の課題の改善を行った。

- ・資材メーカーの改善
- ・全数目視選別の観察時間増加
- ・目視検査者の訓練
  - 異物の大きさが 50  $\mu$  m のものが見えるか
- ・目視検査者の認定制導入
- ・QC の抜取検査数 (n 数) の増加

また、改善が安定するまで日本でも QC の抜き取り数を増加して対応した。

## 2) 開発段階の取組み I (海外製造品 イタリア編)

海外製造品の新製品の不溶性異物試験を日本の基準で実施したところ、半分ほどが不良品だった。目に見える異物が含まれていた。不溶性微粒子は問題がなかった。この製品はシリンジを日本に輸入して全数選別をすることができなかった。製造設備の関係で、シリンジにシュリンク包装 (表示あり) してプラスチックケースに入れて輸入することになっていた。このままでは医療現場で不溶性異物が発見され苦情、場合によっては製品回収になるリスクがかなりあった。製造現場で異物低減と全数検査による異物のある製品の排除が必須になる。

### (1) 現地の製造所の理解と協力を得る

現地の製造と品質のトップが、“日本で販売する場合は” その製品に問題があることを理解されないと改善は進まない。製造と品質の責任者への説明が重要になる。訪問するメンバーも品質保証部長クラスの肩書がある者が訪問し説明することが重要である。訪問メンバーに工場の技術者も伴い、日本の取り組みのビデオや注意事項を紹介する。

それと日本は外観も含め異物には関心を持ち、要求レベルが高い。海外製造所から見ると、日本の要求レベルはクレージーと思うことは自然である。しかし、日本で販売しようと思うなら、その高い要求レベルを満たすことが必要になることを理解して貰う。

### (2) 事実を見て問題点を理解して貰う

海外の製造所の関係者は自分たちの製品に問題があるとの認識はしていない。良いものを出しているのに、“何故日本の会社は文句を言うのか” とのスタンスである。

欧米に行くと部屋の明かりが白熱灯の温かい、でも薄暗い明かりで生活をしている。日本人からすると薄暗く、蛍光灯の明かりが欲しいところである。それは蛍光灯のような明るい光には弱く、異物検査では異物が見えていないと思われる。観察機（下から1～2万ルクスの明るさで、高速回転をして気泡を失くしてから見る装置）を持ち込み、実際に異物を見て貰う。見て貰うと、それまで問題がないと言っていた人々が沈黙し、いくらお願いしても協力姿勢を示してくれなかったのが、態度が一変し協力してくれた場合があった。

### （3）不溶性異物試験方法を伝達する（異物評価方法の確立）

現地の方法では見えていなかったのが、見える方法と見方を作業者に教育・訓練する。SOPの作成と作業者の認定を行う。日本のレベルの評価システム/検査者を確立する。

### （4）どこから異物が入り込んでいるかの調査を行う（異物混入原因調査）

製造ラインからサンプリング並びに時系列で製品のサンプリングを行い、異物の多い箇所を調べる。サンプリング時の汚染がないようにする。

### （5）調査結果を考察し、改善を行う

調査結果を報告すると、現地の人もいろいろとアイデアを出してくれる。こちらのこれまでの経験やノウハウを伝えながら一緒に考える。

### （6）評価を行い、改善したかを確認する

品質サイクルのPDCAのCheckである。サンプルの評価を現地の人とこちらも行い評価結果の一致性も確認する。

### （7）異物改善アプローチの方法を伝達

現地の製造所で自らが引き続き改善が継続できるようにする。現地で改善ができるように、様々な質問にも答え、異物に関する技術の移転を図る。

### （8）受け入れ試験結果のフィードバック実施

日本において受け入れ時に評価を行い、その結果を海外の製造所に伝える。受け入れ結果を知ることで現地の取り組みの参考になる。

当初、50%ほどの不良率が10%まで低下した。それに費やした労力は延べ100人・日の協力であった（総滞在人\*日数）。その後、その製品は現地の取り組みが続き3%前後の不良率まで下がった。

不溶性異物だけでなく、外観の不良改善についても指導を合わせて行った。現地の責任者にとっては、厳しい日本の市場に注射剤を製造し供給しているとの自負も芽生えた。

ある大手製薬メーカーでは注射剤の異物問題が生じたことから、新しい海外製造所の場合の評価方法として、水だけを充填して不溶性異物で問題がないことを確かめてから製造を行っている。そこで問題があると製造ライン自体に改善すべき課題があることがわかる。また、どこで異物が入っているかの評価もできる。

## 3) 開発段階の取組みⅡ（海外製造品 米国編）

無菌粉末充填の注射剤に繊維含め異物が多かった。製造所を訪問し、現場を確認した。製

剤に異物が多いので、製造に問題があるのではと推定した。相手の責任者は「十分洗浄を行っている」から問題ないとのことであった。そこで、ラインの最終洗浄が終わった後に、再度異物フリーの水を流して、その水の中に含まれている不溶性異物を確認することにした（リンス液）。試験室でサンプリング容器を異物フリーの水でよく洗浄し、その後に異物フリーの水を入れ、異物がないことを確認した。現場でその容器中の水を廃棄し、リンス液をその容器でサンプリングした。

そのリンス液を室内で見ても異物は見えなかった。3,000Lux くらいの明るさで念入りに見たところ（50 $\mu$ m 以上が見える方法にて）、異物が多数見つかった。しかし、現地の人には見えなかった。いくら異物があると説明して、「こんなにきれいなのに」と、こちらが理不尽なことを要求しているように受け取られた。改善を進めることはできなかった。

そこで次回訪問時に、バイアル観察機をエア一便で送付した。そして前回きれいだと言っていたリンス液を再度サンプリングし、バイアル観察機で見た。田舎の夏の夜空の星のようにきらきらと多くの異物が見えた。現地の相手の人も異物を確認することができた。

それから、非常に協力的になり、異物改善に取り組んでくれた。現地製造所の責任者が理解して、異物低減に取り組んでくれるかがカギになる。取り組めば、必ずよくなる。それまでは、評価系がなかったために、問題とも気づかず、かつ改善の評価方法も持っていなかった。海外の製造所に注射剤の異物を減らして欲しいと依頼しても、効果はない。なぜなら、評価する方法も異物を削減するノウハウも持っていないからである。

#### 4) 全数選別した良品だけを購入する契約

海外で注射剤を製造するとどうしても製造段階での異物混入を日本の要求できるレベルまで下げることができない場合がある。そのような時、注射剤が溶液であれば日本で全数外観検査をして水際作戦として異物の含まれている製品を除くことになる。

海外製造所との売買契約で、日本で全数選別した時、良品だけを購入する契約を結べるようにしておくことが重要になる。なぜなら、海外の製造所は異物不良率が高いと販売金額が減少する。そうすると良い製品を製造しようとのモチベーションがプラスに働く。

一方、良品だけを購入する契約にしていないと、全数検査して排除した不良品も購入することになる。その場合、日本企業は全て購入してくれるので、海外製造所の異物基準を下げ方向にモチベーションがマイナスに働く。

品質だけでなく、このような契約が盛り込まれていないと、コストにも影響する。ある会社は契約時に当初予定していた不良率よりも高い不良率であるため、その高い不良率と当初予定していた不良率の差額分のコスト増大を招いた。一方、ある会社は日本で選別して良品だけを購入する契約を結ぶことができたので、不良率によるコストの影響を回避することができた。

#### 4. 参考品と注射剤の不溶性異物試験の安定性モニタリングのサンプルの取り方

製品回収事例；

販売名：(1)ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「ファイザー」  
(2)ゲムシタビン点滴静注用 1g 「ファイザー」製品回収

対象ロット、数量及び出荷時期

(1) ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「ファイザー」

ロット番号	出荷数量	出荷開始時期	使用期限
14CH501	5969 箱	2014 年 02 月 07 日	2016 年 10 月
J98782	1757 箱	2014 年 12 月 24 日	2016 年 10 月

(2) ゲムシタビン点滴静注用 1g 「ファイザー」

包装：1 バイアル

ロット番号	出荷数量	出荷開始時期	使用期限
14CH601	1960 箱	2014 年 02 月 07 日	2016 年 10 月
14CH602	1869 箱	2014 年 10 月 27 日	2016 年 10 月

回収理由 2015 年 3 月 27 日（回収着手日）

当該製品は海外の委託製造所にて製造しておりますが、米国 FDA の査察を受けた結果、製造工程の管理に問題があると判断されました。そのため、海外製造所において保管されている参考品の異物試験を実施したところ、一部のロットから繊維状の異物が認められました。出荷済み製品の品質に影響のないことを現時点で保証できないと判断しましたことから、これまでに出荷した全ロットを自主回収することといたしました。

考察：

繊維状の異物は経年で増えたものではないと思われる。経年で増えた異物であれば「出荷済み製品の品質に影響のないことを現時点で保証できない」とのコメントにはならない。最初から入っていた異物、すなわち全数選別時の見逃しではないかと推測する。

海外の製造所では注射剤の不溶性異物を日本のレベルで見るとは難しく、また見逃しも多いものと思われる。参考品は不溶性異物の見逃しがないように充分注意して確認する必要がある。例えば、日本で再度確認してから保管するとか。

同様に、安定性モニタリングの場合、初期のデータを QC の出荷試験で代用すると、同様に見逃しがある場合がある。そのため、安定性モニタリングに入れる注射剤の不溶性異物を十分時間をかけて確認することが不溶性異物試験での製品回収リスクを下げる一つになる。

## 5. 難しいお客様対応事例（バイアル瓶内にガラス破片混入）

20ml の凍結乾燥製剤の固形部分にガラス瓶の口の破損が入り込んでいた。外観目視で発見されず出荷していた。その製品の使用時にガラス片が見つかり製品苦情になった。明らか

に製造起因（開封後であっても明確）であった。ガラス瓶の口の4/5くらいのガラス片であり、取り出すときにも苦勞するくらいの大きさであった。ガラス瓶が破損すると勢いがあり、その力で偶然飛び込んだものと推察された。

病院に説明に行くと、この苦情は重大なので病院の本部に報告した。そこへも説明に行つて欲しいとのことであった（いくつかの病院を抱えている病院）。

そこへ説明に行くと、「製品回収ではないか？」と問い詰められた。そこで、持ち帰って社内で検討すると即答を避けた。

広がりがなく、このバイアル瓶1本であることをデータで以って説明し、ご理解を得た。製品回収では、①広がりがない（これ1本である）、②参考品に問題がない、③原因がわかっているなどの根拠データで説明ができると製品回収を避けることもできる。そのためには、医療機関に丁寧に説明しご理解を得ることが重要になる。

最後に

注射剤の異物低減に置いて重要なファクターは評価系を確立することである。この評価系が確立できれば、注射剤の不溶性異物による製品回収のリスク把握も可能となる。また異物低減の取り組みが適切かどうかの評価もできる。

「なぜかミスをしなない人の思考法」 中尾政之著に下記の言葉があった。

“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。”

ナチス・ドイツ敗戦 40 周年記念式典における西ドイツ大統領ヴァイツゼッカーの演説。  
「過去に目を閉ざす者は、結局のところ現在についても盲目となる。非人間的な行為を心にきざもうとしない者は、またそうした危険におちいりやすい」

過去をよく知り、過去を今に生かすことが、“良い製品”造りの一つになるのであろう。

以上