

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)ミノファーゲン製薬
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、広がりが無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三つが基本である。

- 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は、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、どの原料が不明であった。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二つほどに絞られた。そこでその原料を数10kgかき分け目視したところ、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ー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ー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。貴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。その原料メーカーの回答は「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ー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。その原料メーカー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。

【改善事例3】

苦情で錠剤に黒い繊維状の異物が付着していた。異物は毛髪ではなくカーボンファイバであった。異物は細い短いカーボンファイバが錠剤に擦れたように付着していたが、原因がわからなかった。再度同じ苦情がきたが調査しても原因が不明だった（2件目の苦情）。

この苦情を数社の苦情連絡会に報告したところ、他の会社でも同じ異物がやはり1～2件、合わせると6件ほどになった。全てが自動調剤時、ある会社の自動調剤機を使用していた。その自動調剤機のカートリッジホルダーにカーボン繊維が含まれていてそれが錠剤に移っていた。連名でその自動調剤機メーカーに改善要望を出して改善された。

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。

不溶性異物試験のJPでは白／黒バックそれぞれ5秒の観察である。この時間では50 μ mなどの小さな異物はほとんど検出されない。よって製品中の異物の大きさも小さくなったと考えてはいけない。なぜなら医療現場ではこれまでと変わらないレベルで不溶性異物苦情が来る。JPで白／黒バックでそれぞれ5秒となっており、「検出できない異物です」と回答しても、「異物見えました」と言われてしまう。注射剤の不溶性異物は品質管理の抜取試験で保証しているのではなく、製造で保証しており、品質管理はモニタリングである。

(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。

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 μ mと言われているが、観察機では10 μ 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 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。

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 μ 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試験法はハーモナイズされており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（0.45 μ m）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。

^{*}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。

● 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や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。

異物検出の確率と母不良率との関係

表 母不良率が大き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ー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

- ラインのリンス量、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。

改善事例

【改善事例1】

品質問題の原因調査をしても、なかなか原因がわからずにとどまってしまうことが多々ある。その時に仮説を立てて検証する方法が解決を早めてくれる場合がある。実際の不溶性異物対策を仮説検証で解決したケースを紹介する。

◆「仮説思考」内田和成著

内田先生は、ボストン・コンサルティングの日本代表を務められ、その後、早稲田大学ビジネススクール教授に就任された方で、2006年には米 Consulting Magazine誌により「世界の有力コンサルタント25人」に選出された。

この本は仮説を立ててそれを検証す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。

仮説を立てて上手く解決した例を紹介する。

○苦情：新製品の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が見つかった（大学病院薬剤部から）

このような苦情を受けたらどうするか？3ゲン、5ゲンの実践である。どのような試験なのか？そしてその結果についてどう考えておられるのかを先生のところを訪れ確認することになる。情報集めの段階です。その結果以下のことがわかった。

- 独自の試験をされていた。
- この異物が減らない限り、新製品は納入しない。（大学病院なので、そこに納入されないと、関係する病院には新製品が納入されない。）

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。今回は不溶性微粒子試験だが、当時はまだ輸液製剤だけに適用されバイアル製剤には適用されていなかった。独自の試験を実施されていた。

実際の試験方法を見せてもらった。注射剤にフィルターを通した水を加え溶解後、径が10mm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。帰社して実際に追試したところ、同じように多くの微粒子が捕集され、再現された。初めての試験方法だったので、新製品にそのような問題があることを初めて知った。顕微鏡でフィルター上の異物を観察すると微粒子が多く捕集されていた。今だと微粒子も顕微IRなどで確認する（現物確認）こともできるが当時はなかった。最新の分析方法にどのようなものがあるかを把握しておくことも重要になる。

この製剤はプエルトリコでバイアル瓶に粉末充填まで行い、日本で包装していた。この場合も3ゲン、5ゲンの実践である。プエルトリコに行き、現場、現実を確認した。

この製剤は無菌粉末充填製剤でバイアル瓶に充填されていた。処方は、原薬と添加剤のアルギニンの2種だけだった。

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。それを無菌環境下の操作により、計量、仕込み、混合、バイアル瓶に無

菌充填していた。そこで、それぞれの無菌原料を現場からサンプリングして溶解後フィルターを通したところ、フィルター上に残る微粒子はなかった。ところが、二つの無菌原料を混合、溶解したものをフィルターでろ過すると同様にフィルター上に異物が捕集された。この時点ではまだ製造段階からの混入の可能性は否定できなかった。

次に試験室の保存サンプルの原薬を溶解しメンブラン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微粒子が捕集された。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？

原因不明である。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。物事を推論するために、物質の基礎的な性質の把握も必要である。そこで下記の仮説を立てて検証することにした。

○仮説：異物を除去したpHと製品のpHが異なっていたことで、異物が出た

アルギニンを溶かしメンブラン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、フィルターを通した。フィルター上には同じような微粒子が捕集された。同じことを、原薬で行った（薄めた塩酸の代わりに水酸化ナトリウムの溶液使用）が、フィルター上には微粒子は残らなかった。アルギニンにpH違い（等電点の違い）による不溶性の微粒子があったことがわかった。

アルギニンには、たまたま2社の銘柄があった。さっそく、2社の銘柄を確認した。微粒子が出たのは1社だけだった。微粒子がでたアルギニンはコストも安く早い段階で多く使われていた。

対策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。仮説を立てて、それを検証したことが早い解決に辿り着いた。

余談だが、内田先生から教えていただいた次の言葉が印象に残っている。

「コンサルティングが終わった後の対応が重要になる」

終わった後の顧客へのフォローをきちんとしていくことが次の仕事にもつながっていく。品質においても、改善した後、本当に改善したのかの確認を行うことが必須になる。

【改善事例2】

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が認められた。変更後、製造時は問題なかったが、経年1～2年後に不溶性異物が見つかった。不溶性異物は経年により増加傾向があった。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。なぜなら不溶性異物は原薬の出発物質を変更した原薬を使った製品から出はじめていた。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。

3 ゲン、5 ゲンの原理・原則に疑義を感じた。なぜなら経年で不溶性異物が増えていること、有機物が無機物と反応することなど論理的な説明が弱かった。かつ、不溶性異物の見つかったアンプルを熱湯に入れてその後激しく振とうしても不溶性異物は小さくならなかった。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（ガラスの成分と結合は否定）。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 $650 \sim 1300\text{cm}^{-1}$ 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で、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。反応部位がエーテル結合になり、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（ 45°C 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（ $5^{\circ}\text{C} \Rightarrow 40^{\circ}\text{C} \Rightarrow 5^{\circ}\text{C} \Rightarrow 40^{\circ}\text{C}$ など）を加速試験に追加しておく。

【改善事例3】

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か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（上中下）、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、同じ成分のものではなく、また、凍結乾燥機からそのような異物がでるところになった。

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

○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GFがないことを確認し、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の周りをステン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、実体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。

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。

セミナーで注射剤の異物対策を行っていると、参加者から「海外の製造所に注射剤の不溶性異物を減らして欲しいとお願いしているがちっとも良くならない。どうしたら良いか？」と質問を受ける。海外では注射剤の不溶性異物は問題（ほとんど苦情がない、ガラス異物での回収はあるが）になっていないため、不溶性異物を減らすノウハウを持っていない。ノウハウない製造所にいくら言っても改善はききたいできない。こちらから行ってノウハウを伝授することである。こちらから部長クラスの人が行き、下記を伝え協力を得ることである。

- 貴製造所の注射剤の不溶性異物は日本の市場では苦情・回収のリスクがある
- 我々は不溶性異物を削減するノウハウを持っているのでそれを伝授する
- ノウハウを修得すると、今後日本向けの注射剤の受託を受けやすくなる（異物対応済み）

海外製造所の人たちも物造りのプロである。一緒にやっていく協力体制が出来上がると不溶性異物対策は必ず実現する。

いくつかの具体的な事例は下記のサイトにも掲載されている。

<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