

PTP基礎講座 第28回

機械

医薬品包装に関わるクレーム・回収

Product recalls and claims related to pharmaceutical packaging

株式会社ミノファーゲン製薬 顧問

脇坂盛雄

MORIO WAKISAKA

Minophagen Pharmaceutical Co., LTD. Advisor

はじめに

医薬品のクレームで多いのが外観不良である。この外観不良は製剤の外観と包装の外観である。多くの人は製剤のほうが包装よりも技術が求められる、あるいは難しいと言われるが、品質管理／品質保証に30年携わってきた立場から言えば、包装のクレームをコントロールすることが品質保証にとってとても重要だということである。

PIC/SのGMPガイドラインと日本のGMP間における大きなギャップの6つが通知で出されたことにより、年次安定性試験(25℃×60%)が必須になった。そのため、安定性試験での不適合、特に溶出試験の不適合による製品回収、承認書との齟齬による製品回収、GMP不備による製品回収が増えたが、それまでは包装表示の製品回収が多くあった。そのために、いかに回収につながるクレームのリスクを減らすかが重要課題になる。

包装・表示問題での回収が多いのは下記である。

- ・捺印不備(製造番号／使用期限捺印なしなど)
- ・封緘不良
- ・表示不良(異種表示資材コンタミ)
- ・異種品コンタミ(包装ラインでのコンタミ)
- ・虫／毛髪コンタミ

PTPに関する問題での回収は一般的にそれほど多くはないが、これまでのPTPに関する苦情／回収を紹介する。

クレーム事例

(1) PTP材質を塩化ビニール (PVC) からポリプロピレン (PP) への変更によりPTPシートの角折れ

当時、塩化ビニールの焼却時にダイオキシンを発生させるとの報告で、PVCの使用を減らす動きが活発になり、医薬品のPTPのPVCを他の材質に変えることの検討が各社で行われ、単なる材質の変更ではとどまらず、設備導入から設計までさまざまな検討が行われ、切り替えを行った。

最初にあったクレームは、「カットし難い」だった。対策としてカット線の刃の入れ方などの工夫とカットの試験方法での一定のカットしやすさを確保することと、ユーザーの方がPPのPTPに慣れてこられたのも、カットし難いとのクレームが減ってきた要因の一つかと思われる。その後はカットし難いとのクレームはほとんどなくなった。

件数で多かったのが、「PTPシートの角割れ／角切断」だった。ユーザーでPTPの入った個装箱を落下させているのが原因だが、ユーザーは落下させたことは言わないし、それが原因とは思われていない。角が折れていたとのクレームがかなり発生した。この対策は包装設計でさまざまな対応したが、効果はなかったため、しばらくクレームが続いた。

最終的に効果があったのは、角部のコーナーを大きく

取ったことである。それにより、落下時の衝撃の力を分散させることができた。

品質保証では、3ゲン(現場、現物、現実)、5ゲン(3ゲンに原理、原則追加)が最も重要である。これが原点。これを普段から実践できているかがその人の能力と言っても過言ではない。角折れ部の対策として、「コーナーを大きくしたら力が分散するのでは?(原理原則)」と包装設計担当者に伝えたが、担当者は「それは***で効果がない」と理路整然と言われたのを覚えている。そのため違う対策を行ったが、上手くいかず、最後にコーナーを大きく取り、角折れクレームはなくなった。このことと思うことは、やはり原理原則を大切にすることである。

(2) PTPカット時にアルミ箔が剥がれる

カットした時に、PVCでは簡単に切断できたが、PPのために切断し難いため引っ張るような方法で行うと、アルミ箔が剥がれた。これは圧着強度を変えることと模様を変えることで対策を行った。

(3) PTPのポケット切断

ポケットが削れているクレームがきた。このPTPを製造しているラインは、PTPシートの複数充填ラインで、充填後にPTPシートを1シートごとに切断していた。この切断する時に、刃がズレてしまっていた。ズーッとず

れたままだと発見できたのだが、元に戻って正常に切断していたので、製造ラインでは発見できなかった。また発生頻度も低く、インラインでの検査やQCの検査でも発見できなかった。クレームに来て、ようやく問題を確認できた。原因を調査したところ、刃の調整を行っていた。ところがその時間を記録していなかったために範囲の特定ができなかった。幸い、ポケットが削れていても、錠剤の品質には経年においても影響がなかった。

それから刃を調整した時は、その時間を記録すること、かつ調整後の製品をしばらく確認するようにした。

(4) ピンホール

アルミフィルムの亀裂やまた成型時のトラブルでピンホールが生じることがある。PTPで経年の品質を担保している点もあるが、PTPは多少の水分や酸素透過性がある。それを遮断するにはアルミビロー包装またはコールドフォーム(両面アルミ)包装で品質を維持する。

この亀裂やピンホールは、下記が影響している。

- ・アルミフィルムの亀裂
- ・成型加工時の傷
- ・フィルムの張り方(引張強度)

設計時の確認では問題ないが、その後にピンホールが発生することがある。そのために包装ラインでのピンホー

自動化で未来を拓く

CKD

**家族みんなの健康を
医薬品包装というカタチでサポートいたします**



PTPでトップの実績を誇るCKDは
省エネ・省資源においても業界をリードいたします

CKD株式会社

〒485-8551 愛知県小牧市応時2-250 TEL (0568) 74-1316

支店[東京(03) 5402-3626 / 名古屋(0568) 74-1357 / 大阪(06) 6459-5773]

<https://www.ckd.co.jp/>

ルチェック頻度を多くして、早く発見することである。色素液に浸けて減圧または真空装置でポケットからの漏れ確認によりチェックしている。

フィルムの亀裂はPTPのポケットにランダムに発生する。ピンホールがある場所に限定されていると、成形加工時のその金型に傷がないか、フィルムの張り方に問題がある場合がある。

(5) ポケットから錠剤／カプセルが出し難い

ポケットの大きさと錠剤／カプセルの大きさ、フィルムの厚さがお互いに関係している。

これは特に、ポケットの大きさをどの程度にするかに左右される。それとアルミフィルムの厚さも影響する。

(6) PTPの色調

1) 色が薄い(インクによる影響)

薬剤師がPTPシートを取り出したところ、他のPTPシートと比較して耳の部分がくすんでいるのを発見した。調査の結果、アルミニウムメーカーで使用しているインクの種類と色の種類が影響していることが判明した。対策として色調が薄くならないインクを検討し、インクの種類を変更した。

2) フィルムの色が薄い(遮光剤の配合間違い)

遮光のために使用している赤色のPTPフィルムの色が薄いとのクレームがあった。

原因は包材メーカー起因だった。原料配合装置に一時的に異常が生じ、原料の配合比率が変動したためと推測された。

3) フィルムのPPシートが薄い(成型時の問題)

PTPの成形に問題があり、一部フィルムが薄くなって色が薄くなっていた。成形温度に問題があった。

(7) PTPに毛髪

PTPシート内に10cm程の毛髪があった。ちょうど、苦情に関する通知、平成12年3月8日付け医薬発第237号「医薬品等の回収について」が出た直後だった。

(2) 回収に当たっての基本的考え方

ア. 有効性及び安全性の観点からの判断

イ. 不良範囲の特定に関する判断

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か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。**

この通知が出てから数年は虫／毛髪による製品回収が多発した。虫／毛髪クレームが増えたのではなく、製造販売会社がこの通知に従って回収判断を増やした結果であった。

まさに、毛髪は生体由来物に該当する。品質担当役員は品質に経験が浅い人で、判断に迷った。そこで、社長に報告した。一般に製薬会社の社長は研究開発か営業経験があっても、生産／品質の経験はない人が多い。その経験がないため、PTPに毛髪があること自体信じられなかった。

そこでこのPTP製品を製造している工場長を本社まで呼び伝えた。

「こんな毛髪が混入するような製造所では、医薬品は製造しなくて結構です」。

それを言われた工場長は真っ青！ 工場で全幹部を集め、対策(応急手当&抜本対策計画)を講じた。そしてその対策案を社長に伝え、医薬品の製造継続を認めてもらった。

この一件で会社全体の異物対策が格段に向上した。約30億円の異物対策の設備投資も認められた。この設備投資のおかげで、錠剤／カプセルならびに包装由来のクレームが劇的に少なくなった。

毛髪と虫対策は自製造ラインで異物を除去するだけでなく以下の対策も併せて実施した。

・フィルムメーカーの異物対策

・自ラインに異物除去機能を追加

30年、品質管理・品質保証をやってきた。できるだけ製品回収をしないように品質対応をしてきた。しかし、製品回収を行って、経営陣に製造&品質の課題を知ってもらうほうが、会社のリソースを投入してもらえ、改善ができる場合もあることをこの体験で実感した。品質問題は大きな問題にならない限り、人事は「人を減らす&お金をかけない」の考えで行いがちである。その典型的な例が山口県の実験製造所(山口県から18日間の製造停止)や福井県の製剤製造所(福井県から116日間の製造停止)ではないだろうか？

このクレームは、途中で膿を出したほうが、長い目で会社の品質保証を考えた場合、良い結果になるのではないかと思った出来事であった。

(8) 欠錠

時々、欠錠／カプセルクレームがあった。それまではある程度の数のクレームがあることを許容し、クレーム対応で処理して、根本的な対策を講じることはなかった。会社で顧客の気持ちを考えて対応することをテーマにそれぞれの業務を見直すことになった。

その対応の一つとして、私たちにとってはクレームは100～1,000ppm (=0.1%)の問題であるが、お客様にすれば100%の問題だということである。そこで、包装全ラインに欠錠センサーを入れたことにより、欠錠や大きな欠け錠を検出して取り除くことができるようになった。

クレーム対応は下記になる。

- ・品質不良の原料／資材を入れない
- ・製造で品質不良を造らない
- ・品質不良品を取り除く

そのためには、創意工夫だけでは限界があり、設備投資も必要になる。品質予算をどれだけ会社は投資しているかとの指標も必要になる。一般的にQAはお金を持っていない。問題点を指摘し、責任を取る組織である。品質予算を設定して、それに対してQAにある程度の権限を持たせることも必要である。

ところが、欠錠センサーがあるラインで欠錠のクレームがきた。欠錠を検知して排出するシートが適切でなかったのである。包装現場曰く、シートが波打つ場合があり、その場合は排出がズレる場合があるとの説明であった。わかっているなら、排出を前後も含めて多くするとかのことを前もって行って欲しかった。設備をいれるだけでなく、いろいろな事象を考えて対策を事前に行うことである。

(9) 欠け

欠錠センサーで一定の欠けを取り除くことができる。しかし、取り除くことよりも、欠け錠を造らないことが一番よい対策になる。糖衣錠で欠けクレームが年間数十件ずっと続いていた。ほとんどがお客様での落下による欠けクレームだったが、お客様はご自分が起こしたとは絶対に思われない。糖衣錠なので、糖衣部分の欠けの改善はなかなか進まなかった。カートンをWカートンにしたり、箱を上げ底にして落下時の衝撃を和らげる。糖衣錠の形を丸型にして落下時の衝撃を分散させるなど多くの対策を講じたが、クレームは減らなかった。製造は

「糖衣錠は欠けが生じるのは当たり前でこれ以上クレームを減らすことはできない」、設計は「糖衣錠をフィルム錠にするしか対策はない」、事業部は「糖衣錠をフィルム錠にすることはできない」と。万年クレームの問題はFDAの指摘事項にまでなった。

この製品の一貫製造を別の製造所に移管することになった。そこでライン設計時にできるだけ錠剤に衝撃を与えないライン設計を行った。

なんと、これまで年間数十件あった欠けクレームがゼロになった。ラインで受けていた衝撃での小さなひびが輸送中に成長し、お客様が落下させたときに、内部に持っていたひびで糖衣層が欠けてしまっていた。ひびがない糖衣錠は一度くらいの落下では糖衣層は欠けなかった。

この事例も自らガラスの天井を設けていたことに気づかせてくれた。つまり、糖衣錠の欠けクレームは仕方ないものだとの自らの思い込みがあった。この思い込みは製造技術者や製剤設計技術者からの意見をまるで正しいと信じていたことからくるものだった。

(10) 異種錠

PTPポケットに違う錠剤が入っていた。錠剤の識別コードは反対側だったので、皆が見るところで、私がポケットを破ってピンセットで錠剤を取り出して識別コードを確認した。その製品の前に製造した製品だった。

これはラインに残留していた前の錠剤を完全に取り除けなかったからだった。コーティングのノズルに錠剤が残っていたケースもあった。

この対策として、兼用の包装ラインでは異種錠／カプセルが検出できるかのバリデーションを必ず取るようにした。もし、色や錠剤の大きさが同じ場合で検出あるいは取り除けない場合は、生産クールを分けるようにした。

委託先にPTP包装などをお願いする場合、「必ずそのラインで兼用している他剤を検出できますか?」を尋ね、できない場合は対策をお願いしていた。

(11) PTPシート不足

PTPシートが1枚足りないとのクレームが時々寄せられた。ウエイトチェッカーで全ての個装箱の重さをチェックしており、PTPシートが1枚不足していることはあり得ない。一応データを確認するが問題はない。クレーム品を見ていると、箱を別のほうから開けていた。つまり正式なほうではなく、反対側から開けてPTPシートをユーザーは取り出していたが、そのことに気づかずクレームを出されていた。あるいは同じところから開けていても、初めて開けたとユーザーは思い込んでいたようである。

そこで箱に封緘シールを取ると、“開封済み” またジッパーを取ればそこには“開封済み”との表記を入れ、ユーザーにこれはすでに開封されていることがわかりやすいようにした。また反対側から開けることの対策として、大きく“開封口”と表記した。この対策によりこのクレームはほとんどなくなった。

(12) PTPシート誤飲

日本耳鼻咽喉学会からPTPの誤飲を防ぐために、スリットを縦か横だけにしてほしいとの依頼があった。PTPを誤飲するとPTPは喉に引っかかり取り除くことが大変で、場合によっては喉の動脈を傷つけて大出血をする。医者自身がPTPのまま誤飲したケースも起きていた。そこで服用錠数を考慮して縦だけ、あるいは横だけにした。これは薬局から不便だとのクレームがかなりあったが、背景を説明してご理解いただいた。

(13) PTPシートのVノッチ

PTPシートをカットすると先が90度になり尖っている。この尖ったPTPを誤飲すると喉に引っかかり大変なことになる。そこでVノッチを入れることで、PTP切断時に角が90度にならないようにした。良かれと思ってVノッチをしたものにクレームがきた。それは、Vノッチとカット線が微妙にずれるとかえって先にトゲのように尖り、薬剤師が調剤するときに怪我をするとのクレームだった。製造でカット線とVノッチを完全に一致させることは当時できなくて、Vノッチは止めることにした。

(14) PTPポケットのアルミ破れ

ポケットが破れているとのクレームがきた。PTPのポケットの破れている場所が決まっていた。これはアルミピローの重なり部分が輸送中に擦れてPTPポケットのアルミ面にこすれや破れを起こしていた。アルミピローのシール方法を変更して対応した。

(15) PTPポケットに紙粉の混入

ポケット内に紙粉が混入しているクレームが時々きた。原因を調査すると、その紙粉はPTPのフィルムを巻いている紙管の切断部の紙粉であった。そこで紙の管をプラスチック管に変更した。それにより、紙粉クレームはなくなった。プラスチック管にしなくても、切断部を樹脂コーティングすることでもよい。

(16) ポケットのある部分が薄い(ペコペコする)

ポケットを作るときの減圧度と圧着強度に影響される。また、薄すぎると安定性にも影響する。バリデーション時に適切な条件を設定することである。

(17) PTPシートの使用期限はいつまでか？

使用期限は個装箱に記載されている。ところが医療機関から「使用期限の問い合わせ」が来る。PTPにロットNo.を記載している製品はトレースができる。ところが、PTPだけでなく、アルミピロー包装で防湿あるいは箱で遮光している製品もあるため、個装箱の使用期限とはならない。しかし、PTPだけで有効期間を担保できるものもある。

PTPへのロットNo.と使用期限表記は必要になってくる。

(18) 規格違いのPTPシートの類似

同一製剤の規格違いのPTPシートが類似しているとのクレームがきた。自社内では違っているから問題ないとの意見であった。しかし、医療現場では多くの会社のPTPシートを扱っている。そうするとどうしても会社のデザインの類似性があるため、他社とのPTP違いが大きく、それから考えると自社内のデザインの違いは大きな違いではなかったのだ。そのことに気づかされた。顧客の意見も聴きながら医療現場で間違わないデザインにした。

(19) PTPシート内にアルミ片の混入

PTPポケットにアルミ片が混入していたクレームが何度かきた。これは、PTP包装されたが検査で排出されたPTPから錠剤／カプセルを回収して再度包装していた。回収するときに、アルミ片が混入していたのである。当時は手でPTPから回収していた。そこで、自動回収装置を作製し回収することでアルミ片混入をなくした。

2. PMDAのHPの製品回収より

1) 回収理由 2020年11月18日

医療機関から本製品のPTPシート1枚に異なる刻印の錠剤が1錠混入していたとの連絡を受け調査したところ、異種錠は同一製造所で製造している同処方他社製造販売品であることが判明しました。製造所では品目切り替え時に毎回清掃し、残錠確認しておりますが、当該ロット製造前の品目切り替え時に限り確認漏れがあり、直前に製造していた異種錠が混入したものと推定しました。以上より、当該ロットに限定して異種錠が混入したものと判断し、当該ロットを自主回収することとしました。

⇒

異種品コンタミである。清掃の問題だが、錠剤が残る死角がラインにないかどうか確認し、死角をなくすることである。

2) 回収理由 2020年4月6日 (PTP品)

医療施設よりロット1902の1錠に黒色異物が埋没しているとの情報を受けました。調査の結果、異物は人毛であることが判明いたしました。製造所における原因調査から、この度の事象は偶発的な発生と考えておりますが、当該ロット中の他の錠剤への混入の可能性を完全に否定することは難しいと判断し、万全を期すため、自主回収することといたしました。

⇒

全数自動外観検査機を導入しているから問題ないと思っていると、それは大きな間違いである。錠剤の横やまた斜めなどから錠剤を見ているカメラがないと、毛髪の検出率は低下する。自動外観検査機の機能の違いで検出率は大きく異なる。

3) 回収理由 2019年11月11日

本製品の特定のロットにおいて、一部のPTPシートのアルミフィルムに亀裂が発生している可能性があることが判明しましたので、自主回収いたします。

⇒

亀裂はフィルムにあったかPTP成型時に生じたと思われる。ピンホール試験を頻繁に行って、早く気づくことである。

4) 回収理由 2019年10月7日 (PTP品)

製造工程において、製品と異なる識別コード(刻印)を付したプラセボ錠が混入した可能性があることが判明いたしました。

⇒

ラインに前の製品(プラセボ錠)が残っていて混入したのだろう。ラインクリアランスに問題があったか、異種錠検知ができるラインでなかったのであろう。

5) 回収理由 2018年11月27日

ロット0005AのPTPシート中に繊維状の異物が認められました。詳細な原因は特定できておりませんが、本剤の包装工程に起因するものであると考えられます。このため上記ロットにつき、自主回収することといたしました。

⇒

なぜ、PTP中の繊維状の異物で製品回収を行うのだろうか？ 回収する理由がわからない。

6) 回収理由 2018年9月12日

市場出荷を行った本製品において、PTPシート中に通常とは形状が異なる錠剤が認められました。詳細な原因は特定できておりませんが、本剤の製造工程に起因するものであると考えられます。このため現時点で使用期限が残っている上記ロットにつき、目視確認を行い形状に異常が認められた錠剤を自主回収することといたしました。

⇒

異種品検知のバリデーションが必要である。

7) 回収理由 2018年5月10日

医療機関よりPTPシートのアルミ部分にシール不良があるとの連絡を受けました。

調査の結果、当該製品のPTP包装工程において異常停止が発生していましたが、その際に発生したシール不良のPTPシートの内、一部を製品化していたことが確認されました。そのため、当該ロットのPTP100錠(10錠×10)包装品を自主回収することといたしました。

⇒

ピンホールチェックの頻度を高める。

8) 回収理由 2018年1月22日

2017年9月に変更した用法・用量について、外箱と添付文書は変更されているが、PTPシート裏面の記載が変更されていない製品が見つかったため回収いたします。

9) 回収理由 2017年2月2日

本製品の対象ロットにおいて、PTPシートに印刷されている調剤包装単位のバーコードを読み取ると、製品名は正しいものの、異なる包装規格が表示されることが判明いたしました。

なお、個装箱のバーコード、製品の品質には問題がないことから、服用による健康被害が発生することはないと考えておりますが、医療関係者における混乱を招く恐れがあると判断し、自主回収いたします。

⇒

ラインでバーコード確認はされていなかったのだろう。他社でバーコード間違いによる製品回収があった時に対策をされなかったのだろう。

10) 回収理由 2015年4月6日

本剤500錠包装(PTP)の長期安定性試験2年目時点で

の溶出試験を実施したところ製造番号P0136において承認規格(15分後、溶出率85%以上)に適合しない結果が得られました。

溶出試験に使用した製品の外観を確認したところ、アルミピロー包装のセンターシール部分のアルミ箔に亀裂が認められたことから、錠剤が吸湿し、崩壊し難くなったことを原因として溶出が遅延したと推察しております。

当該製造番号品と同一包装資材で包装された500錠包装(PTP)については、同様の事象が発生しているリスクを完全には否定できないことから、同一包装資材で包装された500錠包装(PTP)の製品を自主回収させていただくことにいたしました。

⇒

- ①包装のバリデーションは適切か
- ②インプロ&QCのチェック頻度は適切か

PTPやアルミピローのピンホールチェックは、できればモニタリングシステムで管理しておくのがよい。フィルムの亀裂など思いもしないトラブルがあるので、早めに発見できるようにすることである。都市ガスは無臭だが、スカンクのガスのような臭い匂いを意図的に追加し、ガス漏れがあればすぐにわかるようにしている。防湿性の高い包装については、モニタリングにより品質保証を行うことである。

おわりに

クレームで大切なことは、クレームはお客様らの貴重なご意見で改善できるチャンスであることを意識することである。ごく小さな異物や外観不良のクレームだと、工場は「それは限度内で良品だからクレームではない」と発言する人がいる。クレームとはお客様が問題ありと感じられたことである。それを改善していくとの姿勢が重要である。その原因が、設計／製造／流通／お客様のどこかで起きている。仮にお客様のところで発生していたとしても、それによりお客様は嫌な気持ちになられている。設計／製造／流通での改善で、お客様で発生する苦情を減らすことができないかも含めて真摯に対応していくことが、とても大切になる。ただ、クレームをゼロにするとの考えは持たないほうがよい。ゼロを目指す改善コストが膨大になる。ある程度の苦情は受け入れる視点も重要である。クレームをゼロにすることだけが、クレーム対応ではなく、お客様のCS(顧客満足)向上の視点でクレーム対応を行うことも大切であり、そのバラ

ンス感覚が重要である。

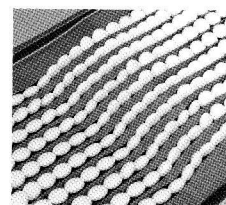
またクレームがあると、原因究明をしっかりとってから回答しないといけないと思いついでいる人が時々いる。そのために回答が遅くなっていることがある。回答が遅いのは論外である。原因究明をしっかりと対策することと、お客様対応は別のことである。

- ・お客様にはすぐに代替品を送付すること
- ・お客様の言われることに真摯に耳を傾けること
- ・お客様が嫌な思いをされていることを理解すること
- ・素早く回答すること

これにより、CSを高めることである。もし、お客様がさらに詳細な報告を求められるなら、後日追加で説明すればよいことである。この原因を究明して改善を行うこととお客様対応をしっかりとCS向上を図っていくことがクレーム対応の大切なことになる。

錠剤目視検査機

《GMP準拠、バリデーション対応》



仕様・特長 能力 50,000~150,000錠/H

- ・微振動移動で見やすく、検査しやすい
- ・接薬部部品は、ノーツールで分解、洗浄可能
- ・確実な錠剤の表裏反転

振動技術で応えます！

株式会社 日東電機エンジニアリング
NITTO ELEC. ENGINEERING CO., LTD.

〒143-0016 東京都大田区大森北4-1-10
TEL:03-5753-5021 FAX:03-5753-5030
E-mail:webmaster@nde4pp.co.jp <http://www.nde4pp.co.jp>