趣旨

【注射剤コース】

注射剤の異物は製品回収の多い原因の一つである。特に海外製造所の場合は製品回収のリスクが高い。海外製造所の指導事例を含め、異物低減の対策を紹介する。異物低減を行うためには、異物検査の評価方法を確実にすることであり、QCの検査方法と製造での全数目視選別の方法を紹介する。目視検査では観察機を使った方法についても紹介する。また、異物の非破壊での形状測定と取り出して同定する方法についても紹介する。

＜講習会のねらい＞

注射剤の不溶性異物/不溶性微粒子試験方法、全数目視選別の方法、異物混入の主な原因、異物低減の改善事例、海外製造所の改善事例紹介

【固形製剤コース】

固形製剤の異物は製薬製造所にとって永遠の課題であり、虫/毛髪の異物は製品回収の多い原因の一つである。特に海外製造所の場合は異物に関してほとんど苦情が寄せられないことなどもあり、異物に対する基準が日本より厳しくない。異物低減対策の①入れない、②出さない、③造らないを紹介する。異物低減を行うためには、異物検査の評価方法を確実にすることであり、QCの検査方法と製造での全数目視選別の方法を紹介する。製品苦情で虫・毛髪など生体由来異物が見つかった時、広がりを確認することが製品回収を防止する方法にもなることから、広がりを特定する取り組みについても紹介する。製造所の品質は先ずはGMPで保証しているが、GMPに上乗せ基準として、製造で品質を造り込む方法についても紹介する。異物だけではなく不良対策についても紹介する。

＜講習会のねらい＞

固形製剤の異物試験方法、全数目視選別の方法、異物混入の主な原因、異物低減方法、異物低減の改善事例、海外製造所の改善事例紹介

プログラム

コース １：『注射剤における異物検査の方法と基準設定及び異物低減方法【実際の改善事例紹介】 ～限度見本の設定と判定基準および検査員のバラツキ・評価～』

１．注射剤の異物対策の難しさ

1) 欧米の異物検査と日本薬局方の異物検査の違い

2) たやすく/明らかに検出できる異物の大きさとは

3) 官能検査の観点から検査員のバラツキと評価

4) なぜ、海外の製造所では注射剤の異物が問題にならないか

5) 異物検出の確率と母不良率との関係

6) 自動異物検査機検出力と目視検出力との関係

２．注射剤の異物検査

1) 不溶性異物

　　・非破壊による異物のサイズ/形状測定

　　・限度見本の設定

　 ・標準見本/限度内見本/限度外見本の違い

　 ・標準粒子と実際の異物を用いる場合の違い

・官能検査の手法による標準見本の設定

・検査者の評価/訓練/認定

・QC試験方法

・目視による方法（観察方法と観察時間）

・観察機を用いる方法

・判定基準（n数と欠点数Cの設定）

・凍結乾燥製品（ゴム栓）の溶解

・凍結乾燥製品（アンプル）の溶解（ホールバーニング）

・製造の目視による全数選別

・凍結乾燥製剤

・溶液

2) 不溶性微粒子

・ろ過試験方法

・光遮蔽（HIAC）測定方法

・観察機を用いる方法

3) 異物の同定方法

・異物の取り出す時の注意事項

・顕微鏡FTIRによる測定

・電子顕微鏡X線マイクロアナライザーによる同定

３．改善事例

1) 繊維低減（輸液剤など）

2) アンプル成形時の異物対策

3) グラスファイバー混入改善

4) フレークス発生原因とその改善

5) 処方成分によるフレークスの発生（リン酸塩）

6) 不溶性微粒子の改善Ⅰ（シリコン塗布ゴム栓、シリンジ）

7) 不溶性微粒子の改善Ⅱ（輸液の経年での増加）

8) 導入品の異物低減（プラスチックアンプル）

9) 不溶性異物の経年での増加（原薬の出発物質の変更）

10) 資材からの影響（ポリ袋）

11) 高額な製品の異物対策（ガラス溶着している異物の除去）

12） 開発段階の取組みⅠ（海外製造品 イタリア編）

13） 開発段階の取組みⅡ（海外製造品 米国編）

14） 開発段階の取組みⅢ（海外製造品 ベルギー編）

15） 間違った改善事例の取組み（委託先との協同）

４．海外製造所の異物低減への方法

1) 開発段階品の評価（製造品と安定性試験品）

2) 海外製造所への訪問

3) 現状の理解

4) 協力の取付け

５．注射剤の異物の変更管理時の注意事項

1) 原薬の製造方法変更

2) 直接容器の変更

3) 製造方法の変更

６．注射剤の異物苦情を受けた時の対応

1) どの段階で異物を認めたか

2) コアリング

3) 異物の同定

4) 広がりの調査

5) 製品回収の有無の判断

７．まとめ

1) 異物のモニターとして異物検査

2) 注射剤の異物に対する正しい知識の重要性

3) 正しく評価すれば、必ず異物は低減可能

コース 2：『固形製剤における異物対策事例と不良限度設定・外観不良検査【実際の改善事例紹介】 ～QCの検査方法、製造での全数目視選別の方法と広がりを特定する取り組み～』

１．異物による製品回収事例

1.1 異物による製品回収

1.2 当局の査察における製品回収

２．回収に関する通知

2.1 医薬品・医療機器等の回収について

2.2 生物由来異物の製品回収について

３．異物の検査と外観検査方法と限度

3.1 品質管理部の異物試験/外観検査方法

・異物試験

・外観検査

3.2 製造における全数異物・外観検査/全数選別方法

・人による方法

・機械による方法

3.3 異物・外観限度見本の設定

3.4 異物の同定方法

・顕微拡散反射IR

・X線マイクロアナライザー

3.5 検査者の訓練と認定

3.6 異物検出の確率と母不良率との関係

3.7 外観検査のセンサーの役割

４．異物対策の考え方

4.1 入れない（原料/資材の異物対策）

4.2 出さない（取り除く）

4.3 造らない（異物を製造中に入れない）

５．GMP基準への上乗せ基準（製造で品質を造り込む）

5.1 ラインで薬機法違反を造らない

5.2 表示資材はラインでバーコード管理

5.3 金属は粉と成形で二度検査

5.4 直接薬剤に接する資材の異物対策

5.5 師過可能な原料は師過/ろ過する

5.6 外観のビデオ検査

5.7 異種品のラインでの検出

６．虫/毛髪対策

6.1 虫対策

6.2 毛髪対策

７．虫苦情における調査と対策事例

7.1 虫の同定

7.2 対策

7.3 苦情先への説明

８．製品苦情発生時の範囲の特定

8.1 製造時の系外排出品の確認（製造レベルの把握）

8.2 製品苦情時の範囲の特定

９．原料メーカーの異物対策/指導/取決め事項

9.1 原料メーカーの異物対策

9.2 原料/資材メーカーの査察/指導

9.3 資材の段階での全数選別

9.4 微生物汚染の防止

9.5 品質保証書への異物基準の盛り込み

１０．海外製造所の異物対策の例

10.1 海外製造所に全数異物検査機導入

10.2 外観異物の削減

10.3 原薬の異物逸脱により、返品時の品質トラブル

１１．異物/外観不良による逸脱発生時の範囲の特定

１２．異物対策改善への人/風土創り

12.1 将来の課題（意図的な異物混入の防止）

12.2 Mind５Sの勧め

12.3 割れ窓理論

12.4 一人ひとりが品質保証の推進