**＜タイトル＞**

注射剤の異物検査の基準設定及び異物低減方法（海外製造所対応含む）

～限度見本の設定、判定基準と検査員の指導および異物低減～

**＜講座主旨＞**

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、異物低減の対策事例を紹介する。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。人による検査は官能検査であり、訓練と認定が重要になる。その方法についても説明する。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。

海外製造所に「異物を削減してください」と言っても改善されません。なぜなら、彼らは日本で問題になる異物が問題になっていませんので、問題だとの認識もなく、かつ異物低減のノウハウも持っていません。そこを丁寧に対応することが必要になります。実際に海外製造所で異物削減した事例を多数紹介します。  
  
＜受講後、習得できること＞  
　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

**＜項目＞**

**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（17局の改訂）  
   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)　異物による製品（海外製造所/国内販売品）回収  
   6) 異物検出の確率と母不良率との関係  
   7) 自動異物検査機検出力と目視検出力との関係

8)　不溶性異物/微粒子への健康への影響  
  
**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  
　　　・QC試験方法  
 　　　　　・目視による方法（観察方法と観察時間）

・目視で見える異物の大きさ（時間と明るさ）  
 　　　　　・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）  
　　　・検査者の評価/訓練/認定

・αとβの誤りの両面から

　・製造の目視による全数選別  
 　　　　　・凍結乾燥製剤  
 　　　　　・溶液

・バック製剤の不溶性異物検査（製造とQC）

・最新の全数検査機の特徴  
   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の特徴と測定結果の解釈  
　　　・電子顕微鏡X線マイクロアナライザーの特徴と測定方法/解釈  
  
**３．改善/指導事例**  
   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）

16）粉末充填品（海外製造）の不溶性異物試験不適合時の対策方法  
  
**４．海外製造所の異物低減の指導方法**  
   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（QCによる客観的なデータ提供）