

注射剤の不溶性異物の製品回収について一考察

8月20日にある会社が注射剤の液中異物（未開封）苦情から、15製品、約100ロットの製品回収がありました。<https://www.info.pmda.go.jp/rgo/MainServlet?recallno=2-12447>

これについていろいろな視点で考察しました。

限られた情報の中での考察ですので、間違いは多々あるかもしれませんが、注射剤の異物苦情が来たときの参考になると思い、述べさせていただきます。

ご意見、異論歓迎です。

出荷時期は下記です。

2023年01月12日～2025年05月20日

⇒つまり、約2年半、製造工程の問題を発見できなかったことになります。

かつ約100ロットです。製造とQCの検査では気付かなかったことになります。

製造現場とQCは人の目で何本/ロット見ていたのでしょうか？

製造は全自動異物検査機を利用されているものと思います。

回収理由；2025年8月20日回収開始

トブラシン注 90mg において、医療機関より**未開封のアンプルに黒色異物**が混入しているという情報を受け、原因究明を実施したところ、**製造に関与する機器が破損し、混入していたことが判明しました**。そのため、**同様の製造ラインで製造した一部のアンプル製剤について、異物（フッ素ゴム）混入の可能性を否定できないため、自主回収いたします**。

⇒医療現場から不溶性異物の苦情があった場合、広がりを確認します。

回収の通知には、保存サンプルを確認することになります。

苦情ロットの保存サンプルに不溶性異物で検査で不適合になるような大きさの異物はない、かつ製造現場で不溶性異物に関する逸脱など起きていなければ、製品の回収はしません。

ところが回収です。

考えられることは2つ。

② 保存サンプルにあった。

②QC長、QA長&品責が注射剤の不溶性異物に関する正しい知識不足のため、過剰に反応した。

①の場合は見逃しです。

次にやることは、同じ製品の他のロットは？

さらに同じラインの他の製品は？

保存サンプルを確認してもしあれば、広がりをひていけないことになり、他のロット&そ

のラインで製造した他の製品回収になります。

できれば、異物用の保存サンプルは製造工程での良品を再度 QC が見て「不溶性異物なし」を確認して保管しておく必要があります。

つまり回収リスクを避けるために行います。

そこでなければ、回収したとしても該当ロットだけになるからです。

15 製品にかつ 2 年半のロットに及んでいるということは、保存サンプルで他のロット他の製品で見つかった可能性があります。

そうすると気になるのはラインの不溶性異物の検出力と QC 検査者の検出力がどうなっているかです。

注射剤の不溶性異物は QC の検査で保証しているのではなく、製造工程で保証しています。そのためには製造現場で下記を行う必要があります。

② 異物不良率が増えていないか？

②不良品をある一定数現場で確認し、通常と違う異物がないか？

製造現場と QC の目視での検査員の客観的な評価と一定基準以上の検出能力が必要です。

最近下記の取り組みが紹介されています。

日本 PDA 製薬学会

注射剤不溶性異物目視検査 認定監督者及び検査員育成制度オープニングイベント

「注射剤不溶性異物、目視検査員の検出能力標準化へ向けて」

https://ptj.jiho.jp/article/163561?utm_medium=email&utm_source=ranking&utm_campaign=20250819&utm_content=001

とても重要な取り組みだと思います。不溶性異物の検査をより客観的なレベルに高める素晴らしい取り組みです。

下記の説明がされていました。

「標準アンプルキットには異物なしアンプル 54 本、異物ありアンプルが 6 本セットされており、異物ありサンプルには注射用水 5 mL 中に 50 μ m、100 μ m、200 μ m の白および黒のポリスチレン球が異物に見立てて入れられている。」

⇒

問題点は、球形の標準粒子を使っていることです。

標準粒子はとても見やすく、実際の製造現場から混入する不溶性異物との見え方と大きく異なります。

厳密に言えば、標準粒子が見えたから検査員適合にはならないのです。

筆者が実際に確認した経験から、50 μ m の標準粒子（球形）の見え方は実際の異物の 80～

100 μm （長径）の大きさと同じくらいです。何故なら短径はさらに短く体積も少なく見える面先が球形に比べてはるかに少ないのです。

エーザイはかつて異物検査機 AIM を製造販売していました。

標準粒子を使って検査機を開発していました。

検出器は①透過光と②反射光の2種類でした。

球形の標準粒子だとどちらもよく異物を取り除きました。

筆者が製造現場の実際の異物の入っている不良品からアンプルに不溶性異物が1個あるものを選び、非破壊でその不溶性異物のサイズを測定したサンプルを作りました。

白ゴミ；長径 30 μm ～200 μm 約 20 本

繊維；80 μm ～500 μm （短径は約 20 μm ）約 10 本

有色ゴミ、硝子、金属；50 μm ～100 μm 約 10 本

異物のまったくないもの；10 本 合計 50 本

このサンプルで検査員（1分/白黒背景で観察）と異物検査機（AIM）の評価を行いました。

な、なんと、②反射光はほとんど異物を取り除きません。

その結果を受けて、機械事業部は②を止め、①を2つにしました。その結果い実際の異物検出能力が2倍になりました。現在は透過光 2 台の検出器に追加し、浮遊繊維を沈んでいるガラス/金属異物を取るためにカメラ（反射光）の検出器が付いています。

注射剤の不溶性異物検査員のレベルの違いにも驚きました。

50 本をランダムにして2回行いました。

ある検査院は長径 30 μm の異物を2回とも検出、異物のないものは全て異物無し、つまり α と β の誤りがほとんど0でした。またある検査員は α と β の誤りがそれぞれ 50%、つまり異物を正しく認識していなかった（気泡を異物と）し、小さな異物を見ることができていませんでした。

今回、医療現場の苦情のあった異物のサイズが報告されていませんが、医療現場でよく見る人は、長径 50 μm （短径はもっと小さい）の異物を見つけることができます。実際に苦情（未開封）が来たものはその程度の大きさだったこともありました。

そうすると、今回回収を行った会社の製造現場で、実際の異物の長径 50 μm を見ているかです。

客観的なデータに基づいて、検査員の訓練・評価・認定を行っておられたかです。

どの大きさの不溶性異物が見える/見えないという基本ができているかです。

かつ標準粒子が見えたから、QC の不溶性異物検査員適合としていいのか？という根本的な問題があります。

標準粒子を使わメリットと実際の異物を使う難しさもわかりますが、できたら、実際の異物の視点も盛り込みたいです。例えば簡単にできる無塵衣の繊維異物やガラス異物を含めるとか、標準粒子以外の異物も加える必要があります。

現場や QC の検査員をきちんと訓練、評価・認定をしていれば、かつ製造現場で良品と不良品を毎ロット一定数見ていれば、QC の検査データなどからもっと前に異物を見つけていた可能性が高いように思いました。

なかなか、注射剤の異物、特に評価する側の QC にきちんと理解している人が少ないように思います。

ましてや課長、部長クラスはさらに弱いかもしれません。

その例を紹介します。

ある製造所の限度内サンプル（不溶性異物）が約長径 $50\mu\text{m}$ でした。

その製造所の QA 長と QC 長は人が見るのは曖昧だと判断し、もし異物が見つかったら、ろ過して異物サイズを測定するという判断をしました。

かつアンプル内の異物を濾過して捕集するには非破壊で実体顕微鏡などでサイズと形状を測定し、フィルター上にある同じ異物を見つける必要がありますが、それを行っていませんでした。

それが必要なのは、捕集するときに汚染させるからです。

また注射剤の異物について知らない、JP の不溶性異物の理解不足もありました。JP にはどこにもサイズの規定がありません。下記の規定があるだけです。

- ①溶液は「たやすく検出される異物があってはいけない」
- ②溶解するものは「朗かに認める異物があってはいけない」

なのに濾過して、汚染させてサイズ計っていたのです。

その製造所の不溶性異物試験の限度見本を設定した人の技術力とノウハウが継承されていなかったのです。

今回回収を行った製造所に下記のノウハウがあるかどうかです。

- ② 非破壊で異物サイズと形状を測定する技術があるかどうか？
- ②QC の検査員を客観的なデータで訓練、評価、認定されていたかどうか？
- ③限度内見本の有無とその大きさは？&実際の異物か？
- ③ 現場で不良品を見ていたかどうか。

④ 製造現場の異物検出力がどのレベルだったのか？

きちんと行っていれば、もっと早く把握していたと思えてなりません。

もう一点気になりました。

最後のロットは5月20日出荷です。

苦情は受けたのがいつか？

通常は苦情を受けて問題を発見しますので、直近のロットも回収対象になりますが、3か月前です。

当局が回収を待ってくれたのか、あるいは欠品回避するために直近のロットは対象外にして後から回収するのかしないのか。

どちらかはわかりませんが、最近のロットが対象外は原理・原則からは合いません。

じほう社のメルマガに下記の記事がありました。

「アンプル製品 15 品目 98 ロットを自主回収 一部で混入の異物が検査工程で排除されず、原因特定し再発防止へ」

2025/08/21<https://ptj.jiho.jp/article/163586>

2025 年 8 月 20 日、アンプル製品のうち使用期限内の 1～3mL 容量の製品を自主回収（クラスⅡ）すると発表した。対象は 15 製品 98 ロットに及ぶ。

同社は、アミノグリコシド系抗菌薬「トブラシン」について、極微小の黒色異物片が混入しているとの品質情報 1 件を 5 月に受領し、製造工程で混入したと推定されることから 6 月に同製品を回収した。異物の調査を行った結果、製造ラインを滅菌するピュアスチームを制御する配管内のフッ素系ゴムだったことを特定し、あわせて製品検査工程で通常は排除されるべき異物混入のアンプルが、排除されずに出荷に至った原因の特定を進めた。そして在庫品、回収品の全数目視検査を行ったところ、品質情報のアンプル以外には異物混入がないことが確認され、また過去 5 年間における黒色異物片混入の品質情報は本件のみだったものの、混入時期を明確に特定できないことから、同じ製造ラインで生産されている製品への黒色異物片混入の可能性を否定できず、万全を期して使用期限内のアンプル製品を追加で自主回収することを決めた。

●なぜ検査工程で排除されなかったか

検査工程で排除されなかった原因について、「1～3mL 容量のアンプルが倒れた場合、薬液と異物がアンプル本体から枝先部に移動し、検査時に倒れたアンプルを正立させても、薬液と異物が枝先部に残ることが 0.1%程度の確率で発生。3mL 超容量のアンプルが倒れた場

合には、例えば薬液と異物が枝先部に移動しても、正立させる際に薬液と異物は枝先部に残留せず、本体の胴部に戻ることを確認し、この事象はアンプル首部が小さな 1～3 mL 容量のアンプルに限定して生じた」として、1～3 mL 容量で仮に枝先部に異物が残る事象が発生すると、検査視野に相当する本体胴部での異物を検知できずに排除されなかったと推定している。なお、3mL 超のアンプル製品や 1～3 mL 容量アンプルでも、検査前にアンプルが倒れていないことを保証できるロットは、異物がアンプル内に混入しても検査機器で排除されると判断し、それ以外の製品、ロットを回収対象としているという。

●教育訓練や設備管理の強化で再発防止に努める

「今回の経験を活かし、製造管理および品質管理の頑健性を強化し、再発防止に努める」としており、極微小の黒色異物片を生じた部品の交換ならびに再発防止に向けた教育訓練などの対策をすでに講じている。また、設備のメンテナンスプログラムを部品も含めて適用することとし、管理体制の強化を図るとしている。

なお回収対象製品の製造再開の準備は整っており、順次出荷を再開する予定だ。

⇒

これを読むと過剰反応ですね。

異物検査機は 100%排除できません。

これが正しいなら、広がりがないので回収する必要ありません。

それにしてもすごいラインですね。

黒色異物が過去にまったくなかったとは、信じられません。

責任者が思い違いをされているように思います。

アンプルが倒れたときは検出できないという現象を掴んでおられたら、なぜもっと前に対策を講じられなかったのか？

責任者に報告が上がっていなかったら、なぜ上がっていなかったのか？など疑問が生じました。

今回この製品回収を知り、可能性が 2 つ浮かんだと説明しました。

①保存サンプルにあった。

②QC 長、QA 長 & 品責が注射剤の不溶性異物に関する正しい知識を持たないため、過剰に反応した。

⇒筆者の感想は②だったようです。

製造現場の注射剤の不溶性異物問題より、医療現場での投与時の①アンプルカットによるガラス片混入、②ゴム栓針刺しによるコアリング混入の方がより大きな影響を与えています。目で見えるものは針を通らないから健康被害はないとか説明がよくされていますが。カット時、ゴム栓刺入時に針を通る小さな異物もたくさん発生しているのです。

日本薬局方の不溶性異物（目に見えるもの）と不溶性微粒子（目に見えないもの）は一定の異物の混入を認めているものです。

注射剤に異物はないと思っている人がいたら、それは現実を把握していないからです。
3局調査された言注射剤の異物試験は異物を認めている試験なのです。

なかなか品質の責任者で注射剤の異物を正しく理解されている方は少ない印象を受けています。

ご意見、異論歓迎です。
注射剤の異物に関してより適切な理解が高まることを願っています。

正しい対策を講じられると良いのですが。