

## 第1章 注射剤における不溶性異物/微粒子への対応と考え方

日本赤十字社 血漿分画センター 三浦 裕也

### はじめに

注射剤は経口投与する医薬品と異なり、血液循環に直接投与されるため、消化管での腸管での膜吸収による生体防御を経ることなく体内に取り込まれる。そのため、体内で代謝されない異物が注射により直接体循環に入った場合、体内に留まり、取り除かれることが難しくなることから、注射剤に異物が混入することを極力避けることが異物代謝および排泄の面からも非常に重要である。

実際の注射剤の不溶性異物および微粒子を検査する目的は、上記に述べた問題が起こらないよう異物を排除し、注射剤としての品質を保持することであるのはもちろんであるが、さらに重要な目的は製造工程における不具合を検出することや、注射剤の製造に関わる機器の性能を基に構築された作業工程を、実際の作業環境に合うように適正化を図ることが重要と考えられるので、この点を中心に述べる。

また、注射剤の不溶性異物および微粒子の発生が問題となるのは、1) 研究開発時、2) 製造時、3) 出荷検査時、4) 使用時、などが考えられるが、4)については医薬品の使用の問題である。その原因として異物として混入されるのは針を刺すときのコアリングや強い衝撃による破損などが考えられ、それらは医療現場でのハンドリングの問題であり、医薬品製造とは切り離して考えるべきであるので今回、特に触れない。

### 1. 注射剤の不溶性異物/微粒子の検査法について

#### 1.1 不溶性異物/微粒子の試験法について

日本では、注射剤における異物および微粒子検査を規定している規則としては、日本薬局方がある<sup>1)</sup>。2011年には第16改正薬局方が出され、その一般試験法の「6.06 注射剤の不溶性異物検査法」および「6.07 注射剤の不溶性微粒子試験法」で規定されている。6.06の異物検査については第1法で、溶液である注射剤と用時溶解用の溶剤についての基準を、第2法で、用時溶解した注射剤の検査法が記述されている。また、6.07の不溶性微粒子については、製剤中に意図することなく混入した、気泡ではない容易に動く外来性、不溶性の微粒子と規定され、第1法として、光遮蔽粒子計測法が、第2法では顕微鏡係数法での方法が記されている。

欧米にも当然、同様の規則があり、それぞれが国際協調する方向に進んでいる<sup>2-4)</sup>。

## 1.2 異物と微粒子の違いについて

不溶性異物と不溶性微粒子の区別であるが、大まかに言えば、目で見えるものが不溶性異物であり、肉眼では見つけることが困難なものが不溶性微粒子と大別することができる<sup>5)</sup>。そのため、不溶性微粒子の検査には光学的機器を用いることになる。不溶性微粒子は、混入することで副作用等を引き起こす可能性があると考えられているが、明確に原因として示されたデータは今のところ見当たらない。そのため、不溶性微粒子の検査の目的は、投与後の人体への影響を考慮したというより、製品の品質の問題を把握することが大きいと考えるべきである。

## 1.3 「外来性とは？」

6.07の不溶性微粒子検査の記述では、「外来性」と記されており、注射剤の成分以外から混入される微粒子が問題であることを明確化している。特に、機器測定での判定であるので、気泡などによる誤った測定結果が得られた場合、「外来性」の理由以外で微粒子の判定に到ったことが明確ならその結果を除外することを可能とするため、明記しているとも理解できる。一方、6.06の不溶性異物検査の規定では「外来性」と明記されていないが、注釈には工程検査の位置付けであることの記述や不溶性異物を英訳するとExtrinsic foreign matterとなることから、微粒子の場合と同様に「外来性」不溶性異物について規定していると考えられる。

ただし、内因性および外因性に関わらず、液中に不溶物が見出されるのは、たとえ異物でなくとも、ユーザーが不安に思うところである。そのため、不溶物の発生については、その取り扱いには慎重且つ十分に検討しておかなければならない。

特に蛋白製剤は条件に応じて蛋白様不溶物が析出することがあるので、製剤の特質を十分に理解し、起こりうる状態を実験で検証しておき、適切に説明できることが肝要である。

## 1.4 肉眼で確認できる意義について

不溶性異物の検査方法として、容器外部がきれいな状態で蛋白色光源下、約1000 lxの明るさの位置で、肉眼で観察する時、澄明で、容易く検出される不溶性異物を認めてはならない。ただし、プラスチック製水性注射剤容器では、上部および下部に蛋白色光源を用い8000～10000 lxの明るさの位置で観察することになっている(図1)。検査法には注釈がついており、観

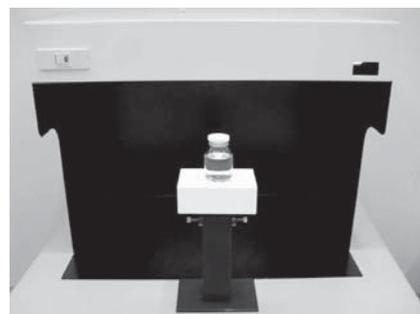


図1 不溶性異物の検査台

## 第2章 注射剤における目視検査と外観品質基準決定

日本ジェネリック(株) 新井 一彦

### 1. 注射剤の種類と外観検査対象物

第十五改正日本薬局方製剤総則に、注射剤は、皮膚内又は皮膚若しくは粘膜を通して体内に直接適用する医薬品の溶液、懸濁液、乳濁液又は用時溶剤に溶解若しくは懸濁して用いるもので、無菌の製剤であると定義されている。薬物の物性・安定性、投与経路、治療目的に応じ、製剤工夫がなされている。

また、製剤容器については、アンプル、バイアル、ボトル、バッグ、シリンジ等があり、材質についてもガラス、プラスチック等、様々である。注射剤の外観検査の観点からは、液体、乳懸濁体、固体が検査対象となり、上記組み合わせを考えると非常に多様な剤形であると言える。

### 2. 外観検査が必要な工程

最終製品の検査を想定すると品目毎に溶状、容器を考慮しなければならないが、原料、資材、中間工程品、包装品の外観検査では共通部分も多い。検査で異物を排除するだけでは、単なる選別であり、保証レベルの管理とはならない。品目毎に外観検査に着目した検査全体像を描き、外観品質基準を定めるのがよいだろう。

まず製造工程全般を見据え、外観検査が必要な工程をピックアップする。

外観検査の必要な部分としては、概ね、以下のような検査が見えてくる。

原料、資材：原料、資材規格に基づく受入検査(外観、性状)

中間工程品：異物、溶状(液剤の場合)

製剤：容器充てん済み注射剤

1次包装品：包装品、ラベル表示内容

最終製品：製品規格に基づき、個包装外観検査(製造番号、使用期限含む)

### 3. 外観検査方法の設定と注意点

ここでは、製品の剤形、容器、包装単位により、外観検査が必要と考えられる工程について、外観検査方法を設定することを考えてみたい。

#### 3.1 原料

原料規格に基づき、受入検査を行うことになるが、外観検査項目としては、表示事項(品名、ロット番号、メーカー名他)、外装状態(汚れ、破損他)の他、内容物の色やにおいととも、異物に関する検査も実施することが望ましい。異物限度については、製品中への混入影響を評価し、原料毎に定める必要がある。また、この限度については、供給会社と取決めることが重要で、異物混入頻度をトレースし、供給会社にフィードバックすることで安定した原料を調達することができる。

原料の検査方法については、一定量をサンプリングし、そのまま目視(かきわけ目視法)または溶解しフィルター上に異物を捕集する方法が考えられる。

#### 3.2 資材

注射剤の場合、直接容器類に由来する不良にも注意が必要である。容器については、アンプル、バイアル、ボトル、バッグ、シリンジ等があり、材質についてもガラス、プラスチック等があるため、それぞれについて検査基準を明確にする。異物の他に外観異常(キズ、擦れ等)についても規定しておくことが望ましい。特に、ガラスキズについては、破損(工程内、輸送中)につながる恐れもあることから、キズ長さ、深さと強度に関するデータを基に欠点分類する必要がある。

また、ゴム栓、キャップ、組み立てパーツも同様な管理が必要であり、各供給元と清浄度に関する取決めを行い、受入れ試験で評価すべきである。

上記容器類は、自社にて洗浄、滅菌することになるが、洗浄の効果を検証(バリデーション)してから使用する。この判定基準は、製剤の基準と同等以上であることが必要である。

ラベルや印刷済み容器については、その内容とともに汚れ、色調、異物付着についても検査が必要となる。製剤化後の全数検査でこれらを確認することは必須であるが、抜取にて受入れ試験を実施すること。

上記資材メーカーは、医薬品GMPの適用製造所ではないが、採用前に監査等により製造管理、品質管理の状況を確認するとともに、異物、キズ等の発生するリスクのある製造工程を把握しておくことが望ましい。