

PTPのシートが反っていたり、錠剤やカプセルを入れるポケットが変形している、などである。これらのPTP包装の問題点は、日本では既に解決済みであり、日本では考えられないことが中国では問題となるので注意が必要である⁵⁾。

2. 国内の苦情事例

国内の苦情事例を次の表1¹⁾に示した。苦情項目としては、異物混入、色調差、欠け、割れ等の外観不良が多く占めている。

表1 国内の苦情事例

大項目	苦情項目	事 例
異 物	異物混入	毛髪、虫類、ガラス片、樹脂片、繊維状物
	固形物混入	凝集物、粉末、微粒
	液付着	油状物、斑点、汚れ
入り目不足	内容量	錠数不足、欠錠(錠剤抜け)
	内袋数	PTP・SPシート不足、アルミ袋不足
	容器数	個装箱不足
外 観	色	着色、退色、色調差、脱色、斑点、局所着色
	形 状	錠剤大きさ、表面凹凸、塊状化、粉末混在
破 損	固剤破損	ひび割れ、縁かけ、カプセル割れ、糖衣層剥離
	内袋破損	ポケット変形、アルミ箔破れ、シート反り
	容器破損	割れ、口欠け、変形、亀裂、破れ、キャップ脱落
包装状態	接 着	粒かみ、微粒子かみ、シート接着、アルミ箔しわ、粉洩れ
	捺 印	捺印なし、判読不良、退色、捺印位置ずれ
	使用性	利便性、保管、収納性、廃棄性
	封かん	テープ剥がれ、テープ封なし
その他	作 用	副作用、効果異常、効果不良
	匂・味	異臭、酸味、苦味、しびれ

「苦情処理」に係る旧GMP省令の規定が、GMP省令第16条において「品質等に関する情報及び品質不良等の処理」と改正された。ここでいう品質等に関する情報とは、医薬品の品質、有効性、安全性および人の健康に悪い影響を与えることが懸念される情報を指している。品質情報は、有効性および安全性にも密接に関係する場合もあり、その処理については当該製品の製造販売業者と連携して行わなければならない。なお品質情報は、製造販売業者からの情報のほか、原材料の製造所など他の製造所からの情報も含まれる⁶⁾。

8. 打錠障害による外観不良¹⁸⁾

打錠においては、圧縮操作が連続的で、しかも高速で行われる。このような条件化では錠剤内部に応力や密度に分布が生じ、内部構造は決して均一なものにならない。このことが、打錠障害(キャッピング、スティッキング)や品質特性異常(硬度低下、崩壊遅延)などを引き起こす主な原因になっていると考えられる。

一般的に錠剤の圧縮過程は、疎充填、細密充填、粒子破壊・塑性変形、そして粒子結合と進行するが、打錠速度が速い場合、粉体の流動性、滑沢性にもよるが、圧縮中の粉体の均一な移動が行われず圧縮が不完全になる。特に、杵の曲率半径が小さい場合には、均一な圧縮の阻害や閉じ込められた空気が逃げにくく、均一な成形状態が得られない。この結果として、打錠障害や品質特性異常が発生する。

打錠障害は、主薬の性質に起因することが多く、造粒物の表面に主薬が分布していると、打錠機の杵臼に金属面に、主薬が直接接触発生しやすい。結合剤を造粒物の表面に分布させることで、これらの打錠障害は低減できる¹⁹⁾。

9. キャッピングのメカニズムと改善方法

キャッピングは錠剤を成型した後、臼から排出する過程、排出後に錠剤が帽子状に剥離する現象であり、ラミネーティングはキャッピングがさらにひどくなり、錠剤上面でなく側面に沿って層状に剥離する現象である。ラミネーティングは、キャッピングとは区別されているが、その本質は、キャッピングと同じである^{20, 21)}。

9.1 キャッピング発生メカニズム

キャッピングは、粉体の錠剤成形時に、臼壁に生じた応力[図2の1]²²⁾が、抜圧過程で壁面残留応力として、錠剤に集中する[図2の2]²²⁾。さらに、錠剤の放出過程で生じた摩擦力が応力集中面に追加集中[図2の3]²²⁾し、錠剤が破壊されると考えられる[図2の4]²²⁾。

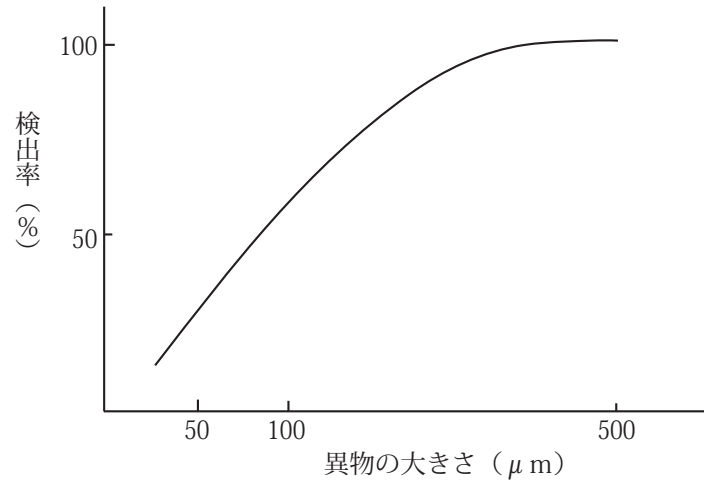


図7 異物の大きさと検出率の関係

次に検査員の作業継続時間と能率の関係を図8³⁹⁾示す。検査員の作業継続時間と能率の関係は、30分を経過すると、すでに能率の低下が見られ、さらに時間が経過すると、時間と共に、急激に低下することが知られている。したがって、目視検査における問題点として、①個人差、疲労などにより検査基準の変動があり、不良品の見逃しが避けられない、②検査精度の向上のためには多くの検査員を必要とする、③人を介在するため、衛生的な生産を目的とするクローズド化が困難であるなどが挙げられる³⁹⁾。

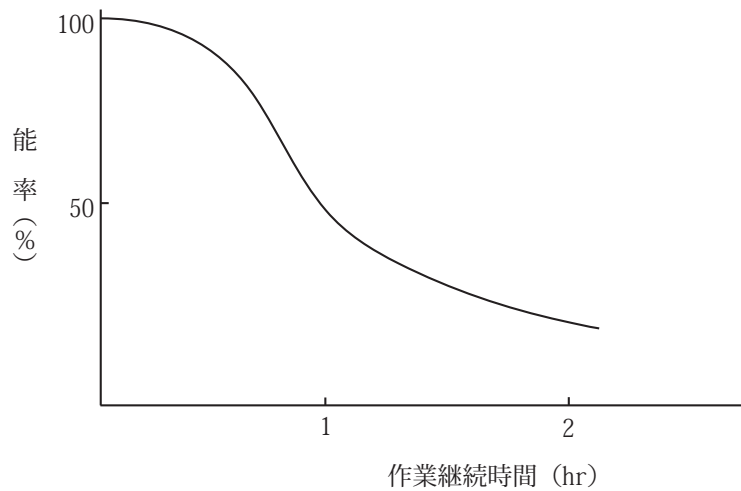


図8 検査員の作業継続時間と能率の関係

- ② 中間品の全数について、形状、異物の混入、色調、汚れなどについて検査し、不良品を除去する。
- ③ PTP 包装品、ボトル包装品など、その全数について、形状(包装・容器の外観)、汚れ、キズ、破損、ラベルの表示内容等について検査する。
- ④ 最終製品の形状(包装の外観)、表示内容等の検査、また、品質管理部門による抜き取り検査が実施される。

15.3 各工程で実施される検査項目⁴⁴⁾

基本的には当該製品の製造承認申請書の規格試験法に基づいて設定される。例えば、錠剤の中間品であれば、異物の付着・汚点、割れ、エッジ欠け、色調等を対象に検査される。

15.4 製剤の欠陥分類⁴⁴⁾

検査項目について、致命欠点、重欠点、軽欠点に分類し、それぞれの合格品質基準を決める。致命欠点は、薬事法で義務付けられている表示内容の欠陥や生体由来異物の混入など、重欠点は、致命欠点ではないが、製品の機能に重大な影響をおよぼす容器の割れ、ラベルの誤記など、軽欠点は容器のキズ、ラベルのシワなど基本的機能には影響がない欠陥をいう。

15.5 外観検査の標準化と限度見本の作成法

各工程で実施される検査項目について、その外観検査基準を設定しなければならない⁴³⁾。品質管理部門は外観品質の良品や不良品の判定基準を設定し、限度見本や標準見本の品質見本をつくる⁴⁵⁾。これに基づいて、検査員が検査して、良品と不良品に選別する。品質見本を作成する前に、段階見本をつくと良い。外観検査の項目ごと(図9)³⁹⁾に段階見本をつくり、その段階見本を基にキズ、汚れや色調など、限度見本や標準見本を作成する⁴⁵⁾。








項目	汚点	ヒビ	角	キャッピング	斑	形状異常	エッジの欠け
外観							
特徴	ゴミの混入等	表面のヒビ割れ	糖衣不良	はく離	糖衣ムラこすれ等	寸法、形の異常	エッジ部の欠け

図9 外観検査項目

15.6.2.2 抜き取り検査の具体例⁵⁹⁾

表 3⁵⁹⁾は、JIS9015-1 の一部を抜粋したものである。例えば、検査するロットサイズを 1000 個とし、通常検査水準 II で抜き取り検査を実施する場合、サンプルサイズ文字は、表からサンプリングサイズは J となる。

表 3 抜き取り検査の具体例
JIS9015-1 の一部を抜粋

ロットサイズ	特別検査水準				通常検査水準		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 ~ 8	A	A	A	A	A	A	B
9 ~ 15	A	A	A	A	A	B	C
16 ~ 25	B	A	B	B	B	C	D
26 ~ 50	A	B	B	C	C	D	E
51 ~ 90	B	B	C	C	C	E	F
91 ~ 150	B	B	C	D	D	F	G
151 ~ 280	B	C	D	E	E	G	H
281 ~ 500	B	C	D	E	F	H	J
501 ~ 1200	C	C	E	F	G	J	K
1201 ~ 3200	C	D	E	G	H	K	L
3201 ~ 10000	C	D	F	G	J	L	M
10001 ~ 35000	C	D	F	H	K	M	N
35001 ~ 150000	D	E	G	J	L	N	P
150000 ~ 500000	D	E	G	J	M	P	Q
500001 以上	D	E	H	K	N	Q	R

次に、サンプリングサイズ文字は J で、合格品質水準 (AQL) を 1% とすると、表 4⁵⁹⁾ から 1 回目の検査では、サンプリングサイズは 50 個で、Ac (合格判定個数) 0 個、不適合品が 0 個ならば合格、Re (不合格判定個数) 3 個以上、不適合品が 3 個以上であれば不合格、もし不適合個数が 1 個または、2 個の場合は、2 回目の検査を行い、不適合品の合計が 3 個以下ならばロット合格、4 個以上であればロット不合格となる。

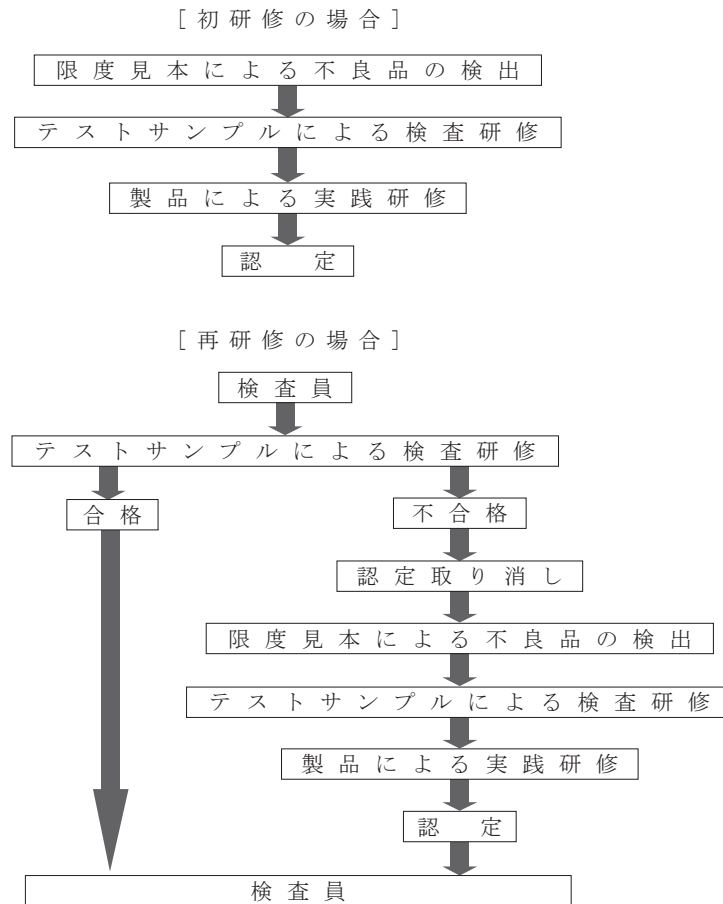


図 14 検査員の教育訓練のフロー

15.8 検査結果の評価・解析

15.8.1 数量化する場合の留意点⁴⁴⁾

検査結果が合格判定不良数を超える場合は、原則として該当するロットは不合格と判断される。しかし、その原因を調査して、不良内容が限定的であると判断された場合は、予め規定された「再検査手順」に基づいて、再度外観検査して良品と不良品を選別し、再品質検査の結果から合否判断をすることができる。

15.8.2 統計的データの解析

検査結果は、回顧的バリデーション($n = 20$ ロット以上)により解析する。また、工程管理の一つとして、不良率や不良内容を管理図法を用いて解析すると、品質の状態がビジュアル化されて分かりやすい。例えばヒストグラムによる不良の分布、不良率を用いたP管理図、 \bar{X} -R管理図による解析が行われる⁴⁴⁾。

不良限度見本で検査すると、判定が厳しくなるので、良品の一部が落ちて、受け入れ検査の手元には、良品の一部が除かれた後の良品が残ることになる。例えば、日本では、ここまでが良品ですと、良品限度でスタートすると、外観不良の一部が納入されてくる。取引先は受け入れてくれとなるので、不良品限度見本を渡して、「外観検査基準はこれです。これと同じ外観は不良品と判断し、納入しては困ります。日本では不良品は受け入れません」と海外の取引先に説明して、限度見本を使い分けると外観品質が一定する。海外での委託先に対しては、厳しい検査をしばらく実施させて様子を見る。数ロット、例えば、3～5ロットの外観品質を評価して、安定していると判断したら、あるべき姿に戻して、良品限度見本と交換する⁶⁴⁾。

外観品質の評価実績が得られてから、これからのロットはこの良品限度見本で実施してくださいと限度見本を交換する。取引先の外観品質レベルがよくわからないときは、リスクの負担を少なくするために、また、不良品の混入を防ぐ目的のためにも、限度見本を使い分けの必要がある⁶⁴⁾。

17. 外観検査における不良品の流出防止

なんらかの原因によって、錠剤の一部に外観不良が発生した。そこで、目視検査で不良品を選別し、取り除こうとした。著者の経験ではこのような場合、選別漏れを防ぐ目的で、複数回の目視検査を実施する。しかし目視検査で検出される不良品は目視検査の回数と共に減少するが、選別漏れが必ず生じる。

外観不良を低減するには、まず不良錠をつくらないことが重要である。外観検査の結果、その不良錠を品目ごとに、不良項目に分類し、その程度と錠数に整理し、不良品分析(トレンド分析)を実施する。例えば、不良錠として、微細な粉末状の黄褐色から黒褐色の斑点が錠剤表面に見られ目視検査でピックアップされた場合、混入の原因としては、原料由来が考えられる。そこで、製造ロットで使用されたすべての原料について、外観検査を実施した。本製剤には結晶セルロースが多く用いられていた。原因は、結晶セルロースの製造における乾燥工程で生じた焼き焦げであることが判明した。早速、製造メーカーと打ち合わせし、原料の受入れ規格の補足として、覚書で結晶セルロースの焼き焦げ混入の防止をお願いした。また、別のケースでは、不良錠として、微細な木くず片や微細な金属粉末などが見られた。微細な木くず片の混入原因としては、製造工程での木製の設備または、道具が考えられるため、