

# 医薬品・食品等への 混入異物の傾向と対策について

大阪ラボラトリー 組成解析グループ 末広 省吾・有賀 のり子

各種製品への異物混入は昔から見られるが、特に医薬品・食品分野においては、近年 SNS (Social Networking Service) の普及により、異物が発見されるとインターネットを通じて発信される事で、瞬く間に大きな問題に発展する傾向にある。製造現場では、インライン検査装置の導入や作業員への教育徹底などの混入防止対策が進んでいるにもかかわらず、根本的解決に繋がっているとは言い難い。本稿では、このような異物混入の原因や本質的課題を明らかにすると共に、被害を最小限に抑えるための要となる異物分析技術とその結果から導き出される原因究明への処方について解説する。

## 1 はじめに

当社では、あらゆる分野の産業で発生した混入異物の受託分析を行っている。参考までに、2015 年度に分析依頼を受けた数

百検体の異物分析結果（組成内訳）を図 1 に示す。異物は一般に、「普通とは違ったもの、奇異なもの」「体の中に入ったり、体の中でつくられたりしたもので、組織になじまないもの」（広辞苑）

とされ、その対象は非常に曖昧でかつ広範なものに及び、図 1 に示した分析の結果から、実際に当社に分析試料として依頼された異物のほとんどはカビ、昆虫、毛髪などではなく、製造現場では直ぐに同定が難しい微小な樹脂・ゴム類、鉄さびを含む金属系ならびに繊維類であることがわかる。

本レポートでは、医薬・食品分野における異物混入の一般的傾向、混入異物の分析技術ならびにケーススタディについて紹介する。

## 2 医薬・食品分野における混入異物の傾向

独立行政法人医薬品医療機器総合機構によりまとめられた、異物混入や付着、原料の変質物や析出物を原因とする医薬品等の回収事例を表 1 に示す<sup>1)</sup>。同 Web サイトによると、医薬品等の回収事例は、2014 年度は 28 件、2015 年度は 19 件が報告され、異物の種類は製品の原料由来（変性物、析出物等）、カビ菌、プラスチック片、金属片、毛髪の順に多かった。

製造販売業者は、異物発生・発見により市場からの回収が必要となった場合には、製造または取り扱いの医薬品・医薬部外品・化粧品について、保健衛生上の被害の発生や拡大を防止するため、迅速かつ適切に対応する必要がある。薬事法第 77 条の 4 の 3 の規定に基づく医薬品等の回収に関する監視指導要領によると、回収の要否及び回収対象に掛かる基本的考え方は、①有効性及び安全性への影響、②混入した異物の種類及び製品の性質、③不良範囲の特定に関する判断の 3 点から総合的に判断することとされている。異物混入と製品回収に関しては、異物が混入また

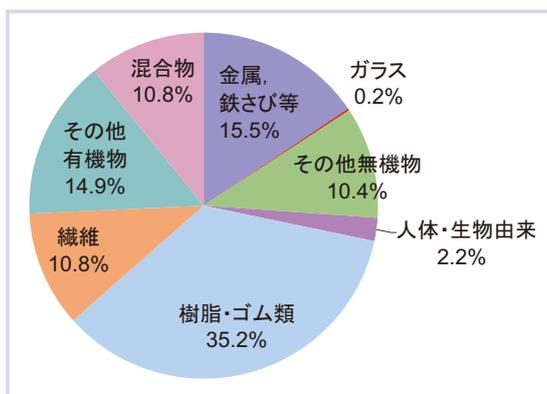


図 1 住化分析センター異物分析結果の分類 (2015年度)

表 1 最近の混入異物等による医薬品等の回収事例

事例	原因	内容
事例 1	入浴剤から金属片	当該製品を使用した際に、金属異物の混入があったとの報告を受け、異物を確認したところ、ステンレス鋼であることが判明した。
事例 2	分包品に異物	漢方の分包品に異物が混入しているとの連絡を受け、調査したところ、異物は製造工程で入り込んだ結束バンドに由来する樹脂片であることが判明した。
事例 3	カプセル表面に繊維状異物	表面に異物が付着したカプセルを発見したとの品質情報を受け、当該異物について調査したところ、長さ約 8 mm の繊維状異物がカプセルに挟まれており、詳細な観察の結果、人毛であることが判明した。
事例 4	豆乳に手袋破片の混入	当該製品に異物が混入している可能性があることが判明し、異物は製造の際に使用する手袋（ゴム製）の破片であり、製造工程で誤って混入したものと考えられた。
事例 5	クレンジングミルクのにおい変化	当該製品の一部においてにおいの変化が確認され、調査の結果、社内基準を上回る菌が検出された。検出された菌は、外部機関において同定検査の結果、青カビであることが判明した。
事例 6	シャワーゼルの白濁化	形状変化（白濁）する商品が発見され、成分分析の結果、社内基準を上回る一般細菌が検出された。微生物の同定を行ったところ、緑膿菌であることが判明した。
事例 7	バイアル製品中に金属異物	当該製品を溶解した際に、製剤 1 バイアル中に金属異物が混入しているとの報告を医療機関から受けた。拡大観察及び元素分析をした結果、SUS316 であることが判明した。
事例 8	石鹸に樹脂片	製品を使用した際に異物が入っていたとの連絡を受け、分析したところ、製造工程でプラスチック片（ポリエチレン）が混入した可能性が高いことが判明した。

は付着している医薬品・医療機器等であって、保健衛生上問題が生じないことが明確に説明できない場合は回収すること、また無菌製剤は原則的に無菌性保証が確実か否かを回収の重要な判断基準としている。

一方、食品分野での混入異物の傾向としては、ウインナー中の豚の小骨や野菜および果物の缶詰に混入した植物の葉や根一部に代表されるような、除去しきれなかった主成分中の夾雑物や小石等が多いのが実情である<sup>2)</sup>。食品衛生法第6条では「不潔、異物の混入又は添加その他の事由により、人の健康を損なうおそれがあるもの」が不衛生食品等の販売等の禁止項目として挙げられているが、基準が明確とは言い難い。製造現場では、HACCP (Hazard Analysis And Critical Control Point) 制度ならびに様々なインラインでの検査装置導入による対策が進み、悪意を持った外部者または性悪説に基づく内部関係者による意図的な混入に対しては、フードデフェンスという概念が導入され、職場全体での防御対策がなされている。にもかかわらず、衛生環境の向上やアレルギー体質の増加等によって消費者はわずかな異物混入に対しても敏感になっており、それ故に異物に絡む事件が大きく報道された年は、食品クリームや異物混入を申し出る人の数が増える傾向にある<sup>3)</sup>。

### 3 混入異物の分析技術

#### 3.1 分析前の情報収集

異物分析の本質的な目的は、製造者が抱えている何らかのトラブルを解決することである。したがって、短時間で「異物の組成分析結果から混入原因の解明と対策」まで行わなければならないという点に尽きる。そのため、機器分析による定性同定だけでは不十分で、分析担当者は、どの原料、装置、部材ならびに作業・作業員等に由来するのかという“個別化”まで求められる。問題解決のためには、異物が発生した製造現場の状況に関して、できるだけ詳細な情報を収集すべきである。事前

情報と分析結果の組み合わせから考察する解析能力こそ、異物分析上重要なポイントである。分析前に必要な、あるいは確認すべき情報として、以下に示す項目が挙げられる。

- ①本当に異物が混入しているのか？（問題個所が小さい場合、他の欠陥現象（ひび割れ・剥がれ等）と混同しやすい）
- ②異物発生を誘発するような諸変更が無いのか？（製造プロセス変更・設備の変更・原料の変更等に起因する場合が多い）
- ③発生状況に傾向はあるか？（特定の時期や製造ロットに集中していないか等の情報も参考となる）
- ④どのように異物が混入していたか？（製品内に埋没したり、液中に浮遊したりして確認に手間取る場合がある）
- ⑤ある程度原因が想定から絞り込める場合、参照試料を入手できるか？
- ⑥異物やサンプルの状態を撮影した写真があれば可能な限り提供して頂く（特に多数の異物を分析する場合、ID管理の参考となり、サンプルを確実に特定するためにも重要である）。

#### 3.2 異物の観察

外観観察は、異物分析において重要な役割を担っている。ここから、異物の大きさ・色調といった情報はもちろん、異物が製品表面に付着しているのか、内部に存在するのか、均一組成か、または数種類の混合物か等、様々な情報が得られる。さらに、観察技術は、原因究明の要となる個別化のためにも重要である。例えば、消費者に与える印象が良くない毛髪の混入を挙げると、観察結果から毛髪等と同定する事までは容易である。そこから混入原因の特定を行うには、それが①人毛であるか獣毛であるか（⇒作業員由来か、工場内に潜むネズミなどの由来か）、②人毛であればどの部位由来か（⇒作業服等に問題は無い）、③誰の毛か（⇒特定の作業員に集中していないか）といった個別化が欠かせない（図2参照）。参照試料との比較観察

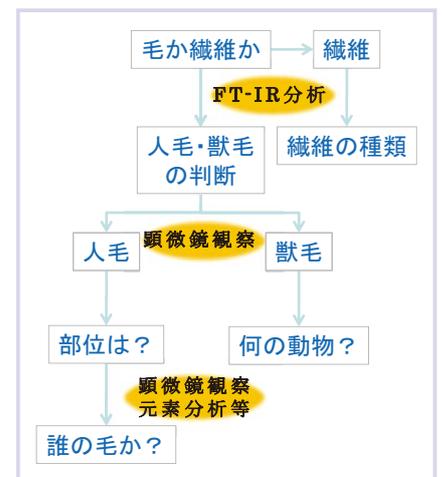


図2 混入異物における毛および繊維の同定フロー例

と機器分析による同定結果を組み合わせ、いかに原因究明に繋げることが出来るかは、分析装置の高度化が進んだ現在でも分析者の経験によるところが大きい。

#### 3.3 分析手法

図3に微小異物分析のフローチャートを示す。ここで挙げた分析手法は、いずれも試料を溶媒に溶解することなく、異物をマイクロツール等で直接取り出し測定に供するものである。異物分析において「呈色試験」「溶解試験」「燃焼試験」「比重試験」など、機器分析に依存しない方法は昔から行われてきた<sup>4)</sup>。迅速かつ低コストで異物の組成および発生源に関する情報が得られるのであれば、手法は何でも良いはずであるが、一方で微小な混入異物に対しては適用可能な分析手法が限定されるため、前項に記載した観察結果による情報から、適切な手法を選択し組み合わせる事がポイントとなる。

有機物の定性には、顕微 FT-IR、熱分解ガスクロマトグラフ質量分析計 (Py-GC/MS) が、無機元素の定性・定量には、電子線マイクロアナライザ (EPMA)、元素分析機能付き走査電子顕微鏡 (SEM-EDX) または蛍光 X 線装置 (XRF) が、無機化合物の定性には、X 線回折装置 (XRD) が一般的に用いられる。前記した試料に関する分析前の情報収集ならびに

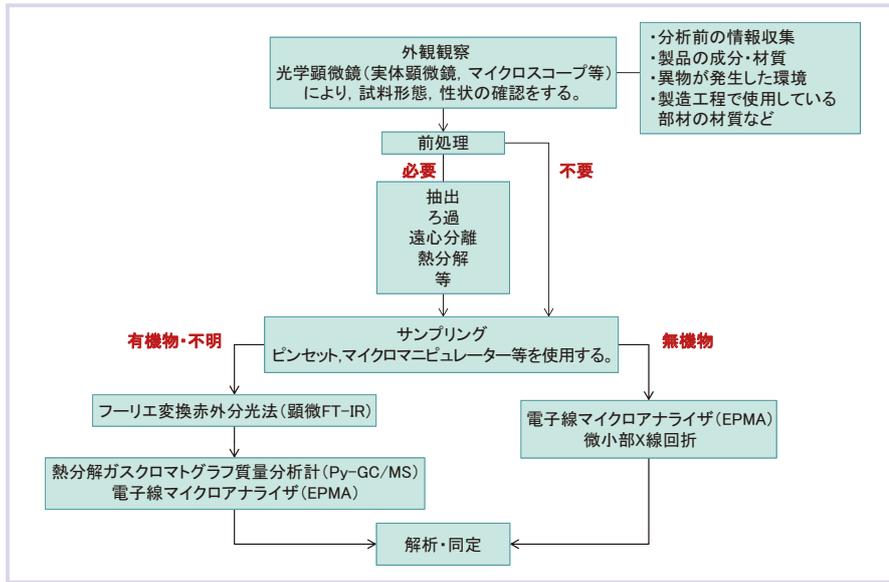


図3 異物分析のフローチャート例

観察結果を勘案しつつ、これら分析手法の組み合わせにより設計の最適な評価・検証を検討する。次項から実際の事例をあげる。

## 4 異物分析事例

### 4.1 錠剤表面の灰色異物

対象は図4丸印に示した、錠剤表面の一部が僅かに灰色に着色したシミ状異物

であり、治具にて確認すると錠剤内部まで着色していることが判明した。EPMAを用いて着色部の元素分析を行った結果、着色部では図5に示すように錠剤の構成元素である炭素(C)、窒素(N)、酸素(O)、ケイ素(Si)以外に、鉄(Fe)、クロム(Cr)、ニッケル(Ni)が検出されたことから、異物による着色原因は、オーステナイト系ステンレス粉に由来すると考えられた。分析

結果を踏まえた現場での対策として、同一組成の配管や製造設備をリストアップし、欠陥等が無いかが確認する事が挙げられる。錠剤への付着状態に関する情報(内部まで着色している点)も重要な手掛かりである。異物が打錠機(錠剤機)由来の場合、錠剤表面のみが汚染されている可能性が高いからである。

異物に由来する着色・変色の類の異常は製品回収等の問題に発展する可能性が高く、医薬品のみならず様々な工業製品において問題となる。本事例は金属粉による着色異物であったが、有機色素成分が原因の場合、微量であっても消費者に視認されやすく、クレーム原因になりやすい。微量ゆえに色素成分の特定が困難なケースが多く、対策として色情報を手掛かりに原因を推定して、参照物質との比較分析によって原因究明する事が有効である。

### 4.2 飲料製品中に混入した茶色片

異物は、図6に示した大きさ数100 $\mu$ mの茶色の半透明物質であり、治具にて確認すると硬くて脆い性状の物質であった。顕微FT-IRにより異物を分析したところ、

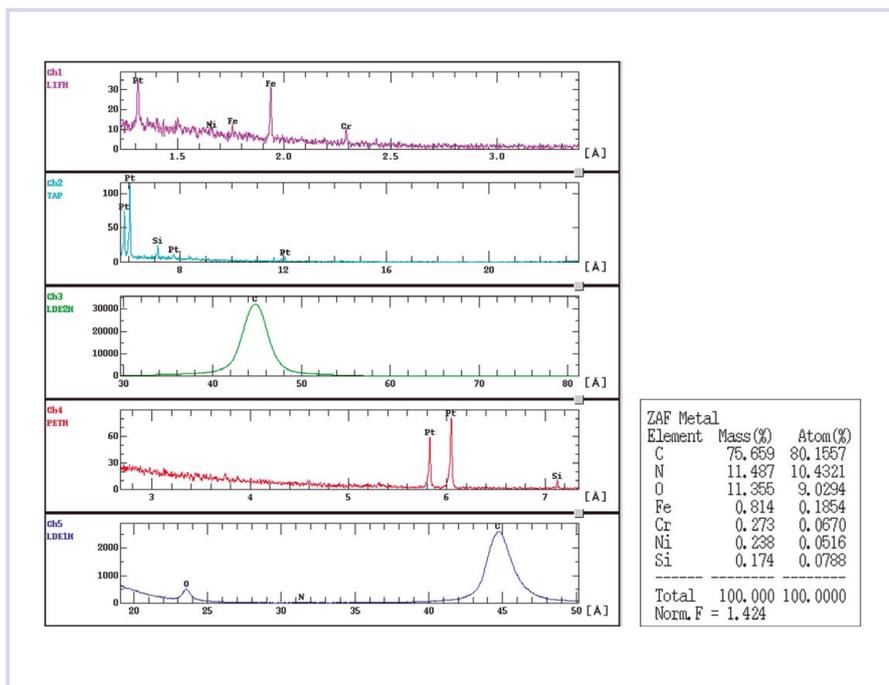


図5 灰色異物のEPMAによる元素分析結果

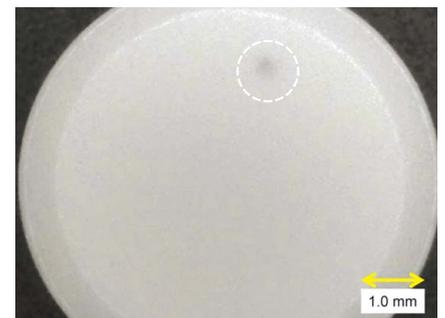


図4 灰色異物の実体顕微鏡像

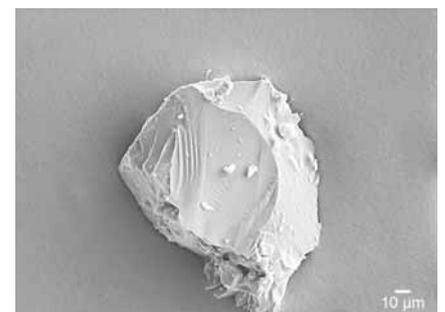


図6 茶色片のSEM観察像

図7に示すようにケイ酸塩の存在を示唆する特性吸収(1030 cm<sup>-1</sup>付近)が観察され、さらにEPMAを用いた元素分析では、図8に示すように主に酸素(O)、ケイ素(Si)、カルシウム(Ca)、ナトリウム(Na)、スズ(Sn)、アルミニウム(Al)が検出された。これらの検査結果から、異物の材質はソーダ石灰ガラスと推定された。また、飲料容器も同じ色であったため、参照試料として同様の試験を行った結果、異物と全く同様の組成であったことから、異物は何らかの原因で飲料容器の欠片が混

入したものと考えられた。消費者が気付かずに飲み込んでしまうと負傷するケースが考えられるため、最も混入を防止しなくてはならないタイプの異物である。

## 5 まとめ・提案

医薬品・食品等への混入異物の傾向と対策について、分析事例と共に紹介した。ここまで述べてきた混入異物に対する後追いの対応だけではなく、事前の情報蓄積によるトラブル防止にも分析技術を役立てて

いただきたい。例えば、生産ラインの設備、配管、その他部材に使われている材料のリスト化を行うことである。カタログやSDSなどから材料を特定し、不明分については事前に分析を行い、スペクトルデータベースを構築しておくことで、いざという時の迅速な原因究明に大いに役立つ<sup>5), 6)</sup>。更にこのようなデータベース構築にひと手間加え、加熱等で変質した成分を

あらかじめ測定しておくことも好ましい。例えば、リストアップされた有機化合物等の原料や樹脂製配管等を製造環境に近い条件で加熱その他の方法で強制劣化させ、どのように変質するかをFT-IRスペクトルで確認する<sup>7)</sup>。このような一連の対策から得られた情報は、異物に関するデータベースとしての活用だけではなく、設備・部材の寿命予測にも繋がるため、製造現場全体での積極的な予防措置の一つとして有効と思われる。

## 文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：“医薬品医療機器情報提供ホームページ 医薬品等の回収に関する情報” [http://www.info.pmda.go.jp/kaisyuu/menu\\_kiki.html](http://www.info.pmda.go.jp/kaisyuu/menu_kiki.html)
- 2) 一般財団法人食品産業センター：“食品産業PL共済での事故事例” [http://www.shokusan.or.jp/index.php?mo=topics&ac=TopicsDetail&topics\\_id=244](http://www.shokusan.or.jp/index.php?mo=topics&ac=TopicsDetail&topics_id=244)
- 3) 西島基弘ら“情報社会における食品異物混入対策最前線”，NTS, p5 (2016)
- 4) 紙パルプ技術協会 編：“紙パルプの試験法”，p.242 (1995)
- 5) 米森重明“化学分析・評価の現場実務”，日刊工業新聞社, p84-85 (2015)
- 6) 末広省吾, GMPeople, 1(8), 30-39 (2015)
- 7) 末広省吾, クリーンテクノロジー, Vol.24 (8), 46-52 (2014)

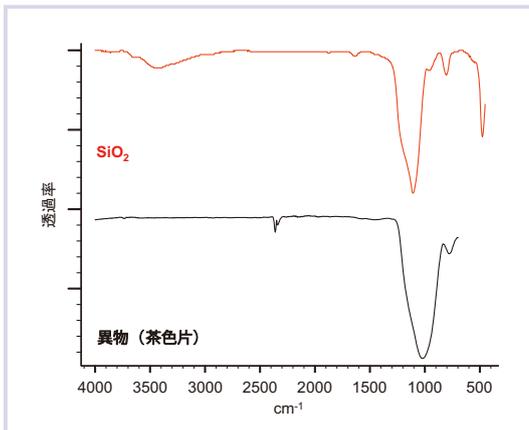


図7 茶色片のIRスペクトルおよびデータベース検索結果

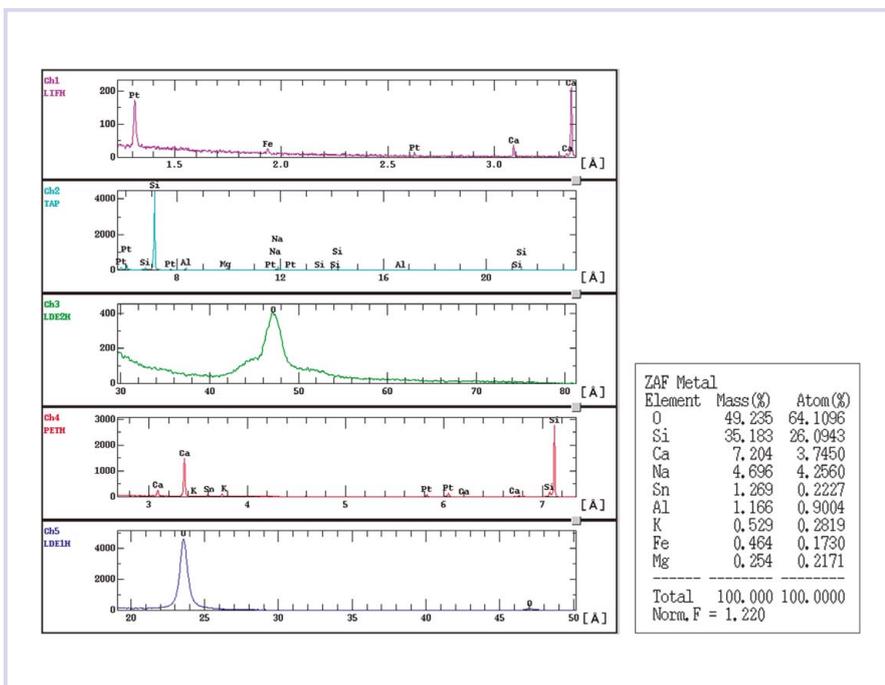


図8 茶色片のEPMAによる元素分析結果



末広 省吾  
(すえひろ しょうご)  
大阪ラボラトリー  
組成解析グループ



有賀 のり子  
(あるが のりこ)  
大阪ラボラトリー  
組成解析グループ