

## 別紙 シリンジポンプ利用時の投与中断現象に関する原因調査の結果と措置報告

原因調査は、市場から品質情報を受理した 2014 年 1 月中旬に開始し、5 月中旬に原因を特定しました。以下に調査結果を示します。

### 【4 月中間報告の概要】

第一段階：初期調査（2014 年 1 月中旬～2 月実施）	
調査項目	結果
1) 薬液充填前のガラスシリンジ（以下、ガラスシリンジ）等の資材を含む製造及び品質管理記録類の照査	異常は認められなかった
2) ガラスシリンジ等の資材及び製品の規格並びに製造工程の変更の有無について確認	変更は認められなかった
3) 輸送中の温度逸脱の有無について確認	逸脱はなかった

  

第二段階：初期調査の結果に基づく、本事象の要因の絞り込み（2014 年 2 月中旬～3 月実施）	
調査項目	結果
1) ガラスシリンジの内径、外観	異常は認められなかった
2) プランジャーの外径、外観	
3) プレフィルドシリンジ内面のシリコン塗布量	
4) プレフィルドシリンジ内面のシリコン塗布の状態 シリコンの塗布状態を確認する試験方法を確立し、事象報告のあったロット番号のプレフィルドシリンジの保管サンプルについて確認した。 ➤ シリコン塗布状態が良好な製品の場合：撥水作用によりガラス表面において本剤（薬液）ははじかれる ➤ シリコン塗布状態が不十分な製品の場合：ガラス表面において本剤ははじかれない	事象報告のあったロット番号のプレフィルドシリンジの保管サンプルに塗布ムラがあることを確認した

### 【4 月中間報告以降に実施した原因調査結果】

第三段階：シリコン塗布ムラと本事象の関連性の確認（2014 年 3 月中旬～4 月初旬実施）	
調査項目	結果
1) ディプリフューザーポンプを用いて塗布状態のレベルごとに再現試験を実施した。プレフィルドシリンジにシリコンの塗布ムラがある場合、プランジャーを押す抵抗が大きくなった。その中でも全体的にムラになっている状態の一部のプレフィルドシリンジでは、ポンプのアラーム設定値を超え、閉塞アラームが作動し、投与が中断した。	
2) 保管サンプルの外観検査（20 本/ロット） 2013 年 1 月～2014 年 2 月製造の約 1,000 ロットを対象にシリコンの塗布状態を確認した 保管サンプルの外観確認結果	
製造年月	外観確認結果
2013 年 1 月～4 月	シリコン塗布ムラの傾向が少し確認された
2013 年 5 月～6 月	シリンジ胴体部全体にわたる塗布ムラの製品の混入が確認された
2013 年 7 月	シリンジ胴体部全体にわたる塗布ムラの製品の混入が 5 月～6 月よりも少ないものの確認された
2013 年 8 月	製造休止、製造工程の再バリデーションの実施
2013 年 9 月～ 2014 年 2 月	シリンジ胴体部全体にわたる塗布ムラの製品は検出されていない。但し、製造再開直後の 9 月上旬に製造されたロットは部分的な塗布ムラのある製品の混入が確認されたが、9 月中旬以降に製造されたロットは良好な塗布状態の製品のみが確認された。

第四段階：シリコン塗布ムラの発生要因／製造条件の特定（2014年4月初旬～5月中旬実施）	
調査項目	結果
1) シリコン液の品質	異常はなかった
2) 製造設備のメンテナンス記録の精査	2013年7月にスプレーノードルに異常を認め、2本交換していた（中旬・下旬）
3) ガラスシリンジ内面の特性に関する調査	塗布ムラはガラス内面の特性に起因するものではなかった
4) シリコン塗布工程において異常状態を想定した再現試験の実施	
① 正常なスプレーノードルを使用して、シリコン噴霧条件（噴霧圧等）を変更してシリコン塗布を行い、スプレーパターン及びシリコン塗布状態を確認した	噴霧条件は影響しないことを確認した
② 異常のあるスプレーノードルを使用してシリコン塗布を行い、スプレーパターン及びシリコン塗布状態を確認した	塗布ムラが発生することを確認した

【プレフィルドシリンジの製造所での再発防止措置の実施】

第五段階：適切な是正措置及び予防措置の実施	
措置内容	実施時期
1) 週1回、製造開始前にスプレーノードルの目視検査によりスプレーノードルの外観を確認し、記録を作成して保管する。	2014年3月19日から暫定の予防措置として開始済み。
2) 製造中、30分ごとにシリコンの噴霧状態をオペレーターが観察し、製造記録に記録する。	
3) シリコン噴霧液の重量確認の頻度を週1回から1日1回に増やす。	
4) 製造時、20分毎に12本をサンプリングし、シリコン塗布ムラについて外観確認を行う。塗布ムラがあるシリンジが発見された場合、影響があると推察される範囲の製品の全数選別を行うとともに、適切な措置を講じた後に製造を再開する。	
5) シリコン塗布工程の部品等のメンテナンスプランを適切な内容に改定し、実施する。	準備中

以上