

平成 28 年 12 月 14 日開催  
薬事・食品衛生審議会  
血液事業部会運営委員会  
提 出 資 料

CSL ベーリング株式会社  
東京都江東区東雲 1-7-12

「アルブミン\*5%静注 12.5g/250mL」バイアルラベル印字かすれ事象について

## 1. はじめに

CSL ベーリング株式会社（以下、弊社）の製造・販売するアルブミン製剤「アルブミン\*5%静注 12.5g/250mL」（以下、本製品）の一部のロットにおきまして、バイアルラベルの印字にかすれ事象が発生いたしました。当該ロットの表示および包装工程は海外の製造所で行われていたため、既に国内に輸入していたロットについては海外製造所へ返送し、良品のみを再輸入いたしました。在庫計上の遅れや不良品の排除等による数量の減少が生じ、国内の需要に見合う在庫量を確保することが一時的にできなくなりました。

そのため主な対策として、在庫計上までの期間短縮を実施するとともに、11 月より医療機関に向けて、これらの事象の説明と対応に関するご案内を行いました。また、特約店や同種品を扱う他社のご協力のもと、出荷調整や一部医療機関における他社代替製剤への切替え依頼等を実施したことにより、欠品という事態は回避できる見通しとなりました。

製薬企業の使命である医薬品の安定供給に不安を招くような事態を引き起こしましたこととお詫び申し上げますとともに、今後このようなことのないよう予防策を講じてまいります。

以下、これまでの経緯、原因、再発防止策とともに、欠品回避の対策の詳細をご報告申し上げます。

## 2. 事象の経緯について

### (1) 表示および包装を実施する製造所の変更について

弊社では、平成 25 年 8 月に弊社国内製造所で行っていた国家検定品目の製剤の表示および包装を海外の製造所で行うことを決定し、本製品については平成 28 年 7 月より海外の製造所である CSL Behring AG にて表示および包装を開始いたしました。

### (2) 印字かすれの発見

平成 28 年 8 月 2 日に弊社の国内製造委託先で、製造番号 4382700006 および 4382700009 の各ロットにつき 1 製剤ずつで判読困難なバイアルラベルの印字かす

れが発見されました。弊社は 8 月 3 日に当該事象の報告を受け、同日中に CSL Behring AG に連絡しました。8 月 5 日、CSL Behring AG より既に日本に入荷していた 10 ロット（製造番：4382700001～4382700010）にバイアルラベルの印字かすれが含まれている可能性があるとの連絡を受領しました。また、8 月 22 日に、CSL Behring AG 社で保管していた包装済みの 7 ロット（製造番号：4382700011～4382700017）にもバイアルラベルの印字かすれが含まれているとの連絡を受領しました。

### (3) 当該ロットの処置

弊社が本事象の報告を受けた 8 月 3 日より、国内外で当該ロットへの対応方法についての協議を開始しました。8 月 10 日、既に国内製造委託先に入荷した 10 ロットも含めた全てのロットを、以下の理由から CSL Behring AG において処置することを決定しました。

- ・ 当時、国内製造委託先にはラベリングおよび個装箱包装が行える設備を備えておらず、当該工程を実施することができなかった。
- ・ 当時稼働していた弊社国内製造所で使用していたラベリングおよび包装ラインでは、CSL Behring AG で使用していたラベルおよび個装箱が使用できなかった。
- ・ 弊社国内製造所で使用可能な資材の調達には時間が必要であった。
- ・ 既に弊社国内製造所は縮小されており、短時間で 10 ロットの作業を行える人員が確保できなかった。
- ・ CSL Behring AG では当該工程は常時稼働しており、輸出および再輸入に係る時間を考慮しても、日本で処置を行うよりも短時間での処置が可能であった。

8 月 10 日当日から入荷済みの 10 ロットの返送の準備を開始し、8 月 19 日に初回の返送を実施、9 月 2 日までに 10 ロット全ての返送を終えました。CSL Behring AG では、8 月 10 日から CSL Behring AG で保管していたロットについて、目視検査による印字かすれが認められた製品の除去を開始しました。除去後、当該ロットは以下に示す是正措置実施済みの包装ラインで再包装され、再包装後の製品は、9 月 9 日から 9 月 29 日までに弊社国内製造委託先に再入荷されました。

### (4) 再包装品で発見された印字かすれについて

9 月 12 日、再包装したロット（製造番号：4382700002）で、弊社国内製造委託先にて再度印字かすれが発見されました。弊社は 9 月 15 日に報告を受領し、CSL Behring AG に連絡しました。今回の印字かすれについては、前回よりは軽度であったため、印字かすれの頻度および度合いを調査するため、サンプリングによる目視検査を弊社国内製造委託先にて実施しました。315 個の製品の内、10 個について初回包装品で認められたよりは軽度な印字かすれが認められました。

引き続き、製造番号 4382700006 および 4382700003 のロットで、それぞれ 9 月 26 日、9 月 29 日に印字かすれが発見されました。4382700006 の印字かすれは弊社国内製造委託先にて、4382700003 の印字かすれは国内外試験委託先にて発見されました。

(5) 厚生労働省 医薬・生活衛生局・血液対策課への相談

9 月 2 日に血液対策課との最初の面談を行いました。本面談で当日までの経緯、本製品の供給状況予測を説明し、欠品回避のため国家検定期間の短縮をお願いしました。ご対応頂いた需給専門官に、5%アルブミン製剤を国内で販売している他製造販売業者 2 社への供給量増加対応を打診頂けることとなりました。

9 月 5 日、他製造販売業者 2 社から 5%アルブミン製剤の供給増加量に関する情報を頂き、本供給増加量を加味した本製品の供給予測を再提出するとともに、弊社でも出荷までの時間短縮方法および本製品の需要の削減方法について再検討するようご指示頂きました。また、経済課にも連絡する旨ご指導頂きました。

9 月 8 日、9 月 5 日に頂いた他製造販売業者 2 社からの 5%アルブミン製剤の供給増加量を加味した本製品の供給予測について説明を行いました。

9 月 28 日、印字かすれについての是正措置および予防措置、血液対策課への報告遅延についての是正措置を報告するとともに、再包装品で発見された印字かすれについて報告の上、印字かすれが含まれる可能性がある再包装品全 17 ロットの出荷について相談しました。

10 月 14 日、9 月 28 日以降に見つかった再包装品で発見された印字かすれ 2 件の内容と、全ての是正措置を行った後に包装された製品の目視検査結果を報告しました。また、最新の情報に基づいて作成した供給予測を説明しました。

10 月 26 日、再包装品 17 ロットの出荷について許可を頂くとともに、弊社から本製品をご使用頂く全ての医療機関に印字かすれが含まれる可能性をお知らせする文書を発出すること、その文書の中に、平成 17 年 9 月 厚生労働省血液対策課発行「血液製剤の使用指針」(平成 28 年 6 月一部改正) および平成 27 年 6 月 1 日 日本輸血・細胞治療学会発行「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」に基づき、アルブミンの適正使用推奨の依頼も記載する旨ご指示頂きました。文書案およびその質疑応答案については、同課にてご確認頂くこととなりました。また、毎週、本製品の在庫および供給状況を血液対策課宛てに報告する旨指示を頂きました。また、12 月 14 日に開催される運営委員会における本件の報告についてもご示唆頂きました。

10 月 28 日、31 日、医療機関宛のお知らせ文書案およびその質疑応答案について血液対策課にてご確認頂きました。

11 月 4 日、初回の在庫および供給状況について説明に伺いました。また、供給

状況の改善案について相談を行いました。

11月15日、11月11日付の供給予測を報告しました。また、運営委員会参考人招致について具体的なお指示を頂きました。

### 3. 事象の原因に関する考察

#### (1) 印字かすれの原因について

当該ロットの包装は、全て同じ包装ラインで行われていました。当該包装ラインはラベルの印字、印字されたラベルのバイアルへの貼付、個装箱包装、ダンボール箱包装までの一連の包装作業を自動で行うものでした。印字かすれは、ラベルに印刷された印字と当該包装ラインの機器部品の接触またはバイアルとバイアルの接触により発生したと考えられたため、以下の3点について調査を行いました。

- ・ 当該包装ラインとその機器
- ・ ラベル印字工程
- ・ ラベル貼付済バイアルを個装箱包装工程に送る工程

その結果、上記に加え、ラベルの印字に用いたワックス成分が多く含まれるカーボンリボンも原因の一つであると考えられました。

#### (2) 再包装品での印字かすれ

CSL Behring AG で、印字かすれラベルが貼付されていたバイアルを全て取り除いたにも拘らず、日本に再入荷した後に、再度印字かすれが発見されたことから、輸送中に、再包装品では変更できなかったカーボンリボンによる印字部分と個装箱との間に、振動による摩擦が生じ、印字がかすれたのではないかと考えました。

そこで、変更前後のカーボンリボンにより印字された製品を用いて印字部分を個装箱にて擦ることにより、摩擦に対する耐久性を比較しました。再包装品8ロット（製造番号：4382700001～4382700002、4382700005～4382700010）につき各2本試験を行ったところ、16バイアル全てに印字かすれが発生しましたが、カーボンリボン変更後のバイアルを用いた試験では印字かすれが発生しませんでした。また、同じ規格のラベルに変更前のカーボンリボンで印字され、同じ包装ラインで包装された他国向け5%アルブミン製品、および変更前のカーボンリボン、同じ機種のパリンターを用いて印字され、別の包装ラインで包装された製品についても同様な摩擦耐久性試験を行ったところ、本製品が最も印字かすれし易いという結果を得ました。日本向け製品には、他国向け製品に比べ最も複雑なコードを印字しなければいけないため、他国向け製品とはプリンターの設定が異なります。本製品で最も印字かすれが生じ易い原因の一つにこの設定の違いが考えられました。

また、移送時の揺れを模した振動試験も行いました。印字かすれが認められた 4382700002 および是正措置後の 4382700029 の製品各 10 本を段ボールに詰め 4 時間振動を与えました。その後目視にて印字かすれを確認したところ、4382700002 では 10 本に 1 本の割合で印字かすれが認められましたが、4382700029 では全く認められませんでした。

これらの結果から、再包装品で認められた印字かすれは、印字部分と個装箱との間の摩擦により発生した可能性が高いと考えています。

#### 4. 是正措置について

##### (1) 当該ロットへの処置について

製造番号 4382700001～4382700010 の 10 ロットについては日本から CSL Behring AG に返送し、全数目視検査により、印字かすれラベルが貼付されたバイアルを除去し、良品のみを再包装しました。

製造番号 4382700011～4382700017 の 7 ロットは日本への輸出前に CSL Behring AG で、全てのバイアルを目視検査により検品し、良品のみを再包装しました。

全てのロットへの作業を以下に記載しました。

- ・ 個装箱を開ける。
- ・ 全てのロットについて全数目視検査を 2 回行う。印字かすれのラベルが貼付されたバイアルを除く。
- ・ 是正措置実施済みの当該包装ラインで、良品のみを新しい個装箱で再包装し、ダンボールで梱包する。
- ・ 最低 10 個の個装箱包装品につき 1 個の割合で、再包装したバイアルを確認する。

その結果、実施した個装箱包装後の目視検査では印字かすれは認められませんでした。

##### (2) 初回包装品での印字かすれに対する是正措置について

製品の印字かすれを防止するために、当該包装ラインのバイアルと接触する全ての部品を再調整しました。調整した部品については今後もモニターすることとしました。ラベルの品質向上に効果的と考えられた他の主な是正点を以下に記します。

- ・ ラベル貼付バイアルを個装箱包装工程に送る際のバイアル送りの速度を約 30% 程度減じた（8 月 9 日実施済）。
- ・ 金属版を磨き滑らかにし、バイアル瓶と金属板の摩擦を最小限にした（7 月 25 日実施済）。
- ・ 当該包装ラインのワックスを含むカーボンリボンは、樹脂をベースとするものよりも摩擦やかすれに弱いため、これまで使用していたワックスを含むカーボ

ンリボンを、樹脂をベースとするカーボンリボンに変更した(8月18日実施済)。

- ・ 封印前の個装箱包装品について5分に1回(約300個に1個)、目視検査を行うこととした(9月14日、製造番号4382700019のロットから実施開始。本事象の対象である製造番号4382700001～4382700017のロットについては、上記に記載の通り最低10個に1個の割合で実施した。また、製造番号4382700018のロットは対象外であるが、是正措置の効果を見るために、当該ロットと同じ条件で目視検査を実施した。本ロットで印字かすれが認められなかったため、製造番号4382700019のロットから5分に1回、抜取による目視検査を開始した)。

上記の全ての是正措置を実施した後、当該包装ラインを用いて包装されたロット(製造番号:4382700027)について、国内製造委託先に納品した後、目視検査により印字の状態を確認しました(10月12日)。当該ロットからランダムに315個をサンプリングし目視検査を実施したところ、弊社の目視検査の規格に全て適合しました。

#### (3) 再包装品での印字かすれに対する是正措置

本項(2).に加え実施した是正措置を以下に記します。

- ・ カーボンリボンを交換する度に、摩擦耐久性試験を行いリボンの適格性確認を導入し、その結果を記録することとした。
- ・ 当該包装ラインのラベルと接する可能性のある全ての部品を再調整した。

#### (4) 予防措置

現在予定している予防措置を以下に記します。

- ・ カーボンリボンにバッチ番号を付番し、製造者からCSL Behring AGまで照合できるようにする。
- ・ カーボンリボン製造所を査察し適格性を確認する。
- ・ 他の資材についても、将来的にどの資材の品質試験が必須であるかリスク分析を行う。
- ・ 摩擦耐久性試験の再現性を確認する。
- ・ 熱転写プリンターからレーザープリンターへの変更を検討する。

### 5. 欠品回避のための対策について(社内)

(1) 社内に対策本部を設置し、関連する部署の責任者および実務担当者による対策チームを発足し、週1回以上のペースで広範な対策を検討・実行しました。

(2) 既に日本に輸入していた製造番号4382700001から4382700010までの10ロット(約7万本)は最短のスケジュールで海外製造所に返送し、ラベルの目視検査を行った

後再包装し、日本へ再輸入しました。

- (3) 上記の追加の工程が生じたため、先に日本に到着した 4382700011 から 4382700018 までの 8 ロットを先に国家検定に出検し、製造番号および有効期限が逆転しますが、品薄期間を短縮することを優先しました。
- (4) 標準で国家検定開封日から出荷日まで 36 暦日要するところ、弊社が委託する製造業者の協力および理解を得て、最短で 14 暦日まで工程期間を短縮しました。
- (5) 厚生労働省血液対策課、監視指導・麻薬対策課、国立感染症研究所の協力を得て、4382700011 から 438270002（検定申請順）までの 10 ロットについて、検定に要する期間を 14 暦日以上短縮しました。

#### 6. 欠品回避のための対策について（社外）

##### (1) 卸在庫数量の削減による弊社在庫数量の確保

9 月 30 日付で各卸へ出荷調整のお知らせを発出し、卸内在庫数量を可能な限り抑制することで、弊社在庫の管理を徹底するとともに、各卸における在庫の偏在を未然に防止するよう措置を講じました。

##### (2) 本製品の採用施設における同種代替製剤への切替えによる出荷数量の削減

一般社団法人日本血液製剤機構様（以下 JB）および日本製薬株式会社様（以下日薬）からの供給協力のもと、本製品が採用されているうちの一部施設で JB/日薬の同種代替製剤へ切替えの依頼を実施しました。その結果、代替製剤既採用の併採用施設 46 軒、および弊社製品単剤のみ採用施設 50 軒で切替えについてご了承いただきました。

##### (3) 等張アルブミン製剤の適正使用推進による使用量の削減

11 月 1 日より本製品を使用している 1,205 軒に対して、平成 17 年 9 月 厚生労働省血液対策課発行「血液製剤の使用指針」（平成 28 年 6 月一部改正）および平成 27 年 6 月 1 日 日本輸血・細胞治療学会発行「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」に基づき、適正使用推進のお願いについて弊社医薬情報担当者（MR）の訪問を通じて情報提供活動を実施しました。全ての対象施設への案内活動を予定していた 11 月 18 日に完了しました。

以上

