

過去問から学ぶ： 原料（原薬含む）の品質保証期間の確認

最近、気になる回収が続いています。それは原料（原薬含む）の品質保証期間が担保されていなくて、後から再検査などにより、原料が規格を下回っていることに気付いていることです。問題は規格不適合の原料を使って製剤化し、出荷し、それが製品回収になっています。

原料の品質保証期間は下記で確認します。

- ①原料メーカーの品質保証書に記載の品質保証期間&原料メーカーからデータの入手する
- ②自ら品質保証期間を確認する
- ③①と②の両方を行う
- ④何か原料の銘柄追加、出発物質の変更、製造方法の変更があった場合は安定を確認する。その担保データが得られるまでは使う直前に再度試験を行って確認（あるいは安定性データから判断）する。

実際に原料の品質保証期間が担保されてなくて回収になったケースが上記の①～③がどうだったかを確認できると良いのですが、詳細は開示されていません。実際の事例から想像するしかありません。

では実際の回収事例を見ていきます。

事例①

対象ロット	数量及	出荷時期
4	約8万箱	2022年11月1日～2023年5月19日
回収理由	2023年8月1日	

デバス錠0.25mgの原料(マクロゴール6000)について、保管中にpHが低下し、使用時に原料の規格が逸脱していた可能性が判明いたしました。そのため、規格外原料を使用した可能性を否定できない製品4ロットを自主回収することとしました。

⇒

製剤4ロットであり、出荷期間が半年のことから、ある原料ロットだけに問題があった可能性が考えられます。あるいは、何か変更管理があり、その時の安定性確認に不備があった可能性が考えられます。

事例②

対象ロット	数量及	出荷時期
8K3D	6,127	令和3年8月18日～令和3年9月3日
回収理由	2022/9/29	

ドウベイト配合錠 ロット番号 8K3D の製品において使用された原料の Avicel PH102(結晶セルロース)で、承認書規格である日局規格の導電率 75 μ S/cm 以下を外れた可能性が否定できないことが判明しました。そのため、当該ロットの自主回収を実施します。

⇒

受入れ試験で確認しなかったのでしょうか？ それとも受入れ試験で何か不備が後でわかったのでしょうか？ それにしてもメーカーが保証している項目でなぜ不適合になるのでしょうか？

事例③

ロット番号	数量	出荷時期
30	約30万箱	2020年7月21日～2022年8月1日

回収理由 2022/8/3

グリメピリド錠0.5mg「Me」、グリメピリド錠1mg「Me」及びグリメピリド錠3mg「Me」の原料の一つである日局ステアリン酸ポリオキシシル40について、使用期限3年を誤って5年として使用していました。当該原料の品質確認を行った結果、日局規格の内、一部の試験項目で規格外となっていることを確認したため、自主回収を行うこととしました。

⇒

原料の使用期限管理が不十分だったようです。使用時にはかならず原料のロット番号の品質保証期間を確認します。システムへの入力ミスだと、ダブルチェックを行っているのですがここにミスがあったこととなります。そもそも、5年設定は通常あり得ない設定なのですが、なかなか気付かなかったようです。

事例④

対象ロット	出荷数量	出荷時期
21	約3万箱	2018年6月12日～2020年12月10日

回収理由 2020年12月11日

原料（果糖ブドウ糖液糖）の保管中に成分が分解し、使用時に原料が規格を逸脱していた可能性が判明したため、全ロットを自主回収することとしました。

⇒

原料の使用期限の担保ができていなかったのでしょうか？ 21ロットとほぼ該当ロット全体的なようです。これに気づくためには、定期的な確認のシステムが必要になります。一番よいのは、最長担保期間を過ぎた原料を試験することで担保データを蓄積しGMP変更管理で品質保証期間を設定します。

事例⑤

ロット番号	数量	出荷時期
22	約2万箱	2013年2月20日～2014年3月24日

回収理由 2014/6/26

本製品の原薬であるヒスタミン二塩酸塩の受入試験において、間違った有効期限を原薬に表示していたため、有効期限を過ぎた原薬を使用して製造した製品を出荷していたことが判明しました。本件に関する PMDA による GMP 調査において、GMP 管理の不備を指摘されました。指導内容を真摯に受け止め、不備の認められた製造番号 0306～0325 の 20 ロットについて、自主回収を行います。

⇒

原薬の保存サンプルを確認すれば問題ないことですが、担保データが無いということ、つまり GMP 不備での回収です。製品の出荷時に含量試験を行って適合ですので、製剤に使った時点の含量は問題なかったと推測されます。

回収理由に PMDA が入っているのは、筆者の経験からはこれだけです。多くの製品回収には背景に PMDA/監麻課が関与していると思います。

事例⑥

対象ロット	荷数量 (箱)	出荷時期
約 70	約 30 万箱	2016 年 3 月～2018 年 3 月
回収理由	2018 年 4 月 6 日 (回収着手日)	

原料であるヒドロキシアパタイトが、医薬部外品原料規格の純度試験のうち硫酸塩の項目が規格外であったことが判明したため自主回収いたします。

⇒

原料の試験は省略していても、1 回/年行っているはずですが？ また原料メーカーの COA で確認しているはずですが。GMP 向上のために、何故気がつかなかったのかを公表して貰えると良いのですが。

事例⑦

対象ロット	出荷数量 (箱)	出荷判定日
(1) ホワイトバーム 6	1,006 箱	平成 23 年 4 月～平成 28 年 10 月
(2) モイスチャライジングクリーム ト 8	571 箱	平成 23 年 8 月～平成 28 年 10 月
回収理由	平成 29 年 2 月 22 日回収開始	

添加剤の一部として使用した酸化防止剤において、品質保証期限が切れたものを使用して製品を製造したことが判明したため、自主回収します。

⇒

実際に規格不適合だけでなく、品質保証期間の GMP 管理不備であっても回収になっています。

事例⑤を知った時、製造所に原料の品質保証期間の仕組みに問題ないかを確認させました。例えば、メーカーが製造後 1 年の品質保証期間を品質保証書で保証している場合、製造所がその管理をしているかです。しかし、製造所は入荷後 1 年で設定していました。つまり

メーカーの保証する期間よりも短かったのです。

そこで下記の対策のどれかにより担保を行いました。

- ①原料メーカーの保証を入荷後1年に変更する
- ②原料メーカーの保証を延長する
- ③自社担保データで設定する

原料の品質保証期間の仕組みを今一度総点検して、このような他社事例がないかどうかを確認することではないでしょうか。

原薬の製造方法を変更しました。加速では問題ないので変更管理をしました。そして品質保証期間は従来と同じ3年で設定していました。念のために原薬メーカーに室温長期データを取ってもらいました。ところが1年目で規格がぎりぎり外れてしまいました。ちょうど製造中の製剤製造時の原薬のデータが担保されていない可能性があるとのことで、中間品は逸脱で不適合としました。長期安定性データを取っていたので、製品回収は避けることができました。

他社の失敗を鏡として、自製造所の原料の品質保証期間を仕組みとデータを見直して見ること、品質が問題を減らし、その結果として患者さん並びに医療関係者に品質が担保された医薬品を供給できます。そしてそれは製品回収を防いでいることにもなります。

過去問から学ぶ、今回の過去問はいかがでしょうか？

以上