

第2章

ICH Q9: 品質リスクマネジメント実践

3 製品回収例にみる品質リスク要因の 分析と品質リスクマネジメント

Analysis of quality risk factors and quality risk management by learning product recalls

株式会社ミノファーゲン製薬 顧問

脇坂盛雄

MORIO WAKISAKA

Minophagen Pharmaceutical Co., LTD.

1 リスク低減のアプローチ方法

ICH Q9の品質リスクマネジメントにおいては、“科学に基づいて、患者に対するリスクを管理する”ことが基本的なアプローチである。

『ヒューマンエラー対策 事例から見たミス防止の実践』（著：中田亨）の中で、ミス防止策として演繹法と帰納法による方法が紹介されていた。

①きっかけ演繹法：それがどういう事故につながるかを考える

KYT（危険予知訓練）と類似している。リスクアセスメントを行って事前に品質による製品回収を防ぐ。

②結果帰納法：事故の結末を想定し、それが起こるための条件を考え対策する

製品回収という事故の結末があり、それが起きないように事前に対策を講じる。すなわち自社で製品回収が起きるとその対策は徹底的に行う。かつ製品回収をすると“回収終了報告書”にて対策も報告する。そして次の当

局の査察時に、対策が確実に実施されていることが確認項目になる。

しかし、他社の製品回収は他人事のようであり、危機意識が少ない。ところが回収の事例をみていると、各社で同じような原因による製品回収が引き続き起こっている。他社の製品回収の原因を重く受け止め、自製造所や委託先製造所で同じような原因による製品回収が起きない品質保証の仕組みが構築されていることを確認すること、また構築されていないのであれば構築することで、回収を低減することにつながる。できれば、詳細な製品回収の原因が報告されれば、日本の医薬品製造業全体の品質向上に大きく寄与するものと考えているが、残念ながらそれが公になることは少ない。PMDAの製品回収のホームページに記載された情報での推測になるが、それでも予防策を講ずることはできる。

『なぜかミスをしない人の思考法』（著：中尾政之）に次の言葉があった。“似ている失敗例を頭に入れておけば、7割のミスは事前に防げる”。言い換えると“製品回収例

を頭に入れて対策を講じておけば、製品回収リスクを7割減じることができる”といえるのではないだろうか。製品回収の事例を考察することで製品回収のリスクを下げ、まさに帰納法的なリスクマネジメント(⇔対極にリスクアセスメントがある)になる。

2 製品回収の主な原因と実例

主な製品回収の原因は以下のとおりである。

- (1) 表示の間違い(表示誤り/製造での捺印ミスは異種品コンタミ等)
- (2) 変質/安定性モニタリングによる規格不適合
- (3) 異物(虫/毛髪等)
- (4) PMDA等、当局の査察によるGMP不備/製造販売承認書との不一致
- (5) 製造/原料・資材のミス

この中でも最近増えているのが、(2)と(4)である。そして(2)の中では固形剤の溶出試験不適合による回収が増加傾向にある。

(1) 表示の間違い(表示誤り/製造での捺印ミスは異種品コンタミ等); ICH Q9の患者のリスクを考えた取組み

品質問題において、患者の健康に影響する事例は通常ほとんどない。過去にヘパリン原薬で製造業者が意図的にヘパリンの試験に合格する異種品を入れたことにより死亡例が発生した。また、エチレングリコールにグリセリンの表示をして、気がつかずにグリセリンとして使用したために死亡例があった。このように意図的に違うものを製造されると、受入試験数をいくら多くしても防止することはできない。信頼のおける製造業者から購入することが一番の品質保証につながる。信頼がおける製造業者かどうかの判断は実査やその企業の評価によるが、大手企業といっても、データのねつ造や試験方法変更などしている場合があるので100%の保証にはならない。

悪意のある偽証以外の品質問題で患者の健康に影響する事例としてリスクが高いのは、表示のミスである。表示が誤っていたために医療機関で間違えて使用されると、効果がない、あるいは併用禁忌の患者に投与される場合もある。禁忌でなくても投与が悪い影響を与える場合もある。

この表示ミスには①校了時のミス、②表示資材会社で

のミス、③包装製造所でのミスがある。最近、表示ミスで起きた製品回収があった。以下にPMDAの製品回収ホームページより引用する(製品名等は本稿では伏字とする)。

①異種表示によるクラスIで製品回収;

I ABCDE 輸液 200mLFC

II abcde 注「●●●●」200mLFC

出荷時期:

(1) 平成27年11月11日～平成28年01月05日, 平成27年12月04日～平成28年02月02日

(2) 平成27年11月11日～平成28年01月05日, 平成27年12月04日～平成28年02月02日

回収理由: 2016年2月18日

当該製品の販売包装単位(20袋入り)に□□□□□液 abcde 注「●●●●」が1袋入っていたとの指摘を医療機関から受けました。調査の結果、abcde 注「●●●●」と表示された容器にABCDE 輸液が充填されていることが判明したため、該当ロットを自主回収することといたしました。

危惧される具体的な健康被害:

当該製品(本来はABCDE 輸液と表示すべきところをabcde 注「●●●●」と異なる表示を行ってしまった製品)をabcde 注「●●●●」と認識して、誤って患者に投与された場合、高カリウム血症、乏尿、アジソン病、重症熱傷、高窒素血症、糖尿病患者の高血糖の症状が悪化するおそれがあります。当該製品を使用していた方で、このような症状が現れた場合は、速やかに医師に相談することが望ましいと考えます。また、当該製品を使用した時に上記の症状が現れたことのある方は、注意してください。なお、現在までに、健康被害の報告はございません。

製造ラインの製品の大きさ違いによる段取り替えを避けるために、製品が異なっても大きさや形を同じにしている。大きさが同じだと混入しても物理的な違いで発見される確率が減りリスクが大きくなる。この回収は印刷された表示だけが違うことになる。異種表示品が資材メーカーで混入したか、製造所で混入したかはわからないが、リスク防止としては全数バーコードでチェックできるようにしておく。もし、自製造所で異種表示品が混

入したとき、ラインで除去できなければ、そのリスクを抱えていることになる。資材メーカーでの混入、自製造所での混入がないことを願うだけになる。つまり運任せの品質保証になる。

②バーコードのない場合の異種表示容器リスク対応

販売名：ABCDEエマルジョン製品回収

出荷時期：平成28年4月21日～平成28年6月8日

回収理由：2016年6月15日

「ABCDEエマルジョン」の該当ロットを生産する際、その一部に別承認品目である「12345エマルジョン□□」のガラス瓶を使用したことが判明したため、自主回収を行います。

危惧される具体的な健康被害：

本件は、誤って別承認品目の名称が記載されているガラス瓶を使用したものであり、製品の中味および成分表示が記載されている1個ケースに誤りはありません。なお、製品の中味は当該品目の承認規格を満たしており、当該品目と別承認品目の「用法及び用量」並びに「効能又は効果」も同じであることから、重篤な健康被害の可能性はありません。

考察：

表示の違った容器が容器メーカーで混入したか、製造所で混入したかは不明であるが、このリスク防止の仕組みが必要になる。

次の事例は表示違いの資材の混入防止策である。

③表示資材メーカーでの異種フリップキャップ混入による製品回収

まったく同じ色、大きさのキャップで、フリップキャップ(上のプラスチック)の天面に製品名が表示されているABC注とDEF注の例である。

天面に製品名が表示されているのは、医療機関からの要望がありその対応で行っている。

表示資材メーカーでABC注のフリップキャップにDEF注のフリップキャップが混入してしまった。製造所では異種フリップキャップの混入を防ぐために同じ大きさのフリップキャップはすべて色を変え、かつラインに色センサーを設置し、製造所内での異種フリップキャップが万が一混入しても発見できるようにしていた。

それまでの品質保証は製造所内での品質トラブルを想定して品質保証の仕組みを構築していた。つまり、製造所内でのクロスコンタミを防止する観点だけで、原料・資材メーカーでのクロスコンタミを発見し、防止する品質保証の視点に欠けていた。つまり、資材メーカーに同じ大きさで同じ色のフリップキャップがあることを知らなかった。対策としてフリップキャップの天面の文字を認識するカメラセンサーを導入し、資材メーカーの類似品を正しく排除できるかのバリデーションを行って条件設定を行った。恒常的な対策は表示資材にはバーコードを付け、全数バーコード確認、バーコードがない文字については文字認識カメラセンサーをラインに設置し全数確認を行うことにした。

(2) 変質／安定性モニタリングによる規格不適合；使用期限内の変質／規格外

患者の健康被害に影響する製品回収は第一優先で取り組む。その次に重要な対策になるのが、使用期限内での製品の変質や規格不適合である。原薬の新規不純物による経年での規格不適合による製品回収なども該当する。原薬の新規不純物による製品回収はほとんどないが、過去にトリプトファンの新規不純物が0.01%あったことで健康被害がでたことがあった(食品として大量摂取していたので、0.01%でも影響した)。医薬品で気をつけたいのはアレルギー性物質が混入(表示されていない)していないかの確認である。製造ラインが兼用されていないなどの確認が必要になる。高薬理活性のある原薬や農薬との製造ラインが兼用になっている場合は混入していないとのバリデーションが必須になる。このケースについては当局のGMP適合性調査による製品回収の項で紹介する。

日本のPIC/S加入により、PIC/S GMPガイドラインへの適合が求められるようになり、日本のGMPとの違いを検証し、6つのギャップがGMP省令の施行通知で示された。その1つが安定性モニタリングである。溶出試験に関する製品回収のリスク評価／対応は『PHARM TECH JAPAN 2016年5月号』の「製品回収事例に学ぶ“品質保証力”向上のヒント」で述べているのでご参照いただきたい。

①製品回収による欠品

患者の健康に影響しない場合の製品回収で重要な課題

は、製品回収に伴う欠品を回避することである。患者の健康に影響しないと述べたが、代替品(同じ適応症/ジェネリック)がある場合であっても、患者が今の薬剤を服用しているのが変わることは予期しない健康への影響が否定できない。そのため製品回収が生じても安定供給を続けることが重要になる。

表示の表記が間違っていると、1ロットだけでなく多くのロットが製品回収の対象となる。かつ、物流在庫品も表記が間違っているために製品回収の対象となり、供給できる製品がないことになる。

安定性モニタリングで溶出試験が規格不適合になる事例が多発している。多くの場合は全ロットの回収につながっている。たまたま安定性モニタリングで溶出試験が不適になると、他のロットが問題ないとはいえない。なぜなら、原料が同じ、製造方法が同じ、製造装置、製造場所が同じなので、同じ確率で他のロットも溶出試験が規格不適合になる。全ロット回収になれば市場出荷済みの物流在庫品も回収になる。そのため欠品を来す。経年で溶出試験が低下する場合は対策に時間がかかる。原因究明をして対策を講じてもそれで問題がないかを確認するためには試作品の加速試験での評価が必要になる(できれば長期安定性の確認も必要)。そのため対策品がすぐに出荷できないとのジレンマに陥る。

②当局の製品回収に対する考えの転換

欠品を来す原因になっている1つは当局の考え方の変化があった。その変化の最初の回収事例になったのはある製薬メーカーが製造委託していた抗生物質バイアル注射剤へのガラス異物の混入問題である。

従来は苦情のあったロットだけの回収であったが、異物の原因が製造ラインからということで、特定のロットに限定できず、また、そのラインで製造した他の製品の回収にまで及んだ。筆者の推測になるが、当局の該当ロットだけに限定できるのか?との質問に、限定できる説明ができなかったものと推測する。複数製品とは5品目で、規格違いを加えると11製品になる。ガラス片の混入はガラス容器の異物付着、容器の洗浄、それと破損時の対応がキーになる。ライン上の容器の上にはカバーがあり、破損したときはカバーがない箇所の容器ならびに周辺の容器を廃棄することがSOPに記載され遵守されていることが基本になる。

次の事例は、2007年の製品回収事例である(PMDAの

製品回収ホームページより)。

回収理由は、「ABCDE静注用0.25g・0.5g・1gと同一製造ラインで製造された他社製品において、ガラス片混入により全ロットの回収が行われました。ABCDEにおいて現在までガラス片混入の報告は入手しておりませんが、同様の事象が生じている可能性を完全には否定できないことから、万全を期すため、同一製造ラインで製造されたABCDE全ロットを回収することといたしました」。

これらの事例以降、製品回収があると当局からの下記の質問に答えられるかという点が重要になり、答えることができなければ、回収が広がることになり、かつ欠品のリスクが高まる。

- 1) 該当ロットだけに限定できる根拠は? そのデータは?
- 2) 原因が製造ラインであればその製造ラインで製造された他の製品は問題がないとの根拠は? そのデータは?

2008年には、「回収理由：当該製品の製造ラインで製造された他の製品で、0.3mm程度のステンレス粒が確認され、製造工程で混入したことが判明いたしました。当該製品でも皮膜に同様の異物が混入している可能性がありますので、当該製造番号の製品の自主回収を行うことといたしました。」という回収事例や、「回収理由：お客様から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、金属分析を行ったところステンレス鋼であることが判明しました。限定的な混入と考えておりますが、安全性を考慮して自主回収いたします。」という同じラインで製造した他の製品の回収事例もみられる。この回収事例では、回収ロット数が多いことから、他のロットには入っていないことを根拠データでもって説明できなかったのではないかと想像する。

次に、2015年には「回収理由：お客様から当該製品を使用した際に異物が入っていたとのご指摘を受け、該当品を分析調査したところ、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いたしました。お客様の安全に万全を期すために、同製造工程を経た製品を自主回収致します。」との回収事例もみられる。

これは、範囲の広がりを該当ロットだけに限定できな

いと、他のロットと他の製品にまで回収が広がることを表している。自主回収となっているが、当局からの広がりに関する質問で範囲の限定ができなかったものと推測する。

③範囲を限定するための対策

- ・機械調整や工程の様子など何か行った時は記録を残す。
- ・インプロの確認頻度とサンプル数がある程度確保する。
- ・不良品を出荷後、1年ほど保管しておく。

苦情があったとき、その保管した不良品を調査し、他に見つかっていないかどうか確認する。そこに同じ苦情品がなければ、広がりはないとの判断を行い記録に残す。

(3) 異物(虫／毛髪など)による回収

①医薬品・医療機器等の回収について(平成12年3月8日医薬発第237号)

イ. 不良範囲の特定に関する判断

(ア)医薬品・医療機器等に何らかの不良が生じた場合、当該製造販売業者等がその不良についてロット又は製品全体に及ぶものではないと明確に説明できない場合には回収すること。具体的には以下のすべての条件を満たしている場合以外については、ロット又は製品全体に不良が及ばないといえないものとして回収すること。

- ①不良品発生の原因と工程が特定できること。
- ②不良発生防止のための措置が適切に講じられておりGMP上の問題が認められないこと。
- ③保存品の品質に異常がないこと。
- ④品質に影響を及ぼすGQP上の問題が認められないこと。

(イ)当初はロット又は製品全体に不良が及ばないと考えられた場合であっても、実際に複数施設において当該不良が生じた場合には、当該不良の発生率との関係を考慮した上で原則的に回収すること。

ウ. 混入した異物の種類と製品の性質からの判断

(ア)医薬品の場合、製剤の種類(無菌製剤・非無菌製剤)及び混入した異物の種類(ガラス片等の内在性異物、木片などの外来性異物、毛髪・虫等の生体由来物)を勘案して判断すること。無菌製剤については原則的に無菌性保証が確実か否かを重要な判断基準と

し、外来性異物及び生体由来物が混入した場合には回収すること。非無菌性製剤については、生体由来物が混入した場合には回収すること。

この通知で、“生体由来異物”は回収の対象となった。“生体由来異物”とは、“虫”と“毛髪”が製造工程の混入では考えられた。すなわち、虫／毛髪の苦情が1件でもあると製品回収との解釈がされた。この通知が出たことで、虫／毛髪苦情による製品回収が急増した。それまでは苦情が1件あっても製品回収まで行っていなかった場合が多かったと思われる。

製品回収が急増したことにより業界も問題と捉え、製薬各社にアンケートを取り、広がりがないければ虫／毛髪の苦情が1件あっても回収しないとの報告をまとめて当局に報告した。当局はそれについてそれで良い悪いとの返答を出したと聞いていない。その後、各社の自主判断もあり、虫／毛髪苦情が1件あった場合、範囲の特定ができる製品回収まで至らない製造所が増えたと思われる。また虫／毛髪対策を行ってきたので混入苦情も減ってきた結果でもある。各社の指導もあり、原料／資材メーカーも虫／毛髪を含めた異物削減がかなり進んでいる。

日本の場合、製品回収は製造販売業者の自主判断としている。海外製造所では、日本の製造所以上に虫／毛髪の混入リスクが高い。そのため、海外製造所に委託する場合は虫／毛髪／異物低減の指導を行わないと改善はなかなか難しい。しかし、海外製造所で製造され、海外で販売された製品で虫／毛髪などでの回収はほとんどない。つまり日本が過敏に反応していることにもなっている。“生体由来異物”に火をつけたのはこの通知であった。

②平成26年11月21日 薬食発1121第10号

ウ. 混入した異物の種類と製品の性質からの判断

- ①異物が混入又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。
- ②無菌製剤は、原則的に無菌性保証が確実か否かを重要な判断基準とする。

この通知により、従来あった“生体由来異物”の文言が削除された。しかし、虫／毛髪苦情が1件あったが回収の検討をしなくてもよいとはならない。従来と同じく

広がりの確認と、「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」の文言に切り替わっている。これをGMP上、根拠データとともに明確に説明しておく必要がある。

虫／毛髪対策はPlan-Do-Check-Actionが基本になる。虫であれば、捕虫係数を0.1以下に、リスクのある個所は0.01以下にすること、資材や原料からの混入を防ぐことが基本の対策になる。

③製造工程での全数保証を行うには、製造ラインでの全数保証の考え方が必要

GMP基準への上乗せ基準（製造で品質を造り込む）

- 1) ラインはフェールセーフのライン設計とする。
ラベルの有無検査センサーはラベルありの信号を取り、その信号があつて初めて製品は良品側に流れる。
- 2) 表示資材はラインでバーコード／文字認識カメラセンサー管理。
- 3) 金属は粉と成型で二度検査（粉で除鉄機、成型でメタルセンサー）。
- 4) 直接薬剤に接する資材の異物対策（容器／フィルムに除電エアーと吸引／ブラシ洗浄）。
- 5) 篩過可能な原料は篩過／ろ過する。
- 6) 外観のビデオ検査。
- 7) 異種品のラインでの検出（兼用品目のバリデーション）
受入試験では100%の保証は難しい。受入試験などはモニターとしての機能であり、保証するためにはラインでの全数保証の仕組みをできる限り導入することになる。

(4) PMDA等当局の査察によるGMP不適合／製造販売承認書との不一致

①回収事例

「回収理由：製造販売承認書に記載のない製造所にて製造された原薬を使用し製造したため、該当する製剤を自主回収いたします。」

変更管理が適切でなかったのを、PMDAの適合性調査で指摘されての回収ではないかと思われる。あるいは一変申請のところを軽微変更で変更したなどが考えられる。海外の変更は日本のレギュレーションを理解していないために起きやすい。実際、国内管理人が海外製造所の変更を十分把握していないとPMDAが指摘している。

②製造販売承認書と実際の製造方法との不一致

熊本県にあるABC社の製造販売承認書と実際の製造のSOP（作業標準書）に齟齬があり、それを当局の査察時に製造記録を偽造して説明を行っていた。当局に虚偽の報告をしたとのことで、110日間の製造販売停止を受けた。その前に代替品があるもの以外は製造販売が停止された。

違反事実

- ①承認書の製造方法と整合させた虚偽の製造指図書及び製造記録等を作成し、厚生労働省等の査察に対して、組織的欺罔及び隠蔽を図ってきたこと。（法第14条第2項第4号に基づく医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第179条）第3条第1項及び第2項、第7条第1号から第3号まで及び第10条第1号から第3号まで及び第5号並びに法第18条第1項及び第2項並びにこれに基づく医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第92条及び第96条違反）
- ②厚生労働省が昨年9月1日に行ったワクチン等に関する報告命令に対して、適切な報告を行わなかったこと。及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構による立入調査において、虚偽の製造記録等を提出する等、適切な対応を行わなかったこと。（法第69条第4項及び第69条の2第1項違反）
3. 処分内容 第一種医薬品製造販売業及び医薬品製造業の業務停止（医薬品医療機器法第75条第1項）平成28年1月18日（月）から同年5月6日（金）までの110日間 ※安全対策業務、製造設備の維持管理に係る業務、製造工程の改善に係る業務並びに別紙の「4. 業務停止命令除外品目」に記載する品目に係る製造及び出荷業務を除く。）

ここでは、製造販売承認書と違って製造したことよりも、それを偽証した、正しく報告しなかったことが処分対象になっている。製造場所／保管場所／外部試験機関の掲載、製造販売承認書／MFに詳細な製造方法記載に関する通知を理解し、齟齬がないように努めることが求められている。このことを受けて、製造販売会社に製造販売承認書の一斉点検が求められた。

③医薬品の製造販売承認書と製造実態に関する一斉点検の結果（厚生労働省ホームページより）

「ABC社の事案を契機として、厚生労働大臣による承認を得た全医薬品（32,466品目）について、平成28年1月19日付けで医薬品の製造販売承認書どおり製造されているか一斉点検を指示し、医薬品製造販売業者（646社）が点検を実施しました。

その結果、医薬品の品質、安全性に影響を与えるような、事前承認が必要な相違はありませんでした。

しかし、事後届出（軽微変更届出）が必要な相違は479社22,297品目（全品目の69%）にありました。」

※現在判明している内訳は以下のとおり。

相違の内訳	誤記	情報更新遅延	代替試験法
品目数	19,307	5,288	6,311

1品目のなかで複数の種類の相違を含むものがある。

- ・誤記……………製造実態には変更はなく、承認書への記載時に誤った記載を行ったもの。
- ・情報更新遅延…原料の仕入れ先の変更及び医薬品の製造委託先の名称変更について、承認書への記載更新を遅延したもの。
- ・代替試験法……日本薬局方（注）で認められている試験方法へ変更していたもの。

（注）厚生労働大臣が定める医薬品の規格基準書

以上の相違について、解消のための手続（軽微変更届出）を5月末までに医薬品製造販売業者が行いました。

今後、厚生労働省において、

- ・都道府県を通じて、医薬品製造販売業者に対して法令遵守の徹底を求める通知の発出
- ・無通告査察（抜き打ち査察）を行い、法令遵守の監視の強化を行います。」

上記のように、多くの齟齬があった。これはこの制度に問題を抱えていることにもなるのではないだろうか。1～2割がルール違反しているなら守れない側に問題があるが、7割が対応に苦慮しているのであれば、制度にも問題があるともいえるのではないだろうか。業界団体も当局に改善要望を出している。

制度は今後見直しが行われる可能性があるかもしれな

いが、大事なことは通知類をよく知り、“正しく迷い”、“迷ったら当局に相談すること”である。つまり、軽微変更事項を一変申請事項と、一変申請事項を軽微変更事項と判断してしまわない。迷った事項は当局の判断もケースバイケースで異なる可能性があるかもしれないので、当局に確認して齟齬の発生リスクを限りなく少なくする。軽微変更を一変申請と判断すると変更に時間を要し、時間のロス、場合によってはコスト低減を先送りすることから機会損失につながる。一方、一変申請事項を軽微変更とし、それは無効と当局が判断すると、製品回収、業務改善指示、行政処分につながるリスクがある。当局も、この通知を出したときに、迷ったら相談するようにとのコメントを出している。

④韓国の製造業者への製造委託に係る改善命令について（厚生労働省ホームページより）

平成25年4月5日医薬食品局監視指導・麻薬対策課

（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）が、平成24年10月に製造業者である●●●●●●●●INC（韓国）に対して医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP省令）の適合性調査を実施した結果、同社が別記の医薬品製剤（製品名、製造販売業者）の製造用に供給している原薬（有効成分）についてGMP省令に適合していないことが判明しました。

このことについて、本日、各製造販売業者に対して、薬事法第72条第2項の規定に基づき、製造管理・品質管理に係る改善命令を行いましたので、お知らせします。（参考）

●●●●●●●●INCにて製造された注射剤製造用の無菌原薬の品質管理の方法が無菌性を保証できていない可能性がある判断されたものですが、製品となった注射剤自体の品質に問題は確認されていません。ただし、製剤化の工程で滅菌処理がされていない製品^{*1}については念のため、平成25年1月7日に自主回収等^{*2}の対応が行われました。

^{*1} 別記に記載のある、ホスホマイシンナトリウムを使用した製剤。

^{*2} 自主回収は予防的なものであり、個々の製品自体の品質に問題が確認されたものではないことから、各製品とも直ちに重大な健康被害につながるおそれは

ありません。また、平成25年1月以降、●●●●●●●●●●INCで製造された無菌原薬を用いて製造された製品は国内で供給されておりません。

原薬製造所のGMP適合性調査によりGMP上の不備が見つかったことで、その原薬を使用した日本の製品の回収があったのはこれが初めてのケースではないだろうか？ 原薬の製造所の管理が不十分とのことで、その製造所で製造している、その不備が関係する原薬を使用している製販に顛末書を当局が求めているケースはいくつか聞いている。今回は製品回収まで踏み込んだことになる。このケースでは原薬製造所はその製造所の原薬を使っている製販に対して大きな責任を担っていることになる。この場合の損害賠償は今後どうなっていくのであろうかという点も課題であると考ええる。

⑤日本の製造所のGMP不備に伴う製品回収と指摘内容

「回収理由：本製品に使用される原薬の製造所において、GMP管理上の不備が判明いたしました。弊社では当該不備を重く受け止め、当該製品について、市場にある使用期限内のロットを自主回収することといたします。

危惧される具体的な健康被害

原薬製造業者では、ロット毎に品質評価を行い、また製剤製造業者にて原薬受け入れ時及び製品出荷前に品質試験を実施して、製品の規格に適合していることを確認しております。そのため、当該製品による重篤な健康被害が発生する可能性はないと考えます。またこれまでに、本件に起因すると考えられる健康被害の報告はありません。」

原薬製造所でのGMP不適合によりその原薬を使用した製品の回収は韓国の注射剤原薬製造所であったが、注射剤以外では初めてではないか。原薬製造所は不明で、この回収の場合、厚生労働省からはまだ改善命令が出されていないのでGMP上の不備もわからない。しかし、問題となった次の事例がこの回収ではないかと推定している。

⑥GMP適合性調査でGMPの問題発見(PMDAホームページより)

「不適合となった事例

国内原薬製造所(化成品) [承認前調査]

指摘内容

- ・農薬と設備を共用。洗浄バリデーションの評価が不十分で、現行の洗浄方法では交差汚染の恐れがある。
- ・バリデーション；適格性評価未実施、検証項目不足、重要工程パラメータの許容値を設定せずにPVを実施した結果で設定。試験の技術移管が手順書のみ。
- ・変更管理；変更にあたっての変更の影響評価の記載欄がなく、製品品質への影響評価を行っていなかった。
- ・逸脱管理；製品品質への影響評価を行わずクラス分類。さらに、軽微の逸脱に分類したものは是正措置を行わない。
- ・OOS処理；不適合品に関する原因調査が不十分であり、製品品質への影響も評価していない。
- ・農薬と設備を共有するにあたり、洗浄バリデーションと、生成工程の堅牢性として農薬を除去できることの検証が必要であったが、適切に実施されていない。
- ・スワブ法は行われておらず、リンス法のみでの検証で妥当であることが示せない。
- ・洗浄するまでのホールドタイムが7カ月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない。
- ・ほとんどの設備機器のIQ、OQ、PQが実施されていない。
- ・乾燥工程では、乾燥機内の温度分布や乾燥のばらつきを検証していない。
- ・出発物質のメーカーを変更していたが、バリデーションの必要性について検証していなかった。また、変更の前後の不純物プロファイルの変化などの品質に対する影響を確認していなかった。
- ・上記変更の結果、中間体の光学純度が規格外となり、その是正措置および再発防止措置として、原料の仕込み量を変更していた。この変更は十分な原因調査と検証結果に基づいたものではなかった。
- ・原料の秤量ミスに関する逸脱では、原料の仕込み量が製造の重要なパラメータであるにも関わらず、軽微の逸脱である「クラスC」に分類していたため、製

品品質への影響評価が適切に行われず、その是正措置を実施していなかった。」

PMDAのGMP適合性調査の指摘事項である。「農薬と設備を共用。洗浄バリデーションの評価が不十分で、現行の洗浄方法では交差汚染の恐れがある」。水虫薬の骨格は農薬の骨格と類似しているものがある。このPMDAの指摘事項と水虫薬の製品回収が筆者の頭の中で結びついた。勘違いの可能性もあるので、1つの考察としてご理解いただきたい。

農薬と医薬品を同じ製造所、あるいは同じラインで製造している場合がある。その場合、洗浄バリデーションが重要になる。まさにそれが不十分との指摘である。ただ、総合的に見て外用薬で製品回収まで必要な品質リスクなのかとの疑問が生じる。原薬中の農薬の定量をすればどの程度コンタミしているか、していないかがわかる。その測定を行って、それが問題となるコンタミ量であれば製品回収も必要かと思われるが、そこまでのコンタミはないのではないかと推測する。GMP不備を優先して製品回収まで求めることが本当に必要かどうかの総合的な考察が後回しになっているように感じる。

ただ、当局は実際に製品回収を示唆（表向きは自主回収なので）しているが、製販ならびに製造所はPMDAの指摘事項に対して真摯に対応しなければ、また製品回収を引き起こすリスクが高いことだけは確かである。

指摘事項に「洗浄するまでのホールドタイムが7カ月以上と長く、分解物による洗浄への影響が考慮されていない」がある。このホールドタイムは日本のGMPには記載がなく、PIC/S GMPガイドラインで要求されていることである。6つのギャップの中にはこのホールドタイムは含まれていない。6つのギャップ以外の要求事項は何か問題があった場合、PIC/S GMPガイドラインの手法を求める場合があると説明している。まさに今回それを要求していることになる。今後、6つのギャップ以外の事項も対応を進めていくのがよいと思われる。

⑦欧州医薬品庁のGMP査察の影響

欧州医薬品庁より、米国●●●●●●●●●●社（以下「AAA社」）に対して行ったGMP：Good Manufacturing Practice、医薬品の製造管理及び品質管理の基準）査察の結果、AAA社以外で製造された製品と置き換えが可能である製品に関しては予防的回収を行うべきであるとの勧告が出されました。それによりその製造所で製造されていた日本販売品目が自主回収されています。

海外当局の査察にも日本は影響を受ける。すなわち、PMDAが適合としている製造所であっても、欧州医薬品庁が問題を指摘すると、日本では念のために回収になっている。

米国での製品回収は規格に不適合という明確な基準がある。日本では規格に不適合なものだけでなく、外観的な項目での回収が多い。毛髪1件の苦情で回収が該当1ロットだけでなく他のロットにも広がっている。それは意味があるのであろうか？ 海外製造所に日本の外観と異物の基準を要求すると必ずと言っていいほど、「クレイジー」との言葉が返ってくる。それに対して、「確かに過剰だ。しかし、それが日本では求められているので、日本で販売するならその基準をクリアするのに協力して欲しい。改善方法のノウハウを伝授するので、そのノウハウを取得すると日本からの製品受託が広がる」と説明して理解をお願いしている。

製品回収の現状を把握しその対応を事前しておくことが、品質問題で患者の健康に影響を与えない、製品の欠品で患者に負担をかけない、そして製品回収での無駄なコストをかけないためのリスク低減の近道になる。