

平成31年4月19日

厚生労働省医薬・生活衛生局
監視指導・麻薬対策課長 殿

沢井製薬株式会社
代表取締役社長 澤井 光郎

株式会社陽進堂
代表取締役社長 北村 博樹

報告書

エカベトナトリウム製剤からアセタゾラミドが検出された件につきまして、以下のとおりご報告申し上げます。

1. これまでの経緯

沢井製薬株式会社（以下「沢井製薬」）と株式会社陽進堂（以下「陽進堂」）のこれまでの対応経緯については以下のとおりです。

3月1日、厚生労働省監視指導・麻薬対策課から沢井製薬に対して『エカベトNa 顆粒66.7%「サワイ」』にアセタゾラミドが微量混入しているとの第一報があり、翌日厚生労働省監視指導・麻薬対策課と面談いたしました。沢井製薬工場では混入疑義のある当該物質を取り扱っていなかったことから、エカベト製剤の製造に使用した原薬に混入していた可能性が考えられました。

3月3日、沢井製薬社内での検討の結果、市場出荷済で使用期限内(3年)の全162ロットの自主回収を決定し、3月4日より回収を開始いたしました。

また、原因究明のため、エカベトナトリウム中のアセタゾラミドの分析法の検討を開始し、製剤及び原薬の分析を実施いたしました。

陽進堂は、3月3日に沢井製薬より第一報を受けた後、事実確認のため直ちにNAKODA社へ機器の洗浄手順、確認方法及びアセタゾラミドの生産状況についての調査依頼を実施するとともに、沢井製薬同様、分析方法の検討を行い原薬及び製剤の分析を実施いたしました。

沢井製薬及び陽進堂での分析結果、原薬製造所であるNAKODA社におけるこれまでの管理状況と検討依頼事項等については、以下のとおりです。

2. 製剤の分析結果

NAKODA 社製原薬を使用して生産された製剤（沢井製薬：エカベト Na 顆粒 66.7%「サワイ」、陽進堂：エカベト Na 顆粒 66.7%「YD」及びその共同開発製剤（日新製薬株式会社：エカベト Na 顆粒 66.7%「NS」、マイラン製薬株式会社：エカベト Na 顆粒 66.7%「ファイザー」、辰巳化学株式会社：エカベト Na 顆粒 66.7%「TCK」）の内、使用期限内のロット分析（LC-MS-MS 法、沢井製薬 14 ロット、陽進堂及び共同開発製剤 197 ロット）を行いました（定量限界：0.1ppm）。

全 211 ロットを分析した結果、定量限界以下～5.3ppm（平均値：0.6ppm、中央値：0.4ppm）のアセタゾラミドが検出されました。内訳は、沢井製薬 14 ロットの結果が、0.2ppm～5.3ppm（平均値：1.0ppm、中央値：0.9ppm）、陽進堂及び共同開発製剤 197 ロットの結果が、定量限界以下～2.9ppm（平均値：0.5ppm、中央値：0.4ppm）でした。

分析を行った製剤 211 ロット中 1 ロットで 5.3ppm と他のロットと比較して高い値が認められたロットがありましたが、その他はいずれも低い値で推移していることを確認しました。

一方、別製造所の原薬エカベトナトリウムが使用されたエカベト Na 顆粒 66.7%「サワイ」からは、アセタゾラミドが検出されませんでした（LC-MS-MS 法、7 ロットいずれも N.D.（検出限界 0.02ppm））。

3. 原薬の分析結果

沢井製薬、陽進堂にて NAKODA 社製原薬エカベトナトリウム中のアセタゾラミドについて分析（LC-MS-MS 法、延べ 138 ロット）を行った結果、全ての原薬ロットから 0.1ppm～7.6ppm（平均値：1.1ppm、中央値：0.8ppm）のアセタゾラミドが検出されました（定量限界：0.1ppm）。

分析を行った NAKODA 社製原薬のうち、2 ロットで 6.2ppm、7.6ppm と他のロットと比較して高い値が認められたロットがありましたが、その他はいずれも低い値で推移していることを確認いたしました。

一方でエカベト Na 顆粒 66.7%「サワイ」に使用されていた別製造所の原薬エカベトナトリウムからは、アセタゾラミドが検出されませんでした（LC-MS-MS 法、5 ロットいずれも N.D.（検出限界 0.02ppm））。

以上の分析結果から、エカベト Na 顆粒 66.7%「サワイ」にアセタゾラミドが混入した原因は、NAKODA 社製原薬からのキャリーオーバーと判断いたしました。

4. 洗浄基準に関する考察

PIC/S GMP ガイドラインでは、製品残渣のキャリーオーバーについて、以下の 3 つの内最も厳しい基準で管理するように指導されています。

- 1) 次製品の最大 1 日使用量に含まれる量が、ある製品の通常使用量の 0.1% 以下（0.1% 基準）
- 2) 他の製品に含まれる製品の量が 10ppm 以下（10ppm 基準）
- 3) 洗浄手順を実行した後の設備上に残留物が見えない（目視基準）

上記 3 つの基準に従い、エカベトナトリウム中のアセタゾラミドのキャリーオーバ

ーについて評価を行いました。

1) 0.1%基準

アセタゾラミドを有効成分として含有する製剤（ダイアモックス）の添付文書から、アセタゾラミドの一日最小投与量は、適宜増減を考慮して62.5mg。

エカベト Na 顆粒 66.7%の添付文書から、原薬エカベトナトリウムの一最大投与量は、4,000mg。

原薬エカベトナトリウムの一最大投与量4,000mg中に許容されるアセタゾラミドの混入量は62.5mgの0.1%として算出すると、 $62.5(\text{mg}) \times 0.1\% / 4,000(\text{mg}) = 15.6\text{ppm}$ となります。

2) 10ppm 基準

原薬エカベトナトリウム中に含まれるアセタゾラミドの量が、10ppm 以下となります。

3) 目視基準

目視基準の採用に当たっては、設備表面と同じ材質を使用した模擬表面を用意し、そこに希釈した薬液を塗布して乾燥させた後、表面上の物質の有無を目視確認することにより目視確認できる塗布量の検出限界を検証するスパイクテストの実施が求められますが、NAKODA社ではスパイクテストを実施していません。

また、前述の0.1%基準、10ppm 基準と同等以上の検出能力が実証されない場合、目視基準を採用すべきではないとされていることから、0.1%基準、10ppm 基準がより厳しいと判断いたします。

上記のとおりPIC/S GMP ガイドラインにおいて最も厳しい基準は10ppm 基準となります。

原薬及び製剤の分析結果から、いずれも10ppm 未満で推移していることを確認しております。

以上の結果から、原薬エカベトナトリウムへアセタゾラミドがキャリーオーバーしたことが原因で、原薬及び製剤から検出されておりますが、その混入レベルについては、PIC/S GMP ガイドラインの基準から逸脱するものではありませんでした。

5. 製剤の安全性に関する考察

アセタゾラミドが検出された原薬ロットを使用した製剤を、長期継続服用した場合のヒトへの安全性に関する影響について、以下のとおり考察いたしました。

アセタゾラミドを有効成分として含有する製剤（ダイアモックス）のIFの記載内容から、アセタゾラミドの無毒性量(以下、NOAEL=No Observed Adverse Effect Level)は、100mg/kg/日。

ヒトへの無毒性量から一日摂取許容量(以下、ADI=Acceptable Daily Intake)とした場合、 $ADI = \text{NOAEL} / \text{不確実係数積}$ と表せます。

不確実係数積=(種差)×(個人差)×(試験期間)と表すことができる(種差の係数(動物試験:ラット);10、個人差の係数;10、試験期間6ヶ月の場合の係数;2)ので、 $ADI=100(\text{mg/kg/日})/(10\times 10\times 2)$ と表され、 $ADI=0.5\text{mg/kg/日}$ となります。

体重50kgのヒトを対象とした場合、 $ADI_{(50\text{kg})}=25\text{mg/日}$ となります。

前述のとおり、エカベト Na 顆粒 66.7%製剤の一日最大投与量は、適宜増減を考慮すると6g(エカベトナトリウムとして4,000mg)となります。

製剤中の無毒性許容量は、 $ADI(50\text{kg})/\text{エカベト Na 顆粒 } 66.7\%$ の一日最大投与量で表されることから、 $25(\text{mg/日})/6,000(\text{mg/日})=4,167\text{ppm}$ となります。

製剤の分析結果から製剤中のアセタゾラミド混入量は、いずれも無毒性許容量の1/1,000程度であることが確認されております。

以上の結果から、当該製剤を長期継続服用した場合であっても、安全性には問題無いものと判断しております。

なお、これまでに本件に関連した健康被害の報告はありません。

6. 原薬製造所である NAKODA 社でのこれまでの管理状況

NAKODA 社における生産後の洗浄手順は、設備を共用する品目のうち、製品特性に応じてグループ分けを行い、グループごとの洗浄方法を設定しておりました。また、共用設備ごとにこの洗浄方法に従い洗浄作業を行った後のリンス液を回収し、そのリンス液中の成分濃度を測定する形で、洗浄作業の確認をキャンペーン生産ごとに行っておりました。

リンス液中の成分濃度の規格は、APIC*ガイドに基づき MACO (最大許容キャリーオーバー量) を算出し、基準値を設定して運用されておりました。

NAKODA 社の洗浄後の確認結果について記録を取寄せ確認したところ、キャンペーン生産後のリンス液中濃度は、いずれも基準値以下で管理されており、GMP 上一定の製造管理が実施されていたことを確認しました。

※ APIC:Active Pharmaceutical Ingredients Committee;Cefic(欧州化学工業連盟)の原薬委員会

7. NAKODA 社への検討依頼状況

今回、原薬エカベト Na からアセタゾラミドが検出されたことを受け、より厳格な洗浄作業の実施と洗浄確認基準の見直しを NAKODA 社へ検討するよう要請を行っております。

まずは、キャリーオーバー量を技術的・科学的に減らせるのかを検討するため、以下の検討を依頼いたしました。

- ①機器の洗浄ワーストポイントの再検索と洗浄方法の見直し
- ②リンス回数とリンス液中の成分濃度の推移の確認

NAKODA 社からは、①について、現在洗浄しにくい部分については分解した上で部品を洗浄している旨の回答がありました。しかしながら、分解した個々の部品の洗浄状態の確認と、現在までに認識されていないワーストポイントが存在している可能性も

考慮し、洗浄ワーストポイントの再検索と洗浄方法の見直しについて、再確認と検討を依頼しております。

②については、NAKODA 社より 2018 年のキャンペーン生産切換え時のリンス液濃度の確認結果から、それぞれの共用機器で最もリンス液濃度が高かったものを積算した結果について報告がありました。この報告によると、リンス液中のアセタゾラミド残留量が、全て次生産のエカベトナトリウムにキャリーオーバーしたと仮定した場合であっても、その総量は 1.26 g であり、原薬 1 ロット中の濃度としては、4.8ppm でした。

結果的に PIC/S GMP ガイドラインの 10ppm 基準を満たす形にはなりますが、更なる残留量の低減が可能であるかを見極める必要があることを NAKODA 社へ説明し、NAKODA 社にてリンス回数を増やした場合の検証を近々に実施いたします。その結果については、別途ご報告いたします。

引き続き NAKODA 社と問題意識を共有するとともに、残留量が可能な限り低減できるよう洗浄方法の改良を進めてまいります。

8. 今後の対応について

前述したとおり、LC-MS-MS 法による製剤分析結果から、市場流通中のエカベト Na 製剤の安全性については、問題無いと考えております。

しかしながら、NAKODA 社での洗浄作業の見直しが完了するまでの期間についても、製剤のモニタリングが必要と考えております。

今回製剤の分析を LC-MS-MS 法で行いましたが、本分析機器は、研究開発部門所有の分析機器であり、製剤工場では保有しておらず一般的な GMP 管理上の分析機器ではありません。

今後生産するエカベト Na 製剤については、GMP 管理上一般的な分析機器である HPLC を用いて出荷判定時に確認することを検討しております。

また、NAKODA 社にて原薬アセタゾラミドと生産設備を共有している原薬ファモチジン、原薬ノルフロキサシンについては、陽進堂にて精製工程を実施しており、いずれの原薬からもアセタゾラミドの検出は認められておりません。従ってエカベト Na 顆粒のような原薬及び製剤へのキャリーオーバーのリスクは無いと判断しております。

その他、生産設備を共有している原薬同士のキャリーオーバーの状況については、NAKODA 社と協力して引き続き検証するとともに、安全性等の観点から評価を行い、問題無いことを確認していく所存です。

また検証作業とは別に、前述のとおり、NAKODA 社における生産機器の洗浄方法の改良を進め、残留量を可能な限り低減した上で、PIC/S GMP ガイドラインの 10ppm 基準を十分に満たす形で適切に管理されるよう引き続き指導してまいります。

以上