

後発医薬品等の製造管理及び品質管理について

小林化工(株)による睡眠導入剤混入事案概要(1)

事案概要

- 令和2年12月、小林化工(株)が製造販売する抗真菌剤※に、睡眠誘導剤の混入事案が発生
※「イトラコナゾール錠50「MEEK」1ロット（100錠包装929箱）。納入医療機関・薬局数、237施設（39都道府県）。
- 事案確認後、当該ロットを処方・調剤された患者344人に対し、直ちに服用中止の連絡を行い、該当ロットの回収に着手。3月29日時点で、245人から健康被害※の報告
※ ふらつき、めまい、意識消失、強い眠気等のほか、これに伴う自動車事故や転倒（車両運転時の事故38人、救急搬送・入院41人）。
また、因果関係不明であるが、2人の死亡事例が報告されている。
- 12月21～22日、医薬品医療機器等法違反の疑いで、厚生労働省、福井県、PMDAによる立入検査を実施
※令和3年1月20日までに、上記含めた計4回の立入検査が福井県によって実施されている。

〈参考〉会社概要

小林化工株式会社（福井県あわら市）

(1) 設立	1961年(昭和36年)4月
(2) 医薬品売上高	370億円（令和元年度）
(3) 従業員数	796人（令和2年10月）
(4) 業許可	第一種及び第二種医薬品製造販売業 並びに医薬品製造業

小林化工(株)による睡眠導入剤混入事案概要(2)

違反実態等

- 今回の事案は、小林化工が医薬品の製造企業として当然に有すべき、法令遵守への意識の欠如が主たる原因であり、品質確保のための体制整備が不十分であったことにある。
- 具体的には、医薬品事業を統括すべき責任者が社内の監督を適切に行わない、品質管理部門が製造部門に対して適切な確認を行わないなどであり、これに加えて、経営層がこれら法令違反を把握していながら改善策を講じなかった点が最大の問題である。
- 上記の結果、睡眠誘導剤が混入した医薬品以外にも、①承認内容と異なる医薬品の製造、②二重帳簿の作成、③品質試験結果のねつ造、等の関係法令違反事項が、長年にわたり行われていたことが確認された。

処 分

- 同社の医薬品製造・販売に関し、同社における、関係法令を遵守する意識が欠如した業務体制を早期に是正させること、更に、長期間にわたる法違反行為等への処分として、福井県が以下の行政処分を2月9日付けで実施。
 - ① 業務停止処分 (116日) (同社の他工場(清間工場)に対しても、60日間の業務停止処分)
 - ② 業務改善命令 (薬機法及び関係法令の遵守、役職員への教育、製造・販売に係る業務体制の見直し・整備 等)
- 同社の研究開発に関し、同社における、関係法令を遵守する意識が欠如した研究開発体制を早期に是正させること、更に、承認申請時の添付資料における虚偽記載行為等への処分として、厚生労働省として以下の行政処分を4月28日付けで実施。
 - ① 承認取消処分 (12品目、6月1日付けで発効)
 - ② 業務改善命令 (承認申請書における信頼性基準・GCP省令等の遵守、役職員への教育、研究開発に係る業務体制の見直し・整備 等)

イトラコナゾール錠の製造実態

出荷までに発生した問題やミス

本来使用するはずの原薬と
睡眠導入剤の原薬を
取り違える



取り違えた原薬を
工程の途中で継ぎ足して使用



品質試験において異常が
みられたが、検証をせず出荷

一般的な医薬品の製造

イトラコナゾール錠の製造

- 重要な工程は二人体制で作業を実施
- 二人で行うべき原料の取り出し作業を、人員不足により一人で作業を実施

- 承認された工程通りに製造
- 作業を正確に反映した製造記録の作成
- 十分な作業教育の実施、適切な教育記録を保管
- 途中の継ぎ足しは厚労省が承認していない工程
- 立入検査用に、虚偽の記録(二重帳簿)を作成
- 承認していない工程に関する作業教育は口伝のみ(教育記録も残していない)

- 定められた全ての試験項目を実施
- 異常データの検出に対し、原因究明を実施
- 一部試験の未実施(試験結果を捏造)
- 異常データの検出に対し、原因究明が未実施

その他の品目における製造実態

一般的な製造

小林化工の製造

原料 管理

- ・入庫時に品質確認のための試験を実施
- ・原薬を取り出す際は、二人体制で確認

- ・品質確認の試験を実施せずに**結果を捏造**
- ・人員不足から原薬を取り出す際の確認を一人で実施

製造

- ・承認された方法どおりの製造工程
- ・実態を反映した製造記録
- ・作業者に対する教育訓練

- ・承認された製造方法を**必要な検証や、行政への手続きを行わずに変更**
- ・立入検査用に**虚偽の記録(二重帳簿)**を作成
- ・承認していない工程に関する作業教育は**口伝で行われており、教育が行われたかどうか不明確な状態**

品質 試験

- ・全ての製品について品質確認のための試験を実施
- ・定められた方法、手順で試験を実施

- ・一部項目について**製品試験を実施せずに結果を捏造**
- ・承認書や手順に従わない方法で試験を実施
- ・合格するまで試験を繰り返し実施

出荷

- ・製造や品質試験で発生した逸脱、変更を踏まえた出荷判定

- ・上記実態を考慮せずに製品を出荷

承認事項から逸脱した製造や二重帳簿について経営陣、製造管理者は黙認

日医工(株)の行政処分について

概要

- 令和2年2月に富山第一工場について、県及びPMDAの合同による無通告査察を実施したところ、GMP違反の疑いが判明。
 - その後の調査で、次のような薬機法違反が確認された。
 - ①承認書で規定された製造方法と異なる方法で製造・出荷
 - ②不適切な手順に基づき品質試験を実施
- ※ 当該違反による健康被害の発生はなし

行政処分

- 富山県が日医工に対し以下の行政処分を実施（3月5日）。

医薬品製造業（富山第一工場）	32日間の業務停止
第一種及び第二種医薬品製造販売業	24日間の業務停止

（参考）会社概要

日医工株式会社（富山市）

- | | |
|----------|---|
| (1) 設立 | 1965年（昭和40年）7月 |
| (2) 資本金 | 233億60百万円 |
| (3) 従業員数 | 1,954人（2020年3月末現在、連結） |
| (4) 業許可 | 第一種及び第二種医薬品製造販売業並びに医薬品製造業 |
| (5) 製造所 | 富山第一工場、富山第二工場、山形工場、埼玉工場、静岡工場
北海道工場（ヤクハン製薬株式会社）、岐阜工場（日医工岐阜工場株式会社） |

日医工(株)における製造実態



一般的な製造所

- ・品質試験で不適合になった場合は廃棄
- ・手順書外の行為をした場合は記録
- ・初回試験で不適合の場合、原因究明を行い、適切な理由を明確にした上で再試験を実施。理由がない場合は廃棄。
- ・初回試験で不適合のロットは、逸脱処理後、再度、試験を実施
- ・計画に沿って定期的の実施し、承認規格範囲内であることを確認
- ・承認規格を逸脱した場合、速やかに逸脱処理等の措置を実行

日医工(株)富山第一工場

- ・品質試験で不適合となった製品を、承認書と異なる方法で処理(打錠、乾燥)
- ・上記製造の記録なし
- ・初回試験の不適合の結果、原因究明を行わず、合格がでるまで繰り返し、再試験を実施
- ・初回試験で不適合のロットについて、逸脱処理(良品選別)後、一部試験未実施
- ・計画に沿った定期的な試験未実施
- ・承認規格逸脱の結果判明後の対応不備

**GMP遵守に対する意識不足があり、会社全体として
品質管理を考慮した体制整備が必要**

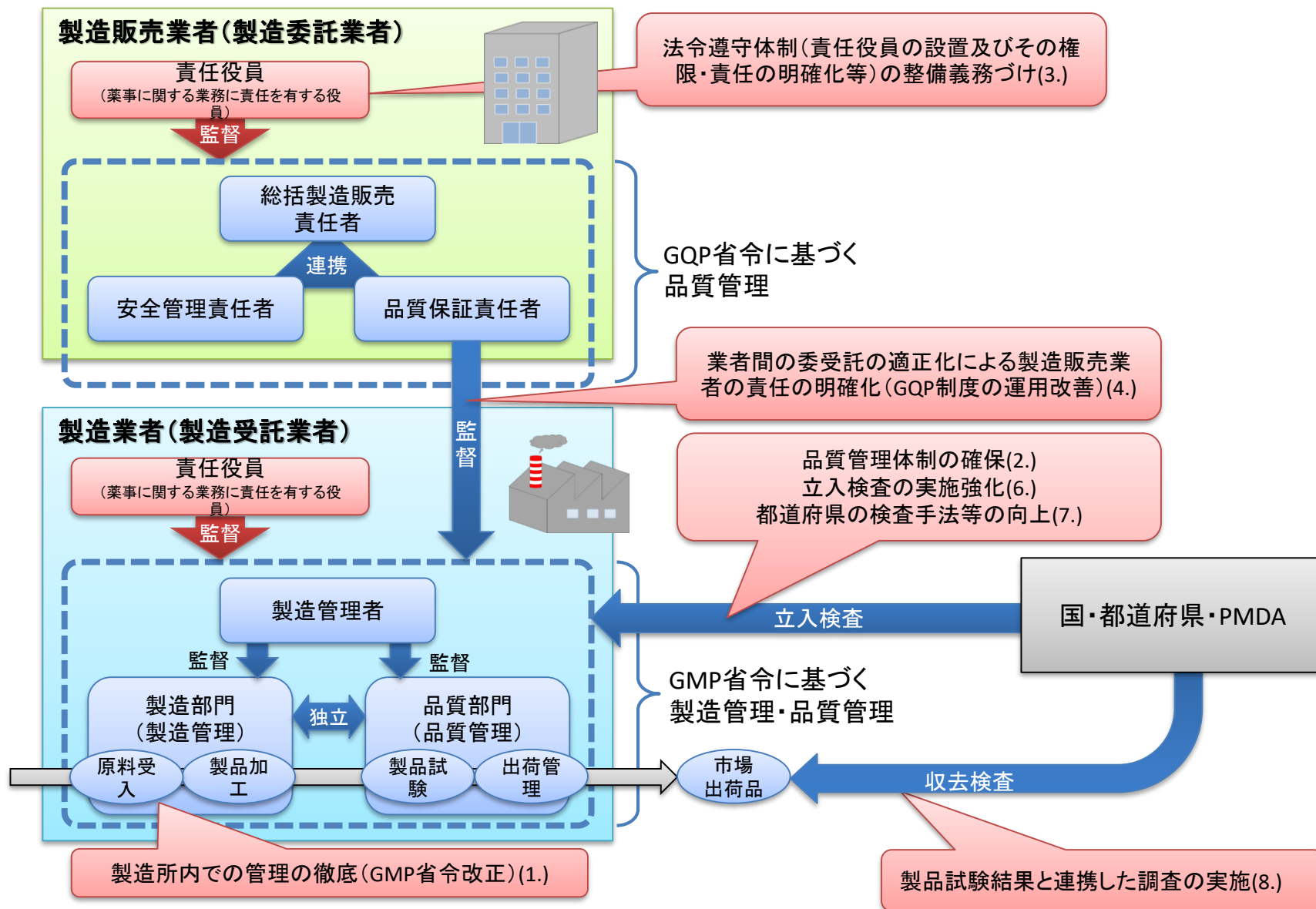
後発医薬品の品質確保に関する今後の取組みについて

➤ 新たに下記の取組みの実施により、適切な品質管理体制を確保し再発防止を図る。(下線:一部は先行して実施中)

対応方針		具体的対応
(1) 製造業関係	A 1. 製造業者における管理の徹底 (直接の原因への対応)	2月9日通知により原薬管理の徹底を指導 4月28日のGMP省令改正により、安定性モニタリングの実施や記録の信頼性確保等を明記
	C 2. 製造業者における品質管理に係る 人員体制の確保	製造所への立入検査時に、製造規模に応じた品質管理体制が確保されているか確認
(2) 製造販売業関係	A 3. 製造業者及び製造販売業者における品質 に対する企業経営層の責任の明確化	改正薬機法により法令遵守体制(責任役員の設置及びその権限・責任の明確化等)の整備義務づけ(8月施行、<u>2月9日通知</u>により可能な限り前倒しての実施を要請)
	4. 製造所に対する製造販売業者の管理監督 の徹底	業者間の委受託の適正化による製造販売業者の責任の明確化(GQP制度の運用改善)を実施
	5. 製造販売業者による製造業者等に関する 情報の公開	企業ウェブサイトや医療関係者向け資材等で公開
(3) 行政関係	A 6. 都道府県による立入検査の実施強化	2月9日通知により無通告立入検査の回数増加を依頼 <u>7月上旬に後発医薬品製造所への一斉無通告立入検査を実施</u>
	D 7. 都道府県の検査手法等の向上	- 無通告立入検査マニュアルの作成・周知 - 各種研修や模擬査察などの教育機会の充実 - PMDAとの合同立入検査回数の増加
	8. 行政による製品試験結果と連携した調査 の実施	「後発医薬品品質確保対策事業」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施
	B 9. 行政処分の厳格化	<u>行政処分基準の改正及び全国統一化(8月施行)</u>

➤ その他、上記の取組全体について、企業向け講習などの機会を通じて周知・啓発を実施し、業界全体の継続的な意識向上を推進。

製造管理・品質管理に係る各種制度と強化ポイント(イメージ)



睡眠導入剤混入事案を踏まえた再発防止策 (2月9日付で以下に関する通知を都道府県、関連団体宛に発出)

GMP調査体制の強化

- 都道府県等に対し、医薬品製造所への無通告立入検査の実施強化※により、不適切な製造実態等を把握するよう要請するとともに、国、PMDA、都道府県による合同査察や研修を行い、都道府県による調査の強化を図る。

※ ①無通告立入検査回数の増加、②無通告立入検査手法の質の向上、③製造品目数が多いジェネリック医薬品の製造所等、リスクの高い製造所への積極的な無通告立入検査の実施等

法令遵守体制の前倒し

- 事業者に対し、本年8月に施行する改正薬機法における法令順守体制の整備に係る改正規定について、改めて内容を周知するとともに、薬事に関する責任役員の設置、法令遵守体制の整備等について可能な限り前倒して実施するよう要請

劇薬を含めた原料管理の徹底

- 事業者に対し、GMP基準に基づき、劇薬を含めた原料管理の具体的な方法を示すことで、管理体制の是正を要請するとともに、GMP調査において指導を徹底する。

GMP省令における原料の取り扱い

- ①製造工程の管理（第8条第2項関係）
 - ・ 重要な秤量等の作業について、作業員以外の者の立会のもとで実施又はそれと同等以上の管理
 - ・ 原料の使用前における、製造指図書に記載されたものであることの確認
- ②製造に関する記録（第10条第1号から第3号関係）
 - ・ 主要な工程の記録として、使用された原料等の固有識別情報を記載
- ③適正な原料の保管（第10条第5号関係）
 - ・ 原料の出庫時において、誤った原料が引き出されないよう、バーコード管理システムの導入又はそれと同等以上の管理方法の構築
 - ・ 製造管理基準書等に取り違い防止のための手順を規定（職員に対する教育訓練の実施）
- ④適正な原料の出納（第10条第5号関係）
 - ・ ロットごとの入庫年月日、保管中に取られた措置、出庫年月日、出庫数量等の記録
- ⑤製造管理の結果の適切な評価（第12条第1項関係）
 - ・ 出荷の可否を決定する際における、使用された原料の確認等、他の原料の混入がないことを確認した上での評価

原料の取違いや品質が確認されていない原料の誤った使用など、製品品質に影響を及ぼす事態を未然に防ぐために、上記取り扱いを徹底すること。

I. 現行の行政処分基準の課題

- 近年、小林化工や日医工等、医薬品等の製造販売業者又は製造業者による薬機法違反事例において、
 - ・ 上層部が関与した上での組織的な違反行為や隠ぺいを行った事例
 - ・ 違反行為により健康被害が発生した事例
 - ・ 医薬品の品質や安全性に関する国民からの信頼を失墜させた事例など、製販業者等のコンプライアンス、ガバナンスが欠如したと言わざるをえない極めて悪質な事例が発生。
- 現行の処分基準については、
 - ①平成23年の最終改正以降、社会情勢の変化による企業のコンプライアンスに対する国民意識の変容に必ずしも対応しきれていない。
 - ②製造販売業者等による違反行為に対して、業務停止命令日数が十分ではないのではないか、との意見がある。
 - ③行政処分に至る判断要素が不明確であったことにより、製造販売業者等として、留意すべき事項や違反行為を行った場合のリスクを十分に認識できていなかった側面がある。
 - ④国及び都道府県ごとに基準が規定されており、処分者によって処分内容が異なる場合がありうる状況。医薬品等製造販売業者及び製造業者に対する行政処分が法定受託事務であることに鑑み、処分内容の公平性担保の観点からも、その平準化を行う必要。といった問題点がある。
- 上記を踏まえ、
 - ①行政処分基準の要件の**明確化**及び**厳格化**
 - ②国及び都道府県の処分基準の統一 を実施。

「医薬品医療機器等法に基づく業務停止命令等取扱い規則」の制定

Ⅱ. 行政処分基準改正のポイント

1. 行政処分の実施にあたり、以下の要素を基本事項として判断。

- ① 違反態様→違反態様の悪質性を違反事実ごとに検討。
- ② 結果の重大性→保健衛生上の危害発生、医療機関の診療行為への影響の程度。
- ③ 有責性→役員又は責任者による違反行為への認識、組織的な行為か、隠蔽の有無等。

2. 上記の基本事項に加え、以下の要素を考慮。

- ①主たる違反以外にも複数の法令違反があるか。
- ②医薬品の品質、安全性に対する国民からの信頼が失墜させられたか。
- ③違反内容の医療機関等への情報提供や、回収等措置が適切であったか。
- ④過去に薬機法違反による処分歴があったか。

※社内における自己点検の結果、違反内容を把握し、自主申告を行った場合、軽減措置を講ずることができる。

3. 上記1及び2に掲げる要素について医薬品等製造販売業者等に対して明確にし、違反を行ったことによるリスクを認識することによる違反事案の再発抑止の観点から、業務停止日数の上限を、概ね110日から180日に引き上げる。

4. 改正処分基準については、地方自治法第245条の9に基づき、都道府県が法定受託事務の処理に当たりよるべき基準として定め、全ての都道府県において本基準を適用※することとする。

※ 本規則は、令和3年8月1日から施行する。ただし、令和3年7月31日以前に弁明の機会の付与又は聴聞を実施している取消し等処分、及び令和3年6月24日以前に国又は都道府県が既に把握していた違反事実に対する取消し等処分については、なお従前の例による。

後発医薬品の承認審査時における新たな対応

- 後発医薬品の承認審査時において、新たに以下の事項について確認する。
(7月2日付け通知「医療用後発医薬品の承認審査時における新たな対応について」)
- また、承認申請資料の信頼性確保を目的として、調査対象品目を増やすなど、承認申請資料適合性調査の体制を強化する予定。

新 製造・品質管理体制の確認

- 製造品目数、製造量等に見合った管理体制が確保されているか確認する。
 - 承認時のGMP調査において、当該申請品目の製造所における、製造品目数、製造量等に見合った製造・品質管理体制が確保されていることを確認する。

新 承認申請者の責任の確認

- 共同開発であっても自社開発と同様に製品データ(承認申請資料)を作成・把握する責任があることから、それが担保されているか確認する。
 - 承認申請時の添付資料として、製品データへ実際にアクセスでき、信頼性を確認できる規定が盛り込まれている共同開発契約書、さらには、実際にどのように製品データを確認したかを説明する資料の提出を求める。
 - 承認審査において、当該資料を厳格に確認・評価する。

令和3年8月31日

【照会先】

医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

課長 田中 徹

係員 飛田 勇輝（内線2697）

（代表電話）03(5253)1111

（直通電話）03(3595)2436

報道関係者 各位

後発医薬品製造所等に対する無通告立入検査を実施しました

厚生労働省では、このたび、後発医薬品等の製造所における品質管理・製造管理の状況を把握するため、医薬品製造業者を対象とした全国規模の無通告立入検査を実施しましたので、その結果の概要を公表します。

この調査は、昨今の後発医薬品メーカーにおける品質問題を受け、医薬品製造所の製造管理、品質管理の実態把握及び各都道府県による調査手法の改善を目的として、都道府県が通常行う定期的な立入検査に加え、期間を定めて全国一斉での無通告立入検査を実施したものです。

今回の調査では、沖縄県を除く全国の医薬品製造所（46施設）への立入調査を行った結果、

（１）医薬品医療機器等法違反：１施設（一般用医薬品）

（２）GMP省令における中程度の不備：９施設（後発医薬品）

が確認されました。なお、違反等が確認された施設に対しては、所管する都道府県において指導等が行われています。

厚生労働省は、今回の調査結果で得られた知見を踏まえ、無通告立入検査ガイドラインを作成するとともに、今後も各都道府県と協力しつつ、無通告立入検査を継続するなど、医薬品製造業者に対する監視指導を強化していきます。

【今回の無通告立入検査の概要】

【検査内容】

- 検査方法 : 医薬品製造業者に対する各都道府県（沖縄県を除く）の薬事監視員の立入検査により実施（厚生労働省が作成中の無通告立入検査ガイドライン（案）を参考として活用）
- 実施時期 : 令和3年7月1日～13日 ※一部都道府県は当該期間以外に実施
- 対象施設 : 46施設（うち後発医薬品製造所32施設。その他原薬製造所、一般用医薬品製造所等14施設。）
※沖縄県を除く各都道府県にて後発医薬品製造所を中心に各1カ所選定して実施
- 検査項目 : GMP省令※への適合状況（特に、製造販売承認書に従った製造の実施、規格外試験結果（OOS）への措置の妥当性、安定性モニタリングの実施状況、人員不足の懸念を重点的に確認）
※ 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号）

【結果】

(1) GMP省令への適合状況

- 46施設中1施設（一般用医薬品製造所）において、医薬品医療機器等法^{※1}違反（製造販売承認書に記載された製造方法とは異なる方法で製造した品目^{※2}）が確認された。（図1参照）

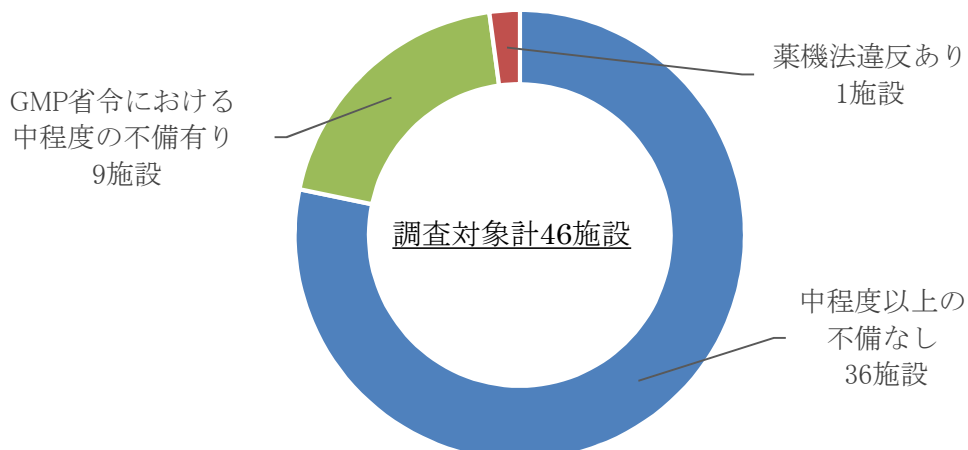
※1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）

※2 医薬品医療機器等法第14条第15項及び法第55条第2項違反

- 上記1施設を除く45施設中9施設において、GMP省令における中程度[※]の不備が確認された。

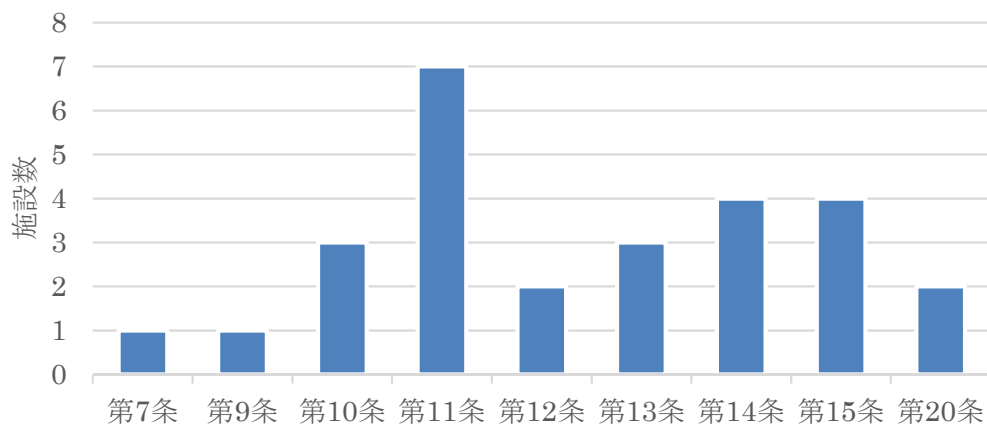
※ 「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」（平成17年3月30日付け薬食監麻発第0330001号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）第3章の第5「適合性評価基準」に基づく分類であり、中程度の不備は「品目の品質への影響を否定できず、基準の運用上、改善が必要な場合をいうもの」としている。

図1 違反等が確認された施設数



- 確認されたGMP省令上の中程度以上の不備の内容は、第11条（品質管理（試験検査））に係るものが7件、次いで第14条（変更管理）及び第15条（逸脱管理）に関連するものが4件確認された。（図2参照）

図2 GMP省令の条文ごとの不備(中程度以上)が確認された施設数



（2）重点確認項目

- 昨今の後発医薬品製造所における品質問題を踏まえ、今回の調査において重点的に確認を行った4項目（重点確認項目）の確認結果は表1のとおり。確認事項のうち①承認書齟齬や②規格外試験結果の取扱いについては指摘が少なかった一方、③安定性モニタリングや④人員不足については比較的多くの施設において指摘がなされた。

表1 重点確認項目の結果まとめ

確認事項	指摘件数※
①承認書からの齟齬	1件
②規格外試験結果（OOS）への措置の妥当性	0件
③安定性モニタリングの実施状況	10件
④人員不足の懸念	8件

※軽微な不備を含めた全ての指摘件数を計上

【結果を踏まえた今後の対応】

- 医薬品医療機器等法違反が確認されている1施設については、所管する都道府県において行政処分を含めた対応の検討を行っている。なお、当該法違反に係る品目は既に自主回収を開始している。
- GMP省令における中程度の不備が確認された9施設については、通常のGMP調査と同様に都道府県から必要な改善指導が行われている。また、併せて製品品質への影響評価を行っており、これまでに品質への影響は確認されていない。
- 調査後に報告された各都道府県からの意見等を踏まえ、調査対象施設の選定方法や調査時に確認すべき項目等を記載した無通告立入検査ガイドラインを作成、共有し、立入検査の調査手法の高度化に取り組むとともに、今後も無通告立入検査を継続するなど、監視指導の強化を図っていく。