

小林化工（株）のイトラコナゾールへの睡眠薬混入事案について

令和3年3月12日
医薬安全対策課
監視指導・麻薬対策課

1 端緒

12月1日以降、小林化工株式会社（以下「同社」という。）に対し、同社が製造販売する抗真菌剤を服用後、ふらつき、めまい、意識障害等の副作用情報が複数報告。

12月4日、同社において製造記録を確認したところ、抗真菌剤に睡眠誘導剤の混入が発覚。同日夕刻、該当品（1ロット）のクラス回収を発表。同時刻、福井県庁において記者会見を実施。

2 回収概要

企業名：小林化工株式会社（福井県）

製品名：イトラコナゾール錠50「MEEK」

成分名：イトラコナゾール

回収対象ロット：T O E G 0 8（100錠包装 929箱）

3 健康被害等の概要

イトラコナゾール錠50「MEEK」に睡眠誘導剤の成分であるリルマザホン塩酸塩水和物が混入。混入量は1錠あたり5mg^{1,2}。

- 1 国立医薬品食品衛生研究所でも当該ロットを分析したところ、1錠あたり約4.6mgのリルマザホン塩酸塩の混入が認められた。
- 2 成書によれば、ベンゾジアゼピン系薬剤は安全域が広く、ヒトでの推定致死量は0.05～0.5g/kgとされている。（急性中毒処置の手引 第三版）

当該ロットの製剤を処方された患者344例のうち、服用患者は324例、健康被害が認められたのは245例（3月8日時点）。

ふらつき、めまい、意識消失、強い眠気等が生じているほか、これに伴う自動車事故や転倒についても報告あり。3月8日時点で、245例のうち、自動車等の車両運転時の事故例38例、救急搬送・入院例41例、死亡例2例（死亡との因果関係は不明）

4 対応

- 12月5日、同社は販売会社等を通じ、
該当ロットが納入された全ての医療機関・薬局に対し情報提供
該当ロットを交付された全ての患者への連絡を依頼
併せて、医療機関と患者に対する案内 を同社 HP に掲載
自動車の運転や危険を伴う機械の操作は中止するよう、周知。健康被害の発生
状況についても併せて案内。

- 12月7日、回収対象品(イトラコナゾール錠 50「MEEK」ロット TOEG08。)以外の全てのイトラコナゾール製剤(クラス 回収以外の全ロット、同100mg 製剤及び 200mg 製剤)について、承認書にない製造行程を実施していたことが判明したとして、回収に着手(クラス)。

12月9日、当該ロットの製剤を交付されたと考えられる全患者への連絡が終了した旨の公表。

12月21～22日、厚生労働省、福井県及び PMDA により、立入調査を実施
令和3年2月9日までに、福井県は上記含めた計4回の立入検査を実施。

12月24日、同社において製造された医薬品(20品目)について、適切な手順に従って試験を実施していなかったことが判明したとして、回収に着手(クラス)

1月8日、福井県が同社に対し報告命令を発出、1月20日同社が報告書を提出。

1月27日、同社において製造された医薬品(26品目)について、参考品を再試験したところ承認規格に不適合であったロット、安定性試験で不適合となった製品等の回収に着手(クラス)

2月9日、福井県から同社に対し行政処分を実施(業務停止処分(116日)及び業務改善命令)(別紙1参照)

今回の事案は、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よる。

同社における事業再開時期については、おって提出される業務改善計画の内容を踏まえ、検討する予定。

同日、厚生労働省から都道府県等に対し、医薬品製造所への無通告立入検査の徹底強化、法令遵守体制及び製造管理体制の整備を要請する通知を发出(別紙2参照)。

(参考) これまでの回収品目

回収	クラス	販売名	製造販売業者	回収理由
12/04		イトラコナゾール錠 50「MEEK」	小林化工株式会社	リルマザホン塩酸塩水和物が混入
12/07		イトラコナゾール錠 50「MEEK」 イトラコナゾール錠 100「MEEK」 イトラコナゾール錠 200「MEEK」	小林化工株式会社	承認書に記載のない工程を実施
12/24		モンテルカストOD錠 5mg「EE」	小林化工株式会社	出荷試験が適切に実施されていなかった
		ボグリボース錠 0.2mg「MEEK」		
		ボグリボース OD錠 0.3mg「MEEK」		
		ベポタスチンベシル酸塩錠 10mg「KN」		
		ブシラント錠 100		
		ピタバスタチン Ca・OD錠 1mg「MEEK」 ピタバスタチン Ca・OD錠 2mg「MEEK」		
		ビクロックス錠 200		
		バルプロ酸ナトリウム細粒 20% 「EMEC」		
		バラシクロビル錠 500mg「MEEK」		
		サルポグレラート塩酸塩錠 100mg 「MEEK」		
		クラリスロマイシン錠 50 小児用 「MEEK」		
		クエチアピン錠 12.5mg「MEEK」		
		アムロジピン OD錠 5mg「KN」		
		アネトカインゼリー-2%		
塩酸プロピペリン錠 10「KN」				
ナフトピジル錠 25mg「あすか」 ナフトピジル錠 50mg「あすか」	あすか製薬株式会社			
モンテルカストOD錠 5mg「EE」	エルメッド株式会社			
ピタバスタチン Ca・OD錠 1mg「明治」	Meiji Seika ファルマ株式会社			

回収	クラス	販売名	製造販売業者	回収理由	
1/27		オロパタジン塩酸塩顆粒 0.5%「MEEK」	小林化工株式会社	参考品を試験したところ、承認規格に適合しない結果が得られた	
		برانلکاست DS10%「EK」			
		クロルマジノン酢酸エステル徐放錠 50mg「KN」			
		برانلکاست錠 112.5「EK」 برانلکاست錠 225「EK」			
		メサラジン錠 500mg「AKP」			
		تامسロシン塩酸塩 OD 錠 0.2mg「KN」			
		アトルバスタチン錠 5mg「KN」 アトルバスタチン錠 10mg「KN」			
		エナラプリル錠 2.5MEEK エナラプリル錠 5MEEK エナラプリル錠 10MEEK エナラプリルマレイン酸塩錠 2.5mg「MEEK」 エナラプリルマレイン酸塩錠 5mg「MEEK」 エナラプリルマレイン酸塩錠 10mg「MEEK」		安定性モニタリングの試験において、承認規格に適合しない結果が得られた	
		塩酸プロピペリン錠 10mg「KN」 塩酸プロピペリン錠 20mg「KN」			
		プラコデ配合散			
		アマリエット配合錠 2 番「KN」 アマリエット配合錠 3 番「KN」 アマリエット配合錠 4 番「KN」			
		エンタカポン錠 100mg「KN」			
		塩酸リルマザホン錠 1「MEEK」 塩酸リルマザホン錠 2「MEEK」 リルマザホン塩酸塩錠 1mg「MEEK」 リルマザホン塩酸塩錠 2mg「MEEK」			承認書に記載のない工程を実施（後混合工程で主薬を追加添加）していた
		アトルバスタチン錠 10mg「EE」	エルメッド株式会社		参考品を試験したところ、承認規格に適合しない結果が得られた
		アマリエット配合錠 2 番「EE」 アマリエット配合錠 3 番「EE」 アマリエット配合錠 4 番「EE」			安定性モニタリングの試験において、承認規格に適合しない結果が得られた
		メサラジン腸溶錠 400mg「F」			富士製薬工業株式会社

1 被処分者

名 称：小林化工株式会社

代表取締役：小林 広幸

所 在 地：福井県あわら市矢地第5号15番地

事 業 内 容：第一種医薬品製造販売業、第二種医薬品製造販売業、医薬品製造業

2 違反事実

(1) 医薬品製造業（矢地工場および清間工場）

ア 同社工場で製造する製品について、承認書の製造方法と異なる製造を行っている製品があったこと。また、虚偽の製造指図書、製造に関する記録、（医薬品製造業（矢地工場）については）品質試験に関する記録等を作成し、ならびに製造管理および品質管理の結果を適正に評価せずに出荷を行ったこと。さらに、製品の品質に大きな影響を及ぼす製造手順の変更時に変更管理がなされておらず、必要なバリデーションも適切に実施されていなかったこと。製造手順等からの逸脱が生じた場合にその内容を記録しておらず、逸脱による製品の品質への影響の評価もせず、所要の措置をとらなかったこと。

（医薬品医療機器等法第18条第2項に基づく医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和36年厚生省令第1号。以下「規則」という。）第96条違反ならびに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。以下「GMP省令」という。）第3条第2項、第10条第2号、第3号および第9号、第11条第1項第2号、第12条第1項、第13条第1項第1号、第14条第1号ならびに第15条第1項第1号および第2号違反）

イ 医薬品製造管理者は、同社工場で製造する製品について、承認書と製造実態が異なる事実その他の上記アの事実を認識していたにもかかわらず、保健衛生上の支障を生じるおそれがないように、その製造所に勤務する従事者等を適切に監督せず、必要な注意を怠ったこと。

（医薬品医療機器等法第17条第4項で準用する同法第8条第1項違反）

ウ （医薬品製造業（矢地工場）については）承認事項と異なる成分、品質の医薬品および異物が混入している医薬品を製造したこと。

（医薬品医療機器等法第56条第3号および第7号違反）

エ 医薬品医療機器等法第69条第1項および第5項に基づく、福井県の薬事監視員が行った立入検査において、虚偽の報告を行ったこと。

(2) 第一種医薬品製造販売業および第二種医薬品製造販売業

ア 同社工場で製造する、同社が製造販売する製品について、承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、承認事項の変更等に係る承認取得および届出の必要な薬事手続を行っていなかったこと。

(医薬品医療機器等法第 14 条第 13 項および第 14 項違反)

イ 同社工場で製造する、同社が製造販売する製品について、承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、次に掲げる事項を含め、薬事に関する法令に従い適正に製造販売が行われるよう必要な配慮をせず、製造販売しようとする製品の品質管理を適正に行わなかったこと。

- ・製造販売業者は、総括製造販売責任者に品質保証責任者を監督させておらず、品質保証責任者に品質管理業務の統括、適正かつ円滑に行われていることの確認および総括製造販売責任者への必要な報告を行わせていなかったこと。
- ・製造管理および品質管理の結果が適正に評価された上で市場への出荷の可否の決定が適正かつ円滑に行われていることを確保せず、出荷の可否の決定を行わせていたこと。
- ・製造所の管理監督についても、製造業において製造管理および品質管理に関して改善が必要な場合であると認識していたにもかかわらず、品質保証責任者に所要の措置を講じるよう指示を行わせておらず、品質不良のおそれがあるにもかかわらず総括製造販売責任者に対して報告を行わせていなかったこと。

(医薬品医療機器等法第 18 条第 1 項に基づく規則第 92 条違反、医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 136 号。以下「GQP 省令」という。）第 3 条第 1 号、第 8 条第 1 号、第 2 号および第 3 号、第 9 条第 1 項、第 10 条第 2 項第 1 号ならびに第 11 条第 2 項第 1 号違反ならびに GMP 省令第 3 条第 1 項違反)

ウ 総括製造販売責任者は、同社工場で製造する、同社が製造販売する製品について、承認書と製造実態が異なる事実を認識していたにもかかわらず、品質管理業務を適切に行わず、また必要な措置を講ずるよう製造販売業者に対し意見を述べなかったこと。

(医薬品医療機器等法第 17 条第 2 項に基づく規則第 87 条第 1 号および第 2 号違反)

エ (第一種医薬品製造販売業については) 承認事項と異なる成分、品質の医薬品および異物が混入している医薬品を製造または販売したこと。

(医薬品医療機器等法第 56 条第 3 号および第 7 号違反)

3 処分内容

(1) 医薬品医療機器等法第 75 条第 1 項の規定に基づく業務停止

ア 福井県あわら市矢地第 5 号 15 番地、小林化工株式会社における第一種医薬品製造

販売業の許可に係る製造販売業務

116 日間（令和 3 年 2 月 10 日から令和 3 年 6 月 5 日まで）

イ 福井県あわら市矢地第 5 号 15 番地、小林化工株式会社における第二種医薬品製造販売業の許可に係る製造販売業務

60 日間（令和 3 年 2 月 10 日から令和 3 年 4 月 10 日まで）

ウ 福井県あわら市矢地第 5 号 19 番地、小林化工株式会社矢地工場における医薬品製造業の許可に係る製造業務

116 日間（令和 3 年 2 月 10 日から令和 3 年 6 月 5 日まで）

エ 福井県あわら市清間 19 字郷ノ木 1 番 2、小林化工株式会社清間工場における医薬品製造業の許可に係る製造業務

60 日間（令和 3 年 2 月 10 日から令和 3 年 4 月 10 日まで）

※ただし、以下の業務を除く。

- ・安全対策業務
- ・製造設備の維持管理に係る業務
- ・製造管理および品質管理の改善に係る業務
- ・「4 業務停止命令除外品目」の製造および出荷に係る業務

(2) 医薬品医療機器等法第 72 条第 1 項および第 2 項ならびに第 72 条の 4 第 1 項の規定に基づく業務改善

「5 改善命令等の内容」に記載の第一種医薬品製造販売業、第二種医薬品製造販売業および医薬品製造業の許可に係る製造販売業務および製造業務に対する業務改善命令

4 業務停止命令除外品目

医療上の必要性が高く、事前に福井県の了解を得た品目の製造販売業務および製造業務については、他社による製造販売および製造により安定供給に支障がなくなるまでの間に限り、業務停止命令から除外する。

5 改善命令等の内容

(1) 上記「1. 違反内容」その他同社が提出した令和 3 年 1 月 20 日付け「命令書に対するご報告」に記載の違反事項の原因究明および改善を含め、医薬品医療機器等法、GMP 省令、GQP 省令、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）その他関

連法令（以下、総称して「関連法令」という。）を遵守するよう対応すること。

(2) 再度の医薬品医療機器等法違反を起こさぬよう、経営陣は役員として果たすべき責任について十分に自覚し、次の事項を含め、法令遵守体制の抜本的な改革について早急に検討し、それを実現するための組織体制を構築すること。

ア 今回の行政処分の原因となった違反行為について、経営陣を含めた各責任者の責任を明確にすること。

イ 医薬品製造管理者ならびに製造部門および品質部門の長が製造部門および品質部門を適切に監督するとともに、製造部門と品質部門の業務が適切かつ円滑に行われる体制とすること。

ウ 製造販売業者として製造業者の製造部門および品質部門を適切に監督するとともに、製品の製造管理および品質管理ならびに製造販売後安全管理が適正に行われる体制とすること。

エ 総括製造販売責任者が医薬品医療機器等法第 17 条第 2 項ならびに規則第 87 条第 1 号および第 2 号に規定する総括製造販売責任者の義務を確実に履行させるよう管理体制を整備すること。

オ 医薬品製造管理者が医薬品医療機器等法第 17 条第 4 項で準用する同法第 8 条第 1 項に規定する医薬品製造管理者の義務を確実に履行させるよう管理体制を整備すること。

カ 役職員が関連法令および社内規程を遵守して意思決定および業務遂行を行っているかどうかを確認し、必要に応じて改善措置を講じるための監督に関する体制を整備すること。

キ 関連業務を担う全ての役職員に対し、継続的に必要な教育訓練を行い、関連法令を遵守する意識を浸透させ、これらの関連法令を遵守させること。

薬生監麻発 0209 第 1 号
令和 3 年 2 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の製造業者における GMP 省令違反等を踏まえた 無通告立入検査の徹底強化等について

今般、医薬品の製造過程において、承認書に記載のない医薬品原薬が混入し、当該医薬品を服用した患者に、重大な健康被害が多数生じる事案（以下「当該事案」という。）が発生し、本日、福井県が医薬品、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。以下「医薬品医療機器等法」という。）に基づく業務停止命令及び業務改善命令を行いました。

当該事案においては、当該医薬品を含めた複数の医薬品において、承認内容と異なる方法での製造、製造実態を隠蔽するための行政提出用帳簿（いわゆる二重帳簿）の作成、品質試験結果のねつ造等の不正行為が認められ、組織ぐるみで医薬品医療機器等法をはじめとする関係法令に違反していた事実が判明しております。

このような事案の発生は、医薬品の品質や安全性に対する国民の信頼を失墜させるものであり、類似事案の再発を防止し、医薬品の適切な品質と安全性を確保するため、貴管内の関係業者等に対し、下記のとおり、立入検査を徹底強化するとともに、医薬品の製造販売業者及び製造業者における法令遵守体制及び製造管理体制の整備の徹底強化について周知、指導をお願いします。

なお、別添写しのとおり、令和3年2月9日付け薬生監麻発 0209 第2号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知をもって、日本製薬団体連合会会長、日本製薬工業協会会長、日本ジェネリック製薬協会会長、日本OTC医薬品協会会長、公益社団法人東京医薬品工業協会会長及び関西医薬品協会会長宛て通知していることを申し添えます。

記

1 無通告立入検査の徹底強化について

医薬品製造所への立入検査手法については、「医薬品に係る立入検査等の徹底について」（平成28年1月15日付け薬生監麻発0115第4号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知。以下「立入検査通知」という。）により、取り扱われているところであるが、当該事案を踏まえ、さらなる監視指導の徹底強化が求められているところである。

このような事案の再発を防止し、医薬品の適切な品質と安全性を確保するため、下記に留意の上、立入検査通知に基づく無通告での立入検査（以下「無通告立入検査」という。）の徹底を図り、不適切な製造実態等の把握及び必要な指導を行うこと。

(1) 無通告立入検査の徹底強化

無通告立入検査について、過去の立入検査結果等を踏まえ、検査対象施設を計画的に選定するとともに、外部からの情報提供に応じた実施や検査頻度の増加を行うこと等により、不適切な製造実態等の把握に努めること。

また、計画立案にあたっては、当該事案を踏まえ、以下の点を考慮すること。

ア 不正行為が判明した場合の影響が大きい製造所及び製造管理が適切に実施されていない可能性が考えられる製造所として、次の製造所を優先すること。

- ・原薬の製造、受託製造及び多数の後発医薬品を製造する製造所
- ・過去に無通告立入検査を実施していない製造所
- ・新たな剤形の医薬品の製造を開始した製造所
- ・多数の自主回収が行われた医薬品の製造所

イ 過去に無通告立入検査を実施した製造所であっても、立入時の検査手法を検証し、製造実態等の把握が不十分と考えられる場合には、再度の無通告立入検査を検討すること。

(2) 無通告立入検査手法の向上

近隣の都道府県と共同で実施する研修会や、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との合同での立入検査等を活用し、無通告立入検査における検査手法の向上に努めること。

なお、今後、当該事案を検証し、実効的な立入検査手法を検討した上で立入検査通知を全面的に見直す予定であること。

2 法令遵守体制の整備について

医薬品の製造販売業者及び製造業者は、医薬品の使用による保健衛生上の危害を発生・拡大させることのないよう、医薬品取扱事業者として、高い倫理観をもち、関係法令を遵守して業務を行う責務を有している。

当該事案が生じた原因については、役職員において医薬品の製造販売業者及び製造業者として当然に有すべき遵法意識が欠如していたこと、医薬品製造に係る品質確保のための体制整備や教育訓練が十分になされていないこと等が見られたこと等を踏まえ、医薬品の製造販売業者及び製造業者に対して、本年8月1日に施行される医薬品医療機器等法の一部改正に先立ち、薬事に関する業務に責任を有する役員の下、社内における法令遵守体制の確認及び整備の対応を早急に行うよう指導すること。

なお、整備すべき法令遵守体制については、「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」（令和3年1月29日付け薬生発0129第5号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）及び当該ガイドラインのQ&A（『製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）』について）（令和3年2月8日付け厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）において詳細を示しているため、十分に確認するよう指導すること。

3 製造管理体制の整備について

医薬品の品質、有効性及び安全性を確保するため、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。以下「GMP省令」という。）において、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観点から、原料の適切な保管管理、出納管理等の製造管理に係る基準が規定されている。

当該事案における医薬品原薬の混入については、製造所における原料の保管管理及び出納管理が適切に実施されておらず、原薬の取違いが発生し、更に品質試験において取違いを検知できない体制であった等の不備が見られている。

上記を踏まえ、原料の保管管理等の徹底を含め、GMP省令における原料の取り扱いについては、次のとおりとすること。

- (1) GMP省令第8条第2項に規定する原料の保管、製造工程の管理その他必要な事項について、重要な秤量、計量又は小分け作業は、作業員以外の者の立会のもとでの実施又はそれと同等以上の管理を行うこととし、その管理方法を製造管理基準書等に規定すること。また、当該業務を行う職員は原料の使用前に、製造指図書に記載されたものであることを確認すること。
- (2) GMP省令第10条第1号から第3号に規定する製造指図書の作成、製造指図書に基づく製品の製造及び製造に関する記録について、主要な工程に係る記録

には、使用された原料、中間体等のロット番号等（ロットを構成しない原料にあつては製造番号）からなる固有識別情報を記載すること。

- (3) GMP省令第10条第5号に規定する適正な原料の保管について、原料の出庫時に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を構築すること。また、取り違い防止のための手順については、製造管理基準書等に規定し、従事する職員に対して教育訓練を実施すること。なお、入庫後に小分けや粉碎等の加工を行った原料についても同様の対策を講じること。
- (4) GMP省令第10条第5号に規定する適正な原料の出納について、ロットごと（ロットを構成しない原料にあつては製造番号ごと）に、入庫年月日、保管中に取りられた措置、出庫年月日、出庫数量等を記録すること。
- (5) GMP省令第12条第1項に規定する製造管理の結果の適切な評価について、出荷の可否を決定する際に製造工程において使用された原料の確認を行うなど、他の原料の混入がないことを確認した上で評価すること。

以 上