

原薬メーカーの不正製造事案について

平成29年11月15日
第3回医薬品医療機器
制度部会 参考資料9

- ◆ 和歌山県の実業メーカーである山本化学工業（株）が不正に医薬品製造をしているとの情報があり、平成29年5月に和歌山県・厚労省・PMDAが無通告で立入検査を行った結果、以下の違反事項を確認。
 - － アセトアミノフェンの製造において、山本化学工業がPMDAに登録していた原薬等登録原簿（MF）と異なり、工程の途中で中国産アセトアミノフェンを添加し、かさ増しを行っていた。
 - － 抗てんかん薬のゾニサミドの製造において、山本化学工業がPMDAに登録していたMFに記載された溶媒とは異なる溶媒を使用していた。
 - － 製造指図書や出荷判定記録書の作成を行っていなかったなど、GMP省令に違反していた。
 - － 過去の和歌山県による立入検査において、事実と異なる製造記録の提示や報告を行っていた。 など
- ◆ これを受け、和歌山県・厚労省は直ちに同社に対して全原薬の出荷停止を指示。
- ◆ 和歌山県は同社に対して、平成29年6月に22日間の業務停止命令及び業務改善命令を実施。

（参考）山本化学工業（株）会社概要

設立：1946年（昭和21年）5月
所在地：和歌山市舟津町一丁目4番地
資本金：1125万円
売上高：11億円（平成28年11月実績）
従業員：34人（平成29年3月実績）

取り扱い原薬（10製品）

- ・ アクタリット
- ・ アセトアミノフェン
- ・ アスピリン
- ・ エテンザミド
- ・ カルバマゼピン
- ・ サリチルアミド
- ・ グアイフェネシン
- ・ ゾニサミド
- ・ フラボキサート塩酸塩
- ・ ブロムヘキシン塩酸塩

これまでの経緯

- H29/5/23 通報を受け、和歌山県、厚労省、PMDAにて立入検査を実施
~24
- 5/31 和歌山県による報告命令
- 6/28 和歌山県による行政処分（業務停止22日間、改善命令）
- 7/28 山本化学工業より改善計画書の提出
- 8/18 和歌山県、厚労省、PMDAにて立入検査を実施
➤ 改善計画の実効性、改善の進捗を確認
- 9/5 山本化学より改善計画書（追補）の提出
- 9/7 アスピリン、エテンザミド、サリチルアミド、ゾニサミドの試験製造開始
- 9/22 アセトアミノフェンの試験製造開始
- 10/11 和歌山県、厚労省、PMDAにて立入検査を実施
~13
➤ 製造時におけるGMP適合状況、試験製造の結果を確認
- 10/18 試験製造の結果、問題がなかったことが確認できたもの※から出荷再開

※アセトアミノフェン、サリチルアミドは10/18より、アスピリンは11/1より出荷再開

違反事項に対する改善対応

違反事項	主な対応
<p>アセトアミノフェンやゾニサミドについて、原薬等登録原簿（MF）と異なる製造方法で製造していた。</p>	<p>中国産アセトアミノフェンは使用しないこととし、かさ増ししていた製品は全て処分することとした。</p> <p>MFと製造方法に齟齬のあった原薬については、MFの通りに製造することとした。（一部の工程については安全性を確認した上でMFの記載変更を行った。）</p> <p>試験製造を実施し、製造された製品の試験結果に問題がないことを和歌山県・厚労省・PMDAが確認した。</p>
<p>製造指図書や出荷判定記録書の作成を行っていなかったなど、GMP省令に違反していた。</p>	<p>必要な記録書類を適切に作成し保管するなど、違反事項の改善指導を継続的に実施。和歌山県・厚労省・PMDAがGMP適合状況を実地で確認し、GMP省令に適合していることを確認した。</p>
<p>過去の和歌山県による立入検査において、事実と異なる製造記録の提示や報告を行っていた。</p>	<p>再発防止のための組織体制の構築を以下の通り行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆これまでの製造管理者を交代させ、他の医薬品製造メーカーで製造管理の経験を有する者を新たに製造管理者として採用した。 ◆抜き打ちでの内部監査手順を制定した。 ◆外部の第3者を監査役として登用した。 ◆全従業員に対する定期的なコンプライアンス教育を実施することとした。

原薬製造所等にかかる立入検査等の徹底について

平成29年6月29日付 監視指導・麻薬対策課長通知

原薬製造所等への無通告査察の実施

- ◆ 本事例を受け、組織的隠蔽等を防止する観点から、不正が発覚した場合の影響範囲が大きい原薬製造業者等に対して、無通告で立入検査等を行うよう、都道府県に対して通知するとともに、PMDAが行う調査においても同様の製造所に対して無通告で立入検査を行うこととした。

製造販売業者による定期的な確認の監視指導

- ◆ 製造販売業者がGQP省令に基づく製造業者の定期確認を適切に実施しているかについては、以下の点に留意して監視指導するよう都道府県に対して通知。
 - ① どのような場合に実地で確認するかを明確にしているか
 - ② 適切な頻度で定期的な確認を行っているか
 - ③ 製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造方法、試験検査方法等の変更があった場合、製造業者から製造販売業者に遅滞なく報告されていることを確認しているか