

後発医薬品の製造管理及び 品質管理について

【1】GMP（製造管理・品質管理）の強化・徹底について 小林化工（株）における睡眠導入剤混入事案概要と行政処分

令和4年3月8日
令和3年度全国業務関係
主管課長会議資料

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、睡眠導入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
※ ふうつき、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。

処分

- 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※）
※過去最長の処分は、化学及血清療法研究所（現、KMバイオロジクス(株)）に対する110日間の業務停止処分。また、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
- 同社における事業再開時期については、業務改善の状況を踏まえ検討する予定。

1

日医工（株）に対する行政処分

事案概要

- 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

処分

- 富山県が日医工に対し以下の行政処分を3月5日付けで実施。

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

2

長生堂製薬（株）の行政処分について

概要

- 小林化工事案を受けて社内調査を行ったところ、不正が発見されたため、令和3年4月、徳島県に対して長生堂より報告。
- 同月、徳島県が立入検査を実施したところ、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規格不適合品に対する必要な措置の懈怠等
- ※ 当該違反による健康被害の発生はなし

行政処分

- 徳島県が長生堂製薬に対し以下の行政処分を実施（10月11日）。

医薬品製造業（本社工場）	31日間の業務停止
医薬品製造業（本社第二工場）	29日間の業務停止
医薬品製造業（川内工場）	18日間の業務停止
第一種及び第二種医薬品製造販売業	31日間の業務停止

(参考) 会社概要

長生堂製薬株式会社（徳島県）

- | | |
|----------|---------------------------|
| (1) 設立 | 1947年（昭和22年）12月 |
| (2) 資本金 | 340,200万円 |
| (3) 従業員数 | 382人（2019年3月末現在） |
| (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 |

3

行政処分事例一覧（令和3年～）

企業名	処分日
小林化工株式会社（福井県）	2021年2月9日（業務停止、業務改善）
日医工株式会社（富山県）	2021年3月5日（業務停止）
岡見化学工業株式会社（京都府）	2021年3月27日（業務停止、業務改善）
久光製薬株式会社（佐賀県）	2021年8月12日（業務停止）
北日本製薬株式会社（富山県）	2021年9月14日（業務停止、業務改善）
長生堂製薬株式会社（徳島県）	2021年10月11日（業務停止、業務改善）
松田薬品工業株式会社（愛媛県）	2021年11月12日（業務停止、業務改善）
日新製薬株式会社（滋賀県）	2021年12月24日（業務停止、業務改善）
富士製薬工業株式会社（富山県）	2022年1月19日（業務改善）

4

企業名	処分日
共和薬品工業株式会社（大阪府）	2022年3月28日（業務停止、業務改善）
辰巳化学株式会社（石川県）	2022年9月2日（業務改善）
株式会社廣貫堂（富山県）	2022年11月11日（業務停止、業務改善）

5

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。

製造管理体制の確認

- 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管理体制が確保されていることを確認する。

承認申請書の責任確認

- 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。

7

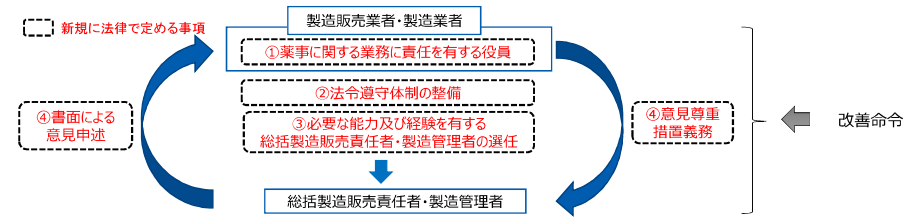
後発医薬品の品質確保に関する今後の取組みについて

- 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：直近に進捗があったもの、赤字：都道府県等をお願いしたい事項）

	対応方針	具体的対応・進捗状況
(1) 製造業関係	1. 製造業者における管理の徹底（直接の原因への対応）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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
	2. 製造業者における品質管理に係る人員体制の確保	<ul style="list-style-type: none"> ・ 7月2日通知により、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を依頼
	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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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、2月9日通知により可能な限り前倒しての実施を要請）
(2) 製造販売業関係	4. 製造所に対する製造販売業者の管理監督の徹底	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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）に向けて、研究班において検討開始
	5. 製造販売業者による製造業者等に関する情報の公開	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造業者等に関する情報を製造販売業者ウェブサイトで公開
(3) 行政関係	6. 都道府県による立入検査の実施強化	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2月9日通知により無通告立入検査の回数増加を依頼 ・ 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
	7. 都道府県の検査手法等の向上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無通告立入検査ガイドラインの作成・周知（12月7日） ・ 各種研修や模擬査察などの教育機会を充実 ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「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（令和2年度事業分について調査中）
	9. 行政処分の厳格化	<ul style="list-style-type: none"> ・ 行政処分基準の改正及び全国統一化（8月施行）

- 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。

法令遵守体制の整備（令和3年8月1日施行）



- ① **責任役員**：法令遵守及び法令遵守体制の整備に責任を有する者を明確にするため、薬事に関する業務に責任を有する役員（責任役員）を法律上位置づけ、許可申請書に記載すること
- ② **法令遵守体制**：法令遵守上の問題点を把握し解決のための措置を行うことができる体制を含めた法令遵守体制を整備すること
- ③ **責任者の選任義務**：製造販売業者及び製造業者の業務が法令を遵守して適正に行われるために、必要な能力及び経験を有する総括製造販売責任者・製造管理者を選任すること
- ④ **意見申述**：総括製造販売責任者・製造管理者による製造販売業者・製造業者に対する書面での意見申述義務
製造販売業者及び製造業者は、当該意見を尊重し、法令遵守のために措置講じる必要があるときは、当該措置を講じる義務

上記規定は令和3年8月1日施行であるものの、今般生じた医薬品医療機器等法違反事案に鑑み、施行日を待たず前倒して**社内の法令遵守体制について早急に確認及び整備の対応を行うよう要請**。

8

無通告立入検査ガイドラインの制定について

背景

- 2020（令和2）年12月、後発医薬品の製造過程において、承認書に記載の無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が発生した。
- 当該事案を踏まえ、都道府県に対し、リスクの高い製造所への無通告立入検査の実施頻度の増加に加え、研修会やPMDAとの合同立入検査の活用等により、検査手法の向上に努めるよう、無通告立入検査の徹底強化を進めてきた。
- こうした検査手法の向上の一環として、より実効的な無通告立入検査を実施するため、無通告立入検査における基本姿勢や調査手法について示すこととした。

ガイドラインの目的

- 製造業者等における法令の遵守状況、医薬品の製造実態等を効果的に把握し、重大な法令違反や品質不良等の端緒となる情報の検知及び不正行為等の抑止を目的とする。

ガイドラインの概要

- 網羅的ではなく、課題を特定し徹底的に深掘りする調査を目標とし、対象施設の選定、計画の立案、調査中の情報入手、処理、分析等の手法をまとめている。

※ 本ガイドラインは、公にすることにより、法令違反の発見及び指導を回避又は軽減するための事業者による証拠隠滅や虚偽陳述を助長するおそれがあることから、非公開の取扱いとしている

9

「医薬品医療機器等法に基づく業務停止命令等取り扱い規則」の制定①

I. 旧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。
- 旧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った。
- 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。

10

「医薬品医療機器等法に基づく業務停止命令等取り扱い規則」の制定②

II. 処分基準改正のポイント

- 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。
- 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。
- 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**。
- 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。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。

11