

令和2年12月25日  
日本製薬団体連合会



# 医薬品製造販売業者における 製造管理等の徹底について

厚生労働省 医薬・生活衛生局  
監視指導・麻薬対策課 監視指導室長  
江野 英夫

# 本日の内容

## 1. 背景

- (1) 小林化工の睡眠薬混入事案
- (2) 近年の品質問題事例

## 2. 製造業者・製造販売業者への周知事項

- (1) 製造管理・品質管理の徹底
- (2) 法令遵守体制の整備

# 本日の内容

## 1. 背景

- (1) 小林化工の睡眠薬混入事案
- (2) 近年の品質問題事例

## 2. 製造業者・製造販売業者への周知事項

- (1) 製造管理・品質管理の徹底
- (2) 法令遵守体制の整備

# 小林化工（株） イトラコナゾール錠への睡眠薬混入事案

## 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、睡眠誘導剤の混入が発覚  
※「イトラコナゾール錠50「MEEK」1ロット（100錠包装929箱）
- 混入発覚後、直ちに医療機関、薬局及び患者からの回収に着手。医療機関、薬局を通じ、当該医薬品を交付されたと考えられる全患者（364人）への連絡を実施

## 健康被害の状況

- 混入した睡眠導入剤の影響によるものと考えられる患者の健康被害事例（164症例※）を収集（12月23日0時時点）  
※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
- 当該ロットの製剤を服用した患者2名が死亡。死亡事例については、同社が因果関係を調査中

## 発生原因等

- 直接の原因は、職員による原料（医薬品）の取違いとチェック体制の不備。これまでの調査によれば、承認書に記載のない製造工程での製造が常態化するなど製造管理及び品質管理に問題。（現在、国及び福井県で詳細な原因等について、精査中）
- 同社は、第三者調査委員会（西村あさひ法律事務所）に調査を依頼。

# 小林化工（株） イトラコナゾール錠への睡眠薬混入事案

## ＜事案の経緯＞

- 12月1日～ 小林化工株式会社に対し、抗真菌剤「イトラコナゾール錠50「MEEK」」を服用後の、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、睡眠誘導剤の混入が発覚  
同社より厚労省に連絡。同日夕刻、該当品（1ロット）のクラスⅠ回収※を発表  
同時刻、福井県庁において記者会見
- 12月7日 当該ロット以外のイトラコナゾール製剤についても、承認書にない製造工程を実施していたことが判明したとして、回収（クラスⅡ※）に着手
- 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9日 福井県が製造所に立入調査（無通告）を実施
- 12月11日 当該医薬品を服用した患者（1名）の死亡が確認された旨の公表（1例目）
- 12月17日 当該医薬品を服用した患者（1名）の死亡が新たに確認された旨の公表（2例目）
- 12月21日 厚生労働省、福井県及びPMDAにより、2回目の立入調査を実施

※クラスⅠ：その製品の使用等が、重篤な健康被害又は死亡の原因となり得る状況をいう。

クラスⅡ：その製品の使用等が、一時的な若しくは医学的に治癒可能な健康被害の原因となる可能性がある状況又はその製品の使用等による重篤な健康被害のおそれはまず考えられない状況をいう。

# 本日の内容

## 1. 背景

- (1) 小林化工の睡眠薬混入事案
- (2) 近年の品質問題事例

## 2. 製造業者・製造販売業者への周知事項

- (1) 製造管理・品質管理の徹底
- (2) 法令遵守体制の整備

## 近年の品質問題事例

時期	企業名	違反概要	処分内容
平成28年1月	(一財) 化学及血清療法研究所	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認書との製造実態の相違</li> <li>当局の査察に対する組織的欺罔及び隠蔽</li> <li>報告命令、立入調査に対する不適切な対応</li> </ul>	業務停止命令 (110 日間)
平成28年4月	日本ビーシーゼー製造 (株)	<ul style="list-style-type: none"> <li>届出エリア外での製造</li> <li>承認書と製造実態、品質検査の相違</li> <li>医薬品等総括販売責任者による是正措置の未実施</li> </ul>	業務改善命令
平成29年6月	山本化学工業 (株)	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認書との製造実態 (原薬) の相違</li> <li>製造管理、品質管理の基準違反</li> <li>立入調査に対する虚偽報告</li> </ul>	業務停止命令 (22日間) 業務改善命令
令和元年8月	松浦薬業 (株)	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認書との製造実態の相違</li> <li>医薬品等総括販売責任者による是正措置の未実施</li> </ul>	業務停止命令 (34日間) 業務改善命令
令和元年12月	協和発酵バイオ (株)	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認書との製造実態の相違</li> </ul>	業務停止命令 (18日間) 業務改善命令

## 概要

### ① 血液製剤に係る不正

- 承認書にはない添加物を加える等、承認書と異なる製造方法で製剤を製造
- 国等の査察を免れるため、承認書の製造方法と整合させた虚偽の製造指図書及び製造記録を作成し、長期にわたり、周到的組織的欺罔(ぎもう)・隠蔽行為を行った。

※書類に紫外線を当てて変色させ、過去の製造記録を偽造。虚偽の製造記録はゴシック体で記録し、ページ数を「2. 5」などと小数を加え、査察の際にはそのページを抜き取っていた等。

### ② ワクチンに係る不正

- 厚生労働省は平成27年9月1日、ワクチン等について承認書と異なる製造方法を行っている点を網羅的に報告するよう命令。これに対し、適切な報告を行わなかった※

※命令を受けたにも関わらず、①新たな調査を実施せず、②網羅的な報告を行わなかった。

## 経緯

- 平成27年5月、PMDAの立入調査により、血液製剤が承認書と異なる製造方法で製造されていたことが判明
- 平成27年9月、ワクチン等の出荷自粛を指導
- 平成28年1月、110日間の業務停止命令※

※業務停止対象品目について、医療機関から要請があった場合は、厚生労働省の了解を得た上で出荷すること



## 概要

### ① 届出エリア外での製造

- ・ 製造業許可において届出されていないエリアでBCG菌の培養を行っていた

### ② 製造工程及び品質検査に係る承認書との相違

- ・ 乾燥BCGワクチンにおいて、以前はBCG菌を培養するために、水道水を精製したものを用いていたが、より高純度の水を用いるよう変更した際、不足していたミネラル類(カルシウム等)を補充したことについて、当該工程の記録、製品標準書等への記載及び変更届が不十分であった
- ・ 乾燥BCGワクチンにおいて、製剤中に外部から不溶性の微粒子が混入していないかを確認する試験(不溶性微粒子試験)を、標準的な試験法(日本薬局方に規定)に準じて実施しているものの、当該試験工程の記録、製品標準書等への記載及び変更届が不十分であった
- ・ 乾燥BCGワクチンにおいて、製品を溶かして注射液にする際に用いる溶解液の無菌試験について、承認書上では製造の中間段階と最終段階の両方について検査を実施することとされているが、記録、製品標準書等への記載及び変更届が未整備のまま中間段階での試験を行っていなかった

## 概要（続き）

### ③ 輸出用医薬品について

- ・ WHOで求められた水準を満たすため、製品中の菌量を増量
- ・ 溶解液について、機械検査のみを実施し、目視検査を行っていなかった

※輸出用医薬品については、国内流通を前提としないことから承認を必要としないが、上記について、届出を行うとともに、正確な記録を残すことが必要

### ④ 医薬品等総括製造販売責任者の適格性等

- ・ 品質管理及び製造販売後安全管理の責任者たる医薬品等総括製造販売責任者は、明らかとなった違反につき、是正措置を行っていなかった

## 経緯

- 平成27年12月、承認書と製造に係る記録等の齟齬の自己点検の結果、日本ビーシージー製造(株)が製造販売する製品につき、承認書・輸出届と実際の製造方法に相違があることが明らかとなった

⇒ 厚生労働省において、1月20日に立入調査を実施し、違反に至る経緯や違反事実に関する資料の精査を行い、上記の違反事実を確認。

- 平成28年4月、業務改善命令※

※経営陣の責任の明確化、内部統制の強化、品質保証部門の人員拡充 等

# 山本化学工業（株）の事例

## 概要

- ① 複数の原薬において国に届け出ているものと異なる製造方法で原薬を製造  
※風邪薬であるアセトアミノフェンの製造工程の過程において、中国産のアセトアミノフェンを添加していた、国への報告なしにてんかん薬であるゾニサミドの製造方法を変更していた。
- ② 都道府県による立入検査や製造販売業者等による監査において偽造した記録等を提示する等の虚偽の報告
- ③ 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（GMP省令）に定める製造指図や出荷判定を適切に行っていなかった。

## 経緯

- 平成29年5月、山本化学工業（株）における不正な医薬品製造についての通報を受け、和歌山県・厚労省・PMDAが無通告で立入調査を実施し、上記の違反事項を確認
- 違反事項の確認後、直ちに全原薬の出荷停止を指示
- 平成29年6月、22日間の業務停止命令及び業務改善命令※  
※責任者の明確化、製造部門・品質部門の適切かつ円滑な業務運用体制の構築、教育訓練の実施 等

## 松浦薬業（株）、協和発酵バイオ（株）の事例

### 松浦薬業（株）の違反事例

- ① 製造販売承認書と異なる製造方法により、医薬品の製造販売及び医薬品等の原薬の製造をしていた。
- ② 都道府県による立入検査において、上記の違反を隠蔽するため、偽造した製造記録を作成し、提示する等の虚偽の報告をしていた。

### 協和発酵バイオ（株）の違反事例

- ① 製造工場において、製造販売承認書と異なる製造方法により、医薬品等の原薬の製造をしていた。
- ② 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（GMP省令）に基づく管理が適切に行われていなかった。

### 経緯

- 松浦薬業（株）は、全品目の出荷停止（令和元年7月）  
⇒ 同社に対して業務停止命令（34日間）と業務改善命令を実施（同8月）
- 協和発酵バイオ（株）は、全品目の出荷停止（令和元年9月）  
⇒ 同社に対して業務停止命令（18日間）と業務改善命令を実施（同12月）

## その他の品質問題事例

- 令和2年4月 日医工（株）が製造販売する後発医薬品について、安定性モニタリングにおいて溶出試験が承認規格に適合しなかったため、自主回収を実施
- 令和2年6月 武田薬品工業（株）が製造販売するリュープリン注射用キットについて、製造所における定期シャットダウン後の再バリデーションの実施による製造再開遅延や、規制当局の定期査察等により、大幅な供給遅延が発生
- 令和2年6月 東洋紡（株）が受託製造する医薬品について、製造所における環境モニタリングの一部に不備が判明したため、一部品目の自主回収を実施
- 令和2年9月 共和クリティケア（株）が製造するソフトバック製剤について、製造工程における環境モニタリングの不適切行為が判明したため、全品目の出荷停止と、一部品目の自主回収を実施

# 本日の内容

## 1. 背景

- (1) 小林化工の睡眠薬混入事案
- (2) 近年の品質問題事例

## 2. 製造業者・製造販売業者への周知事項

- (1) 製造管理・品質管理の徹底
- (2) 法令遵守体制の整備

## 製造管理等の徹底について（薬生監麻発1211第1号）

今般、小林化工株式会社が製造販売し、Meiji Seikaファルマ株式会社と販売提携しているイトラコナゾール錠50「MEEK」について、一部ロットの製造過程において、承認書に記載のない成分であるリルマザホン塩酸塩水和物（ベンゾジアゼピン系睡眠剤）の通常臨床用量を超える成分量の混入が判明したため、該当ロットについて、クラスI回収（その製品の使用等が、重篤な健康被害又は死亡の原因となり得る状況をいう）が行われました。

当該事案は、詳細は調査中ですが、製造業者における基本的な製造管理のミスやチェック体制の不備から生じたものであり、我が国の医薬品の品質と安全性に対する信頼を揺るがせる事態であると認識しています。

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、貴会におかれては、貴会会員事業者に対し、下記の措置について改めて周知徹底願います。

1. 製造業者においては、**製造管理に関する定期的な自己点検、職員に対する教育訓練の実施**など、**適切な製造管理体制を確保するための取組を実施すること。**
2. 製造販売業者においては、**製造業者に対する管理監督を徹底し、製造業者との緊密な連携を図ること。**
3. 製造販売業者及び製造業者においては、**医薬品に関する適正な情報提供体制の確保**や、**有事の際のリスクマネジメント体制を確認すること。**
4. 製造販売業者及び製造業者においては、1 から 3 の取組みを含め、**実施する業務が薬事に関する法令に適合することが確保される体制を整備すること。**

## 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)

### 改正点1：製販業者、製造業者に対する調査手法の見直し

- ◆ 製販業者、製造業者に対する調査について、**立入検査等を実施する場合は**、当該事業所における製造管理及び品質管理に注意を有する程度、過去の立入検査等における結果や不適合の有無、市販後の品質に関する情報、回収等の状況、不正が発覚した場合の影響範囲が大きい原薬製造業者かどうか等の状況を踏まえ、**リスクの高いものから優先して無通告で行う**こと。（←改正前「必要に応じ無通告」）

### 改正点2：GQP省令に基づく定期的な確認の重要性

- ◆ 製造販売業者による製造業者等の製造・品質管理状況の確認において、
  - ① 実地又は書面のどちらの手法によるかを適切に判断すること
  - ② 適切な頻度で定期的な確認を行うこと
  - 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に係る事前連絡が、製造業者から遅滞なく報告されていることを確認することを徹底させる。

**製造業者**：いつでも無通告の査察があることを考慮し、**普段から適切な業務を行うことを一層心がける必要がある。**

**製造販売業者**：①製造所からの連絡に基づき適切に評価、指示する、  
②**承認申請書の内容を恒常的に維持する責務がある。**



## 無通告査察により発見された事例

- 製造作業担当者が実際の作業時に個人用メモを見て作業している。
- 試験室に正式なGMP記録とは別の実験ノートがあった。
- 製造室内にメンテナンス部品など、製造工程に直接関係しない部品が多数置かれていた。
- 用途不明で出納管理されていないサンプルが棚に保管されていた。
- 記録を照査や査察対応のために清書して書き換えていた。
- 表示のない（さらに管理者が不明の）記録書ファイルや文書が、居室や倉庫に散在している。



製造手順逸脱  
のリスク



品質上  
のリスク



記録改ざん  
のリスク



**製造管理・品質管理のシステムの脆弱化**

**日頃のGMP体制の構築・維持が重要**

### 《製造業者での製造管理・品質管理の不備事例で共通している事項》

製造所からの品質情報を十分に収集できておらず、また、製造販売業者として、品質情報の処理を適正に実施できていない。（GQP省令第11条関係）



### 《主なポイント》

- ✓ **製造所及び製造所外（医療機関、薬局、卸等）からの品質情報の内容を十分に把握すること。**  
（製造販売業者が自ら適切な判断ができるように品質情報の収集を行い、評価できる体制である必要がある。）
- ✓ **原因究明を十分に行って、対策が行われているか確認すること。**  
（製造工程毎のリスク評価に基づき、原因特定をするため、必要に応じ対象物の分析、問題事象の再現実験等を実施すること。）
- ✓ **製造業者等から報告のあった改善状況について、製造販売業者は必要に応じて実地で確認すること。 等**

# 本日の内容

## 1. 背景

- (1) 小林化工の睡眠薬混入事案
- (2) 近年の品質問題事例

## 2. 製造業者・製造販売業者への周知事項

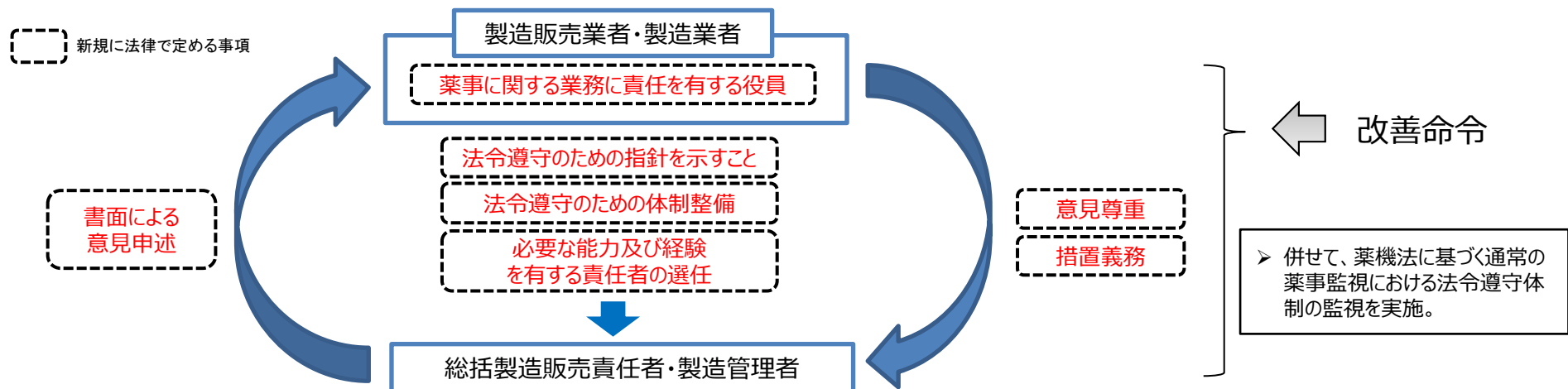
- (1) 製造管理・品質管理の徹底
- (2) 法令遵守体制の整備

# 製造販売業者・製造業者における法令遵守体制の整備

- 製造販売業者・製造業者の法令遵守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（※）こととする。  
（※）現行法においては、「業務を行う役員」が欠格事由に該当しないことについて、許可申請書に記載することを求めている。
- 製造販売業者・製造業者の遵守事項として、以下を規定する。
  - 従業者に対して法令遵守のための指針を示すこと
  - 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、法令遵守のための体制（※）を整備すること  
（※）法令を遵守して業務を行うための社内規程の整備や教育訓練等について規定する予定

➡ 上記の法令遵守のための体制整備に係る改善命令

  - 許可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
  - 総括製造販売責任者・製造管理者により述べられた意見を尊重し、法令遵守のために措置を講じる必要があるときは、当該措置を講じること
- 総括製造販売責任者・製造管理者による、製造販売業者・製造業者に対する意見申述義務を法律上規定する。



※医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の製造販売業者及び製造業者について、同様の改正を行う。

## 「薬事に関する業務に責任を有する役員（責任役員）」の考え方

今回の改正薬機法においては、薬事に関する法令違反等が生じた際に、その責任の所在を明確化することを目的として、「責任役員」を置くことを規定した。

（製造販売業の許可）

### 法第十二条

2 前項の許可を受けようとする者は、厚生労働省令に定めるところにより、次の各号に掲げる事項を記載した申請書を厚生労働大臣に提出しなければならない。

二 法人にあつては、薬事に関する業務に責任を有する役員の氏名

#### ○ 「責任役員」に該当する役員とは

製造販売業者において、各役員が分掌する業務の範囲を決定した結果、その分掌する業務の範囲に、薬事に関する法令に関する業務（薬事に関する法令を遵守して行わなければならない業務）を含む役員は、全て、「責任役員」に該当する。

**今回の法改正によって、新たに「責任役員」を選任や指名しなければならないというわけではない。**

なお、代表取締役は、当然に「責任役員」に該当する。代表取締役以外に薬事に関する法令に関する業務を担当する役員がない場合は、代表取締役のみが責任役員となる。

（※執行役員については「責任役員」に該当しない。）

#### ○ 「責任役員」の氏名の届出について

施行日以降、製造販売業者等は、社内において、責任役員である者を明確にする必要があるが、氏名の記載については、施行日以降に、許可申請若しくは許可の更新申請を行う場合又は許可の変更の届出を行う場合に**併せて行うことで差し支え無い。**

## （医薬品、医薬部外品及び化粧品の製造販売業者等の法令遵守体制）

### 第十八条の二

医薬品、医薬部外品又は化粧品の製造販売業者は、医薬品、医薬部外品又は化粧品の品質管理及び製造販売後安全管理に関する業務その他の製造販売業者の業務を適正に遂行することにより、薬事に関する法令の規定の遵守を確保するために、厚生労働省令で定めるところにより、次の各号に掲げる措置を講じなければならない。

- 一 医薬品、医薬部外品又は化粧品の品質管理及び製造販売後安全管理に関する業務について、医薬品等総括製造販売責任者が有する権限を明らかにすること。
  - 二 医薬品、医薬部外品又は化粧品の品質管理及び製造販売後安全管理に関する業務その他の製造販売業者の業務の遂行が法令に適合することを確保するための体制、当該製造販売業者の薬事に関する業務に責任を有する役員及び従業者の業務の監督に係る体制その他の製造販売業者の業務の適正を確保するために必要なものとして厚生労働省令で定める体制を整備すること。
  - 三 医薬品等総括製造販売責任者その他の厚生労働省令で定める者に、第十二条の二第一項第一号及び第二号の厚生労働省令で定める基準を遵守して医薬品、医薬部外品又は化粧品の品質管理及び製造販売後安全管理を行わせるために必要な権限の付与及びそれらの者が行う業務の監督その他の措置
  - 四 前三号に掲げるもののほか、製造販売業者の役員及び使用人その他の従業者に対して法令遵守のための指針を示すことその他の製造販売業者の業務の適正な遂行に必要なものとして厚生労働省令で定める措置
- 2 医薬品、医薬部外品又は化粧品の製造販売業者は、前項各号に掲げる措置の内容を記録し、これを適切に保存しなければならない。

### ○ 第1号関係（権限の明確化）

- 医薬品等総括製造販売責任者の権限の明確化
  - ✓ 品質管理・安全管理業務に従事する者に対する指揮命令・監督権限
  - ✓ 製品の廃棄・回収・販売停止・添付文書の改訂・適正使用情報の提供・副作用報告等の措置の決定・実施 等

### ○ 第2号関係（体制の整備）

- 製造販売業者の業務の遂行が法令に適合することを確保するための体制の整備
- 役員及び従業員の監督に係る体制の整備 等

### ○ 第3号関係（権限の付与）

- 三役等に対する必要な権限の付与・三役等の業務の監督

### ○ 第4号関係（指針等）

- 法令遵守のための指針を従業者に対して示すこと
- 責任役員の権限及び分掌する業務を明らかにすること
- 承認書の内容と齟齬する医薬品の製造販売が行われないための措置
- 副作用等報告が適正に行われるための措置
- 適正な広告等（法第66条～68条関係）が行われるための措置 等

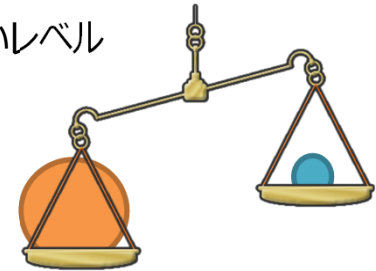
# 品質の確保、信頼性の再構築に向けて

## 〔現状と課題〕

- 回収事例の頻発により、医薬品の安定供給に様々な影響
- 海外からの原料調達、原薬メーカーでの製造管理の徹底、自社のみならず製造委託先（OEM製造）の品質管理の再確認等を含めた品質確保の徹底
- 医薬品の服用による直接・間接的な健康被害事例の発生は、過去に例のないレベル



**信頼を失うのは一瞬。  
我が国の医薬品品質に関する信頼の再構築は、これから、  
かつ、膨大な時間が必要**



## 〔今後の取組〕

- 国民に安心して使用してもらえる医薬品の品質確保に向けて、産官一体となった取組みの継続しかない







**ご清聴ありがとうございました**

