

県内医薬品製造販売業者及び製造業者 様

和歌山県福祉保健部健康局薬務課長

医薬品の製造業者における GMP 省令違反等を踏まえた法令遵守体制及び
製造管理体制の確保について

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、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います。

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、当県においても、類似事案の発生を防止し、医薬品の適切な品質と安全性を確保する必要があります。

なお、当該事案に関する厚生労働省の報道発表資料を別添のとおり添付しますので、法令遵守体制及び製造管理体制を確保するうえでの参考としてください。

また、当県では平成 28 年 1 月 15 日付け薬生監麻発 0115 第 4 号「医薬品等に係る立入検査等の徹底について」に基づく無通告での立入検査を行っていますが、当該事案を踏まえ、更なる監視指導の徹底強化を行っていく予定です。

つきましては、医薬品製造業者等の法令遵守体制及び製造管理体制について、下記のとおり確認を行ってください。

記

1 法令遵守体制の整備について

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示唆される。

については、法令遵守体制の整備について、次のとおりとすること。

- (1) 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、代表者を含んだ薬事に関する業務に責任を有する役員は、役員として果たすべき責任について、十分に自覚したうえで、社内における法令遵守体制の確認及び整備の対応を行うこと。

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）を確認すること。

2 製造管理体制の整備について

当該事案における医薬品原薬の混入の原因については、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り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。

については、原料等の保管管理の取り扱いについて、次のとおり遵守できているか点検を行い、遵守できていない場合は対応をとること。

- (1) 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、その管理方法を手順書等で規定すること。
- (2) 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。
- (3) 製造に関する記録について、使用された原料、中間体等のロット番号等からなる固有識別情報を記載すること。
- (4) 適正な原料等の保管について、原料等の出庫時に誤った原料が引き出されないよう、管理を徹底すること。（例えば、バーコード管理システムの導入する、作業員以外の者の立会のもとで出庫作業の確認をする等）
- (5) 原料等の取り違い防止のための手順を文書に規定し、従事する職員に対して教育訓練を実施すること。
なお、(4)及び(5)は、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策を講じること。
- (6) 原料の保管については、取り違い、混同及び交叉汚染を防止するために対策を講じること。（例えば、原料をパレットごとに明確に区分し管理する等）
- (7) 原料の出納については、ロット番号等ごとに入出庫年月日、保管中に取られた措置、入出庫数量等を記録すること。
- (8) 製造所からの出荷の可否判定時には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うえで、評価すること。

担当

薬事血液班 中谷

電話 073-441-2661

FAX 073-433-7118

令和3年2月9日

【照会先】

医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課
室長 江野 英夫（内線 2760）

課長補佐 小池 紘一郎（内線 2763）

（代表電話） 03(5253)1111

（直通電話） 03(3595)2436

報道関係者 各位

小林化工株式会社に対する行政処分を福井県が行いました

本日付で、福井県より、小林化工株式会社に対し、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。）第72条第1項および第2項、第72条の4第1項ならびに第75条第1項の規定に基づき、別紙のとおり、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業務停止命令および業務改善命令を行いましたのでお知らせします。

1 事案概要

- 令和2年12月4日、小林化工株式会社が製造販売する抗真菌剤[※]に睡眠導入剤の混入する事案が判明、直ちに当該ロット[※]の回収に着手。

※ 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^{※1}に対し、直ちに服用中止の連絡。2月1日時点で、221人から健康被害[※]の報告。

※1 その後の調査により、20名は処方されたものの服用していないことを確認

※2 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（交通事故 22人、救急搬送・入院 41人）。また、因果関係は不明であるが、2人の死亡事例が報告されている。

2 処分内容

- 業務停止命令：116日

※ 同社の他工場に対しても、60日間の業務停止命令

- 業務改善命令（主要なもの）

- ・ 今回の違反内容の原因究明及び改善を行うこと。
- ・ 今回の違反行為について、経営陣を含めた各責任者の責任を明確にすること。
- ・ 適切な製造管理及び品質管理が行われる管理監督体制を整備すること。
- ・ 全ての役職員に遵法意識を浸透させるため、教育訓練等を徹底すること。

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。