

県内製薬会社(長生堂製薬)に対する行政処分について

医薬品業界における全国的な背景

小林化工株式会社（令和2年12月）

日医工株式会社（令和3年3月）

イトラコナゾール錠「MEEK」の原料を睡眠剤原料と取り違え，死亡事例が発生
福井県から行政処分

品質試験不適合品を適合品にしたなどの不備が発覚し，富山県から行政処分

ジェネリック医薬品メーカーでの製造管理において重大な問題

日本ジェネリック製薬協会が会員に向け製造実態を点検するよう指示

長生堂製薬株式会社（令和3年5月）

- ・社内調査で安定性モニタリング検査で不備が発覚し，徳島県に報告
- ・8品目を自主回収

県一斉立入により徹底調査を実施

行政処分（令和3年10月）

- 全574品目を調査し，233品目で不備
- ・承認書と異なる製造を行っていた
 - ・記録を偽造していた 等

- ・業務停止命令（最大31日間）
- ・業務改善命令

10月25日，長生堂製薬から業務改善計画の提出

県内製薬会社に対する 行政処分について

令和3年10月27日 薬事審議会
徳島県保健福祉部薬務課
薬事審査・監視担当

略語	正式名称
「薬機法」 又は 「法」	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)
「規則」	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)
「GQP省令」	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)
「GMP省令」	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)

対象業者

企業名：長生堂製薬株式会社

所在地：徳島市国府町府中92番地

代表者：代表取締役社長 原田 秀昭

業 態：

(1) 医薬品製造販売業(第一種, 第二種)

(徳島市国府町府中)

(2) 医薬品製造業

① 本社工場 (徳島市国府町府中)

② 本社第二工場 (徳島市国府町和田)

③ 川内工場 (徳島市川内町加賀須野)

医薬品業界における全国的な背景

背景①

令和2年12月4日

小林化工株式会社が製造販売した
経口抗真菌剤「イトラコナゾール錠「MEEK」」に
睡眠剤リルマザホン塩酸塩が混入し、
死亡事例を含む重篤な副作用が報告された
ことにより、自主回収(クラス1)を実施。

※小林化工(株)のホームページ, 特別調査委員会の報告書より

背景②

令和3年2月9日

小林化工株式会社が福井県から行政処分を受ける。

業務停止命令：最大116日

業務改善命令

＜主な違反内容＞

- ・異物が混入している医薬品を製造した。
- ・正規の手順書とは別の内容の手順書（現場フロー）を用いて製造を行っていた。
- ・正規の手順で実施したように虚偽の記録を作成した。
- ・福井県の立入検査において虚偽の報告を行った。

背景③

令和3年3月3日

日医工株式会社が、富山県から**業務停止命令**の行政処分を受ける。

<主な違反内容>

- ・品質試験不適合品を承認書と異なる製造方法で適合品となるよう処理した。
- ・品質試験等における不適合の結果について、適切な措置を実施しなかった。

※日医工(株)のホームページ, 外部弁護士からの報告書より

背景④

令和3年3月25日

日本ジェネリック製薬協会から会員に向け、承認書と製造実態の整合性確認を要請する通知が発出される。

令和3年3月29日

この通知を受け、長生堂製薬株式会社が社内調査を開始

長生堂製薬株式会社に対する 行政処分までの経緯

経緯①

令和3年5月19日

同社が実施した社内調査により、以下の不備が見つかり、徳島県に報告があった。

<不備内容>

製造後市場に流通している製品について経年変化を見る「安定性モニタリング検査」で基準を逸脱していたにもかかわらず、製造販売業者への報告や回収などの必要な措置がとられていない製品が複数存在している。

5月24日 長生堂製薬が自主回収に着手

不適切な取扱いの報告があった品目数：31品目（受託品を含む）

長生堂製薬として、8品目を自主回収

経緯②

令和3年5月24日から6月11日, 15日

薬機法第69条第1項に基づき, 同社が製造する医薬品全品目について徹底的な調査を実施。

健康被害に繋がるような不適切な事項はなかったが, 延べ574品目調査した結果, 233品目で不備を認めた。

	本社工場	第二工場	川内工場	合計
検査品目数	236	271	67	574
不備品目数	144	64	25	233

- ・承認書と異なる製造等を行っていた品目: **44品目** (うち4品目は工場間で重複)
- ・記録上の誤記載など, 軽微な不備が認められた品目: 189品目

主な違反内容①

- 製造現場で正式な手続きを踏まずに製造方法を変更していた。
- 正規の手順で実施したように記録を偽造していた。

主な違反内容②

- 安定性モニタリングの結果，承認規格を逸脱しているが，自社で定めた手順に基づき処理せず，回収等の必要な措置も講じなかった

主な違反内容③

- 安定性モニタリングの結果の不備を報告すべき責任者に報告していなかった。
 - 管理者から報告があったにもかかわらず、経営者が対応しなかった。
- 会社の組織体制が機能していなかった。

違反内容（製造販売業者）

違反内容	適用条項
同社製造所で実施した安定性モニタリングの結果が規格を逸脱していると知りながら、回収や同社製造所に対する必要な措置等を講じなかったこと。また、品質保証責任者は、総括製造販売責任者に必要な報告をしなかったこと。	法第18条第1項の規定に基づく規則第92条第1号及び第2号 GQP省令第8条第3号、第10条第2項及び第11条
総括製造販売責任者に対して品質に関する重要な情報を意図的に与えず、品質保証部門等を適切に管理監督させなかったこと。	法第18条第1項の規定に基づく規則第92条第5号及び第6号 GQP省令第3条第1号及び第4条第2項第1号
同社製造所で製造する同社が製造販売する医薬品について、承認書と製造実態等が異なるにもかかわらず、承認事項の変更等に係る承認取得又は届出の必要な薬事手続を行わなかったこと。	法第14条第15項及び第16項
添加物の分量が承認事項と異なる医薬品を販売したこと。	法第56条第3号

違反内容(本社工場①)

違反内容	適用条項
<p>同社製造所で製造する製品について、承認書と異なる製造方法による製造を行ったこと。</p> <p>また、虚偽の製造指図書、製造記録、出納記録及び試験記録書を作成し、製造管理の結果を適切に品質部門に報告しなかったこと。</p> <p>さらに、製造手順等について、製品の品質に大きな影響を及ぼすおそれのある変更時に必要な変更管理を行わず、必要なバリデーションも適切に実施しなかったこと。</p> <p>製造手順等からの逸脱が生じた場合の内容を記録せず、逸脱による製品の品質への影響も評価せず、所要の措置を講じなかったこと。</p>	<p>法第18条第3項に基づく規則第96条 GMP省令第3条第2項、第10条第3号、第4号、第6号及び第10号、第11条第1項第4号、第13条第1項第1号、第14条第1項並びに第15条</p>
<p>安定性モニタリングの結果、承認規格を逸脱しているが、所要の措置を講じなかったこと。</p> <p>また、このことについて医薬品製造管理者から意見申述されているにもかかわらず、製造業者は当該意見を尊重しなかったこと。</p>	<p>法第18条第4項 GMP省令第5条第1項第4号、第5条第2項、第15条</p>

違反内容(本社工場②)

違反内容	適用条項
医薬品製造管理者は、安定性モニタリングの試験結果処理不備を認識していたにもかかわらず、その製造所に勤務する従業者を適切に監督せず、必要な注意を怠ったこと。	法第17条第8項で準用する法第8条第1項 GMP省令第5条第1項第1号
添加物の分量が承認事項と異なる医薬品を製造したこと。	法第56条第3号

違反内容(第二工場①)

違反内容	適用条項
<p>同社製造所で製造する製品について、承認書と異なる製造方法による製造を行ったこと。</p> <p>また、虚偽の製造指図書、製造記録、出納記録及び試験記録書を作成し、製造管理の結果を適切に品質部門に報告しなかったこと。</p> <p>さらに、製造手順等について、製品の品質に大きな影響を及ぼすおそれのある変更時に必要な変更管理を行わず、必要なバリデーションも適切に実施しなかったこと。</p> <p>製造手順等からの逸脱が生じた場合の内容を記録せず、逸脱による製品の品質への影響も評価せず、所要の措置を講じなかったこと。</p>	<p>法第18条第3項に基づく規則第96条 GMP省令第3条第2項、第10条第3号、第4号、第6号及び第10号、第11条第1項第4号、第13条第1項第1号、第14条第1項並びに第15条</p>
<p>安定性モニタリングの結果、承認規格を逸脱しているが、自社で定めた手順に基づき処理をしなかったほか、所要の措置を講じなかったこと。</p> <p>また、このことについて医薬品製造管理者から意見申述されているにもかかわらず、製造業者は当該意見を尊重しなかったこと。</p>	<p>法第18条第4項 GMP省令第5条第1項第4号、第5条第2項、第11条第1項第8号及び第9号並びに15条</p>

違反内容(第二工場②)

違反内容	適用条項
医薬品製造管理者は、安定性モニタリングの試験結果処理不備を認識していたにもかかわらず、その製造所に勤務する従業者を適切に監督せず、必要な注意を怠ったこと。	法第17条第8項で準用する法第8条第1項 GMP省令第5条第1項第1号

違反内容(川内工場)

違反内容	適用条項
<p>同社製造所で製造する製品について、承認書と異なる製造方法による製造を行ったこと。</p> <p>また、虚偽の製造指図書、製造記録を作成し、製造管理の結果を適切に品質部門に報告しなかったこと。また、必要なバリデーションも適切に実施しなかったこと。</p>	<p>法第18条第3項に基づく規則第96条 GMP省令第3条第2項、 第10条第3号、第4号 及び第10号、 第13条第1項第1号</p>
<p>承認書の製造方法と異なる製造を行っていることについて、医薬品製造管理者から意見申述されているにもかかわらず、製造業者は当該意見を尊重しなかったこと。</p>	<p>法第18条第4項 GMP省令第5条第2項</p>

経緯③

令和3年10月11日 行政処分を実施

(1) 業務停止命令 (法第75条第1項)

① 第一種及び第二種医薬品製造販売業

31日間 (10/12～11/11)

② 本社工場

31日間 (10/12～11/11)

③ 本社第二工場

29日間 (10/12～11/9)

④ 川内工場

18日間 (10/12～10/29)

除外業務あり(安全対策業務等)
除外品目(14)あり

(2) 業務改善命令

(法第72条第1項, 第2項, 第72条の2の2, 第72条の4第1項)

主な業務改善命令の内容

- ①違反事項の**原因究明**及び**改善**を含め、**関連法令を遵守**するよう対応すること。
- ②再度の法令違反を起こさぬよう、薬事に関する業務に責任を有する役員は、果たすべき責任について十分自覚し、**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。

業務改善命令の内容②の個別事項

- 今回の行政処分の原因となった違反行為について、責任役員を含めた**各責任者の責任を明確に**すること。
- **医薬品製造管理者**並びに製造部門及び品質部門の**長**が製造部門及び品質部門を**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。
- **製造販売業者**として製造業者の製造部門及び品質部門の業務を**適切に監督**するとともに、製品の製造管理及び品質管理並びに製造販売後安全管理が**適切に行われる体制**とすること。

業務改善命令の内容②の個別事項

- 責任役員及び各責任者に関して以下のとおりとすること。
 - (ア) 責任役員の権限及び分掌する業務を明確にし、社内で周知すること。
 - (イ) 総括製造販売責任者に品質管理を行わせるために必要な権限を付与し明らかにした上で、総括製造販売責任者が法第17条第4項及び規則第87条に規定する総括製造販売責任者の業務及び義務を確実に遂行・履行できる体制を整備すること。
 - (ウ) 医薬品製造管理者に製造管理及び品質管理を行わせるために必要な権限を付与し明らかにした上で、医薬品製造管理者が法第17条第9項及び規則第89条に規定する医薬品製造管理者の業務及び義務を確実に遂行・履行できる体制を整備すること。

業務改善命令の内容②の個別事項

- 医薬品の製造方法，試験検査方法その他の医薬品の品質に影響を与えるおそれのある事項の**変更に関する情報の収集**，製造業者としての当該情報の製造販売業者に対する**連絡**及び製造販売業者としての医薬品について承認された事項の一部を変更するために**必要な手続をそれぞれ適切に行う体制を整備**すること。

業務改善命令の内容②の個別事項

- 責任役員を含めた役職員が関連法令及び社内規程を遵守して意思決定及び業務遂行を行っているかどうか確認し、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。

業務改善命令の内容②の個別事項

- 責任役員を含めた関連業務を担う**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。
- **法令遵守を優先する企業風土を醸成するための**方策、**実効性のある内部通報制度の整備**を含めた業務の適正を確保するための体制、業務記録を適切に作成、管理及び保存する体制その他必要な**法令遵守体制を整備**すること。

改善計画の提出期限

「改善命令の内容」を踏まえ、

令和3年11月11日までに

是正措置及び再発防止策に係る改善計画を
策定し、徳島県保健福祉部薬務課に提出する
こと。