

「後発医薬品の品質確保」に向けた 日本ジェネリック製薬協会の取り組み

福岡県ジェネリック医薬品使用促進協議会

2021年3月

日本ジェネリック製薬協会

- ① 従来からの取り組み（品質に対する信頼性の確保）
- ② 協会会員会社における製造管理、品質管理の徹底の不備に起因した品質問題に対する協会の取り組みについて
- ③ (参考)「改正薬事法と係る事例等の経緯」
- ④ (参考)「小林化工(株)による睡眠導入剤混入事案概要」

- 良質で廉価な医薬品の安定的な供給を通じて、医療の質の向上、医療費の適正化等に貢献するジェネリック医薬品企業を主体とする業界団体

設立： S40年（1965年）設立

基本方針： 良質で廉価な医薬品の安定的な供給
ジェネリック医薬品の使用促進
ジェネリック医薬品の普及に資する提言

会員： ジェネリック医薬品の製造販売を行う39社

ジェネリックで拓く、医療の未来。

➤ 正会員39社で日本のジェネリック医薬品を幅広くカバー

正会員39社

岩城製薬(株)、大蔵製薬(株)、大原薬品工業(株)、キョーリンリメディオ(株)、共和クリティケア(株)、共和薬品工業(株)、コアイセイ(株)、皇漢堂製薬(株)、寿製薬(株)、沢井製薬(株)、サンド(株)、(株)サンファーマ、ジェイドルフ製薬(株)、全星薬品工業(株)、大興製薬(株)、ダイト(株)、高田製薬(株)、武田テバ薬品(株)、辰巳化学(株)、長生堂製薬(株)、鶴原製薬(株)、テイカ製薬(株)、トーアエイヨー(株)、同仁医薬化工(株)、東洋カプセル(株)、東和薬品(株)、ナガセ医薬品(株)、日医工(株)、日新製薬(株)、日東メディック(株)、ニプロ(株)、日本ジェネリック(株)、(株)日本点眼薬研究所、日本薬品工業(株)、(株)ビオメディクス、光製薬(株)、富士製薬工業(株)、マイラン製薬(株)、(株)陽進堂

賛助会員11社

伊藤忠ケミカルフロンティア(株)、(株)菊水製作所、協和発酵バイオ(株)、コア商事(株)、澁谷工業(株)、住商ファーマインターナショナル(株)、(株)パウレック、(株)畑鐵工所、(株)パーマケム・アジア、フロイント産業(株)、(株)ミューチュアル

システム会員4社

アルフレッサ・ファーマ(株)、シオノケミカル(株)、東洋製薬化成(株)、メディサ新薬(株)

日本ジェネリック製薬協会 組織図

日本ジェネリック製薬協会では16の常設委員会及び2つの非常設委員会の委員会活動を通じてジェネリック医薬品の普及に努めています。



①従来からの取り組み (品質に対する信頼性の確保)

GMP（製造管理、品質管理）と GQP（品質保証）

GMP

製造業許可（構造設備要件）

GMP適合性調査（GMPソフト、GMPハード）

原則1：人為的な誤りを最小限にすること

原則2：医薬品の汚染及び品質低下を防止すること

原則3：高い品質を保証するシステムを設計すること

GQP

品質管理に必要な業務

- ✓ 品質標準書に関する手順書の作成
- ✓ 品質管理業務に関する手順書の作成

市場への出荷の管理、適正な製造管理及び品質管理の確保、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、教育訓練、医薬品の貯蔵等の管理、文書及び記録の管理

- ✓ 安全管理統括部門その他の品質管理業務に係る部門又は責任者との相互の連携
- ✓ その他、品質管理業務を適正かつ円滑に実施するために必要な業務

GMP（製造管理、品質管理）と GQP（品質保証）

製造販売業者

総括製造
販売責任者

市場

GQP

品質保証体制

製造業者

製造部門

製造管理者

品質部門

GMP

安全管理
責任者

連携・協力

品質保証
責任者

指揮・監督

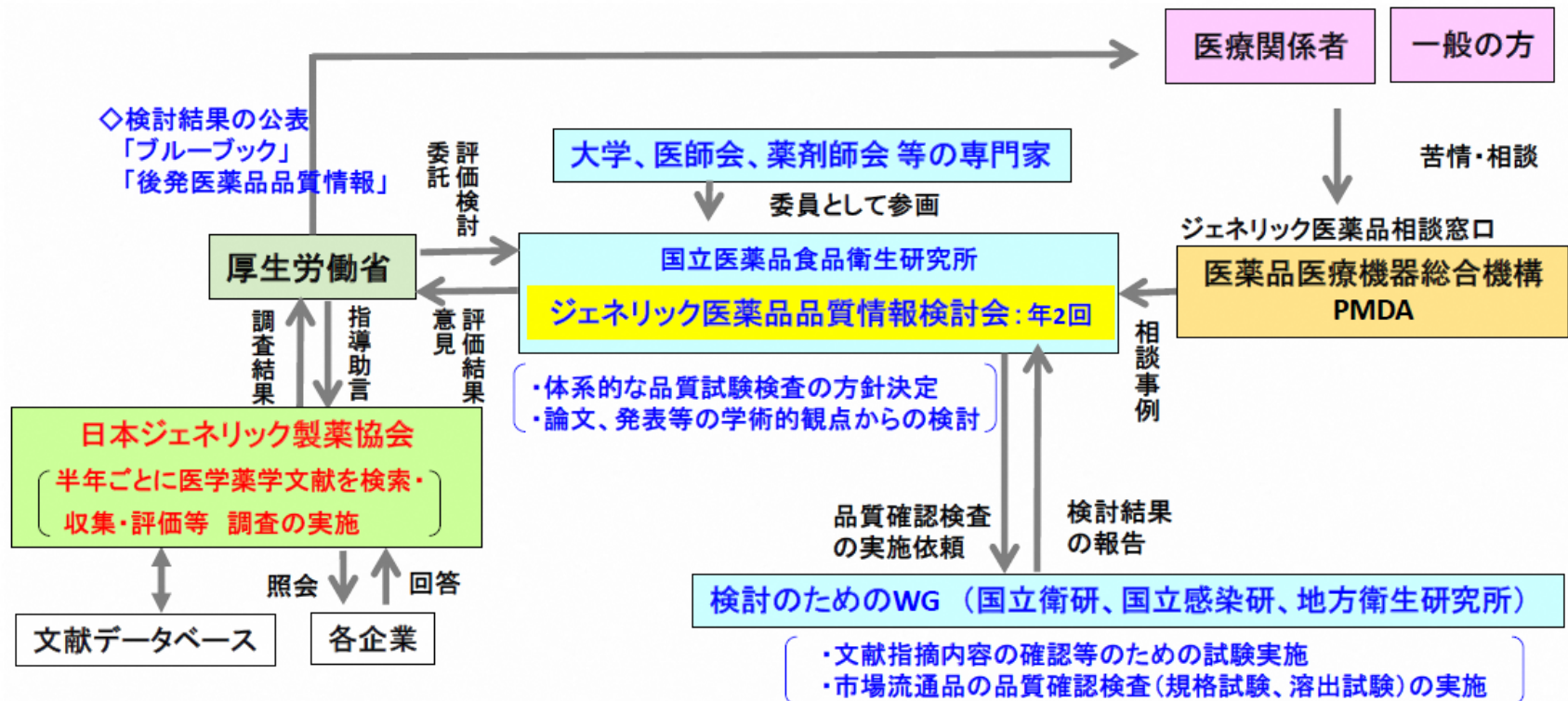
報告

報告

指揮・監督

ジェネリック医薬品品質情報検討会 (国の文献調査への協力)

- 医学・薬学文献を調査し、厚生労働省へ報告
- 当協会ホームページで調査結果を公表
(<http://system.jga.gr.jp/literature/>)



②協会会員会社における製造管理、品質管理の徹底の不備に起因した品質問題に対する協会の取り組みについて

12月11日	会長通知：「【緊急】医薬品の製造管理、品質管理の一層の徹底について」を会員会社に通知
12月28日	会長通知「【緊急】医薬品の製造管理、品質管理の一層の徹底等に関する会員各社の取組みの報告のお願いについて」を会員会社に通知
1月26日 27日	「総括製造販売責任者会議」実施 ・製造販売承認書通りに製造されているか」の自主的な確認の実施について ・品質関連問題に関するアンケートの実施（1月中）
1月29日	「会員会社における製造管理、品質管理の徹底の不備に起因した品質問題への対応」を公表
2月9日	小林化工（株）に対して除名処分

品質に起因する問題に対する協会の取り組み①

GE薬協会発第61号
令和2年12月11日

会員各位

日本ジェネリック製薬協会
会長 澤井 光郎〔公印省略〕

【緊急】医薬品の製造管理、品質管理の一層の徹底について

平素は協会運営に関しご協力をいただき厚く御礼申し上げます。

さて、会員会社において、イトラコナゾール錠の製造過程で通常の臨床用量を大きく超える睡眠導入剤のリルマザホン塩酸塩水和物を誤って混入する事案が発生いたしました。当該製品を服用された患者様には重篤な健康被害が発現したと報告されています。また患者様、医療機関様、保険薬局様、流通関係者様、行政当局の皆様にも多大なご迷惑をおかけする事態となっております。

本事案は、医薬品の信頼を大きく揺るがすものであり、当該会社のみならず、私たちは、協会全体に関わる極めて重大な問題と受け止める必要があり、今後このような状況を二度と発生させないようにするとともに、患者様をはじめとした関係者の皆様の信頼回復に協会全体で努める必要があります。

医薬品は患者様の疾病治療等のために使用されるものであり、場合によっては生命に直接関わるものであること、不適正な製造管理、品質管理である場合には保健衛生上重大な危害の発生につながるという医薬品の製造販売又は製造する者にとって大変重要な事項であることを、会員各社のトップ、幹部職員、総括製造販売責任者、品質管理責任者だけでなく、一人一人がしっかりと認識して各業務に従事する必要があります。

このような事態を踏まえ、会員会社においては、製造販売又は製造する医薬品について、適正な製造管理及び品質管理の徹底をお願いします。さらに、会員各社の各製造施設において、極めて基本的な事項である原薬投入時における品目の取り違い防止の方策が確実にとられているか、早急な確認をお願い致します。

上記の確認に併せて、医薬品の適正な製造管理及び品質管理の必要性、コンプライアンスの徹底について作業員への教育訓練も今一度徹底するようお願い致します。

また、以上につきましては、現場に任せるのではなく、各社のトップが先頭に立って進めていただきますようお願いいたします。

最後に、会員各社におかれましては、製造販売又は製造を行う医薬品の品質確保には、なお一層 万全な体制で対応していただくよう改めてお願い申し上げます。

以上

緊急会長通知

令和2年12月11日 GE薬協会発第61号

- ・ 医薬品を製造販売するということの重みを認識すること。適正な製造管理、品質管理の徹底を行うこと
- ・ 会社のトップから現場までしっかり認識すること
- ・ 取り違え防止方策が確実に取られているかを早急に確認すること
- ・ 適正な製造管理・品質管理の必要性、コンプライアンスの徹底に関する教育訓練を徹底すること



薬生監麻発 1211 第 1 号
令和 2 年 12 月 11 日

日本ジェネリック製薬協会 会長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長



医薬品の適切な製造管理等の徹底について

今般、小林化工株式会社で製造販売し、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。

記

- 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。

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・
麻薬対策課長通知

令和2年12月11日 薬生監麻発1211第1号

・「医薬品の適切な製造管理等の徹底について」を会員各社に周知

品質に起因する問題に対する協会の取り組み③

GE 薬協会発第 65 号
令和 2 年 12 月 28 日

会員各位

日本ジェネリック製薬協会
会長 澤井 光郎[公印省略]

【緊急】医薬品の製造管理、品質管理の一層の徹底等に関する
会員各社の取組みの報告のお願いについて

平素は協会運営に関しご協力をいただき厚く御礼申し上げます。

さて、会員会社において、イトラコナゾール錠の製造過程で通常の臨床用量を大きく超える睡眠導入剤のリルマザホン塩酸塩水和物を誤って混入する事案が発生したことを受け、会長通知「【緊急】医薬品の製造管理、品質管理の一層の徹底について（令和 2 年 12 月 11 日 GE 薬協会発第 61 号）」を発出し、会員各社の製造管理、品質管理及びコンプライアンスの徹底についてお願いしたところでした。また、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長からも、当協会会長あてに「医薬品の適切な製造管理等の徹底について（令和 2 年 12 月 11 日 薬生監麻発 1211 第 1 号）」により、会員会社に対して、製造管理等の徹底について指示がありました。さらに、日本医師会、日本薬剤師会等の関係団体や関係学会から製造管理、品質管理の徹底、ジェネリック医薬品に対する信頼の回復等への取組みが強く求められています。

ついては、上記の通知を受けて会員各社の取組み等に関する以下の点について、令和 3 年 1 月 8 日までに当協会あてにご報告いただくようお願いいたします。

（ご報告いただく事項）

- 1 通知発出後に、取った対応（いつ、誰に対して、どのような対応をしたのか具体的にご報告下さい。）
- 2 今後、取り組む予定の対応（いつまでに、誰に対して、どのような対応を予定しているのか具体的にご報告下さい。）

なお、回答は別添の様式より、当協会あてにメール (generic@jga.gr.jp) にてお願いいたします。いただいたご報告につきましては、理事会、他の会員各社、行政当局及び関係団体にもご報告させていただくこともありますので、あらかじめお含みおき下さい。

また、本年 12 月 25 日に開催された日本製薬団体連合会主催の「医薬品の適切な製造管理等の徹底について」の周知のための緊急説明会において、厚生労働省監視指導・麻薬対策課の江野室長から田中監視指導・麻薬対策課長のメッセージとして言及がありましたように、「経営層の姿勢」も厳しく問われております。上記の会長通知でも現場に任せるのではなく、会社のトップが先頭に立って進めていただくことを切にお願いさせていただきます。そして、いま一度、この趣旨の重要性をご理解いただき、ご対応いただきますようお願いいたします。

最後に、会員各社におかれましては、製造販売又は製造を行う医薬品の品質確保には、なお一層 万全な体制で対応していただくよう改めてお願い申し上げます。

以上

緊急会長通知

令和 2 年 12 月 28 日 GE 薬協会発第 65 号

- ・ 先の緊急会長通知に関して、会員各社の取組み等について報告を求める
- ・ 各社のトップが先頭に立って取り組むこと
- ・ **本年 1 月 15 日までに全社(40社)から回答**
- ・ 取組みについて、各社取り組んでいるものの会員間での濃淡がある⇒内容を踏まえ議論を継続中

■ 総括製造販売責任者会議の開催

(目的) 小林化工の事案等、昨今の品質に起因する諸問題等について情報共有や対策にする議論を行う。

(対象) 日本ジェネリック製薬協会会員会社(40社)の全総括製造販売責任者

(開催日・場所) 令和3年1月26日及び27日 (WEB会議形式)

(議事)

- 1 会長挨拶
- 2 昨今のジェネリック医薬品の品質に起因する諸問題等について
 - ・ 総括製造販売責任者会議の開催に至った経緯について
 - ・ 会員各社の取り組みについて
 - ・ 総括製造販売責任者としての取り組みについて
 - ・ 過去の経験から学ぶこと

(会議の議論でのポイント(抜粋))

- 令和2年12月28日付け会長通知により報告された会員各社の取り組みを全体で共有し、各社の取り組みの確認と最適な方法の検討及び調整等を検討。
- 一連の事案を受けて、総括製造販売責任者としてこれまでやってきたこと、今後もやるべきことの共有等を行う。
- 承認書との齟齬が多数発生している企業があったことを踏まえ、**会員全社で自主的に総点検を行うこととし（令和3年1月19日理事会決定事項）、その点検のための統一的方法（チェックリストの策定）等を議論し新たに作成へ**
- 過去の事案等から学べること（陥りやすい点や対応等）を共有
- **製造現場や経営層への意識改革等の働きかけについて議論**
- **協会や各社の取り組みをどう「見える化」すべきかについて議論**
- 当分の間、品質に起因する諸問題等の議論を行うため、**本会議は継続して開催へ**

■ 会員各社への実態把握のためのアンケートを実施

- 医薬品企業としての信頼性確保に対する認識や取り組み状況を確認し、課題を抽出して具体的な対策に結びつけることを目的とする。
- アンケートは製造販売業者及び製造業者としての両面から、企業文化や安定供給に関する内容を、**役員、管理職及び非管理職あて**に実施している。
- 本年1月26日（火）が回答期限。現在分析中。

■ 原薬の取違えを防止するための取り組みについて、品質委員会で検討へ

■ 日本ジェネリック製薬協会としての「取り組みの見える化」

- HPや講演等でその取り組みを発信していく
- 令和3年1月29日 協会HP上に「当協会会員会社における製造管理、品質管理の徹底の不備に起因した品質問題に対する当協会の対応について」を公表（公表前に記者レク実施）
- 全国都道府県の後発医薬品安心使用促進協議会等において本事案に関する協会の取り組みを説明(2/2東京都、2/25広島県、3/2奈良県他)

(参考)

- 協会会員会社における本事案への取り組みをHP上に掲載（東和薬品、高田製薬、沢井製薬）

③参考

改正薬事法と係る事例等の経緯

改正薬事法以降の流れ①

		<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売業の明確化（委受託全面解禁） ・製造販売承認書の詳細記載・三役の設置の義務化
2002年2月 (平成14年)	改正薬事法公布	
2005年2月 (平成17年)	【薬食審発第0210001号】「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する方針について」	
2005年4月	改正薬事法施行	
2015年5月 (平成27年)	化学及血清療法研究所(化血研)において血液製剤が虚偽の製造記録を別途作成していることが発覚。厚労省より業務停止命令	
2016年1月 (平成28年)	【薬生審査発0119第1号】「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について」	
	【業務連絡】医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検に関する質疑応答集（Q&A）について	
2016年6月	医薬品の製造販売承認書と製造実態に関する一斉点検の結果（事後届出が必要な相違は479社22,297品目(全体の69%)）	

改正薬事法以降の流れ②

2016年6月 (平成28年)	<p>【薬生審査発0601第3号】 医薬品の製造販売承認書に即した製造等の徹底について</p>
2017年6月 (平成29年)	<p>【薬生発0626第3号】医薬品の製造販売業者における三役の適切な業務実施について</p> <p>山本化学工業において原薬製造過程で、MF登録されていない溶媒や、中国製アセトアミノフェンを混入した事実が発覚。和歌山県より業務停止命令</p>
2019年12月 (令和元年)	<p>協和発酵バイオにおいて医薬品製造販売承認書と異なる製造方法で医薬品の製造を行ったため、山口県より業務停止命令</p> <p>原薬製造業者の業務停止に伴う対応について</p> <p>改正薬機法公布 責任役員の選任、総括製造販売責任者の要件</p>
2021年8月 (令和3年)	改正薬機法施行予定

④参考

小林化工(株)による睡眠導入剤混入事案概要

小林化工(株)による睡眠導入剤混入事案概要(1)

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。2月8日時点で、239人から健康被害※の報告

※ 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。

〈参考〉会社概要

小林化工株式会社(福井県あわら市)

(1) 設立	1961年(昭和36年)4月
(2) 医薬品売上高	370億円(令和元年度)
(3) 従業員数	796人(令和2年10月)
(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

小林化工(株)による睡眠導入剤混入事案概要(2)

違反実態等

- 今回の事案は、小林化工が医薬品の製造企業として当然に有すべき、法令遵守への意識の欠如が主たる原因であり、品質確保のための体制整備が不十分であったことにある。
- 具体的には、医薬品事業を統括すべき責任者が社内の監督を適切に行わない、品質管理部門が製造部門に対して適切な確認を行わないなどであり、これに加えて、経営層がこれら法令違反を把握していながら改善策を講じなかった点が最大の問題である。
- 上記の結果、睡眠誘導剤が混入した医薬品以外にも、①承認内容と異なる医薬品の製造、②二重帳簿の作成、③品質試験結果のねつ造、等の関係法令違反事項が、長年にわたり行われていたことが確認された。

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、役職員への教育、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、おって提出される業務改善計画の内容を踏まえ、検討する予定。(業務改善が完了しなければ出荷再開はできない。)

<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
同社より厚生労働省に連絡。同日夕刻、該当品（1ロット）のクラスⅠ回収※を発表
- 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 福井県が立入調査（無通告）を実施
- 12月11日 因果関係は不明ながら、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 因果関係は不明ながら、服用した患者（1名）の死亡が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
（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。）
- 12月24日 同社において製造された医薬品（20品目）について、適切な手順に従って試験を実施していなかったことが判明したとして、回収に着手（クラスⅡ）
- 1月8日 福井県から報告命令を発出
- 1月20日 小林化工が報告書を提出
- 1月27日 同社において製造された医薬品（26品目）について、参考品を再試験したところ承認規格に不適合であったロット、安定性試験で不適合となった製品等の回収に着手（クラスⅡ）
- 2月9日 福井県から小林化工に対し行政処分を実施（業務停止処分(116日)及び業務改善命令)

※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ず考えられない状況をいう。

小林化工(株)による睡眠導入剤混入事案再発防止策 (2月9日付で以下に関する通知を发出)

GMP調査体制の強化

- 都道府県等に対し、医薬品製造所への無通告立入検査の実施強化※により、不適切な製造実態等を把握するよう要請するとともに、国、PMDA、都道府県による合同査察や研修を行い、都道府県による調査の強化を図る。

※ ①無通告立入検査回数の増加、②無通告立入検査手法の質の向上、③製造品目数が多いジェネリック医薬品の製造所等、リスクの高い製造所への積極的な無通告立入検査の実施等

法令遵守体制の前倒し

- 事業者に対し、本年8月に施行する改正薬機法における法令順守体制の整備に係る改正規定について、改めて内容を周知するとともに、薬事に関する責任役員の設置、法令遵守体制の整備等について可能な限り前倒して実施するよう要請

劇薬を含めた原料管理の徹底

- 事業者に対し、GMP基準に基づき、劇薬を含めた原料管理の具体的な方法を示すことで、管理体制の是正を要請するとともに、GMP調査において指導を徹底する。