

小林化工・日医工事件から 薬事行政をどうみるか

神奈川県立保健福祉大学大学院
ヘルスイノベーション研究科 教授 坂巻 弘之



はじめに

小林化工や日医工が承認書と異なる製造手順を繰り返していた問題は、製薬業界全体への不信感を招くこととなった。医療現場では、健康被害の発生に加え、当該企業製品の出荷停止による医薬品供給の混乱にもつながった。本稿では、これらの事件の背景をみながら、医薬品産業の構造やジェネリック医薬品使用促進の今後についてもみていきたい。

小林化工・日医工問題の経緯

(1) 小林化工の事件

小林化工の事件は、2020年12月に同社の経口抗真菌薬を服用した患者において死亡者を含む意識喪失などの健康被害が報告されたことに端を発した。4月末までの調査では、当該抗真菌薬は344人に処方され、245人の健康被害、1人死亡、38人が運転中の意識消失等による事故を起こすなどの被害を生じさせた。

2021年に入ってから調査で、睡眠導入成分の混入が原因とされたが、単なる製造工程のミスではなく、本来承認された工程と異なる製造を行っていたことに加え、当該抗真菌薬を含む同社製品の7割超の薬品で虚偽の製造記録や承認外の手順書が作成されていたこと、試験結果の捏造は1970年代から行われていたことなども明らかとなった。2月9日には、福井県が医薬品医療機器等法（薬機法）に基づく116日間の業務停止命令と業務改善命令を出した。116日は、過去の製薬企業に対する業務停止命令としては最長となった。

さらに、単に製造工程の不祥事にとどまらず、4月15日には、研究開発部門での製造販売承認申請に際してのデータ捏造があったことも明らかになり、12品目の承認取り消しとともに新たな業務改善命令を受けることとなった。同社の根本的な企業不正体質が明らかとなったといえる。

社外有識者から構成される特別調査委員会報告書によれば、経営者は違法製造を把握していながら、品質より出荷（売上）を優先し、問題を放置どころか、問題指摘することを許さない企業風土があったとしている。現場の法令遵守の意識（コンプライアンス）軽視とともに企業ガバナンス（統治）の欠如が指摘されている。

(2) 日医工事件

日医工は、2020年から2021年にかけて合計75品目の製品について承認書に記載のない工程で製造を行っていたとして自主回収を行った。これらも単なる製造工程のミスではなく、承認外の手順で製造していただけでなく、品質試験が不適合な製品も適合品となるよう処理をしておき、これらの法令違反を経営陣が把握していたことも明らかとなった。

3月3日に、富山県が企業（薬機法の製造販売業）に対して24日間の業務停止、富山第一工場（同製造業）の32日間の業務停止処分を出した。4月5日に業務停止処分は明けたが、業務停止中の在庫消尽前に新たな出荷ができないことから、4月22日には、160品目あまりの製品が供給不足に陥る可能性を明らかにしている。

過去の製薬企業における品質問題や不正製造事例

小林化工、日医工両者ともジェネリック企業であり、2社の不祥事が続いたことでジェネリック業界特有の問題としてとらえる発言もみられた。しかし、品質問題や不正製造は、ジェネリックだけの問題とはいえない。2016年1月には、化学及血清療法研究所（化血研）が血液製剤を承認書と異なる方法で製造していたとして110日間の業務停止命令を受け、その後、解体も含む抜本的な組織の見直しを求められることになった。2018年7月に明治ホールディングスなどが出資する「KM バイオロジクス」が新たに設立され、主要事業を譲渡し、化血研は研究助成など専ら公益事業を行う組織となり、医薬品の製造販売からは撤退した。

その後も、承認書と製造実態に相違があるとして業務停止命令などの行政処分が行われた企業として、先発系企業でも、日本ビーシージー製造、

協和発酵バイオ等がある。また、化血研の不祥事発覚後、2016年1月に「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」が厚労省から発出され一斉点検が行われた。その結果、事後届け出が必要な相違は、479社22,297品目（全体の69%）もあったとされる。

問題の構造はなにか

これまでの経緯をみると、先発企業でも不正製造問題があったことをみると、製薬企業が不祥事を起こす構造的問題を内包しているように見える部分もある。しかしながら、今回の問題の背景には、①企業のコンプライアンス軽視と経営者のガバナンス欠如、②技術的問題としての隠ぺいを許した制度（査察体制）の問題、③共同開発の問題が指摘できる。

(1) コンプライアンス軽視とガバナンス欠如

不祥事の背景には、企業のコンプライアンスの軽視、経営者のガバナンスの欠如があった。医薬品製造業は、先発医薬品、ジェネリック医薬品問わず、GMP（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）に適合した工場でのみ製造が許可されており、厳格な製造及び品質管理のもとでの製造というコンプライアンスが求められる。一方、社員にコンプライアンス重視が徹底されていなかったことは、経営者のガバナンスが欠如していたということである。

2019年改正薬機法が成立、今年2021年8月に施行され、責任役員を選任、総括製造販売責任者の要件が明示されるなど、企業ガバナンスの強化が同法に盛り込まれた。しかし、これまでの事例をみると、利益至上主義がコンプライアンス軽視につながった可能性は否定できない。改正薬機法では、コンプライアンス違反に対する処罰は軽微なものと言わざるを得ない。ガバナンスを実効あるものとするためには、多額の罰金を課すことも必要と思われる。

小林化工にしても日医工にしても、社長は品質へのこだわりを口にしていたとされる。それらが「口先だけ」だったかはともかく、コンプライアンスを重視する社内文化や人事評価など経営の仕組みをいかに具体化するのかが重要である。今後は、企業統治の仕組みにも外部の目が入るような制度を作ることが必要で、医療現場の医師、歯科医師、薬剤師もそうした視点で企業評価を行い、製品採用の際の基準とすることも進めるべきである。

(2) 査察制度と隠ぺい体質

査察制度についても問題の存在が指摘されている。多くが事前通告のもとに査察が行われていること、査察官の人数や経験不足などがある。化血研事件等もあり、2016年1月以降には、製造業者に対して無通告での立ち入り検査を実施しており、日医工のケースも、この抜き打ち検査で発覚した。また、今年に入り、小林化工への行政処分を受け、厚労省は、無通告での検査を徹底・強化するよう、都道府県にあらためて要請した。

無通告での検査を徹底・強化は重要であるが、企業が意図的に不正を隠ぺいしようとするれば、専門家でも見抜けないともいわれる。こうした問題に対しては、業務管理プロセスに可能な限り人の介入を排し、ICT技術により製造工程の記録に対して記録改ざんができないようにし、ICT技術による製造記録の監査ができるシステムをすべての製薬企業が導入することが求められる。小林化工問題の調査報告書によれば、同社でも製造実行システム（MES）が導入されていたものの、多くの工程が手入力であったことから記録の改ざんが可能であったとされる。今後は、業務管理システムも外部監査のポイントにすべきといえる。

(3) 共同開発問題

共同開発問題は、今回の問題の原因ではないが、医療現場に混乱をもたらした要因として理解しておくべきと思われる。実際、小林化工に製造委託していた製造販売業者は10社にも及び、この中にはいわゆる先発系企業も含まれていた。

2005年の改正薬事法で製造販売承認制度が導入され、それまでの医薬品の製造承認から製造販売承認へ切り替わり、製品管理を販売責任の
(3面につづく)

(2 面からのつづき)

下で実施することになった。新たな制度での製造販売承認申請書においては、製剤の処方及び品質規格等に加え、原薬や製剤の製造所や製造方法、工程管理などを詳しく記載される事が求められた。

一方で、改正薬事法により製造の委受託が全面解禁されることになった。そのことによって、ジェネリック医薬品の共同開発と製造委受託が大きく広がった。小林化工事件でも明らかになったように、A 社製品とされるものが実際は甲社で製造されていたり、乙社が作成した製造販売承認のデータを、B 社、C 社、・・・が同じデータを利用して別屋号の製品として販売したりするということが行われるようになった。とりわけ先発系企業では、自社でジェネリックの製造設備を持たず製造委託が中心というところもある。その結果、医療現場では、ジェネリックの実際の製造元はどこなのかが見極めにくくなったことと、多くのジェネリック製品を安易に市場に出すことで製品数が増えたとの問題にもつながっている。

小林化工事件に戻れば、薬機法では製販業者が最終責任をとっているため、本来、製造委託元の責任も問われなくてはならない。自社製造していない企業は、そのことを医療現場に情報提供するとともに、委託先企業を外部からきちんと監査をすべき体制を構築すべきである。重大な GMP 違反による処分を受けた企業の製品については、一定期間、新規の薬価収載を認めるべきではないし、共同開発・委託企業についてもペナルティを課すべきと思われる。

ジェネリック普及と品質確保のための取り組み

今回の問題に対してジェネリック医薬品業界の構造的問題ととらえる向きもある。上述のように、これらは個別企業のガバナンスの問題であるが、ジェネリック医薬品の品質確保の取り組みについて紹介しておきたい。確かに、ジェネリックは「安かろう悪かろう」というイメージは残っていると見える。そこで品質面での信頼向上のため、ジェネリック普及策と併せてさまざまな品質確保策が講じられてきた。1998 年にはジェネリック医薬品の品質再評価が開

始され、その後、主なものとしても、2007 年の「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」、企業への品質管理・安全管理体制徹底の通知などが行われた。

2013 年 4 月には、厚生労働省は、それまでのジェネリック使用促進の取り組みを継続・発展する「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」を公表した。ロードマップでは新たな目標値として、ジェネリックが発売された市場においてジェネリックの数量シェアを 60%にすることが示された。その後、2017 年の「経済財政運営と改革の基本方針（骨太方針）」において、2020 年 9 月までに 80%とすることとなった。ロードマップでも、品質確保、安定供給、情報提供の徹底が求められ、毎年、企業、医療機関を対象に、問題発生や企業の取り組み状況のモニタリングが行われている。

国のジェネリック使用促進による量的拡大が行き過ぎの原因にあるとの意見もあるが、使用促進策に合わせて企業側の品質確保の取り組みも並行してきた。GMP 遵守はもとより、より高い品質の製品を供給するための技術開発や製造設備や新工場設置への投資を行ってきた企業も少なからずあると感じている。業界を代弁する立場ではないが、業界全体が、今回も事件を受けて、問題に対する「是正措置・予防措置」策定を含む品質確保の取り組みを開始しており、企業の取り組みを注視していきたい。

ジェネリック使用促進は継続的に取り組むべき課題

わが国の薬剤費は、医療費本体を上回る伸び率であり、医療費本体を薬剤費の伸びが上回る国も先進国では例外的である。一方で、がんをはじめこれまで治療法がなかった疾患に対する画期的治療も登場しているが高額となることも多い。社会保障の持続可能性を保つためには、薬剤費のコントロールはわが国において重要な課題であり、そのためにジェネリック医薬品の普及は継続して取り組むべき課題である。

今回の事件は、個別企業の問題とは言え、製薬企業が信頼を取り戻すためには、問題企業の撤退も含め、業界全体が襟を正すことが強く求められることは言うまでもない。