

平成28年10月4日

【照会先】

医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

課長 伊澤 知法 (内線2759)

課長補佐 江野 英夫 (内線2763)

(代表電話) 03(5253)1111

(直通電話) 03(3595)2436

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

課長 山田 雅信 (内線2733)

課長補佐 清原 宏真 (内線2746)

(代表電話) 03(5253)1111

(直通電話) 03(3595)2431

報道関係者各位

一般財団法人化学及血清療法研究所に対する報告命令等を行いました

厚生労働省では、9月6日及び7日に一般財団法人化学及血清療法研究所に無通告で立入検査を行い、その結果を精査した結果、エンセバック皮下注用(一般的名称:乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン)について、製造販売承認書の記載と一部異なる製造を行っていたことが確認されたため、本日付で、一般財団法人化学及血清療法研究所に対し、下記の報告命令等を行いましたので、お知らせします。

なお、当該報告命令等を行う契機となったエンセバック皮下注用については、製造販売承認書の内容と一部異なる製造を行っていたものの、最終製剤の品質及び安全性に対して影響を与えないことを確認しております。

記

(1) 医薬品医療機器法第69条第1項の規定に基づき、別紙1及び別紙2のとおり報告を命じました。

(2) 医薬品医療機器法第72条第2項の規定に基づき、改善命令を行うため、行政手続法第13条第1項第2号の規定に基づき、別紙3のとおり弁明の機会が付与として弁明通知書を発出しました。

(3) 遺伝子組換え生物の不適切な取扱いについて、別紙4のとおり指導を行いました。

別紙1～別紙4(PDF:144KB)

1. 報告命令対象者

名 称：一般財団法人化学及血清療法研究所
理 事 長：早川 堯夫
所 在 地：熊本県熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号
事 業 内 容：第一種医薬品製造販売業、医薬品製造業

2. 報告命令内容

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「法」という。）第 69 条第 1 項の規定により、別添 1 の事項について、平成 28 年 10 月 18 日までに厚生労働大臣宛て報告することを命ずる。

なお、本命令に基づく報告をせず、又は虚偽の報告をした場合は、法第 87 条第 13 号の規定により罰金に処せられることがある。

また、本命令に基づく報告については、公表する可能性があることを申し添える。

3. 報告命令を行う理由

今般、貴所が製造販売している下記製品について、平成 28 年 9 月 6 日及び 7 日の立入検査等において製造販売承認書の内容とは異なる製造を行っている実態が確認されたことは、貴所による医薬品の製造の品質管理に対する信頼をさらに損なう由々しき事態であり、本件に対するガバナンス上の問題点をその根本的な原因に遡って明らかにし、全容を解明するため。

記

エンセバック皮下注用

（一般的名称：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン）

貴所が製造販売しているエンセバック皮下注用（一般的名称：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン。以下「本件製品」という。）について、次の事項について調査し、結果を報告すること。

1. セル・バンク及びウイルス・バンクの作製において、製造販売承認書に記載された一部の病原体不活化処理工程を経ていない原材料を用いた製造（以下「本件行為」という。）が行われた経緯について、本件製品の開発の時点まで遡って調査し、その結果を報告すること。
2. 貴所内において本件行為が発覚又は認識されるに至った経緯及び認識後の貴所の対応に関して、文書、電子メール等の客観的証拠とともに時系列に沿った形で整理して報告すること。特に以下の各項目については当該報告の中で明らかにすること。
 - (1) 本件行為に関し、昨年9月（昨年9月1日付けで報告命令を発出し報告を求めた後、同9月18日に立入検査を行った）以降製造販売承認事項の一部変更承認（本年2月26日）までの間、
 - (ア) 本件行為に関し、担当者及び担当部署が認識して以降、どのような経緯を経て貴所として組織的に本件行為を認識するに至ったのか。
 - (イ) 貴所として組織的に本件行為を認識して以降、製造販売承認事項の一部変更承認申請が必要でないとならぬと誰がどの時点で判断したのか。
 - (2) 本件行為に関し、本年2月26日以降これまでの間、
 - (ア) 担当者及び担当部署がいつ再認識し、その後、どのような経緯を経て貴所として組織的に本件行為を認識するに至ったのか。
 - (イ) 貴所として組織的に本件行為を認識して以降、製造販売承認事項の一部変更承認申請が必要であることを誰がどの時点で認識したのか。
 - (ウ) 上記(1)の後、貴所内において組織的にどのような経緯をたどり、当該製造販売承認事項の一部変更承認申請について厚生労働省に相談するに至ったのか。
3. 本件行為についての、上記2.(1)及び(2)のそれぞれについて、役員（現役員に限らず本件製品の開発以降の全ての役員）の関与等を網羅的に調査し、報告すること（具体的には以下の各項目）。
 - (1) 各役員はいつ知ったのか。
 - (2) どの役員がいつどのような報告を受けたのか。
 - (3) どの役員がいつどのような責任においてどのような判断をしたのか。
 - (4) どの役員がいつどのような指示をしたのか。
 - (5) 各役員について貴所のコンプライアンス規定に反する行為はなかったのか。

以上の報告にあたっては、特に証拠の添付を求めている事項以外の事項についても、その報告の根拠となる資料を添付すること。

なお、貴所においては、長期にわたり組織的欺罔及び隠蔽を図っており、本来であるならば医薬品製造販売業許可の取消処分が相当との判断であったが、貴所が製造している血液製剤及びワクチンの中には、国民の健康確保や医療に不可欠なものが含まれていたこと、貴所自ら事業譲渡の交渉を行い、合意を目指す意思表示していたこと等を総合的に勘案し、平

成 28 年 1 月 8 日付け業務停止命令により、同年 1 月 18 日から同年 5 月 6 日までの過去最長の 110 日間にわたり第一種医薬品製造販売業の許可等に係る業務を停止するよう命じた。以上のような経緯にもかかわらず、今般法違反行為が依然として行われていることが明らかとなったことは由々しき事態である。貴所において、本報告命令を踏まえ、また過去の経緯も踏まえた迅速かつ誠実な対応がとられず、このような事態が続く場合には、医薬品製造販売業許可の取消処分に進展する可能性があること。

1. 報告命令対象者

名 称：一般財団法人化学及血清療法研究所
理 事 長：早川 堯夫
所 在 地：熊本県熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号
事 業 内 容：第一種医薬品製造販売業、医薬品製造業

2. 報告命令内容

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「法」という。）第 69 条第 1 項の規定により、別添 2 の事項について、平成 28 年 12 月 2 日までに厚生労働大臣宛て報告することを命ずる。

なお、本命令に基づく報告をせず、又は虚偽の報告をした場合は、法第 87 条第 13 号の規定により罰金に処せられることがある。

また、本命令に基づく報告については、公表する可能性があることを申し添える。

3. 報告命令を行う理由

貴所が製造販売しているエンセバック皮下注用（一般的名称：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン）について、本年 2 月 26 日付けで製造販売承認事項の一部変更が承認された後、同年 9 月 6 日及び 7 日の立入検査等において製造販売承認書の内容とは異なる製造を行っている実態が確認されたことは、貴所による医薬品の製造の品質管理に対する信頼をさらに損なう由々しき事態である。また、平成 27 年 9 月 1 日付け報告命令において求めた報告についても、未だ最終報告が行われていないことは大変遺憾な事態である。したがって、既に製造販売承認事項の一部変更について承認を受けた製品も含め貴所が製造販売及び製造を行う全ての製剤について、同様の問題がないかどうか確認する必要があるため。

貴所が製造販売及び製造している下記の各製品（以下「本件各製品」という。）について、次の事項について調査し、結果を報告すること。

1. 平成 28 年 10 月 4 日時点において、製造販売承認書の内容とは異なる製造を行っている事実（以下「承認書と製造実態の齟齬」という。）の有無について本件各製品を網羅的に調査し、調査の結果を報告すること。なお、調査における調査手法及び調査体制についても、併せて報告すること。
2. 1. において承認書と製造実態の齟齬が確認された場合、それぞれの製品ごとにその根本的な原因を分析し、報告すること。

以上の報告に当たっては、その報告の根拠となる資料を添付すること。

なお、貴所においては、長期にわたり組織的欺罔及び隠蔽を図っており、本来であるならば医薬品製造販売業許可の取消処分が相当との判断であったが、貴所が製造している血液製剤及びワクチンの中には、国民の健康確保や医療に不可欠なものが含まれていたこと、貴所自ら事業譲渡の交渉を行い、合意を目指す意思表示していたこと等を総合的に勘案し、平成 28 年 1 月 8 日付け業務停止命令により、同年 1 月 18 日から同年 5 月 6 日までの過去最長の 110 日間にわたり第一種医薬品製造販売業の許可等に係る業務を停止するよう命じた。以上のような経緯にもかかわらず、今般法違反行為が依然として行われていることが明らかとなったことは由々しき事態である。貴所において、本報告命令を踏まえ、また過去の経緯も踏まえた迅速かつ誠実な対応がとられず、このような事態が続く場合には、医薬品製造販売業許可の取消処分に進展する可能性があること。

記

乾燥濃縮人活性化プロテイン C
乾燥スルホ化人免疫グロブリン
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン
乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子
乾燥濃縮人血液凝固第 IX 因子
乾燥濃縮人アンチトロンビン III
人免疫グロブリン
生体組織接着剤
ヒスタミン加人免疫グロブリン（乾燥）
トロンビン
人血清アルブミン
抗 HBs 人免疫グロブリン（抗 HBs 抗体）

抗破傷風人免疫グロブリン（破傷風抗毒素）
インフルエンザHAワクチン
沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン
組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン（H5N1株）
乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン（プロトタイプ）
沈降インフルエンザワクチン（H5N1株）
乾燥細胞培養痘そうワクチン
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド
沈降破傷風トキソイド
乾燥はぶ抗毒素
乾燥まむし抗毒素
乾燥ガスえそウマ抗毒素
乾燥ジフテリアウマ抗毒素
乾燥ボツリヌスウマ抗毒素
乾燥ボツリヌスウマ抗毒素（E型）
ペントスタチン
メカセルミン（遺伝子組換え）

1. 被通知者

名 称：一般財団法人化学及血清療法研究所
理 事 長：早川 堯夫
所 在 地：熊本県熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号
事 業 内 容：第一種医薬品製造販売業、医薬品製造業

2. 違反事実

エンセバック皮下注用（一般的名称：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン）について、セル・バンク及びウイルス・バンクの作製において、製造販売承認書に記載された一部の病原体不活化処理工程を経ていない原材料を使用し、かつ、これにより生物由来原料基準に適合しないおそれのある製品を製造したこと。（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「法」という。）第 56 条第 3 号及び第 68 条の 20 違反）

3. 予定される処分の内容

別添 3 参照（第一種医薬品製造販売業及び医薬品製造業の許可に係る製造販売業務及び製造業務に対する改善命令（法第 72 条第 2 項））

4. その他

「3. 予定される処分の内容」を踏まえ、同（1）から（3）までについての是正措置及び再発防止策に係る改善計画を策定して、本命令発出後 1 か月以内に、厚生労働省に提出すること。また、同（1）については、本命令発出後 2 週間以内に、承認書と製造実態の齟齬を解消するための製造販売承認事項の一部変更に係る承認申請を行い、その対応状況を含めた是正措置の内容を改善計画に盛り込むこと。

なお、策定した改善計画に則り、所要の組織体制及び運営体制の構築を進めるに際しては、厚生労働省と十分な連絡・相談を行うこと。

おって、本命令に基づく業務改善計画については、公表する可能性があることを申し添える。

また、貴所においては、長期にわたり組織的欺罔及び隠蔽を図っており、本来であるならば医薬品製造販売業許可の取消処分が相当との判断であったが、貴所が製造している血液製剤及びワクチンの中には、国民の健康確保や医療に不可欠なものが含まれていたこと、貴所自ら事業譲渡の交渉を行い、合意を目指す意思を表明していたこと等を総合的に勘案し、平成 28 年 1 月 8 日付け業務停止命令により、同年 1 月 18 日から同年 5 月 6 日までの過去最長の 110 日間にわたり第一種医薬品製造販売業の許可等に係る業務を停止するよう命じた。以上のような経緯にもかかわらず、今般法違反行為が依然として行われていることが明らかとなったことは由々しき事態である。貴所において、本改善命令を踏まえ、また過去の経緯も踏まえた迅速かつ誠実な対応がとられず、このような事態が続く場合には、医薬品製造販売業許可の取消処分に進展する可能性があること。

貴所に対しては、平成 28 年 1 月 8 日付け業務停止命令により、同年 1 月 18 日から同年 5 月 6 日までの間第一種医薬品製造販売業の許可等に係る業務を停止するよう命ずるとともに、医薬品の製造販売承認書（以下「承認書」という。）と製造実態の齟齬を解消するために一斉点検を求めた。これを受け、貴所は、製剤毎に、承認書と製造実態の齟齬の全てについての一部変更申請を行ったことを前提として、同年 5 月 31 日までにエンセバック皮下注用（以下「本件製品」という。）を含む全ての製品について承認書と製造実態の齟齬を解消する製造販売承認事項の一部変更承認を取得した。

それにもかかわらず、同年 9 月 6 日及び 7 日に実施した立入検査等の結果、本件製品について、別紙 3「2. 違反事実」に示した違反行為が依然として行われていることが明らかとなったことは、医薬品の品質、有効性及び安全性の確保等を通じて保健衛生の向上を図るといふ法の目的に照らして由々しき事態であり、医薬品の製造に係る製造管理及び品質管理を法令に則り適切に確保するための組織体制及び運営体制が、貴所において機能しているとは評価できない。

以上により、法第 72 条第 2 項の規定に基づき、以下の改善を命ずる。

- (1) 本件製品については、貴所に対して、平成 27 年 9 月 1 日付け報告命令により、承認書と製造実態の齟齬が生じている事項を報告するよう求めた他、貴所に対するその後の指導においても網羅的な調査及び報告を求めた上で、承認書と製造実態の齟齬を解消するための本件製品に係る製造販売承認事項の一部変更を平成 28 年 2 月 26 日付けで承認した。

それにもかかわらず、本件製品に関して、製造販売承認事項の一部変更承認後、新たに承認書と製造実態の齟齬が確認されたことは由々しき事態であるため、平成 28 年 10 月 4 日付け報告命令において求めている調査を進めるとともに、平成 28 年 10 月 4 日時点で判明している本件製品に係る承認書と製造実態の齟齬について、組織として確認した上で、早急に解消すること。

- (2) 承認書と製造実態の齟齬を再発させないために、医薬品の製造に係る製造管理及び品質管理を法令に則り適切、かつ、実効的に確保する組織体制及び運営体制を構築すること。なお、以下の点の改善を確実に図ること。

- ① 承認書と製造実態の齟齬等、製品の品質に影響を与えるおそれのある重大な事案が確認された場合における、貴所内の連絡体制、責任の所在、役員及び医薬品総括製造販売責任者等の責任者の関与等を明らかにし、役員の指示の下、所要の措置を決定し、適切な資源の確保や必要な法令上の手続等を迅速かつ的確に進めることができる組織体制及び運営体制を構築すること。また、役員の関与により、医薬品総括製造販売責任者等の責任者が法令の規定により求められている業務を適正に遂行できる組織体制及び運営体制を構築すること。
- ② 製造方法の変更等、製品の品質に影響を与えるおそれがある重要な承認内容の変更の実施に関する薬事部門とその他関係部署との連携のあり方を明らかにし、変更内容について適切に評価を行う組織体制及び運営体制を構築すること。

特に薬事部門に関しては、平成 28 年 9 月 6 日及び 7 日に実施した立入検査においても本件製品に係る薬事部門の関わり方が不明確であったことから、その職責を明らかにするとともに、体制強化等により適切に法令上の手続を進めることができる組織体制及び運営体制を構築すること。

③ 上記①及び②において指摘した事項を踏まえ、役員を含む全職員に対し、継続的に法令遵守等の教育訓練を実施すること。特に、薬事部門及びその他関係部署に対しては、その業務の遂行に必要な事項にかかる教育訓練を実施すること。

(3) 平成 28 年 10 月 4 日付けの報告命令への対応の過程において明らかとなった事項を含め本事案に係る根本的な原因の究明を行い、再発防止のために所要の措置を講ずること。

1. 嚴重注意対象者

名 称：一般財団法人化学及血清療法研究所
理 事 長：早川 堯夫
所 在 地：熊本県熊本市北区大窪一丁目 6 番 1 号
事 業 内 容：第一種医薬品製造販売業、医薬品製造業

2. 嚴重注意内容

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号。以下「カルタヘナ法」という。）に基づく遺伝子組換え生物等の使用等において、不適切な対応があったため、ここに嚴重に注意する。

今後、貴所より平成 28 年 9 月 5 日付けで提出された文書に記載された再発防止策を徹底し、再びこのようなことが生じることのないよう、十分に注意されたい。

3. 嚴重注意を行う理由

遺伝子組換え大腸菌及び酵母（以下「組換え体」という。）を使用する施設の配管について、厚生労働省への確認申請資料と異なる配管材質を使用していたこと、組換え体が付着している可能性のある部品の洗浄水の配管が、不活化設備を経由しない移送タンクにつながっていたことが確認された。これらはカルタヘナ法の遵守の観点から不適切であるため、貴所に対して、再発防止のための措置を徹底するよう文書による嚴重注意を行う。

4. その他

上記施設で使用している組換え体は病原性がない。また、移送タンク内は恒常的に強アルカリ性に保たれた環境であり、調査においても当該組換え体は検出されなかった。このため、本件に関して、生物多様性への影響はないと考えられる。