

平成19年4月23日  
医薬食品局

信越化学工業株式会社直江津工場の爆発火災事故による  
一部医薬品添加物の出荷停止に対応するための緊急措置について（案）

1. 問題の所在

(1) 信越化学工業株式会社直江津工場の爆発火災事故

- ① 信越化学工業株式会社（以下「信越化学」という。）の直江津工場のメチルセルロース製造部門で、平成19年3月20日、爆発火災事故が発生した。この事故によって、同部門で製造していたメチルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの5つの医薬品添加物について、信越化学での製造が、4月23日現在、停止されている。信越化学によると、安全対策工事案の関係官庁了解、近隣住民の御理解を経てから工場の整備開始となり、できれば5月末の製造再開、6月中旬の出荷を目指しているものの、未だその見通しを確約できる状況ではないとの由。
- ② 信越化学によると、これら5つの添加物は、同社が国内シェアのほとんどを占めており、国際的に見ても、メチルセルロース及びヒプロメロースが50%程度、ヒプロメロースフタル酸エステルが90%程度、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートはほぼ100%を同社が占めているとの由。  
また、医薬品製造販売業者によると、これら5つの添加物について、海外の製造業者からの入手を検討したが、入手は困難との由。
- ③ 従って、信越化学の製造・出荷が再開されない限り、これら5つの添加物を使うものとして承認された医薬品製剤（以下「通常製剤」という。）については、その製造・出荷が困難な状況にある。

(2) これらの添加物の代わりに同様の機能を有する添加物を使用した医薬品製剤（以下「代替製剤」という。）を製造・出荷するためには、製造販売業者における処方検討や安定性・溶出性等の検討や承認事項一部変更承認申請の提出等に半年から1年程度を要するほか、厚生労働省や独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）における審査に一定の時間が必要である。

(3) 他方、製造販売業者における医薬品の在庫は、2ヶ月程度のものも多いことなどから、信越化学による添加物出荷停止が長引く場合、医療の場に提供でき

ない医薬品がでてくるおそれがある。

- (4) なお、厚生労働省としては、信越化学に対し、早期の製造・出荷の再開に向けて最大限の努力を行うよう要請している。

## 2. 緊急措置の必要性とその基本的な考え方

- (1) 事故によって当該添加物が入手できない、在庫が切れてしまう医薬品がある、また、薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第9項に基づく一部変更承認申請を行った上で代替製剤を製造・出荷するにはいとまがないという状況に鑑み、医療の混乱を招かないよう、医療現場に必要な医薬品を継続して提供することは必要不可欠であることから、本件事故に対し、緊急的な措置を講じることがやむを得ないものと考えられる。

- (2) 具体的には、医療に必要な医薬品について、時間的、技術的に可能な範囲で代替製剤の製造・出荷を検討することとし、手続としては、代替製剤への切替えを薬事法第14条第10項の軽微変更届の対象とする。その際、軽微変更の範囲を定めた薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第47条第5号における「製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの」については、今回の措置が本件事故に対する緊急措置であることに鑑み、それぞれの医薬品ごとの医療上の必要性並びにその品質、有効性及び安全性がどの程度実質的に確保されているかを勘案し、各製造販売業者が適切に判断することとする。

なお、一般的には、有効成分との相互作用への配慮、溶出性の検討、安定性の経時的な検査等によって、代替製剤の品質、有効性及び安全性を一定程度確保することは可能であると考えられる。

- (3) 代替製剤の製造・出荷は、その趣旨に鑑み、必要最低限の期間とする。
- (4) 代替製剤の製造を出荷している期間においては、副作用情報の収集等の安全対策を入念に講じることとする。
- (5) 今回の措置については、厚生労働省、機構及び各製造販売業者のホームページ等を通じて、医療関係者はもちろん広く国民に必要な情報を逐次提供することとする。

## 3. 具体的な方策

### (1) 代替製剤の検討

- ① 代替製剤に用いる添加物については、既承認の他の医薬品に用いられている添加物の中から選定することとし、その量も既承認の範囲とすること。また、選定に当たっては、有効成分との化学的な相互作用等に配慮すること。
- ② 代替製剤については、溶出性を指標とした通常製剤との比較検討を行うと

ともに、それぞれのロットごとに、通常製剤の製品規格への適合を試験して、その出荷の適否を判断すること。なお、通常製剤の製品規格に適合しない項目があった場合には、添加物の変更に伴うものか否か、必要な検討を行うこと。

- ③ 代替製剤については、出荷後、保存サンプルをもとに、その安定性を経時的にチェックすること。

## (2) 代替製剤の製造及び出荷

- ① 代替製剤の製造・出荷は、必要最低限の期間とし、信越化学からの添加物の出荷が再開された場合には、速やかに通常製剤に切り替えること。
- ② 代替製剤の出荷に当たっては、緊急に代替の添加物を使用して製造した旨（使用した添加物の名称を含む。）を記載した文書を添付文書とともに製品に添付するなど、情報の確実な伝達を図ること。
- ③ 代替製剤を出荷している期間においては、副作用情報の収集等の安全対策を入念に講じること。
- ④ 通常製剤の出荷を再開した場合は、速やかに、代替製剤の市場在庫（いわゆる卸在庫）の回収を行うこと。

## (3) 情報の提供及び軽微変更届の提出

- ① 代替製剤の出荷開始、通常製剤の出荷再開及び代替製剤の回収終了については、各製造販売業者のホームページ等を通じて、広く情報を提供すること。また、代替製剤の検査結果及びその出荷を適当と判断した理由についても、各製造販売業者のホームページ等に公表すること。
- ② 軽微変更届は、薬事法施行規則第48条第2項により、「軽微な変更をした後30日以内」に提出することとされているが、本件については、出荷前に提出することとし、また、通常製剤の出荷を再開する場合も出荷前に軽微変更届を提出すること。さらに、代替製剤の回収着手及び終了についても報告すること。

## (4) 厚生労働省及び機構の役割

- ① 本緊急措置が適切に実施され、医療上必要な医薬品が適切に提供されるよう、必要な指導監督を行うこと。特に、代替製剤が出荷され、回収が終了するまでの期間においては、代替製剤に関する副作用報告に特段の注意を払うなど、その安全確保に努めること。
- ② 上記(3)②の届出及び報告について、機構のホームページ等でまとめて公表するなど、医療関係者はもちろん広く国民への情報提供を図ること。

## 軽微変更届関連条文

### 薬事法（抄）

（医薬品等の製造販売の承認）

#### 第十四条

- 9 第一項の承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするとき（当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。）は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。この場合においては、第二項から前項までの規定を準用する。
- 10 第一項の承認を受けた者は、前項の厚生労働省令で定める軽微な変更について、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない。

### 薬事法施行規則（抄）

（承認事項の軽微な変更の範囲）

第四十七条 法第十四条第九項に規定する厚生労働省令で定める軽微な変更は、次の各号に掲げる変更以外のものとする。

- 一 当該品目の本質、特性、性能及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- 二 規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- 三 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
- 四 用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除
- 五 前各号に掲げる変更のほか、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの

（軽微な変更の届出）

第四十八条 法第十四条第十項に規定する届出は、様式第二十四による届書（正副二通）を厚生労働大臣（令第八十条の規定により法第十四条第十項に規定する権限に属する事務を都道府県知事が行うこととされている場合にあつては、都道府県知事）に提出することによつて行うものとする。

- 2 前項の届出は、法第十四条第九項に規定する軽微な変更をした後三十日以内に行わなければならない。
- 3 厚生労働大臣が法第十四条の二第一項（法第十九条の二第五項及び第六項において準用する場合を含む。）の規定により機構に法第十四条の二第二項に規定する審査等を行わせることとした場合における第一項の規定の適用については、同項中「厚生労働大臣（令第八十条の規定により法第十四条第十項に規定する権限に属する事務を都道府県知事が行うこととされている場合にあつては、都道府県知事）」とあるのは、「機構」とする。

## 弊社直江津工場爆発火災事故概要

2007年4月20日

信越化学工業(株) 有機合成事業部  
広報部

1. 爆発事故発生箇所  
所在地：新潟県上越市頸城区西福島28-1 直江津工場セルロース誘導体製造部門（MC-II工場）
2. 発生時間：2007年3月20日16時25分 爆発、火災発生  
鎮火時間：2007年3月20日23時11分
3. 設備使用に関する命令：3月20日新潟県知事（高圧ガス保安法第39条）により、セルロース誘導体製造設備（MC-II、III、IV）の使用停止命令。及び同日上越市地域消防事務組合（消防法第12条の3）より、全部の危険物施設の使用停止命令発令。その後3月24日より逐次使用停止命令が解除され、3月27日にはセルロース誘導体関連の設備を除く、全ての施設の使用許可を得ました。4月20日現在セルロース誘導体製造設備は消防組合よりすべて使用停止命令が出ている他、新潟県警察より爆発現場であるMC-II工場には現場保全命令も出ています。  
（関係官庁は新潟県防災局消防課高圧ガス保安係、上越市地域消防事務組合、厚生労働省新潟労働局上越労働基準監督署、新潟県警察本部）
4. 負傷者の状況：爆発事故に関し負傷され病院に搬送された方は計17名、内11名の方はすでに退院され、現在6名の方が入院加療中です。
5. 発生原因：関係官庁による現場検分は概ね終了しておりますが、事情聴取は続いております。粉塵爆発の疑いが強い状況ですが、事故原因の特定はまだなされておりません。弊社としましては、粉塵爆発が事故原因と想定し、安全対策工事案を作成しております。
6. 生産に影響を受ける製品：下記に掲げる医薬用セルロース全製品  
メチルセルロース、ヒプロメロース（TC-5含む）、ヒプロメロースフタル酸エステル、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートの医薬品添加剤5品種。
7. 生産再開の目標：原因追及を行いつつ、安全対策案の監督官庁のご了解、地元近隣住民のご理解を得た上での工事開始となります。上記医薬用セルロース製品の生産再開を5月末、供給再開を6月中旬とそれぞれ目標に定め、関係者一丸となり準備中です。製品別の供給再開可能時期につきましては、ご連絡できる状況になり次第、お知らせ致します。

以上

日薬連発第238号

平成19年4月20日

厚生労働省

医薬食品局長 高橋 直人 殿

日本製薬団体連合会会長

森田 清



### 医薬用セルロース添加物対策について

医薬品の安定供給については、平素より種々ご指導を賜り、御礼申し上げます。

さて先般、信越化学工業株式会社直江津工場において発生した爆発事故により、同社からのセルロース加工品の出荷が停止しております。申し上げるまでもなく、同社が供給してきたメチルセルロース、L-HPC等のセルロース加工品は、フィルムコーティング等の製剤原料として、錠剤をはじめ多くの内服剤等に利用されています。

また、同社の供給シェアは、国内需要の大半を占めるとともに、海外でのシェアも世界の相当部分を占めると聞いております。このため、同じ原料について同社以外に供給源を求めることは實際上困難であります。さらに、同社の在庫もないと伝えられておりますが、製薬各社の在庫量も短期間分に過ぎない状況であります。

業界といたしましては同社に速やかな生産の復旧を要請しているところでありますが、かかる緊急事態に鑑み当面の措置として、製造販売業各社の責任において下記の基本的な考え方及び対応方針により、患者の皆様へのご迷惑を出来る限り回避するために医薬品の供給を継続したいと考えておりますので、至急ご検討くださるようお願い申し上げます。

### 記

#### 1. 基本的な考え方

- (1) 医薬品は国民の保健衛生を支える重要な柱であり、緊急事態にあっても供給を継続する。
- (2) 製薬企業としての対応には、技術的・時間的に一定の限界があるが、品質、有効性及び安全性の確保に最善の努力を払う。

## 2. 対応方針

### (1) 代替添加物の検討

- (ア) 既承認の添加物であること
- (イ) 既承認の範囲内の分量であること
- (ウ) 有効成分との理化学的相互作用、溶出等に配慮し、具体的な添加物とその分量を設定する。

### (2) 代替製品の品質確認

- (ア) 溶出試験等の承認規格及び試験方法に合致することを確認する。添加物を変えたことにより、規格及び試験方法に軽微な変更がある場合はその旨を記録する。
- (イ) 安定性については経過を観察し、その結果に基づき適切に対応する。

### (3) 情報の開示

代替製品の出荷開始及び通常製品の供給再開の状況並びに代替製品に使用した代替添加物の名称及び製造番号ごとの試験結果については自社のホームページ等に公開するなど一般に情報を開示する。

### (4) 情報の収集

代替製品を流通させている期間においては、安全性情報等について入念に収集を行う。

### (5) 代替製品の製造

必要最小限度とし、代替製品については、信越化学工業株式会社から添加物の供給が再開された段階で、通常製品に切替える。

### (6) 行政への報告

代替製品を出荷する前に厚生労働省に報告する。また、通常製品の供給を再開した場合には、その旨を厚生労働省に報告する。

## [参考資料]

### 1. 爆発事故の概要

別紙1

### 2. 添加物の用途および信越化学工業株式会社のシェア並びに代替の可能性

別紙2

## 別紙 1

### 爆発事故の概要

#### 1. 事故発生状況

- (1) 発生場所：所在地：新潟県上越市頸城区西福島 28-1  
信越化学工業株式会社直江津工場（面積：約 56 万㎡、従業員約 1000 名、主な生産品目：各種セルロース誘導体、シリコン樹脂、合成石英など）の敷地内北東部にある、メチルセルロース製造部門（MC・II 工場、延べ床面積 6,134 ㎡、高さ 19m(4 階建て)、稼動開始 1976 年 9 月)
- (2) 発生時間・鎮火時間：3 月 20 日 16 時 25 分～3 月 20 日 23 時 11 分
- (3) 負傷者の状況：合計：17 名（重体 2 名、重傷 4 名、軽傷 11 名）
- (4) 近隣の被害状況：人身被害 軽症 1（足首捻挫）物損被害 15 軒（ガラス破損など）
- (5) 発生原因：特定されていない。
- (6) 発生工場の生産品目：メチルセルロース（MC・II 工場の生産能力 6,300 t / 直江津工場全体 22,000 t）、用途 建材、医薬の添加剤

#### 2. 復旧状況

- (1) 3 月 24 日：爆発火災事故発生以降、直江津工場内の設備はその使用を停止していたが、事故発生後のセルロース製造設備以外の設備については、安全確認を行い、消防当局の指導とともに使用許可が得られた。あわせて、設備再開について地元の理解も得、操業開始準備に入った。
- (2) 3 月 25 日 午前 9 時：セルロース製造部門を除く各部門は逐次操業を開始した。
- (3) 3 月 30 日：関係当局による爆発事故の原因究明に向けた実況検分および関係者への聞き取り調査が行われている。事故原因は特定に至っていない。事故現場は依然として当局の厳重な管理下にあるが、当局の許可を得て、事故現場周辺の一部の清掃作業を始めた。
- (4) 4 月 10 日：直江津・セルロース製造工場に対しては全て「使用停止命令」が出ている。爆発現場の MC・II 工場についても「現場保全命令」が出ている。各工場の現場検分は概ね終了し、工場関係者が MC・II 工場以外の各工場の設備外観から損傷状況の確認及び清掃作業等を行っている。また、原因究明を急ぎつつ、既に各工場の復旧に向けて、安全対策工事を含めて必要工事期間の算定作業を実施中である。  
損傷の少ない L-HPC 工場及び、HPMCP/信越 AQOAT 工場は、関係当局の許可を得、かつ近隣住民の方々の理解を得た後に、安全対策工事を行う予定。  
TC 工場、各メトローズ (MC) 工場については、機器の損傷の度合いに応じた早期の操業再開策を取るべく、損傷度合いの確認及び復旧計画を更に進めている。
- (5) 4 月 11 日：L-HPC 工場、HP/AQOAT 工場等の復旧および TC-5 工場の移設により、生産再開の目標を 5 月末と定め、6 月中旬の供給開始を想定した。尚、本目標については、安全対策工事に対する監督官庁の許可、近隣住民の方々のご理解、工事着手、完成検査等それぞれが予定通りに進行したらという前提がある。

(注) 信越化学工業株式会社ホームページの情報を要約した。ただし、「2.復旧状況(5)」は、同社から聴取した内容に基づいて記載。

記載内容については、同社の確認を得た。



## 別紙 2

### 添加物の用途および信越化学工業株式会社のシェア並びに代替の可能性

#### 1. 添加物の用途および信越化学工業株式会社のシェア

局方	添加剤名	使用される主剤形	占有率		他社(海外を含め)の入手状況
			国内	世界	
局方	ヒプロメロース	錠剤のフィルムコート基剤、固形剤のバインダー	ほぼ 100%	約 50%	困難
局方	メチルセルロース	固形剤のバインダー、液剤の増粘剤			
局方	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	固形剤の崩壊剤		ほぼ 100%	不可
局方	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	固形剤の腸溶性基剤		約 90%	
薬添規	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサシネート	固形剤の水系腸溶性基剤		ほぼ 100%	

(注) 信越化学工業株式会社の製品カタログ及び同社から聴取した内容に基づいて記載。

記載内容については同社の確認を得た。

固形剤は錠剤、顆粒剤、細粒剤およびカプセル剤など固形剤全般を示す。

#### 2. 代替の可能性

##### (1) 代替処方への検討

局方	添加剤名	代替処方として可能性のある添加剤
局方	ヒプロメロース	HPC(ヒドロキシプロピルセルロース)
局方	メチルセルロース	HPC、天然多糖類(アラビアガム、キサンタンガム等)
局方	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	カルメロースカルシウム(カルボキシメチルセルロースカルシウム)、CMC-Na(カルボキシメチルセルロースナトリウム)、クロスバインドン(架橋型ポリビニルピロリドン)
局方	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	メタクリル酸コポリマー-LD、乾燥メタクリル酸コポリマー-LD、メタクリル酸コポリマー-L、メタクリル酸コポリマー-S、カルボキシメチルエチルセルロース
薬添規	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサシネート	メタクリル酸コポリマー-LD、乾燥メタクリル酸コポリマー-LD、メタクリル酸コポリマー-L、メタクリル酸コポリマー-S、カルボキシメチルエチルセルロース

##### (2) 代替添加物の検討

(ア) 既承認の添加物であること

(イ) 既承認の範囲内の分量であること

(ウ) 有効成分との理化学的相互作用、溶出等に配慮し、具体的な添加物とその分量を設定する。

##### (3) 代替製品の品質確認

(ア) 溶出試験等の承認規格及び試験方法に合致することを確認する。添加物を変えたことにより、規格及び試験方法に軽微な変更がある場合はその旨を記録する。

(イ) 安定性については経過を観察し、その結果に基づき適切に対応する。

平成19年4月23日  
医薬食品局審査管理課

信越化学工業株式会社直江津工場における爆発事故及び稼働停止に伴う  
医薬品の製造・供給への影響に関する調査について

1. 調査の概要

信越化学工業株式会社直江津工場における爆発事故及び稼働停止に伴う医薬品原料の供給停止に関して、製剤の在庫切れが見込まれる医薬品について、販売名、入手不可の添加物、当該添加物の在庫切れ見込み、製剤の製造が必要となる時期の見込み等について、4月11日付で日本製薬団体連合会に対して調査を依頼した。

2. 調査結果

4月16日までに、約160社より回答があった。

3. 緊急性を要する品目

4～6月に製剤の製造が必要と回答されたいわゆる先発品の数は、およそ次のとおり。

4月： 数品目（約50品目）

5月：約10品目（約150品目）

6月：約40品目（約200品目）

（注）カッコ内は、いわゆる後発品、一般用医薬品を含めた数