

2021年12月28日

共和薬品工業株式会社 御中

特別調査委員会

## 調査報告書（概要版）

第1	調査の方法	2
第2	発見された法令違反等の概要	2
1.	医薬品 a への滑沢剤の使用	2
2.	承認書に関する不備	7
3.	作業マニュアルとの相違	18
4.	安定性試験に関する不備	22
5.	違反行為の法的評価	27
第3	法令違反等が発生した背景及び原因等	28
1.	承認書との相違	28
2.	作業マニュアルとの相違	30
3.	安定性試験に関する不備	34
4.	その他全般的事項	35
第4	改善に向けた提言	36
1.	責任役員及び責任者による監督体制	36
2.	企業風土の醸成	37
3.	薬事手続対応の強化	38
4.	製剤開発・技術移管の強化	39
5.	生産計画の適正化	39
6.	GMP 管理の徹底	40
7.	従業員の育成	42
8.	内部通報制度の実効性の確保	42

## 第1 調査の方法

共和薬品工業では、2021年5月11日の経営会議において、医薬品aについて、承認書に記載のないステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として使用している旨が報告され、これを契機として、代表取締役社長である角田氏の指示のもと、社内調査委員会が設置され、事実関係の調査が行われた。

また、同社では、「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）及び日本ジェネリック製薬協会の2021年3月25日付「ジェネリック医薬品の信頼性確保に関する対応について」（GE薬協会発第25号）による承認書と製造実態の整合性確認の要請を受け、承認書と、製品標準書、手順書及び製造記録の整合性の点検（以下「JGA整合性点検」という。）が行われている。

加えて、同社では、2021年4月16日に公表された小林化工株式会社の調査委員会による調査結果報告書（以下「小林化工調査報告書」という。）の内容を踏まえ、共和薬品工業において同様の不備がないかを確認するため、角田氏の指示のもと、同年5月17日から、手順書と製造実態の整合性の点検（以下「製造実態整合性点検」という。）が継続的に行われている。

これらの社内調査により、三田工場における複数の製造品目について、承認書又は手順書と製造実態の齟齬が確認されたことから、共和薬品工業は、自社から独立した立場から公正な調査を行うため、2021年11月1日付で、外部の有識者3名（堀尾貴将（森・濱田松本法律事務所 弁護士、社外取締役）、菱谷博次（薬事コンサルタント）及び長江晴男（元日本製薬団体連合会品質委員長））による調査委員会（以下「特別調査委員会」という。）を立ち上げ、上記の齟齬に関する事実関係及び発生原因の調査、並びにこれを踏まえた改善に関する提言を依頼した。

調査期間は、2021年11月1日から同年12月28日であり、本報告書の調査基準時点は、同年12月28日である。

## 第2 発見された法令違反等の概要

### 1. 医薬品aへの滑沢剤の使用

#### (1) 滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウムの使用

医薬品aの打錠工程において、2017年12月以降、外部滑沢装置を用いて、承認書に記載のない成分であるステアリン酸マグネシウムの外部滑沢が行われている。外部滑沢により錠剤に付着すると推定されるステアリン酸マグネシウムの分量は、100万錠スケール（標準仕込量85kg）において、約90g（質量比で約0.1%）である。

また、1998年に同剤について共和薬品工業が承認の承継を受けて以降、外部滑沢装置による外部滑沢が行われる以前は、承認書に記載のない成分であるステアリン酸マグネシウムを内部滑沢剤として使用して製造が行われていた。

## (2) 滑沢剤の使用に係る経緯

### (a) 承認の承継当初からの内部滑沢

医薬品 a は、古くは、承認取得者である X 社から、共和リサーチ（共和薬品工業の元子会社）が開発・製造を受託しており、1990年に作成された試作資料（承認取得前のもの）において、ステアリン酸マグネシウムが内部滑沢剤として使用されていた事実が確認されている。1998年に、共和薬品工業が X 社から医薬品 a の承認を承継した後も、当該製造方法が引き継がれており、当初より、三田工場において、ステアリン酸マグネシウムを内部滑沢剤として使用して製造を行っていたものと推察されるが、当時の製造記録等は存在せず、詳細は不明である。

ステアリン酸マグネシウムの内部滑沢剤としての使用については、承認の承継以降しばらくは製品標準書及び製造指図書に記載があったが、2000年頃、製品標準書及び製造指図書から削除された。これは、当時、製品標準書の様式の改訂に伴う見直しを行った際に、医薬品 a に承認書に記載のない成分が使用されていることについて、生産技術の担当であった A 氏が、工場長であった B 氏（故人）及び製造部生産管理課リーダーに相談したところ、承認書どおりに製造する必要があるとの判断のもとで、製品標準書及び製造指図書の変更が行われたものである。しかしながら、承認書どおりにステアリン酸マグネシウムを使用せずに製造を試みたところ、スティッキングの打錠障害が生じ、B 氏からの改善の指示の下、A 氏らにおいて何度か試作を行ったが、特に実生産スケールの製造においては、打錠障害の改善はできなかった。A 氏は、B 氏に対し、ステアリン酸マグネシウムを追加する一部変更承認を受けるか、無水乳糖の微粉末を除去する方法によるかしか方法がない旨の報告をしたところ、B 氏において、一部変更承認を受けることは困難であり（その理由は不明である）、無水乳糖の微粉末を除去する方法は収率が低下するためコスト的に困難であるとして、抜本的な改善は行われないうままとなった。

その後は、ステアリン酸マグネシウムの内部滑沢が継続されたが、製品標準書及び製造指図書に記載はないため、当該作業については、作業員の間において、口頭で伝達されることにより行われていた。

### (b) 外部滑沢の検討

2011年の終わりから2012年頃、ステアリン酸マグネシウムの内部滑沢をやめることを

目的として、当時、業界において導入され始めていた外部滑沢装置の導入についての検討が行われた。

外部滑沢の検討については、工場長であった C 氏の指示を受け、生産技術係の担当者であった D 氏において、医薬品 a の承認書に記載された滑沢剤であるタルクを外部滑沢する方法を検討するよう、同じく生産技術係の担当者であった E 氏に指示がされた。具体的な検討作業は、生産技術係の担当者及び打錠係の担当者が、外部滑沢装置のメーカーに出向いて試作をすることにより行われた。もっとも、タルクの外部滑沢では打錠障害を解消することは困難であり、その旨の報告が D 氏になされていた。

その後、医薬品 a 以外の製剤に使用することも踏まえ、2013 年から 2014 年ころに外部滑沢装置が購入されたが、医薬品 a に使用されることはなく、引き続き、ステアリン酸マグネシウムを内部滑沢する方法が継続されていた。

#### (c) 2016 年整合性点検

2016 年に厚生労働省の指示（「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」（平成 28 年 1 月 19 日薬生審査発 0119 第 1 号））に基づいて行われた整合性点検（以下「2016 年整合性点検」という。）において、医薬品 a の齟齬は挙げられず、薬事対応も行われなかった。

2016 年整合性点検の当時、医薬品 a にステアリン酸マグネシウムを内部滑沢している齟齬について、本社品質保証部の F 氏（現在は休職）が、薬事部課長であった G 氏及び薬事部の担当者であった H 氏に相談している。F 氏は、生産技術部から本社品質保証部に異動しており、生産技術部に在任中に、当該齟齬を認識していたものと考えられる。これを受け、G 氏は、薬事部部長であった H 氏（現在は退職）に相談したが、特段の対応は行われなかった。

#### (d) 外部滑沢の開始

2017 年 10 月頃、三田工場の作業員が、職場における人間関係の不满について、本社に出向き、本公司法務部の担当者であった I 氏（現在は退職）と面談した際に、医薬品 a にステアリン酸マグネシウムを内部滑沢していることを伝えている。その後、I 氏がどのように対応したかについての詳細は不明であるが、内部通報規程に従った事実関係の調査並びに是正措置及び再発防止措置は講じられていない。

ヒアリングによれば、2017 年 10 月頃、製造管理者であった J 氏は、生産本部長及び工場長であった B 氏に呼び出され、本部長室において、「ステアリン酸マグネシウムを外部滑沢で使いたい、認めてもらえるか」という話を受けたが、ステアリン酸マグネシウムは承認書に記載されていない成分であるとの認識の下、難しい旨返答したとのことである。

数日後、J氏は、再度B氏に呼び出され、総括製造販売責任者であるK氏に相談し、ステアリン酸マグネシウムの外部滑沢について了解を得た旨伝えられたとのことである。

また、ヒアリングによれば、2017年10月頃、B氏から、製造一部部長であったL氏に対し、内部通報があった旨が伝えられるとともに、ステアリン酸マグネシウムを外部滑沢する製造方法とするよう指示がなされたとのことである。L氏は、当時、他の製剤について外部滑沢を行っており、外部滑沢装置についてのバリデーションはできていたものの、医薬品aのバリデーション及び変更管理は行っていないことに問題意識を持ったが、B氏より、打錠障害を回避するためであれば外部滑沢は問題ないことについてK氏に確認をしておき、また、薬事手続を行っていると時間がかかるため、早急に外部滑沢を開始するよう指示がされたとのことである。

他方、ヒアリングによれば、K氏は、2017年に、B氏から、ステアリン酸マグネシウムを内部滑沢から外部滑沢する製造方法に変更することについての相談を受けたとは認識しておらず、承認書どおりにステアリン酸マグネシウムを使用しない製法にすることを検討しているため、当該製法の変更までの間、ステアリン酸マグネシウムの外部滑沢を継続したいという相談を受けたと認識しているとのことである。このような相談に対し、K氏は、ステアリン酸マグネシウムの外部滑沢は、打錠性を向上させるための臼杵への噴射であり、製品には付着しないか、安全性の高い成分がごく微量付着するに留まり、また、医薬品aの先発品においては、ステアリン酸マグネシウムが使用されていることから、健康被害が生じるおそれはないと考え、外部滑沢を行わない製造方法への変更が早期になされるとの認識の下、一時的に外部滑沢によることを許容したとのことである。

このように、関係者の認識に一部齟齬が認められるものの、内部通報を契機として、B氏において、製造管理者及び総括製造販売責任者とのコミュニケーションを経て、ステアリン酸マグネシウムを外部滑沢する製造方法への変更が主導されたものと認められる。

以上の経緯により、2017年12月、医薬品aへのステアリン酸マグネシウムの外部滑沢が開始された。外部滑沢の分量等については、生産技術部において、上記(b)において外部滑沢装置を導入する際の検討資料を参照して検討し、外部滑沢装置の操作手順については、他の製剤への外部滑沢のために作成した操作手順書を使用して製造が行われていた。その際、医薬品aへのステアリン酸マグネシウムの外部滑沢についてのバリデーション及び変更管理は行われていない。また、製造一部次長であったM氏の指示により、ステアリン酸マグネシウムの外部滑沢についての製造記録の作成は行われたが、正式なGMP上の記録としてではなく、製造部門の打錠係限りで作成され、工程管理室に保管されていた。なお、外部滑沢に使用するステアリン酸マグネシウムは、MESの管理上、「試作」の名目で払い出されていた。

#### (e) 承認書どおりの製造方法への変更の検討

上記(d)のとおり外部滑沢が開始されたが、当時、生産本部長及び工場長であった B 氏から生産技術部課長であった E 氏に対し、ステアリン酸マグネシウムを使用しない製造方法の検討についても指示がなされていた。

これを受け、無水乳糖のグレードを上げる等の検討が1年半程度継続され、ステアリン酸マグネシウムを使用しない製造方法でのバリデーションを実施した上で、バリデーションロットを含め4ロットを製造し、2019年12月から2020年1月に出荷を行った。しかしながら、多数(31件)の変色の苦情が発生したことから、当該製造方法によることは断念し、総括製造販売責任者である K 氏から生産本部長である C 氏への指示により、再度、外部滑沢による製造に戻された。

なお、変色の原因究明において、タルクに含まれる金属量が多いと変色が生じやすいことが判明したが、金属の含有量が少ないタルクを安定して調達することは困難であり、タルクのグレードを上げることによる改善も現実的ではなかったとのことである。

#### (f) 社内における問題提起及び当局への報告

2021年3月、SQA課の苦情処理担当者(上記(e)の変色の原因究明の際に外部滑沢の実施について認識していた)が、医薬品 a の変色に関する苦情処理報告書の原因欄の記載について、三田品質保証部部長であった N 氏に相談したことにより、N 氏において外部滑沢の事実を認識した。N 氏は、重大な不備であると考え、同年4月7日に信頼性保証本部副本部長である O 氏に報告し、これを受け、O 氏は、翌8日、総括製造販売責任者である K 氏に報告を行った。

その後、同年5月11日に開催された経営会議において、K 氏より、医薬品 a について、承認書に記載のないステアリン酸マグネシウムの外部滑沢を行っていること、時期等は明確でないものの、それ以前は内部滑沢を行っていたことが報告された。代表取締役社長である角田氏は、これらの事実について、同年5月6日に K 氏より医薬品 a の生産を中止するとの第一報を受けた上で、当該経営会議において詳細を認識し、内部滑沢を行っていたかどうかを含め、事実関係の調査を指示した。

また、同年5月13日、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医政局経済課に対し、医薬品 a について承認書に記載のないステアリン酸マグネシウムの外部滑沢を行っていることを報告し、翌14日、大阪府健康医療部生活衛生室薬務課に対して同内容を報告した。

### (3) 責任者の認識

上記(1)の事実に関する各責任者(以下、単に「責任者」と記載するものは、薬機法上の責任者を意味する。)の認識及び事実を認識した上での対応については、上記(2)記載のと

おりであるが、各責任者の認識時期をまとめると、以下のとおりである。

- 代表取締役社長である角田氏： 2021年5月
- 総括製造販売責任者であるK氏： 外部滑沢について2017年10月頃  
内部滑沢について2021年4月
- 品質保証責任者であるP氏： 2021年5月
- 安全管理責任者であるQ氏： 2021年5月
- 製造管理者であったC氏： 内部滑沢について2009年又は2010年  
外部滑沢について2019年4月
- 製造管理者であったJ氏： 2017年10月頃
- 製造管理者であったR氏： 2019年5月又は6月頃
- 製造管理者であるS氏： 2021年5月

## 2. 承認書に関する不備

上記1に記載の医薬品aを除き、承認書と製造手順又は試験手順（以下「製造手順等」という。）に相違（承認書に記載がないものを含む。）があることが確認された事項は、以下のとおりである。

これらの相違には、下記(1)に記載のとおり、変更管理が適切に行われていなかった品目（医薬品b、医薬品c、医薬品d及び医薬品e）が存在するが、これを除けば、共和薬品工業において、承認書に記載する必要があると認識していなかったもの（下記(2)）、及び、過去の承認書の記載整備時の記載漏れや誤記、軽微変更届の失念等、意図的でない変更漏れ、記載漏れ又は誤記によるもの（下記(3)）であり、承認書との相違を意図的に生じさせ又は放置していたものとは認められない。

また、過去の製品試験の結果において、これらの相違に起因する製品の品質への影響を示唆するものは認められていない。

### (1) 変更管理が適切に行われていなかったもの

#### (a) 変更管理が適切に行われていなかった品目

##### ① 医薬品b

同剤の造粒品の乾燥工程において、承認書では乾燥時間は12時間であり、必要に応じて3時間を限度として追加乾燥を実施することとされている。また、製品標準書及び手順書も、承認書どおりの乾燥時間とされている。しかしながら、実際の作業では、17時間から20時間の乾燥が行われており、製造記録については、承認書等の乾燥時間の範囲に収まるよう、12時間～15時間の間の乾燥時間が記録されている。

承認書等に規定された乾燥時間では、工程管理の乾燥減量値に適合しないため、より長時間の乾燥が行われていたものである。開始時期は不明であるが、作業員の間では、長年の間、20時間の乾燥を行うことが共通の認識となっていた。

2018年、手順書と実作業の相違について、製造一部次長であったM氏が認識し、その指示の下で相違の解消のための検討が行われ、17時間での乾燥が可能となったが、規定の時間内での乾燥をすることはできなかった。その後も、変更管理及び逸脱管理が行われることなく、17時間の乾燥が続けられてきた。

なお、本(1)の相違については、乾燥時間を17時間、追加乾燥を3時間としてバリデーションを行い、2021年9月29日、PMDAより、軽微変更届出による承認事項の変更が可能であるとの回答を受け、軽微変更届出（同年10月22日）を行っている。

## ② 医薬品 c

同剤の造粒工程における乾燥終了の排気温度は、承認書では45℃であり、乾燥減量値が管理値を超えた場合、追加の乾燥操作を排気温度47℃を限度として追加することとされている。また、製品標準書及び手順書も、承認書どおりの排気温度とされている。しかしながら、実際の作業では、排気温度60℃で乾燥が行われており、製造記録については、手順書に規定された排気温度を転記して行われており、承認書等の排気温度の範囲内とされている。

承認書等に規定された排気温度では、工程管理の乾燥減量値に適合しないため、より高い排気温度での乾燥が行われていたものである。開始時期は不明であるが、作業員の間では、長年の間、排気温度を60℃として乾燥を行うことが共通の認識となっていた。

2018年、手順書と実作業の相違について、製造一部次長であったM氏が認識し、その指示の下で相違の解消のための検討が行われたが、承認書に規定の排気温度での乾燥をすることはできなかった。

## ③ 医薬品 d

同剤の造粒工程において、結合液をスプレーしながら主薬混合品を散布して造粒する工程で、主薬混合品の散布が終了した時点で、結合液のスプレーを停止し、余った結合液を破棄している。これにより、結合液の成分であるプルランの使用量が、承認書に記載の0.375kgより、最大6.6g程度少なくなっている。

2016年頃から、機械への付着を抑制するために、乾燥気味に造粒するよう作業が行われていたことから、わずか（多くて300ml程度）に結合液が余ることがあり、これが廃棄されていた。手順書において、結合液がなくなったことを確認することとされているが、同剤の球形顆粒の製造は、その作業の性質上、作業員の感覚に頼る部分も多く、主薬混合品の散布と結合液のスプレーを終了する時点は標準化されずに、作業員任せとなっていたことにより、当該相違が生じていたものである。

また、同剤については、混合・造粒・乾燥工程及び中間層コーティング工程において、流動層造粒乾燥機で乾燥後に取り出し、製品温度が 30℃以下になるまで冷却することが承認書に規定されており、手順書上、放射温度計により温度を計測することとされているが、実際の作業では、温度計を使用せず、手の感覚で冷めていることを確認していた。製造記録については、30℃以下の数値が記録されている。

当該工程に専用の放射温度計が備えられておらず、他工程に備えられている温度計を借りて使用することができない場合に、温度計を使用しない対応が行われていたものである。

#### ④ 医薬品 c

同剤の整粒工程において、承認書では、造粒乾燥品をスクリーン径φ1.5mmで整粒すると規定されており、製品標準書及び手順書も当該スクリーン径でパワーミルによる整粒を行う旨規定されているが、実際の作業では、機械を使用せず、20メッシュ(0.841mm)の手篩を使用して造粒品の篩過を行っている。また、製造記録については、手順書に規定されたとおり、「1.5φヘリンボーン」を使用して製造した旨の記録がされている。

造粒乾燥品の粒子が細かく柔らかいため、機械を使用して整粒を行うと微粉化され、打錠障害のリスクがあると考えられたことから、同剤の製造を開始した2002年以降、作業員の共通の認識のもと、当該製造方法が行われていた。

#### (b) 責任者の認識

上記(a)の相違については、製造一課の顆粒系の作業員間の伝承により行われていたため、作業員及び当該作業を過去に行ったことがある者が認識していたほか、①及び②の相違については、上記のとおりM氏(当時製造一部次長、現製造一部部長)まで認識していた。

他方、製造記録から相違を発見することはできず、過去の点検等において検出されることはなかったため、責任役員、製造販売業者の三役及び製造管理者は、これらの相違について認識していなかった。

### (2) 承認書に記載する必要があると認識していなかったもの

#### (a) 主薬倍散

多くの品目(57品目)について主薬倍散を行っているが、主薬倍散の実施について承認書に記載されていない。

主薬倍散とは、有効成分の混合均一性を確保することを主な目的として、主薬原料と賦形薬原料（製造処方中で仕込量の多い D-マンニトール、乳糖水和物、トウモロコシデンプン等の添加剤が用いられることが多い。）を、あらかじめ混合して主薬を分散させる作業であり、特に、有効成分の含量比率が小さいことや、主薬の凝集性等の物理的特性により、混合均一性の確保に懸念のある製剤において実施されることが多い。

2005 年の薬事法改正の際に、承認書の製造方法の記載内容として、製造工程中の一連の操作手順のうち、品質の恒常性確保に必要な事項を適切に選択し記述することとされたが、主薬倍散について記載が必要であるかどうかは必ずしも明確ではなく、共和薬品工業においては、当時の他社における対応状況も踏まえ、製品標準書に倍散作業を詳細に記載し、GMP 上の管理を行うことで足りると判断し、主薬倍散について承認書の記載整備を行わなかった。

また、本(a)の主薬倍散は、手倍散（機械を使用しない倍散）又は粒子径に影響を与えない機械を使用する倍散であり、粒子径に影響を与える可能性のある機械を使用した倍散については、下記(5)のとおり、2016 年整合性点検において検出し、承認書の変更が行われており、2016 年整合性点検以降の承認品目についても、承認書に倍散の記載が行われている。

なお、本(a)の相違に関しては、医薬品 c について、2021 年 9 月 10 日、PMDA より、軽微変更届出による承認事項の変更が可能であるとの回答を受け、同年 10 月 8 日に軽微変更届出が行われている。

#### (b) 微量成分の質量

多くの品目（43 品目）について、承認書の成分及び分量又は本質欄に記載されている微量の色素や香料を添加しているが、承認書の製造方法欄における整粒品や混合品の合計質量の記載において、当該微量成分の質量を加えた質量として記載されていない（例えば、承認書の混合顆粒工程の製造方法の記載において、大要「整粒品『7.028kg』及び香料『6.72g』を混合し、ステアリン酸マグネシウム『56g』を入れ、混合する」とされた上で、次工程の打錠工程の製造方法の記載において、大要「前行程で製造した混合品『7.084kg』を打錠する」とされている。ここで、「7.084kg」は、整粒品「7.028kg」とステアリン酸マグネシウム「0.056kg」の合計であり、微量成分である香料の「0.00672kg」を加えた「7.09072kg」とはしていない。）。

微量成分の質量は、承認書の成分及び分量又は本質欄において、具体的な数値は記載されず、「適量」とのみ記載される。これを踏まえ、共和薬品工業においては、製品標準書に微量成分の質量を記載し、GMP 上の管理を行うことで足りると判断し、承認書における整粒品等の合計質量の記載では、微量成分を 0g と取扱い、その質量を加えた質量としての記載を行わなかった。

なお、本(b)の相違に関しては、医薬品 f について、2021 年 8 月 10 日、PMDA より、軽微変更届出による承認事項の変更が可能であるとの回答を受け、軽微変更届（同年 8 月 20 日）を行っている。

#### (c) 整粒工程における再造粒

複数の品目（8 品目）について、整粒工程において、造粒後に生じた微粉末を、溶媒を用いて再度造粒し、整粒品とする作業を行っているが、再造粒の実施について承認書に記載されていない。

再造粒は、例えば、医薬品 g において、造粒後に篩を通過した微粉末にエタノールを用いて再度造粒し、整粒品とする作業を行っている。同製剤は、微粉末の割合が仕込み質量に対して 1%以下になるまで再造粒を繰り返すことにより、製品としての含量が規格に適合するように製造設計されており、当該製造設計に対応して、手順書に規定した上で、上記の再造粒が行われている。

このような再造粒の実施について、共和薬品工業においては、以下の理由から、承認書に記載を要する事項ではないと判断していた。2005 年 3 月 23 日付で公表された「承認申請書記載例解説」において、「再加工や工程の延長については、既に承認書に記載されている事項との理解であり、あらためて追記を求めるものではない。しかし再処理は通常の工程とは明らかに異なっており、予め製造方法欄に記載しておかなければならない事項である。」とされている。また、2001 年 11 月 2 日付で公表された「原薬 GMP のガイドライン」において、「基準又は規格に適合しないものを含め中間体・原薬を工程に戻し、設定された製造工程の一部である結晶化段階又はその他の適切な化学的又は物理的操作（例えば、蒸留、濾過、クロマトグラフィー、粉碎等）を繰り返すことにより再加工することは、一般的には、許容される」ものとされている。共和薬品工業においては、上記の再造粒は、再加工の範疇であるとの認識のもと、承認書への記載をしていなかった。

#### (d) 錠剤印刷に関する印刷処理

##### ① 医薬品 h

同剤の製造において、コーティング液のスプレー及び乾燥の終了後、カルナウバロウを添加して艶出しの印刷処理を実施しているが、カルナバウロウは承認書に規定された成分ではなく、当該印刷処理について承認書に記載されていない。

当該印刷処理については、承認書の記載整備のための 2010 年 2 月 15 日付軽微変更届出において、製造方法欄に、「第四工程で製造した素錠を全自動糖衣フィルムコーティング装置“(225L)”に入れ、コーティング液をスプレーする。スプレー終了後、“30 分”乾燥し、乾燥終了後、カルナウバロウを『3.6g』添加し艶出しを行う」との記載が

されていた。しかしながら、その後に行われた 2011 年 4 月 5 日付一部変更申請において、「その他備考」欄に「当該品目は印刷錠であることから、記載整備の際に印刷下掛け操作『カルナバウロウを『3.6g』添加し艶出しを行う。』を記載したが、本来は記載を必要としないため削除する。当該誤記載を訂正するため一部変更承認申請を行う。」との記載をし、カルナバウロウの添加に関する記載が削除されている。

このように、共和薬品工業においては、カルナバウロウの添加は、「印刷下掛け操作」として、承認書に記載を必要としない事項であると判断し、当該記載の削除が行われている。なお、当該作業については、手順書に規定されており、手順書に従った作業が行われている。

## ② 医薬品 i

同剤の製造において、錠剤印刷インクの定着性を高める目的で、ヒプロメロース、エタノール及び精製水（いずれも承認書に規定されたコーティング処方成分）を混合して印刷処理液を調製し、コーティング工程の終了後にスプレーする作業を実施しているが、当該印刷処理について承認書に記載されていない。

共和薬品工業においては、当該印刷処理は、印字のインクの定着性を改善させる目的で、承認書にコーティングに使用する成分として記載されたヒプロメロースを微量の範囲内（0.1%以下）で使用するため、承認書に記載を要する事項ではないと判断していた。なお、当該作業については、手順書に規定されており、手順書に従った作業が行われている。

## (e) その他

その他、承認書に記載を要する事項であるとの認識なく、製品標準書又は手順書に規定した上で、製造工程における以下の作業を行っている。

### ① 乾燥工程における調湿作業

（内容）乾燥工程において、乾燥減量値が工程管理値を上回る場合に、加湿を行っているが、承認書には加湿作業の記載はない。

（経緯）一定の割合の水分を保持した状態での製造が必要な製品特性を踏まえて、承認時から実施しており、製品標準書には規定されている。

### ② 乾燥前の静置作業

（内容）造粒後、乾燥前の造粒中間製品を、密閉容器の中で一定時間静置しているが、承認書には静置作業の記載はない。

（経緯）原薬の結晶形を無水物から水和物に完全に転移させ、水和物として安定させる

ために必要な作業として、承認時から実施しており、製品標準書には規定されている。

③ 主薬の溶解に用いる精製水の加温

(内容) 主薬を溶解する精製水を加温しているが、承認書には加温の記載はない。

(経緯) 他社の製造所からの製造所の変更前から行っていた作業であり、製品標準書には規定されている。

④ 結合液の調製時に用いる精製水の加温

(内容) 結合液であるトウモロコシデンプンを調製する際に使用する精製水を加温しているが、承認書には加温の記載はない。

(経緯) トウモロコシデンプンを溶かしやすくする又は糊化・アルファ化させるための作業として、製品標準書又は手順書には規定されている。

なお、本相違については、医薬品j等について、PMDAより、軽微変更届出による承認事項の変更が可能であるとの回答を受け、いずれも軽微変更届出を行っている。

⑤ 整粒工程で使用するスクリーン径

(内容) 整粒工程において、承認書に規定されたスクリーン径に加え、他のスクリーン径も用いた整粒を行っている。

(経緯) 微粉末の除去及び微粉末量をモニタリングする目的で、承認書に規定されたスクリーン径により目の細かいスクリーン径を使用した整粒も行い又は承認書に規定されたスクリーン径による整粒（これにより細粒剤の粒度規格が担保される）の前に、より目の粗いスクリーン径を使用した整粒を行っているが、製品標準書又は手順書には規定されている。

⑥ 混合工程の手順の記載

(内容) 製品標準書では主薬倍散後に倍散末と他の賦形剤との前混合及び微粉碎（倍散）を実施し、その後に混合を行っているが、承認書では主薬倍散後に混合を行うのみ記載されている。

(経緯) 2004年12月に含量均一性を改善させるための倍散方法の変更を行い、製品標準書に記載されたが、当時、GMP上の手順の変更として取り扱うことで足りると判断し、承認書の製造方法欄への記載が行われなかった。

⑦ コーティング工程の排気温度の相違

(内容) 被膜工程の乾燥終了排気温度について、製品標準書の設定値の $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ の範囲

内である 67℃で実作業を行っているが、承認書では 65℃とされている。

(経緯) 2018 年以降、排気温度を 67℃として作業を行っていることが判明し、2021 年 5 月 10 日に手順書のみ排気温度を 67℃とする改訂が行われたが、承認書や製品標準書の変更は行われず、製品標準書の設定値である 65±5℃の範囲内として作業が行われてきた。

#### ⑧ 製剤試験に使用するカラム内径

(内容) 製剤の定量試験等に使用するカラムの内径について、手順書又は実作業は 4.6mm を使用しているが、承認書では約 4mm とされている。

(経緯) システム適合性試験に適合していれば当該カラムの使用は可能と考えており、齟齬であるとは認識していなかった。

なお、上記以外に、承認書に記載はないが、(i)主薬の増仕込を行い、それに対して賦形剤で質量調整（主薬増仕込分を減量）を行っているもの（21 品目）、(ii)承認どおりの仕込量を確保するために、色素倍散品、賦形剤顆粒又は主薬溶液を過量に作製しているもの（7 品目）、及び(iii)トウモロコシデンプン（添加剤）の揮発水分量を考慮し、製剤中の水分量を調整するため、トウモロコシデンプンの増仕込を行っているもの（8 品目）がある。

### (3) 意図的でない変更漏れ、記載漏れ又は誤記によるもの

過去の承認書の記載整備時の記載漏れや誤記、軽微変更届の失念等、意図的でない変更漏れ、記載漏れ又は誤記による承認書との相違があった品目、相違の内容及び相違が生じた経緯は、以下のとおりである。

#### ① 乾燥剤の記載漏れ

(内容) 使用している乾燥剤について承認書に記載がない又は記載誤りがある。

(経緯) 承認取得以降に乾燥剤を承認書に記載することが必要となったものの、記載整備等において記載漏れ又は記載誤りがあった。

なお、本相違に関しては、医薬品 k について、2021 年 11 月 30 日、PMDA より、軽微変更届出による承認事項の変更が可能であるとの回答を受けている。

#### ② 混合時間の相違

(内容) 実態の混合時間は 5 分間であるが、承認書では 15 分とされている。

(経緯) スケールアップ時の軽微変更届出(2019 年 3 月 18 日)時に記載誤りがあった。

#### ③ 工程管理の工程試料数の相違

(内容) 打錠工程の硬度測定試料数について、製品標準書では質量を 100 錠で、硬度を 5 錠で計測しているが、承認書ではいずれも 100 錠とされている。

(経緯) 原薬の MF 登録番号及び製造所追加のための一部変更申請 (2017 年 9 月 20 日に承認) において、照会に対応して工程試料数を記載した際に、記載誤りがあった。

④ 工程管理における工程試料重量の相違

(内容) 造粒工程の乾燥減量測定用試料重量について、製品標準書では 10g であるが、承認書では 5g とされている。

(経緯) 他社の製造所からの製造所の変更の迅速一変後に、当該迅速一変の申請時に提出した軽微変更届出案に従った軽微変更を失念した。

⑤ 原料の仕込量の相違

(内容) 造粒工程及び混合工程に用いる原料の仕込量について、製品標準書では 150 万錠仕込相当量であるのに対し、承認書では 120 万錠仕込相当量で記載されている。

(経緯) ④と同様。

⑥ 混合工程等における使用機器の容量の相違

(内容) 混合工程及び造粒・乾燥工程における使用機器の容量について、製品標準書及び実作業と承認書に相違がある。

(経緯) ④と同様。

⑦ 造粒・乾燥工程における乾燥温度等の相違

(内容) 造粒・乾燥工程における乾燥温度及び時間について、製品標準書では  $75 \pm 5^{\circ}\text{C} \cdot 31$  分であるのに対し、承認書は  $80^{\circ}\text{C} \cdot 20$  分とされている。

(経緯) ④と同様。

⑧ 乳糖水和物・三二酸化鉄倍散品の整粒回数の相違

(内容) 整粒回数について、製品標準書では 4 回であるが、承認書では 5 回とされている。

(経緯) ④と同様。

⑨ コーティング液の調製水量の相違

(内容) コーティング液の精製水量について、製品標準書では 5.28kg (50%の増仕込を含む。) であるが、承認書では 3.1kg とされている。

(経緯) 2018年12月に実施した全自動糖衣フィルムコーティング装置の変更に際して精製水の量を変更したことに伴う軽微変更を失念した。

⑩ 被膜工程における排気温度の相違

(内容) 被膜工程の乾燥終了排気温度について、製品標準書では65°Cであるが、承認書では60°Cとされている。

(経緯) 被膜装置の変更に際して提出した軽微変更届出(2020年3月5日)において、排気温度の変更について記載漏れがあった。

⑪ コーティング液の組成の相違

(内容) コーティング液の溶媒として、製品標準書では精製水のみであるが、承認書ではエタノール及び精製水とされている。

(経緯) 2018年5月に実施したコーティング機の変更に際して提出した軽微変更届出(2018年7月24日)において、コーティング液の溶媒にエタノールを使用しない処方への変更について記載漏れがあった。

なお、本相違に関しては、2021年10月5日、PMDAより、軽微変更届出による承認事項の変更が可能であるとの回答を受け、軽微変更届出(同年10月22日)を行っている。

⑫ 賦形剤の仕込量の相違

(内容) 造粒原料の量について、製品標準書では4,800g(結合液用480g+予備倍散用750g+主薬倍散用3,570g)となっているが、承認書では4,680g(結合液用480g+造粒用4.2kg)とされている。

(経緯) 軽微変更届出(2016年6月30日)の際に、造粒原料の質量について記載誤りがあった。

⑬ 粉碎を造粒と誤記載

(内容) 混合工程において主薬を必要に応じて粉碎しているが、承認書には「造粒」と記載されている。

(経緯) 2016年整合性点検において粉碎についての記載漏れを発見し、軽微変更届出(2016年5月27日)を提出したが、「粉碎」を「造粒」と誤記載した。

⑭ 整粒工程で使用するスクリーン径の相違

(内容) 混合・圧縮・整粒工程において、承認書に規定されたスクリーン径(0.5mm)に加え、他のスクリーン径(0.1mm)も用いた整粒を行っている。

(経緯) バッチサイズ40万錠を追加する際に0.1mmのスクリーン径を使用することと

なったが、軽微変更届出（2017年2月3日）において当該スクリーン径の使用についての記載を失念した。

⑮ 原料試験に使用するカラム内径の相違

（内容）原料の定量試験に使用するカラムの内径について、手順書及び実態は4.6mmを使用しているが、承認書では4mmとされている。

（経緯）従前、承認書においてもカラムの内径は4.6mmとされていたが、上記(2)(e)⑦に記載の製剤の定量試験等に使用するカラムの内径の承認書との相違を解消するために行った軽微変更届出（2021年6月18日）において、誤って、原料の定量試験に使用するカラムの内径についても4mmに変更してしまった。

⑯ 原薬別紙規格の純度試験における残留溶媒の標準溶液の記載の相違

（内容）原薬別紙規格の純度試験における残留溶媒の標準溶液について、「E 2mL 量り内標準溶液 2mL を加えて」とする手順が承認書に記載されていない。

（経緯）経緯の詳細は不明であるが、2014年3月31日に行われた一部変更申請時点から、当該記載がされていなかった。

#### (4) 承認書の不備に関する社内調査（JGA 整合性点検）

JGA 整合性点検（上記第1参照）は、2021年4月1日から12月7日までの間、共和薬品工業が製造販売及び製造する全品目を対象として、承認書と、製品標準書、手順書及び製造記録・試験記録の整合性を確認する方法により網羅的に行われ、当該点検により、上記(1)から(3)記載の承認書と製造実態の相違が検出された。

#### (5) 2016年整合性点検

2016年整合性点検（上記1.(2)(c)参照）では、2016年整合性点検通知の発出（2016年1月19日）から1か月での点検が求められ、また、これに伴う薬事手続は同年5月31日までにを行うこととされていた。点検に時間的な猶予がないことを踏まえ、生産技術部、薬事部及び三田品質保証部 SQA 課の担当者において、製造実態が承認書に則していないとされるリスクが高いものを優先的に拾い上げるという観点から、点検の方針が検討され、原薬の前処理工程の作業のうち、粉碎及び倍散を網羅的な点検の対象とすることとした。

具体的な点検作業は、生産技術部において、原薬の前処理工程に係る承認書の製造方法欄と製品標準書を見比べ、粉碎及び倍散に関する相違をリストアップして一覧化するとともに、薬事部及び SQA 課において、これに対応する製造記録の確認を行う方法により行われた。

当該点検により確認された相違のうち、原薬の粒子径に影響を与える作業については、承認書に記載する必要があるとの考え方のもと、原薬の粉碎作業と、粉碎機を使用する倍散作業が、承認書の記載と相違する（記載されていないものを含む）ものを、承認書との齟齬として、最終的に厚生労働省に対する報告を行い、必要な薬事手続を行った。他方、機械を使用しない倍散（手倍散）や、粉碎機以外の機械を使用する倍散については、原薬の粒子径に影響を与えないと考えられることから、承認書との齟齬とは整理しなかった。

上記のほか、①製造方法について、機械の容量、整粒に使用するスクリーン径、管理温度等の数値について、承認書と製品標準書の間で相違があるものを中心に、生産技術部において気づいた範囲での確認、②規格及び試験方法について、SQC 課において承認書と試験実態の間の相違を認識していた範囲での確認、③原薬別紙規格品目の性状欄について、承認事項と参考情報を区別する記載整備の要否の点検、④その他承認書の誤字脱字等の気づいた範囲での確認、⑤MF の記載内容と実際の製造方法又は規格及び試験方法の齟齬の有無の原薬製造業者及び原薬国内管理人に対する確認を行い、確認された齟齬については、必要な薬事手続を行った。

このように、手倍散や粉碎機以外の機械を使用する倍散は承認書の齟齬とは整理されておらず、また、原薬の粉碎及び倍散以外の製造方法については、網羅的な点検が実施されていなかったことから、2016 年整合性点検において検出されなかった承認書との相違が、上記(2)(a)、(3)記載のとおり、JGA 整合性点検により確認されている。また、上記(3)には、2016 年整合性点検以降に、変更管理における軽微届出漏れ、記載誤り、確認不足や、新規申請又は一部変更申請時の照会対応での不適切な回答等により生じた齟齬も含まれている。

## (6) 責任者の認識

本 2 に記載の不備は、共和薬品工業において承認書と相違があるとは認識されていなかったものであり、各責任者において、その事実を認識していても承認書の変更に係る対応が必要とは考えていなかったものである。そのため、当該事実については、問題意識をもって各責任者に報告等が行われるものではなく、また、各責任者がこれを認識していたとしても、違反状態にあることを認識しながら意図的に放置していたものではないことから、各責任者の認識の有無や時期の特定は行っていない。

## 3. 作業マニュアルとの相違

多数の品目について、承認書と製造実態に相違はないものの、製造手順等（以下、本項では共和薬品工業での呼称に合わせ「作業マニュアル」という。）と製造実態に相違があることが確認されている。

このような相違があった事項には、実際は作業マニュアルと異なる作業が行われている

が、作業マニュアル通りの作業を行った旨の製造記録を行っているもの（下記(1)）と、製造記録又は試験記録に不備は認められないもの（下記(2)）がある。

#### (1) 作業マニュアルどおりの作業を行った旨の製造記録を行っているもの

実際には作業マニュアルと異なる製造作業を行っているが、製造記録には作業マニュアルどおりの作業を行った旨の記録を行い、手順書と製造記録に相違が生じないようにしていたことが確認された相違の主な内容として、以下のような事項が挙げられる。なお、試験記録については、実作業と異なる記録を行っている事例は認められなかった。

- 目視選別機の錠剤搬送部の使用パーツ等の機器の取り付け部品が作業マニュアルと異なるが、作業マニュアルどおりの部品を使用した旨を記録している。
- 作業マニュアルではスーパークリーンミルの回転数が設定値 7300rpm とされているのに対し、7230rpm～7330rpm の範囲で作業をし、7300rpm と記録している。
- 造粒工程において、作業マニュアルでは排気温度が規定温度になった段階で自動的に機械が停止するものとされているが、実際は、規定水分値となったところで機械を停止させた上で、排気温度は実測値ではなく、設定値の中心値を記録している。
- 作業マニュアルに規定された嵩密度の規格値を超えているが、規格内の数値で記録している。
- 打錠工程における粉末充填深さが作業マニュアルの設定値の範囲外であるが、設定値の数値で記録している。
- 作業マニュアルに規定された予熱後排気温度（ $58\pm 5^{\circ}\text{C}$ ）を優先し、予熱後錠剤温度（ $59\pm 2^{\circ}\text{C}$ ）について、実作業は  $62^{\circ}\text{C}$  以上であるが、 $61^{\circ}\text{C}$  と記録している。
- 空気移送する配管のつまり防止に使用する装置の空気圧及び量が作業マニュアルの設定値と異なるが、設定値の数値で記録している。
- 皮膜工程のスプレー条件について、作業マニュアルと異なる設定値で作業が行われているが、設定値の数値で記録している。
- 皮膜液のゲル化を防止するため、作業マニュアルの設定値（ $45\pm 3^{\circ}\text{C}$ ）を下回るタンク温度（ $35^{\circ}\text{C}$ ）としているが、設定値の数値で記録している。

#### (2) 製造記録又は試験記録に不備は認められないもの

製造記録又は試験記録は正確に行われているものの、変更管理を実施せずに作業マニュアルと異なる製造作業又は試験作業を行っていることが確認された相違の主な内容として、以下のような事項が挙げられる。

- 打錠に使用する臼について、製剤ごとの専用臼ではなく、他の製品と共用している。
- グラニュートール S に凝集が認められるため、投入前に全量篩過を行っている。
- 造粒工程において、作業マニュアルに記載された部品（シリコンチューブ）とは異なる部品（ビニール袋）を使用している。
- 作業マニュアルでは乾式造粒機に付帯したオシレーターを使用することとされているが、単体のオシレーターを使用している。
- 試料溶液の調製において、濾過する濾液の量が作業マニュアルと異なる。
- 希釈液の調製において、ラウリル硫酸ナトリウム等を溶かす水の量が作業マニュアルと異なる。
- 試料溶液の調製において、作業マニュアルでは毎分 13000 回転で遠心分離するとされているが、毎分 6000 回転で遠心分離を行っている。

### (3) 作業マニュアルと製造実態の相違に関する社内調査（製造実態整合性点検）

#### (a) 製造方法に関する点検

製造方法に関する製造実態整合性点検（上記第 1 参照）は、2021 年 5 月 17 日から同年 12 月 9 日まで、共和薬品工業が製造する全品目を対象として、網羅性を確保する観点から、以下のとおり 1 次点検から 3 次点検までの 3 段階の点検が行われ、当該点検により、上記(1)及び(2)記載の作業マニュアルと製造実態の相違が検出された。

#### (i) 1 次点検（点検期間：2021 年 5 月 17 日～同年 6 月 5 日）

小林化工調査報告書を参考に、製造部門の製造作業について、同報告書に示されたものと同様の不備事項がないかどうかを、各部門の作業員に対し、直属の上長（工場長、製造管理責任者、工程責任者）が聞き取りを行う方法により実施された。1 次点検により、66 品目について、作業マニュアルと製造実態の相違が検出されている。

#### (ii) 2 次点検（点検期間：2021 年 6 月 24 日～同年 8 月 10 日）

1 次点検により作業マニュアルと製造実態の相違が検出されたことを踏まえ、上記の 66 品目以外にも相違がないかどうかを確認するため、全ての作業マニュアルを対象として、当該製造を担当する作業員に対し、作業マニュアルと異なる製造を行っていないかどうかの確認を指示する方法により実施された。2 次点検に当たっては、作業員に対し、小林化工調査報告書に示された不適切事例について教育を実施し、作業マニュアルとの相違の有無を申告する上での観点についての理解を深めるとともに、作業マニュアルとの相

違の存在の申告が委縮することを防ぐため、製造実態整合性点検における申告により過去の行為を含めて不利益に取り扱われることがない旨が説明されている。

(iii) 3次点検（点検期間：2021年8月22日～同年12月9日）

2次点検は、各製造工程の製造を担当する作業員1名以上により、作業マニュアルと異なる製造を行っていないかどうかの確認を指示する方法により実施されたが、より網羅的な調査を実施するため、3次点検においては、各製造工程の製造を担当する全作業員に、作業マニュアルと異なる製造を行っていないかどうかの確認を指示する方法により実施された。

(b) 試験方法に関する点検

試験方法に関する製造実態整合性点検は、2021年5月7日から同年8月31日まで、共和薬品工業が製造する全品目を対象として、網羅性を確保する観点から、以下のとおり1次点検及び2次点検が行われ、当該点検により、上記(2)記載の作業マニュアルと試験実態の相違が検出された。

(i) 1次点検（点検期間：2021年5月7日～同年6月4日）

小林化工調査報告書を参考に、試験作業について、同報告書に示されたものと同様の不備事項がないかどうかを、SQC部門の全作業員に対し、SQC部門長が聞き取りを行う方法により実施された。

(ii) 2次点検（点検期間：2021年7月6日～同年8月31日）

製造方法に関する1次点検（上記(a)(i)）により作業マニュアルと製造実態の相違が検出されたことを踏まえ、試験方法についても作業マニュアルとの相違がないかを再度確認するため、SQC部門の全作業員に対し、アンケート方式により点検が実施された。アンケート項目としては、製造方法について確認された相違の内容を考慮し、「マニュアルや手順書通りに作業を実施していない試験があるか」、「マニュアルや手順書に記載のない作業を追加で実施している試験があるか」、「実際と違う記録をしていないか」、「変更手続きをせずに、マニュアル等を改訂したことがあるか」、「マニュアルや手順書に操作方法や条件などを書いたポストイットや手書きメモなどが挟まっていないか」、「責任者の許可を得ずに試験をやり直したことはないか」、「データや記録書を廃棄したことはないか」、「その他、気が付いたことはないか」が設定されている。

以上のとおり、製造実態整合性点検は、多段階の点検方法により行われ、製造を担当する全作業員により、作業マニュアルを見直し、これと異なる製造を行っていないかどうかの確認が行われているとともに、試験を担当する全作業員に対する聞き取り及びアンケート調査が行われており、網羅的な調査が行われているものと認められる。

#### **(4) 責任者の認識**

上記(1)及び(2)の製造作業に関する相違については、製造部門（製造一部及び製造二部）の各担当係の作業員間の伝承により行われていたため、製造部門の作業員及び当該作業を過去に行ったことがある者（製造一部部長を含む。）は認識していた。

他方、上記の相違は、製造部門限りの処理として行われており、製造部門外に報告されることはなく、監査等において発見されることもなかったため、製造実態整合性点検が行われる以前において、責任役員、製造販売業者の三役及び製造管理者は認識していなかった。

また、上記(2)の試験作業に関する相違については、試験部門（SQC 課）において行われており、試験部門外に報告されることはなく、監査等において発見されることもなかったため、製造実態整合性点検が行われる以前において、責任役員及び製造販売業者の三役は認識しておらず、製造管理者も、製造管理者であった J 氏が 2012 年ころから医薬品 1 の試料溶液の調製に関する相違を認識していたことを除き、認識していなかった。

#### **4. 安定性試験に関する不備**

2018 年 8 月から 2021 年 8 月までの期間に、三田工場で行われた全ての試験において発生した規格外又は傾向外（OOS/OOT）の結果の処理について調査したところ、47 件の安定性試験について、適時の処理が行われていないことが確認された（下記(1)）。

また、2018 年 8 月から 2021 年 8 月までの期間に、安定性試験の実施時期が到来している三田工場の製造品目について、安定性試験の実施状況を調査したところ、157 ロットの安定性試験（長期保存試験）及び 131 ロットの安定性試験（加速試験）の実施を適時に完了していないことが確認された（下記(2)）（以下、安定性試験の実施状況等に関するこれらの調査を「安定性試験実施状況等調査」と総称する。）。

##### **(1) 規格外の試験結果について適切な対応を行っていない**

安定性試験における OOS/OOT の結果について適時の処理が行われていなかった 47 件のうち、以下の品目については、規格外となった当時において、回収の必要性が否定できないものであった（但し、いずれも、健康への影響は考えられないものであり、現時点では、使

用期限が到来している。)。なお、以下において、OOS/OOTの結果を踏まえた再試験や参考品試験の実施等の調査を「OOS/OOT調査」という。

① 医薬品 m (Lot  $\alpha$  及び  $\beta$ )

(規格外となった安定性試験)

(i) Lot  $\alpha$  の長期 24 か月 (定量試験)

(発生日：2019年6月4日、使用期限2020年3月)

主薬の定量値が「T1：103.7%、T2：106.4%、平均：105.1%」(包装形態 P500) 及び「T1：107.6%、T2：106.0%、平均：106.8%」(包装形態 B1000) であり、規格 (95.0%~105.0%) を上回っている。

(ii) Lot  $\alpha$  の長期 36 か月 (定量試験)

(発生日：2020年6月26日、使用期限：2020年3月)

主薬の定量値が、「T1：104.8%、T2：105.1%、平均：105.0%」(包装形態 P500) 及び「T1：105.5%、T2：105.4%、平均：105.5%」(包装形態 B1000) であり、規格 (95.0%~105.0%) を上回っている。

(iii) Lot  $\beta$  の長期 24 か月 (定量試験)

(発生日：2019年8月30日、使用期限：2020年5月)

主薬の定量値が、「T1：104.9%、T2：105.2%、平均：105.1%」(包装形態 P100) 及び「T1：107.5%、T2：106.4%、平均：107.0%」(包装形態 B1000) であり、規格 (95.0%~105.0%) を上回っている。

(iv) Lot  $\beta$  の長期 36 か月 (定量試験)

(発生日：2020年9月1日、使用期限：2020年5月)

主薬の定量値が、「T1：106.2%、T2：104.8%、平均：105.5%」(包装形態 P100) 及び「T1：106.1%、T2：106.8%、平均：106.5%」(包装形態 B1000) であり、規格 (95.0%~105.0%) を上回っている。

(規格外の試験結果の処理状況)

(i)については、三田工場のキャパシティオーバーのため鳥取工場で試験が行われ、規格外の結果が発生直後に三田工場 SQC に報告されていたが、SQC において逸脱処理を行うことなく放置されていた。

(ii)については、OOS/OOT 調査の結果、規格外であることが確定し、2020年7月22日に SQC から SQA に逸脱報告されていたが、SQA から本社 (製造販売業者) への連絡がされていなかった。

(iii)については、OOS/OOT 調査の結果、規格外であることが確定したが、SQC において逸脱処理を行うことなく放置されていた。

(iv)については、OOS/OOT 調査の結果、規格外であることが確定したが、その時点

で使用期限が到来していたことを理由に、逸脱処理は行われず、本社（製造販売業者）への連絡がされていなかった。

以上について、2021年6月に、同品目の安定性試験（24か月の純度試験）が実施されていないことが確認されたことを契機に行われた調査により判明し、2021年7月2日に本社（製造販売業者）に報告された。なお、該当ロットはいずれも使用期限（2020年3月、5月）を経過しており、その他の使用期限内のロットの参考品において規格外の結果は認められなかったため、回収等の措置は行われていない。

## ② 医薬品 n (Lot γ)

(規格外となった安定性試験)

### (i) 長期 24 か月 (定量試験)

(発生日：2019年9月13日、使用期限：2020年8月)

主薬の定量値が、「T1：93.2%、T2：93.0%、平均：93.1%」であり、規格（95.0%～105.0%）を下回っている。

### (ii) 長期 36 か月 (定量試験)

(発生日：2020年9月15日、使用期限：2020年8月)

主薬の定量値が、「T1：94.4%、T2：94.9%、平均：94.7%」であり、規格（95.0%～105.0%）を下回っている。

(規格外の試験結果の処理状況)

(i)については、OOS/OOT 調査が完了しないまま放置されていた。その後、2020年6月に OOS/OOT 調査として追加の試験を実施したが、規格外となり、参考品試験を行うこととしていたが、実施されなかった。

(ii)については、OOS/OOT 調査の結果、規格外であることが確定し、2020年9月24日までに SQC から SQA に試験結果の報告がされていたが、逸脱処理は行われず、本社（製造販売業者）への連絡がされていなかった。

以上について、2021年3月に過去の逸脱を SQA において洗い出す作業を行っている中で発見し、いずれも 2021年3月30日に本社（製造販売業者）に報告された。なお、該当ロットは使用期限（2020年8月）を経過しており、その他のロットの参考品において規格外の結果は認められなかったため、回収等の措置は行われていない。

## ③ 医薬品 o (Lot δ)

(規格外となった安定性試験)

長期 24 か月 (溶出試験)

(発生日：2020年10月26日、使用期限：2021年4月)

錠剤の 240 分時点の溶出率が、24 錠の平均値 47%（包装形態 P100）であり、

規格（15%～45%）を上回っている（判定法1 L3、24錠判定）。

（規格外の試験結果の処理状況）

OOS/OOT 調査の結果、規格外であることが確定したが、SQCにおいて逸脱処理を行うことなく放置されていた。

当該ロットは使用期限（2021年4月）を経過しており、当該ロットその他のロットの参考品において規格外の結果は認められなかったため、回収等の措置は行われていない。

#### ④ 医薬品 p (Lot ε)

（規格外となった安定性試験）

##### (i) 長期 24 か月（溶出試験）

（発生日：2020年2月19日、使用期限：2020年12月）

錠剤の240分時点の溶出率が、24錠の平均値48%（包装形態P100）及び46%（包装形態B500）であり、規格（15%～45%）を上回っている（判定法1 L3、24錠判定）。

##### (ii) 長期 36 か月（溶出試験）

（発生日：2021年3月11日、使用期限：2020年12月）

錠剤の240分時点の溶出率が、6錠の平均値46%（包装形態P100）及び46%（包装形態B500）であり、規格（15%～45%）を上回っている（判定法1 L1、6錠判定）。

（規格外の試験結果の処理状況）

(ii)の試験は、外部試験機関（2021年2月以降利用されている）において行われ、規格外となっているとの報告を受け、三田工場で行った(i)の試験結果を確認したところ、規格外となっていたことが確認された。

以上について、2021年7月2日に本社（製造販売業者）に報告されている。なお、当該ロットは使用期限（2020年12月）を経過しており、当該ロットの参考品（44か月時点）では規格外となっているが、その他の使用期限内のロットの参考品において規格外の結果は認められなかったため、回収等の措置は行われていない。

## (2) 安定性試験の実施を適時に完了していない

2018年8月から2021年8月までの期間に、安定性試験の実施時期が到来している三田工場の製造品目のうち、157ロットの安定性試験（長期保存試験）及び131ロットの安定性試験（加速試験）の実施を適時に完了していなかった。これには、安定性試験は実施されてい

るものの、その評価を確定させることなく放置されていたことにより、安定性試験の結果が未確定となっていた 40 ロットが含まれる。

これらのロットについては、(i)実施が完了していなかった安定性試験の次の時点で実施されている安定性試験（例えば、24 か月時点の安定性試験の実施が完了していなかった場合に、36 か月時点で実施された安定性試験）の結果、(ii)実施が完了していなかった安定性試験が最終の時点での安定性試験である場合は、参考品や 36 か月以上を経過した安定性試験の予備検体により行った試験の結果、及び、(iii)同一品目について過去に行われた安定性試験の結果等により、回収等の措置の要否について評価が行われ、回収等の措置が必要と認められる品目は確認されなかった。

### (3) 責任者の認識

#### (a) 規格外の試験結果について適切な対応を行っていないもの

上記(1)のとおり、規格外の試験結果について適切な対応を行っていないものについては、SQC 課において OOS/OOT 調査を実施又は完了していないものや、逸脱管理を行っていないもののほか、SQA 課から本社（製造販売業者）への報告が行われていなかったものがある。これらについて、SQC 課・SQA 課の課長レベルにおいて具体的な品目に関する処理の不備を個別に認識していたかどうかは明確ではないものの、OOS/OOT 調査の実施や逸脱管理の進捗状況について、適切な管理はできていなかったものと認められる。

他方、これらの事象については、本社への報告は行われていなかったため、安定性試験実施状況等調査が行われる以前において、責任役員及び製造販売業の三役は認識していなかった。

また、製造管理者は、これらの事象のうち、逸脱処理として報告が行われていた医薬品 m (Lot α) の 36 か月定量試験（上記(1)①(ii)）の規格外の試験結果について、当時の製造管理者であった R 氏が認識していたが、それ以外の逸脱処理が行われなかった事象については、認識していなかった。上記の医薬品 m の規格外の試験結果について、R 氏は、2020 年 7 月 22 日の SQC 課から SQA 課への逸脱報告を受け、同月 30 日に逸脱管理責任者に対し、製造販売業者への連絡を指示したが、当該指示に基づく製造販売業者への連絡はされていなかった。

なお、製造管理者である S 氏は、医薬品 n (Lot γ) 36 か月定量試験（上記(1)②(ii)）の規格外の試験結果について、SQA 課次長（当時は製造管理者ではない。）として、2020 年 9 月 24 日に OOS/OOT 処理結果報告書を確認し、認識していた。もっとも、同報告書には、品質管理責任者のコメントとして、「逸脱報告書にて報告する」と記載されており、S 氏は、逸脱報告がされるものと考えていたが、その後逸脱報告は行われなかった。

## (b) 安定性試験の実施を適時に完了していないもの

上記(2)の安定性試験の実施を適時に完了していないものについては、SQC 課の課長レベルにおいて具体的な品目に関する試験の未完了を個別に認識していたかどうかは明確ではないものの、安定性試験の実施の進捗状況について、適切な管理はできていなかったものと認められる。

他方、これらの安定性試験の不備については、本社（製造販売業者）への報告は行われておらず、安定性試験実施状況等調査が行われる以前において、責任役員は認識していなかった。

総括製造販売責任者、品質保証責任者及び製造管理者は、製品品質照査や、本社品質保証部が製造所に対して行っていた GMP 調査等を通じ、安定性試験の実施が遅れていることを認識していたが、遅れながらも最終的に実施はされているものと考え、安定性試験の実施状況について詳細な調査を行うことや、安定性試験の実施の進捗状況の管理は行わなかった。但し、品質保証責任者は、共和薬品工業で過去に自主回収を行った品目について、自主回収の検討時の調査において、安定性試験結果の一部に欠落があることを認識していたが、当該欠落について詳細の調査は行わなかった。

## 5. 違反行為の法的評価

本第 2 に記載の違反行為に関する法的評価は以下のとおりである。なお、当該違反行為は、2021 年 8 月 1 日より前に行われているが、下記(3)を除き、便宜上、同日施行された改正薬機法及び改正 GMP 省令による改正後の条文番号を用いている。

### (1) 承認書に関する不備

上記 1.のとおり、医薬品の成分又は分量が承認内容と異なることとなるものの製造を行った製造業者としての共和薬品工業及び販売を行った製造販売業者としての共和薬品工業は、薬機法 56 条 3 号に違反する。また、一部変更承認を要するものの製造販売を行った製造販売業者としての共和薬品工業は、薬機法 14 条 15 項に違反する。製造業者としての共和薬品工業は、手順書等に従った製造管理に関する業務（GMP 省令 10 条 3 号、4 号、10 号）、バリデーション（同省令 13 条 1 項 1 号）、変更管理業務（同省令 14 条）、逸脱管理業務（同省令 15 条）を行っておらず、薬機法 18 条 3 項、同施行規則 96 条、及び上記 GMP 省令各条項に違反する。

上記 2.(1)～(3)のうち、当該製造方法等により製造するためには一部変更承認を要するものの製造販売を行った製造販売業者としての共和薬品工業は、薬機法 14 条 15 項に違反し、軽微変更届出を要するものの製造販売を行った製造販売業者としての共和薬品工業は、薬

機法 14 条 16 項に違反する。また、上記 2.(1)のとおり、変更管理が適切に行われていない医薬品の製造を行った製造業者としての共和薬品工業は、手順書等に従った製造管理に関する業務（GMP 省令 10 条 3 号、4 号、10 号）、バリデーション（同省令 13 条 1 項 1 号）、変更管理業務（同省令 14 条）、逸脱管理業務（同省令 15 条）を行っておらず、薬機法 18 条 3 項、同施行規則 96 条、及び上記 GMP 省令各条項に違反する。

但し、上記 2.(2)及び(3)の相違については、共和薬品工業において、承認書との相違と認識しておらず、意図的に承認書との相違を生じさせ又は放置したとの悪質性は認められない。

## **(2) 作業マニュアルとの相違**

上記 3.(1)、(2)のとおり、作業マニュアルと相違する製造を行った製造業者としての共和薬品工業は、手順書等に従った製造管理に関する業務（GMP 省令 10 条 3 号、(上記 3.(1)について) 4 号、10 号）、バリデーション（同省令 13 条 1 項 1 号）、変更管理業務（同省令 14 条）、逸脱管理業務（同省令 15 条）を行っておらず、薬機法 18 条 3 項、同施行規則 96 条、及び上記 GMP 省令各条項に違反する。

## **(3) 安定性試験に関する不備**

安定性試験の実施及び規格外の試験結果に関する処理については、共和薬品工業の手順書に規定されており、上記 4.(1)、(2)の安定性試験に関する不備は、これらの手順書に従った試験の実施及び処理を行わず（GMP 省令 11 条 1 項 6 号）、また、手順書等に従った逸脱管理業務（同省令 15 条）を行っておらず、薬機法 18 条 3 項、同施行規則 96 条、及び上記 GMP 省令同条項に違反する（なお、安定性モニタリングの実施については、施行日を 2021 年 8 月 1 日とする改正において、GMP 省令上に規定されている（改正 GMP 省令 10 条の 2）。本(3)は、同改正前の GMP 省令の条文による）。

## **第 3 法令違反等が発生した背景及び原因等**

### **1. 承認書との相違**

#### **(1) 製造部門のブラックボックス化**

共和薬品工業の製造部門（本(1)においては、現在の組織図における生産本部に該当する部門をいう。）では、生え抜きの技術者であり、2000 年以降は三田工場長、2009 年から 2019 年 3 月まで生産本部長を務めるなど、長く三田工場の製造部門を取り仕切ってきた B 氏に

より、製造行為に関する管理が行われていた。B氏により、製造部門が排他的に取り仕切られることにより、製造部門は他部門からのブラックボックス化を深めていった。B氏の根底にある製造管理の考え方は、製造においてエラーが発生した場合は、原因を究明の上、手順に反映し、適正な製造管理を行う、というものであったと伺われ、その豊富な知識及び経験に裏付けられた「正しさ」と、部下に対する厳しい指導方針により、製造部門内においてB氏は絶対的な発言力を有し、B氏の意向に反することは事実上困難な状況にあったものと認められる。

その中で、上記第2.1.(2)のとおり、承認書と相違する製造方法によらなければ打錠障害を回避できないという医薬品aの課題は、B氏も認識しており、外部滑沢への変更や、承認法による製造等について、幾度も検討の指示が行われている。しかしながら、上記の背景から、あくまでも製造部門内での解決を志向し、承認書との相違がある実態について、本社（製造販売業者）を含む多部門に対する報告が正式に行われることはなく、上記第2.1.(2)(d)記載のように、総括製造販売責任者や製造管理者に対する個人的な関係に基づく相談により、承認書の変更を回避する方策が検討されてきた。

上記第2.2.(1)記載の承認書との相違や、3.(1)記載の作業マニュアルとの相違についても、上記のように、製造行為に関する不備を製造部門内で解決しようとするB氏の姿勢と、その意向を受けた三田工場の管理職及び作業員により、作業マニュアルと異なる作業を行いながら、作業マニュアルどおりに作業したかのような製造記録を作成することによって、監査等を通じて品質保証部や本社（製造販売業者）に知られることを防ぎ、製造部門内で秘密裏に製造上の課題に対処するという体制が定着していたことにより生じたものと考えられる。

こうした体制は、B氏の死去による生産本部長、工場長の変更後も、B氏のような絶対的な発言力を有する者は存在しない中で、事実上継続しており、作業マニュアルどおりの製造記録を行う慣習は継続され、品質保証部や本社（製造販売業者）からの監督が及びにくい状況となっていた。

## (2) 薬事手続に関する問題

上記第2.1.(2)のとおり、医薬品aについて内部滑沢から外部滑沢への切り替えによる対応が図られ、承認書の変更手続が取られなかった原因のひとつとして、外部滑沢噴霧装置による外部滑沢であれば、承認書に記載する必要があるかどうか明確ではなく、承認書に記載せずに実施することも許容されうるという誤った認識があったことが挙げられる。

また、主薬倍散、微量成分、再造粒等の、上記第2.2.(2)に挙げた相違についても、これらの作業等を承認書に記載する必要はないという認識の下で生じたものである。承認書に記載を要する事項かどうかについては、絶えず情報収集を行い、必要に応じて当局に対する相談を行った上で、製造販売業者として明確な整理をすることが必要であるが、こうした対応

が十分行われていなかったことにより、多くの品目について、承認書との相違が疑われる状況となっている。

加えて、薬事手続の失念や記載漏れ、誤記等による承認書の不備が、上記第 2.2.(3)のとおり多数認められており、薬事手続を正確かつ慎重に行うことについての意識の低さが認められる。

### **(3) 監督の不足**

信頼性保証本部及び本社品質保証部（製造販売業者の信頼性保証機能を担い、総括製造販売責任者及び品質保証責任者が所属する。）並びに三田品質保証部（三田工場の品質管理機能を担い、製造管理者が所属する。なお、三田品質保証部は信頼性保証本部に属する組織となっている。）は、製造所への立ち入りを含む実地での監査（製造所の SQA に指示して行う監査を含む。）等、製造実態についての積極的な監督はできておらず、承認書との相違等の問題点について、製造所からの積極的な報告がない限り、これを認識する状況になかったことにより、上記第 2.1 や第 2.2.(1)に挙げた承認書との相違が見逃されてきた。

また、2016 年整合性点検以降、承認書と製造実態の齟齬に関する整合性点検を毎年行う計画とされていたものの、SQA 課のキャパシティ不足により、十分な整合性点検ができておらず（2020 年の整合性点検では、三田工場では 46 品目の点検に留まっている。）、上記第 2.2.(3)に挙げたような相違が放置されてきた。

### **(4) 製剤開発・技術移管が不十分**

上記第 2.(1)(a)に記載の乾燥時間、乾燥温度、使用するスクリーン径等の相違のように、承認書や製品標準書どおりの製造方法では製造ができない品目が存在することから、開発当初の製剤設計や製造方法の検討、また、開発部門から製造部門への技術移管が十分でないことが伺われる。

新製品の市場出荷が遅れることを避けなければならないという意識が強く、製剤開発や技術移管が不十分であっても、差し当たり設定した条件により製造が開始されることもあり、こうして製造及び出荷を行った品目について、承認書や製品標準書との相違が生じているものと考えられる。

## **2. 作業マニュアルとの相違**

### **(1) 上長・先輩作業員からの指示どおりの作業・記録**

上記第 2.3 記載の作業マニュアルと相違する作業や、作業マニュアルどおり作業した旨の

製造記録の作成は、各作業員において、入社以来、上長や先輩作業員から指示されたとおりに、作業員間の共通の認識の中で行われている。そのため、作業員としては、指示されたとおりの作業を行っているという認識であり、そもそも問題意識や罪悪感を持っていない者も多い。

これらの作業や記録の方法について、過去に作業員であり当該作業を担当していた者は、現在管理職（部長及び課長）にある者や、GMP 組織上の責任者も含めて認識している。しかしながら、自らが管理職や GMP 組織上の責任者となり、当該作業や記録が GMP 上問題であることを認識していたとしても、これまで自らも含め、作業員間の共通の認識の中で行われてきた作業について、逸脱であると声を上げることの精神的ハードルは高く、改善されることのないまま継続されてきたものと考えられる。

## **(2) GMP 及び作業内容に関する理解（教育訓練）の不足**

作業員に対する GMP に関する教育、作業マニュアルや作業内容の理解に関する教育が不十分であり、承認書や手順書の意義、変更管理・逸脱管理の必要性、データ・インテグリティの重要性等を十分理解せず、また、作業マニュアルの記載の意味や根拠・位置づけを把握しないまま、単に指示に従って作業を行っている作業員が多く見受けられる。

そのため、上記第 2.2.(1)、3.(1)のように、作業マニュアルと相違する作業や、作業マニュアルどおり作業した旨の製造記録の作成を行うことについての問題意識が希薄であり、作業員レベルから、GMP に違反する状態の改善に向けた意見申述や提案がなされることもなかった。

こうした作業員の GMP 等に関する理解度の低さについて、三田工場の管理職レベルでは、多くの者が問題意識を有しているが、新人教育や導入研修のほか、継続的な教育に時間やコストをかけることはされてこなかった。

## **(3) 過密な生産計画**

生産計画は、2 か月後の月間の生産数量について、サプライチェーン本部が示す要求数量に対し、生産管理部において製造リードタイムを考慮した上で、生産をコミットできる数量について協議し、確定することにより作成される。もっとも、製造リードタイムは、品目や生産ロット数ごとに明確に定まっているわけではなく、生産管理部の担当者による過去の経験を踏まえた考慮が行われているに留まる。また、製造リードタイムは、一定の逸脱等が生じうることを考慮に入れたものではない。

生産管理部において、当該数量を月次の生産スケジュールに落とし込み、製造部門（製造一部及び製造二部）に対して提供し、内容を確認の上、製造部門において、当該生産スケジュールについてそれぞれ合意する。その際、製造部門として、キャパシティや現状の生産状

況を踏まえ、当該数量の生産が困難である場合は、生産管理部からサプライチェーン本部に要望が伝達され、他の品目の生産時期の変更等、調整が可能な場合には調整が行われる。

以上のように定まる生産計画の遵守は、製造作業を行う上での優先度が高く、製造部門の各課・係において、生産計画に遅れを生じさせることがないように製造作業を行うことが求められる。

生産計画に従った製造を行うためには、営業時間内に全ての作業を終了させることは難しく、夜間や土日に作業が行われることも少なくない（生産管理部から提供される生産スケジュールは、土曜日の作業を前提としたものもある）。

生産計画に影響を生じうる事項としては、原料の入荷遅れや、原薬の受入試験において規格外となる等の逸脱の発生等があり、概ね、生産計画の2、3割程度は、これらの事項の発生により変更を迫られる。また、営業部門からの前倒し製造等の追加要請により、更に生産計画の1割程度に変更が生じる。

こうした事項の発生により生産計画が変更されると、ドミノ倒し的に後の生産計画に影響を生じ、また、直前での生産スケジュールの変更により、行っていた作業準備が無駄になる等、作業効率の悪化を招いている。

このように、各種の要因により生産計画が逼迫する結果、製造現場における作業スケジュールが過密となり、作業員にとって、更に作業を遅延させうる（夜間や土日の作業を迫られる結果となる）変更管理や逸脱管理の発生をなるべく避けようとする発想につながることが、上記第2.2.(1)、3.(1)、(2)のような作業や記録が行われる原因となっている。

#### **(4) 作業人員の不足**

上記(3)のように生産計画は過密となっている一方で、これに見合う作業人員の確保がされていない。特に、前親会社であるルピン社の下では、コストカットの一環として、人員補充を原則として行わないという経営方針がとられており、人員の確保が行われてこなかったことが、人員不足に拍車をかけてきた。

三田工場の管理職や、総括製造販売責任者及び製造管理者において、作業人員が慢性的に不足している状況を認識しており、一部 SQA 課や SQC 課の人員の補充等が行われていたが、必ずしも十分な作業人員の確保はされていない。

これにより、何とか生産計画に従った生産を継続してきたものの、上記(3)記載のように、変更管理や逸脱管理を適切に行うための作業上の余裕がない状況となっていたものと認められる。

#### **(5) 監督の不足**

工場長並びに製造一部及び製造一部の部長は、製造場所から離れた居室に所在し、製造各

課の課長は、製造場所にある課長室に所在しており、いずれも、基本的に製造現場に入ることではない。また、製造各係の主任は、製造場所にある工程管理室に所在するが、書類作業の負担が大きく、日常的に製造に立ち会うことが困難な主任もいる状況が見受けられる。

このように、管理職が製造現場に立ち入って製造作業を監視・監督する体制とはなっておらず、現場の GMP 組織上の責任者や作業員任せになっていることも、上記第 2.2.(1)、3.(1) のように、作業マニュアルと相違する作業や、作業マニュアルどおり作業した旨の製造記録の作成が行われることの問題点が指摘・改善されることなく継続されてきた原因のひとつとなっている。

また、三田品質保証部（製造管理者が所属する。）の SQA 課による製造業務の監査は、手順書と製造記録を書面上確認することにより行われており、製造に立ち会う方法での実地の監査は行われていなかった。書面上は、作業マニュアルどおりに作業した旨の記録がされているため、このような SQA 課による書面上の監査によっては、作業マニュアルと実際の製造との相違を検出することはできなかった。

#### **(6) 変更管理・逸脱管理を行う体制の不備**

製剤上の課題（例：溶出性が不安定）や製造に関する課題を解消するための製造方法の変更は、特に管理値や各種の設定値を変更する必要があるものについては、生産技術部と製造部門が連携し、又は生産技術部が主導して検討が行われている。

検討の結果、製造方法を変更する場合に、生産技術部と製造部門のいずれが変更管理・逸脱管理を開始するかが明確でなく、両部門の協議の中で変更管理・逸脱管理が行われることもあれば、行われないこともあり、作業マニュアルと相違する製造につながっている。

両部門の協議の中で、生産技術部において、「今さら変更できない」、「社内で説明できない」（例：「バリデーションを経て確定してしまったものを今さら変更できない」、「当該製剤について最近別の製造条件の変更を行ったばかりであり、繰り返しの変更を社内で説明しにくい」）等の理由が挙げられ、変更管理・逸脱管理が行われなかった事例もある。また、そもそも、変更管理・逸脱管理を面倒な作業として捉え、なるべくこれを避けようとする発想や、課題の解決を先送りする組織風土があったことが伺われる。

このように、製造方法の変更を行うに際し、変更管理・逸脱管理を行う上での責任や役割の所在が明確でなく、着実に変更管理・逸脱管理を行う体制となっていなかったことが、上記第 2.2(1)、3.(1)、(2) のように、作業マニュアルと相違する作業が必要な GMP 上の手順を経ることなく行われてきたことの原因のひとつとなっている。

#### **(7) 作業マニュアルに関する課題**

詳細な作業マニュアルが整備されているものの、製造現場において、作業マニュアルを確

認することなく、経験と知識に基づき製造作業が行われている実態がある。その理由として、作業マニュアルがかえって詳細（膨大）に過ぎることや、読み解きにくく、必ずしも製造作業を行うに当たって参照するツールとして利便性が高くないと捉えている作業員が散見されるほか、経験を積んだ作業員であるほど、作業時間を短縮するために作業マニュアルを確認する時間を省略したいという発想があるように見受けられる。

このように、作業マニュアルを確認せずに作業が行われていることが、上記第 2.3.(2)のよ  
うな作業マニュアルと製造実態の相違が生じることの原因のひとつとなっている。

### **(8) 記録が残る機器の活用が不十分**

製造機械の使用により自動的に出力される記録を製造記録とすることにより、実際の作業の内容と異なる製造記録の作成を防ぐことが可能と考えられるが、使用ログを出力できる製造機械について、当該機能を活用できていないものがある。

## **3. 安定性試験に関する不備**

### **(1) 過密な生産計画**

上記 2.(3)のとおり生産計画が過密となっていることにより、試験実施部門において、月約 200～300 ロットの製品試験を行う必要があり、慢性的に作業が逼迫している状況にある。また、生産計画の作成に当たり、試験に必要なリードタイムは考慮されておらず、試験実施部門は、製造作業の進捗状況や出荷のスケジュールに合わせて、即時に製品試験に対応することを求められることも多い。

これらにより、試験実施部門において、適時に安定性試験を行うことや、安定性試験の結果を適切に処理することについて、キャパシティ上の支障が生じていた。

### **(2) 安定性モニタリングの軽視**

製品試験が完了しなければ製品の出荷ができないのに対し、安定性試験が完了していても直ちに製品の出荷に影響するわけではないという認識により、製品試験が優先され、安定性試験が後回しとなっていた。

ある製品について安定性試験を行うべき時期に、同製品の製品試験が重なった場合に、製品試験と合わせて安定性試験を行うという運用がされており、計画に基づく安定性試験の実施とその進捗確認がされていなかったため、製品試験と時期が合わなかった安定性試験には、実施されないまま放置されていたものも存在する。

また、安定性試験において規格外や傾向外の結果となることの重要性についての認識が

希薄であり、規格外や傾向外の結果となっても、製品試験を優先した作業が行われている中で、その処理が後回しとなっていた。

### **(3) 監督の不足**

安定性試験の実施や試験結果の処理について、三田品質保証部（SQC 課及び SQA 課が属する。）において、その進捗を確認し管理する手順やその責任者が明確でなく、適切な進捗管理を行うことができる体制とはなっていない。

また、上記第 2.4.(3)のとおり、総括製造販売責任者、品質保証責任者及び製造管理者において、安定性試験の実施が遅延していることを認識していたものの、詳細な実態の調査や安定性試験の適切な実施についての指導は行われず、放置されていた。このように、本品質保証部や各責任者によっても、実効的な監督が行われていなかった。

### **(4) 製品品質照査の形骸化**

製品品質照査においては、安定性試験の結果についても評価を行う必要があるが、照査対象期間に実施されているべき安定性試験の結果に欠落があっても、その進捗状況を確認することなく、照査が終えられていた。

安定性試験の試験結果は、エクセルシートに入力することにより管理されており、製品品質照査においては、主に当該エクセルシートの数値が規格内であることを確認することにより処理がされており、試験結果報告書等を確認することや、傾向外の結果を評価することはされていなかった。

そのため、製品品質照査を通じて、上記第 2.4.(2)の安定性試験に関する不備が問題視されることなく、放置されてきた。

## **4. その他全般的事項**

### **(1) 当事者意識・責任感の欠如**

上記第 2.2.(1)、3.(4)記載のとおり、作業マニュアルと相違する作業や、作業マニュアルどおり作業した旨の製造記録の作成については、管理職や GMP 組織上の責任者において認識しながら改善を怠っていたものもあり、また、上記第 2.4.(3)記載のとおり、安定性試験に関する不備は、各責任者や管理職において安定性試験の実施に関する適切な管理ができていなかったことが認められる。

特に、各責任者や管理職レベルにおいて、第 2 記載のような法令違反等の発生を防止することについて、自らに責任があるという当事者意識や責任感が希薄であったことが、違反行

為の検出や改善が行われてこなかった原因のひとつとなっている。

## (2) 従業員の処遇に関する課題

工場の作業員には、入社以来、担当課・係の異動がなく、同じ係で同様の作業を長年続けている者も少なくない。これにより、視野が狭く（医薬品の製造に関する全体像を把握しておらず）、目の前の作業をこなすだけに留まり、自らの作業についての GMP 上の問題点等に関心を払わない又は認識できない状態に陥っている。

また、会社としての方針やメッセージを作業員レベルまで直接伝える機会に乏しく、管理職や GMP 組織上の責任者を通じた伝言による間接的な方法に終始していた。そのため、作業員として、会社がどのような方針を持っているかや、何を考えているかについて、自らには知らされていないという認識が強く、会社に対する帰属意識の低下や、不適切な事案について会社に対して声を上げるなどの意思疎通の諦めにつながっている。

## (3) 内部通報制度

上記第 2.1.(2)記載のとおり、医薬品 a の相違に関する作業員からの情報提供について、内部通報として適切な取扱いが行われなかったことにより、重要な改善の機会を逸していることが認められる。

また、内部通報者が不利益な取扱いを受けたという風評があり、内部通報を行った場合に、秘密が厳守され、不利益な取扱いが禁止されることについて、従業員の間で十分な認識が定着していない。

## 第 4 改善に向けた提言

### 1. 責任役員及び責任者による監督体制

製造部門をブラックボックス化させることなく、製造管理の透明性を確保するため、製造業者の責任役員の責任により、実効的なマネジメントレビューの実施や、製造作業及び試験作業に対する監督体制の確立に取り組むべきである。

また、製造販売業者及び製造業者の責任役員の責任により、承認書との整合性に関する事項や、安定性モニタリングの実施に関する事項については、製造所から製造販売業者に対する報告が適時に行われるよう、整合性点検や安定性モニタリングの実施状況の進捗管理が行われる体制の確立に取り組むべきである。

これらの体制において、製造管理者は、実地での指導・監査を含め、製造作業及び試験作業並びに変更管理及び逸脱管理について、監督及び進捗確認を行うべきであり、必要な場合

は、責任役員に対する意見申述を行わなければならない。特に、上記第 3.1.(3)、2.(5)のとおり、製造管理者は、三田品質保証部に属し、製造部門（製造一部及び製造二部）とは独立して品質管理業務を担う立場にあるという意識が強く、製造部門における製造実態についての積極的な監督を行っていなかったことを反省し、製造所への立ち入りを含め、製造管理の責任者として実効的な監督を行わなければならない。

また、製造販売業者の三役は、製造販売業者の責任者として、製造所における製造業務が上記の体制の確立を含め、適正な製造管理及び品質管理の下で行われていることについて、定期的かつ積極的に確認を行うべきであり、必要な場合は、責任役員に対する意見申述を行わなければならない。その際、三役は、製造所からの報告がなければ対応をしないという待ちの姿勢ではなく、上記第 2 のような法令等の違反や、その時々において業界で課題となっている問題点等が製造所で生じていないかを、自ら定期的に確認する責任を有することを強く認識しなければならない。

## 2. 企業風土の醸成

### (1) 責任役員によるメッセージの継続的発信

製造販売業者及び製造業者の責任役員は、製品の品質確保及びコンプライアンスを最優先する企業風土を醸成するため、全ての従業員に対し、法令遵守のための指針を示すことが求められる（薬機法 18 条の 2 第 1 項 4 号、3 項 4 号）。上記第 2 の違反行為が現場の作業員レベルで多数生じていることを受け、責任役員は、あらゆる機会を捉えて、作業員に対し、製品の品質確保及びコンプライアンスの重要性を説き、法令を遵守せずに製造した医薬品を供給することは、医療を信頼する患者に対する背信行為であることの理解を定着させなければならない。また、責任役員は、作業員が、業務過多のために変更管理等の法令に従った手続を経ることができない状況や、問題点や課題について声を上げることを躊躇せざるを得ない状況に追い込むことがないように、人員の配置や風通しのよいコミュニケーションの確保に留意すべきである。

### (2) 各部門及び責任者の役割の明確化

上記第 3.2.(6)に記載したように、製造方法の変更に伴う手続の履践が適切に行われない背景には、自らの担当業務以外に関心を持たない過度に縦割りの責任意識により、部門相互間の連携が不足していることが挙げられる。

こうした状況を解消するためには、まず、各部門や担当者の職務内容を明確にし、他部門を含む関係者に周知徹底することにより、他の部門や担当者が行う職務内容を相互に把握することが重要である。その上で、部門間で連携すべき情報の内容及び連携の方法を明確に

し、部門間での密接なコミュニケーションを確保することにより、自らの担当業務以外についても、課題を発見した場合に、担当部門・担当者に情報提供を行い、必要な対応を促すなど、部門を超えて全社一丸となった課題の解決を行う組織風土を醸成すべきである。

### **(3) 抜本的な教育訓練**

管理職及び GMP 組織上の責任者を含む製造所の全従業員に対する GMP 教育の教育訓練計画を策定し、管理職の責任において、計画に基づく教育の実施を徹底するべきである。特に、上記第 2.2.(1)、3.(1)のとおり、実際に行った作業とは異なる製造記録の作成が行われていたことを踏まえ、データ・インテグリティに関する教育訓練については、集中的に行う必要がある。また、製造工程に新規に携わる作業員に対しては、GMP の基礎的事項及び作業手順等に関する導入教育を十分な時間を確保して行うべきである。

管理職は、教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善をし、これらの評価及び改善に関する記録を作成するべきである。

また、責任役員は、工場の全従業員が GMP の基本的な理解を獲得し、これを継続するために必要な教育訓練に要する時間及び費用を十分に確保するよう留意すべきである。

## **3. 薬事手続対応の強化**

### **(1) 適切な薬事手続対応**

薬事手続を担当する部門において、最新の関連規制及び薬事対応に関する情報を、外部専門家や業界団体等のほか、当局との協議等を通じて収集し、部門内での理解を深めるための教育訓練を実施すべきである。さらに、承認書の変更手続を行うに際しては、記載漏れ、誤記等が生じないように、複数名で複数回の確認を慎重に行う意識の醸成に努めるべきである。

また、製造方法や試験方法の変更を行う際に、適切に変更管理が行われ、承認書との相違の有無を確認し、必要な薬事手続が行われるよう、これらについて責任を有する部門や責任を有する者を社内規定において明確に定め、社内において周知徹底するべきである。

### **(2) 整合性点検**

上記第 2.2、3 に記載のとおり、承認書や作業マニュアルと製造方法等に相違がある状態が継続していたことを踏まえ、承認書、製品標準書、手順書と製造実態の整合性について、少なくとも 1 年に 1 回以上、定期的な点検を実施すべきである。

整合性点検は、製造販売業者及び製造業者の責任役員、総括製造販売責任者並びに製造管理者の責任において実施し、点検の方法は、製造記録や、製造部門による自己点検結果の確

認に留まらず、本社品質保証部、三田品質保証部（SQA 課等）による製造作業の実地での確認及び製造担当者へのヒアリングを含めて行うべきである。

整合性点検の結果は、責任役員、総括製造販売責任者及び製造管理者に共有し、これらの者の責任において、直ちに、逸脱管理を含めた必要な手続の実施を指示し、手続の進捗管理を行わなければならない。

#### 4. 製剤開発・技術移管の強化

新製品の開発及び技術移管に際して、スケールアップ後も含め、実製造が無理なく安定的に可能である製造条件及び試験条件を検討し、承認書に記載する条件を慎重に設定することを可能とする体制を構築しなければならない。その際、技術移管については、SQA 課等の独立した立場からの監督を行う等、新製品の発売時期によるプレッシャーにより検討が拙速になることを防止するための方策を検討すべきである。

#### 5. 生産計画の適正化

##### (1) 生産計画の見直し

医薬品の製造を行う限りにおいて、不可避免的に一定の逸脱が生じることを踏まえ、逸脱管理に要する時間を加味した製造リードタイム及び試験リードタイム（以下「製造等リードタイム」という。）を品目ごと等に設定し、生産計画は、製造等リードタイムを前提として作成すべきである。

顧客からの要請等を受けて、製造等リードタイムを無視した生産計画の作成や変更が生じることを許容すれば、上記第 3.2.(3)、3.(1)に記載の問題の解消にはつながらないため、製造等リードタイムを割り込む生産計画の作成又は変更はできないことを社内規定において明確化し、関連部門内において周知徹底することが重要である。また、想定以上の逸脱の発生や変更管理の必要性が生じた場合は、当該処理を適切に行うことを最優先とし、当該処理を優先して行うために必要がある場合は、生産計画を変更しなければならないことについても、社内規定において明確化し、関連部門内において周知徹底するべきである。

さらに、製造所の個々の作業員が生産計画の全体像を把握した上で作業を行うことができるよう、生産計画及びその進捗状況を適時に製造所の従業員が把握できる透明性のある仕組みを構築することも重要である。

以上のような生産計画の適正な運用を確立するため、必要な権限を有する部門又は責任を有する者の設置を含め、サプライチェーン本部からの要求及び生産部門のキャパシティ等を総合的に評価し、生産計画を調整する機能の確保を検討すべきである。

## (2) 生産品目の適正化

製造所の製造キャパシティ（試験を実施するキャパシティを含む。）について、変更管理及び逸脱管理を適正に実施できるバッファを加味して評価を行い、製造キャパシティに見合った生産品目数及び生産数量となるよう、生産品目数の適正化を検討すべきである。

## (3) 人員の確保

生産品目数及び生産数量に照らした適正な作業人員数を検討し、目標人員数を設定した上で、生産品目数又は生産数量の増加は、生産数量に見合う人員数を確保することを条件として行うこととするなど、生産に必要な人員を確保する体制とするべきである。

また、責任役員は、各責任者や管理職により、製造販売業者又は製造業者（その責任役員）に対し、人員確保を含む意見申述が適切に行われるようにするため、意見申述を受け付ける責任役員や、意見申述を行う手続・方法、述べられた意見への対応方法等を社内規定において明確に定める等、環境の整備に取り組むべきである。

## 6. GMP 管理の徹底

### (1) 変更管理・逸脱管理を適正に行う体制の確立

変更管理及び逸脱管理が適正に行われる体制とするため、以下の事項を社内規定において明確に定め、関連部門内において周知徹底するべきである。

- 製造作業を指示する立場にある管理職及び GMP 組織上の責任者が、作業マニュアルと相違のある作業の実施等の逸脱がある場合に、逸脱管理を実施し、その進捗管理を行う責任を有すること
- 作業マニュアルと相違のある作業の実施等の逸脱がある場合の逸脱管理の手続及び業務フロー
- 作業員が逸脱の疑いを持った場合は、逸脱管理を実施する責任者に意見を述べることができ、当該責任者は当該意見を尊重して逸脱管理の必要性を判断しなければならないこと
- 製造方法等の変更を行う場合の変更管理又は逸脱管理の実施及びその進捗管理について、生産技術部及び製造部門の管理職及び GMP 組織上の責任者が負う責任の範囲及び内容

また、生産技術部及び製造部門、並びに信頼性保証本部、本品質保証部及び三田品質保証部の管理職及び GMP 組織上の責任者に対し、過去の経緯等に基づく説明の困難さを理由に、製造方法等の変更に関する GMP 上の手続を劣後させることは許されないことを認識

させるための教育訓練を定期的実施するべきである。

さらに、責任役員は、管理職及び GMP 組織上の責任者が上記の社内規定により定められた責任を果たすために必要な人員の確保に留意すべきである。

## **(2) 製造作業の監督体制**

製造所の管理職が製造現場に入ることの重要性を認識し、製造作業への立ち合いを含め、定期的に製造現場に立ち入り、作業の監督及び作業員とのコミュニケーションを行う方策を検討するべきである。また、管理職及び主任が行う書類作業の負担を評価し、書類作業の効率化や書類作業を行う人員の確保を含め、当該方策の実効性を確保することが重要である。

SQA 課による製造作業の監査についても、書面上の確認に留まらず、製造に立ち合う方法を含む実地での監査も行うことを社内規定において明確に定め、周知徹底するとともに、実地での監査の計画を策定し、当該計画に基づく監査を行う体制とするべきである。

## **(3) 作業マニュアルの見直し**

製造の実態に即し、製造現場において作業員が実効的に使用可能な作業マニュアルのあり方について、作業員からの声も踏まえた上で、継続して検討するべきである。

## **(4) システムの活用**

使用ログを出力できる製造機械の機能を活用することを含め、製造機械の使用により自動的に出力される記録を製造記録とすること、また、使用ログとシステムを連動させる等、不正が生じにくいシステム上の管理を検討するべきである。特に、上記第 2.2.(1)、3.(1)のように、実際に行った作業とは異なる製造記録の作成が行われていた重要な製造工程については、製造機械の改修等を含め、優先的に上記の方策を検討するべきである。

## **(5) 安定性モニタリングの管理体制**

安定性モニタリングの意義、実施方法及び重要性等について、管理職、GMP 組織上の責任者を含め、業務に関連する従業員に対する教育訓練を定期的実施するべきである。

また、安定性試験の実施についての計画を作成し、計画に基づく安定性試験の実施に係る進捗管理を行う責任を有する者を社内規定において明確に定め、関連部門内において周知徹底するべきである。さらに、安定性試験において規格外や傾向外の結果となった場合に、優先的に必要な対応を行う運用を定着させることが重要である。

加えて、製品試験担当と安定性試験担当を区分し、製品試験の都合に安定性試験の実施が左右されない運用を可能とするべきである。

#### **(6) 実効的な製品品質照査の実施**

製品品質照査は、照査期間に実施されるべき安定性試験の試験結果報告書が全て提出されたことを確認した上で行わなければならないことを社内規定において明確に定め、周知徹底するべきである。また、製品品質照査においては、照査期間の安定性試験データだけでなく、過去の製造ロットの安定性試験データとの比較を含めた傾向分析も行い、評価することが重要である。

#### **7. 従業員の育成**

作業員の人事について、個々人のキャリアプランと成長を検討した上で、時間とコストをかけた教育訓練を行うこと、また、定期的なローテーションや外部への出向等を含めた人事異動を行うことを検討するべきである。

また、会社としての方針やメッセージ（法令遵守のための指針を含む。）を、責任役員から直接従業員に対して伝達する機会を定期的に確保するべきである。

#### **8. 内部通報制度の実効性の確保**

内部通報に関する処理のフロー、これを担当する責任者等について、再度整理を行い、内部通報があった場合に適切に対応できる体制を構築するべきである。

また、内部通報制度の趣旨及び利用方法について、全従業員に対して定期的に周知徹底することが重要である。

以上