

2021年4月16日

小林化工株式会社 御中

調査結果報告書  
(概要版)

特別調査委員会

# 目 次

I	調査の概要	5
第1	調査委員会を設置した経緯	5
第2	調査体制	6
第3	調査概要	7
1	関係資料の収集及び精査	7
2	関係者に対するヒアリング及びフォレンジック調査	7
II	調査結果	9
第1	小林化工の沿革及び概要等	9
1	沿革及び概要	9
2	小林化工を取り巻く事業環境について	10
第2	小林化工の製造販売業者及び製造業者としての組織体制について	16
1	小林化工の組織概要	16
2	製造販売業者としての組織体制について	18
3	製造業者としての組織体制について	20
4	2019年改正薬機法について	25
5	医薬品製造販売承認及びSOP等について	28
6	GQP及びGMPについて	30
第3	矢地第一工場で発生したイトラコナゾール錠 50mg への睡眠剤混入事故について	35
1	イトラコナゾール錠 50mg の製造実態	35
2	イトラコナゾール錠 50mg (ロット番号 TOEG08) に睡眠剤が混入するに至った経緯	40
3	品質管理部におけるイトラコナゾール錠 50mg (ロット番号 TOEG08) の試験	45
4	イトラコナゾール錠 50mg (ロット番号 TOEG08) の回収に至る経緯	52
第4	発見されたGMP違反の概要	56
1	矢地事業所製造部で発見されたGMP違反について	56
2	清間事業所で発見されたGMP違反について	59
3	矢地事業所品質管理部で発見されたGMP違反について	62
第5	福井県及び他社製販による調査への対応	67

1	福井県による GMP 適合性調査への対応	67
2	他社製販による監査に対する対応	68
第 6	GMP 違反が発生・拡大した経緯等	69
1	製造部門において GMP 違反が発生・拡大した経緯	69
2	品質管理部において GMP 違反が発生した経緯等	75
第 7	GMP 違反に対する小林化工の対応状況等	78
1	2002 年薬事法改正時の対応について	78
2	記載整備後の対応	79
3	化血研問題後の一斉点検について	81
4	一斉点検後の対応状況	83
5	矢地第二工場での齟齬解消について	84
6	福井県による無予告 GMP 調査への対応について	85
7	KK GMP プロジェクト	86
8	2018 年以降の製造指図・記録書の改訂に向けた改善運動について	86
第 8	イトラコナゾール錠 50mg への睡眠剤混入が発生した当時の小林化工幹部層の認識について	89
1	代表取締役社長について	89
2	総括製造販売責任者（研究開発本部長）について	90
3	品質保証責任者（GQP）について	90
4	安全管理責任者について	91
5	生産本部長について	91
6	矢地事業所の製造管理者について	92
7	清間事業所の製造管理者について	92
8	取締役副社長（元総括製造販売責任者）について	93
第 9	品質保証部門について	93
1	信頼性保証部（製販 QA）について	94
2	事業所の品質保証部（サイト QA）について	96
第 10	安全管理部について	99
1	組織体制について	99
2	GVP 業務とは関係しない担当業務について	100
第 11	製販三役連携会議について	101
第 12	戦略会議及び取締役会における議論の状況等	102

第 13	研究開発本部における不適切行為について	103
1	安定性試験の実施日付の改ざん	104
2	GCP 省令で要求されている書類の不作成及び監査の不実施等	106
3	治験薬の製造場所の齟齬	109
4	安定性試験用の製剤と治験用の製剤の製法齟齬	109
5	不適切な試験データの提出	110
6	試験データの破棄	111
7	その他の不適切行為について	111
8	研究開発部幹部層等の認識	112
Ⅲ	原因・背景の分析及び再生のための提言	112
第 1	原因・背景	112
1	なぜ混入事故は発生したのか	112
2	なぜ混入は見逃されてしまったのか	114
3	小林化工経営陣の判断の誤り及び製薬企業経営者としての自覚の欠如	115
4	製薬企業としての誤ったガバナンス	118
5	GMP 不在の生産拡大	120
6	小林化工の企業風土について	124
7	研究開発本部における不適切行為について	125
第 2	再生のために	126
1	製薬企業としてのガバナンスの再生	127
2	従業員の再生	128
3	GQP、GVP 及び GMP 組織の再生	130
4	ミドルマネジメント層の構築	132
5	研究開発本部について	133
6	終わりに	134

## I 調査の概要

### 第1 調査委員会を設置した経緯

2020年12月4日、小林化工株式会社（以下「**小林化工**」という。）が製造販売する水虫薬であるイトラコナゾール錠 50mg に睡眠薬であるリルマザホン塩酸塩水和物が混入し、多数の健康被害が発生している事実が（以下、当該一連の事実を「**本件事故**」という。）明らかとなった。

小林化工は、同日、イトラコナゾール錠 50mg を自主回収することを決定した上で、イトラコナゾール錠 50mg の共同販売元である Meiji Seika ファルマ株式会社（以下「**Meiji Seika ファルマ**」という。）にその旨連絡するとともに、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課（以下「**監麻課**」という。）に状況を連絡の上、福井県に対し、回収分類をクラスⅠ<sup>1</sup>とする自主回収を行うことを報告し、同日付で自主回収に着手し、その公表を行った。

睡眠剤の混入という、医薬品製造においてはあってはならない、また本来起こりようのない事態の発生を受け、福井県健康福祉部医薬食品・衛生課（以下、単に「**福井県**」という。）は、2020年12月16日、小林化工に対して、法令遵守状況に関する報告徴収を行った上で、2020年12月21日、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（以下「**薬機法**」という。）69条1項に基づき、監麻課及び厚生労働省所管の独立行政法人である医薬品医療機器総合機構（以下「**PMDA**」という。）とともに、小林化工に対する立入調査を実施した。さらに、福井県は、2021年1月8日、小林化工に対して、薬機法69条1項に基づく報告徴収命令を発し、小林化工における医薬品の製造実態の詳細等について同年1月20日までに報告を行うことを命じた。

小林化工は、福井県による一連の調査に対応すると並行して、外部の客観的な立場から、本件事故が発生するに至った原因・背景、並びに、小林化工における医薬品製造販売に関わる問題点の有無及びその原因・背景等を明らかにすることを目的として、外部の有識者により構成される特別調査委員会を設置することを決定し、2020年12月17日、その

---

<sup>1</sup> 薬機法68条の9第1項は、「医薬品…の製造販売業者…は、その製造販売をし…た医薬品…の使用によって保健衛生上の危害が発生し、又は拡大するおそれがあることを知つたときは、これを防止するために廃棄、回収、販売の停止、情報の提供その他必要な措置を講じなければならない。」としており、製造販売業者は、自らが製造販売する医薬品により保健衛生上の危害が発生するおそれがあることを認識した場合には、当該医薬品を回収するなどの措置を自主的に行わなければならない（「自主回収」と呼んでいる。）。

自主回収はクラス分類されており、クラスⅠの自主回収は、製品の使用等が、重篤な健康被害又は死亡の原因となりうる状況における回収、クラスⅡの自主回収は、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か又は重篤な健康被害のおそれはまず考えられない状況における回収、クラスⅢの自主回収は、製品の使用等が、健康被害の原因となるとはまず考えられない状況における回収を意味する。

旨の公表を行った。

なお、福井県は、2021年2月9日、薬機法75条1項に基づき、小林化工に対して、116日間の第一種医薬品製造販売業務の停止を命じるとともに、薬機法、GMP省令<sup>2</sup>、GQP省令<sup>3</sup>及びGVP省令<sup>4</sup>等遵守のための対応をとることなどの業務改善を行うよう命じた。

## 第2 調査体制

当委員会の構成員は、以下のとおりである。

清原 孝雄（薬学博士・元独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員）

三村 まり子（西村あさひ法律事務所 弁護士）

平尾 覚（西村あさひ法律事務所 弁護士）

当委員会による調査に当たっては、西村あさひ法律事務所所属の弁護士13名が、その補助に当たった。

また、関係者の電子メールの精査等のフォレンジック調査については、PwC アドバイザリー合同会社の支援を受けたほか、小林化工における資料の収集及び一部の関係者に対するヒアリング等については、PwC コンサルティング合同会社の支援を受けた。

当委員会の構成員は、いずれも従前小林化工との利害関係を有しておらず、客観的かつ中立的な立場から調査を実施している。

なお、当委員会が調査を開始した時点において、小林化工は、依然として多数の医薬品を製造販売している状況にあり、製造実態の解明とそれに基づく医薬品の安全性の検証及び回収要否の判断は、至急かつ的確に実施される必要があった。小林化工が製造する医薬品は約500製品に上り、現に多数の患者が服用している状況を踏まえ、当委員会としては、調査の結果判明した事実や生じた疑義について、速やかに小林化工と情報共有し、適切な回収判断がなされることを側面から支援することが不可欠であると判断した。

上記理由から、当委員会は、安全な医薬品の供給という観点から事前に小林化工と共有すべきと判断した情報については、随時、小林化工及び小林化工の支援に当たっていた親会社であるオリックス株式会社（以下「**オリックス**」という。）関係者と共有することとした。

---

<sup>2</sup> 正式名称は「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関する省令」であり、医薬品の製造業者が要求される品質を有する物を適切に製造するために行う業務の実施方法及び組織体制の基準である。以下「**GMP省令**」又は単に「**GMP**」という。なお、GMPは、Good Manufacturing Practiceの略である。

<sup>3</sup> 正式名称は、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令」である。以下「**GQP省令**」又は単に「**GQP**」という。なお、GQPは、Good Quality Practiceの略である。

<sup>4</sup> 正式名称は、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令」である。以下「**GVP省令**」又は単に「**GVP**」という。なお、GVPは、Good Vigilance Practiceの略である。

また、安全な医薬品を患者に供給する責任を全うする観点からは、小林化工は、早急に自らの問題点を検証し、徹底した是正策を講じた上で体制を立て直し、安全な医薬品を供給できる製薬企業として生まれ変わる必要があった。そのため、当委員会は、調査の過程で判明した問題点を小林化工及びオリックス関係者と共有するとともに、小林化工として検討している是正策についても、当委員会として検討の上、小林化工及びオリックス関係者と情報交換を行っている<sup>5</sup>。

ただし、当然のことではあるが、当委員会は、小林化工から独立した立場から調査を実施し、調査方針や調査範囲も含めて、当委員会の判断で決定をしている。また、調査報告書の起案権は当委員会に専属しており、小林化工及び親会社であるオリックスに不利となる事項も含めて、調査報告書に記載するとの方針を取っている。

### 第3 調査概要

当委員会は、2020年12月17日から2021年4月15日まで、以下の調査を行った。調査基準時は、2021年4月15日である。

#### 1 関係資料の収集及び精査

当委員会は、小林化工から、各種規程、手順書類の提出を受け、その内容を精査・検討した。

#### 2 関係者に対するヒアリング及びフォレンジック調査

##### (1) ヒアリング

当委員会は、退職者を含む小林化工関係者89名に対し、延べ164回のヒアリングを実施した。

##### (2) フォレンジック調査

当委員会は、調査対象となる役職員が使用している又は過去に使用したことのあるPC(75台)、調査対象となる部署の共有PC(21台)、外部記憶装置(2台)並びにメール

---

<sup>5</sup> 日本弁護士連合会の「企業等不祥事における第三者委員会ガイドライン」は、「第三者委員会は、調査報告書提出前に、その全部又は一部を企業等に開示しない」と定めているが、本文に記載した事情を踏まえ、当委員会は、調査中に判明した事項や当委員会の問題意識について小林化工らと情報交換を行っている。その意味では、「企業等不祥事における第三者委員会ガイドライン」に完全に準拠しているわけではない。

サーバ及びファイルサーバ上のデータの保全作業を実施した。

その上で、当委員会は、代表取締役社長及び取締役副社長、並びに生産本部、研究開発本部、信頼性保証本部、営業本部及び渉外事業本部の役職員について、保全したデータにキーワードを当てはめ、データの絞り込みを行った。絞り込みを行ったデータについては、PwC アドバイサリー合同会社において一次的なレビューを行った上で、当該レビューにおいて、関連性があると判断されたデータについて、当委員会によるレビューを実施した。

### **(3) アンケート調査**

当委員会は、2021年2月1日時点で小林化工及び関連会社である小林化工販売株式会社（以下「**小林化工販売**」という。）に在籍していた全役職員 848 名を対象として、アンケート調査を実施した。

アンケート調査は、オンラインフォームと回答用紙を併用して実施し、回答者の担当業務（過去に担当していた業務を含む。）に応じ、本件に関連する各事象に係る認識の有無及び小林化工におけるその他のコンプライアンス上の問題点について幅広く回答を求めるものとした。

アンケートに対しては、合計 638 件の回答が寄せられ、当委員会は、回答内容を踏まえて、必要な調査を実施した。

### **(4) 通報窓口の設置**

当委員会は、2021年2月8日、通報受付用電子メールアドレスを設置し、同日時点で小林化工に在籍していた全役職員に対して周知した。通報窓口には、複数件の通報が寄せられ、当委員会は通報内容を踏まえて、必要な調査を実施した。



## II 調査結果

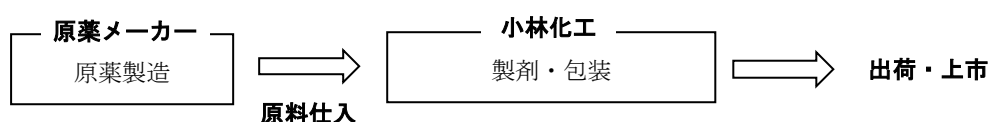
### 第1 小林化工の沿革及び概要等

#### 1 沿革及び概要

小林化工の沿革は、以下のとおりである。

1946年12月	小林製薬所として発足。 一般用及び配置用医薬品の製造販売を開始。
1961年4月	小林化工株式会社が設立される。 医療用医薬品の製造販売に進出。
1970年8月	経口剤及び外用剤の製造拠点である矢地第一工場を新設。
1975年1月	注射剤の製造拠点である矢地第二工場を新設。
1982年10月	経口剤の生産能力向上を目的として矢地第一工場新棟を建設。
2005年5月	生産能力拡充を目的として矢地第一工場を刷新。
2011年5月	経口剤の製造拠点である清間第一工場を新設。
2012年7月	抗がん剤専用の生産拠点であるオンコロジー棟 <sup>6</sup> （矢地第一工場敷地内に設置）を新設。
2016年12月	経口剤の製造拠点である清間第二工場を新設。

医薬品の製造工程は、①原薬（薬効成分）の製造工程、②製剤工程、③包装工程に大別されるが、小林化工は、②の製剤と③の包装を行う、いわゆる製剤メーカーである。



<sup>6</sup> 抗がん剤のような少量でも高い薬効を有する高薬理活性製剤の製造に際しては、その拡散による作業員や周辺環境への悪影響を防ぐことが重要であり、2012年に新設されたオンコロジー棟は、建物全体が陰圧管理されるなど、いわゆるハザード物質を完全に封じ込める性能を有する建物として建設された。

## 2 小林化工を取り巻く事業環境について

### (1) ジェネリック医薬品について

医療用医薬品<sup>7</sup>は、先発品（新薬）と後発品（以下「**ジェネリック医薬品**」という。）<sup>8</sup>に大別されるが、小林化工は、ジェネリック医薬品の製造販売業者である。

先発品は、長い研究開発期間（基礎研究及び臨床開発）をかけて新しい成分の有効性・安全性が確認された後、国から医薬品製造販売承認<sup>9</sup>を受けて発売される。先発品は、発売された後も一定の期間（「再審査期間」と呼ばれる。）、有効性・安全性について確認することが開発した企業に義務付けられている。

再審査期間が満了すると、ジェネリック医薬品の承認申請を行うことが可能となる。ただし、先発品の特許期間が満了しないと承認はなされない。

先発品と異なり、ジェネリック医薬品の場合、原薬の薬理・薬効は既に先発品で明らかになっており、また、適正な用法や用量も明らかとなっている。ジェネリック医薬品は、長期にわたる研究開発を実施しないため、先発品より安価な医薬品として市場に提供されることが主な特長であるが、小林化工を含め、ジェネリック医薬品メーカーによっては、薬理・薬効を有する原薬以外の成分、すなわち賦形剤<sup>10</sup>、結合剤<sup>11</sup>及び崩壊剤<sup>12</sup>といった添加物に工夫をこらし、より使用しやすい製剤を開発している<sup>13</sup>。

また、医薬品の承認という観点からは、有効成分の含量等が規格を充足していることのほか、製剤が先発品と治療学的な同等性を有していること（「生物学的同等性」という。）を示す必要があり、また、製剤の有効期間内において、その有効性・安全性・品質が確保されること（「安定性」という。）を示す必要がある。

---

<sup>7</sup> 医療用医薬品とは、医師の診断のもと医師が処方せんを出して、薬剤師が調剤する医薬品を指す。これに対し、一般用医薬品は、医師の処方せんなしに、個人が薬局や薬店で購入することができる医薬品である。小林化工は、主として医療用医薬品を製造している。

<sup>8</sup> ジェネリック医薬品は、「新有効成分や新しい効能・効果等を有することが臨床試験等により確認され承認された新薬（先発品とも呼ばれる。）の特許が切れた後に、その新薬と同一の有効成分を同一量含み、同一投与経路の製剤であり、効能・効果、用法・用量も原則的に同一である医薬品で、生物学的同等性試験等にてその新薬と治療学的に同等であることが検証されているもの」などと定義されている（<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/p-drugs/0017.html>）。

<sup>9</sup> 薬機法上、医薬品を製造販売するためには、取り扱う品目ごとに医薬品製造販売承認を取得する必要がある（薬機法 14 条 1 項）。「製造販売」の定義については、下記第 2 の 1 参照。以下、製造販売承認のことを単に「承認」といい、製造販売承認申請のことを単に「承認申請」という。

<sup>10</sup> 錠剤等のかさ増しのために添加される。

<sup>11</sup> 顆粒や錠剤の結合力を高める目的で添加される。

<sup>12</sup> 服用後に体内で崩壊させ、吸収させやすくするために添加される。

<sup>13</sup> 例えば、イトラコナゾール錠 50mg のように、先発品がカプセル錠であっても、ジェネリック医薬品は錠剤であるなど、剤形が変更されることもしばしばある。

先発品のうち、使用量が多く、薬価が高いものについては、多数のジェネリック医薬品の製造販売業者が参入を目指す場合が多く、先発品の再審査期間及び特許権の存続期間の満了時期を勘案の上、最も早く承認を得られるタイミングを見計らって、多数の製造販売業者が一斉に承認申請を行うのが一般的である。先発品と異なり、ジェネリック医薬品については、自社製品も他社製品も同様の効能及び作用機序を有しているため、一旦医療機関や薬局で他社製品の採用が決まると、それを覆すのは容易でない。このため、承認申請の遅れは、他の製造販売業者に市場シェアを奪われることを意味し、ジェネリック医薬品の製造販売業者にとって、他社に遅れることなく承認申請を行うことは重要な意味を持っている。

ジェネリック医薬品開発の流れであるが、まず、再審査期間及び特許権の存続期間が満了する先発品について、市場調査等の基礎調査を行い、開発候補の医薬品を選定する。その後、候補とされた医薬品について、設備・機器や技術面から製造可能であるかどうかを検討するとともに、先発品の成分の原薬調達先を見つけ、その原薬を用いた製剤化研究<sup>14</sup>を行って製剤化の方法を決定し、承認取得に必要なデータを収集する。具体的には、医薬品が有効期限内に品質を維持できることを確認するため、安定性試験によるデータを取得するほか、先発品との生物学的同等性を証明する試験<sup>15</sup>を実施し、試験データを取得しなければならない。そして、量産化の検討、すなわち実際の生産を見据えた生産設備、製造手法の検討も実施しなければならない。これらの確認及び検討を実施した上で、PMDA に対して承認申請を行い、その審査を経て、厚生労働省から承認を得ることができる。そして、承認後、薬価収載<sup>16</sup>されて初めて、ジェネリック医薬品を上市することができる<sup>17</sup>。

ジェネリック医薬品の承認申請を行うタイミングは、毎年 2 月及び 8 月の 2 回と決まっており、承認がなされるのも毎年 2 月及び 8 月である。薬価収載は 6 月及び 12 月になされる。承認申請してから承認がなされるまでは、概ね 1 年程度の期間がかかり、上市までは概ね 1 年 4 か月程度かかることになる。

ジェネリック医薬品の開発から上市に至る過程の一例は、下図のとおりである。

---

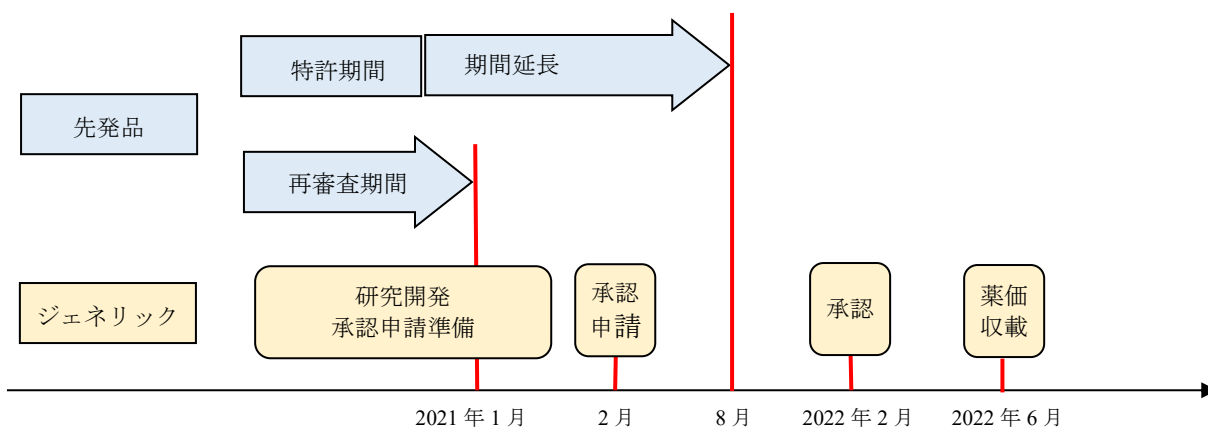
<sup>14</sup> 薬の性質にふさわしい医薬品の形態、製造方法等を研究すること。

<sup>15</sup> 生物学的同等性を証明する試験とは、ジェネリック医薬品の有効成分の未変化体又は活性代謝物が体循環血中に入る速度及び量が先発品と同等であることを確認する試験であり、通常は、健常者にジェネリック医薬品の治験薬を投与し、血中濃度が先発品と同様の推移を示すことを確認する。

<sup>16</sup> 厚生労働大臣が定める「薬価基準」に掲載されること。薬価収載された医薬品の処方を受けて購入する場合には、その金額の約 7 割は国民健康保険等から支払われる。

<sup>17</sup> 製造販売業者は、承認が得られた後、1 週間から 10 日の間に薬価収載の希望届を提出し、申請から約 4 か月後に薬価収載がなされる。なお、薬価収載された医薬品は、収載後 3 か月以内に販売を開始しなければならない。

## 【ジェネリック医薬品の開発から上市の流れの例】



## (2) ジェネリック医薬品を取り巻く環境の変化及び小林化工の対応

### ア ジェネリック医薬品に関する日本政府の政策

日本政府は、ジェネリック医薬品の使用促進が、患者負担を軽減し、薬剤費（医療費）の適正化を通じて医療保険財政の改善に資するとして、1990年代からジェネリック医薬品の普及に向けた取組を行っている<sup>18</sup>。

当時、他の先進諸国と比較しても、日本におけるジェネリック医薬品の使用割合は低く、ジェネリック医薬品が存在するにもかかわらず、特許権の存続期間が切れ再審査期間も経過した先発品（「長期収載品」と呼ばれる。）が医療現場で用いられる傾向が強かった。

日本政府は、1990年代から、ジェネリック医薬品の薬価を長期収載品と比較して引き下げることにより、患者がジェネリック医薬品を選択する方へ誘導しようとしていたが<sup>19</sup>、ジェネリック医薬品の使用割合は低空飛行を続けている状況にあった。

日本政府は、2002年度の社会保険診療報酬等の改訂に際しては、ジェネリック医薬品を含む処方を行った場合に処方箋料を加算することとするなど、医療機関の側にジェネリック医薬品を処方するインセンティブを持たせるための政策を取ったほか、2006年には、処方箋様式を変更し、医師がジェネリック医薬品に「変更可」とした場合には、医師が具体的なジェネリック医薬品の名前を処方箋に記載しなくても、薬剤師がジェネリック医薬品を

<sup>18</sup> 印南一路「後発医薬品のさらなる使用促進」

<https://www.jga.gr.jp/information/jga-news/2020/147/02.html>

<sup>19</sup> 上瀬昭司「後発医薬品の成長と先発医薬品」（商大論集 61 巻 1 号）130 頁

処方できるようにした<sup>20 21</sup>。

また、2006年3月10日には、厚生労働省医政局長から、「平成20年度[2008年度]以降に薬価基準への収載を希望する後発医薬品については、その承認に当たって標準製剤となった先発医薬品・・・が有する規格（薬価基準に収載するための規格）を、全て揃えて薬価基準収載希望を申請すること」<sup>22</sup>及び「平成18年度[2006年度]から薬価基準への収載を希望する後発医薬品についても、極力、収載時に標準先発品が有する規格を全て揃えるように指導を行う」などとする通知が発出された<sup>23</sup>。これは、ジェネリック医薬品の使用促進を行うに当たって、患者の病状に応じて用量を変更した場合であっても、規格が揃っていないとの理由でやむなく先発品に戻るようなことを防ぐための施策であったが、この通知を受け、ジェネリック医薬品メーカーの取扱製品数は格段に増えていくことになった。

このような一連の政策を導入したものの、ジェネリック医薬品の利用はさほど進まず、2007年当時のジェネリック医薬品の使用割合<sup>24</sup>は15%程度にとどまっていた。

2007年、日本政府は、ジェネリック医薬品の使用促進のために、さらに大きく舵を切ることになる。日本政府は、「経済財政改革の基本方針」（2007年6月19日閣議決定。通称「骨太方針」）<sup>25</sup>を策定したが、その中にはジェネリック医薬品の使用促進も含まれ、2012年度までに、「数量シェアを30%（現状から倍増）以上にする。」との具体的な数値目標が設定された。

また、それまで日本政府が種々の施策を講じてきたにもかかわらず、ジェネリック医薬品の普及が進まなかった背景には、医療関係者がジェネリック医薬品に対して「不安感」を抱いていたという事情も存在した。医療関係者からは、ジェネリック医薬品の安定供給体制に不安がある、ジェネリック医薬品の品質に不安がある、ジェネリック医薬品メーカーから十分な情報提供がなされないといった不安の声が出ており、日本政府は、これら医療関係者の不安を解消するために、2007年10月、「後発医薬品の安心使用促進アクションプラン

<sup>20</sup> それまでは、薬剤師は、医師が記載した医薬品しか処方することができなかったところ、知名度に劣るジェネリック医薬品の名前を医師に覚えて貰うことは容易ではなく、ジェネリック医薬品の処方妨げる原因の一つであるとされていた。

<sup>21</sup> 土井脩「後発医薬品使用促進のための処方箋様式の変更」（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol. 50 No5 278 頁）。その後、2008年度の改訂では、ジェネリック医薬品の使用をさらに促進するため、ジェネリック医薬品に変更してはならない場合にのみ、「変更不可」と記載する様式に変更された。2008年度の改訂の効果は高かったようである（薬価政策研究会「皆保険と医薬品産業の未来に向けて～薬価制度70年を振り返る」（社会保健研究所）220 頁）。

<sup>22</sup> イトラコナゾール錠を例にとると、イトラコナゾール錠 50mg のみならず、100mg 錠及び 200mg 錠も揃える必要があることを意味する。それまでは、ジェネリック医薬品メーカーは、需要の大きな規格の医薬品のみを製造する傾向にあったが、上記通知以降、需要の大きくない規格についても承認申請を行う必要が出てきた。

<sup>23</sup> 医政発第 0310001 号 (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuu/kouhatu-iyaku/dl/06.pdf>)

<sup>24</sup> ここでいう使用割合とは、全医薬品の数量に占めるジェネリック医薬品の数量であった（後に指標は変更されている。）。

<sup>25</sup> <https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/cabinet/2007/decision070620.pdf>

プログラム」<sup>26</sup>を策定している。

その後、ジェネリック医薬品の使用割合は、2011年9月に22.8%まで伸びたが、2012年度までに30%を達成するとの目標には届かなかった。

2013年4月には、「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が作成されたが、そこでは、新たな指標を用いた目標設定が行われた。すなわち、それまでは、全医薬品の数量をベースとした数値であったところ、ジェネリック医薬品を出すことができる（先発品の特許権存続期間が切れている）市場におけるジェネリック医薬品の使用数量を新たに指標として用いることとした<sup>27</sup>。その上で、2013年のロードマップでは、2018年までにジェネリック医薬品の使用割合を60%以上とするとの方針が示された。

そして、2015年6月30日に閣議決定された骨太方針（経済財政運営と改革の基本方針2015）<sup>28</sup>においては、「後発医薬品に係る数量シェアの目標値については、2017年（平成29年）中に70%以上とする」とともに、2018年度（平成30年度）から2020年度（平成32年度）末までの間のなるべく早い時期に80%以上とする」との方針が示され、2017年6月9日に閣議決定された骨太方針（経済財政運営と改革の基本方針2017）においては、2020年9月までに、ジェネリック医薬品の使用割合を80%とするとの方針が明示された。

2019年6月21日に閣議決定された骨太方針（経済財政運営と改革の基本方針2019）<sup>29</sup>においては、「後発医薬品の使用促進について、安定供給や品質の更なる信頼性確保を図りつつ、2020年9月までの後発医薬品使用割合80%の実現に向け、インセンティブ強化も含めて引き続き取り組む。」とされており、日本政府は、引き続きジェネリック医薬品の使用割合の拡大に向けた取組を続けている状況にある<sup>30</sup>。

## イ 小林化工の業容拡大の状況

上記のとおり、日本政府は、2000年代半ばから、ジェネリック医薬品の使用割合を拡大させるための施策を矢継ぎ早に繰り出し、実際、ジェネリック医薬品の使用割合は増加しているが、小林化工は、このような動きと軌を一にして、業容を拡大させている。もっとも、その拡大の速度と規模は、ジェネリック医薬品全般の使用割合の増加規模を遙かに上回るものであった。

小林化工の売上推移は下表のとおりである（単位は百万円である。）。

---

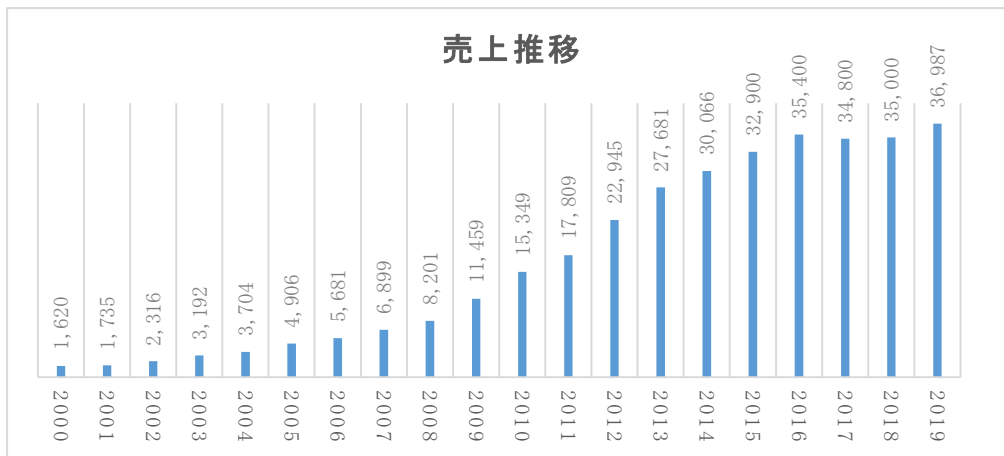
<sup>26</sup> <https://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/dl/h1015-1a.pdf>

<sup>27</sup> 前掲「皆保険と医薬品産業の未来に向けて～薬価制度70年を振り返る」224頁。

<sup>28</sup> [https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2015/2015\\_basicpolicies\\_ja.pdf](https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2015/2015_basicpolicies_ja.pdf)

<sup>29</sup> [https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2019/2019\\_basicpolicies\\_ja.pdf](https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2019/2019_basicpolicies_ja.pdf)

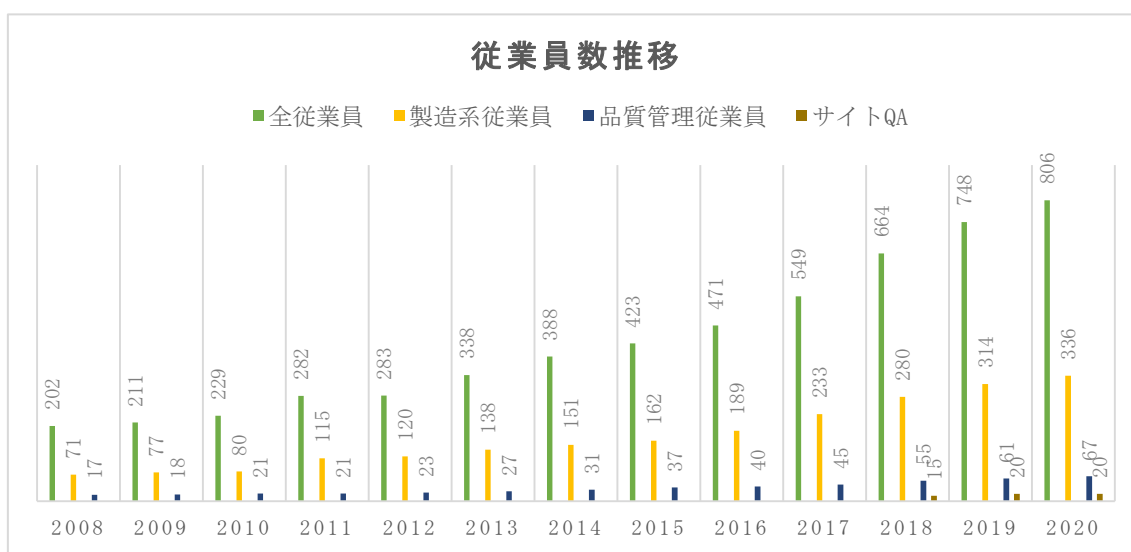
<sup>30</sup> なお、2020年9月時点のジェネリック医薬品の使用割合は、78.3%と、80%の目標に若干届かない結果となった。



上記のとおり、小林化工は2000年代半ばから売上を急拡大させ、2019年の売上は、2000年の売上の約23倍となっている。

このように、小林化工の業容は、2000年代半ばから急拡大しているが、それに伴い、従業員数も増加している。

下表は、2008年以降の従業員数の推移である（いずれも4月時点の数字である。）。



上記表のうち、「製造系従業員」は、矢地工場及び清間工場において製造に従事する従業員である。「品質管理従業員」は、矢地工場及び清間工場において品質管理業務に従事する従業員であり、製造部門が製造した製品の有効性や安全性を試験する役割を担っている。「サイトQA」は、矢地工場及び清間工場において、品質保証業務に従事する従業員であり、工場としての出荷判定<sup>31</sup>を行うのはサイトQAの役割である。

小林化工の急成長の一つの要因は、ブランド力及び市場への影響力のある製薬会社と提

<sup>31</sup> 製品を出荷して良いかどうかを判断すること（「QA」とは、「Quality Assurance」の略である。）なお、最終的に製品を市場に出荷するかは、製造販売業者たる小林化工の信頼性保証部（QA）が判定する。

携し、これらの製薬会社が製造販売業者となる医薬品の製造を受託することで販売数量を急拡大させていったことにある。後述する 2002 年の薬事法改正（2005 年施行）により、製造販売業という概念が創設され、製造販売業者は、自らが製造販売する医薬品の製造を外部委託することが可能となった。この流れの中で、小林化工は、市場への影響力のある製薬会社からの受託製造を拡大し、これらの製薬会社が既に築き上げていた医療機関への販売チャネルを活用して販売実績を拡大させている。

また、2005 年には、この薬事法改正を受けて、ジェネリック医薬品についても共同開発が可能となった。共同開発とは承認申請に必要な試験を複数の製薬会社で共同で行うことであり、1 社で全ての試験費用を負担しなくとも、他社の費用負担を受けて試験データを取得し、試験成果を共同利用して承認申請を行うことが可能となった。小林化工は、他の製薬会社との共同開発も積極的に拡大し、その販売数量を伸ばしている。

## 第 2 小林化工の製造販売業者及び製造業者としての組織体制について

### 1 小林化工の組織概要

小林化工は、自社工場で製造した医薬品及び他社に委託して製造した医薬品を国内で販売する製造販売業者である<sup>32</sup>。

製造販売業者は、自らが製造し、あるいは他社に委託して製造させた医薬品を販売し、市場に流通させる役割を担っており、市場に流通させた医薬品について最終的な責任を負う者として位置付けられている。

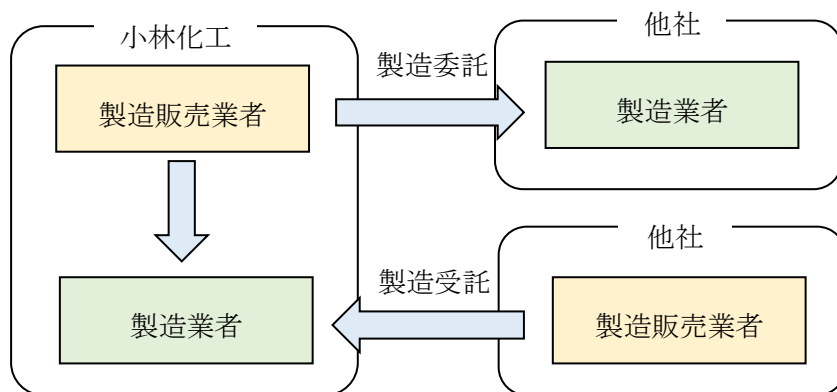
また、小林化工は、自社工場で医薬品を製造する製造業者でもある。小林化工は、医薬品の製造業者として、小林化工が製造販売する医薬品を製造するほか、他の製造販売業者（以下「**他社製販**」という。）から医薬品の製造を受託している。

以上の関係を図示すると、以下のとおりとなる。

---

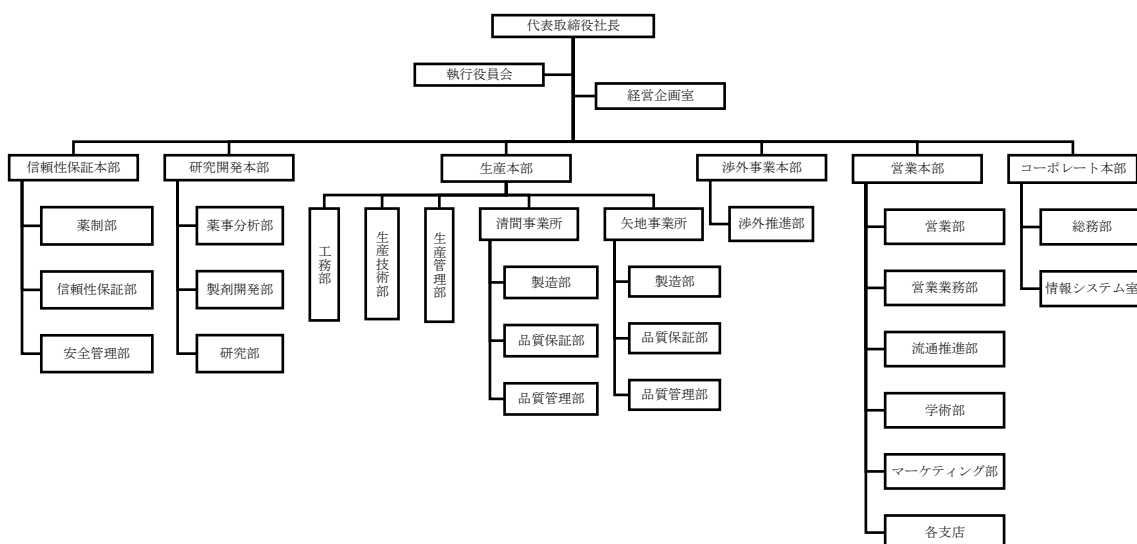
<sup>32</sup> 国内で医薬品を業として製造販売するためには、医薬品製造販売業許可が必要であり、また、国内で医薬品を製造するためには、厚生労働省令で定める区分に従い、製造所ごとに製造業の許可を受けなければならない（薬機法 12 条 1 項、13 条 1 項、2 項）。





2020年10月1日時点における小林化工の組織概要は下記のとおりである。

【小林化工の組織概要】



小林化工の業務分掌規程に基づき、医薬品の製造販売及び製造という観点から重要な役割を果たす部署の業務分掌を整理すると、概要以下のとおりである。

【生産本部】

生産本部は、製造及び製造管理・品質管理、物流等を統括している。

そのうち、工務部は、製造設備・機器の購入・更新管理、製造設備・機器の修繕を所掌しており、生産管理部は、生産計画の管理、生産調整や出荷調整、原薬の受発注管理等を所掌している。

生産技術部は、2018年10月に新設された部署である。もともと、生産管理部内に生産

技術グループが置かれており、製造部門で製造している製品の技術的課題等を検討・解決する役割を担っていた。生産技術グループは、その陣容を拡大した上で、2018年4月に生産技術室となり、同年10月に生産技術部として生産管理部から独立した。

矢地事業所は、矢地第一工場、矢地第二工場及びオンコロジー棟での医薬品製造を所掌しており、清間事業所は、清間第一工場及び清間第二工場での医薬品製造を所掌している。

#### 【研究開発本部】

研究開発本部は、新製品開発、工業化技術開発、医薬品製造販売に係る試験・評価及び承認申請等を統括している。

そのうち、製剤開発部は、技術動向等の調査、新製品開発、工業生産技術の開発及び技術移転、新規品についてのバリデーションの実施を所掌し、薬事分析部は、医薬品製造販売に係る分析及び承認申請業務等を所掌している。

研究部は、新規剤形及び創薬に向けての研究を所掌している。

#### 【信頼性保証本部】

信頼性保証本部は、製造管理、品質管理及び製造販売後安全管理等を統括している。

そのうち、薬制部は、薬事規制に関する情報収集及び生産本部への情報提供や指導を所掌しており、信頼性保証部は、製造所との間の取決めに基づいて作成される品質管理業務手順書の作成及び改訂等を所掌するとともに、自社製造所及び他社製造所の管理監督、医薬品の市場への出荷判定等の業務を所掌している。

安全管理部は、副作用情報や事故情報を含めた医薬品情報の収集、管理や製造後安全管理に関する業務及び製造販売後調査等の実施等を所掌している。

上記のとおり、小林化工は、製造販売業者であると共に製造業者でもあるが、上記組織図を基に、極めて単純化して説明するならば、製造業者としての小林化工は、生産本部、特に矢地事業所及び清間事業所として捉えることができ、製造販売業者としての小林化工は、信頼性保証本部及び研究開発本部として捉えることができる。

## 2 製造販売業者としての組織体制について

製造販売業者は、大別すると、自らが製造販売する医薬品について、品質管理責任及び安全管理責任を負っている。

品質管理責任は、文字どおり医薬品の品質を管理する責任であり、製造販売業者は、製造業者がGMP省令等に則った製造を行うことを確保・確認するとともに、市場への出荷の判断を適切に行う責任を負っている。

安全管理責任は、主として副作用や感染症を念頭に置いた、販売後の安全管理を行う責

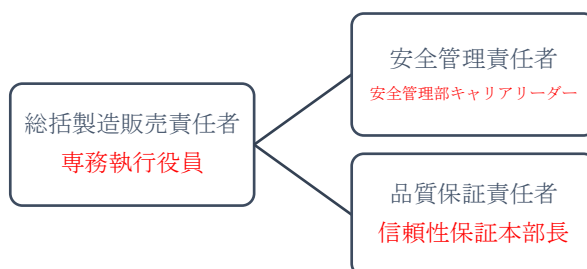
任であり、その具体的な内容は、GVP 省令に定められている。

具体的には、製造販売業者は、販売後の医薬品について、品質、有効性および安全性に関する事項や適正な使用のために必要な情報（以下「**安全管理情報**」という。）を収集し、その内容を検討の上、必要な措置をとることが求められている<sup>33</sup>。

GQP 及び GVP を遵守するため、薬機法は、製造販売業者に対して、いわゆる「三役制度」を整えることを要求している<sup>34</sup>。

すなわち、製造販売業者は、医薬品等の品質管理に関する業務（GQP）を統括する品質保証責任者<sup>35</sup>及び製造販売後安全管理に関する業務（GVP）を統括する安全管理責任者を設置した上で、品質保証責任者及び安全管理責任者を統括する総括製造販売責任者<sup>36</sup>を設置しなければならない<sup>37</sup>。

総括製造販売責任者と品質保証責任者及び安全管理責任者は、相互に密接に連携しつつ、製造販売業者における品質管理及び安全管理を十全なものとしなければならない。



小林化工の品質管理及び安全管理の体制は、右図のとおりである<sup>38</sup>。 ※黒字は薬機法上の役割、赤字は小林化工における役職を示す。

上記のとおり、総括製造販売責任者と品質保証責任者及び安全管理責任者は、相互に密接に連携する必要があるが、小林化工においては、2005 年から、「改正薬事法に関する打合せ会議」との名称で、これら三役及び代表取締役社長に加えて製造管理者や営業本部長及び渉外事業本部長が毎月集まり、他社製販を含めた回収事例、品質情報、逸脱及び安全性情報を共有し、対策を検討している。2020 年 4 月 1 日からは、会議の名称が「製販三役連携会議」と改められ、引き続き情報共有及び対策の検討を行っている。

<sup>33</sup> GVP 省令 7 条 1 項、8 条、9 条

<sup>34</sup> 2002 年の薬事法の改正により、「三役」の設置が義務付けられるようになった。総括製造販売責任者、品質保証責任者及び安全管理責任者を総称して、「GQP 三役」と呼ぶことがある。

<sup>35</sup> 後述するとおり、小林化工においては、矢地事業所及び清間事業所に所属する品質保証責任者も存在する。そのため、両者を区別するため、適宜、製造販売業者の品質保証責任者を「品質保証責任者（GQP）」、製造業者の品質保証責任者を「品質保証責任者（GMP）」と表記する。

<sup>36</sup> 総括製造販売責任者は薬剤師の資格を有する者でなければならない（薬機法 17 条 1 項）。

<sup>37</sup> 薬機法 17 条、GQP 省令 4 条 3 項、GVP 省令 4 条 2 項

<sup>38</sup> 図中に記載のある「キャリアリーダー」とは、小林化工において役職定年を迎えた一部の従業員に対して、後進の育成を目的として付与される役職である。

### 3 製造業者としての組織体制について

#### (1) 矢地事業所及び清間事業所の概要

小林化工は、矢地第一工場、矢地第二工場、オンコロジー棟、清間第一工場及び清間第二工場の合計 5 箇所の製造拠点で医薬品を製造する製造業者である。矢地第一工場、矢地第二工場及びオンコロジー棟は、矢地事業所として一つの製造業許可を有しており、清間第一工場及び清間第二工場は、清間事業所として一つの製造業許可を有している。したがって、薬機法上の「製造所」という単位で見ると、小林化工は、矢地事業所及び清間事業所の合計 2 つの製造所を有している。

なお、矢地事業所及び清間事業所が設けられたのは、2017 年 10 月のことである。それまでも、矢地第一工場、第二工場、オンコロジー棟及び清間第一工場及び第二工場は存在していたが、2017 年ころから起用した薬事コンサルタントのアドバイスに従い、事業所制を導入することとなり、矢地事業所及び清間事業所が設けられ、それぞれの事業所の傘下に工場が位置付けられることとなった<sup>39 40</sup>。

今般、睡眠剤が誤混入した製品が製造されたのは、矢地第一工場であるが、矢地第一工場は、組織上、矢地事業所の傘下にある矢地第一工場と位置付けられている。

小林化工の沿革を説明する中でも言及したが、矢地第一工場は経口剤（錠剤やカプセル等）を中心とした医薬品を製造する工場であり、矢地第二工場は、注射剤を製造する工場である。経口剤と注射剤とでは製造工程が大きく異なっており、それに伴って工場の規模にも大きな差がある。

経口剤の製造工程は、製品によって様々であるが、錠剤を例にとると、錠剤の基となる中間製品を製造する「調製工程」、中間製品を錠剤の形にする「打錠工程」、錠剤にコーティングを施す「コーティング工程」、錠剤を PTP 包装に充填する「PTP 充填工程」、PTP 包装された製品を箱等に包装する「包装工程」に分かれる。矢地第一工場の製造部は、工程ごとにグループ分けされ、それぞれ管理者が置かれている。

注射剤の製造工程は、注射剤を調製の上、アンプルに充填して、包装するというものであり、工程の数は少ない。

オンコロジー棟は、抗がん剤等の高薬理活性の医薬品を専門に製造する工場であり、陰圧管理による徹底した封じ込め体制がとられており、その製造工程においても、高薬理活性の原料に作業者が曝露するのを防止するため、特殊な機器が用いられている。

矢地事業所の品質管理部は、担当する試験の種類によってグループ分けされている。

<sup>39</sup> 事業所制導入の理由は、製造所として独立した組織体制を整えるべきであるというものであった。

<sup>40</sup> このように、事業所制が採用される以前は、矢地事業所、清間事業所といった概念は存在しない。それ以前は、矢地第一工場、矢地第二工場及びオンコロジー棟を総称して「矢地工場」と呼び、清間第一工場及び清間第二工場を総称して「清間工場」と呼ぶことが多かった。そのため、本報告書においても、同様の呼称を用いることがある。

矢地事業所の品質保証部は、2017年10月に設置された部署であり、製品標準書および各種基準書・手順書等のGMP文書管理、製造管理、品質管理、製造手順等に関する変更および逸脱の管理、製造所からの出荷判定、当局の調査等への対応等を担当している。

清間事業所は、経口剤を中心とした医薬品を製造する工場である。

清間事業所の品質管理部の体制について若干の補足をすると、清間事業所にも品質管理部が置かれているものの、実際の試験業務は矢地事業所の品質管理部に委託しており、清間事業所の品質管理部は、試験を実際に行うことはない。清間事業所の品質管理部は、矢地事業所の品質管理部にて作成された試験結果を記録した書面の内容に問題がないかを確認するに留まる。

## (2) GMPの要求事項

### ア 概要

製造業者は、GMP省令で定められた基準に従って業務を実施することが求められている。製造所がGMP省令で定められた基準に適合していること（GMP適合性）は、医薬品の製造販売を承認するための要件の一つとされている<sup>41</sup>。

GMP省令で定められた基準の一部を紹介すると以下のとおりである。

---

<sup>41</sup> 薬機法14条2項4号

### 製品標準書の作成・保管

- ・製造販売承認事項や製造手順等を記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない（GMP省令7条）。

### 各種基準書・手順書の整備

- ・製造所ごとに、①構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書、②製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した製造管理基準書、③検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した品質管理基準書、④製造所からの出荷の管理に関する手順、⑤バリデーションに関する手順、⑥製造手順等の変更の管理に関する手順、⑦製造手順等からの逸脱の管理に関する手順、⑧品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順、⑨回収処理に関する手順、⑩自己点検に関する手順、⑪教育訓練に関する手順、⑫文書及び記録の管理に関する手順、⑬その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順を定めなければならない（GMP省令8条）。

### 製造指図書の作成及びそれに従った製造の確保、記録の保管

- ・製造部門に、製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を作成させるとともに、製造指図書に基づき製品を製造させ、製品の製造に関する記録をロットごとに作成・保管させなければならない。また、製品の資材についてロットごとにそれが適正である旨を確認させるとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管させなければならない（GMP省令10条）。

### 変更管理

- ・製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない（GMP省令14条）。
  - ・① 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること
  - ・② 品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること

### 逸脱管理

- ・製造手順等からの逸脱が生じた場合は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない（GMP省令15条1項）。
  - ・① 逸脱の内容の記録
  - ・② 重大な逸脱が生じた場合
    - ・(a) 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること
    - ・(b) 当該評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること
    - ・(c) 報告された当該評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること

### 安全管理

- ・製品に係る品質等に関する情報（品質情報）を得た場合には、当該品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない（GMP省令16条）。
  - ・① 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を採ること
  - ・② 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに品質部門に対して文書により速やかに報告すること
  - ・③ 当該報告により、品質部門の確認を受けること

### 自己点検

- ・あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない（GMP省令18条1項）。
  - ・① 当該製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと
  - ・② 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること
  - ・③ 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること

これら GMP 省令で定められた基準のうち、本報告書との関係で予め説明をしておいた方が良いと思われる事項について若干の説明を行う。

## イ 基準書及び手続書

上記のとおり、製造業者は、GMP 省令 7 条に基づき製品標準書を作成するとともに、GMP 省令 8 条に基づき、各種手順書を定め、さらに、GMP 省令 10 条に基づき、製造指図書を作成して、これに従った製造を製造部門にさせなければならない。これら GMP 省令に基づき作成される一連の手順書類は、Standard Operating Procedures（以下「SOP」という。）又は標準業務手順書などとも呼ばれる。

## ウ データインテグリティ

GMP 省令 10 条は、製品の製造に関する記録をロット<sup>42</sup>ごとに作成・保管することを求めており、11 条は、試験に係る記録をロットごと又は管理単位ごとに作成し保管することを求めている。この場合、発行管理された正式な記録用紙に、誰が、いつ、記録し確認したかが記載されていることが、記録の正当性を保証するために必要となる。

実際の製造が指図どおり適切に行われたか、試験が適正に行われ規格に適合していたのか的確に記録し、確認することは、医薬品製造において、極めて重要な意味を持つ。

例えば、製造販売した医薬品で副作用が発生した場合、その内容によっては、製造販売業者及び製造業者において、直ちに原因究明を行い、製品を回収するべきか否か判断をする必要がある。原因究明を行う上で重要な意味を持つのが製造に関する記録であり、誰が、いつ、どのような作業を、どのような環境の下で実施したのか、記録を基に正確に把握できなければ、原因究明はままならないこととなる。工業製品にとって、トレーサビリティの確保は重要であるが、特に医薬品は、人の生命身体に直接的な影響を及ぼす製品であり、正確な記録を作成・保管すること（「データインテグリティ」とも呼ばれる。）は極めて重要な意味を持つ。

## エ バリデーション

さらに、GMP において重要な地位を占める手続が、バリデーションである。GMP 省令 2 条 5 項は、バリデーションを「製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう」と定義している。バリデーションとは、製造工程を作り込むことで品質を担保するとの発想

---

<sup>42</sup> ロットとは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料の一群をいう（GMP 省令 2 条 3 項）。

に基づく手続であり、厚生労働省が公表したバリデーション基準<sup>43 44</sup>によれば、バリデーションの目的は、「目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすること」であるとされている。

GMP 省令 13 条 1 項 1 号は、次の場合にバリデーションを実施することを求めており、同条 2 号により、その結果は品質部門に報告しなければならないとされている。

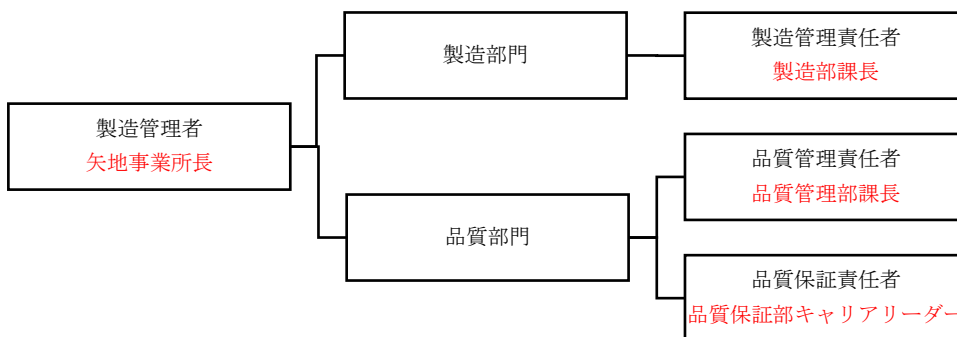
- ① 製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合
- ② 製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
- ③ その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合

バリデーションは、承認申請した製造方法により目的の品質の製品が製造できることを確認し保証する手段であり、製造方法の変更を行う場合にも、その変更した方法で目的の品質のものが適切に製造できることを検証し担保するためにバリデーションを行うことが必要となる。

### (3) GMP 遵守のための組織体制

2020 年 10 月時点における、矢地事業所の GMP 遵守のための体制の概要は以下のとおりである。

#### 【矢地事業所の GMP 体制概要】



※黒字は薬機法上の役割、赤字は小林化工における役職を示す。

また、2020 年 10 月時点における、清間事業所の GMP 遵守のための体制は以下のとおり

<sup>43</sup> 平成 7 年 3 月 1 日薬発第 158 号「バリデーション基準について」。

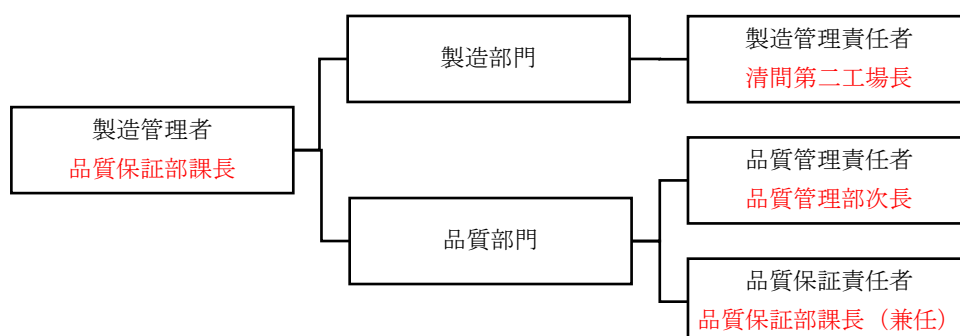
バリデーション基準によれば、バリデーションの対象となるのは、①設備、システム又は装置、②製造工程、③洗浄作業に大別される。なお、2013 年の GMP 省令の改正に伴い、バリデーション基準も全面改定されている（薬食監麻発 0830 第 1 号（2013 年 8 月 30 日））。

<sup>44</sup> なお、バリデーションは、輸液の滅菌が不完全であったことが原因で死亡事故が相次いだことを受けて、1976 年の GMP 改定時に米国で初めて導入された概念である。日本では、1994 年に改正された GMP 省令（1996 年施行）において、初めてバリデーションという概念が導入され、1995 年には、厚生労働省がバリデーション基準を公表し、バリデーションの実施対象やバリデーション手順書に定めるべき事項等が明らかとされた。



である。

#### 【清間事業所の GMP 体制概要】



※黒字は薬機法上の役割、赤字は小林化工における役職を示す。

製造業者は、製造所ごとに製造管理者<sup>45</sup>を置き、その監督の下、製造管理に係る部門（製造部門）及び品質管理に係る部門（品質部門）を置かなければならない<sup>46</sup>。

2020年10月時点において、矢地事業所の製造管理者は矢地事業所長が、清間事業所の製造管理者は品質保証部課長が務めている<sup>47</sup>。

## 4 2019年改正薬機法について

2019年11月27日に成立した改正薬機法（同年12月4日公布）では、製造販売業者や製造業者における法令遵守体制の更なる強化のための改正が行われている。法令遵守体制の強化に関する改正法の施行日は、2021年8月1日とされており<sup>48</sup>、製造販売業者や製造業者は、施行日までに自らの法令遵守体制を見直し、必要に応じて是正・強化を図ることが求められている。

具体的には、まず、2019年改正薬機法は、薬事に関する法令遵守を確保するため、製造

<sup>45</sup> 製造管理者は、薬剤師であることが求められている。

<sup>46</sup> 薬機法17条3項、GMP省令4条1項。なお、製造管理者、製造管理責任者及び品質管理責任者を総称して、「GMP三役」と呼ぶことがある。

<sup>47</sup> なお、矢地事業所及び清間事業所においては、製造管理責任者、品質管理責任者及び品質保証責任者が横並びで設置されている。GMP省令上、設置が義務付けられているのは、製造管理責任者及び品質管理責任者であり、製造所における品質管理の責任を負っているのは、品質管理責任者である。製造所に品質保証責任者を置くこと自体は、他の製薬企業においても見られることであるが、品質管理責任者と品質保証責任者が並列に置かれることによって責任が不明確となる事態は避ける必要がある。多くの製薬企業においては、製造所の品質保証責任者は、製造販売業者の品質保証責任者にレポートする関係にあり、製造所に常駐する製販QAとしての役割を果たしている。

<sup>48</sup> 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等の一部を改正する法律の施行期日を定める政令（令和2年3月11日政令第39号）。

販売業者に対して法令遵守体制を構築する義務を負わせている<sup>49</sup>。

会社法上、取締役は、その善管注意義務の一環として、法令遵守体制を構築する義務を負っていると考えられ<sup>50</sup>、薬機法改正以前にも、製造販売業者及び製造業者の取締役は、薬機法を始めとする法令を遵守するための体制を構築する義務を負っていたというべきであるが、2019年改正薬機法は、会社法上の義務とは別に、薬機法上の義務として、薬事に関する法令遵守を確保するための法令遵守体制構築義務を、製造販売業者に対して課している<sup>51</sup>。法令遵守体制構築の柱となるのは、①法令遵守のための指針を示すこと、②法令遵守のための体制を整備すること、③必要な能力及び経験を有する責任者を選任することである。

そして、法令遵守体制の構築を確実なものとするべく、製造販売業者や製造業者の法令遵守に責任を有する者を明確にするため、「薬事に関する業務に責任を有する役員」（以下「責任役員」という。）との概念を創設し、製造販売業の許可申請書にその氏名を記載することとしている<sup>52</sup>。

責任役員は、薬機法上の法令遵守体制の構築を主体的に行う責任を負う。

厚生労働省が公表した「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」（2021年1月29日、薬生発0129第5号）によれば、「責任役員」とは、「製造販売業者等の代表者及び薬事に関する法令に関する業務を担当する役員」と位置付けられている。「薬事に関する法令に関する業務」とは、医薬品等の申請・届出、製造販売、製造管理・品質管理・製造販売後安全管理及び広告等、薬機法の規制対象となる事項に係る業務並びにその他の薬事に関する法令の規制対象となる事項に係る業務をいい、薬事に関する法令の遵守に係る業務を含むとされる。

株式会社を例に取るならば、代表取締役は当然に責任役員となるし、代表取締役以外で薬事に関する業務を所掌している取締役が存在すれば、当該取締役も責任役員となる<sup>53</sup>。

上記のとおり、製造販売業者において、GQP 及び GVP 遵守の要となるのは、総括製造販売責任者であり、製造業者において GMP 遵守の要となるのは製造管理者である。

---

<sup>49</sup> 2019年改正薬機法18条の2

<sup>50</sup> 会社法330条、民法644条

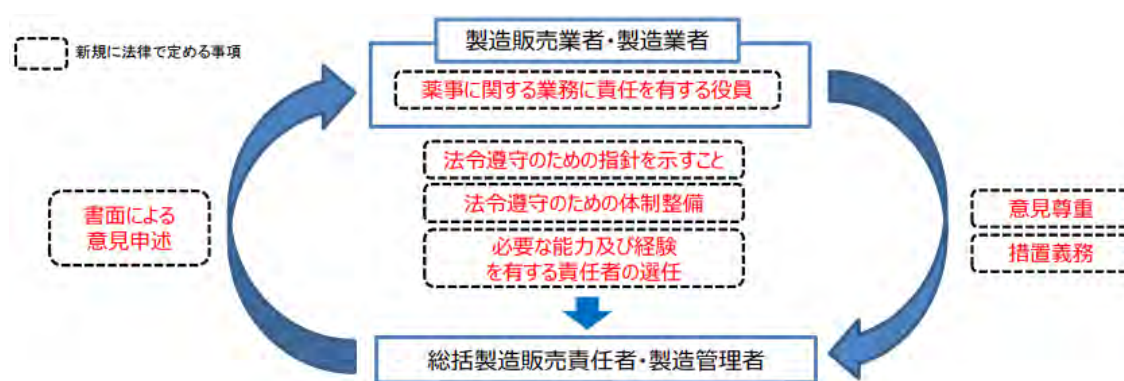
<sup>51</sup> 2019年改正薬機法は、厚生労働大臣又は都道府県知事に、法令遵守体制の構築が十分であるか立入検査等を行う権限を与え、さらに、法令遵守体制が不十分であると判断した場合には、厚生労働大臣に改善措置命令を行う権限を与えている（2019年改正薬機法69条、72条の2の2）。

<sup>52</sup> 2019年改正薬機法12条2項2号、13条3項3号

<sup>53</sup> なお、上記のとおり、取締役は、会社法上、善管注意義務の一環として、薬機法を含む法令の遵守体制を構築する義務を負っている。薬機法は、医薬品の製造販売業者及び製造業者等に対する「業規制」としての側面から、責任役員という概念を創設し、これらの業者の薬機法の遵守体制を十全なものにすることを企図しているが、他の役員が、薬機法の遵守体制の構築・運用に責任を負わないという意味ではないことには注意が必要である。責任役員が一義的には薬機法の遵守体制構築の責任を負うとはいえず、ほかの役員も責任役員がその役割を果たしているかを監視し、問題があれば、それを是正する義務を負っていると考えらるべきである。

2019 年改正薬機法は、総括製造販売責任者及び製造管理者のそれぞれにつき、その責務を十分に果たすことのできる能力及び経験を有する者を充てることを求めている<sup>54</sup>。そして、総括製造販売責任者は、品質管理や安全管理の観点から必要と認めるときは、製造販売業者に対して書面により意見具申をしなければならないとされ<sup>55</sup>、製造販売業者は、総括製造販売責任者の意見を尊重するとともに、法令遵守のために必要な措置を講じる義務を負っている<sup>56</sup>。

また、製造管理者も、医薬品の製造の管理を公正かつ適正に行うために必要があるときは、製造業者に対して書面により意見具申をしなければならないとされ<sup>57</sup>、製造業者は、製造管理者の意見を尊重するとともに、法令遵守のために必要な措置を講じる義務を負っている<sup>58</sup>。



※令和 2 年「全国厚生労働関係部局長会議 説明資料」から抜粋

([https://www.mhlw.go.jp/topics/2020/01/dl/7\\_ityakuseikatu-01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2020/01/dl/7_ityakuseikatu-01.pdf))

なお、「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」は、製造販売業者及び製造業者が法令遵守体制を構築する上での大前提について、以下のとおり指摘している。ガイドラインの中でも、最も基本的であると同時に、最も重要な指摘であると思われる。

法令遵守体制の基礎となるのは、製造販売業者等の全ての役職員に法令遵守を最優先して業務を行うという意識が根付いていることであり、こうした意識を浸透させるためには、責任役員が、あらゆる機会をとらえて、法令遵守を最優先した経営を行うというメッセージを発信するとともに、自ら法令遵守を徹底する姿勢を示すことが重要である。そのた

<sup>54</sup> 2019 年改正薬機法 17 条 2 項、6 項

<sup>55</sup> 2019 年改正薬機法 17 条 3 項

<sup>56</sup> 2019 年改正薬機法 18 条 2 項

<sup>57</sup> 2019 年改正薬機法 17 条 7 項

<sup>58</sup> 2019 年改正薬機法 18 条 4 項

め、製造販売業者等ひいては責任役員は、従業者に対して法令遵守のための指針を示さなければならず、具体的には、法令遵守の重要性を企業行動規範等に明確に盛り込むことや、これを従業者に対して継続的に発信すること等が考えられる。

## 5 医薬品製造販売承認及び SOP 等について

### (1) 製造販売承認から SOP 及び製造指図書作成まで

後述するように、本件事故は、そもそもイトラコナゾール錠 50mg が、定められた手順で製造されていなかったことを背景に発生したものである。そこで、医薬品を製造する手順にかかわるルールについて若干の説明を加える。

まず、薬機法上、製造販売業者は、取り扱う品目ごとに承認を取得する必要がある<sup>59</sup>。当該承認を取得していない者により製造販売された医薬品を販売、授与等することは禁止されている<sup>60</sup>。

承認を申請するに当たっては、承認申請書に、製造工程をその流れに従って記載する必要があるほか、品質に関わる管理値や製造パラメーター<sup>61</sup>の記載が求められる。

小林化工においては、研究開発本部薬事分析部が承認申請書の作成を一次的に担当し、信頼性保証本部薬制部の確認を経て、承認申請書が提出されている<sup>62</sup>。

承認審査は、PMDA により実施される。

また、承認申請がなされた後、PMDA 又は都道府県による製造所に対する GMP 適合性調査が実施され、GMP に適合していることが確認されて初めて、承認がなされる。

承認が得られると、製造業者において、製品標準書が作成される。製品標準書には、承認事項や製造手順等が記載される。

小林化工では、承認が得られると、信頼性保証本部及び事業所の品質保証部経由で生産管理部に承認書が回付され、生産管理部において製品標準書を作成し、製造管理者、生産管理責任者、品質管理責任者及び品質保証責任者（GMP）の了承を得ることとされている。小林化工では、製品標準書中に記載される製造手順が SOP とされている。

製品標準書が作成されると、その中の製造手順に基づいて、製造指図・記録書が作成され、作業者は製造指図・記録書に基づいて、実際の作業を行い、製造記録を記録する。

小林化工においては、生産管理部において、製造指図書と製造記録書を一体化させた製造指図・記録書が作成され、生産管理責任者、品質管理責任者及び品質保証責任者

<sup>59</sup> 薬機法 14 条 1 項

<sup>60</sup> 薬機法 55 条 2 項

<sup>61</sup> 製造パラメーターとは、例えば、製造機器の運転速度や温度などの製造する際に管理がなされる変数を指す。

<sup>62</sup> 小林化工の業務分掌規程では、「医薬品製造販売承認書の取得・管理」は信頼性保証本部薬制部の所掌とされているが、実質的には、研究開発本部製剤開発部が承認申請書を一次的に起案していた。

(GMP) の了承を経て内容が確定され、運用されることとされている。

なお、清間事業所では、清間第一工場及び清間第二工場の立上げ当初から、Manufacturing Execution System (以下「MES」という。) と呼ばれる製造実行管理システムを導入している。MES は、製造を実行するためのシステムであり、作業者に対して、製品標準書記載の製造手順 (SOP) に基づく具体的な作業指示を与え、作業者は、MES の指示に従って作業を行う。MES は、そのパッケージによっては、製造機器とシステムを連動させることで、作業者が行った作業の記録を自動的に収集することもできるが、清間事業所で導入されている MES は、秤量器については MES と連動しており、秤量器で計測した数値が自動的に記録されるが、その他の製造記録については、作業者が手入力することとされている。

MES の作業指示の内容は、生産管理室の担当者が SOP や承認申請時のバリデーション計画書に基づいて登録していた (このような基礎的なデータの登録を「**マスタ登録**」と呼んでいる。)

また、生産管理室の担当者は、エクセルファイルで製造指図書を作成し、MES に保存する。当該エクセルファイルは MES と連動しているため、製剤の製造後、MES に入力された製造記録に基づき、MES から製造指図・記録書が出力される。

MES のマスタ登録を変更する場合には、生産管理室の担当者が、(承認書への原薬の追加等) マスタ登録変更の原因となる事実について、後述する「変更管理に関する手順書」に基づき変更申請をした上で、マスタ登録も変更する。MES のマスタ登録の変更自体については、特別な手順は定められてない。

## (2) 変更管理について

承認された事項を変更する場合には、軽微な変更の場合を除き、一部変更 (「一変」と呼ばれる。) の承認を受けることが必要である<sup>63</sup> <sup>64</sup>。また、軽微な変更の場合であっても厚生労働省令の定めに従って届出を行わなければならない<sup>65</sup> <sup>66</sup>。

製造業者が製造手順等の変更を行う場合、変更管理に関する手順書に基づき、当該変更

---

<sup>63</sup> 薬機法 14 条 13 項

<sup>64</sup> ①当該品目の本質、特性及び安全性に影響を与える製造方法等の変更、②規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更、③病原因子の不活化又は除去方法に関する変更、④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、⑤その他、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は、軽微な変更には該当せず、一部変更の承認を受けなければならない (薬機法施行規則 47 条)。

<sup>65</sup> 薬機法 14 条 14 項

<sup>66</sup> 軽微な変更を行う場合であっても、GMP 省令に基づく製造所の変更管理手順に従って検討し、必要なバリデーションを行う必要がある。小林化工では、バリデーションの手順につき、「バリデーションに関する手順書」を定めている。

による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果を基に、変更を行うことについて品質部門の承認を受けなければならないとされている<sup>67</sup>。

このように、手順に従って製造手順等の変更を行うことを「変更管理」と呼んでおり、矢地事業所及び清間事業所は、それぞれ変更管理に関する手順書を定めている。

矢地事業所の「変更管理に関する手順書」を例に、一変申請を行う場合の変更管理に関する手順を概観すると、以下のとおりである。

まず、製造手順等の変更を希望する部署（製造部の場合は、製造管理責任者）が、矢地事業所の変更管理責任者に対して、「変更申請書」を提出する。変更管理責任者は、品質保証部員が務めている。

変更管理責任者は、バリデーシヨンの要否や品質評価の要否、薬制対応（例えば一変申請の要否等）の要否、製造販売業者への報告の要否等を検討の上、矢地事業所の品質保証責任者（GMP）に報告を行う。

品質保証責任者は、報告に基づいて、変更の可否を判断する（GMP 委員会<sup>68</sup>を開催して判断する場合もある）。大きな変更の場合には、バリデーシヨンの実施は必須であり、品質保証責任者（GMP）は、バリデーシヨンの結果も踏まえて変更の可否等を判断し、製造管理者の承認を得る。

他方、一変申請を行うのは製造販売業者であることから、矢地事業所の品質保証責任者（GMP）は、一変申請が必要な変更を行う場合には、製造販売業者たる小林化工に対して、変更申請書を提出する。品質保証責任者（GQP）は、変更申請の採否を判断するとともに、変更を認める場合には、研究開発本部薬事分析部に情報共有し、薬事分析部において一変申請の準備を行うことになる。

## 6 GQP 及び GMP について

上記のとおり、医薬品の製造販売及び製造においては、GQP や GMP が重要な意味を持つが、我が国における GQP 及び GMP の展開をふり返ることは、本調査の目的との関係でも意味のあることと思われるため、若干の説明を行う。

### (1) GMP の制定及び導入

GMP は、米国で初めて法制化された。法制化の契機とされるのは、世界中で1万人以上の胎児が被害を受けたサリドマイド薬害事件<sup>69</sup>である。

---

<sup>67</sup> GMP 省令 14 条

<sup>68</sup> GMP 委員会には、製造管理者、品質保証責任者、変更管理責任者、製造管理責任者、品質管理責任者、バリデーシヨン責任者、変更の申請者等が参加する。

<sup>69</sup> 睡眠剤・鎮痛剤であるサリドマイドには、妊娠初期に服用すると胎児の発育を阻害するという副作用があった。

1962年、キープオーバー・ハリス医薬品改正法に GMP に関する規定が盛り込まれ、1963年には、GMPに関する規則が公示された。1967年には、WHO GMPが作成され、1969年には、WHO から加盟各国に対して、GMP に基づく証明制度を採用・実施するよう勧告がなされた。

欧州では、英国及びフランスにおいてGMPガイドラインが制定されたことを受け、1992年に最初のGMP 欧州ガイドラインが制定された。

日本では、1973年に日本製薬工業協会（製薬協）がJGMP（製薬協自主規範GMP）を制定した。1974年には、GMPが厚生省薬務局通知として発出され、行政指導という形で実施されることとなり、1980年には、GMP 省令が施行されるに至っている。

## **(2) GMP の医薬品製造業の許可要件化**

1993年の薬事法の改正（1994年4月から施行。）に伴い、医薬品製造業の許可を受ける際には、製造所の製造管理及び品質管理の方法がGMPに適合していることが要求されるようになった。このようにGMPが医薬品製造業の許可要件とされたことにより、日本においてもGMPの必要性の認識が高まり、各製造業者及び製造所は、その対応について本格的に検討することとなった。

1994年には、薬事法の改正と合わせて、GMP 省令も改正され、バリデーションの実施が求められることとなり、1995年には、バリデーション基準が発出された。

その後、1999年には、厚生省から「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」が発令され、GMP の体制や履行のあり方について、より明確に提示された。また、2001年、「原薬GMPのガイドライン」が厚生労働省医薬局長通知として発出され、原薬に関する製造管理及び品質管理の実施について標準的なあり方が示された。

なお、GMP が医薬品製造業の許可要件とされる 1994年より前においても、薬事法により、承認事項（承認書記載事項）に従って製造を行い、試験方法及び規格に適合した製品を製造することは要求されていた。そのため、承認書と異なる製造方法により製造する場合は、一変申請を行い、当局の許可を得る必要があった。

## **(3) 2002年薬事法改正（2005年施行）<sup>70</sup>**

### **ア 製造販売承認制度の導入**

薬機法の前身である薬事法が2002年に改正される前は、医薬品の開発者が自ら製造所を保有することを前提として、品目ごとに製造承認と製造業許可を得ることとされていた。

---

<sup>70</sup> 平成16年7月9日付け薬食発第0709004号厚生労働省医薬食品局長通知「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」

これに対して、①製品が市場に流通した後の市販後安全対策が不十分な場合があるのではないか、②分社化、製造受委託等、企業形態の多様化に対応できるような体系とすべきではないか、③販売行為に着目した欧米の制度と整合性が取られている方がよいのではないかとといった問題意識を背景として、現行の製造販売承認制度、すなわち製造販売業者が製品を市場に出荷又は上市することについて当局が承認する仕組みが採用された。

このように、従来の製造業から製造販売行為（製品を出荷又は上市する行為）が分離され、製造所の保有を前提としない業許可体系が構築されたことにより、製造行為の全面委託も可能となった。

2002年改正薬事法は、3年間の周知期間を経て、2005年4月1日から施行された。

## イ GQPの導入及びGMPの承認要件化

製造販売業及び製造販売承認制度の導入に伴い、GQPに基づく品質マネジメントシステムが導入された。それまで、製造業の許可要件とされていたGMP適合性は、新たに製造販売承認の要件として位置付けられた。

医薬品の製造販売承認を受けるためには、製造体制がGMPに適合していることが確認されなければならないとされ、承認申請を出した後、製造所がPMDA又は都道府県によるGMP適合性調査を受け、GMPに適合していることが確認されて初めて、承認がなされることとなった<sup>71</sup>。そして、「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指針について」（平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に基づき、GMP適合性は、実際の生産で用いられる製造設備を前提に確認することが求められるようになった<sup>72</sup>。

また、製造販売承認の取得後、5年を経過する毎に、PMDA又は都道府県によるGMP適合性調査を受けなければならないこととされた<sup>73</sup>。

---

<sup>71</sup> PMDAと都道府県の役割分担であるが、新医薬品、生物学的製剤、国家検定医薬品、放射性医薬品、遺伝子組換え技術応用医薬品、細胞培養技術応用医薬品、細胞組織医薬品、特定生物由来医薬品を製造する国内製造所及び医薬品及び医薬部外品の海外製造所に対するGMP適合性調査はPMDAが行い、それ以外の国内製造所に対するGMP調査は都道府県が行うこととされている。小林化工は、都道府県によるGMP調査の対象となる製造所である。

<sup>72</sup> 「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指針について」は、「新規製造販売承認申請時の添付資料における製造規模の取扱い」につき、「製造方法欄、規格及び試験方法欄の設定及び記載を行うために、承認申請の際に提出されるデータは、実生産を反映した規模の製造設備で収集されたものとし、申請時には必ずしも、実生産の製造設備で得られたデータであることを必要としない。」「医薬品等の承認前に行われるGMP適合性調査前には、最終的な実生産の製造方法をプロセスパラメーター、重要工程及び重要中間体の管理基準/管理値等も含めて確立し、製造に係るデータと共に審査当局に提出すること。また、GMP適合性調査の際には実生産の製造設備で得られたデータが必要となるので、GMP適合性調査の申請時期を考慮すること。」としている。

<sup>73</sup> なお、製造業許可の有効期限は5年間であり、許可の更新の都度、GMP遵守体制を審査されることとなるが、許可更新に合わせて、承認済みの製品の中から代表品目を選んでGMP適合性調査の対象とし、5年毎のGMP適合性調査に替えている。



さらに、GMP 省令自体も改正され、変更管理や逸脱管理の制度が導入された。

## ウ 承認書記載の充実化及び軽微変更制度の導入

2002 年改正薬事法が 2005 年に施行された後、上記「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指針について」に基づき、製造販売承認申請書には、詳細な記載を行うことが求められるようになった。また、軽微変更制度が導入され、製法変更をした際に品質に影響を与えるリスクの少ない軽微な変更は、一変の承認を要せず、軽微変更届出で足りることとなった。

改正薬事法の施行前の製造承認申請書に記載されていた製造方法は、実際に行われる製造工程の中から特に重要な項目（一変承認が必要な事項に相当する）のみを抽出し、簡略に記載されていたが、製造販売承認制度への移行に伴い、これまでの記載に軽微変更事項が追加され、さらに承認書に製造パラメーター等を記載することとなったため、より詳細な記載が求められることとなった。

そのため、製造販売業者においては、上記指針に則った形での承認書を整備する必要があった（この対応を「**記載整備**」と呼んでいる。）。記載整備は、みなし製造販売業者の許可更新時までに行うこととされていた。「みなし製造販売業者」とは、2005 年 4 月 1 日の改正薬事法施行の際、既に製造業許可を取得している業者については、製造販売業及び製造業の許可を有しているものとみなされるという制度である。みなし許可の有効期限は、元々の許可の有効期限とされており、小林化工を例にとると、2010 年 3 月 31 日が期限であった。

上記のとおり、2002 年改正薬事法の施行により、製造販売業許可及び製造業許可の取得に際しては、GMP 適合性に関する当局からの GMP 調査を受けなければならなくなった。

そのため、2002 年改正薬事法の施行に合わせ、製造販売業者及び製造業者においては、旧法下での許可の残存期間中に、自社の GMP 遵守体制を見直すとともに、品目の製造が承認書、SOP 等に従ったものとなっているかを、改めて確認することが必要となった<sup>74</sup>。

### (4) GMP 遵守に対する意識の変化について

上記のとおり、日本における GMP は、当初、製薬協の自主規範として制定され、その後、厚生省薬務局通知の形で発出されている。この段階では、国内向け医薬品のみを製造している製造業者には、GMP の概念は余り浸透していなかったと述べる者もいる。

GMP の概念は、1994 年 4 月に GMP が医薬品製造業の許可要件とされたことにより、製造業者に強く意識されるようになった。

<sup>74</sup> 2005 年 2 月 10 日薬食審査発第 0210001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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指針について」においても、「承認書記載事項の整備においては、実際に行っている製造工程、規格及び試験方法を記載する」とされている。

さらに、2002年の薬事法改正は、実際に市販されている医薬品の品質を確保することの重要性に着目した改正であり、GMP遵守の重要性が改めて強調されるようになった。

また、GMPが承認要件となったため、PMDAを始めとする当局のGMP適合性に対する見方もより厳格となり、製造販売業者及び製造業者には、GMP遵守のために、より適切で効果的な対応を採ることが求められるようになった。

さらに、変更管理や逸脱管理についても、その重要性がより強く認識されるようになり、より実地的で効果的なシステムとしての対応を採ることが求められるようになった。具体的には、品質リスクの評価や結果のフォロー等、第三者にも説明できる的確な対応を採ることが要求されるようになった。

このように、日本においては、1990年代半ばからGMPの概念が製造業者の間で浸透するようになり、2002年改正薬事法の成立を契機に、その重要性がさらに強調され、厳格な対応が求められるようになってきた。

## (5) PIC/S への加盟と査察体制の強化

2014年、日本はPIC/Sに加盟したが、これにより国際標準に適ったGMP査察体制が構築されることとなった。

PIC/Sは、正式名称を「Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme」というが、医薬品のグローバルな流通や、グローバルな製造体制が広がったことを背景として、国際的に調和の取れたGMPの基準を作成するとともに、各国当局の査察の質を国際的に向上させることを目的として、1995年11月に設立された査察当局間の協力の枠組みである<sup>75</sup>。

PIC/Sに加盟するためには、加盟申請国のGMPに関する法規制、GMP査察体制、査察手順、査察当局の品質システム等がPIC/Sの求める水準に達していることが必要とされており、日本は、加盟準備のため、上記各事項につき、PIC/Sの要求水準を見据えた手当を行っている。

例えば、厚生労働省は、2012年2月1日、GMPに関するガイドラインとPIC/Sとの整合性を図るため、「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について（監視指導・麻薬対策課事務連絡）」<sup>76</sup>を発し、査察においてPIC/Sのガイドラインを参考として用いる際の考え方について明らかにしたほか、PIC/Sの要求を踏まえたGMP査察の体制や業務の要領を整理したものとして、2012年2月16日に、GMP調査要領を制定している<sup>77</sup>。

このほか、厚生労働省、PMDA及び各都道府県が参加するGMP調査当局会議を設置し、査察手法の摺り合わせや、査察担当者の質の向上のための訓練計画の策定といった活動を

<sup>75</sup> 2020年1月の段階で、PIC/S加盟当局の数は49カ国、53当局である。

<sup>76</sup> <https://www.PMDA.go.jp/files/000160404.pdf>

<sup>77</sup> 従前、「GMP/QMS調査要領について」（平成17年11月30日付け薬食監麻発第1130002号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）により、査察活動の要領を示していたが、PIC/S加盟を見据え、GMP調査にかかわる部分を改正したものである。

行っている。

PIC/S への加盟によって、PMDA や都道府県を始めとする当局による調査は、従前にも増して厳格かつ徹底したものとなっており、それに呼応する形で、製造販売業者や製造業者の間でも、GMP 遵守の重要性がより一層意識されるようになっている。

### 第3 矢地第一工場で発生したイトラコナゾール錠 50mg への睡眠剤混入事故について

#### 1 イトラコナゾール錠 50mg の製造実態

イトラコナゾール錠 50mg へのリルマザホン塩酸塩水和物の混入は、調製工程と呼ばれる工程で発生したが、調製工程においては、承認書と異なる方法で製造がなされていた。

承認書と異なる製造方法は「現場フロー」<sup>78</sup>に記載されていた。作業者は、正規の書類である製造指図・記録書ではなく、現場フローを参照しながらイトラコナゾール錠 50mg の製造を行っていた。

なお、後述するとおり、現場フローは、イトラコナゾール錠 50mg だけで使用されていたわけではなく、矢地事業所で製造されている合計 360 製品のうち、313 製品について現場フローが作成されていた。

以下は、イトラコナゾール錠 50mg の承認書に記載された製造工程流れ図である。SOP に記載されている製造工程もこれと同様であり、承認書と SOP との間に齟齬はない。

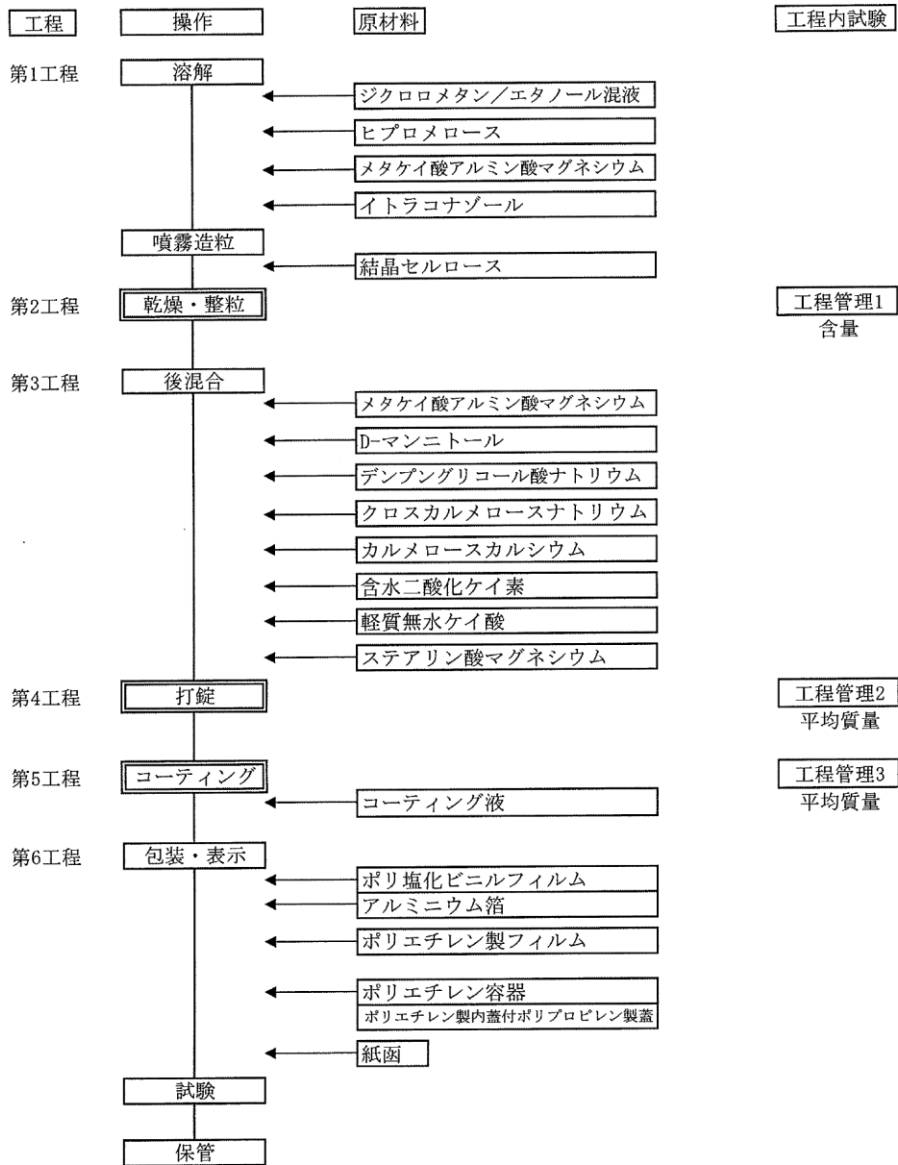
以下のうち、「溶解」から「後混合」までが、「調製工程」と呼ばれる工程に相当する。

---

<sup>78</sup> 「現場作業記録」又は「製造フロー」と呼ぶ者もいるが、本報告書では、「現場フロー」との名称を使用する。

参考資料1

### 製造工程流れ図



他方、調製工程に係る現場フローは以下のとおりである。

製 品 名	イトラコナゾール錠 50 「MEEK」	Lot No	TOEG19
仕込み数量	10万錠	調製年月日	2020.11.28

+ 107%仕込み  
( 産 液 調 製 )

出来れば、前日調製	秤取量 (kg)
アルコール	21.18
エトセル	0.42
TC-5(R)	5.9
塩化メチレン	71.1
1時間30分以上攪拌する	

<備考>  
※アルコール塩化メチレン系 2本→エトセル→TC-5(R)→塩化メチレン (21.1kg) の順で入れる  
※塩化メチレンを使用する時は必ずメガネをすること  
※イトラとノイシリンは必ず当日に調製する事

必ず、当日投入	秤取量 (kg)
イトラコナゾール 調	5.35
ノイシリン (UFL2)	0.155
投入後 30 分以上攪拌	

<備考>  
※NFLF-45 ミストチェック A:180 P:20 計 200 にする事  
※排気ダンパと吸気ダンパを 100 に固定する事

Lot 投入機	秤取量 (kg)
TC-5(R) :	
ノイシリン(UFL2) :	
イトラコナゾール :	
PH-302 :	
その他 :	
塩化メチレン :	

↓

**NFLF-45**

⇒ 噴霧開始から 1 時間は、以下の条件

設 定 項 目	設 定 値
流量	95ml
給気温度	80
スプレー時間	50 秒
シェーキング時間	10 秒

※スプレー回数 50 回になったらコッ内を確認する  
※給気温度は 80℃に固定する  
※一回とめてまた量かけ時は あるいは 粉量が増えたらからスプレーを始める  
※10-FILTER(1)前後、冷却水のモニターが動作しては、操作  
動作すると冷却水が低下で発生するため、冷却水の4つの内の1つの  
つみ込みを調整する  
上記調整を行った上で異常が起る場合は、4箇所の出口からレガリ、本機のレベルを  
少し調整するとともにコッ内を確認してはみる事

↓

**NFLF-45**

⇒ 1 時間後から最後までは、以下の条件

設 定 項 目	設 定 値
流量	113ml
給気温度	80
スプレー時間	50 秒
シェーキング時間	10 秒
産液全量 噴霧する	

流動に注意して産粉を行うこと  
※水量低下は3つのレガリ 閉鎖時の所  
※冷却水はほかのレガリの事  
※風量目安 8~18 ml ぐらい  
※流量 113 にしてから 2 時間後ぐらいにコッ内を見る  
※廃液処理はこまめに抜きに行く (4lit 以内)

⇒ 静置乾燥機

設 定 項 目	設 定 値
送風時間	30 分
所要乾燥時間	1000 分
乾燥温度	90℃
冷却時間	30 分

⇒ フラッシュミル <注意>H27.8.6(1)関係指示あり、同条件2回連続に要す

設 定 項 目	設 定 値
振替スクリーンサイズ	0.7mm
羽根回転速度 / 回数	60Hz / 2回連続

<備考>  
・除粉 1 バグ日 kg ※0.5mm 通ししないこと!  
・除粉 2 バグ日 kg  
乾燥機

⇒ 83mesh 除粉 <備考>一振置合は行うこと!! ※レガリが動くようになりました、H27.8.6(1)より  
80mesh 透過物は廃棄 除粉後レガリ取得後 収量 : \_\_\_\_\_ kg  
80meshON 粉体を使用する事 品質試験結果>含量 : \_\_\_\_\_ %

↓

**除 粉**

⇒ ポールコンテナミキサー(小) ※品管含量試験結果も必要

設 定 項 目	設 定 値
添加物および添加量	ノイシリン(UFL2) (20mesh 篩過物) 倍量投入 = 別紙 (後混合処方) 参照
混合時間	10 分間 反転 : 5 分間
混合速度	10 回 / min
添加物および添加量	イトラコナゾール (30mesh 篩過物) 倍量投入 = 別紙 (後混合処方) 参照
混合時間	10 分間 反転 : 5 分間
混合速度	10 回 / min
添加物および添加量	イトラコナゾール (30mesh 篩過物) 倍量投入 = 別紙 (後混合処方) 参照
混合時間	20 分間 反転 : 10 分間
混合速度	10 回 / min
添加物および添加量	イトラコナゾール (30mesh 篩過物) 倍量投入 = 別紙 (後混合処方) 参照
混合時間	2 分間 反転 : 1 分間
混合速度	10 回 / min

<備考>  
打錠へ含量結果を必ず  
伝える事!!

収量 : \_\_\_\_\_ kg

上記現場フローの後混合工程に関する記載中、赤枠を付した部分を見ると分かる通り、現場フローでは、後混合工程においてイトラコナゾールを投入することとされているが、承認書上は後混合工程においてイトラコナゾールを投入することとはされていない。このほかにも、現場フローの記載には、承認書と異なる点が多々存在する。

承認書と現場フローの記載の相違点について整理をすると、以下のとおりである。

【溶解・噴霧造粒工程】

承認書の記載	現場フローの記載 ※承認書と齟齬するもののみ抜粋
<p>ヒプロメロース『6.5kg』、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム『0.3kg』及びイトラコナゾール『5kg』をジクロロメタン／エタノール混液“(3.36:1)”『115kg』に『3時間』攪拌溶解し、『1バッチ』調製する。この液を、流動層造粒機“(80L)”にて結晶セルロース『4.5kg』に噴霧し、造粒する。造粒終点は全量噴霧とする。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 『5.35kg』のイトラコナゾールを投入することとされている。</li> <li>・ 承認処方外のエチルセルロースを『0.42kg』添加することとされている。</li> <li>・ ヒプロメロースは『5.9kg』、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムは『0.156kg』添加することとされている。</li> <li>・ エタノールは『21.18kg』、ジクロロメタンは『71.1kg』を添加することとされている(合計 92.28kg)。</li> </ul>

【後混合工程】

承認書の記載	現場フローの記載 ※承認書と齟齬するもののみ抜粋
<p>第二工程で製造した整粒品『16.3kg』及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム『0.5kg』を容器回転型混合機“(100L)”にて『10分間』混合する。次に、D-マンニトール『0.5kg』、デンプングリコール酸ナトリウム『2.6kg』、クロスカルメロースナトリウム『0.9kg』、カルメロースカルシウム『0.2kg』、含水二酸化ケイ素『0.5kg』及び軽質無水ケイ酸『0.9kg』を加えて『40分間』混合する。更にステアリン酸マグネシウム『0.1kg』を加えて『2分間』混合する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 整粒品『15.5kg』、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム『1.02583kg』、D-マンニトール『0.22583kg』、デンプングリコール酸ナトリウム『1.67583kg』、クロスカルメロースナトリウム『2.17583kg』、カルメロースカルシウム『0.77583kg』、含水二酸化ケイ素『2.22583kg』及び軽質無水ケイ酸『0kg』を添加することとされている。</li> <li>・ レイアリング顆粒を90%分(『13.995kg』)用いて<sup>79)</sup>、イトラコナゾール原薬を『0.5kg』添加することとされている。</li> </ul>

<sup>79)</sup> 「レイアリング顆粒」とは、後混合工程の前工程である整粒工程でできた顆粒のことである。「レイアリング顆粒を90%分用いて」とは、整粒工程でできたレイアリング顆粒のうち、90%分のみを後混合工程で使用するという意味である。残りの10%分は廃棄している。作業者によれば、10%分のレイアリング顆粒は、調製工程内で秘密裏に処分しており、廃棄報告書を作成していないとのことである。なお、廃棄の手順自体は、粉体廃棄の手順に従って行われており、廃棄するレイアリング顆粒をビニール袋にいれ、そのビニール袋を更に紙袋に入れて、紙袋をテープで密封した状態で、矢地第一工場内3階原料供給室前の粉体廃棄物置き場に置き、業者が回収している。



## 【コーティング工程】

承認書の記載	現場フローの記載 ※承認書と齟齬するもののみ抜粋
コーティング液：エタノール『6.64kg』にヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910・マクロゴール 400・酸化チタン混合物『0.5kg』を加えて、攪拌混合する。次に、精製水『3.36kg』を加えて攪拌し、ろ過する。	コーティング液の調製濃度につき、エタノール『12.54kg』、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910・マクロゴール 400・酸化チタン混合物『1.2kg』、精製水『1.26kg』とされている。

イトラコナゾール錠 50mg の調製工程は、大別すると、原料の秤量⇒混合・造粒⇒乾燥⇒整粒⇒後混合といった工程に分かれており、それぞれの工程ごとに作業担当者が割り当てられている。

現場フローは、矢地第一工場内の工程管理室に設置された端末内に電子ファイルの形で保存されており、最初の工程である秤量工程を担当する作業員<sup>80</sup>が、当該電子ファイルにロット番号及び日付を入力した上で印刷し、現場フローを参照しながら作業を進めていた<sup>81</sup>。また、製造に使用した原料のロット番号や収量といった製造過程で得られたデータも現場フローに記録していた。

作業員は、自らが担当する工程の作業を終えた後、作業に使用した現場フローをファイルに綴り、後の工程を担当する作業員に引き継いでいた。

正規の文書である製造指図・記録書は、後述するハンディターミナル入力のために現場に携帯されてはいたが、製造に際して参照されることはなかった。

また、作業員は、自らの担当する作業が終了した後、工程管理室等において、製造指図・記録書に作業結果を記録していたが、実際の製造実態を反映した数値等を記載していたわけではなかった。今般睡眠剤が混入したロット番号 TOEG08 の製造指図・記録書には、秤量工程において秤量したイトラコナゾールの量について、承認書に記載されたのと同じ数量（5kg）を秤量した旨の記載がなされている。しかし、実際には承認書とは齟齬する量（5.35kg）が秤量されていた。

秤量を行う際に使用する秤量器には印刷機能が備わっており、秤量後に印刷ボタンを押すことで秤量した記録が印刷される。そして、製造指図・記録書には、印刷された秤量記

<sup>80</sup> なお、秤量工程は、通常、秤量工程を担当する作業員が行うが、イトラコナゾール錠 50mg については、秤量工程の担当者ではなく、秤量工程の後工程である溶解工程を担当する作業員が実施していた。作業員の 1 人は、「秤量担当者が多忙であるため、イトラコナゾール錠 50mg を含め、いくつかの製剤については、秤量担当者ではなく後工程の作業員が秤量を行っていた。」などと述べている。

<sup>81</sup> 基本的には、電子ファイルは都度上書きされるため、ロット毎の電子データは保管されていないが、ロット番号毎に別途保管している場合もある。イトラコナゾール錠 50mg については、後混合工程において主薬であるイトラコナゾールを添加するとの製造方法の変更が行われた 2017 年 5 月 18 日から、調製工程の工程責任者（各工程を現場で管理する従業員）において、ロット毎に現場フローの電子データを保管していた。

録を添付することとされていた。秤量を担当する作業者は、例えば、イトラコナゾール 50mg については 5kg を秤量した時点で印刷ボタンを押して秤量結果を印刷し、その後 0.3kg を追加して実際の秤量を完了していた。こうした虚偽の秤量記録の作成方法は、作業者によって異なっていたようであり、後混合工程を担当していた作業者は、後混合の作業が全て完了し、製造指図・記録書への記入が終わった後に、製造指図・記録書に記入した後混合の秤取量と秤量記録が同一になるように、分銅を秤量器に載せて量ることで、後混合における秤量記録を作成し、製造指図・記録書に添付していたと述べている。

調製工程には、製造指図・記録書に添付された秤量の記録を確認する役割を負った従業員もおり、当該従業員は、秤量の記録が製造指図・記録書で指定された量と異なっている場合は、当該従業員自ら、又は作業担当者に指示して、上記同様に分銅を使って秤量記録を作り直すようにしていた<sup>82</sup>。

このように、GMP 上の正規の書類である製造指図・記録書には、実態とは異なる数値が記載されていた。製造指図・記録書は、調製工程完了後、工程管理者の確認を経て、次工程である打錠工程に引き継がれていた。

調製工程で使用された現場フローは、製品ごとにファイルに綴られた上で、工程管理室で保管されていた<sup>83</sup>。ファイルは、概ね1年分の記録が綴られると機械室に移動され、そこで保管されていたが、機械室の清掃等に併せて廃棄されることもあったようである。

本来であれば、医薬品の製造記録は、原則として、作成の日から5年間保管しなければならない。医薬品の有効期間に1年を加算した期間が5年よりも長い場合には、当該期間保管しなければならない。これは、市場で流通する医薬品に副作用等の問題が生じた場合に、その原因究明を確実にを行うための要求である。

しかし、小林化工においては、GMP 上の正規の書類である製造指図・記録書には、実態とは異なる数値が記載される一方で、製造実態を反映した記録がなされている現場フローは、特に所定期間保管するための措置が講じられていなかった。実際、イトラコナゾール錠 50mg への睡眠薬混入が発覚した後、福井県等からの指示により、小林化工は、その製造する全製品について、現場フローを確認した上で、製造過程に問題がないか確認しようとしたが、現場フローが廃棄されている例が多く、製造当時の状況を把握することが困難な状況に陥っている。

## 2 イトラコナゾール錠 50mg (ロット番号 T0EG08) に睡眠剤が混入するに至った経緯

イトラコナゾール錠 50mg へのリルマザホン塩酸塩水和物の混入は、ロット番号 T0EG08 の調製工程において発生した。具体的には、調製工程のうち後混合工程において、イトラ

<sup>82</sup> なお、後混合工程で行う秤量については、このようなチェックは行われていなかった。

<sup>83</sup> なお、福井県の GMP 適合性調査等が行われる際には、現場フローの存在が発覚しないようにするため、矢地第一工場新棟3階エレベーター横のエアロック室に隠すなどしていた。



コナゾールを投入する際に（これ自体、承認書と齟齬する作業であることは上記のとおりである。）、作業者が誤ってリルマザホン塩酸塩水和物を投入した<sup>84</sup>。

## (1) イトラコナゾール及びリルマザホン塩酸塩水和物の保管状況等

本件で混入したリルマザホン塩酸塩水和物は、端数原料保管室において保管されていた。端数原料保管室は、開封済みの原料を保管する倉庫である。開封済みの原料がなくなれば、未開封の原料を保管する自動倉庫から原料を取り出し、端数原料保管室に移動させていた。端数原料保管室内には、更に原料保管室が設けられている。原料保管室は、麻薬、覚醒剤原料、向精神薬及び毒薬を保管するための部屋であり施錠されているが、端数原料保管室自体は施錠されていない。もっとも、イトラコナゾール及びリルマザホン塩酸塩水和物は劇薬に分類されており施錠されていない環境で保管されていた。

イトラコナゾールが入った容器とリルマザホン塩酸塩水和物が入った容器の形状は大きく異なる。イトラコナゾールは、ファイバードラムに入れられているのに対し、リルマザホン塩酸塩水和物は銀色の缶の中に入れられている。

イトラコナゾールが入ったファイバードラムの表面には、イトラコナゾールという製品名やロット番号、バーコードが印刷されたシールが貼り付けられている。

また、リルマザホン塩酸塩水和物が入った缶の表面には、リルマザホン塩酸塩水和物という製品名やロット番号が印刷されたシールが貼り付けられている。更に、リルマザホン塩酸塩水和物は、袋に入れられた状態で缶の中に入っているところ、袋にも、製品名やロット番号及びバーコードが記載されたシールが貼り付けられている。

## (2) イトラコナゾール錠 50mg にリルマザホン塩酸塩水和物が混入するに至った経緯

### ア 混入の発生について

ロット番号 T0EG08 の後混合工程は、2020 年 6 月 24 日に実施された。夜勤の作業者が原料の秤量まで実施した後、日勤の作業者が残りの作業を引き継いでいる。

ロット番号 T0EG08 の製造工程において、睡眠剤であるリルマザホン塩酸塩水和物が誤って投入されたことは、現場フローに記録されていた。

---

<sup>84</sup> 本件事故に係るイトラコナゾール錠 50mg の後混合工程においては、本来投入が予定されていたイトラコナゾールの代わりに誤って、リルマザホン塩酸塩水和物 488g が投入されている。本件事故を受けて小林化工が行った定量分析の結果、イトラコナゾール錠 50mg1 錠当たり、リルマザホン塩酸塩水和物が約 10%（約 5mg）含まれていたことが明らかとなった。標準的な処方に従えば、イトラコナゾール錠 50mg は、1 日 8 錠を服用するため、本件事故に係るイトラコナゾール錠 50mg を処方された患者は 1 日 40mg のリルマザホン塩酸塩水和物を服用することになったと考えられる。リルマザホン塩酸塩水和物は、標準的な処方に従えば、1 回 2mg を 1 日 1 回就寝前に服用することになる。そのため、本件事故に係るイトラコナゾール錠 50mg を処方された患者は、1 日の標準的な服用量の約 20 倍もの量のリルマザホン塩酸塩水和物を服用したことになる。

すなわち、現場フローには、後混合工程で投入したイトラコナゾールのロット番号を記入する欄があり、後混合工程における秤量を担当した作業者による手書きで「RL-1906」と記入されているが、これはリルマザホン塩酸塩水和物のロット番号である（イトラコナゾールのロット番号は10桁の数字である。）。

作業者によれば、ロット番号の記入は、原料の入った容器に付された製品名やロット番号、バーコードが印刷されたシールを見ながら行っているとのことである。バーコードの上部には、原料の名称も記載されているが、作業者は、イトラコナゾールとリルマザホン塩酸塩水和物を取り違えたことには気付いていない。

現場フローの記載に基づけば、そもそも、夜勤の作業者が、端数原料保管室内から原料を持ち出す際、イトラコナゾールではなく、リルマザホン塩酸塩水和物を持ち出し、誤っていることに気付かないまま秤量し、その後の作業を引き継いだ日勤の作業者が、原料が誤っていることに気付かないまま、後混合作業を行ったものと考えられる。

そもそも、なぜ作業者がイトラコナゾールとリルマザホン塩酸塩水和物を取り違えたのかについては、その理由は判然としない。イトラコナゾールとリルマザホン塩酸塩水和物の容器の外観は明らかに異なる上<sup>85</sup>、容器の表面には、原料名が明記されたシールが付されており、作業者がイトラコナゾールを取り出すことを明確に意識しながら作業をしていれば、取り違える可能性は極めて低いと考えられる。作業者が散漫に作業をした結果、取り違えが生じた可能性が窺われるが、当該作業者は、端数原料保管室内から誤ってリルマザホン塩酸塩水和物を持ち出した状況について具体的に記憶をしていない。

もっとも、調査の結果、本来であれば、取り違いを防止するための仕組みが十分に機能していなかったことが判明した。

## イ 混入を防止する仕組みの機能不全

### (7) ダブルチェックの不備

小林化工の基準書及び手順書上、秤量時にはダブルチェックを実施しなければならないとされているが、ロット番号 T0EG08 の後混合工程において秤量のダブルチェックを行った者は見当たらない。

そもそも、矢地第一工場においては、秤量時のダブルチェックが徹底されていなかった。本件事故が発生する直前にも、ダブルチェックの未実施が原因で秤量間違いが発生していた（間違いは出荷前に判明しており、出荷には至っていない。）。

当該秤量間違いの発生を受けて、作業者に対する教育が実施され、また工程管理室の壁にダブルチェックの徹底を呼び掛ける張り紙がなされ、2020年6月からは、ダブルチェッ

---

<sup>85</sup> なお、ファイバードラムに入れられている原料は、イトラコナゾール以外にも多数存在するが、缶に入れられている原料は少ない。

クを行う担当者が固定されたが、そもそも人員体制として二人一組で作業することは困難であったため、その後もダブルチェックは徹底されず、特に作業者が少なくなる夜間はダブルチェックが行われないことが多かった。

製造指図・記録書には、秤量者の欄が2つ設けられており、2名の作業者が署名をする書式となっている。これは、基準書及び手順書上、秤量時にはダブルチェックを実施しなければならないとされているためである。

イトラコナゾール錠50mgのロット番号T0EG08に係る製造指図・記録書の秤量記録欄にも、2名の作業者の署名がなされている。

もっとも、作業者によれば、実際にはダブルチェックを実施していなくても、工程管理室において製造指図・記録書を作成する際に、その場にいた作業者にダブルチェック欄への署名をさせていたとのことである。

#### (イ) ハンディターミナルによる入力の不備

小林化工は、2020年4月から、ハンディターミナルを用いた在庫管理システムの運用を開始している<sup>86</sup>。秤量時には、ハンディターミナルで原料の容器に貼り付けられたシール上のバーコードを読み取った上で、手入力で投入量を入力する必要があった。もっとも、小林化工の在庫管理システム内の出納情報を確認したところ、ロット番号T0EG08については、後混合工程でイトラコナゾールを投入した記録が存在していないことが判明した。

ハンディターミナルの運用が開始された当初は、ハンディターミナルには、実際の秤取量ではなく、製造指図・記録書上、秤量することとされている量が入力されていた。また、製造指図・記録書に記載のない原料を秤量する場合には、ハンディターミナルへの入力が省略されていた。2020年夏頃から、ハンディターミナルには、実際に秤量した量を入力するよう指示がなされているが、後混合工程を担当している作業者にヒアリングをしたところ、作業者は必ずしもその指示に従っていなかったことが判明した。

実際、在庫管理システムのデータを確認したところ、ロット番号T0EG08の後混合工程については、イトラコナゾール（実際はリルマザホン塩酸塩水和物）を除く原料の秤量の記録が残っており、作業者は、承認書に記載のないイトラコナゾールのみ、ハンディターミナルによる入力を行わなかったものと考えられる。

上記のとおり、原料の入った容器に付けられたバーコードには、製品名も表示されており、しかも、ハンディターミナルで原料の容器に付されたバーコードを読み取ると、ハンディターミナルの画面に原料名やロット番号が表示される。仮に、作業者が、イトラコナゾールについても、ハンディターミナルを用いてバーコードを読み取る作業を実施していれば、誤った原料を持ち出したことに気付く可能性もあったと思われる。

<sup>86</sup> 従前は、工程管理室に設置された端末を用いて在庫管理システムへの入力を行っていた。

## (ウ) 管理者による確認の不備

調製工程のうち、秤量工程については、秤量された原料について、製造指図・記録書のロット及び秤取量（重量）の記載に間違いがないか確認する従業員が割り当てられており、①秤量工程が終了した製造指図・記録書、②在庫管理システムに送信された原料の名称、ロット名及び数量のデータ、及び③製造指図・記録書に貼付するための秤量器から出力された秤量記録をチェックしていた<sup>87</sup>。このような確認は、秤量した当日か翌日には実施することとされており、秤量の誤りが発見された場合には、次の工程に進む前に是正することが可能であった。

そして、確認の過程では、在庫管理システムの記録が、実際の秤量と整合するかどうかともチェックされており、仮に後混合工程の秤量についても同様の確認が行われていれば、イトラコナゾールとリルマザホン塩酸塩水和物を取り違えていることに気付いた可能性がある。もっとも、確認を担当していた従業員は、秤量工程を担当する作業員による秤量の確認を行うだけで手一杯な状況にあり、後混合工程における秤量の確認は実施していなかった。

## (I) 原料の棚卸について

睡眠剤の混入を直接的に防止するための仕組みではないが、ハンディターミナル及び在庫管理システムについて説明をしたこととの関連で、小林化工における原料棚卸の状況について補足して説明する。

イトラコナゾール錠 50mg の製造に際しては、承認書に記載のない後混合工程におけるイトラコナゾールの追加が行われていた。実際に秤量した量をハンディターミナルに入力するように指示がなされる以前は、在庫管理システムには、製造指図・記録書と整合する数値のみが入力されていた。そのため、イトラコナゾールの実際の在庫量と在庫管理システム上の在庫量との間では、必然的に齟齬が生じる状況となっていた。

これは、イトラコナゾールのみの問題ではなく、他の多数の製品においても、承認書に記載された量とは異なる量の原料が投入されていた。

そのため、半期に一度の原料棚卸の際には、多数の原料において、実在庫と在庫管理システム上の数値との間で齟齬が生じていた。もっとも、小林化工においては、実在庫と在

---

<sup>87</sup> 例えば、イトラコナゾール錠 50mg のように製造指図・記録書記載の原料の秤取量と実際の秤取量が異なる製剤について、在庫管理システム上のデータが実際の投入量でなく製造指図・記録書記載の数値となってしまう場合には、システム上の数値を実際の投入量に合わせて修正していた。これに対して、製造指図・記録書に貼付するための秤量記録の数値は、製造指図・記録書と整合している必要がある。そのため、秤量記録の数値が実際に秤量した数値（製造指図・記録書と齟齬する数値）となっている場合には、確認者自ら、あるいは担当者に指示して、製造指図・記録書記載の数値と整合する秤量記録を印刷し直していた。秤量記録を印刷し直す際は、標準分銅を用いて、製造指図・記録書と同様の数値になるように調整し、秤量記録を印刷していた。

在庫管理システム上の数値が合わないときには、実在庫の数値に合わせて、「目欠」<sup>88</sup>や「在庫調整」といった名目で、在庫管理システム上の数値が修正されており、長らく実在庫と在庫管理システム上の数値との間の齟齬が問題視されることはなかった。

もっとも、小林化工は、2020年1月に上場会社であるオリックスの連結子会社となり、2021年3月に初めての会計監査を受けることになった。そして、2020年3月には、監査法人によるプレ監査が実施されたが、監査法人から、棚卸差異の発生原因を追究するよう指摘がなされた。

このような監査法人の指摘を契機に、2020年夏頃、作業者に対して、ハンディターミナルには、実際に秤量した量を入力するよう指示がなされるに至った（ただし、この指示が徹底されていなかったことは上記のとおりである。）。

## ウ 誤って秤量された原料の混合

誤ってリルマザホン塩酸塩水和物が混入した秤量後の原料は、夜勤の作業者から日勤の作業者に引き継がれたが、日勤の作業担当者は、イトラコナゾールではなくリルマザホン塩酸塩水和物が混入していることには気付かないまま、後混合作業を行っている。

イトラコナゾールもリルマザホン塩酸塩水和物も、その外観は白色の粉末であり、その外観から判別することは困難であるが、現場フローには、秤量の記録として、リルマザホン塩酸塩水和物を示すロット番号が記載されていた。もっとも、日勤の作業者は、原料の名称と量のみを確認して後混合作業を行っており、そもそも、それぞれの原料にどのようなロット番号が付されるかは知らなかったため、誤った原料が混入していることに気付かなかった。

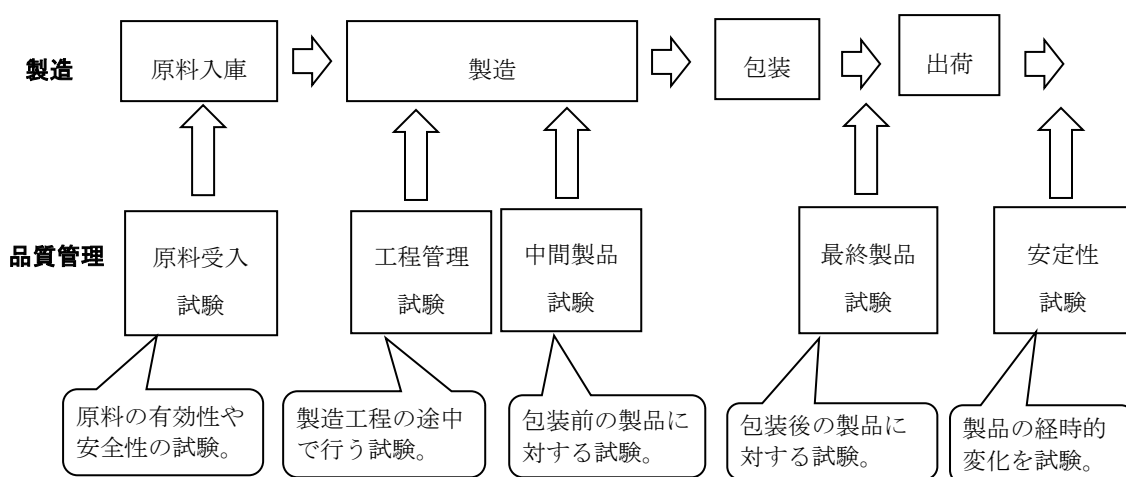
## 3 品質管理部におけるイトラコナゾール錠 50mg（ロット番号 T0EG08）の試験

製造部門で製造された製剤は、品質管理部が実施する製品試験において、品質に問題がないか試験されるが、ロット番号 T0EG08 のイトラコナゾール錠 50mg については、製品試験において規格に適合するとされ、睡眠剤の混入が判明するには至らなかった。

品質管理部が担当する試験は、以下のとおり、製造工程が進む過程で複数回実施される。問題の試験は中間製品試験及び最終製品試験において行われた。

---

<sup>88</sup> 「目欠」とは、静電気により原料が袋に張り付くなどして、失われたことを意味する。



※小林化工では、工程管理試験は、品質管理部ではなく、製造部で実施されることもある。

なお、製造指図・記録書及び製品標準操作手順書上、中間製品試験は、選別工程の前に実施し、最終製品試験は包装工程終了後に実施することとされているが、ロット番号 T0EG08 の中間製品試験と最終製品試験は同時に実施されている<sup>89</sup>。

イトラコナゾール錠 50mg の中間製品試験では、性状試験（見た目に問題があるか）、定量試験、溶出試験、確認試験、硬度試験、質量試験、乾燥減量試験及び残留溶媒試験等が実施される。そのうち、定量試験は、含量すなわち錠剤中に原薬がどの程度含まれているか測定する試験である。

最終製品試験においては、添付文書<sup>90</sup>や包装の状態等を確認する。「最終製品試験に関する手順書」においては、中間製品試験の結果を引用することができるとされており、中間製品試験の結果を引用する旨記載すれば、最終製品試験において改めて内容物に関する試験を実施する必要はないとされている。ただし、中間製品試験の結果を引用するためには、中間製品試験結果と最終製品試験結果の同等性が証明されなければならないとされており、小林化工においては、2019年10月から、10ロット分のバルク品と包装品試験の試験結果を比較して同等性が確認できた製剤については、以後のロットにおいて特段の試験を要することなく中間製品の試験結果を最終製品試験において引用することとしていた<sup>91</sup>。ロット番号 T0EG08 については、上記 10 ロット分についての同等性判断が完了する前

<sup>89</sup> ロット番号 T0EG08 については、コーティング工程が終了した中間製品（「バルク品」と呼ぶ。）ができ上がってから、2～3 日以内に包装工程を終了した製品（「包装品」と呼ぶ。）ができ上がる見込みであるとの情報があったことから、試験効率を考え、中間製品試験と最終製品試験を同時に実施することとなった。

<sup>90</sup> 添付文書とは、製品のパッケージの中に入っている効能効果や使用上の注意が記載されている文書のことである。

<sup>91</sup> 「中間製品試験結果を最終製品試験結果に引用するための手順書」4.1.2 項に基づく。なお、従前は、中間製品試験の結果を最終製品試験で引用する根拠が特段定められていなかったため、福井県の指摘を受けて、10 ロットの試験を経て同等性を証明する手順とした。

の段階で試験が実施されているため、バルク品に対する中間製品試験と包装品に対する最終製品試験の双方において、定量試験等の試験が実施されている<sup>92</sup>。

イトラコナゾール錠 50mg に係る「製品試験標準操作手順書」によれば、定量試験は概ね以下の手順で実施される。

#### 試料溶液の調製

- ・錠剤を乳鉢に入れ、乳棒にて固形物を認めなくなるまで擦りつぶし、粉末にする。残ったフィルムは、はさみ等で細かくカットして均一に混和する。
- ・上記にHPLC用テトラヒドロフラン10mLをホールピペットにて正確に加えた後、更に約60mLの移動相をメスシリンダーにて加え、時々振り混ぜながら10分間超音波抽出した後、更によく振り混ぜ、移動相を加えて正確に100mLとし、振り混ぜる。
- ・この液適量を遠心沈殿管に入れ、遠心分離する。
- ・上澄液をろ紙でろ過する。
- ・ろ液5mL及び内標準溶液5mL をそれぞれホールピペットにて正確に量り、メスフラスコに入れ、移動相を加えて100mLとし、振り混ぜて試料溶液とする。

※「HPLC」とは液体クロマトグラフィーの略称である。

※「移動相」とは試料を分離するための媒体である。

#### 標準溶液の調製

- ・あらかじめ乾燥した定量用イトラコナゾール約50mgにHPLC用テトラヒドロフラン10mLをホールピペットにて正確に加え、よく振り混ぜて溶かした後、更に移動相を加えて正確に100mLとし、振り混ぜる。
- ・この液5mL及び内標準溶液5mLをそれぞれホールピペットにて正確に量り、メスフラスコに入れ、更に移動相を加えて100mLとし、振り混ぜて標準溶液とする。

#### 液体クロマトグラフィー試験

- ・標準溶液20マイクロLをオートインジェクターを用いて注入し、約10分間測定する。この時、約3分後に内標準物質、次に約7分後にイトラコナゾールが溶出する。これらの内標準物質のピーク面積に対するイトラコナゾールのピーク面積の比を記録する。
- ・試料溶液についても同様に操作して、内標準物質のピーク面積に対するイトラコナゾールのピーク面積の比を記録する。
- ・得られたピーク面積比を計算式に代入してイトラコナゾールの含量を算出する。
- ・95～105%の範囲内であれば適合。

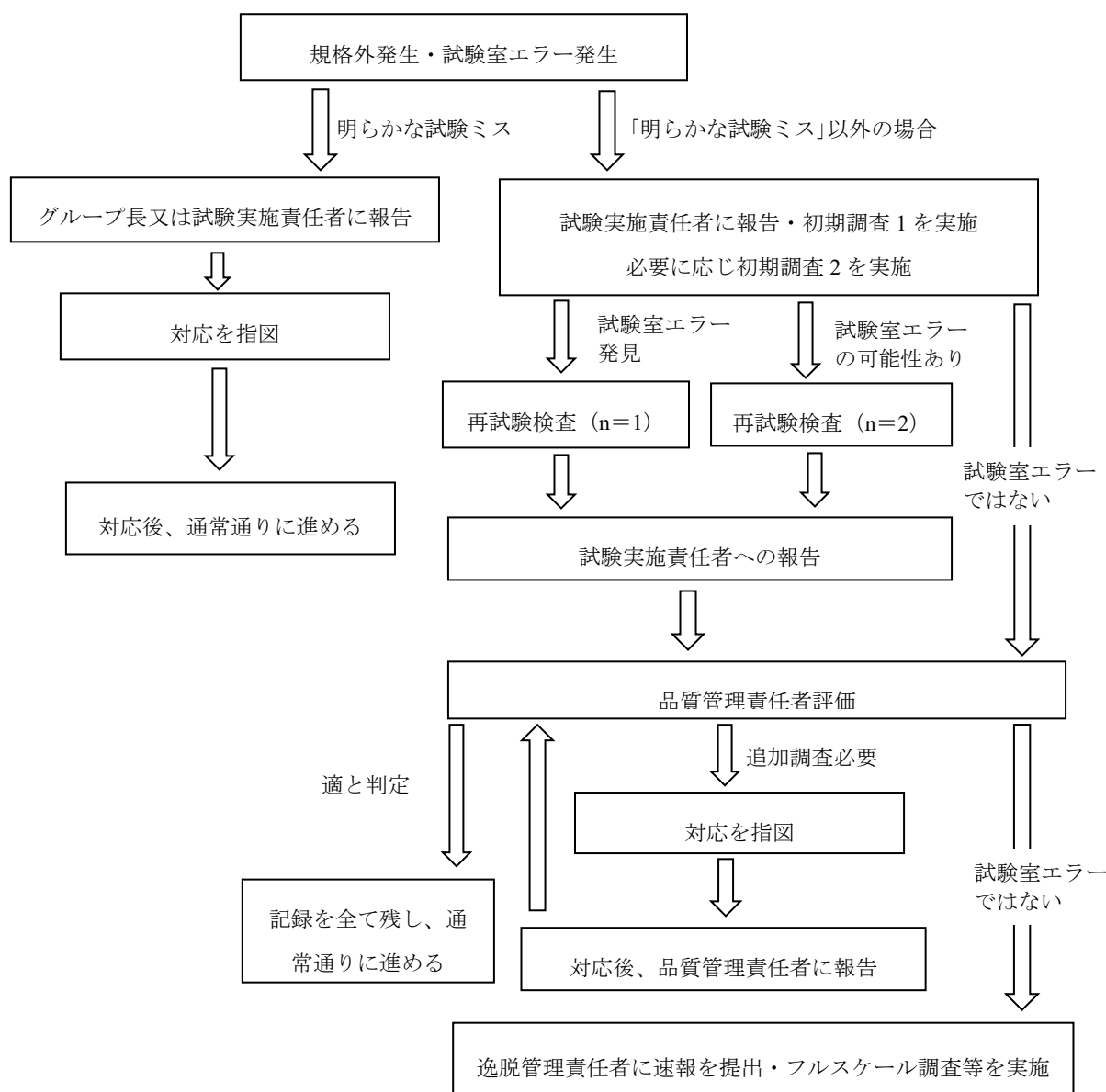
試験結果は、QC チェック担当者により確認される。QC チェック担当者は、製品試験グループの主任の1人が主に担当していた。QC チェック担当者は、液体クロマトグラフィー

<sup>92</sup> 出荷判定は最終製品試験の結果に基づいて行われている。

試験<sup>93</sup>の結果チャートに異常を示すピークが存在しないか、測定された含量は当該錠剤の過去の試験データの傾向から大きく外れていないか、といった事項を確認する。

QC チェック完了後、品質試験実施責任者が試験結果を確認する。品質試験実施責任者は、製品試験グループの主任の 1 人が正担当として指名されており、そのほか、副担当として、主任やサブリーダー職の従業員が指名されていた。

試験の結果、規格値を逸脱した結果が出た場合の手順は、「規格外試験結果及び試験室エラーの処理手順書」に定められている。手順の概要は以下のとおりである。



※「明らかなミス」とは、試験器具、試薬の間違いや機器の設定ミスなどを意味する。

<sup>93</sup> なお、クロマトグラフィー試験とは、物質に含まれる成分を成分毎に分析し、成分の種類や量を解析する試験である。クロマトグラフィー試験によって得られた測定結果を「クロマトグラム」と呼び、クロマトグラフィー試験を行う機器を「クロマトグラフ」と呼んでいる。



ロット番号 T0EG08 の定量試験では、初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ている。その後、バルク品を対象に初期調査を行ったところ、規格値を充足する結果が得られ、その後、バルク品を対象として実施された再試験においても規格値を充足する結果が得られた。そのため、初回試験は、試験室エラー、すなわち製品に問題があるのではなく、試験の方法に問題があったことにより規格値を逸脱した結果が出たものと結論付けられた。

初回試験は、比較的経験の浅い試験者によって実施されたが、初期調査及び再試験は、それよりも年次が上で試験経験の豊富な試験者が実施した。

もっとも、初回の試験方法と初回調査及び再試験の方法は、以下のとおり異なっていた。

	含量	粉碎方法	超音波抽出時の溶媒
初回試験（バルク品）	92.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン+移動相
初回試験（包装品）	96.1%	乳鉢	テトラヒドロフラン+移動相
初期調査（バルク品 n1）	97.3%	粉碎機	テトラヒドロフラン
初期調査（バルク品 n2）	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン
再試験（バルク品）	97.4%	粉碎機	テトラヒドロフラン

※含量の規格値は 95%～105%

上記のとおり、イトラコナゾール錠 50mg の定量試験の実施方法に関する SOP では、「錠剤を乳鉢に入れ、乳棒にて固形物を認めなくなるまで擦りつぶし、粉末とする。」、「これに HPLC 用テトラヒドロフラン 10mL をホールピペットにて正確に加えた後、更に約 60mL の移動相をメスシリンダーにて加え、時々振り混ぜながら 10 分間超音波抽出」といった手順が定められているところ、初回の試験はこの手順に従って実施された。

他方、初期調査及び再試験の方法は、SOP と齟齬していた。

初期調査及び再試験の双方において、粉碎方法は乳鉢に入れた錠剤を乳棒で擦りつぶす方法ではなく、粉碎機で粉碎する方法によって行われた。粉碎機で粉碎する方法に変更するためには、バリデーションを実施した上で SOP を変更する必要があったが、バリデーションは実施されておらず、SOP も変更されていない。

また、超音波抽出時の溶媒は、テトラヒドロフランに移動相を加えたものではなく、テトラヒドロフランのみを使用していた。これも、バリデーション及び SOP の変更は実施されていない。

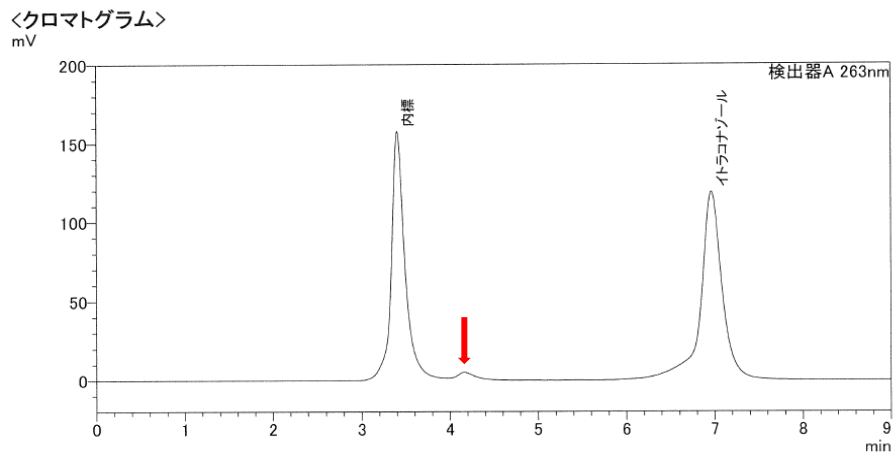
これら SOP と齟齬する方法での試験実施は、試験実施責任者である主任の指示により行われた。その理由は、「錠剤粉碎機の方がきちんとすりつぶされ、数値が正確になると思った。」、「テトラヒドロフランのみを先に用いた手順の方がイトラコナゾールの抽出が

うまくいく。」といったものであった<sup>94</sup>。

また、ロット番号 T0EG08 の定量試験における液体クロマトグラフィー試験の結果を確認したところ、他のイトラコナゾール錠 50mg では認められない不純物のピークが存在することが確認された。

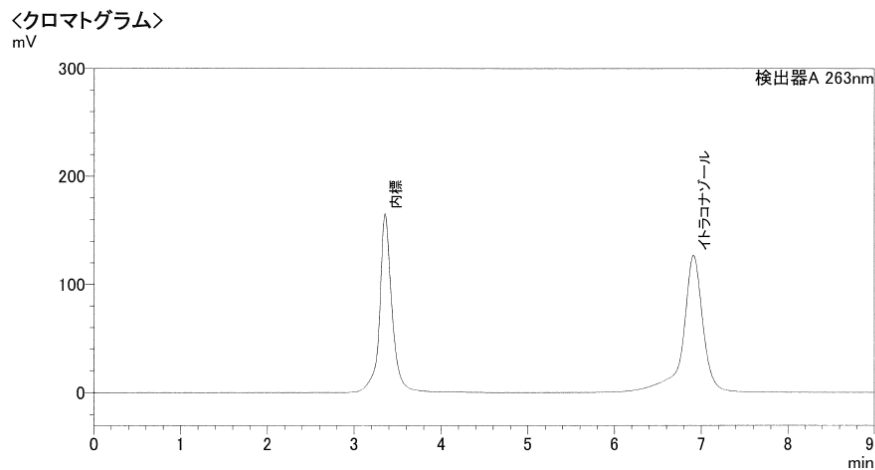
以下は、ロット番号 T0EG08 の液体クロマトグラフィー試験の結果である。

#### 【ロット番号 T0EG08 の液体クロマトグラム】



※赤矢印部分に不純物のピークが存在する。

#### 【標準溶液の液体クロマトグラム】



この点、初回試験を実施した試験者は、含量が逸脱したことに気を取られ、異常なピークの存在には気付いていないが、初期調査及び再試験を実施した試験者は、異常なピークの存在に気付いていた。しかし、異常なピークの存在について報告を受けた試験実施責任

<sup>94</sup> なお、小林化工において、本件発覚後、検証試験を実施したところ、粉碎機を使用し、またテトラヒドフランのみを溶媒として用いた場合に、含量が多く検出されるとの結果が確認されている。

者は、①ピークが小さいため、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量であると思われた、②定量試験測定結果の解析パラメーター<sup>95</sup>に照らすと、試験者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものであったことなどから、問題はないものと判断し、ロット番号 T0EG08 は定量試験に合格した。

この点、試験実施責任者が述べるとおり、定量試験を実施するに当たっては、一定の面積以下のピークについては、ピークレポートに記載されないように設定する。そして、ロット番号 T0EG08 で観察された異常なピークは、設定上、ピークレポートに記載されない程度のものであった。

もっとも、ピークレポートの最小面積は、解析対象とする原料がどの程度入っているかを解析するために必要十分なピークを検出する目的で設定されているものにすぎず、ピークレポートに記載されない場合はピークとして認識しなくても良いわけではない。ピークレポートに記載されていない場合でも、ロット番号 T0EG08 のクロマトグラフには、他のイトラコナゾール錠 50mg では観察されないピークが4分過ぎに出現していることからすれば、その原因を追求して、問題のないピークであることを明らかにするべきであったと考えられる。

このほか、ロット番号 T0EG08 については、他のロットのイトラコナゾール錠 50mg の傾向とは異なる試験結果が出ている。

下記は、ロット番号 T0EG08 を含めた、一連のロットについての溶出試験の結果をとりまとめた表である。

【イトラコナゾール錠 50mg の溶出試験結果】

評価年	工程		溶出試験											
	管理範囲	含量	60~90%					80%以上						
	管理項目	含量	60分平均 n6 1回目	60分平均 n6 2回目	60分平均 n12	60分平均	最低 (60分)	最高 (60分)	120分平均 n6 1回目	120分平均 n6 2回目	120分平均 n12	120分平均	最低(120分)	最高(120分)
	管理値下方	95	60	60	60	60	60	60	80	80	80	80	80	80
	管理値上方	105	90	90	90	90	90	90	-	-	-	-	-	-
2020	T9EG22	100.7	80.7	-	-	80.7	79.7	81.9	92.4	-	-	92.4	90.9	94
2020	T9EG23	98.9	78.9	-	-	78.9	77.4	81.7	90.7	-	-	90.7	88.4	92.4
2020	T0EG01	101.6	80.9	-	-	80.9	78.8	82.9	89.9	-	-	89.9	88.4	90.9
2020	T0EG02	100.6	80.4	-	-	80.4	79.5	81.7	91.4	-	-	91.4	89.1	93.6
2020	T0EG03	100.1	80.2	-	-	80.2	77.6	83.2	93.1	-	-	93.1	91.8	94.5
2020	T0EG04	98.9	75.5	-	-	75.5	74.6	76.7	88.1	-	-	88.1	87.2	89.0
2020	T0EG05	99.0	78.3	-	-	78.3	77.6	79.2	88.7	-	-	88.7	87.4	90.2
2020	T0EG06	100.0	78.0	-	-	78.0	76.9	79.4	88.3	-	-	88.3	86.7	89.9
2020	T0EG07	98.5	79.6	-	-	79.6	78.5	80.7	90.3	-	-	90.3	89.1	91.6
2020	T0EG08	97.4	87.2	-	-	87.2	86.7	87.9	97.8	-	-	97.8	96.9	98.5
2020	T0EG09	98.1	79.0	-	-	79.0	77.3	80.5	90.3	-	-	90.3	89.2	91.7
2020	T0EG10	98.2	78.9	-	-	78.9	77.5	80.2	90.9	-	-	90.9	87.9	92.8
2020	T0EG11	99.3	77.4	-	-	77.4	76.7	79.5	89.7	-	-	89.7	88.5	91.7
2020	T0EG12	99.4	76.7	-	-	76.7	75.6	77.9	93.9	-	-	93.9	91.0	96.7
2020	T0EG13	100.1	72.8	-	-	72.8	71.9	73.4	87.5	-	-	87.5	86.8	88.7
2020	T0EG14	99.8	79.3	-	-	79.3	78.9	80.5	90.2	-	-	90.2	89.1	91.0
2020	T0EG15	101.0	78.9	-	-	78.9	78.3	79.6	91.3	-	-	91.3	90.4	91.9
2020	T0EG16	100.2	82.5	-	-	82.5	79.7	85.1	92.2	-	-	92.2	88.8	95.2

<sup>95</sup> 定量試験は、特定の原料がどの程度入っているかを解析することを目的とするため、解析対象とする原料に合わせて、適切にピークを検出できるように設定を行っている。具体的には、クロマトグラムで確認された全てのピークについて、ピークレポートと題する表に記載するのではなく、最小面積として設定した数値以下の面積のピークは、ピークレポートに記載されないようにする。ロット番号 T0EG08 で観察された異常なピークは、設定上、ピークレポートに記載されない面積のものであった。

上記のとおり、ロット番号 T0EG08 の溶出試験の結果は、一応規格には適合している。もともと、その試験結果は、それ以前のロットの試験結果のトレンドとは大きく外れており、本来であれば、品質管理部担当者において、違和感を感じ、当該ロットの製造において特異な事象が存在しなかったか確認してしかるべきであったと思われる。

もともと、品質管理部関係者が、溶出試験のトレンドの変化に着目し、製造工程における特異事象の有無等を確認することはなかった。

#### 4 イトラコナゾール錠 50mg (ロット番号 T0EG08) の回収に至る経緯

##### (1) 安全管理責任者及び安全管理部

イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 T0EG08 については、副作用情報が立て続けに小林化工にもたらされ、最終的に回収されるに至っている。

市場に流通した製品に関わる副作用情報等、安全管理情報を収集し、それに対する措置案を立案する役割を果たしているのは、安全管理部である。安全管理部は、平素、医療関係者や小林化工の MR<sup>96</sup>や他社製販の MR からもたらされる情報、厚生労働省や都道府県、PMDA からの情報、学会報告や文献報告、研究報告並びに海外における措置情報等を収集し、当該情報が既知のものか未知のものか、すなわち添付文書に記載がある副作用であるか否か、重篤なものか非重篤なものか<sup>97</sup>、製品に起因するものかといった観点から評価を行い、安全確保措置を立案する。安全確保措置案は、安全管理責任者に報告され、安全管理責任者は、安全確保措置案が妥当なものであるか否かを検討の上、総括製造販売責任者に報告を行い、総括製造販売責任者がこれを承認する。

安全確保措置の例としては、厚生労働省 (PMDA) への報告<sup>98</sup>、製品の回収、販売の停止、添付文書や取扱説明書等の改訂、医療機関等への情報提供、社内における情報集積といった措置がある。

---

<sup>96</sup> MR とは、Medical Representative の略であり、「医療情報担当者」とも呼ばれる。医療機関等を訪問し、医薬品の安全性等に関する情報提供をするほか、副作用の発生といった安全情報を収集する役割を担っている。

<sup>97</sup> 「重篤」とは、死亡や障害が発生したり、これらに繋がるおそれのある症例が確認されたり、治療のために入院が必要となるような症例が確認された場合をいう (薬機法施行規則 228 条の 20)。「非重篤」とはこれらに当たらないものをいう。

<sup>98</sup> 報告時期等は、薬機法施行規則 228 条の 20 を踏まえ、概ね以下の基準で判断されている。

①既知・非重篤と判断した場合は、情報収集以外の安全確保措置は行わない、②未知・非重篤と判断した場合は、安全確保措置として、厚生労働省 (PMDA) への定期報告 (承認日を基準に 1 年経過ごとに 2 か月以内に行う報告) を行う、③未知・重篤と判断した場合は、安全確保措置として、15 日以内に厚生労働省 (PMDA) へ報告する、④既知・重篤と判断した場合は、安全確保措置として、30 日以内に厚生労働省 (PMDA) へ報告する。

## (2) 回収に至る経緯

2020年11月24日、イトラコナゾール錠 50mg の共同販売元である Meiji Seika ファルマから安全管理部に対して、東北地方所在の公立病院において、1例の副作用が発生したとの連絡が有害事象連絡票<sup>99</sup>によりなされた。症状は動悸であり、添付文書において「併用に注意すること」とされているニフェジピンが併用されているとのことであったため、安全管理部及び安全管理責任者は、既知・非重篤の症例と判断し、「今後も同様の報告を収集する。」との対応を取ることとし、その旨総括製造販売責任者に報告している。なお、後の調査で本件で服用されていたイトラコナゾール錠 50mg は、問題のロットとは別のロットであることが判明している。

2020年11月25日、Meiji Seika ファルマから、再び、安全管理部に対して、薬局が販売したイトラコナゾール錠 50mg について、2例の副作用が生じた旨の有害事象連絡票による連絡がなされた。当該連絡票には、「服用した患者で記憶がなくなるという症例が続いた」という記載、及び服用した小児が「気が狂ったように頭を壁に打ち付けたりしている」という記載がなされていた。安全管理部及び安全管理責任者は、添付文書の記載に従い、前者については「記憶がない」として未知・非重篤、後者については「錯乱」として既知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることとし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。

2020年12月1日、Meiji Seika ファルマのMRから、安全管理部に対して、上記と同じ薬局の処方元である皮膚科泌尿器科医院から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg から2例の副作用が生じたとの有害事象連絡票による連絡がなされた。そのうちの一つの症例は、「患者がイトラコナゾールを服用したところ、夜中に意識が朦朧とし、ふらつき・錯乱が起きた。」というものであり、もう一つの症状は、幼児が服用したところ、「不機嫌・ふらつき（千鳥足）・ぼーっとする（意識朦朧）」といった症状が発現したというものであった。安全管理部及び安全管理責任者は、いずれも未知・非重篤の症例と判断し、厚生労働省への定期報告の対象とするとの措置を取ることとし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。なお、安全管理部及び安全管理責任者は、後者の事例については11月25日に報告された小児の事例と同じ症例ではないかと考え、並行して調査を実施しており、後に、これらは同じ症例であることが確認された。

なお、有害事象連絡票には、医師の所見として、「イトラコナゾールは当院でよく処方する薬剤でこれまで有害事象を経験したことは無かったが今月立て続けに同じような有害事象（ふらつきや意識朦朧）を経験し、驚いている。」とのコメントが記載されていた。

2020年12月2日、小林化工のMRから、安全管理部に対して、上記と同じ薬局から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg 錠を服用した患者につき1件のめま

---

<sup>99</sup> 有害事象連絡票とは、MR等が製剤を服用した者に有害事象が発生したとの情報を入手した際に使用される書式である。

いの症例が生じたとして、有害事象連絡票による連絡がなされた。症状は、「めまい、ふらつき」であり、安全管理部及び安全管理責任者は、既知・非重篤の症例であり、厚生労働省へ報告すべき症例ではないと判断し、情報の集積を行うとの判断をし、その旨総括製造販売責任者に報告し、了承を得ている。

2020年12月3日、Meiji Seika ファルマのMRから、安全管理部に対して、病院から入手した情報であるとして、イトラコナゾール錠 50mg を服用した患者につき、四肢の脱力及び意識レベルの低下の症例が1例があったとの有害事象連絡票による連絡があった。安全管理責任者は、製品に問題がある可能性を疑い、安全管理部の担当者を通じて、Meiji Seika ファルマに対して、詳細調査の実施とロット番号の確認を依頼している。

このようなやり取りをしていた矢先、Meiji Seika ファルマのMRから、別の病院にて、イトラコナゾール錠 50mg を服用した患者について一度に6例の副作用が発生しており、また、ロット番号はすべて T0EG08 であるとの有害事象連絡票による連絡がなされた。有害事象連絡票には、「初回投与後 30 分で階段を登れない等の症状が起こりその後意識消失、記憶もなくなった。」、「新しく飲み始めた翌日からトンネルの中央分離帯にぶつかる事故を起こした。しどろもどろで記憶も曖昧な様子。」、「急に意識消失し救急搬送された。」といった症例が記載されていたほか、「最近、意識障害の副作用が頻発しているため、これは危ないと思い連絡している。ロット番号 T0EZ08 [注：T0EG08 の誤記と思われる。] を使用し始めた時期と一致しているように思う。」との医師のコメントが記載されていた。

これら一連の連絡を受け、安全管理責任者は、イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 T0EG08 に品質上の問題がある可能性があると考え、安全管理部内において品質・安全性等に関する情報連絡書の作成を開始するとともに、品質保証責任者（GQP）に対し、まずは口頭で、その旨を報告をしている。

品質保証責任者（GQP）は、ヒアリングにおいて、「イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 T0EG08 に何らかの異物が混入した可能性をすぐに疑ったと記憶している。同一ロットについて副作用が多数生じており、また1度服用したのみで意識障害という強い副作用が生じているものもあり、コンタミネーションや洗浄不足とは異なる、明らかに異常な事象であると認識した。」と述べている。当該口頭報告を受けた品質保証責任者（GQP）は、安全管理責任者に対し、品質・安全性等に関する情報連絡書の速やかな提出を求めるとともに、安全管理責任者とともに総括製造販売責任者を訪れ、副作用報告の状況を報告した。

総括製造販売責任者は、矢地事業所の製造管理者に品質情報調査を実施するように依頼するとともに、安全管理責任者、生産本部長並びに矢地事業所の製造管理者及び品質管理部次長らを集めた緊急会議を招集した。会議は、並行して情報収集を行いつつ、断続的に開催されているが、2020年12月3日21時過ぎには、問題となっているロットの製品試験において初回の試験では含量が規格を下回っていること及び溶出性試験では通常より高い値が出ていることが確認された。この結果を受け、総括製造販売責任者は、更に調査を継

続することを決定するとともに、代表取締役社長に状況報告を行った。

その後、同日 22 時頃には、現場フローを確認した結果、ロット番号 T0EG08 に睡眠剤であるリルマザホン塩酸塩水和物が混入した疑いがあることが判明した。総括製造販売責任者、品質保証責任者（GQP）、矢地事業所の製造管理者及び品質管理部次長らは、協議の上、リルマザホン塩酸塩水和物が混入した可能性を前提に調査・分析を行うことを決定し、品質管理部において調査を開始させるとともに、調査結果が出るまでには翌 12 月 4 日の朝まで待たなければならないとのことであったため、12 月 4 日朝に幹部層を集めた緊急会議を開催することを決定した。

翌 12 月 4 日 8 時から、代表取締役社長、営業本部長、渉外事業本部長、総括製造販売責任者及び品質保証責任者（GQP）が出席する緊急会議が開催された。当該会議の結果、製造過程において睡眠剤の成分が混入した可能性があり、服用した患者に健康被害が生じる可能性があることが否定できないため、該当ロットの自主回収が必要（クラスⅠ）であることが確認された。その後、小林化工は、その他のロットについてもクラスⅡの自主回収が必要であると判断し、同日 12 時に、Meiji Seika ファルマに対して自主回収の方針を伝達し、更に、監麻課に状況を連絡の上、自主回収の方針を伝達した。その上で、小林化工は、12 月 4 日付けで自主回収（クラスⅠ）を実施する旨のリリースを行った。

### **(3) 安全管理責任者の対応について**

2020 年 11 月 24 日に副作用情報がもたらされて以降、イトラコナゾール錠 50mg については、立て続けに副作用情報がもたらされ、同年 12 月 4 日付けで自主回収が決定されている。わずか 10 日ほどの間に事態は急展開しており、その間の安全管理責任者の対応は、不合理なものであったとは思われないものの、薬機法が、三役が緊密に連携することを求めていることに鑑みれば、より早い時点で品質保証責任者（GQP）と情報共有をすることも考えられたと思われる。

また、上記のとおり、後に 2020 年 11 月 25 日のものと同じ症例であることが確認されているものの、同年 12 月 1 日に報告された副作用は、「患者がイトラコナゾールを服用したところ、夜中に意識が朦朧とし、ふらつき・錯乱が起きた。」、幼児が服用したところ、「不機嫌・ふらつき（千鳥足）・ぼーっとする（意識朦朧）」といった症状が発現したというものであり、医師の所見として、「イトラコナゾールは当院でよく処方する薬剤でこれまで有害事象を経験したことは無かったが今月立て続けに同じような有害事象（ふらつきや意識朦朧）を経験し、驚いている。」とのコメントが記載されていた。

医師の所見にもあるように、近時イトラコナゾール錠 50mg について副作用情報が続けて報告されることがなかったところに、立て続けに報告がなされたことも合わせ考えるならば、安全管理責任者としては、2020 年 12 月 1 日の段階で、品質保証責任者と情報共有し、対応につき相談をすることがより望ましい対応であったと思われる。

品質保証責任者（GQP）は、2020 年 12 月 3 日に情報共有を受けた際、「コンタミネー

ションや洗浄不足とは異なる、明らかに異常な事態であると認識した。」と述べており、品質保証責任者と早い段階で情報共有することにより、その知見や経験に基づき、より早期に対応を取ることができた可能性も否定できないと思われる。

## 第4 発見された GMP 違反の概要

本件事故の発生を契機に調査した結果、小林化工の製造所において、多岐にわたる GMP 違反が存在することが判明した。以下、その概要について説明する。

### 1 矢地事業所製造部で発見された GMP 違反について

今般、矢地事業所製造部では、多岐にわたる GMP 違反が発覚した。発覚した GMP 違反のうち主なものは、下記のとおりである。

#### (1) 承認書と製造実態の齟齬等

##### ア 承認書と齟齬する製造の実施について

福井県による報告徴収命令を受けた小林化工による調査の結果、矢地事業所で製造されている合計 360 製品のうち、131 製品について、承認書と製造実態に齟齬があることが発見された（承認書と齟齬する項目の件数は、265 件である。）<sup>100</sup>。

なお、上記の調査の結果、承認書と齟齬する実態は、矢地第一工場のみで発見されており、矢地第二工場及びオンコロジー棟で製造される製品については、承認書と実際の製造方法の齟齬は確認されなかった。

今般、睡眠剤が混入する事故が発生したイトラコナゾール錠 50mg と同様、後混合工程において原薬を追加するという承認書と齟齬した製造が行われている製品としては、リルマザホン塩酸塩錠 1mg 及びリルマザホン塩酸塩錠 2mg（以下、両者を合わせて「**リルマザホン塩酸塩錠**」という。）がある。

リルマザホン塩酸塩錠については、イトラコナゾール錠 50mg とは異なり、後混合工程で追加する原薬の量はあらかじめ指定されておらず、後混合工程に移る前に、品質管理部において（2018 年終わり頃からは、生産管理部において）、承認書には記載のない工程管理試験として、含量試験を実施し、その結果に応じて、不足する含量を補うためにリルマザホン塩酸塩を追加投入していた。

なお、承認書と齟齬する方法で製造されていた製品のほとんどにおいて、承認書と齟齬

<sup>100</sup> 承認書違反の製品数及び件数は、福井県による 2021 年 1 月 8 日付「命令書」（医衛第 208 号）に対する、小林化工による同月 20 日付の報告内容に依拠している。



する形で製造方法を変更するに際してバリデーションは実施されていない。

## イ 現場フロー等について

このような承認書と齟齬した製造は、正規の書類である製造指図・記録書ではなく、現場フローに基づいて実施されていた。実際の製造記録も現場フローに記載され、製造指図・記録書には、製造指図・記録書で指定された数値がそのまま記載されていた。そのため、正規の書類である製造指図・記録書には、製造実態を反映していない架空の製造記録が記載されることが常態化していた。

いうまでもなく、医薬品製造において、正確な製造記録を作成し、それを保管することは極めて重要な意味を持つ。市場に流通した後に副作用等の事故が発生することもあり、そのような場合には、製造記録を確認の上、問題が当該製品全般に及ぶものなのか、特定のロットに限定される問題なのかを判断する必要がある。どの範囲の製品を回収すべきかは、過去に作成された製造記録を確認して初めて正確に判断できるのであり、正確な製造記録を作成し、それを保管することは、医薬品の利用者の安全を確保するための前提条件とあって過言ではない。

しかし、上記のとおり、矢地第一工場においては、正規の書類である製造指図・記録書に記載されている製造記録は、実際の製造を反映していないものであり、また、実際の製造記録が記載されている現場フローも、特段の保管期限が定められていない。実際、ほとんどの製品については、有効期限をカバーできるだけの期間、現場フローが保管されてはいなかった。

調査の結果、矢地事業所で製造されている合計 360 製品のうち、313 製品について、上記の現場フローを始めとする GMP 管理されていない非正規の製造記録が作成されていることが確認された。

現場フローは、承認書と齟齬する製品について存在していたほか、承認書と齟齬しない製造が行われている製品についても存在した。その一つの理由として、矢地事業所の製造管理者は、製造指図・記録書の記載が余りに簡素であり、実際の作業における参照の用に耐えられるものではなかったと述べる。

アンケート調査においても、現場フローの方が実際の製造作業で必要となる詳細な手順が記載されており、作業の際に参照するには有用である一方で、製造指図・記録書には必要な情報が記載されていないといった指摘が相次いでいる。

また、製造指図・記録書は、工程が進むに従って、順次記載がなされるものであるが、小林化工においては、製造指図・記録書が作業に合わせて随時作成されておらず、工程が先に進んでいるにもかかわらず、製造指図・記録書の作成が追いついていないという事態も多数生じていた。そのため、工程での作業を開始する段になって、手元に製造指図・記録書が届いておらず、参照しようにもできない状態がしばしば発生していた。

## (2) 他製剤の混入

今般、イトラコナゾール錠 50mg に睡眠剤が混入したまま出荷され、重篤な健康被害を生じさせたが、調査の結果、他にも他製剤の混入が疑われる事象が発生していたことが判明した。

当該製品については、2020 年 10 月、整粒工程において、当該製品の色ではない赤色の異物が混入していることが発見された。赤色異物は、直前に製造された別の製品に由来するものと推定され、機械の洗浄不足が原因であると思われたが、当該混入の事実について逸脱報告はされず、製造現場において、目視で赤色異物を除去するとの対応がなされた。逸脱報告がなされなかった理由は、逸脱報告を行うことで、問題となった機械の使用が相当期間できなくなり、他の製品の製造に大きな遅れが発生し、現場に更なる負荷がかかることを懸念したというものであった<sup>101</sup>。

なお、異物の混入は、半年に 1、2 回程度の頻度で発生していると述べる製造部関係者もいる。当該製造部関係者は、明らかに品質に問題があると判断した場合や明らかに製品の色が異なっているような場合には、上長への報告や逸脱報告をし、ロットアウト<sup>102</sup>にするが、異物が数カ所見当たる程度であれば、当該異物を除去し、上長への報告や逸脱報告をせず、ロットアウトにしていなかったと述べている<sup>103</sup>。

## (3) 製造場所の齟齬

今般、SOP 上、オンコロジー棟で製造するとされている製品につき、一部の製造工程が矢地第一工場で行われている事実が判明した。これらの製品は、承認書上は、「矢地工場」で製造するとだけ記載されていることから、「矢地工場」すなわち「矢地事業所」に属するオンコロジー棟で製造することも、矢地第一工場で製造することも許されている。そのため、承認書との齟齬はないが、SOP においては、オンコロジー棟で製造を行うこととされ

---

<sup>101</sup> なお、上記異物混入の事実は、当委員会の調査中に判明したものであるが、当委員会から小林化工に伝えられ、小林化工においては速やかに福井県に報告するとともに、異物混入のあったロット及びその後に製造されたロットの参考品に対して試験を実施した。その結果、いずれのロットについても、混入が疑われた他の製品の主薬の成分は検出されなかった。問題となった機械は、大量のお湯と精製水で洗浄しているところ、混入が疑われる他の製品の主薬の物性は「水にやや溶けにくく」、添加剤（着色剤）の物性は「水にほとんど溶けない」ものであることから、主薬は洗浄によって洗い流されたものの、着色剤が残留し、その後製造された製品に混入したものと推測され、安全性に問題はないものと判断された。

<sup>102</sup> 「ロットアウト」とは、規格外の試験結果が出た製品ロットを不合格とし、出荷をしないという措置をとることをいう。

<sup>103</sup> なお、福井県は、2021 年 1 月 8 日、小林化工に対して、製品の安全性を確認する必要があるとして、有効期限内の製品全ロットについて、小林化工において保管していた参考品を用いた確認試験を実施するよう指示しており、当該指示を受けた確認試験の結果、異物が混入した製品は確認されなかった。

ており、SOP に違反した製造である<sup>104</sup>。

本来オンコロジー棟で製造するとされている製品につき、一部の工程が矢地第一工場で行われるようになったのは、オンコロジー棟で製造していた製品の売上が伸びたために製造量が大幅にスケールアップされることになったことがきっかけである。オンコロジー棟の製造設備では、営業部門の指定する納期に間に合うように製造することは困難であったため、矢地第一工場のホルモンエリア（高薬理活性のホルモン製剤専用の製造エリア）で製造が行われるようになった。

このように、本来オンコロジー棟で製造すべき製品の製造を、一部矢地第一工場で行っていたため、矢地第一工場の秤量室や製造機器のログブックには記録をせず、オンコロジー棟の秤量室や製造機器のログブックに虚偽の使用履歴を記録していた。

このほか、矢地第一工場において、一般製剤の製造工程の一部をホルモンエリアで実施している例も発見された。ホルモンエリアは、高薬理活性のホルモン製剤専用の製造エリアであり、一般製剤の製造に使用されることは想定されていないが、実際には、一般製剤の製造が、ホルモンエリアで実施されることがあった。

ホルモン製剤専用の秤量室で一般製剤の秤量が実施されていた理由の一つは、秤量室の不足にある。矢地第一工場において、一般製剤用の秤量室は 2 つしか存在しないところ、これらの秤量室が他の作業員によって使用されている場合、一般製剤の秤量をホルモン製剤専用の秤量室で実施することがあった<sup>105</sup>。そして、一般製剤をホルモンエリアで製造したことが発覚しないようにするため、ログブックの記載を敢えて行わなかったり、一般製剤用の秤量室や製造機器のログブックに作業履歴を記載するなどしていた。他方、ホルモンエリアの秤量室や製造機器のログブックにそのまま記載する作業員もおり、後述するように、福井県による GMP 適合性調査の際には、ホルモンエリアで一般製剤を製造している事実の発覚を防ぐため、福井県提示用のログブックが作り直されていた。

## 2 清間事業所で発見された GMP 違反について

今般、清間事業所においても、多岐にわたる GMP 違反が発覚した。そのうち主なものは下記のとおりである。

---

<sup>104</sup> オンコロジー棟で製造されている製品は、高い薬効を有する高薬理活性製剤であり、一般製剤を製造する矢地第一工場において製造工程の一部が実施されていることから、一般製剤への交叉汚染リスクが懸念されたが、今般、福井県からの指摘を受け、小林化工において確認を実施したところ、交叉汚染の可能性はないと判断され、その旨福井県に届け出ている。

<sup>105</sup> また、秤量作業を原料供給室や微粉碎室等、秤量作業を実施することが想定されていない場所で実施することがあった。

## (1) 承認書と製造実態の齟齬

### ア 承認書と齟齬する製造の実施について

福井県による報告徴収命令を受けた小林化工による調査の結果、清間事業所で製造されている 143 製品のうち、52 製品（途中まで矢地第一工場で製造し、かつ、矢地第一工場の製造工程にのみ承認書齟齬のある 18 製品を含む）について、承認書と製造実態に齟齬があることが発見された（承認書と齟齬する項目の件数は、77 件である。）<sup>106</sup>。

ほとんどの製品において、承認書と齟齬する形で製造方法を変更するに際してバリデーションは実施されていない。

清間事業所においては、MES が導入されており、MES が出す作業指示に従って作業者は作業を行うこととされていた。しかし、一部の工程において、MES が出す作業指示を無視して承認書と異なる作業が実施されていた。

例えば、承認書どおりに製造すると、含量が規格値を超えてしまうため、原薬の添加量を承認書で定められた量から減らして投入している製品や、後混合工程において、承認書に記載のない原料を投入している製品、後混合工程で投入する原料の量を承認書で定められた量よりも増量している製品などがある。

清間事業所においては、矢地事業所から移管された製品を多く製造しているが、承認書と齟齬した製造は、矢地事業所時代から行われており、それを清間事業所がそのまま引き継いだものも少なくない。その一方で、矢地事業所から移管された後に製品が規格を逸脱するようになり、承認書から逸脱した製造が行われるようになった製品もある。

### イ 現場フロー等について

清間事業所においては、MES が導入されてはいたものの、秤量工程を除いて、製造記録が自動的に記録されるわけではなく、作業者が手入力で製造記録を入力していた。そのため、承認書と齟齬する作業を行っていた作業者は、MES の作業指示どおりの記録を MES に入力し、製造記録を作成していた。そのため、承認書と齟齬する製造が行われている製品については、MES には製造実態と異なる数値が入力されている。

また、秤量工程については、MES と秤量器が連動しており、作業者が MES に表示された「秤量記録確認」ボタンを押すことで、秤取量が自動的に MES に登録される。もともと、「秤量記録確認」ボタンを押さない限り、MES に秤取量が登録されることはない。そのため、例えば、MES の指示した量よりも減らした量を秤量する場合、作業者は一旦 MES の指示どおり秤量を行い、「秤量記録確認」ボタンを押すことで MES にはその指示どおりの秤

<sup>106</sup> 承認書違反の製品数及び件数は、福井県による 2021 年 1 月 8 日付「命令書」（医衛第 208 号）に対する、小林化工による同月 20 日付の報告内容に依拠している。

取量を登録させた上で、秤量器の表示を見ながら原料を抜き取り、廃棄していた。

これに対して、MES の指示した量よりも多い原料を秤量する場合、作業者は一旦 MES の指示どおり秤量を行い、「秤量記録確認」ボタンを押すことで MES にはその指示どおりの秤取量を登録させた上で、増量分を秤量器で量って追加投入するなどしていた。MES は在庫管理システムと連動しており、このままでは、在庫管理システム上の在庫数量と実際の在庫数量に齟齬が生じることになる。そのため、作業者は、MES の「在庫修正」機能を使い、「その他払い出し」又は「秤量（目欠）」の科目を用いて差分を手入力し、在庫を減らすことで、齟齬を解消していた。

承認書と齟齬する製造が行われている場合、その手順等が記載されたメモが使用されていた。例えば、後混合工程で承認書に記載のない原料を投入する場合には、投入量の算出方法や投入量が記載されたメモが現場で使用されていた。

また、清間事業所においても、矢地事業所で用いられていたような現場フローが製造に際して参照される例もあった（なお、矢地事業所とは異なり、製造記録は現場フローには記載されていない。）。現場フローは、主として、矢地事業所から清間事業所に移管した製品について存在しており、矢地事業所から現場フローを引き継いで清間事業所でも使用している例が多いが、清間事業所で新たに現場フローを作成したり、矢地事業所から引き継いだ現場フローに手を加えて使っている例もあった。

以上のような、GMP 管理外の書面は、清間事業所で製造されている製品のうち 72 製品で使用されていた。

このように、清間事業所においても、GMP 管理外の書面にに基づき、承認書と齟齬する製造が行われており、MES から出力された製造指図・記録書には、実態とは異なる虚偽の記録がなされていた。

## (2) MES へのマスタ登録の遅延

MES に基づいて製剤の製造を開始するに当たっては、マスタ登録を行う必要がある。マスタ登録をするに当たっては、製剤名、原料の名称・秤取量、各工程で使用する機械の名称や作業手順、作業者に作業内容を示すガイダンスの内容などを入力する必要があり、生産管理室の担当者は、SOP 案やバリデーション計画書などを参照しつつ、マスタ登録を行っていた。

清間第一工場の立上げの際には、MES の担当として生産管理室に 2 名の担当者がいたが、2014 年に、そのうち 1 名が他部署に異動となった。当該異動と前後して、清間第一工場においては立て続けに多数の新製品を製造することとなり、マスタ登録の作業量が急増する一方で、SOP 案など必要な情報が十分な時間的余裕をもって生産管理室の担当者に提出されず、次第にマスタ登録が遅延することとなった。

マスタ登録がなされずとも機械を使用することはできるため、マスタ登録が遅延している製品についても製造は開始された。しかし、マスタ登録がなければ製造記録を MES に入

力することができず、MES から出力される製造指図・記録書を作成することができない。そのため、2016 年頃までは、製品を出荷する時点で製造指図・記録書が完成しておらず、生産管理室の担当者が急ぎマスタ登録を行い、製造指図・記録書を後付けで用意することもあった。また、製造指図・記録書の作成が間に合わず、製造指図・記録書が整わないまま出荷された製品もある。

もっとも、ヒアリングによれば、2017 年 10 月に設置されたサイト QA が、生産管理室の担当者から、マスタ登録に必要な情報が十分な時間的余裕をもって提出されないとの問題を聞き取り、研究開発本部の担当者や生産技術部などに対し、口頭で指導をした結果、生産管理室の担当者には、SOP 案などマスタ登録に必要な書類が十分な時間的余裕をもって提出されるようになり、マスタ登録が遅延することはなくなったとのことである。

### (3) 承認書及び SOP と MES のマスタ登録の間の齟齬

今般の調査により、清間事業所で製造されている製品につき、承認書及び SOP と MES のマスタ登録の内容に齟齬があるものが多数確認された。

承認書及び SOP と MES のマスタ登録の内容が齟齬した原因は、SOP 等の確認不足等、様々であるが、例えば、清間第一工場の立上げ直後は、SOP 及びバリデーション計画書が生産管理室に提供されず、生産管理室の担当者は、矢地第一工場で使用していた製造指図・記録書のほか、現場フローを参照したり、製造現場に必要な情報を照会するなどして、マスタ登録を行っていた。その結果、立上げ当初の製剤には、MES の登録内容が、承認書及び SOP と齟齬するものが多くなっている。

## 3 矢地事業所品質管理部で発見された GMP 違反について

調査の結果、矢地事業所品質管理部においても、一部の試験の不実施や SOP から逸脱した試験が実施されている事実等が判明した。その概要は、以下のとおりである。

### (1) 原料・資材試験グループにおける一部の試験不実施

原料・資材試験グループは、原料や資材の受入試験を担当する部署であるが、本来行うべき受入試験の一部を実施していなかったことが判明した。

原料の受入試験においては、原料の有効性を確認する試験として、アルカリ溶出試験、確認試験、定量試験及び水分試験といった各種試験が実施され、安全性を確認する試験と

して、重金属試験<sup>107</sup>、強熱残分試験<sup>108</sup>及びヒ素試験<sup>109</sup>が実施される。

しかし、原料・資材試験 1 グループ及び 2 グループのいずれにおいても、これらの試験の一部を実施しないことが常態化していた。

具体的には、重金属試験、強熱残分試験及びヒ素試験は、大半の原料について実施しないことが常態化しており、確認試験のうち、呈色試験<sup>110</sup>及び薄層クロマトグラフィー試験<sup>111</sup>も大半の原料について実施されていなかった。

原料・資材試験グループの管理職従業員及び試験者へのヒアリングによれば、これらの試験は、試験の実施に時間を要する一方で、製造現場からは試験の完了を急かされるため、実施しないことが常態化していたとのことである。また、原料メーカーからは、納品時に試験成績書を受領しており、品質はメーカー側で担保されていることから試験を実施しなくても問題はないと考えたと述べる者もいる<sup>112</sup>。

そして、品質管理部の試験者は、実際には試験を実施していないにもかかわらず、試験を実施したかのように装うため、試験成績書には、原料メーカーの試験成績書に記載されている数値を記入したり、規格に収まる適宜の数値を記入していた。

また、エタノールについても、日本薬局方で定めた試験を実施するものとされていたところ、揮発性混在物の有無を確認するための試験で使用するガスクロマトグラフが、他の試験のため混雑しているといった理由により、エタノールメーカーが発行した成績書をもって日本薬局方の規格を充足しているとして合格し、揮発性混在物の試験を実施しないという取扱が常態化しており、他の試験項目についても実施しない場合があった。

さらに、ガラスアンプルやプラスチック容器といった資材についても、日本薬局方に適合する資材を用いることとされており、小林化工において適合することを試験で確認する手順となっていたが、試験は行われておらず、資材メーカーが作成した試験結果を確認して合格としていた。

## (2) 製品試験グループにおける一部の試験不実施

確認試験は、中間製品試験においても実施されているが、製品試験グループにおいても、確認試験のうち、呈色試験及び薄層クロマトグラフィー試験を実施しないことが常態化しており、それにもかかわらず、試験が実施されたかのように仮装した試験成績書が作

---

<sup>107</sup> 試料に鉛や錫、カドミウムといった有害性金属が含まれていないか確認する試験。

<sup>108</sup> 試料を一定条件下で強熱するとき、揮発せずに残留する物質の量を測定する試験。

<sup>109</sup> 試料にヒ素が含まれていないか確認する試験。

<sup>110</sup> 試料に含まれる不純物が硫酸と反応して生じる着色の程度によって不純物の有無を確認する試験。

<sup>111</sup> 薄層クロマトグラフィー試験とは、ガラスの板の上にアルミナやシリカゲルを塗布した薄層板を用いた試験であり、試料の純度や反応の進行を分析する試験である。

<sup>112</sup> もっとも、小林化工が要求する規格と原料メーカーの規格が異なる場合もあり、いずれにせよ本来であれば、小林化工において原料受入試験を実施する必要があった。

成されていた。

試験が実施されていなかった理由は、原料・資材試験グループの場合と同様であり、試験のための時間が限られ、人手も足りなかったため、試験を省略したというものである。

また、数ある試験の中でも呈色試験及び薄層クロマトグラフィー試験が省略されたのは、これらの試験が試験成績書に写真や記録を添付する必要のない試験であり、実施したことを仮装することが容易であったことも影響している。

さらに、呈色試験及び薄層クロマトグラフィー試験で確認する事項は、定量試験や溶出性試験によって確認することができていると考えていたと述べる者もいる。しかし、これは明らかに誤った考え方である。

薄層クロマトグラフィー試験は、試料を広い範囲で泳動させ、所定の位置に目的物があるか確認すると同時に、不純物があるかどうかを確認することができる「非特異性試験」<sup>113</sup>である。仮に不純物等が存在していれば、本来何もなければの位置に線が検出される。一方、定量試験で実施される液体クロマトグラフィー試験は、特異性が高く感度が優れた試験であるが、試料は一定の範囲でしか泳動しないため、目的物（あるいはその類縁体）以外は検出されない可能性がある。このように、薄層クロマトグラフィー試験を液体クロマトグラフィー試験で代替することはできない。

また、呈色試験は、目的物に応じた呈色を確認するが、不純物が含まれていたり、pHが異なれば、違う色を示したり、濁り等が生じることにより、異常の有無を検出することが可能な場合がある。これも、液体クロマトグラフィー試験で代替できるものではない。

さらに、溶出試験は、製剤中に含有される目的物がどれだけの時間で溶けるかを確認する試験であり、薄層クロマトグラフィー試験や呈色試験とは全く目的が異なる試験であり、もちろん、これらの試験で代替できるものではない。

このように、呈色試験及び薄層クロマトグラフィー試験で確認する事項は、定量試験や溶出性試験によって確認することができるというのは、科学的根拠を欠いた考え方である。

### (3) 承認書や SOP と齟齬する試験の実施

品質管理部については、承認書や SOP と齟齬する方法で一部の試験が実施されていることも発覚している。品質管理試験が承認書と齟齬する方法で行われていた製品の件数は、矢地事業所及び清間事業所製造分を合わせて、合計 142 製品にのぼる。

ほとんどの製品において、承認書や SOP と齟齬する形で試験方法を変更するに際してバリデーションは実施されていない。

品質管理部においては、製造部で作成されていたような現場フローは存在せず、承認書と異なる試験方法が採用される場合には、作業員間で口承され、各人のノート等にメモで

---

<sup>113</sup> ターゲットを絞らず、広い範囲で目的物の有無や不純物の有無を確認できる試験である。



記録されていた。

#### **(4) 安定性試験における不適結果の放置**

安定性試験とは、温度、湿度、光等の様々な環境下で医薬品の品質の経時的な変化を確認する試験であり、試験の結果、品質悪化が確認された場合には、製品の回収や有効期限の変更といった対応をとることになる。

矢地工場の「安定性試験実施手順書」では、「安定性試験結果により異常が発見された場合及び安定性の結果が低下傾向にあり、規格を逸脱する可能性がある場合は、品質管理責任者は現在までの安定性試験（他ロットを含む）の結果を踏まえて、品質保証責任者、製造管理者及び製造管理責任者に口頭及び文書で試験結果を報告する。」とされている。

もっとも、実際には、安定性試験で不適の結果が出たとしても、手順書どおりの対応は取られていなかった。

安定性試験で不適の結果が出たことは、研究開発本部には伝達され、品質改善等の検討が行われていたが、品質保証責任者、製造管理者及び製造管理責任者には報告されておらず、不適の結果が出た製品の回収の可否については、検討がなされていない。

2014年から2018年にかけて品質管理責任者を務めた経歴を有する現在の品質保証責任者（GQP）は、ヒアリングにおいて、当時から、安定性試験において不適の結果が出たとしても、製造管理者等に報告の上、回収の可否を検討するという正規の手続きはとられていなかったと述べている。元品質管理責任者は、ヒアリングにおいて、「当時、小林化工内では『製品の回収は極力回避する』との暗黙の了解があり、皆、製品の回収をすることに心理的な抵抗を感じていた。」と述べている。

このような状況に抵抗感を覚える試験者は存在しており、品質管理責任者に問題提起がなされることもあったようであるが、状況が是正されることはなかった。

上記元品質管理責任者は、「安定性試験を実際に担当した試験者の中には、不適の結果が出たにもかかわらず回収等の措置が全く取られないことに強い罪悪感を感じる者もいた。それらの試験者から、『回収すべきである』と言われたこともある。『上に伝える。』と言ったが、結局特段の対応は取らなかった。回収を避けるというのは当時の会社の方針であった。このような状況に耐えられず退職した者や部署異動を余儀なくされた者もいる。」などと述べている。

#### **(5) 製品試験における不適切な再試験**

上記第3の3記載のとおり、イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 T0EG08 に係る製品試験においては、定量試験の初回試験において、規格を逸脱した結果が発生したにもかかわらず、初期調査及び再試験については、SOP と齟齬する不適切な方法で試験が実施され、結果として定量試験に合格している。

他にも、不適切な方法で再試験が実施されている例がないか確認するため、小林化工において、有効期間内の出荷済み全製品につき、過去の品質管理試験の記録を確認したところ、17,042 件の試験のうち、初回試験において規格逸脱の結果が出たために再試験が実施された製品ロットは 271 件存在した。

そのうち、24 件の試験については、初回試験において規格不適合の結果が出たにもかかわらず、初期調査を実施せず、そのまま再試験を行い、再試験において規格適合との結果が出たことから合格としているが、いずれも調査を行わずに再試験を実施することを正当化するだけの根拠は見当たらなかった。

例えば、無菌試験の初回試験において真菌が検出されたある製品については、品質管理部は、TGC 培地<sup>114</sup>又は SCD 培地<sup>115</sup>のいずれか一方の培地にのみ菌が検出されており、仮に検体中に菌が混入していたのであれば、片方のみ菌が繁殖することは通常考えられないとして、試験中に菌のコンタミネーションがあったと判断し、それ以上の調査を行わずに再試験を実施している。

しかし、そもそも、無菌試験で 2 種類の培地を使用しているのは、好気と嫌気という異なる条件で培養することで、より広い範囲の菌種を検出できるようにするためである。したがって、どちらかの培地で菌が検出されれば、検体が菌で汚染されていると判断するべきである。たしかに、いずれの培地でも発生する菌は存在するが、両方の培地で菌が検出されなければ検体が菌で汚染されていないと結論付けるのは、誤りである。

このほか、初回試験において規格逸脱の結果が出たために再試験が実施された製品ロット 271 件のうち、126 件については、初回試験で規格不適合の結果が出た後、一応調査は実施されているものの、調査が十分に行われていたとは言い難く、試験室エラーがあったと判断する根拠に乏しいまま再試験が実施されていた。

また、10 件については、再試験においては、初回試験とは異なる条件で試験が実施されていた。

以上のように、初回試験において規格逸脱の結果が出たために再試験が実施された製品ロット 271 件のうち、合計 160 件の試験については、適切な方法で試験が実施されていないと考えられた<sup>116</sup>。

このように、品質管理部においては、初回の試験で規格不適合の結果が出た場合であっても、本来実施すべき調査を実施せず、又は十分な調査を行うことなく、安易に試験室エラーであると結論付け、再試験を実施することが往々にしてあった。

---

<sup>114</sup> 嫌気性菌を含めた細菌を主に検出するための培地。

<sup>115</sup> 真菌や好気性細菌を主に検出するための培地。

<sup>116</sup> 小林化工においては、不適切と考えられる試験について福井県に報告し、再評価を実施するなどした上で製品回収等の対応を取っている。

## (6) 逸脱の処理手順について

逸脱の際の処理手順を定めた手順書自体、安易に試験室エラーであると結論付けることを可能とする仕組みの手順となっていた。

上記第3の3において、逸脱発生時の処理手順を紹介しているが、初回試験において逸脱の結果が生じた場合、「明らかな試験ミス」以外の場合には、初期調査を実施し、試験室エラーが発見された場合には、再試験（n=1）を実施することになっている。また、試験室エラーが発見されず、「試験室エラーの可能性あり」と判断できるにとどまる場合でも、再試験（n=2）を実施することとされている。「試験室エラーの可能性ある」場合には、当然のことながら、「（試験室エラーの可能性あるが）製剤に問題がある可能性もある」場合が含まれるが、そのような場合であっても、再試験を実施することが可能な仕組みとなっている。逸脱処理がなされるのは、手順上、「試験室エラーではない」ことが確認された場合とされている。

このように、「（試験室エラーの可能性あるが）製剤に問題がある可能性もある」場合にも再試験の実施が可能となっているため、逸脱処理をするのではなく、再試験を実施する方向の判断を下すことが容易な仕組みとなっている。実際に多くの場合に「試験室エラー」との判断の下に再試験が行われ、規格内に収まるとの判断が行われていたものと考えられる。

参考までに、FDA（U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration）が公表した「Guidance for Industry - Investigating Out-of-Specification（OOS） Test Results for Pharmaceutical Production」<sup>117</sup>（品質管理試験において逸脱結果が生じた場合の処理手順についてのガイダンス）は、初期調査の結果 OOS が発生した場合は、先入観なく、試験室のエラーであるか、あるいは製造工程の問題であったかを検討し、明確な試験室エラーであると判断できない場合には、「フルスケール」での調査を実施することとしている。フルスケールの調査においては、製造工程の確認や追加試験（再試験と再サンプリング）が実施された上で、適否が判断されることとなっている。

## 第5 福井県及び他社製販による調査への対応

### 1 福井県による GMP 適合性調査への対応

今般、小林化工で発覚した多岐にわたる GMP 違反は、これまでの福井県による GMP 適

---

<sup>117</sup> <https://www.fda.gov/media/71001/download>

合性調査<sup>118</sup>では発覚してこなかった。その大きな理由は、小林化工による隠蔽工作が行われていたことにある。

既に述べたとおり、矢地事業所及び清間事業所いずれにおいても、製造指図・記録書の多くは、実際の製造実態を反映したものではなく、製造指図書で指示された数値をそのまま引き直すなど、実際と異なる数値が記載されたものであった。

GMP 適合性調査においては、調査の対象となった製品の製造指図・記録書を提示するが、小林化工は、このような実際の製造実態を反映していない製造指図・記録書を福井県に提示していた。

また、過去には、製造指図・記録書の作成が遅れることが往々にしてあったため、福井県の GMP 適合性調査の直前に急ぎ製造指図・記録書を作成することもあった<sup>119</sup>。

さらに、福井県による GMP 適合性調査に当たっては、ログブックの改ざんが行われる場合もあった。上記のとおり、矢地第一工場では、一般製剤の製造がホルモン製剤専用のホルモンエリアで行われることがあり、ログブックにもその旨の記載がなされることがあった。そのため、GMP 適合調査において、ホルモンエリアで一般製剤を製造していることが発覚することを回避するため、調査の対象となっているホルモン製剤に係るログブックを確認し、もし当該ログブックに一般製剤に係る記載がある場合には、当該記載のあるページごと書き換え、一般製剤の記載を削除するといった対応が取られていた。また、ログブックは、使用する都度記載するものであるため、筆跡はバラバラとなっていないと不自然であるため、わざわざ複数人で分担してページを作り直すこともあった。

## 2 他社製販による監査に対する対応

小林化工の製造所に対しては、他社製販による GMP 監査も実施されていたが、その際の対応は、福井県に対する対応と同様であり、他社製販に対して、承認書と製造実態が異なっている事実は明らかにはされず、製造指図・記録書が資料として提示され、現場フローの存在は秘匿されていた。

もともと、他社製販による GMP 監査において、小林化工の GMP 遵守体制に疑義が示されたこともある。

例えば、2017 年に実施された他社製販による GMP 監査においては、矢地事業所における逸脱報告の件数が極めて少ない旨の指摘がなされている。

---

<sup>118</sup> 医薬品の承認申請がなされた場合、当該申請がなされた製品について、PMDA 又は都道府県による GMP 適合性調査が行われ、適合していることが確認されて初めて、承認が行われることとなる。また、製造業の許可期間は 5 年であり、5 年毎に許可の更新が必要となるが、許可更新に合わせて、代表的な品目について、PMDA 又は都道府県による GMP 適合性調査を受けなければならない。このほか、一変申請を行った場合にも、GMP 適合性調査を受ける必要がある。

<sup>119</sup> なお、現在の矢地事業所の製造管理者が着任した 2016 年 4 月以降は、製造指図・記録書を完成させないと次の工程に進めてはいけない旨厳しく指示しており、リアルタイムで製造指図・記録書が作成されるようになっている。

後述するとおり、矢地事業所及び清間事業所における逸脱の報告件数は、異常と言って良い程少なかった。2015年度までは、年に1件から数件の逸脱が報告されているだけであり、逸脱の報告件数がゼロという年もある。2016年度は、矢地事業所の逸脱の報告件数は13件、清間事業所の逸脱の報告件数は1件となっているが、依然として異常に少ない逸脱の報告件数であると言わざるを得ない。

製造過程において逸脱が発生することは、製造業である以上当然のことであり、逸脱自体は悪ではない。むしろ、逸脱を確実に把握し、それに対して適切な対応を取ることで、早期に問題の芽を潰し、安全な品質の医薬品を製造することが可能となる。逸脱報告が異常に少ないという事実は、製造工程において逸脱が発生していないということを意味するのではなく、発生した逸脱が適切に報告されていないことを示唆する事実である。

逸脱報告が、安全な品質の医薬品を製造するためのPDCAサイクルを回すために不可欠なものであることを踏まえると、小林化工のGMP遵守体制が機能しているか否かについては重大な疑義を持たざるを得ない状況であった。

## 第6 GMP違反が発生・拡大した経緯等

### 1 製造部門においてGMP違反が発生・拡大した経緯

#### (1) スケールアップ等に伴う齟齬の発生

承認書と齟齬する製造が行われるようになった経緯は製品によって様々であるが、多くの製品は、承認書どおりの方法では製造が困難であるために、製造方法を変更し、本来であれば、一変申請等の手続を踏むべきであるのにそれを行わなかったことにより、承認書と齟齬する製造が行われるようになっている。

例えば、今般睡眠剤が混入するに至ったイトラコナゾール錠 50mg は、2004年2月に承認を取得し、2004年7月に薬価収載され、販売が開始された。

その後の2009年、イトラコナゾール錠 50mg の製造場所は、矢地第一工場の旧工場から新工場に移り、製造機器が移設されたが、それを契機にイトラコナゾール錠 50mg の品質管理試験において、溶出性が規格外となる事例が相次ぐようになり、研究開発本部と製造部において検討を行い、製造方法を変更することにより溶出性が改善するとの結論に至り、2011年頃、製造法が変更された。しかし、一変申請は行われず、またバリデーションも実施されなかった。

このように、イトラコナゾール錠 50mg については、2011年頃に製造方法を変更したものの、再び溶出性試験で規格逸脱が相次ぐようになり、研究開発部及び製造部において、再び製造方法の改善が検討され、2017年頃、再び製造方法が変更されることになった。今般、睡眠剤が混入する原因となった、後混合工程におけるイトラコナゾール原薬の追加投入は、この変更時に加えられた手順である。2011年頃の変更と同様、変更の際に一変申

請は行われておらず、またバリデーションも実施されていない。

また、承認取得から実際の製造に移行する過程で齟齬が生じる場合も多かった。2002 年改正薬事法が施行された 2005 年より前の段階では、医薬品の製造承認を取得する上では、必ずしも実際の製造に用いる製造設備で得られたデータ等に基づいて承認を取得する必要はなく、「ラボスケール」と呼ばれる、実生産に用いられる製造設備の 100 分の 1 程度の小規模な設備で得られたデータを基に承認申請を行うことが可能であった。

小林化工も、製剤開発に当たり、ラボスケールの製造設備で得られたデータを基に承認申請を行い、承認が得られた後に、それを実生産の規模に拡大し、実生産を開始するという手法をとっていた。

ラボスケールの小規模な設備で製造する場合と実生産を前提とした大規模な製造設備での製造は、製造環境も大きく異なり、ラボスケールで成功した製造手法をそのまま持ち込んで直ちに製造が可能となるわけではない。そのため、製造販売承認を取得し、実際の製造の準備を行う段になって、規格どおりの製品を製造することができない事態が生じる場合があり、研究開発本部担当者と生産部門担当者が試行錯誤しながら、製造工程に改良を加える必要が生じた。承認が得られた段階で、発売日等が決定され、宣伝活動等も開始されるため、製造工程の改良に使うことのできる時間は限られており、限られた時間で改良を検討する必要があったが、その過程で、承認書と齟齬する製造方法が採用されることになった。

薬事法の改正により、2005 年以降、PMDA 又は都道府県による GMP 適合性調査を受け適合していることが確認されて初めて、製造販売承認がなされることとなった。また、GMP 適合性は、実際の生産で用いられる製造設備を前提に確認することが求められるようになった。そのため、従前のラボスケールの製造設備のデータに基づいて製造販売承認を取得することはできなくなった。

小林化工においては、その頃、矢地第一工場内に、「小スケール室」と呼ばれる区画を設け、「パイロットスケール」と呼ばれる小規模な製造を行う設備を整えた<sup>120</sup>。

小スケール室は、工場内に設けられており、小林化工においては、小スケール室において実製造を行うとの前提で承認申請を行い、承認を得た後、実製造スケールの製造設備での製造準備を行うとともに、スケールを拡大する旨の軽微変更届出を行い、実製造スケール

---

<sup>120</sup> 「安定性試験ガイドライン」(医薬審発第 0603001 号) は、パイロットスケールロットについて、「実生産に適用される製造方法、製造工程を十分に反映して製造された原薬又は製剤のロットのこと。経口固形製剤では、通常、少なくとも実生産スケールの 10 分の 1 又は 10 万錠 (カプセル) のいずれか大きい方をパイロットスケールとする。」と定義している。

ルでの製造を行っていた<sup>121</sup> 122。

小スケール室の製造設備は、実製造スケールの製造設備よりも小さいため、製造条件の調整等がしやすく、承認取得の観点からは、メリットが存在していた。他方で、パイロットスケールから実製造スケールへと拡大することには、ラボスケールからの拡大と同様の問題があり、実製造スケールで上手く製造をすることができないという問題が往々にして発生することになった。

2005 年以前と同様、製造販売承認が得られた段階で、発売スケジュールが決まるとともに宣伝活動が開始されるため、研究開発本部担当者と製造部担当者は、発売スケジュールまでの限られた時間内で、試行錯誤を繰り返して改善を行い、その過程で、承認書から齟齬した製造が行われることとなった。

なお、近年は、PMDA も、承認取得後に軽微変更届出を行ってスケールアップをすることについて、厳しい見方を示すようになっており<sup>123</sup>、小林化工においても、近年は、承認申請前に実生産スケールでのバリデーションを実施するようになっている。そのため、近年承認を取得した製品については、実生産に移行する過程で技術的な問題が生じることは少なくなっている。

このほか、研究開発本部の知見がなくとも実施可能な変更については、研究開発本部の関与のない中、製造部の主導で承認書と齟齬する製造が行われていた。

## (2) 変更管理が行われなかった原因

製造方法を変更するとしても、変更管理が確実に行われ、必要に応じて一変申請や軽微変更届出、SOP の改訂が行われていれば問題となることはないが、小林化工においては、変更管理が行われることなく、製造方法が変更されていた。

その理由として関係者がまず第一に挙げるのは、変更管理を行う時間的余裕がなかったという点である。

変更管理を行うためには、バリデーションの実施などが必要となり、一変申請を行うとなると、長いものでは 1 年から 2 年程度の期間がかかることになる。その間、販売を行え

---

<sup>121</sup> これは、小林化工に限った話ではなく、他の製造販売業者も同様の手法を採用していた。

<sup>122</sup> 「安定性試験ガイドライン」によれば、パイロットスケールは、実生産スケールの 10 分の 1 以上（又は 10 万錠以上のいずれか大きい方）であることが求められている。もっとも、小林化工では、パイロットスケールが実生産スケールの 10 分の 1 を下回る場合が多々あり、そのような場合には、パイロットスケールから 10 倍を超えないように 2 段階でスケールアップし、実生産規模まで拡大していた。

<sup>123</sup> PMDA ジェネリック医薬品等審査部作成の「医療用後発医薬品について-事例に基づく実務説明-」と題する医薬品承認申請実務担当者向けの研修資料（2019 年度）18 頁では、「初回承認後、直ちに軽微変更届出によりスケールアップを行うケースが見受けられるが、生物学的同等性の評価（試験製剤の妥当性等）に疑義が生じる可能性があるため、適切に対応すること。」とされている。

<https://www.pmda.go.jp/files/000232297.pdf>

ないことは、承認が得られた新製品のシェアを他社に奪われることを意味していた。そのため、研究開発本部や製造部の関係者は、販売スケジュールに製造を間に合わせることは必須であると考え、変更管理を行わずに製造方法を変更していた。

また、変更管理を行うだけの余裕が製造現場になかったことも指摘せざるを得ない。

製造現場は、日々の製造で汲々としており、バリデーシヨンのために製造ラインを空けておく余裕がない状態であった。後述するように、小林化工においては、過去、承認書と製造実態の齟齬を解消するための取組が行われているが、その支障となったのも、変更管理を行うだけの余裕が製造現場にないという点であった。

### (3) 生産計画及び人員について

冒頭でも紹介したとおり、小林化工は、2000年代半ばから生産量を急拡大させ、売上もそれに比例して右肩上がりの成長を遂げている。それに伴い、製造に従事する従業員数も増加しているが、製造現場には過大な負荷がかかっていた。

イトラコナゾール錠 50mg に睡眠剤が混入するに至った経緯においても説明しているが、本来行われるべきダブルチェックが実施されていなかったのは、十分な数の作業者がいなかったことが原因の一つであった。アンケート調査でも、そもそもダブルチェックを行うことが困難な人員体制であったとの指摘や、製造スケジュールが人員体制のキャパシティを越えているとの指摘が多数なされている。

そもそも、小林化工では、近年に至るまで、年度ごとの生産計画は策定されておらず、営業本部及び渉外事業本部が受注した製品を製造することにのみ注力していた。生産余力を考慮した製造スケジュールが組まれることはなく、出荷スケジュールから逆算する形で製造スケジュールが決まっており、各工程の作業スケジュールも、出荷スケジュールから逆算して作成されている状況であった。

もちろん、受注量の増加に従って、製造部門の人員の増強も図られてはおり、小林化工の製造系従業員の数は、2016年から2020年にかけて、189名から336名へと増強されている。もっとも、人員の増強は計画的に行われていたわけではなく、販売目標が設定されると、それに必要な製造部門の人員を増強するという後追いの対応が取られているに過ぎなかった。言うまでもなく、入社したての従業員が戦力となるには、相当程度の期間が必要であり、また十分なGMP教育を施す必要がある。しかし、小林化工においては、計画的な人員増強が行われておらず、十分な教育や訓練を施すことのないまま、製造現場に投入することが繰り返される状況にあった。

このような状況は、2017年に出荷調整が頻発するようになったことを契機に、徐々に変化し始めている。

小林化工では、2017年11月以降、出荷調整が頻発するようになった。当時生産本部長を務めていた現在の総括製造販売責任者は、出荷調整が頻発した状況について、「製造現場の能力が限界に達していた。」と述べている。



出荷調整が相次いだことを受けて、小林化工では、2018年度から、各年度ごとの目標生産数量を設定した生産計画が定められるようになった。しかし、2018年度及び2019年度の生産計画においては、前年度の製造実績を基に策定された製造目標に従って、月次の目標生産量を算出していた。このように、生産計画が定められるようになったとはいえ、それは、前年度の製造実績を基に策定された製造目標を基礎としており、製造現場の余力は考慮されておらず、ましてや、GMPを遵守した上で製造が行われることを前提とした計画が立てられていたわけではなかった<sup>124</sup>。

他方、従前から、小林化工では、外販品について納期が逼迫したり、自社製品について欠品するおそれが生じた場合、生産本部、営業本部及び渉外事業本部の間で、個別に製品の製造に関する優先順位等が話し合われていたが、2018年5月頃からは、生産本部、営業本部、渉外事業本部、品質管理部及び経営企画室が参加する「生産調整会議」が開催され、納期が近づいている外販品や在庫が品薄になっている自社製品について、出荷調整や欠品を防ぐために、製造の優先順位付けや出荷に向けた個々の製品の具体的なスケジュールの策定等が協議されるようになった。

また、2019年3月からは、「製販調整会議」と呼ばれる会議が開催され、生産本部、営業本部及び渉外事業本部の間で、受注状況や生産状況に関する情報共有が行われるようになり、直近の受注状況と生産状況を突き合わせた上での数か月後までの生産スケジュール等についても議論されるようになった。

ただし、これらの会議体も、製造部の生産余力を見据えた生産計画を立てる場としては十分に機能していなかったようである。総括製造販売責任者は、ヒアリングにおいて、「製販調整会議は、出荷調整を回避し、短期的に欠品が出じないように調整することを目的とする会議であり、根本的、長期的な目線で製造計画を議論し、策定する場ではなかった。」などと述べている。実際、アンケート調査の結果からも、製造現場は、依然として出荷スケジュールに追われ逼迫した状況に陥っていることが窺われる。

今般発覚した承認書と齟齬する製造は、必ずしも製造現場の逼迫を背景に生じたものとは言えないが、製造現場が逼迫した状況に置かれていることは、安全な製品を製造するという観点からは重大なリスクをはらんでおり、また、重大なGMP違反を引き起こすことにもつながる。

上記のとおり、2020年10月、製品に赤色異物が混入するという事故が発生しているが、その原因と考えられるのは、製造機器の洗浄不足であった。このほか、作業者らに対するヒアリングの結果からは、製造スケジュールに追われる中、機器の洗浄が徹底されない例があることも明らかとなっている。また、当該赤色異物が混入した件については、正規の逸脱処理が行われることはなく、赤色異物を手作業で取り除いた上で、次の工程に進められているが、その判断の理由も製造スケジュールの遅れを回避したいというものであつ

---

<sup>124</sup> なお、2021年度からは、工場の人員や設備等のキャパシティを踏まえて製造可能な数量を算出した上で、生産目標値を設定することを検討していた。生産管理部は、2020年度において、まずは矢地第一工場について、各工程の負荷等の状況を集約していた。

た。

製造現場が逼迫している状況は、代表取締役社長（兼代表執行役員）を含めた経営幹部が出席する戦略会議でも度々共有されていた。

他方、小林化工においては、2018年6月、外部コンサルタントが関与した上で、中期経営計画が策定されている。これは、小林化工として初めて策定した「第1期」中期経営計画であった。中期経営計画では、2018年度から2020年度までの経営目標が策定された。具体的な目標としては、「2020年度は2017年度を上回る国内GEシェア4.0%を実現する-これを実現すべく生産数量も22億錠体制から拡充し、30億錠超体制へと移行する」と定められている。また、2020年度の目標として、売上高320億円、生産数量32億錠とされている。

この点、総括製造販売責任者は、ヒアリングにおいて、当時、製造現場のキャパシティは限界を迎えていたとの認識を示した上で、「中期経営計画は絵に描いた餅であった。」と述べる。実際、2018年6月13日に開催された小林化工の戦略会議の議事録を見ると、総括製造販売責任者から、「生産量の目標である32億錠（2020年度）は現実的なものなのか。」などと、中期経営計画の現実性について疑義が示されている。

しかし、最終的に、2018年6月13日の戦略会議において中期経営計画は了承され、32億錠という生産目標も維持されることになった。

この点、代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、中期経営計画で示した数値目標は、決して非現実的なものではなく、目標達成に向けた設備投資も十分に行った上でのものであると述べる。

もっとも、同時に、代表取締役社長は、「製造設備には十分な投資をしてきたが、そこで働く従業員という意味では、増産に向けて十分な準備ができていたわけではなかった。従業員に対するGMP教育も十分ではなかった。」などと述べている。

## (5) 従業員に対する教育・訓練等

小林化工では、従業員に対して十分なGMP教育が実施されていたとは言えない。むしろ、「貧弱」と表現するのが妥当な状況であった。

そもそも、2018年3月以前は、GMP教育としては、新入社員の入社時に実施される全体教育（非GMP組織である研究開発部門やコーポレート部門も参加する。）の一環として3時間程度の講義が実施されていたのみであった。

もっとも、小林化工は、薬事コンサルタントの指導を踏まえ、2018年4月以降、GMP教育の体制を整備することとし、①生産本部の新入社員を対象にした導入教育、②工程責任者以上の役職者を対象に2週間に1度の頻度で開催されるサイトQA会、及び③2018年3月より前に入社した従業員に対するビデオ教育を実施するようになった。また、②のサイトQA会における教育を受けた工程責任者は、部下である作業員に対して、自身が教育を受けた内容を二次教育することとされていた。

しかし、②のサイトQA会に参加した工程責任者は、自身の業務に忙殺され、現場の担

当者に対する教育を実施できないことが多く、サイト QA 会の資料を現場の担当者に回覧するのみで教育を終了してしまうことが大半であった。また、二次教育の実施については記録の作成が要求されておらず、二次教育が実施されているか否かは管理されていなかった。

このように、2018年以降、小林化工では、GMP教育の体制を整えてはいるが、その内実は、必ずしも現場の従業員にまで教育が徹底されているとは言い難いものであった。

実際、アンケート調査においては、回答者 638 名中の内 488 名もの回答者が、「あなたは、当社において、十分な GMP 教育が行われていると思いますか。」という質問に対して、「思わない」と回答している。

## 2 品質管理部において GMP 違反が発生した経緯等

### (1) GMP 違反が発生した経緯

品質管理部では、長期間にわたって、一部の試験の不実施が常態化していた。

過去に品質管理部に在籍していた関係者に対するヒアリングの結果からは、1970 年代末頃には、一部の品質管理試験が実施されていなかったことが窺われ、遅くとも 2010 年の段階においては、一部の試験の不実施や承認書ないし SOP と齟齬する方法での試験実施が常態化していたものと考えられる。

その間、製造管理部の管理職従業員により、省略していた試験を実施したり、承認書及び SOP と整合した手順での試験を実施するよう、是正のための試みもなされているが、このような取組が定着することはなかった。

2014 年から 2017 年まで矢地工場及び清間工場の品質管理責任者を務め、2017 年からは矢地事業所の製造管理者を務めた経験を有する現在の品質保証責任者（GQP）も、一部の試験が実施されていない実態を把握する都度、試験を実施するよう指導しているが、業務量の増加等を背景に、試験が実施されない状況が復活することが繰り返されていた。

後述するように、2018 年 2 月には、矢地工場の品質管理部に対して、福井県による無予告 GMP 調査が行われ、データインテグリティの問題が指摘されたほか、承認書に記載のない工程管理試験が実施されていることが問題として指摘された。

品質保証責任者（GQP）は、これらの一連の動きを踏まえ、品質管理部において、試験の一部が実施されないという状況は改善されたと思っていたと述べるが、依然として、一部の試験不実施や SOP と齟齬する試験実施は継続されていた。

## (2) 品質管理部の抱える問題点

### ア 品質管理試験に対する姿勢

品質管理部は、本来であれば、製造部門が製造した製品を、客観的かつ科学的に分析し、その品質を確認するという責務を負っているが、矢地事業所の品質管理部は、その責務を果たしているとは言い難い状況にあった。

品質管理部関係者の多くは、ヒアリングにおいて、品質管理部の試験でロットアウトを出してはならないという雰囲気が存在していたなどと述べ、試験で規格外の結果が出た場合でも、上長から試験室エラーとして再試験を実施するように指示され、それに従っていたと述べている。中には、品質管理部に配属された当初は、自分のミスではないと思い、抵抗感を覚えたものの、再試験を繰り返し指示されるうちに、自分のミスではないと思いつつも、試験室エラーとして処理することに抵抗を感じなくなっていたと述べる者もいる。

今般睡眠剤が混入したイトラコナゾール錠 50mg の製品試験においては、初回試験において、含量が規格値を逸脱する結果を示したところ、SOP から逸脱した方法で初期調査及び再試験を行い、最終的に規格を充足したとして試験に合格させている。また、上記第 4 の 3 (3) 記載のとおり、過去の品質管理試験の記録を確認したところ、初回試験において規格不適合の結果が出たにもかかわらず、初期調査を実施せず、そのまま再試験を行い、再試験において規格適合との結果が出たことから合格としている例や、十分な初期調査を行わずに再試験を行い合格とした例、再試験において SOP と齟齬する試験を実施した例が相当数発見されている。

これらは、規格外の結果が出た場合には、品質管理部の試験方法に問題があったとして処理をするとの意識が蔓延していたことの現れであると言え、品質管理部は、その本来の役割を果たせていなかったと言わざるを得ない。

他方、実際に品質管理部の試験方法に問題があったのであれば、試験者に対する再教育を徹底し、同じ誤りを繰り返さないような措置を講じる必要があるが、矢地事業所の品質管理部においては、試験室エラーにより規格外の結果が出たと結論付ける一方で、試験室エラーを発生させたとされる試験者に対する再教育は特段実施されていない<sup>125</sup>。これは、実際には試験室エラーではないと考えていたことの現れであると考えられるが、そうであれば、製品に問題が存在する可能性があるものであり、それを分かりつつ試験室エラーとして処理をするというのは、品質管理部としての責任放棄にほかならない。

---

<sup>125</sup> FDA (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration) が公表した「Guidance for Industry - Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production」においても、「Laboratory error should be relatively rare. Frequent errors suggest a problem that might be due to inadequate training of analysts, poorly maintained or improperly calibrated equipment, or careless work. Whenever laboratory error is identified, the firm should determine the source of that error and take corrective action to prevent recurrence.」とされている。

安定性試験で不適の結果が出たにもかかわらず、その後の対応を放置していたというのも、品質管理部がその役割を果たせていなかったことを如実に示すエピソードである。

現に市場で流通している製品について、安定性試験で不適の結果が出ているにも関わらずそれを放置するというのは、品質上の懸念が現実化したにも関わらずそれを放置したことを意味しており、品質管理部としてあってはならない判断である。

一部の品質管理試験を省略していたことについても同様のことが当てはまる。

品質管理部関係者は、人員不足から時間的な余裕がなく、試験データを残す必要のない確認試験等について試験を省略していたと述べているが、もとより「時間的な余裕がない」ことが、試験省略の正当化理由とはなり得ないことは明らかである。

さらに、品質管理部における試験者に対する教育訓練や資格付与のあり方も、杜撰なものであった。原料受入試験や製品試験に係る理化学試験に対する基礎知識や経験のない者に適切な教育訓練を行うことなく、試験を担当させることが多々あった。試験者としても自らの技量に自信を持つことなど到底できるわけもなく、「試験室エラーで処理せよ。」との上長の指示に従わざるを得なくなる素地を形作ることになったものと思われる。

品質管理責任者を務めたことのある現在の品質保証責任者（GQP）は、試験の一部が実施されていないことを把握すると、その都度是正を指示するなどしていたが、品質管理責任者において、まず行うべきであったのは、品質管理部がその責任を全うすること、すなわち、客観的かつ科学的な観点から製品の試験を行い、規格外の結果が出たのであれば、その原因を客観的かつ科学的に究明し、問題のある製品が流通することを未然に食い止める防波堤として機能することを徹底することであった。結局のところ、規格逸脱をすべからず試験室エラーで処理するのであれば、試験を全て実施しても、意味をなさないことになる。試験者が、品質管理責任者の指示にもかかわらず、試験時間が確保できない、といった理由で試験の一部不実施を継続していたのは、当然の帰結と言うべきである。

もっとも、品質管理部の試験者の中にも、十分な知識・技能を持つとともに、試験者として正しいあり方を保とうと努めていた者も存在する。

当委員会がヒアリングを行った試験者の中には、学術的なバックグラウンドや他の製薬会社で品質管理試験業務に従事した経験を有する者もおり、これらの試験者は、一様に、小林化工における品質管理試験のあり方に強い違和感を抱いていたと述べている。これらの試験者の中には、上長から試験室エラーとして処理するように指示された際にも、それに唯々諾々と従うのではなく、反論をするようにしていたと述べる者もおり、小林化工においても、試験者としての矜持を保持しようと努めていた者がいることは事実として指摘しておかなければならない。

## イ 業務負荷について

品質管理部は、業務負荷という意味でも大きな問題を抱えている。

スケジュールという観点からは、品質管理部も製造部と同様の状況に置かれており、出

荷スケジュールがまず決まり、それに合わせて品質管理試験を実施しなければならない状態に陥っていた。

また、品質管理従業員の人員推移を見ると、2008年4月には17人であったのが、その後人員数が増加し、2020年4月には67名の人員を抱えるに至っており、ここ10年余りで人員は急拡大しているが、製造部と同様、その人員数は、矢地事業所品質管理部の業務をまかなえるだけのレベルには達していないと思われる。

品質管理部が人員及び業務負荷の観点から問題を抱えていることは、戦略会議の場でも度々議論の対象になっている。小林化工は、品質管理部の人材採用に努めてきたが、品質管理の知見・技能を有する人材の確保は思うように進んでこなかった。

品質管理部は、人員の質という面でも課題を抱えている。

品質管理試験の中には、高度な手技を要するものも存在しており、相応の技量を有する試験者が必要とされるが、それだけの人材を確保することは容易ではなく、質の面でも人材不足に陥っていた。

本来であれば、十分な経験・能力を有する人材を獲得することが困難なのであれば、社内で十分な教育・訓練体制を整え、人材を育成する必要があるが、小林化工においては、そのような体制はとられていなかった。

そもそも、上記のとおり、試験の結果、規格外となっても、それは試験室エラーすなわち試験者のミスとして処理されていた。このようなことが続けば試験者の試験業務に対するモチベーションが低下することは火を見るより明らかである。手技を向上させ適切な試験を実施したとしても、規格外の結果が出ればすべからく自らの試験のせいとされるというのでは、そもそも自らの仕事に誇りを持つことができないのはもちろんのこと、手技を向上させようとのモチベーションは生じるはずがない。

言うまでもないことであるが、試験者に十分な教育・訓練を施さず、その技量が未熟なまま放置することは、規格に収まる安全な製品を出荷する体制が確立されていないことを意味している。

## **第7 GMP 違反に対する小林化工の対応状況等**

これまで、小林化工がGMP違反を是正する機会は度々あったが、その機会は生かされなかった。

### **1 2002年薬事法改正時の対応について**

2002年の薬事法改正は、GMP重視の姿勢を強く打ち出した改正であり、過半に及ぶ製品について承認書から逸脱した製造がなされている実態を抜本的に是正する機会になり得たが、小林化工は、改正薬事法の施行後も、承認書と製造実態の齟齬を抜本的に解消することはできなかった。

改正薬事法の施行に伴い、小林化工を含めた製造販売業者は、詳細な製造方法を記載した承認書の記載整備を行う必要があった。

記載整備に先立ち、小林化工においては、開発部関係者が中心となって、製造現場の製造実態を把握・集約し、その結果、承認書と製造実態との間に多数の齟齬の存在することが把握された。

2005年3月まで製造管理者を務め、同年4月からは総括製造販売責任者を務めていた現在の代表取締役社長は、従前から承認書と製造実態との間に齟齬が存在することは認識していたものの、このとき初めて、網羅的かつ個別的に齟齬の状況を確認するに至ったと述べている。代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「感覚では、当時製造していた約200品目のうち、6割から7割の製品について、承認書との間に何らかの齟齬があるという状態であった。」と述べている。また、代表取締役社長によれば、その中には、一変申請を行うこともできない程度の大きな齟齬がある製品も相当数含まれていた<sup>126</sup>。

また、当時、開発部長を務めていた現在の総括製造販売責任者も、ヒアリングにおいて、「当時製造していた製品の半分程度の製品において、承認書と製造実態に齟齬があることが確認された。当時の承認書は、製造方法を概略的に記載するものであったため、製造手順が承認書と齟齬する例はさほどなかったと思うが、承認書の『成分及び分量又は本質』欄に記載されている成分の分量等が、製造実態と齟齬する例が多かったと思う。」旨述べている。

小林化工では、開発管理本部長を務める取締役、開発部幹部、品質保証室<sup>127</sup>幹部及び生産本部幹部らが集まり、齟齬に対する対応を検討したが、その結果、そもそも一変申請を行うことができないような大きな齟齬のある製品については、承認整理、すなわち終売に向けた準備を行い、最終的に薬価基準からの削除を届け出る方針が決まった。また、齟齬を直ちに解消できないその他の製品については、追って一変申請を行うか、技術的検討を進めた上で製造実態を承認書に整合させることとされた。代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「承認整理、すなわち終売に向けた動きを取らざるを得ない製剤が100余りあったと思う。」と述べている。

このように、承認書と齟齬した製造実態を直ちに是正することができない製品については、製造実態をそのまま反映した承認書を整備するわけにはいかず、既存の承認書の記載を前提とした製造手順が記載された承認書が整備された。

## 2 記載整備後の対応

記載整備の際に、承認整理を行うこととした製品については、2012年頃から、最高執行

<sup>126</sup> 原料の投入量や工程を大きく変更する場合には、一部変更とは認められず、承認を改めて取り直す必要がある。

<sup>127</sup> 品質保証室は、2002年薬事法改正を受けて、2004年4月に管理部の傘下に新設された。

責任者を務める取締役、研究開発本部、生産本部及び信頼性保証本部関係者に加えて、営業本部関係者<sup>128</sup>も参加し、承認整理の方法について議論が開始された。

承認整理を行うためには、当該製品の市場における需要や提携している他社製販の意向も勘案した上で対応を決定する必要があり、営業本部の参加は必須であった。

もっとも、営業本部には、承認書と製造実態が齟齬しているが故に承認整理を行う必要があるといった事情は明かされていなかった。

総括製造販売責任者は、ヒアリングにおいて、「小林化工の医薬品を自信を持って売り歩いている営業本部関係者に対して、実は承認書と製造実態が齟齬しているといった実情を明かすことはできなかった。研究開発本部、生産本部及び信頼性保証本部関係者の間で、『営業には聞かせられない。』、『我々だけで収めよう。』と話し合った。そのため、営業本部に対しては、『安定的な製造が困難である。』といった別の理由を立てて説明することにした。」などと述べている<sup>129</sup>。

実際、承認整理についての議論が行われている比較的最近の会議の議事録が発見されているが、生産面での負担等が承認整理の理由として挙げられているものの、承認書と製造実態が齟齬しておりその是正が困難といった事情は記載されていない。

このように、承認整理のための議論が開始されたが、承認整理は製造販売業者単独の判断で容易に行えるものではなく、その進捗は緩やかなものであった。

制度上、承認整理は製造販売業者の届出によって行うこととされているが、現に医療現場に供給している医薬品を終売する以上、終売したとしても医療現場を混乱させないことが確認できなければ事実上承認整理を行うことはできない。代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「当時、政府がジェネリック医薬品の使用を推奨していたこともあり、ジェネリック医薬品の終売は、1業者当たり年間10件程度しか認めてくれないという感覚があった。承認整理を認めてもらうためには、例えば、代替薬となり得る新薬が開発されたといった、承認整理の合理性を担保する説明ができることが必要であるが、このような合理的な説明を行うことも決して容易なことではなかった。」と述べている。

この点、承認書に従った製造ができないという事実は、承認整理を行うべき十分な理由となるが、それは、承認書と齟齬した製造を継続していたことを自認することを意味しており、代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「『承認書どおりに製造できない』といった理由を厚生労働省に言うわけにはいかなかった。」と述べている。

そのため、承認整理は、否応なしに、時間をかけて少しずつ進められることになった。

これは、裏を返せば、承認整理届けがなされるまでは、承認書と齟齬した製造が継続されることを意味しており、決して許されるものではない。この点、代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「当時は、『承認整理にする』と決めた段階で、『終わった問題』と

---

<sup>128</sup> 2015年4月に渉外事業本部が設置されるようになってからは、渉外事業本部関係者も議論に参加するようになっている。

<sup>129</sup> なお、当時、利益率の低い、古い製品を承認整理するという方針もあり、承認整理の対象となったのは、承認書と製造実態に齟齬がある製品に限られていた訳ではなかった。



いう感覚に陥っていたと思う。」と述べている。

他方、記載整備の際、追って一変申請する、あるいは製造方法を承認書に合わせることでされた製品については、研究開発本部を中心に、一変申請に向けた検討や製造実態を承認書に合わせるための技術的検討が行われることとなった。

もともと、研究開発本部は、新製品の開発に追われる状況にあり、一変申請や承認書との齟齬解消のための技術的検討は、遅々として進まない状況に陥っていた。

そのため、後述するように、いわゆる化血研問題が発生した後に実施された一斉点検の際には、多数の製品について承認書と齟齬する製造が行われている実態が再び明らかとなっている。

なお、代表取締役社長は、2007年6月に小林化工の代表取締役に就任しているが、記載整備に際しては、製造管理者あるいは総括製造販売責任者として、承認書と製造実態の齟齬が大きな製品については承認整理を行うといった方針の策定に関与している。しかし、その後、承認整理の状況については都度把握していた一方で、一変申請や製造実態を承認書に合わせるための技術的な検討の進捗状況については子細に把握していなかったと述べている。代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「代表取締役就任以降は、営業活動や渉外活動に注力しており、製造現場の管理は、生産本部長をはじめとする部下に任せていた。」などと述べている。

### 3 化血研問題後の一斉点検について

#### (1) 厚生労働省通知

2015年5月下旬、一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」という。）において、化血研が製造販売する国内献血由来の血液製剤の全てが承認書と異なる製造方法により製造されていることが判明した（以下「化血研問題」という。）。

化血研問題を受け、厚生労働省は、2016年1月19日付けで、各都道府県衛生主管部（局）長に宛てて、医薬品製造販売業者に対し、製造実態が承認書に即したものとなっているか点検を行うことを求める通知を行った（以下「一斉点検」という。）。福井県は、2016年1月25日、小林化工を含む県内の医薬品製造販売業者に対し、厚生労働省の通知を添付の上、承認書と製造実態に齟齬がないか点検し、報告を行うことを求めた。

#### (2) 小林化工における対応状況

#### ア 製造所における確認状況及び報告状況

小林化工は、自社が製造販売する製剤について、承認書と製造実態に齟齬がないかを確認した上で、2016年7月22日、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長に対し

て、調査結果を「顛末書」として提出している。

顛末書において報告された齟齬のうち、最も多かったのは、小林化工が製剤に用いる原薬の MF 情報<sup>130</sup>と原薬の製造実態の齟齬であり、MF 情報に記載されている製造方法、試験方法、会社名及び会社住所等に誤記があったとされている。また小林化工の自社製造所で発見された齟齬も、誤記や脱字等の軽微な齟齬であり、小林化工は、厚生労働省に軽微変更届出を行っている。

しかし、小林化工が実施した一斉点検では、今般発見した齟齬にも通じる、多数の承認書と製造実態の齟齬が発見されていた。その中には、軽微とは言えない齟齬も多数含まれていたが、厚生労働省には報告されていない。

一斉点検の結果発見された承認書と製造実態の齟齬は、「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表」と題する資料に取りまとめられた上で、信頼性保証本部、研究開発本部及び生産本部の幹部が参加する会議において議論の対象とされている。

当該資料には、合計 243 品目に及ぶ医療用医薬品が列挙され、承認書と製造実態の齟齬の有無及びその内容が記載されており、今般発見された齟齬と多くの部分で共通する齟齬が報告されている。イトラコナゾール錠 50mg についても、当時の製造実態を反映した内容が記載され、承認書と製造実態の間で齟齬があることが報告されていた。

## イ 齟齬報告を受けた議論の状況

一斉点検の結果、多数の承認書と製造実態の齟齬が報告されたが、信頼性保証本部、研究開発本部及び生産本部の幹部間の話し合いにより、厚生労働省に対して実態を報告するのではなく、軽微変更届出で対応できる齟齬のみを報告するとの方針が決定された。

一斉点検開始時に総括製造販売責任者を務め、2016 年 4 月からは生産本部長を務めていた元従業員は、ヒアリングにおいて、「承認書と齟齬した製造を行うことが許されないことは分かっていたが、他方で、医薬品の供給責任を果たす必要があった。正直に報告すれば、大量の製品が出荷停止となり、供給責任を果たせないと思ったので、軽微届出で対応できる齟齬だけを報告することにした。」と述べている。

---

<sup>130</sup> MF 情報とは、薬機法 80 条の 6 に規定される原薬等登録原簿（Master File (MF)）に記載されている情報である。MF 制度は、原薬等の製造業者が原薬等の製造方法・製造管理・品質管理等に係る審査に必要な情報を事前に登録することで、製剤の承認申請者等に対し審査に必要な情報のうち知的財産に関わる情報を開示することなく、承認審査に供する制度である。厚生労働省は、原薬についても承認書と製造方法の齟齬を確認するよう、製造販売業者に指示していた。小林化工は、原薬の製造所や国内管理人（外国の原薬等製造業者が MF 登録申請する場合、日本国内に住所を有する当該登録申請等に係る事務を行う者として国内管理人を選定しなければならない。）に齟齬の有無について調査を行うよう依頼し、その結果を厚生労働省に報告している。

MF に記載された製造方法は、製造販売業者に開示されないため、承認書と製造実態の整合性は、一義的には原薬の製造所において確認を行わざるを得ない。小林化工も、再発防止策として、「品質保証部門から原薬の製造所や国内管理人に対し、定期的に MF と製造実態との整合性を確認した結果について問い合わせを行うようにいたします。」としている。

「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表」と題する資料には、「対応方法」という項目が設けられており、議論の結果が端的に記載されている。

例えば、イトラコナゾール錠 50mg については、「別途、製造方法の一変で対応するため、今回の点検では薬制対応なし。」と記載されている。「薬制対応」とは、一変申請又は軽微変更届出を意味しており、「今回の件では薬制対応しない」との記載の意味は、厚労省に対して、一斉点検の結果発見された齟齬を報告しない（したがって、報告に合わせて一変申請や軽微変更届出をしない）ということの意味している。そして、「別途、製造方法の一変で対応する」と記載されているように、今後、一変申請を行って承認書の記載を製造実態に合わせることにされた。

このように、一斉点検の結果、多数の製品において、本来であれば一変申請が必要となるような齟齬が発見されたにもかかわらず、軽微変更届出で対応可能な齟齬のみを報告するとの方針が決定され、厚生労働省に対する報告書が作成・提出された。

厚生労働省宛の報告書は、小林化工の代表取締役社長の名義で作成されており、提出前に代表取締役社長にも、その内容が報告され、了承を受けている。

代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「報告書を見たところ、軽微な齟齬しか記載されていなかった。それを見て、軽微な齟齬は依然として存在するものの、大きな齟齬はなくなったのだと感じた。」と述べている。

もっとも、当時、2002 年薬事法改正に際して承認整理をする旨決定された製品については、順次承認整理を継続している状況であり、一変申請すらままならない大きな齟齬を抱える製品の製造販売が継続している状況にあった。そのため、代表取締役社長は、依然として承認書と大きく齟齬した方法で製造されている製品が存在していることは認識していた。代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「承認整理することを決めた製品については、既に終わった問題という感覚が強かったため、明確に意識することはなかった。」などと述べている。

#### 4 一斉点検後の対応状況

一斉点検後も、引き続き、承認書と製造実態が齟齬している製品について、承認整理に向けた検討が行われていたほか、一変申請や製造実態を承認書に合わせるための技術的検討が行われた。

また、2016 年 4 月には、一変申請や製造実態を承認書に合わせるための技術的検討を加速化させるため、研究開発本部の中核をなす複数の従業員が生産管理部に異動している。

従前、研究開発本部において一変申請や製造実態を承認書に合わせるための技術的検討が実施されていたところ、研究開発本部は新規製品の開発やその承認申請準備に追われており、一変申請や齟齬解消のための検討を行う余裕のない状態であった。

そのため、当時研究開発本部長を務めるとともに生産本部長を兼任していた現在の総括製造販売責任者が主導して、研究開発本部から複数の従業員を異動させた上で、既存製品

についての技術的課題の検討は、研究開発本部ではなく生産管理部内の生産技術グループが所管することとし、生産技術グループが一変申請や齟齬解消のための技術的検討に特化して取り組む体制とした。

そして、生産技術グループは、その陣容を拡大するとともに、2018年4月には、生産技術室へと名称を変え、2018年10月には、生産技術部へと組織上の位置付けが格上げされるに至っている。

もっとも、生産技術室ないし生産技術部において検討を行うようになって以降も、一変申請等のための技術的検討は順調には進んでいない。

その主たる理由は、一変申請を行う際に必要となるバリデーションを実施する人的、時間的余裕が、生産技術部及び製造部のいずれにおいても足りなかったことにあった。

また、生産技術部においては、矢地第一工場で製造している製品を清間工場に移管するための技術的サポート等、対応しなければならない技術的課題が山積しており、それらに優先的に対応していた結果として、承認書と製造実態の齟齬解消のための検討は、隙間時間で実施するのが精一杯な状況となり、後回しになっていた。

2019年4月からは、薬事分析部内に一変グループが新設され、一変申請等の申請関連業務を専門に取り扱うことになったが、当時、コスト削減の観点から原薬の調達先を変更することが相次いでおり、一変グループは原薬変更のための一変申請に忙殺され、齟齬解消のための一変申請は後回しになっているというのが実情であった。

フォレンジック調査の結果からは、当時生産本部長兼研究開発本部長を務めていた現在の総括製造販売責任者が、複数回にわたって、齟齬解消の進捗状況を確認するとともに、検討の加速を指示をしていることを窺わせる電子メールも発見されており、その都度、齟齬解消のための検討の進捗状況等が報告されているが、生産技術部や製造部のキャパシティが不足する状態は解消しておらず、齟齬解消のための検討は思うように進まなかった。

## 5 矢地第二工場での齟齬解消について

上記第4の1記載のとおり、矢地第二工場では、承認書と異なる方法で製造が行われている事実は発見されなかった。矢地第一工場や清間工場で製造している経口剤と矢地第二工場で製造している注射剤を単純に比較することはできないが<sup>131</sup>、過去の工場長が齟齬解消に積極的に取り組んでいたことも多分に影響していると思われる。

矢地第二工場の工場長は、2015年に、他の製薬会社から出向する形で小林化工に異動し、2016年7月から矢地第二工場の工場長に就任しているが、就任直後から、矢地第二工場の製造実態の把握に着手し、承認書と実態が齟齬している製品については、生産技術部

---

<sup>131</sup> 例えば、粉体の混合工程で均一性を得ることは、製剤製造における重要な課題の一つであり、結合剤や賦形剤等の混合比率や混合方法について検討・工夫が要求される。注射剤の場合、溶液に主剤を含めた各原料を溶解させて製造するため、均一性は容易に得られる。

の手を借りつつ、その解消に取り組んでいる。フォレンジック調査でも、矢地第二工場の工場長が、齟齬解消のための取組状況を製造管理者等に報告している電子メールが多数発見されている。

## 6 福井県による無予告 GMP 調査への対応について

2018年2月14日、福井県は、矢地事業所品質管理部に対して無予告の GMP 調査を実施した。調査の結果、小林化工は、福井県から、主としてデータインテグリティ上の問題<sup>132</sup>を中心とする指摘を受けている。

福井県による品質管理部に対する無予告 GMP 調査は、その後も続き、2018年3月23日に実施された無予告 GMP 調査においては、GMP 管理をしていない工程試験があるとの指摘がなされている。

この福井県の指摘事項について、小林化工が2018年11月2日付けで提出した「GMP 調査指摘事項改善結果報告書」においては、合計16に上る製品について、GMP 管理されていない工程管理試験が実施されていたとされ、GMP 管理の下で工程管理試験を実施することとしたり、工程管理試験を廃止することで是正を行ったとされている。

上記第4の1(1)記載のとおり、リルマザホン塩酸塩水和物については、承認書に記載のない工程管理試験において含量が測定され、その結果に応じて、後混合工程において主薬の追加がなされていたが、リルマザホン塩酸塩水和物について承認書に記載のない工程管理試験が実施されている事実は、上記報告書では報告されていない。そして、福井県による無予告 GMP 調査の後も、リルマザホン塩酸塩水和物については、承認書に記載のない工程管理試験が継続され、後混合工程における主薬の追加も継続されていた。

リルマザホン塩酸塩水和物について承認書外の含量補正を継続することは、当時の研究開発本部製剤開発部、生産本部生産技術部及び製造部並びに矢地事業所品質管理部で議論をして決定された。県に虚偽報告を行ってまで、承認書と実態の齟齬を解消しなかった理由は、リルマザホン塩酸塩水和物が Meiji Seika ファルマと販売提携をしていた製品であり、実態どおりに承認書を変更するとなると、同社に承認書を変更する理由を伝えなければならず、含量補正を行っていたことや無予告 GMP 調査で指摘を受けたことを説明する必要があり、信頼を失うことを懸念したことにあつた。

福井県による GMP 調査は更に続き、事前予告をした上ではあるが、2018年4月27日にも実施されている。当時品質管理責任者を務めていた品質保証責任者(GQP)は、相次ぐ無予告 GMP 調査への対応のため、品質管理部関係者は、長期間にわたり、多大な労力を費やさざるを得ない状況に追い込まれており、そのような経験をしたが故に、試験の一部不実施といった GMP 違反は繰り返されることはないだろうと考えていたと述べる。もっと

<sup>132</sup> 例えば、中程度の不備事項として、PC のゴミ箱に1回目の試験データが廃棄されていたが、中間製品試験成績書には再試験データのみが添付されており、廃棄した1回目の試験データは添付されていなかったことなどが挙げられている。

も、実態はその逆であり、福井県による無予告 GMP 調査が行われた後も、品質管理試験の一部は実施されないことが常態化しており、また SOP から逸脱した試験が横行していた。

## 7 KK GMP プロジェクト

小林化工においては、2017 年 4 月頃から、「KK GMP プロジェクト」<sup>133</sup>と呼ばれる取組が開始されている。従前、小林化工においては、製造機器の手順書等を制定する際に、外部セミナーで紹介された他社の規定例を自社の規模や特性に合わせて修正することなく盛り込んだり、規模や設備の違いを考慮せずに矢地第一工場の手順書の内容を清間工場の手順書に流用したこと等により、製造機器の手順書が実態に合っておらず使いづらいものになるなどの問題が生じていた。そのため、当時、生産本部長兼研究開発本部長を務めていた現在の総括製造販売責任者は、外部の薬事コンサルタントを起用した上で、矢地事業所及び清間事業所の GMP 体制を改善するための取組を進めることとし、「KK GMP プロジェクト」を開始した。

上記経緯から、「KK GMP プロジェクト」においては、専ら、基準書及び SOP 等各種 GMP 文書の改訂、整備のための取組が行われた。もっとも、第 9 の 2 (1) にて後述するとおり、矢地事業所及び清間事業所への品質保証部（サイト QA）の設置や管理職及び若手の教育体制の刷新等の取組も行われている。「KK GMP プロジェクト」は、2017 年 4 月から現在に至るまで継続的に実施されている。

もっとも、「KK GMP プロジェクト」においては、当初の目的が個別の製剤の製造方法と直接関係しない製造機器の手順書の整備にあり、製造実態と承認書等の齟齬を是正せずとも取組を進めることができたこともあり、製造実態と承認書との間の齟齬や、品質管理部における試験の省略等の小林化工が抱える重篤な GMP 違反の解消は課題としては取り上げられておらず、また、外部の薬事コンサルタントにも相談がなされていない。

そのため、「KK GMP プロジェクト」は、小林化工の GMP 体制を改善する一定の成果を上げはしたものの、重篤な GMP 違反を解消する契機とはならなかった。

## 8 2018 年以降の製造指図・記録書の改訂に向けた改善運動について

矢地事業所においては、2018 年 10 月から、現場フローを製造現場から廃止し、製造指図・記録書に一本化するための取組が開始されている。取組が開始された契機は、福井県による GMP 適合性調査の際に、製造指図・記録書が簡潔過ぎ、現場での使用に耐えられないのではないかとの疑義が呈されたこと、及び上記の品質管理部に対する福井県の無予告 GMP 調査を受けて、今後、製造部門にも無予告調査が入る可能性があることと懸念されたことにあった。

---

<sup>133</sup> 「KK」は、「小林化工」の略である。

製造指図・記録書の改訂は、作業中に機器の設定を細かく調整する必要がある噴霧・造粒工程及びコーティング工程を対象に実施されることとなった。これらの工程に係る製造指図・記録書の記載を精緻化することにより、現場フローを廃止することが可能となると考えられたためである。

改善運動に参加した関係者は、矢地事業所の製造管理者を筆頭に、生産技術部長、生産技術部 矢地生産技術グループ課長、生産技術部 清間生産技術グループ課長、矢地事業所の製造課長等であり、月に1~2度の頻度で会議を開催していた。

製造指図・記録書の改訂状況は、「製造指図・記録書の改訂リスト」と題するエクセル表（以下単に「**製造指図・記録書の改訂リスト**」という。）で管理され、会議の都度、関係者と共有され、作業の進捗に合わせて改訂されていた。また、会議の議事録は、電子メールで上記関係者に展開されるとともに、当時生産本部長兼研究開発本部長を務めていた現在の総括製造販売責任者にも共有されていた。

改善運動開始直後に作成された製造指図・記録書の改訂リストを見ると、当時矢地第一工場で製造されていた合計 184 品目にのぼる製剤が列挙され<sup>134</sup>、対応の優先順位付けがなされている。また、製剤ごとに、どのような造粒機及びコーティング機を使用しているかが整理されている。優先順位が高いのは、次回の福井県による GMP 適合性調査が予定されている製品であった。

既に述べたとおり、承認書と齟齬する製造は、現場フローに基づいて行われていた。そのため、現場フローを廃止して製造指図・記録書に一本化するためには、単に製造指図・記録書を改訂するだけでなく、承認書と製造実態の齟齬を解消することが必須であり、製造管理者を始めとする改善運動の参加者らも、そのことを理解していた。

承認書と製造実態の齟齬の有無については、噴霧造粒工程及びコーティング工程に限らず、工程全般について確認することとされ、矢地事業所製造部から、最新の現場フローが生産技術部に提供され、生産技術部において、承認書、SOP 及び製造指図・記録書の三点と現場フローを比較した上で、実際の製造工程の一部に立ち会い、必要に応じてヒアリングを実施するなどして確認を進めていた。

そして、承認書と異なる製造実態があった品目については、①承認書どおりの条件に戻しても問題が発生しない品目については現場フローを廃止して承認書どおりの製造指図・記録書に一本化する、②承認書どおりの条件に戻せない品目については、製造実態に合わせて製造指図・記録書を変更して承認書及び SOP の変更手続を行う、③承認書どおりの条件に戻せない品目のうち、特に齟齬が大きいなどの問題がある品目については、承認整理

---

<sup>134</sup> 矢地第二工場は注射剤専用の工場であり、検討の対象外とされた。オンコロジー棟で製造されていた製品は、途中から検討対象となっている。

品目へリストアップして終売にする、という方針が採られた<sup>135</sup>。

もっとも、ヒアリングによれば、一変申請が必要な製品や、一変申請すらままならず承認整理とせざるを得ない製品については、改善運動において齟齬を解消することが諦められている。また、軽微変更届出や SOP の改訂で齟齬が解消できるものについては、齟齬の解消に取り組むこととされているが、その解消は思うように進まなかった。

その理由は、化血研問題を受けた一斉点検後のときと同様、承認書や SOP の内容を変更するために必要となるバリデーションを実施する人的、時間的余裕が、生産技術部及び製造部のいずれにおいても足りなかったことにあった。

このように、承認書と製造実態の齟齬の解消という観点からは、製造指図・記録書改善のための取組は、徹底したものとは到底言えないものであった。しかし、製造指図・記録書の改訂自体は、それとは関わりなく進められており、齟齬の解消を諦めた製品であったとしても、機器の詳細なパラメーターなど、改訂できる部分がある場合には、その部分だけを改訂した製造指図・記録書が整備されていた。

本件事故が発生したイトラコナゾール錠 50mg も承認書と製造実態の齟齬が解消されていないにもかかわらず、製造指図・記録書の改訂が進められていた製品のひとつである。2019年5月13日の段階で、イトラコナゾール錠 50mg の製造指図・記録書は「手直し済み」とされており、2019年9月3日の段階では、「新様式 QA チェック済み」とされている。

「新様式 QA チェック済み」とは、改訂した製造指図・記録書につき、矢地事業所の品質保証部のチェックが完了していることを意味するが、改訂済みの製造指図・記録書を見ると、イトラコナゾールを始めとして、秤量工程で秤量することとされている原料の量は、承認書で規定された量と合致しており、後混合工程でもイトラコナゾールの追加投入は記載されていない。もっとも、実際には、製造現場においては、現場フローに基づいて承認書と齟齬する製造が継続されており、改訂されたはずの製造指図・記録書は、製造実態と齟齬したままの状態となっている。

このように、製造指図・記録書改訂の取組は、承認書と製造実態の齟齬を解消することには必ずしもつながらなかった。承認書と齟齬した製造は、現場フローに基づいて行われていた。承認書と製造実態の齟齬が解消できないということは、即ち、現場フローが製造現場に残ることを意味していた。

本件事故が発生する直前の改善運動の状況については、2020年11月18日付けの「製造指図・記録書の改訂リスト」に記載がある。このリストを見ると、下段に「11/18 114 品目改訂済み」との記載がある。検討対象となった製品は、9品目増え、合計193品目となっているが、この段階で、そのうち114品目について、製造指図・記録書改訂が完了し、現場での使用が可能な状態となったと整理されている。

---

<sup>135</sup> なお、イトラコナゾール錠 50mg については、2019年頃までは、承認書と製造実態の齟齬を解消し、製造を継続する方向での検討が続けられていたものの、その後、齟齬の解消が断念され、2020年2月に供給停止事前報告がなされ、2021年3月の製造終了及び2022年3月の承認整理が予定されていた。



しかし、製造指図・記録書改訂が完了し、現場での使用が可能な状態となったと整理された製品であっても、現場フローが実際に廃止されるまでに至った製品は限定的であった。2020年11月18日の会議の議事録によれば、114製品について製造指図・記録書を現場で使用できる準備が整った一方で、そのうち、現場フローを廃止することができたのは4製品にとどまっている。

## 第8 イトラコナゾール錠 50mg への睡眠剤混入が発生した当時の小林化工幹部層の認識について

イトラコナゾール錠 50mg への睡眠剤混入が発生した当時の幹部層、特に代表取締役社長及びGQP・GMP組織上重要な地位を占める幹部層の認識を改めて整理すると、以下のとおりである。

### 1 代表取締役社長について

代表取締役社長は、1995年4月から2000年3月までの間、小林化工の製造管理者を務めていたが、その頃から、製造現場において承認書に違反する製造実態が存在することを概括的に認識していた。代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「2002年の薬事法改正以前は、いわゆるラボスケールで承認を取得し、その後、実製造スケールに拡大して製造しようとするが、問題が生じて上手く製造できないことがしばしばあった。そして、それらの問題を解決する過程で、承認書と齟齬する製造方法が採用されることもあったと認識していた。」と述べている。

その後、2002年改正薬事法の施行に伴う承認書の記載整備に合わせて、製造実態の確認をしたところ、多数の製品について承認書と製造実態の齟齬が存在することが明らかとなった。当時総括製造販売責任者を務めていた代表取締役社長は、当時の開発部、品質保証室及び生産本部の幹部と相談の上、相当数の製品について、製造実態に即した記載整備を行わず、事後的に承認整理や一変申請を行ったり、製造実態を承認書に合わせていくことで、段階的に齟齬を解消することを決定した。

その後、開発部（後の研究開発本部）を中心に、承認整理等、齟齬解消の取組が進められたが、代表取締役社長は、一連の取組を指揮するなど、積極的な関与はしていない。代表取締役社長は、「代表取締役社長とGQP及びGMP組織との間では線引きをした方が良い」と考え、敢えて製造現場には口出しをしなかったと述べている。

承認整理をするということは、終売までは承認書と齟齬した製造が継続されることを意味していたが、代表取締役社長は、「当時は、『承認整理にする』と決めた段階で、『終わった問題』という感覚に陥っていたと思う。」と述べている。その後も、代表取締役社長は、承認書と製造実態の齟齬が存在する可能性があることを概括的に認識していた。代表取締役社長は、総括製造販売責任者からの報告を受けるなどし、齟齬解消のための取組

が進んでいると認識していたが、齟齬解消のための抜本的な対応を取ることはなく、本件事故が発生するに至った。

代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「共同開発先や販売委託先企業に迷惑をかけ、『安定供給』にも支障が生じるのではないかとの思いから、承認書と齟齬する製造実態を直ちに止めることができなかった。」などと述べている。

## 2 総括製造販売責任者（研究開発本部長）について

総括製造販売責任者は、小林化工に入社以降、一貫して研究開発部門に所属しており、業務の過程で、従前から、承認書と製造実態の齟齬が存在することを認識していた。

総括製造販売責任者は、2002年改正薬事法施行に伴う承認書の記載整備に際して、開発部の次長として、製造実態に即した記載整備を行わないとの意思決定に関与している。

その後、総括製造販売責任者は、開発部（後の研究開発本部）に指示して、一変申請等の齟齬解消に向けた検討を行わせたが、新製品の開発が相次いだこともあり、作業は遅々として進まない状況にあった。

2016年の一斉点検時には、当時研究開発本部長を務めていた総括製造販売責任者の主導で、製造実態に関する調査が実施され、結果として多数の承認書との齟齬が発見されるに至ったが、総括製造販売責任者は、当時の生産本部長及び信頼性保証本部長らとの間で、軽微変更届出で対応できる齟齬のみ報告することを決定し、発見された齟齬の一部のみを厚生労働省に報告することとした（厚生労働省への報告時、総括製造販売責任者は、信頼性保証本部長と研究開発本部長を兼務していた。）。

総括製造販売責任者は、2017年4月から生産本部長兼研究開発本部長、2019年10月からは研究開発本部長、そして2020年4月からは研究開発本部長に加えて総括製造販売責任者を務めている。

総括製造販売責任者は、その間も承認整理を進めるとともに、一変申請等に向けた検討を指示していたが、齟齬を解消するには至っておらず、本件事故が発生した当時も、イトラコナゾール錠 50mg を始めとして、承認書と齟齬した製造が行われている製品が残っていることを認識していた。

## 3 品質保証責任者（GQP）について

品質保証責任者（GQP）は、1986年8月に小林化工に入社して以降、研究開発部門に在席し、2014年4月に品質管理部の部長に就任し、同年5月には、品質管理責任者にも就任している。品質保証責任者（GQP）は、2018年10月から信頼性保証本部長を務めている。

品質保証責任者（GQP）は、研究開発部門に在席していた時代に、業務の過程で、一部の製品について承認書と製造実態が齟齬している事実を把握していた。

また、品質保証責任者（GQP）は、品質管理責任者に就任後、業務の過程で、一部の製

品について承認書と異なる方法で製造がなされている事実を把握しており、本件事故当時も、一部の製品につき、承認書と製造実態の間で齟齬が存在するとの認識を有していた。

さらに、品質保証責任者（GQP）は、品質管理責任者として業務を行う中、複数回にわたり、品質管理試験が一部実施されていない事実を把握しているが、ヒアリングにおいて、「2018年に行われた福井県の無予告 GMP 調査を受け、品質管理部門においては、試験不実施等の問題は解消したと認識していた。」と述べている。

また、今般、一部の製品について、安定性試験実施時に結果が不適となり、品質管理責任者に報告されていたにもかかわらず、逸脱処理がなされないまま、放置されている例が確認されているが、品質保証責任者（GQP）自身、品質管理責任者であった時代に、安定性試験において不適の結果が出たにもかかわらず逸脱処理をしないとの判断にかかわっている。

#### 4 安全管理責任者について

現在の安全管理責任者は、2007年に小林化工に中途入社して以降、安全管理部門に在籍し、製品の添付文書の作成や改訂業務に従事しており、安全管理責任者には、2017年4月に就任している。

安全管理責任者は、2016年の一斉点検当時、安全管理部において、添付文書の作成・改訂を担当しており、承認書と添付文書の齟齬の有無について全製品の点検を行っていた。また、安全管理責任者は、製造部における点検作業に直接関与することはなかったが、製造部においても承認書と製造実態の齟齬が発見されたことは見聞きしていた。

もっとも、安全管理責任者は、ヒアリングにおいて、「製造部において発見された齟齬の具体的な内容については把握しておらず、また一斉点検を経て、齟齬は解消されたものと認識しており、本件混入事故が発生した当時も、承認書と異なる方法で製造されている製品が存在していることは認識していなかった。」と述べている。

#### 5 生産本部長について

生産本部長は、1987年4月に小林化工に入社後、長らく品質保証業務に従事し、2017年4月から2018年9月まで信頼性保証本部長を務め、2018年10月から、生産本部長を務めている。

生産本部長は、品質保証責任者を務めていた2016年、化血研問題を受けて実施された一斉点検の機会に、承認書と製造実態が齟齬していることを明確に認識するに至った。

一斉点検後、小林化工においては、承認整理や一変申請等を順次行って、承認書との齟齬を解消するための取組が行われており、生産本部長は、「承認書と製造実態の齟齬は解消しつつあると認識していた。」と述べているが、同時に、今般睡眠剤が混入したイトラコナゾール錠 50mg を始めとして、一部の製品について承認書と製造実態の齟齬はいまだ

に残っているものと認識していた。

## 6 矢地事業所の製造管理者について

矢地事業所の製造管理者は、2014年7月に小林化工に中途入社し、2015年4月に清間第一工場（当時は、清間第二工場は建設前であった。）の製造管理者となった。その後、2016年4月には、矢地工場の製造管理者となっている。

矢地事業所の製造管理者は、化血研問題を契機にした一斉点検において、清間第一工場で製造している製品について、承認書と製造実態の齟齬の有無を調査し、多数の製品について承認書と製造実態が齟齬していることを把握している。

矢地事業所の製造管理者は、2016年4月に矢地工場の製造管理者に異動した際には、その詳細までは把握していなかったが、矢地工場で製造されている多くの製品が、承認書と齟齬した方法で製造されていると認識していた。

また、矢地事業所の製造管理者は、矢地第一工場を巡視していた際に、作業者が現場フローを使用しているのを目にし、現場フローの存在を把握するに至った。

もっとも、矢地事業所の製造管理者は、承認書と製造実態の齟齬の解消については、生産技術部において対応するものと捉えており、製造管理者として、自ら積極的に齟齬解消に向けた取組を開始するには至らなかった。

矢地事業所の製造管理者は、2018年10月から、自らが中心となり、生産技術部も巻き込んで、製造指図・記録書の改善活動を開始しており、生産技術部関係者からの報告により、齟齬は解消されつつあると認識していたが、イトラコナゾール錠 50mg を含め、一部の製品については、承認書と製造実態の間の齟齬が残っていると認識していた。

## 7 清間事業所の製造管理者について

清間事業所の製造管理者は、2014年9月に小林化工に中途入社し、品質保証部門に所属するとともに、2016年9月まで小林化工販売に出向した。出向終了後、清間事業所の製造管理者は、信頼性保証本部に所属し、その後、2017年10月に清間事業所に異動し、2018年1月に清間事業所の製造管理者に就任した。

清間事業所の製造管理者は、工場を巡視する中、承認書で規定された量を超えるコーティング液を噴霧するなど、承認書と異なる製造が行われている事実を一部把握し、また、製造指図・記録書には、製造実態に基づかない記録がなされている事実も把握している。清間事業所の製造管理者は、一部の製品については齟齬の解消を行ったが、依然として齟齬が残っている製品が存在していると認識していた。

## 8 取締役副社長（元総括製造販売責任者）について

現在、最高財務責任者を務める取締役副社長（代表取締役社長の配偶者）は、2001 年に入社し、パートタイムで財務経理業務の補助をした後、2005 年頃からフルタイムで財務経理業務に従事し、2007 年に財務経理担当の取締役に就任した。取締役副社長は、2016 年 4 月から 2020 年 3 月まで総括製造販売責任者を務めているが、これは、2016 年 4 月に当時の総括製造販売責任者が生産本部長に就任することとなり、「経営会議に参加する薬剤師」という小林化工における総括製造販売責任者の要件を満たす者が取締役副社長と現在の総括製造販売責任者以外にいなくなったことによるものである。現在の総括製造販売責任者は、研究開発本部の業務に注力することとなったため、取締役副社長が総括製造販売責任者に就任することとなった。

もっとも、取締役副社長は、総括製造販売責任者に就任して以降も、最高財務責任者を兼務しており、その業務の大半は最高財務責任者としてのものであり、製造にかかわる業務については、各本部長に委ねているのが実態であった。

2016 年 1 月から実施された一斉点検については、2016 年 7 月に点検結果を厚生労働省に報告しているが、取締役副社長は、総括製造販売責任者として、品質保証責任者から厚生労働省に対する報告内容について説明を受け、軽微変更届出で済む程度の齟齬が発見されたにとどまり、発見された齟齬については、軽微変更届出を行うなど、適切に処理されているものと認識していた。

取締役副社長は、2019 年頃、現在の総括製造販売責任者との会話の中で、承認書と齟齬する方法で製造されている製品がある旨聞いたことがあると述べているが、このときは、2016 年の一斉点検でほとんどの齟齬が適切に処理されており、仮に齟齬が残っていたとしても軽微なものであると考え、詳細を確認したり、対策を指示するなどの措置は取らなかったと述べている。

## 第 9 品質保証部門について

小林化工の製造所において GMP 違反が発生・拡大してきた状況を概観して気付くのは、「品質保証部門の存在感の薄さ」である。本来であれば、GQP 及び GMP の要である品質保証部門が登場してしかるべき場面において、品質保証部門が全く登場してこないというのは、奇異とすら感じられる状況である。

ここで、小林化工の品質保証部門の概要及び抱えていた課題について取り上げる。

## 1 信頼性保証部（製販 QA）について

### (1) 組織体制について

2002 年改正薬事法が 2005 年に施行されることとなり、製造販売業者として GQP 体制を整備することが必要となったため、小林化工では、2004 年 4 月、開発管理本部管理部内に品質保証室が設置された。その後の組織改編により、品質保証室は、信頼性保証本部傘下の品質保証部となり、さらに、後述のとおり、2017 年 10 月に矢地事業所品質保証部及び清間事業所品質保証部（以下、併せて「**サイト QA**」という。）が設置されたことに伴い、信頼性保証部に名称変更された（以下、組織改編・名称変更の前後を問わず、「**製販 QA**」という。）。

2004 年 4 月の立上げ当初は、製販 QA は 3 名の体制であったが、その後人員は徐々に拡大し、現在、品質保証責任者である製販 QA 部長を含め 10 名が製販 QA 業務を担う体制となっている。

製販 QA では、相互に関連する業務を兼任させることにより、効率的な業務処理が可能となること、幅広い大局的な視点で適切な判断が可能となること、様々な業務の経験を積むことが可能となることといった観点から、兼任体制をとることとしてきた。

もっとも、その内実を見ると、製販 QA が行う合計 12 にも及ぶ業務で責任者を務めているのは、実質的に 3 名（品質保証責任者を含む。）であり、一人でいくつもの業務の責任者を兼任している状況にある。

現在の製販 QA は、10 名中 8 名が 20 代～30 代前半の比較的若手のメンバーで構成されており、必ずしも十分な知識・経験が蓄積されているとは言い難く、責任者を努めることのできる人材は限られている状況にある。後述のとおり、2017 年 10 月にサイト QA が設置され、矢地工場及び清間工場における QA 業務の充実が図られたものの、その一方で、QA 業務を担うことのできる人材が製販 QA とサイト QA に分散することとなった。

このように、製販 QA の人員体制は、その見かけ以上に脆弱な状況にある。

製販 QA の人員の拡充の必要性は、小林化工の経営陣としてもある程度は認識していた。2018 年の中期経営計画においても、「目指すべき姿」として「事業規模拡大に合せた品質管理・保証体制の構築・強化」を掲げ、品質管理・品質保証を合わせて 69 名の要員を追加することや、製造所監査の担当者として年 1～2 名の人員補充を行い、3 年間で 5 名の要員を追加することなどを打ち出しており、社内の他部門からの異動希望者の募集のみならず、外部からの QA 経験者の中途採用の募集も実施していた。しかし、即戦力となる人材を採用することは容易ではなく、人員の拡充は順調には進んでいなかった。

こうした中、製販 QA では、近時、外部委託を利用することで、業務量を適正な水準に保つ取組をしていた。2020 年度においては、年間 50 件の監査業務が予定されていたところ、製販 QA では、そのうち監査業務の実施場所が中国又はインドの 5 件については、外部の業者に外部委託する方向で準備を進めていた（なお、新型コロナウイルス感染症流行

の影響により、中国やインドへ渡航することが難しくなり、監査業務の外部委託は延期されている。)。また、2021 年度においては、年に一度行う GQP 関連の手順書の見直し業務等を外部業者に外部委託する予定である。

## (2) 製造所監査について

品質保証責任者は、研究開発本部や品質管理部に所属していた経験から、製造現場において承認書と齟齬する製造が行われていることを認識していた。

他方で、現在の監査実務担当者は、皆、今般発覚した承認書と製造実態の齟齬について認識していなかったと述べている。これらの担当者は、いずれも、小林化工に入社以降、専ら品質保証部門で勤務しており、他部署での経験に基づき、承認書と齟齬する製造が行われている実態を知る機会はなかったと考えられるが、製販 QA として製造所の監査を行う過程においても、承認書と齟齬する製造実態を発見することはできなかった。

製販 QA は、矢地事業所及び清間事業所に対する製造所監査を、原則として年 1 回、書面調査又は実地調査の方法で実施している。2019 年には、矢地事業所及び清間事業所のいずれにおいても実地調査を実施し、2020 年には、矢地事業所及び清間事業所のいずれにおいても書面調査を実施した。

製造所監査においては、全品目共通の製造設備や環境・衛生記録等については「全品目」を対象として確認し、製品標準書や製造記録等の個別の資料を確認する際には「代表品目」を定めて、特定の品目について確認していた。実地調査における代表品目は、剤型や年間の製造ロット数、逸脱・品質情報発生状況等を踏まえた製品のリスクを考慮して決定していた。なお、製販 QA 経験者は、2015 年の化血研問題及び翌 2016 年の一斉点検を受けて、製販 QA としても、承認書と製造実態の齟齬を確認するという視点を持って製造所監査を実施するようになったと述べている。

しかし、製販 QA による製造所監査は、基本的に、製造所側の都合に合わせて日程を調整し、代表品目や確認事項の指定も含めて事前通告の上、製造所の案内に従って現場を視察し、製造所があらかじめ準備した書類を確認するというものにとどまっていた。すなわち、製造所が提示するものが実態を正しく表しており、意図的な隠蔽や改ざん等は行われていないという信頼を前提とした調査にとどまっていた。

承認書と製造実態の齟齬の確認も行っていたものの、その際に確認する書類は、製造所側があらかじめ準備した承認書、SOP 及び製造指図・記録書であり、これらの書類を照らし合わせて、記載内容に欠落や齟齬等がないかを確認するにとどまっていた。そして、監査担当者は、そもそも現場フローを含む GMP 管理外文書の存在を認識しておらず、調査の対象とされていなかった。

この点、製造指図・記録書における記載が整然としすぎていたり、記録された数値が指図の数値ときれいに一致している点に着目し、記録の同時性に疑いを持ったり、実測値を記録していないのではないかという疑いを持つことは十分に考えられるが、製販 QA の監

査では、不自然さは指摘されていない。この点、品質管理責任者を務めた経験を持つ品質保証責任者（GQP）は、ヒアリングにおいて、品質管理責任者として製造指図・記録書のチェックをしていた際<sup>136</sup>の記憶として、「製造指図・記録書を見ると、判で押したように、記録された数値が製造指図・記録書に印刷されている数字と一緒にであった。・・・製造指図・記録書に記載されている数値は、実際の製造に係るデータではなく、適当に記載された数値であると考えていた。」と述べている。

品質保証責任者（GQP）は、製造現場において承認書と齟齬する製造が行われていることを認識しており、製造指図・記録書の記載について疑問を持つことは自然であるといえ、そのような予備知識のない製販 QA の監査担当者が、製造指図・記録書の不自然さに気付かなかったことをもって、直ちに、監査が不十分であったとまではいえない。しかし、作業者は、製造指図・記録書には実際の製造記録を記入するのではなく、指図されている数値と全く同じ数値を記載することも多々あったことが判明しており、そうであれば、監査の過程で製造指図・記録書の不自然さに気付く契機も十分にあったものと考えられ、監査担当者の質や経験という点で課題が存在すると考えられる。

製販 QA は、最近になって、日医工において 2020 年 4 月以降に複数製品の一斉回収問題が発生したことを踏まえ、オリックスからの提案を受けて、自社工場に対し、無通告（当日通告）で実地調査を行うという新たな取組も始めていたが、折しも新型コロナウイルス感染症の流行が発生していたことから、製造エリア内の立入調査は実施されていない。

この無通告監査においても、薬機法及び GMP 省令に違反するような重大な指摘事項はなく、今般発覚したような重大な承認書違反は発見されなかった。

## 2 事業所の品質保証部（サイト QA）について

### (1) 組織体制について

2017 年 10 月にサイト QA が設置されるまでは、小林化工の職務分掌上、品質管理部がサイト QA の業務を兼務していた。しかし、あくまでも品質試験等の主たる業務の傍らで、サイト QA 業務を担当していたに過ぎず、品質保証部門として実質的に機能しているとは言い難い状況であった。それは、逸脱処理の件数にも如実に表れており、後述するとおり、逸脱処理は 2016 年頃まではほとんど行われていなかった。

こうした状況下、2017 年に開始された「KK GMP プロジェクト」の一環として、2017 年 10 月に、品質管理部から独立した組織として、品質保証部（サイト QA）が設置された。

サイト QA は、立上げ直後から精力的に活動を開始しており、例えば、清間事業所において、MES のマスタ登録が遅延する事態がたびたび生じていたところ、生産管理室担当者

---

<sup>136</sup> 当時は、矢地工場に独立した部署としてのサイト QA が置かれておらず、品質管理部内に置かれたサイト QA が工場としての出荷判定を行っていた。



からの問題提起を受け、サイト QA において研究開発本部や生産技術部に指導をした結果、マスタ登録に必要な情報が早期に担当者に伝えられるようになり、マスタ登録の遅延は発生しなくなるなど、従前現場が抱えていた問題がサイト QA の働きによって解消された例もある。

もっとも、サイト QA は、いまだ人員体制の面で課題を抱えている。

サイト QA の人員は 2020 年 4 月時点で、矢地事業所及び清間事業所共に 8 名であるが、前述の製販 QA と同様、基本的に各担当者が複数の業務を兼務する体制となっており、現状では、いまだリソースが逼迫している状況にある。

ヒアリングやアンケート調査では、現在の人員ではサイト QA としてやるべきことができないといった声が上がっている。

また、製販 QA と同様、人員構成の面でも課題を抱えている。サイト QA は、本来、製造所における逸脱管理、変更管理、品質情報管理及び回収処理等、品質を担保するための重要な業務において責任を負う立場にあるにもかかわらず、現状、必ずしも知識・経験が豊富ではない若手の従業員が多数を占めている。計画的な人事ローテーションも行われておらず、製造や品質試験の現場経験の豊富な者がサイト QA に異動するということが基本的に行われていない。そのため、サイト QA の意見や指摘が、製造部門や品質管理部門の幹部やベテラン従業員に十分に聞き入れられていないという面があることも否めないようである。

## (2) 出荷のプレッシャー等について

既に説明したとおり、スケジュールどおり出荷をしなければならないとのプレッシャーは、製造部や品質管理部に重くのしかかっていたが、サイト QA もプレッシャーとは無縁ではなかった。その結果として、サイト QA の責務を全うできたとは言い難い状況も生じていた。

サイト QA 関係者は、出荷スケジュールが迫る中、短時間で多数の製品の出荷判定を行うように要求され、十分な時間をかけてデータをチェックすることができる状態ではなかったと述べている。

## (3) 逸脱管理について

上記のように、サイト QA の人員体制は決して十分なものとはいえず、また、必ずしもその責務を果たしていたとは言い難い状況も生じているが、他方で、サイト QA の設置は、矢地事業所及び清間事業所に変化をもたらしている。その一例は、矢地事業所及び清間事業所における逸脱・異常件数である。

	矢地事業所		清間事業所	
	逸脱件数	異常件数	逸脱件数	異常件数
2008年度	1		-	
2009年度	0		-	
2010年度	0		-	
2011年度	1		-	
2012年度	1		-	
2013年度	1		-	
2014年度	3		1	
2015年度	1		3	
2016年度	13		1	
2017年度	45		8	
2018年度	93	12	26	5
2019年度	38	43	15	3
2020年度	23	40	12	2

※ 2018年5月に手順の全面見直しがあり、逸脱と異常を区別して扱うこととされた。

上表の数値からも明らかなおおり、矢地事業所及び清間事業所における逸脱・異常件数は、2015年から2016年頃まではごく僅かであった。逸脱・異常に該当する事象が発生していなかったというわけではなく、前述のおおり、当時は品質管理部がQA業務を兼任していたものの、実質的には機能していなかったことから、逸脱・異常が発生しても、GMPの手順に則って逸脱・異常として適切に報告されず、製造部門や品質管理部門と研究開発部門の間で相談の上、内々に処理する運用が常態化していた。

サイトQAが設置された2017年以降は、一定数の逸脱・異常がサイトQAの逸脱管理責任者に報告・処理されるようになってきているが、逸脱の報告が品質情報処理に発展したケースは、ゼロ件であった。

例えば、上記第4の1(2)記載のおおり、製品に赤色異物が混入した事故が生じているが、この逸脱については、逸脱報告をすることなく工程内で処理され、作業者が赤色異物を手作業で取り除いた上で出荷するという事態に至っている。このように、サイトQA設置後も依然として、品質に関わる規格や基準からの逸脱については、必ずしも適切に報告が上げられず、製造部門や品質管理部門と研究開発部門の間で内々に処理されていた。

以上のおおり、サイトQAは、その存在価値を発揮しつつあるとは言え、いまだ、本来あるべき役割を果たせているとは言い難い状況にある。

## 第 10 安全管理部について

存在の薄さという点では、安全管理部も同様である。GVP は、GQP と並んで、製造販売業者を支える柱の一つであるが、小林化工においては、安全管理部がその存在感を発揮して、十分に機能していたとは言い難い状況にあった。

### 1 組織体制について

安全管理部は、信頼性保証本部内に設置されており<sup>137</sup>、製造販売業者の安全管理統括部門として、安全管理情報の収集、検討及びその結果に基づく必要な措置（安全確保措置）に関する業務（安全確保業務）を統括することを始めとして、製造販売後安全管理に関する業務（以下「GVP 業務」という。）を所管している。

安全管理部は、安全性調査グループと医薬情報グループの 2 グループに分かれており、安全性調査グループは、主に副作用症例や文献学会情報の対応を担当し、医薬情報グループは、主に添付文書の作成や「使用上の注意」の改訂等の情報提供を担当している。GVP 業務の中核となる安全確保業務は、主に安全性調査グループが担当しているが、両グループの区分は必ずしも明確ではなく、医薬情報グループに所属する者も GVP 業務を分担している。

安全管理部の人員は、2007 年以降、10 名前後で推移している。近時、小林化工の事業規模が急激に拡大してきたことを踏まえると、それに見合った安全管理部の人員体制の拡充は行われていないと言わざるを得ない。

安全管理部の人員拡充の必要性については、小林化工においても強くは認識されておらず、2018 年の中期経営計画において、安全管理部については、2018 年度の人員 11 名に対し、2019 年度及び 2020 年度に 12 名に 1 名増員するという計画にとどまっている。

また、2010 年 4 月に「安全管理部」という部組織になったにもかかわらず、2014 年 3 月までは部長不在の部であり、同年 4 月以降も、安全管理部長の職は設けられたものの、歴代の安全管理部長は、現在に至るまで、信頼性保証本部長や他部署の部長との兼務であり、専属の部長は置かれていない。現任の安全管理部長も、品質保証責任者（GQP）兼信頼性保証本部長を務める傍ら、安全管理部長を兼務している状況にある。

さらに、製造販売業のいわゆる三役の一角を占める安全管理責任者についても、必ずしも GVP 業務の責任者として、同業務に精通した人材が充てられているとは言い難い状況にある。

現在の安全管理責任者は、2017 年 4 月から安全管理責任者を務めているが、前任者が同年 3 月に突然退職することとなったことに伴い、安全管理責任者に就任した。現在の安全

---

<sup>137</sup> 安全管理部の組織の変遷を概観すると、研究開発本部学術情報室を前身として、2004 年 9 月に開発管理本部管理部安全管理室が設置され、2010 年 4 月に信頼性保証本部安全管理部となっている。

管理責任者は、入社以来、一貫して添付文書の作成及び改訂の業務に従事しており、安全管理責任者に就任するまで、安全管理情報の収集等を含め GVP 業務全般についての経験があるわけではなかった。また、安全管理責任者は、安全管理部において課長職にあった者であり、製造販売業の三役のうち総括製造販売責任者が専務執行役員で研究開発本部長を務め、品質保証責任者が執行役員で信頼性保証本部長を務めていることと比較すると、アンバランスであることは否めない。

実際、イトラコナゾール錠 50mg のロット番号 T0EG08 については、立て続けに副作用情報がもたらされたが、上記第 3 の 4 記載のとおり、安全管理責任者が適時に適切な対応を取ったとは言い難く、安全管理責任者として、いまだ課題を抱えている状況にあると考えられる。

今般発覚した多数の承認書と製造実態の齟齬についても、製販三役連携会議や信頼性保証本部会議の場を含め、安全管理責任者やその他の安全管理部員には情報共有されていなかった。「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に関する手順書」によれば、品質保証責任者は、品質情報を得たとき、安全確保措置に関する情報等、必要と思われる情報を安全管理責任者にも連絡することとされているが、承認書と実態の齟齬について、品質保証責任者から安全管理責任者への情報共有は行われていなかった。

## 2 GVP 業務とは関係しない担当業務について

GVP 省令上、安全管理統括部門は、「医薬品等の販売に係る部門その他安全確保業務の適正かつ円滑な遂行に支障を及ぼすおそれのある部門から独立していること」が求められるところ<sup>138</sup>、小林化工の安全管理統括部門である安全管理部は、GVP 業務とは関係しない業務を担当している。

すなわち、各医療機関は、それぞれの設置した薬事審議会<sup>139</sup>において、どの医薬品を取り扱うかなどを協議・決定している。当該協議・決定に際して、各医薬品メーカーは、自社の医薬品に係る種々の試験（例えば、同等性試験、溶出試験、純度試験）の結果等を資料として取りまとめて提供することを求められる<sup>140</sup>。

小林化工でも、必要な試験計画を立案して研究開発部門に試験を依頼し、その結果をとりまとめ、薬事審議会向け資料を作成しているが、当該業務は、GVP 業務ではないもの

---

<sup>138</sup> GVP 省令 4 条 1 項 3 号

<sup>139</sup> 医療機関により、薬事委員会、薬事審議委員会等、名称が異なる場合もある。

<sup>140</sup> 近年、高齢化が進んでいることもあり、錠剤やカプセル剤を飲み込めない高齢者や子どもの患者向けに、医療機関の判断で、錠剤やカプセル剤を粉砕して水や温湯に溶かして投与する方法（粉末法）や、錠剤やカプセル剤を粉末化せずそのまま温湯に溶かして投与する方法（簡易懸濁法）が多く用いられるようになってきている。そのため、近年は、薬事審議会から、こうした粉末法や簡易懸濁法を用いた場合の薬物動態に係るデータ（例えば、粉砕後の安定性試験や簡易懸濁試験の結果に係るデータ）を求められることが多くなっている。

の、安全性管理部医薬情報グループが担当している。

また、くすり相談室の電話窓口対応業務は、営業本部内にある学術部の所管とされているが、副作用関係の問合せに対応できるようにするため、安全管理部医薬情報グループも共同で同業務を担当している。その結果、安全管理部は、副作用関係の問合せに限らず、他の相談や問合せも受け付ける状況となっている。

これらの業務が、直ちに安全管理部の独立性を脅かすものとはいえなくても、前述のとおり小林化工の事業規模が急激に拡大する中、十分な人員体制の拡充が行われていない安全管理部において、GVP業務以外の業務を兼務することによって、翻ってGVP業務を必ずしも十全に行うことができない状況になっていた可能性は否定できない。

## 第 11 製販三役連携会議について

上記第 2 の 2 記載のとおり、小林化工においては、総括製造販売責任者と品質保証責任者及び安全管理責任者が相互に密接に連携することを確保するため、2005 年から、「改正薬事法に関する打合せ会議」との名称で、これら三役及び代表取締役社長に加えて製造管理者や営業本部長及び渉外事業本部長らが毎月集まり、他社を含めた回収事例、品質情報、逸脱及び安全性情報を共有し、対策を検討しており、2020 年 4 月 1 日からは、会議の名称が「製販三役連携会議」と改められ、引き続き三役及び代表取締役社長らが毎月集まり、情報共有及び対策の検討を行っている。もっとも、製販三役連携会議は、三役の連携を確保する場として機能していたとは言い難い（以下、時期の如何を問わず「**製販三役連携会議**」という。）。

製販三役連携会議の議事録を見るに、たしかに、会議においては、他社製品の回収に関する情報やクレームの発生等の品質情報、また近年に至っては逸脱に関する情報等が共有され、議論の対象となっている。

もっとも、小林化工において、GQP 及び GMP 上、最も深刻な問題であったのは、承認書と齟齬した製造が行われていることや、品質管理部において一部の試験が実施されていないこと、安定性試験における不適の結果が放置されていることなどであった。しかし、製販三役連携会議においては、これらの重篤な問題は議題として取り上げられていない。

実際、安全管理責任者は三役の一人として、会議に参加しているが、製造部門や品質管理部門における重篤な GMP 違反の存在は認識していなかった。本来、三役の一角として当然把握してしかるべき情報の共有が図られていないことからしても、製販三役連携会議は形骸化していたと言わざるを得ない。

2015 年 5 月下旬には、化血研問題が発覚し、大きく報道されるに至り、同年 11 月に公表された調査結果報告書においては、承認書と製造実態の齟齬が存在していたことが問題として指摘されていたが、この当時に開催されていた製販三役連携会議の議事録を見ても、化血研問題が議論の対象となった形跡は窺われない。かろうじて記載があるのは、2016 年 6 月 13 日付けの議事録であり、「一斉点検の結果、承認書と製造実態に相違のあるものが

22,297 品目、479 社で見つかった。厚労省が 1 社ずつ面会、行政指導（口頭注意、顛末書徴収）を行うこととなり、●●専務と●●部長 [注：原文は実名] にて対応。」との記載があるのみである。

小林化工においても承認書と製造実態に齟齬があるという事実が共有されていないのはおくとしても、通常であれば、化血研と同様の事態が小林化工で生じていないか議論されてしかるべきと思われるが、議事録を見る限り、そのような議論はなされていない。

このように、議事録を見るに、一見、製販三役連携会議においては、活発な議論がなされているようにも見えるが、そこで議論されているのは、他社の回収情報や市場からのクレーム情報等、表に出てきた問題ばかりであり、小林化工の抱えていた、より深刻な問題は、議題としては取り上げられていない。

## 第 12 戦略会議及び取締役会における議論の状況等

小林化工において、経営上の諸課題が議論され、経営方針が決定される場が戦略会議である。戦略会議には、代表取締役社長その他の取締役に加えて、各事業本部の本部長等の要職を務める執行役員らが出席している。

戦略会議は、従前は、「執行役員会議」と呼ばれていたが、2018 年 6 月から、名称を戦略会議に変更して開催されるようになっている。

戦略会議においては、小林化工の事業戦略が議論されるとともに、各本部が抱える課題についても具体的な議論が交わされている。既に一部紹介をしているが、生産本部が抱える課題についても毎回議論の対象となっており、製造現場や品質管理部の業務量が逼迫している状況が共有され、議論の対象となっている。

もともと、製販三役連携会議における議論と同様、小林化工にとって最も深刻な問題であるはずの、多岐にわたる GMP 違反の存在は、議論の俎上に上っていない。戦略会議と名称を変えて以降は、会議ごとに議事録が作成されるようになっており、当委員会も議事録の内容を精査したが、承認書と製造実態が齟齬していることを始めとする深刻な GMP 違反については議題として挙がっていない。

総括製造販売責任者は、ヒアリングにおいて、「小林化工の医薬品を自信を持って売り歩いている営業部門関係者に対して、実は承認書と製造実態が齟齬しているといった実情を明かすことはできなかった。」と述べているが、戦略会議の議論は、その言葉どおりの状況となっている。代表取締役社長は、2002 年薬事法改正に合わせた承認書の記載整備の際、承認書と齟齬する製造実態を温存する決定に関与しているが、代表取締役社長からも、承認書と製造実態が齟齬する製品がどの程度残っているのか、といった問題提起はなされていない。

取締役会の状況も同様である。

小林化工の取締役会の構成を 2010 年 4 月時点から概観すると、2010 年 4 月から 2016 年 6 月までは、現在の代表取締役社長、取締役副社長（代表取締役の配偶者）、代表取締役

社長の実父である取締役及び最高執行責任者を務める取締役の4名で構成されていた。

そして、2016年6月に最高執行責任者を務める取締役が退任して以降は、2018年9月まで、現在の代表取締役社長、取締役副社長（代表取締役の配偶者）及び代表取締役社長の実父である取締役の3名で構成されていた。

このように、過去、小林化工の取締役会は、いわゆるオーナー企業に典型的に見られる構成となっていた。取締役会では、主として、大規模な設備投資や人事異動等が審議の対象となっていたが、戦略会議で議論されているような、各本部が抱える課題や問題、特に製造現場における人員不足等の問題については、特段審議の対象とはなっていなかった。

2018年10月以降、取締役会の構成は、現在の代表取締役社長、取締役副社長（代表取締役社長の配偶者）及び社外取締役である公認会計士で構成されるようになった。代表取締役社長は、非上場会社であるとはいえ、ガバナンス強化の一環として社外の有識者を取締役として招き、社外の意見を取り入れようと考えたと述べている。もっとも、社外取締役設置後も、製造現場が抱える問題等については、審議の対象とはなっていなかった。

2020年1月、小林化工は、オリックスの連結子会社となり、取締役会の構成は、現在の代表取締役社長及び取締役副社長（代表取締役社長の配偶者）に加えて、オリックスから派遣された5名の取締役により構成されるようになったが、それ以降も、承認書と齟齬する製造が行われている実態が取締役会で共有されることはなかった。

### 第13 研究開発本部における不適切行為について

小林化工は、2021年1月20日付けで、福井県からの報告徴求に対する報告を行った後、GMP違反の再発を防止するとともに、GMP及びGQPを含めたコンプライアンス体制を刷新することを目的として、社内でタスクチームを組成する準備を開始した。そして、タスクチーム組成の支援に当たっていたオリックス関係者が、研究開発本部に所属するタスクチームメンバー候補者と面談を行う過程で、候補者の一人から、研究開発本部においても適切性に疑義のある事象が存在する旨の申告がなされた。かかる申告を受け、オリックス関係者は、申告内容を小林化工及び当委員会に共有し、小林化工が当該内容について社内調査を行うことと並行して、当委員会も事実関係の調査を開始した。その結果、承認申請の準備及び承認取得までの業務を所管している研究開発本部薬事分析部においても、不適切行為が存在することが明らかとなった。その主なものは以下のとおりである。なお、発見された事象については、小林化工において、速やかに福井県及び厚生労働省に対して報告している。

## 1 安定性試験の実施日付の改ざん

### (1) 実施日付改ざんの態様

小林化工においては、新製品の開発、承認申請及び承認申請に必要な試験・評価の実施は、研究開発本部が所管をしており、新製品の開発に関する事項は製剤開発部、承認申請に関する事項は薬事分析部が、それぞれ担当している。

承認申請に際しては、製剤の安定性試験及び生物学的同等性試験に係る試験報告書等を添付する必要がある。

安定性試験とは、医薬品の有効性及び安全性を維持するために必要な品質の安定性を評価し、医薬品の貯蔵方法及び有効期間の設定に必要な情報を得るために行う試験である。ジェネリック医薬品の場合、安定性試験としては、加速試験と長期保存試験<sup>141</sup>の 2 種類の試験を行い、医薬品の安定性を担保している。

そのうち、加速試験とは、医薬品の化学的変化又は物理的変化を促進する保存条件の下で試験を行い、流通期間中の品質の安定性を短期間で推定する試験をいう。通常、3 ロット分の製剤を、40℃ (±1℃) かつ湿度 75% (±5%) の環境下におき、試験開始時点のもの、1 か月保存したもの、3 か月保存したものと及び 6 か月保存したものについて、それぞれ試験を実施することとされており、当該試験の結果をもって通常 3 年間の安定性が推測できるものとされている。試験の内容は、含量試験、純度試験、溶出性試験、確認試験等である。

今般、小林化工において、加速試験の実施時期をバックデートした資料が作成され、承認申請書に添付される例があったことが確認された。

上記のとおり、加速試験を実施するには、最低でも 6 か月の期間が必要であるが、小林化工においては、製品の開発が遅れ、承認申請を行う予定時期まで 6 か月間も残っていない場合、6 か月目の試験については、申請に間に合うように 6 か月の経過前に製剤を取り出した上で試験を行い、他方で、申請書に添付する資料においては、開始時、1 か月目、3 か月目及び 6 か月目のそれぞれの試験日をバックデートさせ、承認申請に間に合う時期に試験を行ったように装っていた。

また、試験開始から承認申請の予定時期までに 6 か月以上あるものの、6 か月が経過した後試験を開始したのでは承認申請までに試験を完了することが難しいと判断された場合に、6 か月よりも 1 週間ないし 10 日程度早めに製剤を取り出して試験を開始し、記録上

---

<sup>141</sup> 長期保存試験の結果については、加速試験により 3 年以上の安定性が推定されない製剤及び先発品にない剤形を追加する製剤については、申請時点で少なくとも 12 か月分の試験結果の提出が必要である。他方、それ以外の場合には、申請時点での試験結果の提出は必要ではなく、審査の過程で PMDA から提出を求められた場合に提出すれば良いとされている。



は6か月以上保存した後に試験を実施したように装ったという事例もあった<sup>142</sup>。

さらに、先発品にない剤形を追加して申請する場合には、加速試験に加えて苛酷試験及び12か月間の長期保存試験を実施する必要がある。しかし、小林化工においては、12か月目に長期保存試験を実施すると承認申請に間に合わないことから、本来12か月経過後に製剤を取り出し試験を実施すべきところを12か月よりも1週間程度早めに製剤を取り出して試験を実施し、記録上は12か月経過後に実施したように装ったという事例もあった。

加えて、薬事分析部において実施することとされている分析法バリデーション（試験で用いられる分析法が目的に適っていることを確認するためのバリデーション）が完了するのが遅れたために、その完了を待たずに加速試験を開始する一方で、加速試験の開始後に当該試験に用いるための分析法のバリデーションが完了することは矛盾となるため、当該完了日を加速試験の開始時よりも前にバックデートし、改ざんした例もあった。もっとも、分析法それ自体は、製剤開発部が開発した製剤を薬事分析部に引き継ぐ前の段階において、製剤開発部において検討を完了した上で、それを薬事分析部に引き継いでおり、バリデーションという形はとられていないものの、分析法そのものは確立されていたものと考えられる。実際、分析法バリデーションの前後で分析法は変更されていない。

## (2) 実施日付改ざんの原因・背景等

加速試験の日付の改ざんが行われた理由は、他のジェネリック医薬品の製造販売業者よりも承認申請が遅れてしまうことを回避することにあつた。

第1の2の(1)のとおり、有望なジェネリック医薬品については、多数の製造販売業者が参入を目指す場合が多く、先発品の再審査期間の満了時期及び特許権の存続期間の満了時期を勘案の上、最も早く承認を得られるタイミングを見計らって、多数の製造販売業者が一斉に承認申請を行う。承認申請の遅れは、他の製造販売業者に市場シェアを奪われることを意味しており、予定どおりに承認申請を行わなければならないとのプレッシャーは、薬事分析部に重くのしかかっていたことが窺われる。

承認申請時期に遅れてはならないとのプレッシャーがありながら、承認申請を行う予定時期に間に合うように安定性試験を実施できない事態が生じていた背景には、製造現場が逼迫しており、安定性試験用の製剤の製造が後回しにされていたという事情が存在した。2014年に研究開発本部が所管する製剤技術総合研究所が設立され、同研究所において安定試験用製剤の製造を行うことが可能になって以降も、PTP包装を行う設備は整っておらず、安定試験用製剤のうち包装品については、供給が遅れる事態が発生していた。

---

<sup>142</sup> なお、いずれの類型においても、小林化工内部においては、申請後も安定性試験を継続し、実際に6か月経過した製剤に対して試験を行い、品質に問題のないことを確認している。また、任意に長期保存試験も36か月目まで実施し、これらの結果についても問題のないものであったことが確認されている。さらに、小林化工においては、承認申請に必要なない苛酷試験（流通期間中に起りうる極端な条件下における品質の変化を予知するために実施する試験）も任意に実施している。

もつとも、2016年3月に、製剤技術総合研究所にPTP包装を実施できる機械を設置してからは、安定性試験用の製剤の供給が遅れることはなくなり、実際、2016年8月の承認申請よりも後に申請がなされた製品においては、安定性試験の実施日付けの改ざりはなされていない。

## 2 GCP 省令で要求されている書類の不作成及び監査の不実施等

生物学的同等性試験は、ジェネリック医薬品が先発医薬品と治療学的な同等性を有することを保証するために行う試験であり、溶出性試験を実施するほか、健康成人を被験者とした治験<sup>143</sup>を実施することにより確認をする。

治験を実施するに際しては、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下「**GCP 省令**」又は「**GCP**」という。）に従うことが求められている<sup>144</sup>。

GCP 省令及びそのガイダンス<sup>145</sup>によれば、治験を実施するに際しては、治験実施計画書を作成する必要がある<sup>146</sup>。治験実施計画書には、治験依頼者（製薬企業等）の名称等、治験を実施する医療機関（実施医療機関）や治験責任医師の名称・氏名等、治験の目的、被験薬の概要、治験の方法、被験者の選定に関する事項等が記載される。

治験を実施する医療機関は、治験を行うことの適否等の治験に関する事項の審議を行うため、治験審査委員会を設置しなければならないが、当該委員会の委員には、当該医療機関と利害関係を有しない者を含めるといった要件が設けられている<sup>147</sup>。

治験依頼者は、治験が治験実施計画書やGCP省令を遵守して実施されていること、及び治験責任医師等から報告された治験データ等が正確かつ完全に検証可能であること等を確認するため、治験実施医療機関に対する実地でのモニタリングを実施し、その結果を記載したモニタリング報告書を作成することが求められている<sup>148</sup>。

さらに、治験依頼者は、監査に関する計画書や手順書を作成の上、監査を担当する者をして、これに従って、治験依頼者や治験実施医療機関等に対する監査を実施させ、監査で確認した事項を記録した監査報告書及び監査が実施されたことを証明する監査証明書を作

---

<sup>143</sup> 「治験」とは、医薬品、医療機器、再生医療等製品の承認申請に添付する資料として、薬物、機械器具等、加工細胞等を実際に使うとどのような効果や副作用があるかを臨床試験で確かめ、そのデータを集めることをいう。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0001.html>

<sup>144</sup> 薬機法 14 条 3 項、同法施行規則 43 条参照

<sup>145</sup> 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて（2012年12月28日付け薬食審査発 1228 第7号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）（以下「**GCP ガイダンス**」という。）

<sup>146</sup> GCP 省令 7 条

<sup>147</sup> GCP 省令 27 条、28 条

<sup>148</sup> GCP 省令 21 条、22 条、GCP ガイダンス 21 条 1 項 1

成させることが求められている<sup>149</sup>。

もっとも、小林化工においては、GCP 省令上作成が求められている書類のうち、承認申請の際に PMDA へ提出することが求められていない書類については作成を怠ることが頻発していた。例えば治験実施医療機関に対するモニタリングそれ自体は実施されていたものの<sup>150</sup>、モニタリング報告書は、承認申請の際に提出することが求められていなかったことから、多くの場合作成されていなかった<sup>151</sup> <sup>152</sup>。2018 年頃からは、GCP 省令で要求される書類を随時作成するようにはなっているものの、いまだに全ての製品について GCP 省令上要求される書類を作成するようにはなっていない。薬事分析部関係者は、その原因として、業務が多忙を極めており、書類作成まで手が回らないことを挙げている。

そして、PMDA は、ジェネリック医薬品に関しては、年間 10 品目程度の製品を対象に、GCP 実地調査を行っており、その際には、GCP 省令で作成が求められている資料全てが調査の対象となる。そのため、小林化工においては、PMDA の実地調査の対象となる製品が決まると、GCP 省令で作成が求められている書類を後付けで作成することが頻発していた。

このように GCP 省令で要求されている書類を作成しないようになったのは、2011 年 1 月 26 日付けの PMDA の通知<sup>153</sup>がきっかけである。当該通知が適用される 2011 年 2 月 1 日より前は、承認申請に際して、GCP 省令上作成が求められる書面を全て PMDA に提出することが求められており、その当時は、小林化工においても、GCP 省令において作成が求められている書類が作成されていた。しかし、2011 年 2 月 1 日以降、PMDA の通知により、承認申請時に PMDA に指定される一部の書類のみを提出する運用となり、次第に PMDA から提出を求められない書類については作成されなくなった。

後付けで作成されていた書類の多くは、その内容自体は虚偽が含まれていないものがほとんどであるが<sup>154</sup>、一部、虚偽の内容の書類が作成されていた。その一例は、監査証明書である。

GCP 省令 23 条 1 項は、「治験依頼者は、監査に関する計画書及び業務に関する手順書を

---

<sup>149</sup> GCP 省令 23 条

<sup>150</sup> 小林化工では、出張に際して詳細な出張報告を提出させているが、モニタリングのための出張後に作成、提出された出張報告には、モニタリングの状況が詳細に記載されており、本来のモニタリング報告書と内容面で遜色はないと考えられる。

<sup>151</sup> ただし、GCP 省令上、治験に際して医療機関とやりとりを行うに当たっては、治験実施計画書、医療機関との契約書、治験薬を医療機関に交付する際の交付・受領に係る書類等の作成が必要となるが、これらの、医療機関との間で取り交わすことが求められている書類については作成されていた。

<sup>152</sup> 小林化工は、抗がん剤など、一部の製品については、治験を CRO (Contract Research Organization) に委託しており、それらについては、適切に書類等が作成されているものと思われる。CRO は、医薬品の治験に関わる業務を受託する業者の総称である。

<sup>153</sup> 「医療用後発医薬品の承認審査資料適合性調査に係る資料提出方法等について」薬機発第 0126069 号

<sup>154</sup> 例えば、モニタリング報告書については、モニタリング報告書を作成するために必要な情報が網羅された出張報告が既に存在するため、これに基づき正しい内容の報告書を作成することができた。

作成し、当該計画書及び手順書に従って監査を実施しなければならない。」と定めている。これを受けて、小林化工は、SOP（「自主監査グループ 標準業務手順書」）において、「監査担当者は・・・監査に関する計画書を作成し、当該計画書に従って監査を実施する。」と定めており、治験を実施する医療機関及び小林化工の研究開発部門を対象に監査を行うこととされている。また、GCP 省令 23 条 2 項は、「監査に従事する者は、監査に係る医薬品の開発に係る部門及びモニタリングを担当する部門に属してはならない。」としており、小林化工においては、信頼性保証本部に所属する者が、「臨床試験自主監査実施責任者」に指名されていた。そして、GCP 省令 23 条 3 項に基づき、監査担当者は、監査を実施した場合には、「監査で確認した事項を記録した監査報告書及び監査が実施されたことを証明する監査証明書を作成し、これを治験依頼者に提出」しなければならないとされている。

しかし、小林化工においては、医療機関に対し初めて治験を依頼する場合には実際に監査を行っていたものの、その後は、監査が行われていないことが多く<sup>155</sup>、また研究開発部門を対象とする監査も多くの場合、行われていなかった。

そして、監査を行っていない製品が PMDA の GCP 実地調査の対象となる場合には、当該製品について、監査証明書を整える必要が出てくる。その場合には、研究開発本部薬事分析部の担当者が、監査証明書等の書類を臨床試験自主監査実施責任者に渡し、署名押印を求めていた。上記臨床試験自主監査実施責任者経験者は、ヒアリングにおいて、「実際には監査を実施していなかったが、前任者の時代から形だけの署名・押印をしていたと聞いており、深く考えずに署名・押印をしていた。」などと述べている。

なお、2018 年 4 月に、それまで活動実態のなかった薬事分析部臨床開発グループにグループ長が置かれると、自発的に、GCP に関する SOP の整備、刷新を始めとして GCP 遵守強化の取組が行われるようになり、2019 年には、一部の製品について実施医療機関及び研究開発部門に対する監査が実施された。

そのほか、「自主監査グループ 標準業務手順書」3.1 項は、治験実施依頼、治験継続、治験総括報告書の適否や妥当性を判定するために社内治験審査委員会を設置することとしている。しかし、当該委員会は、従前から、審査に必要な 5 名の委員が出席することなく実施され、近年は、開催されること自体がなくなっていた。社内治験審査委員会の設置は、製造販売事業者に対し GCP 省令で要求されている事項ではなく、その意味では、法令に違反するものではなく SOP 違反にとどまるが、総括製造販売責任者は、そもそも小林化工の SOP が、小林化工の「身の丈」に合わない重厚なものであったと述べている<sup>156</sup>。

そして、PMDA の実地調査又は書面適合性調査が行われる際には、調査対象となった製品について、社内治験審査委員会が開催されたように装った議事録等が作成されていた。

---

<sup>155</sup> 初回の監査の後も、実施医療機関に対する GCP 実地調査の事前打合せなどの際に、監査担当者が実施医療機関に赴くことはあった。

<sup>156</sup> 現在、小林化工においては、SOP の見直しを検討している。

### 3 治験薬の製造場所の齟齬

調査の結果、一部の治験薬が研究開発本部が所管する製剤技術総合研究所内の設備で製造されているにもかかわらず、承認申請書上は矢地事業所又は清間事業所で製造されている旨記載されていることが判明した<sup>157</sup>。

治験薬を製造するに際しては、治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（薬食発第0709002号。「**治験薬 GMP**」と呼ばれる。）に従って製造が行われる必要がある。治験薬 GMP で要求されている事項は、GMP とほぼ同様であり、小林化工においては、矢地第一工場において、治験薬を製造することとしていた。

もっとも、矢地第一工場の生産スケジュールは逼迫しており、治験薬を製造する余裕がない場合が少なくなく、実際には、製剤技術総合研究所内の製造設備で治験薬が製造されることも往々にしてあった。

製剤技術総合研究所で治験薬を製造する場合も、基本的には治験薬 GMP に従った製造が行われていたが、浮遊性微粒子のモニタリングや落下菌の試験を実施できていないなど、清浄度管理について治験薬 GMP に従った管理ができていなかった。

治験薬の製造場所を製剤技術総合研究所であると記載した場合、PMDA から、その製造設備が、治験薬 GMP の要求水準を満たしていないとの指摘がなされるおそれがあった。そのため、実際には治験薬を製剤技術総合研究所の製造設備で製造しているにもかかわらず、承認申請書上は、矢地事業所又は清間事業所で製造されている旨の記載がなされていた。

なお、小林化工において、再度浮遊性微粒子を確認したところ、建屋の据付時の確認結果と差はなく、空調設備の記録にも逸脱は発見されていないとのことであり、清浄度は担保されていると考えられる。

### 4 安定性試験用の製剤と治験用の製剤の製法齟齬

2019年2月に承認申請がなされたセレコキシブ錠について、承認書記載の製造方法とは異なる方法で製造された製剤で安定性試験が実施された事実が判明した。

セレコキシブ錠については、試験用の製剤の製造方法の決定が遅れ、安定性試験の直前になって製造方法が決定され、安定性試験用の製剤が製造され、安定性試験が開始されたものの、治験薬については、In Vitro 試験<sup>158</sup>において溶出挙動が先発薬と合致しないことが判明し、製剤技術総合研究所と研究開発本部において製造方法を見直し、製造方法を見直した後の治験薬で治験が実施された。承認申請に際しては治験薬と同様の製造方法が記載

<sup>157</sup> 過去5年間に承認申請した36品目中23品目の治験薬が製剤技術総合研究所で製造されたにもかかわらず、矢地事業所又は清間事業所で製造されたとされていた。

<sup>158</sup> 試験管を用いて実施する試験。

され、その結果として、安定性試験は、承認書記載の方法とは異なる方法で製造された製剤で実施されることとなった<sup>159</sup>。

## 5 不適切な試験データの提出

さらに、小林化工は、2017年8月から9月にかけて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課（以下「**審査管理課**」という。）から、軽微変更届を行ったアトルバスタチン錠につき、10倍を超えるスケールアップ（小スケールから中スケールへとスケールアップし、さらに中スケールから大スケールにスケールアップすることにより、結果的に10倍以上のスケールアップをすること）の妥当性について照会を受け、小スケール、中スケール及び大スケールのそれぞれについて溶出挙動を比較したデータを提出することとなった。そして、それぞれのスケールにつき、12ベッセル分の溶出データを提出することとしたが、中スケールの溶出挙動について本来提出すべきロットの溶出データが6ベッセル分しかなかったため、大スケールのロットを含む別のロットのデータ6ベッセル分を加えて、本来提出すべきロットの溶出挙動データ12ベッセル分として厚生労働省に提出した。また、大スケールについても、中スケールのロットを含む別のロットのデータを提出していた。

具体的な状況は以下のとおりである。

規格	報告書記載のロット	実際に使用したロット	
中スケール 5mg	中スケール 5mg T6KT09 12 ベッセル	中スケール 5mg T6KT09 6 ベッセル	大スケール 5mg T7KT03 6 ベッセル
中スケール 10mg	中スケール 10mg T6KU12 12 ベッセル	中スケール 10mg T6KU12 6 ベッセル	中スケール 10mg T6KU13 6 ベッセル
大スケール 5mg	大スケール 5mg T7KT03 12 ベッセル	中スケール 5mg T6KT10 6 ベッセル	大スケール 5mg T7KT04 6 ベッセル
大スケール 10mg	大スケール 10mg T7KU01 12 ベッセル	中スケール 10mg T6KU14 6 ベッセル	中スケール 5mg T6KT11 6 ベッセル

審査管理課の照会の主眼は、中スケールと大スケールの溶出挙動の比較を行う点にあった。しかし、中スケール 5mg と大スケール 5mg の欄を比較すると分かるとおり、両者ともに中スケールのロットと大スケールのロットを一つずつ含んでいる。また、中スケール 10mg と大スケール 10mg は、いずれも中スケールのロットで試験が実施されている。このような試験では、中スケールと大スケールの溶出挙動の比較ができないことは明らかであ

<sup>159</sup> なお、承認取得後に品質管理部において実施されている安定性試験は、承認書記載の方法で製造された製剤を用いて行われており、試験結果は合格であった。

り、明らかに不適切な試験である。さらに、大スケール 10mg は、中スケール 10mg と中スケール 5mg のロットを含んでいる。10mg と 5mg では溶出挙動が異なることから、これらを合わせたデータでは 10mg の溶出挙動を正確に示すことができないことは明らかであり、大スケール 10mg の試験はこの点においても、不適切な試験である。

## 6 試験データの破棄

小林化工においては、2018 年 1 月に薬事分析試験における再試験の手順を定めた SOP を作成、施行しているが、それ以前には再試験を実施する手順が定められていなかった。そして、SOP 施行前には、試験で規格外の結果が出て、試験室エラーであると判断された場合、再試験を実施し、規格外の試験結果は廃棄した上で、再試験の結果のみを記録に残していた。なお、SOP 施行後は、SOP に従った取扱いがなされている。

当委員会において調査したところ、再試験を実施した事例の中には、最初の試験で規格内に収まっているにもかかわらず、期待された数値から外れているといった理由で再試験されている例もあった。

これは、小林化工における製剤開発の問題を端的に示す事象である。

本来、製剤開発に当たっては、その後の実製造が問題なく実施されるよう、問題が生じた場合にはそれを改善して製品の問題を潰していく作業が必要となる。規格内に収まっているものの期待された数値と異なる数値が出た場合には、その原因を遡って追求していく必要がある。また、そもそも試験結果にばらつきが生じることは当然のことであり、承認申請に当たっては、ばらつきが出たことを前提として規格値の幅を設定する必要がある。また、製造部門に引き継ぐ際には、ばらつきが出ることも含めて十分な技術的引継ぎを行う必要がある。

小林化工が行っていたように、一見「美しい」試験結果を並べれば、承認審査はスムーズに進むことが期待できるが、他方で、それを前提に規格値が設定されるため、承認書で設定される規格値の幅はおのずから狭いものとなってくる。

実製造に移行した際には、当然のことながら、この狭い規格値の幅を逸脱する製品が生まれることとなる。小林化工においては、実製造に移行する過程で生じた規格逸脱を解消する過程で承認書と齟齬する製造が行われるに至っているが、そもそも、製剤開発の段階で、「美しい」試験結果を揃えることに執着していたことが、その引き金となったものと考えられる。

## 7 その他の不適切行為について

GCP 省令 4 条 2 項は、「治験の依頼をしようとする者は、医師、歯科医師、薬剤師その他の治験の依頼及び管理に係る業務を行うことにつき必要な専門的知識を有する者を確保しなければならない。」と定めており、小林化工では、産業医が専門的知識を有する者とし

て確保されていた。

薬事分析部関係者によれば、実際に産業医から助言を受けていたとのことであるが、治験の実施ごとに委嘱をしてはおらず、事後的に委嘱状を交付していた。

また、小林化工の SOP 上、治験薬は治験薬保管庫で保管することとされているが、治験薬保管庫が狭隘であるといった理由から、分析室内で保管されていた<sup>160</sup>。

## 8 研究開発部幹部層等の認識

上記で紹介した研究開発部における不適切行為については、薬事分析部の一部の管理職従業員も把握していた。

また、研究開発部における不適切行為の存在については、代表取締役社長を始めとする経営陣には共有されていなかったが、研究開発本部長を務める総括製造販売責任者は、部下従業員から、安定性試験を予定どおり終えることができないといった報告を受け、安定性試験の日付をバックデートさせることを了承していた。

総括製造販売責任者は、ヒアリングにおいて、「共同開発先との関係を考えると、安定性試験が終了しないので一番早い承認申請を諦めるという選択肢はとり得なかった。」と述べている。

## III 原因・背景の分析及び再生のための提言

### 第1 原因・背景

#### 1 なぜ混入事故は発生したのか

小林化工において多数の GMP 違反が生じた原因・背景を説明するに当たって、まず取り上げるべきなのは、「なぜ混入事故が発生したのか。」という問いであると思われる。小林化工が製造販売する医薬品に全幅の信頼を置いていた患者の生命が、その医薬品のせいで失われるという、受け入れ難い事故が発生するに至っており、小林化工としても、まず説明責任を尽くさなければならない問題だからである。

調査を開始した当委員会にとって、「水虫薬に睡眠剤が混入した」という事実は俄に信じ難いものであった。当初の記者会見において、代表取締役社長は、「ヒューマンエラー」が原因であると説明し、強い批判を浴びたが、人間が過ちを起こす存在であることは当然であるとしても、医薬品の製造プロセスは、過ちを起こす人間の存在を前提としてもなお、安全な医薬品を提供する仕組みを整えているはずだからである。

---

<sup>160</sup> 分析室内は空調管理されており、保管環境に問題があったわけではないが、無施錠であり、治験薬のすり替え等のリスクは存在する環境であった。



調査開始後、程なくして、本来行われるべき秤量時のダブルチェックが実施されていなかったことが明らかとなったが、それでも、「なぜ混入事故が発生したのか。」という当初の疑問が解消することはなかった。ダブルチェックが実施されていなかったことは、それ自体不適切なことであり、仮にダブルチェックが実施されていれば、本件事故を防ぐことができた可能性が高いことはそのとおりであるが、そもそも、ダブルチェックがなかったとしても、医薬品の製造に従事する作業者が睡眠剤と原薬を取り違えるということは、「あり得ないこと」だからである。

もっとも、調査を進めるにつれ、その疑問は氷解していくことになった。

医薬品製造において、製造に従事する作業者は、製造工程の一要素として捉えられる。作業者が安全性が確立された作業手順に厳格に従い、確実に作業を実施することは、安全な医薬品を製造する上で不可欠の要件となる。

しかし、調査の結果明らかとなったのは、小林化工においては、作業者が手順に従って確実な作業を行うという基本的な所作が徹底されていないということであった。

まず、そもそもの問題として、小林化工においては、作業者が従うべき作業手順が管理されていないに等しい状態にあった。

小林化工においては、多数の製品において承認書と齟齬した製造が行われていた上、日々の製造作業はGMP管理されていない現場フロー等に基づいて行われており、正規の文書である製造指図・記録書は、形骸化していた。他方、製造実態を反映しているはずの現場フローについても、明確な記載ルールは存在しておらず、当委員会が確認した範囲でも、製造記録がほとんど記載されていない現場フローも存在していた。

製造指図・記録書やログブック等、作業の過程でその都度作成されなければならない文書は、後でまとめて作成され、あるいはGMP適合性調査の際に慌てて後付けで作成されていた。

また、製造過程において逸脱が発生したとしても、逸脱処理の手順に従った対応がなされることは、ほとんどなかった。近年に至り、サイトQA創設に伴って、逸脱処理の件数は増加しているが、他製剤の混入といった重篤な逸脱は、逸脱処理に上げられることはなく、現場において正規の手続きを経ずに処理されていた。

本来であれば、医薬品製造に携わる作業者は、製造指図に厳格に従って製造を行うことを叩き込まれる。作業を開始する都度、行うべき作業を指図書で確認し、自らが行っている作業が指図書と整合しているか、その都度確認を行うことが徹底されている。記録の同時性についても同様であり、作業の都度、製造記録を付けるのはもちろんのこと、ログブックや衛生確認記録についてもリアルタイムでの記載を行うことが徹底される。

このように、手順に従って一つ一つ確実に作業を進めることが徹底されているというのが、医薬品製造に従事する作業者の本来の姿である。

しかし、そもそも小林化工においては、作業者が従うべき作業手順が管理されていない状態であり、また逸脱処理を始めとする手順が無視されている状況にあった。

このような状況では、「手順に従って一つ一つ確実に作業を進める」という意識が作業者

に根付かないのは必然と言うほかない。

水虫薬と睡眠剤の取り違えは、それ自体を表面的に見れば、「ヒューマンエラー」と評価できるかもしれない。しかし、取違えが起きた原因を考えるならば、それは決して「ヒューマンエラー」と評価すべきものではない。承認書と齟齬した製造が放置され、また手順が管理されていない状態が放置されていたが故に発生した事故と評価するのが相当である。

## 2 なぜ混入は見逃されてしまったのか

本件事故との関係では、品質管理部が実施した製品試験で異常が検知されていながら、それが見過ごされている点にも言及しなければならない。

例えば、定量試験では、初回試験においてバルク品で規格値を逸脱する結果が出ているが、初期調査及び再試験では、SOP と齟齬する方法による試験が行われ、規格を充足するとして合格との判断が下されている。

また、定量試験の液体クロマトグラフィー試験においては、クロマトグラムに異常なピークが検出されており、初期調査及び再試験を実施した試験者は、試験実施責任者に対して問題意識を伝えているが、試験実施責任者は問題なしとの判断を下し、それ以上の確認作業を指示していない。

試験実施責任者が問題なしとの判断を下した理由は、①ピークが小さいため、試験器具由来のものであり、異物が入っていても微量であると思われた、②定量試験測定結果の解析パラメーターに照らすと、作業者の指摘したピークは、ピークではないと判断できる程度のものであったというものであったが、この判断は、試験業務に従事する者として、本来あってはならない判断であった。

また、溶出試験においても、従前の製品ロットとは明らかに異なる傾向が検出されているが、これも見逃されている。

以上の経緯からすると、品質管理部は、その本来の役割を全く果たせていなかったと言わざるを得ないが、これは、試験者や試験実施責任者個人の資質の問題というわけではない。

品質管理部では、試験で規格外の結果が出たとしても、製造工程に間違いはないとの前提の元に、試験室エラーであるとの結論に誘導することが常態化しており、製造部門が製造した製品を、客観的かつ科学的に分析し、その品質を確認するという姿勢が欠けている状態にあった。

これは、一時的な傾向などではなく、品質管理部を長年にわたって支配していた考え方であった。試験者の中には、品質管理部に配属された直後は、このような品質管理部のあり方に疑問を抱く者もいたが、程なくして違和感を感じなくなっている。

また、製品をスケジュールどおりに出荷しなければならないとのプレッシャーは、品質管理部にも重くのしかかっており、ロットアウトを招くことは品質管理部関係者にとって

も避けなければならない事態として受け止められていた。

このように、品質管理部が本来の機能を果たせていない状況にあったことに鑑みれば、製品試験で複数の異常が検知されていたながら、これが見過ごされたのも半ば必然の結果とも思われる。

言うまでもないことであるが、混入が見過ごされたのも「ヒューマンエラー」ではない。品質管理部が機能不全に陥ったまま放置されていたが故に生じた当然の帰結と言うべきである。

### 3 小林化工経営陣の判断の誤り及び製薬企業経営者としての自覚の欠如

上記のとおり、本件事故が発生したのは、決して「ヒューマンエラー」などではない。代表取締役社長及び総括製造販売責任者を中心とする小林化工の経営陣<sup>161</sup>が、製造現場において承認書と齟齬した製造がなされ、手順が管理されていない状態にあることを認識しつつ、それを解消するために直ちに抜本的な措置を講じることなく、放置していたことが根本的な原因と言うべきである。また、混入が見逃されたのも、小林化工の経営陣が、品質管理部が機能不全に陥っているのを放置していたことが根本的な原因と言うべきである。

冒頭でも紹介したとおり、日本の製薬業界における GMP 遵守に対する意識は、1990 年代半ばから次第に高まってきており、2002 年の薬事法改正により、製造販売業という概念が導入されたことに伴って、製薬企業に対しては、GMP を遵守した医薬品を製造する体制を確保することが強く求められるようになった。

承認書の記載整備は、それまでの製造のあり方を見直し、強化された GMP を遵守した製造体制を構築するための大きなチャンスであった。製造のあり方を見直すにはそれ相応の時間がかかるが、2002 年改正薬事法は、施行までに 3 年の期間が設けられた上、承認書の記載整備は、それからさらに最大 5 年の間に行う機会が与えられており、多くの製薬企業においては、その期間中に製造実態を承認書に反映させるための手当を行い、新しい時代を迎える準備を整えている。

しかし、小林化工経営陣の判断は異なっていた。

当時総括製造販売責任者を務めていた現在の代表取締役社長を中心とした経営陣において、相当数の製品について、製造実態に即した記載整備を行わず、事後的に承認整理や一変申請を行ったり、製造実態を承認書に合わせていくことで、段階的に齟齬を解消することを決定している。言うまでもないことであるが、「承認整理を行うことを決定した。」とは、すなわち、承認整理されるまでは、承認書と齟齬する方法で製造された医薬品を市場に出荷し続けることを意味する。現在の代表取締役社長を始めとして、当時の経営陣の間では、一年間に承認整理できる製品の数には限界があると認識されており、承認整理には

---

<sup>161</sup> なお、ここで言う「経営陣」とは、取締役に限られるものではなく、執行役員も含む。総括製造販売責任者や品質保証責任者（GQP）、生産本部長は執行役員である。

相当の年月がかかることが見込まれていた。

代表取締役社長は、ヒアリングにおいて、「承認整理することを決めた製品については、既に終わった問題という感覚が強かった。」などと述べているが、決して問題が終わっているわけでないことは自明のことである。

齟齬を解消する製品について承認整理するという判断は、結局のところ、問題の解決を先送りし、違反状態を一定期間放置するという判断にほかならない。

また、「事後的に承認整理や一変申請を行ったり、製造実態を承認書に合わせていく。」というのも、同様であり、相当期間は、承認書と齟齬した製造を続けることを意味する。

結局のところ、当時の経営陣の判断は、承認書と齟齬した製造実態を隠蔽し、当面温存するとの決定をしたものとの評価を免れない。これは品質保証された製品を市場に提供し、患者の安全に資するという薬事法改正の趣旨と精神に相反するものである。

また、「事後的に承認整理や一変申請を行ったり、製造実態を承認書に合わせていく」ことを決定したと言っても、実際には、一変申請等は進んでいない。検討を担当した研究開発本部においては、新製品の開発に追われるなどしており、一変申請等の検討が後回しになっている状況にあった。

本来であれば、新製品の開発よりも先に、齟齬を徹底的に解消することを優先すべきであり、そこに人的リソースを投入すべきであるが、齟齬解消のための人的リソースは確保されていない。2016年4月からは、生産管理部ないし生産技術部において一変申請等に向けた技術的検討を行う体制がとられたが、リソース不足は解消しておらず、検討は遅々として進んでいない。

検討が進んでいない背景には、製造現場が逼迫していたという事情も存在する。一変申請等を行うためには、バリデーションを実施して製造プロセスにおける品質を確保することが必要であるが、製造現場において一変申請のためのバリデーションを行う余裕はほとんどない状態にあった。

このように記載整備の際に把握された承認書と製造実態の齟齬解消が遅々として進まない中、開発段階から実生産にスケールアップをする過程で承認書と製造実態が齟齬する状態は継続して生じており、承認書と齟齬する製造は、収束に向かうどころか拡大をしいった側面すらある。

他方、小林化工は、2000年代半ばから、生産量を急拡大させている。これは、一見すると、ジェネリック医薬品の普及という日本政府の目標と軌を一にするものではあるが、当時、小林化工においては、多数の製品について承認書と齟齬した製造が行われている状況にあったことを踏まえると、これは、違法状態の是正を後回しにし、ひたすら生産の拡大に邁進し、その結果として更に違法状態を拡大させたものと評価せざるを得ず、代表取締役社長を始めとする当時の経営陣の判断は、製薬企業として無自覚・無責任と言わざるを得ない。

その後も、違法状態を是正する契機は訪れたが、小林化工はその機会も逃している。

化血研問題後の一斉点検に際しては、承認書と齟齬する製造実態が改めて明らかとなっ

たが、現在の総括製造販売責任者を始めとする研究開発本部、生産本部及び信頼性保証本部の幹部層は、齟齬を正直に報告してその是正を図るのではなく、厚生労働省に対して虚偽の報告を行い、秘密裏に齟齬の解消を行うことを決定している。

今般、矢地事業所及び清間事業所の製造部において、多岐にわたる GMP 違反が発覚するに至ったが、これは、ひとえに小林化工の経営陣が、承認書と齟齬した製造実態を隠蔽し、当面温存するとの決定をしたが故であり、その後も是正の機会があったにもかかわらず、その機会を取って見過ごしたが故であると言える。

品質管理部の抱えていた問題についても同様である。

品質管理部がその責任を果たすことのできない状態にあることは、品質保証責任者 (GQP) を始めとする一部の経営陣も認識していた。

また、品質管理部において一部の試験が不実施であったり、安定性試験における不適の結果が放置されているといった実情にあることも、一部の経営陣は認識していた。

しかし、品質管理部に巣くう病巣を根本的に取り除く動きはこれまで取られていない。たしかに、現在の品質保証責任者 (GQP) などは、工場の品質管理責任者を務めていた時代、折に触れて試験を省略しないように指導するなどしているが、単に試験を省略しないように指導するだけでは不十分であったことは明らかである。実際の試験現場を確認し、なぜ一部の試験が実施されていないのか、その原因・背景を追求し、解決策を検討した上で責任者に指示する必要があった。そして、指示をして終わりにするのではなく、実際に試験が実施されているか、確認・フォローアップを行うことは必須である。ここまで行って初めて「指導」をしたと言えるのであり、品質管理責任者の対応としては、極めて表面的な対応であったと評価せざるを得ない。

また、品質管理部に必要なのは、そのような表面的な指導ではなく、試験者として、本来あるべき役割を果たすということであり、試験で逸脱の結果が出た場合には、その原因を客観的かつ科学的に追究するという姿勢を取り戻すことであった。

経営陣の多くは、製造部において多岐にわたる GMP 違反が行われている事実は認識しつつも、品質管理部において GMP 違反が日常的に行われていることは明確には認識していない。しかし、品質管理部が深刻な人員不足に陥っている事実は、戦略会議等で度々問題となっている。品質管理部の人員増強のため、採用活動が行われ、人員も次第に増強されていたことは事実であるが、小林化工の経営陣が、品質管理部の現状に危惧を覚え、試験が確実に実施されているかどうか、SOP から逸脱するようなことは起きていないか、徹底した事実把握に動いた形跡は見当たらない。製造現場において多数の製品につき承認書と齟齬する製造が行われている事実を認識していたのであれば、人員不足にあえいでいる品質管理部についても同様の危惧を覚え、徹底した事実確認を行うのが、本来あるべき自然な反応であると思われる。経営陣の多くは、2018 年の福井県による無予告 GMP 調査を経て、品質管理部の問題は洗い出されたと認識していたが、あまりに他力本願的かつ無責任な態度と言わざるを得ない。

これらの例からも明らかなように、小林化工において多岐にわたる GMP 違反が行われる

に至った原因は、まず、小林化工の経営陣が違法状態の解消を先送りにし、その後もその解消に向けて真摯な取組を行ってこなかったことにある。そして、そのような長年にわたる GMP 違反の蔓延が、本件事故の発生に繋がり、また他の医薬品の原薬混入というあり得ない事象を見逃すことにも繋がったと言うべきである。

小林化工の経営陣が、製薬企業の経営者としてあるまじき対応をとったことを踏まえると、そもそも、小林化工の経営陣は、医薬品を製造販売しているという自覚が著しく欠如していたと評価せざるを得ない。

医薬品は、使い方によっては「毒」にもなる危険性を内包した存在である。その製造に際しても、安全性が証明された方法で確実に製造される必要があり、その品質が徹底的にチェックされた上で患者の元に届けられる必要がある。承認書と齟齬した製造は、すなわち安全性が証明されていない方法で製造を行うことにほかならない。また、品質管理部が本来の役割を果たしていない状態にあるということは、品質のチェックが形骸化していることを意味している。製薬企業としては、直ちに製造を中止してでも、安全性の確認・確立を行うべきであるが、小林化工経営陣は、この当然の判断をすることができなかった。

代表取締役社長を始めとして、経営陣の多くは、「安定供給責任」を負っているが故に、承認書と齟齬した製造を直ちに止めることができなかったなどと述べる。

製薬企業が安定供給責任を負っているのは、そのとおりであるが、製薬企業が負っているのは、安全な医薬品を安定供給する責任である。安定供給と GMP 遵守は車の両輪であり、どちらか一方が欠けることも許されるものではない。

2000年代半ばからの小林化工の歩みを概観すると、GMP 遵守という車輪が欠けた状態になっているにもかかわらず、急激な生産拡大により、安定供給責任を負う製品を自ら拡大させ、コントロールが不能な状態に陥っている。

小林化工の経営陣は、「安定供給責任」が「適正な品質の製品を安定的に供給する責任」であることを理解していなかったと言わざるを得ない。

「安定供給責任を負っているが故に、承認書と齟齬した製造を直ちに止めることができなかった。」という言葉は、今般発覚した事態を微塵も正当化するものとは言えない上、小林化工経営陣の製薬企業経営者としての意識が根本的なところで誤っていたことを如実に示すものである。

#### 4 製薬企業としての誤ったガバナンス

薬機法は、GQP 及び GMP 遵守という側面に着目して、製薬企業に対して特殊なガバナンス体制を敷くことを求めている。すなわち、医薬品製造販売業者は、総括製造販売責任者、品質保証責任者及び安全管理責任者という三役を中心に、GQP を遵守する体制を構築することが求められ、製造業者は、製造管理者を頂点として、GMP を遵守した製造が行われる体制を構築することが求められている。

もっとも、誤解してはならないのは、GQP 及び GMP の遵守は、これら薬機法上の役職

者のみの責任ではないという点である。

言うまでもないことであるが、会社法上、株式会社の役員は、会社が法令を遵守しつつ業務を遂行できる体制を整え、それを確実に運用する責任を負っている。仮に法令遵守に疑義が生じた場合には、直ちに実態を把握し、その是正を図る必要がある。

製薬企業において、まず遵守が求められるのは薬機法であり、製薬企業の役員は、薬機法遵守のための体制整備及びその運用に直接的な責任を負う。もちろん、薬機法上、三役や製造管理者を頂点とした管理体制を整備する必要があるが、役員が、それら薬機法上の役職者に GQP 及び GMP 遵守のための取組を任せきりにすることは許されない。むしろ、これらの役職者がその職責を十二分に果たせるようにするための体制を整え、またこれらの役職者の活動内容を監督し、問題があれば積極的に是正することが求められている。

2019 年の薬機法改正により、「責任役員」という概念が創設されたが、これは薬機法上も役員を明らかにしたものと捉えるべきであり、薬機法改正の前から、製薬企業の役員は、薬機法遵守に自ら積極的に取り組む法的責任を負っていた。

この点で、小林化工の代表取締役は、「代表取締役就任以降は、営業活動や渉外活動に注力しており、製造現場の管理は、生産本部長を始めとする部下に任せていた。」「代表取締役社長は、GQP 及び GMP に不適切な影響を及ぼすことのないよう、一線を引いておく方が望ましいと考えており、敢えて製造現場の管理を部下に任せていた。」などと述べているが、この認識は根本的に誤りである。経営陣が GQP 及び GMP に不当な影響を与えてはならないことは言うまでもないが、無関心であることも許されない。GQP 及び GMP の遵守は、正に経営陣が正面から取り組むべき問題そのものだからである。

そして、承認書と製造実態の齟齬を徹底的に解消することは、小林化工の製品出荷が一定期間停止することを意味しており、このような会社経営に直接的な影響を与える事態に関しては代表取締役社長による決断が不可欠である。また、小林化工として、今後どのような生産体制、販売体制を目指していくのか、人員体制も含めて検討することも、代表取締役社長による経営判断が求められる事項である。このように、小林化工が違法状態から脱却し、真つ当な製薬企業として再出発するためには、代表取締役社長のイニシアチブが不可欠であったが、製造現場の抱える問題は、総括製造販売責任者を始めとする薬機法上の役職者に「丸投げ」されているに等しい状態であったと言わざるを得ない。

また、取締役副社長も同様であり、自ら総括製造販売責任者を務めた時期においてですら、医薬品製造に関わる業務は各本部長に委ねていたと述べており、自ら積極的に GQP 及び GMP 遵守のための現状の把握や体制の整備に取り組んだ形跡はない。

このように、代表取締役社長及び取締役副社長は、GMP 及び GQP 遵守のための取組を部下に任せ、自ら積極的な手立てを講じようとはしてこなかった。製薬企業の役員として「無責任」であるとの批判は免れず、このことが、小林化工において違法状態が長年継続した背景に存在することは否定できないと思われる。

他方で、GQP 組織の頂点に立つ総括製造販売責任者や GMP 組織の頂点に立つ製造管理者も、小林化工の代表取締役社長らに対して、適切な情報提供や意見具申を行っていたと

は言えない。

小林化工が抱える深刻な問題の多くは、その解決のためには、代表取締役社長らによる判断が不可欠な事項であった。そうであれば、総括製造販売責任者及び製造管理者としては、承認書と製造実態の齟齬を始めとする現場の問題を的確に代表取締役社長らに伝え、その経営判断を迫る必要があったと考えられる。

2019 年改正薬機法は、明文で、総括製造販売責任者は、品質管理や安全管理を公正かつ適正に行うために必要と認めるときは、製造販売業者に対して書面により意見具申をしなければならないとし<sup>162</sup>、また、製造管理者も、医薬品の製造の管理を公正かつ適正に行うために必要があるときは、製造業者に対して書面により意見具申をしなければならないとした<sup>163</sup>。しかし、2019 年改正薬事法の以前から、総括製造販売責任者及び製造管理者としては、GMP に準拠した適切な製造を行うために必要な場合には、躊躇することなく代表取締役社長に問題を伝え、是正のために必要な措置を講じることを求める必要があったというべきである。

## 5 GMP 不在の生産拡大

2000 年代半ば以降の小林化工が辿ってきた道を一言で表現するとすれば、「GMP 不在の生産拡大」であろう。実際、小林化工の生産量は、ジェネリック医薬品全般のシェア拡大の速度を大きく凌駕する規模で急増しているが、その一方で、2000 年代半ば以降、多くの製薬企業が力を入れて取り組んでいた GMP 遵守体制の拡充は置き去りにされていた。言葉を換えるならば、小林化工は、車輪の一つを欠いた状態で加速している状態にあった。その様子は、以下に述べる状況からも窺われる。

### (1) GQP、GVP 及び GMP 組織の形骸化

まず指摘しなければならないのは、小林化工の GQP、GVP 及び GMP 組織が形骸化していたという事実である。小林化工も、法令上要求される GQP、GVP 及び GMP 組織は一応は整備しているが、内実を伴っているとは到底言えない状態であった。

例えば、GQP の要となるはずの品質保証部門は、極めて脆弱であった。

品質保証責任者（GQP）自らが GMP 違反を黙認していたという問題をさておくとしても、製販 QA は、人員が不足しており、またその所属人員の知識、経験という側面でも十分な体制とは言い難い状況にあった。

また、サイト QA についても、長い間、その機能を全く果たしていないといって過言ではない状態が続いていた。長らく、小林化工の製造所においては、逸脱件数が年間ゼロ件

---

<sup>162</sup> 2019 年改正薬機法 17 条 3 項

<sup>163</sup> 2019 年改正薬機法 17 条 7 項



から数件という状況が続いていたが、一言で言うと「異常」であり、この事実は、逸脱が正規の処理をとられずに「揉み消されていた」ことを示している。

独立した部門として品質保証部が設けられるようになってから、サイト QA は、次第に活動を活発化させているが、赤色異物が混入した件の処理に現れているように、いまだにロットアウトに繋がるような重篤な逸脱でさえ上長に報告されることもなく、適切に逸脱処理されていなかったことが窺われる。

また、GVP の要となる安全管理部門も同様である。安全管理責任者自身が、自らの適格性に疑問を感じながら、また、引継ぎも十分でないまま、安全管理責任者に就任した旨を述べていることに端的に現れているように、安全管理部門には、適切かつ十分な人材が充てられてきたとは言い難い。

本来重要な役割を果たすはずの製販三役連携会議も形骸化していた。

そこで議論されているのは、他社の回収情報や市場からのクレーム情報等、表に出てきた問題ばかりであり、小林化工の抱えていた、より深刻な課題が話し合われることはなかった。また、三役の一角を占める安全管理責任者には、承認と製造実態が齟齬している事実すら伝えられてはいなかった。

さらに、小林化工においては、GMP 組織の要となるべき製造管理者自身が、承認書と齟齬する製造実態が存在することを把握していながら、自ら積極的に齟齬解消に向けた取組を進めようとはしていない。

このように、小林化工においては、GQP、GVP 及び GMP 組織が機能しているとは言い難い状況にあったが、代わりに存在感を発揮していたのが、研究開発部門又はその出身者である。

そもそも、承認書と齟齬する製造が行われるようになった経緯には、研究開発部門の深い関与があった。また、承認書と製造実態の齟齬解消のための検討も研究開発部門が中心となって取り組み、その後、研究開発本部出身者で構成される生産技術部がその作業を引き継いでいた（なお、齟齬解消に向けた検討が遅々として進まなかったことは上記のとおりである。）。製剤の技術的知見を有する研究開発本部が齟齬解消のための検討を行うこと自体は、さして不自然なこととは言えないかもしれないが、小林化工に特徴的なのは、齟齬解消という重要な取組が研究開発本部ないし生産技術部に「丸投げ」されていることである。

例えば、矢地事業所の製造管理者は、製造指図・記録書を改訂する取組を自ら主導して進めてはいるが、改訂に際して必要となる承認書と製造実態の齟齬の解消については、生産技術部に任せており、その詳細についても把握できていない。承認書と製造実態の齟齬は、製造所にとって致命的な問題であり、本来であれば、製造管理者としてイニシアチブを取って直ちに是正を模索すべきであったが、そのような行動はとられていない。

安定性試験において不適の結果が出た際にも、報告や相談がなされたのは、研究開発部の製剤担当者であり、担当者において品質改善のための検討を開始している。本来報告がなされるべき製造管理者や品質保証責任者（GMP）は、全くの蚊帳の外に置かれている。

このように、小林化工の GQP、GVP 及び GMP 組織は、形骸化していたと言わざるを得ない。

## (2) 過度の出荷優先の姿勢

小林化工の製造現場において、何よりも優先されていたのは、スケジュールどおりの出荷であった。GMP 遵守体制の整備が置き去りにされる中、生産量は右肩上がりであり続け、製造現場及び品質管理試験の現場を圧迫するようになっていく。

製造部門への負荷の増大は、承認書と齟齬する製造が行われるに至った直接的な原因とはなっていないが、赤色異物の混入事故が逸脱処理されることなく現場で処理された事例からも窺われるように、GMP 違反を誘発しかねない問題であることは言うまでもない。製造現場において、本来行われるべきダブルチェックが実施されていなかったことも、十分な数の作業者がいなかったことが原因の一つであった。

また、今般発覚した品質管理部門における試験の一部不実施は、試験のための時間が十分に取れないといった理由で発生している。

このように、製造現場及び品質管理部門の負荷の増加は、やり方を誤れば GMP 違反を誘発しかねないものであり、製造現場及び品質管理の現場の実情を踏まえた判断が要求される。

ところが、小林化工においては、長年にわたり、現場の実態を踏まえた出荷スケジュールは策定されてこなかった。小林化工では、長らく、出荷から逆算する形で製造スケジュールが決まっており、各工程の作業スケジュールも、出荷スケジュールから逆算して、各工程においてスケジュールを立てるという状況であった。これは、厳格に管理された製造や試験が要求される医薬品製造のあり方としては、極めて杜撰かつ危険なものと言わざるを得ない。

近年に至り、生産調整会議や製販調整会議が開催されるようになってはいるが、その目的は、製造現場や品質管理の現場が破綻し、欠品が生じる事態を回避する点にあり、総括製造販売責任者が指摘するように、長期的な視点から、生産計画を策定する場とはなっていない。

このように、小林化工においては、長年にわたり、製造現場や品質管理の現場の実情を踏まえることなく出荷スケジュールが決められており、また、出荷スケジュールの遵守は、製造現場及び品質管理の現場にプレッシャーとしてのしかかり、重篤な GMP 違反を誘発するまでに至っている。

## (3) バランスを欠いた人員配置

過度な出荷優先の姿勢は、小林化工の人員配置にも悪影響を及ぼしていた。小林化工においては、前述のとおり、製造部門、品質管理部門、及び品質保証部門のいずれにおいて

も人員が不足しており、その拡充に努めていたが、製造系従業員の増加ペースに比して、即戦力となる人材を採用することが容易でない品質管理部門及び品質保証部門の人員の拡充は順調には進んでいなかった。

しかし、品質管理部門及び品質保証部門の人員を十分に拡充できない状況において、製造系従業員の拡充を続けることは、誤った対応である。

GMP 遵守及び GQP による管理監督なしの製品供給は、製薬企業としてあり得ないことであり、生産量に見合った品質管理、品質保証の体制がなければ、製薬企業としての責任を果たすことはできない。生産量に見合った品質管理、品質保証の体制をとるための人員に不足があるのであれば、本来は、既存の製造系従業員又は新規に採用した人員を、時間を要したとしても教育を施した上で、品質管理及び品質保証部門に配属し、その人員の拡充に努める必要がある。生産量の拡大は、適正な人員配置の下、製造部門、品質管理部門及び品質保証部門の間の業務量への対応能力のバランスをとりながら進めなければならない事項である。

しかるに、小林化工においては、品質管理部門及び品質保証部門の人員の拡充が順調に進まない状況下において、人員配置の適正なバランスを考慮することなく、製造系従業員を増員したため、品質管理及び品質保証の機能不全がより深刻となったものと考えられる。

#### (4) 医薬品を製造する者としての自覚の欠如

GMP 遵守を置き去りにしたまま生産を拡大したことの当然の帰結であるが、小林化工の製造現場及び品質管理の現場の GMP 意識の程度は低いと言わざるを得ない。また、そもそも医薬品を製造しているという自覚を十分に持っているとは言い難いと思わせる事例も散見される。

例えば、製造部においては、赤色異物が混入する事故が発生している。赤色異物は、その直前に製造されていた製剤に由来することが強く疑われたが、製造現場においては、作業工程に遅れが生じることへの懸念から、逸脱報告をすることなく、赤色異物を取り除き、工程を前に進めている。結果として、市場に流通した製剤には異物が混入していないことが確認されたが、当時の状況に鑑みれば、赤色異物を目視で取り除いただけでは、異物の混入を完全に防ぐことができたか、はなはだ疑問の残る状況であったものと考えられ、赤色異物の混入を認識した現場従業員の中には、「副作用反応が生じてしまうのではないか、という不安は残っていた。」と述べる者もいる。

また、品質管理部においては、「試験を通す」ことを前提に試験が行われていたと言わざるを得ず、初回の試験で逸脱の結果が出たとしても、試験室エラーであるとの結論を導き出し、ロットアウトを回避することが繰り返されていた。また、安定性試験において、不適の結果が出たにもかかわらず、回収を避けなければならないとの思いから、本来あるべき対応を取ることなく放置されていた。

これら一連の事例においては、いずれも、小林化工の製品の安全性に具体的な疑義が生じており、それにもかかわらず、適切な対応が取られていない。

いずれの事例においても、当事者は、相応の良心の呵責を感じていたことが窺われるが、いずれにせよ、医薬品の製造に従事する者としてあってはならない判断である。

言うまでもないことであるが、このような状況を作り出した責任は、個々の作業員や試験者にあるわけではなく、このような体制を認識しつつ許容してきた経営陣の責任に帰するところが大きい。

小林化工は、近年著しく生産・出荷を拡大しており、従業員数も爆発的に増加しているが、従業員に対して医薬品を製造する者として必要な教育は十分に実施されていない。

小林化工においては、従前、従業員に対する GMP 教育はあつてないような状態であった。近年になり、形だけは教育制度が整いつつあるが、いまだにその実質が伴っているとは言いがたい状況にある。実際、アンケートでは、多くの従業員が、GMP 教育は十分だと思わないと回答している。

また、小林化工の GMP 教育の問題点は、小林化工の経営陣自身が、承認書と製造実態が齟齬している事実を認識しつつ、それを直ちに是正するのではなく、温存していた点にある。経営陣自身が GMP 違反を放置している状況下で、いくら従業員に対して GMP 遵守を説いたとしても、GMP 遵守意識が浸透するはずもない。また、そのような状況で、仮に従業員が GMP を遵守することを固く決意したとしても、GMP を遵守することはできない。例えば、今般混入事故を起こしたイトラコナゾール錠 50mg を承認書どおりに製造したいと作業員が願ったとしても、そもそも承認書どおりに製造することは技術的に困難であり、そうであるからといって、出荷スケジュールが決まっている中、製造を拒むという選択肢は取り得るべくもないからである。

このように考えると、経営陣が GMP 違反を敢えて温存している一方で、従業員に対して GMP 遵守を求めるとするのは、二律背反であると言わざるを得ない。

また、品質管理部は、その責任を果たせない状態に陥っていた。このような状況は、品質保証責任者（GQP）自身も、自らの経験を通じて認識していたが、その状態が是正されることはなかった。言うまでもないことであるが、自らの業務の意味を理解し、誇りを持つことができなければ、人は容易にルールから逸脱をする。品質管理部は長年にわたりその責任を果たすことができず、また一部の経営陣は、それを認識しつつも放置していたと言わざるを得ない。

## 6 小林化工の企業風土について

必ずしも、今般発覚した多岐にわたる GMP 違反が生じた直接的な原因であるとは言えないが、GMP 違反が発生し、またそれが温存された背景として、小林化工特有の企業風土が存在する点は指摘しなければならない。

本社と工場が近接した場所に位置しており、多くの役職員が物理的に近い位置にある会

社としては意外な感も否めなかったが、ヒアリングを通じて多くの関係者が口にするのは、小林化工の風通しの悪さであった。

例えば、多くの従業員は、小林化工においては、上位者の指示は絶対であり、下からの問題提起が許されない風潮があったと述べる。他の企業から途中で小林化工に入社した者にとっては、その傾向は顕著なものとして受け止められていたようである。

ある中途入社従業員は、小林化工に入社した第一印象を「軍隊のような組織」と述べ、別の中途入社従業員は、「小林化工においては、従業員は管理の対象であり、育成の対象ではなかった。」と述べている。

従業員が上位者に対して自ら主体的に提案や問題提起を行うことは基本的にはなく、実際、中途入社従業員の中には、総括製造販売責任者に業務改善のための提案を行ったところ、露骨な拒否反応を示されたと述べる。また、あるベテラン従業員は、ここ数年は改善しつつあるものの、かつては、何か問題が生じた際に勇気を振り絞って上長に相談をしても、かえって「でしゃばるな。」などと叱責を受ける状況であったため、「考えることを止めて、上司の指示に黙って従うことしかできなかった。」などと述べる。

このような風潮は、既に退任した取締役専務執行役員が最高執行責任者として小林化工の実務を取り仕切っていた時代に顕著であったと述べる役員は多いが、当該取締役専務執行役員が退任した後も、同様の風潮は根強く残っていると述べる者は少なくない。

小林化工の経営陣がGMPを軽視したまま生産拡大に邁進する中、上位者の指示を絶対視する風潮が、GMP違反を拡大・温存させる要因となったことは否めないと思われる。

## 7 研究開発本部における不適切行為について

今般、研究開発本部薬事分析部においても、不適切行為が存在することが明らかとなったが、その原因・背景は、GMP違反が発生・蔓延するに至った原因・背景と共通する部分が多い。

例えば、薬事分析部の従業員が、最も早いタイミングで承認申請を行うことを優先させ、承認申請に関わるルールを安易に逸脱している。本来であれば、ルールどおりに安定性試験を実施した場合、一番早い承認申請に間に合わないのであれば、次回の承認申請時期に申請を行うべきである。実際、データが承認申請時まで揃わなかった場合、市場シェアを失う結果となることを分かりつつも、やむなく次回の申請時期に申請を行う例は他の製薬企業ではしばしば見られることである。しかし、小林化工においては、この当たり前の対応が取られず、むしろルールを逸脱した上で、一番早い承認申請に間に合わせようとしている。

これは、スケジュールどおりに出荷することを優先させ、GMP遵守を蔑ろにしてきた事業所の製造部門及び品質管理部門の姿と重なるところがある。

総括製造販売責任者は、「共同開発先との関係を考えると、安定性試験が終了しないので一番早い承認申請を諦めるという選択肢は取り得なかった。」と述べるが、ルールから

の逸脱を正当化する理由とはなり得ず、むしろ、共同開発先に対する背信行為と言わざるを得ない。

GCP 省令で要求されている書面を作成せず、実地調査に合わせて虚偽の監査報告書を含む書面を準備していたといった行為や治験薬の製造場所の齟齬等の不適切行為も同様である。それぞれの事象は、医薬品の安全性や有効性に直ちに影響を及ぼすような事象ではないかもしれないが、そもそも、薬事分析部の従業員において、ルールを厳格に守った上で医薬品の開発を行うという発想が欠けていたと言わざるを得ない。

これらは、小林化工の経営陣が、製薬企業として、法令を始めとしたルールを遵守することを最優先の課題としてこなかったことの現れであると思われる。それが、医薬品製造の現場で発現したのが、多岐にわたる GMP 違反であり、研究開発本部で発現したのが、薬事分析部における種々の不適切行為であり、GCP 違反であるというべきである。

研究開発本部で発見された不適切行為の中には、今般発覚した GMP 違反の遠因を形作ったと思われる事象が含まれる点にも留意が必要である。小林化工においては、承認申請に際して、「美しい」試験データを揃えて承認申請を行うことに拘り、それにそぐわないデータを破棄した上で再試験を実施していた。これは、承認審査をスムーズに進めるための方策であったと考えられるが、他方で、当該製品の「実力」を正しく捉えた承認申請が行われていたとはいえ、必然的に、実製造に移行した際に、規格逸脱等の事象が発生することとなり、これが承認書から齟齬した製造が行われるきっかけとなったものと考えられる。

言うまでもないことであるが、GMP は、製造部門や品質管理部門の関係者のみが意識すべきことではなく、製薬企業の一員である以上は、全ての役職員が意識し、優先させるべき価値である。

研究開発も例外ではなく、製品の研究開発を行い、承認申請の準備を行うに際しては、常に実製造を念頭に置く必要がある。実製造に際して問題を生じさせないように研究開発及び承認申請を行うことはもとより、研究開発や承認申請の過程で生じた問題は、それをなかったことにするのではなく、製造部門にも確実に引き継ぐ必要がある。

この点で、薬事分析部の従業員は、承認申請を取得することに囚われ、その後の実製造に対する意識が希薄であったと言わざるを得ない。

## 第2 再生のために

いわゆる企業不祥事に際して調査委員会が組成される場合、通常であれば、「再発防止策」が提言されることとなるが、当委員会としては、小林化工に対する提言には、「再発防止策」という用語はそぐわないものと考えている。小林化工に必要なのは、再発防止策ではなく、製薬企業として新たに生まれ変わることだと考えているからである。

## 1 製薬企業としてのガバナンスの再生

小林化工は、製薬企業としてのガバナンス体制が不在であったと言わざるを得ない。代表取締役社長を始めとする経営陣は、過去に承認書と齟齬する製造実態を温存する決定に関与し、また、その後も是正の機会があったにもかかわらず、抜本的な措置を講じることのないまま、生産拡大へと邁進し、結果として致命的な副作用事故を発生させるまでに至っている。

今般小林化工で発見された多岐にわたる GMP 違反は、小林化工の経営陣自らが生み出してきたものと評価するべきである。厚生労働省が 2019 年薬機法改正に併せて公表した「製造販売業者及び製造業者の法令遵守に関するガイドライン」は、「(法令遵守の意識)を浸透させるためには、責任役員が、あらゆる機会をとらえて、法令遵守を最優先した経営を行うというメッセージを発信するとともに、自ら法令遵守を徹底する姿勢を示すことが重要である。」と指摘しているが、小林化工の状況は到底そのようなものではなかったといえ、製薬企業としてのガバナンスは存在していなかったと言わざるを得ない。

GQP 及び GMP 上、重要な役割を果たす責任者（三役）も同様である。

総括製造販売責任者や品質保証責任者といった GQP 体制の要となる責任者並びに矢地事業所及び清間事業所の製造管理者や製造管理責任者、品質管理責任者は、多岐にわたる GMP 違反の存在を認識しつつ、それに抜本的な措置を取ることができていなかった。

経営陣並びに GQP 三役及び GMP 三役が、製薬企業の舵を握るものとして高い法令遵守意識を持ち、自らイニシアチブを取って配下の組織に徹底する姿勢を持つことは、GMP 遵守体制を構築するための最低条件である。小林化工には、長年、その最低条件すら備わっていなかったと言わざるを得ず、小林化工の GMP 体制再生の大前提として、経営陣の再生並びに GQP 三役及び GMP 三役の再生は急務である。

どのようにして経営陣並びに GQP 三役及び GMP 三役を再生していくかは、小林化工において判断をすべき事項であるが、少なくとも言えるのは、単に今般発覚した GMP 違反を放置・黙認した責任を認識・反省し、二度と同じことを繰り返さないことを誓うだけでは不十分であるということである。経営陣や GQP 三役及び GMP 三役は、知識としては GMP の何たるかを知っていた。それにもかかわらず、GMP 違反を黙認し、生産拡大の道を選択したものであり、そもそも製薬企業の幹部層として当然備えていなければならない責任意識を欠いていたものと言わざるを得ない。

経営陣を再生し、GQP 三役及び GMP 三役を再生していくためには、その根本から意識を変えていく必要があることは言うまでもなく、それは容易なことではない。旧態依然とした体制が温存されるのであれば、長期間にわたって定着していた GMP 軽視の意識は、再び蔓延し始めることは想像に難くないからである。

そのため、小林化工としては、少なくとも GQP 三役や GMP 三役等の幹部層については外部から人材登用することを含めて、経営体制、GQP 三役及び GMP 三役の体制を抜本的に見直していく必要がある。小林化工は、製薬企業のあり方としては、異常な状態にあっ

た。今後は、「製薬企業としての常識」を小林化工に持ち込み、定着させる必要があり、外部からの風を小林化工の中に呼び込むことは必須であると思われる。

この点、小林化工は、2021年3月10日に福井県に提出した業務改善計画において、①代表取締役社長及び取締役副社長が辞任し、後任の代表取締役社長を社外から招聘する、②総括製造販売責任者も辞任し、社外から新しい総括製造販売責任者を招聘するとともに、責任役員に就任させる、③品質保証責任者（GQP）、安全管理責任者を交代させ、製造管理者についても交代に向けた後任者の選定を進めるなどとしている。今後、新たに就任する代表取締役社長及び総括製造販売責任者を中心として、新しい経営体制、GQP 三役及びGMP 三役の体制を構築する必要がある。

なお、製薬企業としてのガバナンスを考えると、生産や品質保証を所管しない役員もGMP と無関係ではないことは言うまでもない。製薬企業である以上は、全ての役員がGMP を自分の問題として捉えなければならない。

例えば、営業や渉外事業を担当する役員にとっても、自らが販売活動を指揮している医薬品がGMPの担保された環境で製造されているかは、極めて重要な問題である。一次的には、生産担当あるいは品質保証担当の役員が所管をする事項であるとはいえ、問題の芽を感じ取った場合には、直ちに問題提起を行い、解決に向けた議論・検討を行うことは必須と言うべきである。

現に、小林化工の戦略会議においては、製造現場や品質管理の現場が逼迫している状況が共有されていたが、これは生産本部や信頼性保証本部を所管する役員のみが解決に取り組まなければならない問題ではない。現場の逼迫がGMP違反の温床となり、また今般起きた悲惨な薬害を引き起こす原因にもなり得ることは容易に想像が付くことである。製薬企業の役員である以上、正に自分の問題として、解決に向けた真摯な議論・検討を行う必要があることは当然である。

## 2 従業員の再生

経営陣の再生並びにGQP 三役及びGMP 三役の再生を行った上で、まず取り組まなければならないのは、従業員の再生である。

第1の5(4)で述べたとおり、小林化工の製造現場及び品質管理の現場のGMP意識の程度は低いと言わざるを得ない。また、そもそも医薬品を製造しているという自覚を十分に持っているのか疑問を抱かざるを得ない事例も存在した。

作業員や試験者は、安全な医薬品を製造するために欠くことのできない要素である。小林化工は、製造設備に対しては比較的惜しみなく投資を行っており、当委員会も製造設備を視察したが、オンコロジー棟や清間工場等、製薬企業として高い価値を持つ製造設備も有している。しかし、幾ら立派な製造設備を整えたとしても、それを動かす作業員や製品を試験する試験者あるいはそれらの管理者がGMPを無視した行動を取るのであれば、安全な医薬品を製造することは不可能である。



経営陣や GQP 三役及び GMP 三役が刷新されたとしても、直ちに従業員の意識が変革されるわけではない。従業員に対して医薬品を製造していることの意味を理解させ、GMP 軽視の考え方を徹底的に是正しなければ、小林化工は元の状態に戻りかねない。

小林化工の従業員にまず必要なのは、医薬品を製造することの意味や価値、そして危険性について改めて自覚させることである。そして、自分が最も大切にしている人が治療を必要とするとき、他の製薬企業が製造販売する医薬品ではなく、自らが製造や試験に携わる小林化工の医薬品を服用させたいと心の底から思えるか、自問自答させることが必要である。心の底からそのように思い、あるいはそのようにありたいと思えて初めて、従業員に対して GMP 教育を行う素地ができ上がる。

そのために必要となるのは、まずは、経営陣並びに GQP 三役及び GMP 三役が、生まれ変わった小林化工が、法令を遵守し、安全な医薬品を製造販売することに最大の価値を置くことを明示し、医薬品を製造することの意味や価値を繰り返し説き続けることである。小林化工は、長年にわたり GMP 軽視・生産優先の考え方に蝕まれてきた。従業員の意識を変えるには、小林化工の新しい価値観を繰り返し説き続け、経営陣並びに GQP 三役及び GMP 三役が小林化工の再生に本気で取り組んでいることを得心させる必要がある。

従業員に対する教育は、GMP の考え方を腹落ちさせることを目指す必要がある。そのためには、単に GMP の要求事項を表面的に解説して理解させるのではなく、その背景に横たわる考え方について理解をさせる必要がある。

このような教育は、1 回で終わるものではない。繰り返しの教育が必要であることは言うまでもない。

この点、小林化工は、2021 年 3 月 10 日に福井県に提出した業務改善計画において、役職員に対する教育訓練と人材育成を徹底するとの方針を明らかにしている。上記のとおり、教育は単発的なものでは意味がなく、小林化工も、「継続的」な教育を実施することを約束している。上記で指摘した各点を踏まえつつ、繰り返しの教育を実施することが期待される場所である。

また、作業員や試験者が、安全な医薬品を製造するための必須要素であることを踏まえると、作業員や試験者が、実際の製造作業や試験作業に復帰するに当たっては、一人一人について、医薬品の製造や試験に復帰させるにふさわしい心構えや GMP の本質が身に付いているか、慎重な見極めを行う必要がある。また、その見極めを行う際には、外部専門家の知見を活用することも検討する必要があると思われる。

このように、小林化工が生産を再開するためには、医薬品の製造から出荷までのプロセスを構成する一つ一つの要素を慎重に組み上げていく作業が必要となる。こうして慎重に組み上げて完成したプロセスが正常に動くことが確認できて初めて生産を再開することが可能となるというべきである。

### 3 GQP、GVP 及び GMP 組織の再生

経営陣や GQP 三役及び GMP 三役が再生され、また従業員が再生されることを前提とするが、小林化工においては、GQP、GVP 及び GMP 組織を再生することも急務である。

上記第 1 でも指摘したとおり、小林化工の GQP、GVP 及び GMP 組織は、機能しているとは言い難い状況にあった。三役を再生することは、これらの組織の再生のための第一歩であるが、その後に取り組むべき課題は多い。

#### (1) GQP 組織の再生

GQP の要となる信頼性保証部の立て直しは急務である。

小林化工の信頼性保証部の人員は、その数だけを見ても十分なものとは言えないが、その中身を見ても、各業務の責任者を務めることのできる経験や知見を持つ者は、品質保証責任者を除くと、ほぼ 2 名に限られており、実質的に一人でいくつもの責任者業務を担当せざるを得ない状況に陥っている。小林化工も、業務改善計画において、GQP 体制の確立を重要な課題として位置付け、必要な業務遂行能力を有する人員の補強と教育訓練を繰り返し行うとしている。このように、信頼性保証部の人員の拡充は必須であるが、信頼性保証業務を担うことのできる人材を育成することは一朝一夕に叶うことではない。また、適任者を外部から採用することも引き続き検討すべきであるが、これも望んだとおりに人材を獲得できるわけでない。

そのため、当面の対応としては、現在小林化工が計画しているように、信頼性保証業務の一部を外部の専門機関に委託するなどして、外部の力を借りつつ、信頼性保証体制の立て直しを図る必要があると思われる。

また、当面の対応と並行して、長期的かつ計画的に品質保証業務を担うことのできる人材を育成することが肝要である。現在の状況は、小林化工が長きにわたって品質保証を軽視してきたことのつけが回ってきたものと言わざるを得ないが、同じ轍を踏むことは許されない。

加えて、製造所の品質保証部との連携のあり方も検討の余地がある。製造所の品質保証部は、矢地事業所及び清間事業所に所属する部署と位置付けられているが、これを GQP にも直接レポートする部署とすることも十分に考えられるところである。

ヒアリングにおいても、信頼性保証部が人材不足に陥った要因の一つは、品質保証業務経験者の相当数が事業所の品質保証部へ異動したことでであると述べる者もいる。事業所の品質保証部は、一定の成果を上げつつあり、小林化工の GMP 体制の確立という観点からは、確実にプラスの影響をもたらしているが、信頼性保証部との連携をより強固かつ緊密なものとするにより、信頼性保証部の機能強化を図ることが可能となると思われる。

GMP 遵守なしの製品供給は、製薬企業としてあり得ないことであり、生産量に見合った品質保証体制がなければ、製薬企業としての責任を果たすことはできない。今後生産を再

開するに当たっては、工場における GMP 及びそれを GQP として管理監督する本社信頼性保証部が、生産再開に応えることのできる体制を整備できているか、慎重に見極める必要があることは言うまでもない。

## (2) GVP 組織の再生

安全管理責任者に適任とは言い難い人選がなされたり、中期経営計画においても、GVP 組織が特段注目されていないことに端的に表れているが、小林化工においては、GVP が軽視されていた。GQP と並んで GVP 組織の再構築は急務と言うべきである。小林化工が業務改善計画で約束しているとおりに、安全管理責任者の刷新は必須であると思われるし、安全管理部の担当業務の見直しも必要であると思われる。安全管理部の人員に限りがあり、またその増強にも相応の時間がかかると見込まれる中、GVP 業務と直接的に関連しない業務を担当することが妥当かどうかは再検討の必要があると思われる。

さらに、GVP 業務を担う人材を確保することも重要であり、従業員を計画的に育成することだけでなく、外部からの人材の獲得も並行して検討する必要があると思われる。

## (3) GMP 組織の再生

GMP 組織の再生は、上記で述べた小林化工のガバナンスの再生及び従業員の再生なしに成り立つことはない。これらが揃って初めて、真つ当な GMP 組織を構築していくことが可能となる。

そして、今般製造部で発覚した GMP 違反との関係で考えると、承認書と製造実態の齟齬を解消し、GMP 管理された環境下での製造を確保することが急務である。小林化工も、業務改善計画において、①承認書記載の製造方法に戻す、または軽微変更届出や一変申請などの薬制対応を行い、承認書と製造実態との齟齬を解消すること、②現場フローを撤廃すること、③製造指図・記録書を整備し、適切に更新することなどを約束しているが、今般発覚した GMP 違反を二度と繰り返さないためにも必須の対応であると考えられる。

なお、承認書と製造実態の齟齬が解消されない限り生産再開はあり得ないが、念のため付言すると、生産再開を急ぐ余り、現場の実情や技術的課題を無視して、承認書に従った製造を強行することも避けなければならない。承認書と齟齬する製造が行われた背景には、規格を充足する製品を製造するためには、承認書と齟齬する製造方法を採用せざるを得なかったといった事情が存在していた。そこには技術的な課題が存在しており、承認書どおりの製造を行うというのであれば、技術的な課題が完全に解消されたことを確認する必要がある。そうでなければ、早晚製造上の問題が発生することは明らかであり、再び承認書と齟齬する製造が行われるきっかけを生み出すことにもなりかねない。

生産スケジュールのあり方にも注意が必要である。長らく小林化工においては、出荷スケジュールが過度に優先される状況にあり、それが製造現場を圧迫していた。それは、

GMP 違反を引き起こす温床ともなっていたのであり、生産を再開するに当たっては、製造現場が GMP を遵守した上で製造を行うことができる状況となっているか、品質管理試験に十分な時間をかけることのできる状況となっているか、を見極めながら前に進む必要があると思われる。

そのためには、一部既に検討が開始されているが、各工程にどの程度の作業負荷が存在するのか、各試験にどの程度の負荷が存在するのか、を客観的に把握する必要があり、その上で、適正な生産量・出荷量・人員配置を検討する必要があると思われる。

#### 4 ミドルマネジメント層の構築

GMP 遵守にとどまらず、法令遵守・倫理を優先した強い組織を形作る上で重要なのは、強固なミドルマネジメント層の構築である。

経営陣や GQP 三役及び GMP 三役が再生し、GMP を優先した組織運営を行うことを固く決意したとしても、これら上層部の意思が小林化工の隅々まで行き渡らなければ、小林化工の再生は実現されない。

ここでいうミドルマネジメントとは、特定の役職者を指すわけではない。経営陣と現場といった、自由闊達なコミュニケーションや情報共有が図られにくい組織の結節点に存在する管理職のことを指す。これらミドルマネジメントの役割は、製造現場や試験の現場を管理することだけではない。ミドルマネジメントの役割は、現場で起きる問題を的確に把握し、それを経営陣等、問題を解決するのに相応しい者に確実に伝え、解決への道筋を付けることである。

この点で、小林化工は、長年にわたりミドルマネジメントが十分に機能していない状態にあったと言わざるを得ない。

上記のとおり、関係者の多くは、小林化工においては、上位者の指示は絶対であり、下からの問題提起が許されない風潮があったと述べるが、小林化工のミドルマネジメントは、会社の方針を実行するために現場を管理する役割は果たしていたが、現場が抱えている問題を吸い上げ、それを経営陣や GQP 三役、GMP 三役に上げて解決に繋げるという役割を果たせていなかった。

今後、小林化工が再生する過程で、現場で新たな問題が発生する可能性はある。そのとき、ミドルマネジメントが問題を瞬時に把握し、その解決のために行動を起こさなければ、小林化工はこれまでと同じ轍を踏むことになる。

この点で、小林化工のミドルマネジメントに対しては、医薬品製造の意味するところを理解させ、GMP の本質を理解させることも重要であるが、それと同様に、ミドルマネジメントとしての本来の役割を理解させることも重要である。特に、これまで、小林化工のミドルマネジメント層は、現場の問題を吸い上げ、それを上に上げていくことを自らの役割として認識してこなかったものと思われる。それだけに、ミドルマネジメント層に対する教育は極めて重要であり、その意識を変革させる必要がある。

また、ミドルマネジメントがその役割を十分に果たすことのできる業務状況であるかについても注意を払う必要がある。ミドルマネジメントに対して、単に新しい責務を負わせるだけであれば、早晩ミドルマネジメントの業務は破綻し、本末転倒の結果となることは明らかである。そのため、ミドルマネジメントの業務内容を棚卸しし、必要に応じて業務内容を見直すことも必要であると思われる。また、ミドルマネジメントが業務過多となっていないか確認し、必要に応じて、業務の整理、人員の手当等の対応を取る必要があると思われる。

## 5 研究開発本部について

GMP 違反に関連して上記で述べた提言の多くは、研究開発本部にも同様に当てはまる。研究開発本部薬事分析部においても、ルール軽視の風潮が蔓延していたと言わざるを得ず、近年、ルールを遵守した承認申請準備を行うための取組が行われ始めているものの、いまだその取組は十分とは言い難い状況にある。

刷新された経営陣や GQP 組織の幹部及び研究開発本部の幹部が、法令等のルール遵守を最優先とする姿勢を明確に打ち出すことは必須であり、その上で、それを研究開発本部の隅々まで徹底するべく、徹底した教育を実施することは不可欠である。

また、教育を実施するに際しては、GMP が研究開発本部にとっても無縁のものではなく、むしろ、常に GMP を意識した研究開発及び承認申請を心がける必要があることを徹底する必要がある。

小林化工は、数あるジェネリック医薬品の製造販売業者の中でも、開発力を特に高く評価されていた。今般発覚した事態は、小林化工の基礎的な開発力そのものを否定するものではないし、小林化工は現在も高い開発力を有していると思われるが、他方で、安定性試験の日付改ざんの例や GCP 省令で要求されている文書の不作成などに現れているように、製品の開発計画が製造部門や品質管理部門も含めた小林化工の人員体制にそぐわないものとなっていた例も少なくないと思われる。

上記のとおり、小林化工が製造を再開するに当たっては、製造現場が GMP を遵守した上で製造を行うことができる状況となっているか、品質管理試験に十分な時間をかけることのできる状況となっているか、を見極める必要があるが、今後、小林化工において製品開発を再開する場合には、製品開発の計画が無理のないものとなっているか、製造部門や品質管理部門も含め、製品開発を支える体制が十分に整っているか見極める必要がある。

さらに、ミドルマネジメント層の再構築の必要性は、研究開発本部にも等しく当てはまる。薬事分析部における不適切行為の存在は、一部の管理者層はこれを認識していたが、是正に動くことはなかった。例えば、安定性試験の実施が遅延した原因の一つは、製造現場において安定性試験用の製剤製造が後回しにされていたというものであり、これこそ、管理職が直接、あるいはその上位者を通じて製造部門と協議を行い、問題意識を共通化した上で改善を行うべき事項であったといえる。この点で、研究開発本部のミドルマネジメ

ントも十分に機能していたとは言い難く、ミドルマネジメント層に対する教育及びその意識改革は必須であると思われる。

## 6 終わりに

小林化工は、2021年2月9日、福井県から116日間の第一種医薬品製造販売業務の停止及び業務改善等を内容とする命令を受けた。この命令を受け、小林化工においては、是正措置および再発防止策を検討するプロジェクトチームを組成し、社内での議論・検討を重ねている。2021年3月10日に福井県に提出した業務改善計画は、このプロジェクトチームにおいて主体的に検討して作成されたものであった。

プロジェクトチームは、一部の役職員のみで構成されているわけではなく、製造現場や試験現場の従業員も含めた相当数の従業員がチームに入り、小林化工が抱えている問題点を議論するとともに、小林化工が再生するために必要な施策について検討を重ねている。

本報告書冒頭にも記載したとおり、当委員会は、小林化工のプロジェクトチームとの間で複数回議論を行い、当委員会として考えている小林化工の問題点を共有するとともに、是正措置及び再発防止策についても意見交換を行った。

是正措置及び再発防止策を検討することとなった小林化工の従業員の中には、かつては、GMP 軽視・生産優先の環境に深く浸かり込み、自らも GMP 違反に関与していた者も含まれている。これらの従業員にとって、是正措置及び再発防止策の策定は、まさに自らの問題点を振り返り、内省を行う作業にほかならない。

小林化工には、長年にわたり GMP 軽視・生産優先の考え方が根を張っていたが、プロジェクトチームの関係者との議論を通じて感じられたのは、試行錯誤を繰り返しつつも、小林化工を、法令遵守を重視し、患者に安全な医薬品を届けることができる真の製薬企業に再生させようと強く願う気持ちであった。

是正措置及び再発防止策の策定は、これまでの小林化工のあり方を大きく変えるものであるため、決して容易な作業ではないが、小林化工の従業員は、福井県からの指導も受けつつ、少しずつではあるが、小林化工が抱える問題や再生のために必要なことについて、認識を深めつつあるのも、また事実であると思われる。

また、当委員会は、調査の過程で、小林化工の中にあっても、製薬企業の従業員として正しくあろうと尽力している者が存在することも知るに至った。例えば、小林化工の品質管理部中にあっても、高い知識・経験や試験者としての矜持を持ち、試験者として正しくあろうと努めていた従業員は存在した。

かつての小林化工においては、正しい思いを持った従業員の声は無視され、「小林化工流」の考え方に染まることを要求されていたが、今後、小林化工が正しい製薬企業に生まれ変わるためには、これらの従業員の力が必ず必要である。

さらに、小林化工は、かつて自ら GMP 違反に関与していた従業員も含めて、再生のための道へと歩み出さなければならない状況にある。もっとも、上記のとおり、是正策及び再

発防止策の策定を通じて、徐々にではあるものの、これらの役職員も認識を深めつつあるのも事実である。今般小林化工で発覚した問題は、経営陣の誤った姿勢故に発生・拡大したものであった。経営陣が生まれ変わり、製薬企業としての正しいガバナンスのあり方を取り戻し、また役職員に製薬企業としての教育と新たなガバナンスが行き届くようになった暁には、これらの役職員も、小林化工の再生のために欠くことのできない役割を果たすことが期待される場所である。

このように、小林化工再生のための歩みは、まさに緒に就いたばかりであるが、当委員会としても、小林化工が、真の製薬企業に生まれ変わることを切に願ってやまないところであるし、またそれが可能であると信じているところでもある。

是正策及び再発防止策の策定は、福井県に対する報告が終了すれば終わりとなるわけではなく、再生のための第一歩が始まったに過ぎない。小林化工においては、是正策及び再発防止策の実行状況を厳しく自己点検し、外部専門家の意見も聞き入れつつ、不断の見直しを行うことを期待する次第である。

以 上