

2023 年 7 月 12 日

カイゲンファーマ株式会社 御中

調査結果報告書
(公表版)

特別調査委員会

本調査結果報告書（公表版）は、カイゲンファーマ株式会社（以下「**カイゲンファーマ**」という。）の奥沢工場において発見された承認書と齟齬する製造や試験等に関して調査した結果を取りまとめた報告書の公表版として作成したものである¹。

なお、本調査結果報告書は、与えられた時間及び条件の下において、可能な限り適切と考えられる調査、分析等を行った結果をまとめたものであり、今後新たな事実等が判明した場合には、その結論等が変わる可能性がある。また、本調査結果報告書は、裁判所その他の関係当局等の判断を保証するものではない点にもご留意いただきたい。

¹ カイゲンファーマには、本文に記載されているとおり、奥沢工場のほか、長野工場及び天神工場があるが、これらの工場については、当委員会による調査の対象とはしていない。

目 次

I	調査委員会の構成等	5
II	調査結果	5
第 1	カイゲンファーマの概要	5
1	沿革	5
2	事業概要	6
3	カイゲンファーマの GQP 体制	7
第 2	本件問題事象の概要	8
1	製造部門で発見された問題	8
2	品質管理部門で発見された問題	10
3	酒石酸の確認試験に関する製品試験記録書について	15
第 3	現信頼性保証担当役員が本件問題事象を把握するまでの時点におけるカイゲンファーマの役員及び製造販売三役並びに堺化学工業の役員の認識	16
1	カイゲンファーマの製造販売三役の認識	16
2	カイゲンファーマ役員の認識	17
3	堺化学工業役員の認識	18
第 4	研究開発部門の課題について	19
1	実製造を十分に考慮しない開発	19
2	開発スケジュール	20
第 5	製造部門の課題について	20
第 6	品質管理部門の課題について	21
1	GMP 及びコンプライアンスに関する意識の低さ	21
2	不適切な試験環境・手順書	21
3	品質課の軽視	22
4	変更管理及び逸脱管理の機能不全	22
5	人事の固定化	23
第 7	品質保証部門の課題について	23
1	本社品質保証課と奥沢工場の関係	23
2	本社品質保証課による GQP 監査	24
3	試験記録のねつ造	26
4	本社品質保証課の人員体制	28

第 8	製造管理者について	29
1	奥沢工場の製造管理者による不適切な対応	29
2	奥沢工場におけるけん制機能の不全	29
3	本社による不十分な管理、監督	30
4	小括	32
第 9	GMP の強化・徹底の動きに対応した教育の不十分さ	32
1	GMP の強化・徹底の動き	32
2	奥沢工場における GMP に関する教育の問題点	33
第 10	自浄作用を発揮する機会における対応	34
1	2002 年薬事法改正時の対応について	34
2	化血研問題後の一斉点検時の対応	36
3	小林化工問題を受けた対応	37
第 11	本件問題事象の発覚経緯及びその後の対応	37
1	部署横断的な改善プロジェクト発足までの動き	37
2	新社長への報告	40
3	堺化学工業への報告状況	41
4	2022 年末の堺化学工業への報告から大阪府への報告に至る経緯	42
5	酒石酸の確認試験に関する製品試験記録書のねつ造が大阪府への報告から漏れた経緯	43
III	原因・背景の分析及び再発防止策	44
第 1	原因・背景	44
1	奥沢工場に特有な原因・背景	44
2	品質保証部門に関連する原因・背景	47
3	本社経営及び堺化学工業に関連する原因・背景	48
第 2	再発防止	51
1	若手従業員による改善活動への積極的な取り組み	51
2	奥沢工場を含む要職の人事対策	51
3	奥沢工場（GMP）	53
4	本社信頼性保証部（GQP）	57
5	経営陣	58
IV	結語	60

I 調査委員会の構成等

当調査委員会の構成は以下のとおりである。

委員長 三村 まり子（西村あさひ法律事務所 弁護士）
委 員 添田 慎 介（特定非営利活動法人 医薬品・食品品質保証支援センター顧問）
委 員 平尾 寛（西村あさひ法律事務所 弁護士）
委 員 松田 充 功（堺化学工業株式会社 社外取締役）

当委員会は、2023 年 2 月 7 日から 2023 年 7 月 12 日までの間、調査を行っており、本報告書の調査基準日は、2023 年 7 月 12 日である。

II 調査結果

第1 カイゲンファーマの概要

1 沿革

カイゲンファーマは、2013 年 4 月、堺化学工業株式会社（以下「**堺化学工業**」という。）医薬事業部門、株式会社カイゲン（以下「**カイゲン**」という。）及び共成製薬株式会社（以下「**共成製薬**」という。）が統合して発足した製薬会社である。

堺化学工業は、酸化チタン及びバリウム等の化学製品の製造・販売を主たる事業としており、古くから薬用硫酸バリウムの生産を手掛けていたところ、1963 年頃から同社の医薬事業部門の前身となる医薬事業プロジェクトチームが発足し、本格的に医薬品業界への進出を企図するようになった。また、カイゲンは、主に一般用医薬品の製造販売を手がけていた改源株式会社が経営難となった際に、堺化学工業が設立し、1966 年 10 月 7 日付けで改源株式会社を吸収合併させた会社である。加えて、共成製薬は、北海道を拠点とする製薬会社であり、奥沢工場を主な製造拠点として、設立当初は、主にバリウム造影剤と胃・十二指腸潰瘍治療剤の製造販売を行っていた。堺化学工業は 1935 年に小樽松倉鉱山の鉱業権を取得し、バリウム生産を開始していたところ、1958 年に共成製薬との間でバリウム造影剤の原料となる薬用硫酸バリウムの取引を開始した。その後、共成製薬が業績不振に陥ったことを契機に、1972 年 5 月、共成製薬の販売部門の従業員及び営業拠点をカイゲンに承継させ、1973 年 3 月には、堺化学工業が共成製薬を子会社化するに至った。

上記三社においては、医薬品の開発・製造を堺化学工業医薬事業部門及び共成製薬が担当、開発・製造された医薬品の販売についてはカイゲンが担当、という製販分離体制が確

立されていたが、2 年ごとの薬価改定²により業績が低落傾向にあり、個別に活動しているは経営効率が上がらないという問題を抱えていた。また、上記三社のうち、製造会社である堺化学工業医薬事業部及び共成製薬については、専らバリウム造影剤と堺化学工業であれば一般用医薬品、共成製薬であれば後述するアルロイド G 内用液 5%（以下「**アルロイド G**」という。）を製造してきたものの、それらに続く新製品の研究開発は低迷状態に陥っていた。そこで、開発、製造、販売を一体的に運営することで、上記三社が保有する重複在庫を削減するとともに、市場が求めている製品をいち早く研究開発する体制を確立すべく、上記三社の医薬事業を一社に統合（以下「**三社統合**」という。）することとなった。

2 事業概要

カイゲンファーマの主たる事業としては、医療用医薬品、一般用医薬品、医薬部外品、健康食品、医療機器及び化粧品等の製造販売及び輸出入並びに臨床検査の受託が挙げられる。

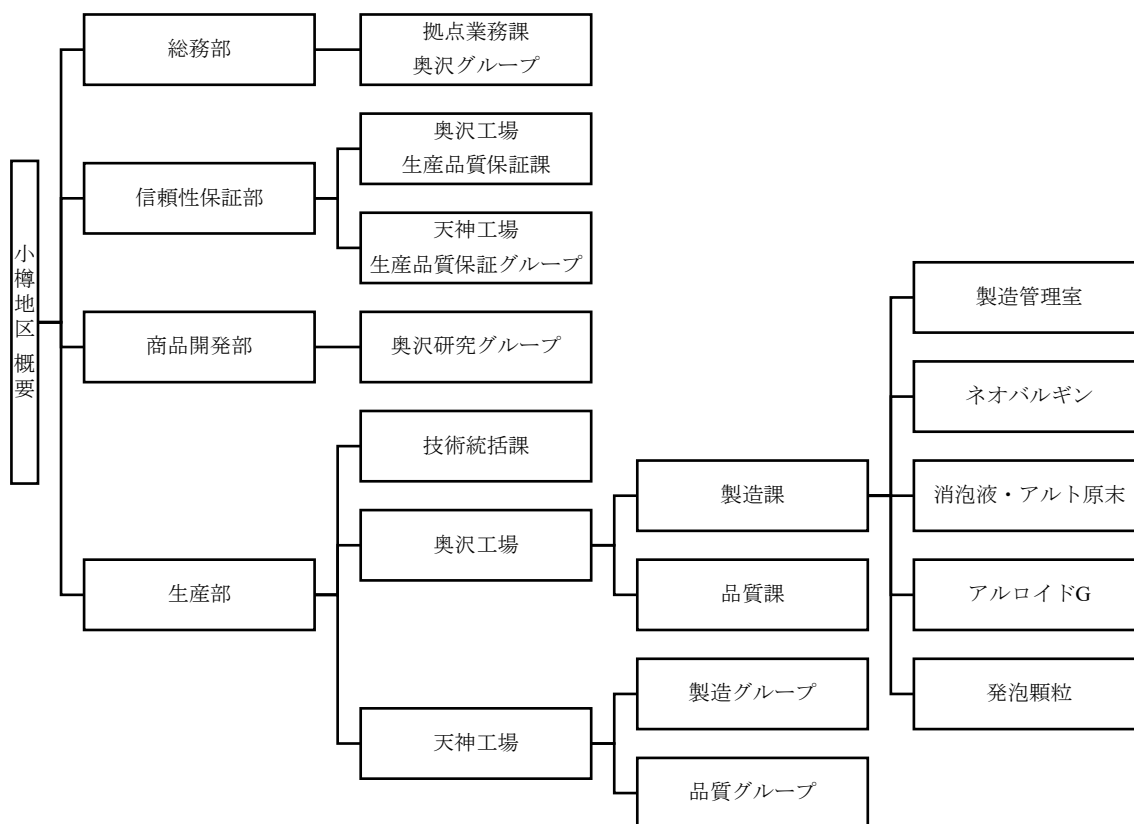
カイゲンファーマの製造拠点は、大阪府河内長野市に所在する長野工場、北海道小樽市奥沢に所在する奥沢工場、北海道小樽市天神に所在する天神工場の 3 箇所である。このうち、長野工場においては、医療用医薬品、医療機器及び一般用医薬品の製造を行い、奥沢工場においては医療用医薬品の製造を行っている。また、天神工場においては、医療機器、医薬品の原薬及び食品の製造を行っている。

各製造拠点は 2013 年のカイゲンファーマへの統合以前から存在している。奥沢工場は 1966 年 1 月、天神工場は 1981 年 10 月に、それぞれ共成製薬により設立された。また、長野工場は、1969 年 11 月、堺化学工業医薬事業部門により設立された。なお、今般発覚した承認書と齟齬する製造や試験（以下、発覚した一連の問題を総称して「**本件問題事象**」という。）が行われていたのは小樽地区の奥沢工場であるが、2023 年 2 月 1 日時点の小樽地区の組織概要は下記のとおりである³。

² 薬価改定は 1967 年以降、2 年ごとに実施されてきたが、2021 年以降は毎年実施されるようになっていく。

³ 部署名が変遷しているものについては、原則として現在の部署名で表記する（以下、同様。）。

【小樽地区の組織概要】

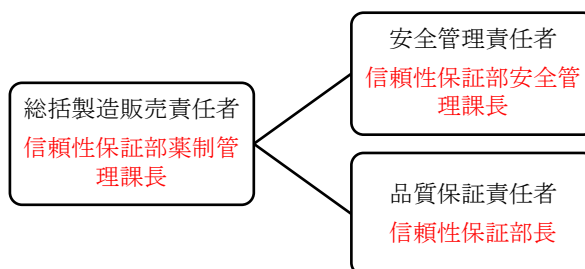


奥沢工場では主に、X 線造影剤であるネオバルギン HD、ネオバルギン EHD、ネオバルギン UHD 及び硫酸バリウム散 99.1%「共成」（以下、総称して「**バリウム製剤**」という。）、X 線診断二重造影用発泡剤であるバルギン発泡顆粒及びボックス発泡顆粒（以下、総称して「**発泡顆粒製剤**」という。）、消化管内有泡性粘液消去剤であるジメチコン内用液 2%「カイゲン」（以下「**販売液**」という。）、消化性潰瘍用剤であるアルロイド G 及び局所止血剤であるアルト原末を製造している。

3 カイゲンファーマの GQP 体制

カイゲンファーマにおける現在の製造販売業三役は、右図のとおり、いずれも、信頼性保証部の管轄下の各課の課長が務めている。また、カイゲンファーマにおいては、2013 年の三社統合による設立以降、基本的には、信頼性保証部の課長又は役職

のない管理職従業員が製造販売業三役を担当しており、課長職よりも上位の役職者である役員や部長職が総括製造販売責任者（以下「**総責**」という。）及び安全管理責任者（以下



「安責」という。)を務めることは稀であった。

カイゲンファーマでは、2019 年 11 月 27 日付けの医薬品、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。）改正による責任役員制度の創設に伴い、2021 年 8 月 1 日以降、責任役員制度を導入している。当該制度は、代表取締役及び薬事に関する業務に責任を有する役員を責任役員にすることになっているところ、現在のカイゲンファーマにおいては、代表取締役及びその他の全常勤役員を責任役員とする体制を構築している⁴。

第 2 本件問題事象の概要

1 製造部門で発見された問題

奥沢工場の製造部門においては、後記のとおり、承認書に記載されていない添加物を添加するなど、承認書と齟齬する方法で製造が行われていたという事実が判明した。

承認書に記載されていない添加物を添加することは、承認書の内容と異なる成分の医薬品を製造していたこととなるため、薬機法 56 条 3 号に違反する。また、厚生労働大臣の承認を受けることなく、承認書に記載された製造方法の一部を変更したものであり、薬機法 14 条 15 項にも違反する。さらに、手順書等に従った製造管理に関する業務（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（以下「**GMP 省令**」という。）10 条 3 号、4 号、10 号）、変更管理業務（同省令 14 条）及び逸脱管理業務（同省令 15 条）を適切に行っていなかったことは、薬機法施行規則 96 条に違反する。

(1) アルロイド G での承認書に記載のないエタノールの添加

アルロイド G は、1959 年 6 月 15 日付けで承認を受けている。

アルロイド G の承認書では、有効成分（アルギン酸ナトリウム）をろ過した後、粉末状の防腐剤であるパラオキシ安息香酸エチル及びパラオキシ安息香酸プロピルを加え、その液を温めて溶かすこととされている。しかし、当該防腐剤はいずれも、エタノールには溶けやすいものの、水には極めて溶けにくい性質を有しており、奥沢工場においては、承認書どおりの手順では溶け残りが生じるとして、承認書に記載されていないエタノールを使用して当該防腐剤を溶かしていた。

⁴ このような制度設計となっている理由としては、現在の常勤役員はいずれも、何らかの形で製造販売する医薬品の申請から上市、販売中止に至るまでの間に当該業務に関与し、「薬事に関する業務」に責任を有しているため、各役員が自身の担当業務に対する責任を明確にすることで職務を徹底させることにある。

このような行為は、遅くとも 1998 年には行われていた⁵。

このような行為については、製造課長兼製造管理責任者も認識していたが、溶け残りが生じると品質が懸念される一方で、使用されていたエタノールが少量であって、後の工程で加熱される際に揮発し安全性に問題はないと考えたことから、何の対応も取らなかった。

(2) アルロイド G への承認書に記載のない水酸化ナトリウムの添加

奥沢工場では、溶解・ろ過工程にて実施する pH 測定試験において、規格を下回っていた場合には規格内に収めるため、また、規格の範囲内であっても値が低めであった場合には規格内の高めの値にするため、承認書に記載のない水酸化ナトリウムを加えていた⁶。

このような行為は遅くとも 1984 年頃には行われていた。

このような行為については、製造課長兼製造管理責任者も認識していたが、原料を製造する際にも水酸化ナトリウムで pH 調整をしていること、及び不正の際に添加する量が少ないことから、品質や安全性には影響がないと考え、特段の措置を取らなかった。

(3) ネオバルギン EHD の承認書上の添加物の記載の誤記

ネオバルギン EHD は、バリウム製剤であり、2006 年 3 月 15 日付けで承認を受けた。

承認書では、添加物として「トラガント」を使用することとされているが、奥沢工場での製造においては、トラガントの粉末である「トラガント末」を使用していた。

承認書と製造実態に上記齟齬がある事実は、承認後ほどなく、品質課長兼品質管理責任者と製造管理者の知るところとなったが、両名は、実際に使用していたトラガント末は、承認書に記載されていたトラガントを粉末状にしたものであり、両者の成分に相違はなく大した問題ではない一方で、当該承認書の誤記の訂正は成分欄の変更となり、改めて試験を行うために多額の費用と時間を要すると考え、承認書を変更せずに、トラガント末の使用を続けた。また、製造課長兼製造管理責任者も、この問題を認識したが、トラガント末の成分に問題はないため、他の理由で承認書を変更する際に一緒に変更すれば足りると考え、承認書の変更をしなかった。

⁵ なお、本件において添加されていたエタノールは、日本薬局方規格のエタノールであり、出荷元作成の試験成績書によれば、性状、確認試験、比重、含量及び純度試験が行われており、いずれも適合と判定されている。

⁶ なお、本件において添加されていた水酸化ナトリウムは、外部の試験機関によって、食品添加物成分規格の純度試験が行われており、適合と判定されている。

2 品質管理部門で発見された問題

品質管理部門においては、後記のとおり、承認書記載の試験の不実施、承認書と齟齬する試験の実施、製造時又は安定性モニタリング時に規格を逸脱する際の試験記録改ざん、不適切な変更管理・逸脱管理等が判明した。

承認書記載の試験の不実施、承認書と齟齬する試験の実施は、厚生労働大臣の承認を受けることなく、承認書に記載された試験方法の一部を変更したものであり、薬機法 14 条 15 項に違反する。また、規格に逸脱する製品を製造することは、承認書の内容と異なる品質の医薬品を製造していたこととなるため、薬機法 56 条 3 号に違反する。さらに、手順書等に従った品質管理に関する業務（GMP 省令 11 条 1 項 3 号、4 号、8 号）、安定性モニタリング（同省令 11 条の 2）、変更管理業務（同省令 14 条）及び逸脱管理業務（同省令 15 条）を適切に行っていなかったことは、薬機法施行規則 96 条に違反する。

(1) 発泡顆粒製剤に関して発見された問題

ア 承認書と齟齬する定量試験の実施

発泡顆粒製剤のうちバルギン発泡顆粒は、1972 年 9 月 27 日付けで承認を受けた。また、ボックス発泡顆粒は、堺化学工業が 1977 年 9 月 29 日付けで承認を受けた後、1996 年 2 月 19 日付けで共成製薬に営業譲渡によって承継された。

奥沢工場では、バルギン発泡顆粒及びボックス発泡顆粒の有効成分（炭酸水素ナトリウム及び酒石酸）に対する定量試験⁷につき、承認書に記載された「軽く砕く」という手順を省略するなど、承認書と齟齬する方法で前処理を行っていた。

奥沢工場の品質課は、承認書と齟齬する内容を含む作業マニュアルを作成し、試験担当者は、このマニュアルに沿って、定量試験を行っていた⁸。

このような行為の大部分はいつから行われていたかは不明であるが、「軽く砕く」という手順を省略するようになったのは、2005 年 7 月以降のいずれかの時点である。当該省略は、品質課長兼品質管理責任者の指示で開始された。その理由は、発泡顆粒製剤は少しでも強く砕くと発泡が始まってしまう、その後の定量試験で規格に収まらなくなるため、製品を砕く作業には細心の注意が必要であり、手間がかかるためであった。

⁷ 製品に含まれる有効成分の含有率を確認するための試験である。

⁸ なお、このマニュアルは GMP 文書として登録されたものではない。

イ バルギン発泡顆粒の確認試験に関する承認書の誤記

バルギン発泡顆粒の承認書では、酒石酸及び炭酸水素ナトリウムに加え、シリコーン樹脂について、確認試験を行うとされていた。しかし、シリコーン樹脂は添加物であり、本来、確認試験は不要であった。そのため、カイゲンファーマでは、2016年5月31日付けで、シリコーン樹脂の確認試験を削除するつもりで軽微変更届書を提出したが、誤って、酒石酸の確認試験を削除した。

品質課長兼品質管理責任者は、直ちに誤記に気付き、製造管理者と対応を協議したが、届出前に品質課も内容確認をしており、誤記を理由に一変を行うことは体面上できないとして、当該誤記を正さず、本社信頼性保証部に対する報告も行わないことにした。

奥沢工場では、変更後の承認書の記載に合わせるため、製品標準書及び製品試験記録書からも酒石酸の確認試験を削除したが、主薬である酒石酸の確認試験は本来実施しなければならない試験であるため、品質課において、引き続き、当該試験を実施することにした。その後、品質課は、2016年10月1日、製品標準書を改定し、社内設定試験として酒石酸の確認試験を追加したが、製品試験記録書に酒石酸の確認試験を追記することはなされなかった。

ウ 試験における逸脱の不適切処理

(ア) 発泡顆粒製剤の定量試験の改ざん

奥沢工場では、発泡顆粒製剤の定量試験にて、承認規格を充足しないことが相次いだため、規格に収まらない場合には規格内に収めるため、また、規格の範囲内であっても値が規格の限界値に近い場合には規格値まで余裕のある値にするため、製品試験記録書を改ざんしていた⁹。

このような行為は遅くとも1993年には行われていた。

このような行為については、歴代の品質課長兼品質管理責任者が認識していたが、別の試験で発泡量に問題のないことを確認し、品質や安全性に問題はないと考えていたこと、及び欠品は出せないとのプレッシャーがあったことから、特段の対応は採らなかった。

また、製造管理者もこの行為を認識していたが、適切に試験を実施できるようにするためには高度な分析等を行う必要があるところ、社内には、それを行える人材がおらず、当該状態で当局に報告すれば、出荷済みの全製品を自主回収するだけでなく、今後一切本製

⁹ 奥沢工場では、韓国向けのバルギン発泡顆粒も製造しているところ、同様に定量試験の結果の改ざんが行われていた。韓国向けのバルギン発泡顆粒の輸出に当たっては、試験成績書が製品に添付されていた。試験成績書には定量試験の項目、規格値及び試験結果の数値が記載されており、一部の試験成績書においてその試験結果が改ざんされていた。

剤を製造することができないと懸念し、特段の対応は採らなかった。

(イ) 発泡顆粒製剤の棚式乾燥後の試験結果の改ざん

奥沢工場では、発泡顆粒製剤において、2010年1月30日以降、乾燥減量試験¹⁰が開始された。当該試験を開始してすぐに、規格に収まらない結果が出たところ、品質課長兼品質管理責任者は、従前出荷した製品に苦情が出たことはなく、製品の性能に問題はないと考え、規格外の結果が出た場合であっても、逸脱処理を行うことなく、規格に収まる適当な数値を試験記録書に記載するよう、試験担当者に指示した。また、後任の品質課長兼品質管理責任者も、前任者に相談の上、このような行為を継続した。

(2) 消泡液に関して発見された問題

ア 承認書に記載された定量試験の不実施

消泡液は、1992年3月13日に承認を受けた。

奥沢工場では、消泡液について、承認書に記載のある定量試験を実施せず、製品試験記録書には、承認書の規格に収まる数値を適当に記載していた。

遅くとも1993年2月頃には、製造した製品ではなく、標準サンプルを試料として試験を行う行為が行われていたところ、2006年頃、品質課長兼品質管理責任者が、試験担当者に對し、試験を実施せず、規格に収まる適当な数値を試験記録書に記載するよう指示して以降、定量試験は行われなくなった。

当該品質課長は、その理由につき、原子吸光光度計と呼ばれる測定装置は高熱を発生し、使用時には、装置上部に設けられた換気扇で熱せられた空気を排出する必要があるところ、2006年に竣工した新社屋では機密性が向上し、換気扇で空気を排出すると空間が陰圧になり外の空気が勢いよく流入することで、他の試験に支障を生じるようになったこと、及び、元々標準サンプルを製品サンプルに置き換えた不適切な試験を実施しており、試験を実施する意味がないと考えたことにあると述べている。また、後任の品質課長も、定量試験の不実施を認識したが、原料の投入及び製造方法とも適切に行っており、100%の含量となるはずであるため、分析法に問題があるだけであり、品質や安全性に問題はないと考えて、特段の対応はとらなかった。また、製造管理者もこの行為を認識していたが、改善案を思い付かなかったため、特段の対応をとらず、また、当該状態で当局に報告すれ

¹⁰ 製品の乾燥が十分に行われ、余分な水分が残っていないことを確認するため、製品サンプルを乾燥させて、その前後の製品重量を比較する製造工程の途中で実施される試験である。規格値を超えて製品重量が減少した場合に規格外となるが、これは、乾燥工程を経たにもかかわらず製品に水分が多く残っており、乾燥工程での乾燥が十分でなかったことを意味する。

ば、出荷済みの全製品を自主回収するだけでなく、今後一切本製剤を製造することができないと考え、当局への報告をしなかった。

イ 試験における逸脱の不適切処理及び承認書とは異なる試験方法

消泡液については、2015 年頃から、承認書上、製剤の使用期間である 3 年間、①粘度、②pH、③消泡力、④定量及び⑤性状の 5 項目について安定性モニタリングを行うこととされていた。しかし、奥沢工場では、このうち、④定量¹¹については、前記のとおり、規格の逸脱が多発するため実施されなかった。また、①粘度及び②pH については試験を実施していたものの、承認規格に収まらず、製品試験記録書に規格に収まる適当な数値を記載していた。

このような行為について、品質課長兼品質管理責任者は、一部について試験担当者に実施を指示するなど認識していたが、製造・出荷時に、消泡力に問題がないことを確認している一方で、自主回収は避けたいとの思いがあり、特段の対応は採らなかった。また、製造管理者も、この行為を認識していたが、安定性モニタリングで承認規格を満たさず、自主回収を行う製薬会社が相次いでおり、この行為が公になると今後一切本製剤を製造することができないと考えたため、当局への報告は行わなかった。

(3) アルロイド G に関して発見された問題

ア 承認書に記載された試験の不実施

アルロイド G につき、1983 年 2 月 10 日付けで一変がされ、ポリエチレン製合成樹脂製容器に充填する製造方法が追加された際に、合成樹脂製容器の規格及び試験方法として、急性毒性試験¹²が定められた。また、容器の樹脂の品番が変更された際には、承認書に定められた全ての試験を行う旨が定められた。

しかし、1989 年以降少なくとも 2 回、容器に使用する樹脂の品番が変更されたにもかかわらず、製造管理者の判断で、急性毒性試験が実施されなかった。製造管理者は、当該試験を実施しなかった理由につき、添加物が非常に少ない樹脂を使用して容器を製造しており、合格することは自明である一方で、試験を実施するには数百万円程度の費用を要することから、試験を実施しないこととした旨述べている。

¹¹ 安定性モニタリング時には、製造時に行われる定量試験と同じ内容で含量が測定される。

¹² 他に水蒸気透過性試験、重金属試験、鉛試験、カドミウム試験、強熱残分試験及び溶出物試験が定められた。

イ 承認書と齟齬する試験の実施

(ア) メタノール試験

アルロイド G について、承認書には、主薬（アルギン酸ナトリウム）に対し行うメタノール試験法として、「メタノール試験法は、エタノールおよびエタノールを含む製剤中のエタノールを試験する方法である。」と記載されていた。しかし、メタノール試験は、製剤中にメタノールが含まれていないことを確認するための試験であり、下線部の「エタノール」は「メタノール」の誤記である。品質課長兼品質管理責任者は、誤記に気付いていたが、特段の対応はとらなかった。

また、品質課では、アルロイド G の承認書はサンプルが液体の場合を想定した測定法であり、サンプルが粉末の場合には、液体のエタノール層を抽出することが不可能であると考え、試料を作成する際に、承認書に記載のないエタノールを加えていた。

このような行為が行われるようになった時期は特定できなかったが、承認書どおりの方法にて規格に合致した結果を得ることが不可能であるならば、承認を得た当初から承認書と異なる方法が用いられていた可能性が高い。

なお、品質課長経験者は、品質課が行っていたメタノール試験の方法は代替試験法として許容されていて問題ないと考えていた旨述べている。しかし、アルロイド G の製品標準書には、メタノール試験に関する代替試験法の記載はされておらず、代替試験法として許容されるものではなかった。

(イ) pH 試験

奥沢工場では、アルロイド G の pH 試験について、サンプルにある程度の深さがないと正確に測定することができないと考え、サンプル量について承認書に記載された 30ml ではなく、200ml としていた。

このような行為は遅くとも 1993 年には行われていた。

このような行為については、品質課長兼品質管理責任者も認識していたが、承認書の記載は非効率でおかしいと考え、追って修正しようと思っていたものの、後回しになってしまったと述べている。また、製造管理者も、このような行為を認識していたが、pH 試験はある程度液量がある方が正確な数値を測ることができるのが周知の事実であり、30ml で測るという承認書の記載は不合理であると考えて特段の対応をとらなかった。

(4) バリウム製剤に関して発見された問題

ネオバルギン HD は 2000 年 2 月 14 日付けで、ネオバルギン UHD は 2005 年 3 月 7 日付けで、ネオバルギン EHD は 2006 年 3 月 15 日付けで、硫酸バリウム散 99.1%「共成」は

2010 年 7 月 15 日付けで、それぞれ承認を受けた。

承認書によれば、これら 4 つの製剤は、いずれも、懸濁剤としてカルメロースナトリウム¹³を添加物として使用するとされており、その規格は日本薬局方とされているが、奥沢工場で使用していたカルメロースナトリウムのナトリウム含有率は、日本薬局方の規格に合致していなかった。

社内で行った試験では、ナトリウム含有率が日本薬局方規格に合致するとの結果が出ていたが、2021 年頃、pH メーターの反応が弱くなり、製造メーカーに問い合わせたところ、カイゲンファーマでは製造メーカーが想定していない方法で測定をしており、精度が担保されていないことが判明した。そこで、品質課が外部機関にカルメロースナトリウムの試験を依頼したところ、2022 年 10 月 6 日付けで外部機関から、ナトリウム含有率が日本薬局方の規格に合致しないとの結果が記された分析試験成績書が交付された。

歴代の品質課長は、2022 年の自主点検において問題が発覚するまで、カルメロースナトリウムの規格が日本薬局方の規格に合致していなかったことを知らなかった。

3 酒石酸の確認試験に関する製品試験記録書について

カイゲンファーマは、バルギン発泡顆粒を韓国向けに輸出していたが、韓国の協業先企業が独自に同国内で承認を取ったため、日韓での承認内容は異なっていたところ、2021 年頃に、日本における試験データを韓国においても利用できるようにするべく、承認書上の試験方法の記載を統一する取組みが開始された。その過程で、2021 年 11 月頃、本社信頼性保証部は、韓国の協業先企業からバルギン発泡顆粒の試験データの提供依頼を受け、奥沢工場に対し試験データを請求した。これを受け、奥沢工場の製造管理者は、2016 年 5 月 31 日付け軽微変更の際に、酒石酸の確認試験を承認書から誤って削除していたこと、及び同年 6 月以降、酒石酸の確認試験は実施しているものの試験データ及び製品試験記録書への試験結果の記載がない旨の報告を行った。

信頼性保証部長、総責及び品質保証責任者（以下「品質」という。）を含む本社信頼性保証部の要望により、2022 年 2 月 1 日以降は製品試験記録書に酒石酸の確認試験の記録を行うこと、及び、バルギン発泡顆粒の製品試験記録書について、新たに酒石酸の確認試験の欄を設け、試験結果として「適」に丸を記載した製品試験記録書を作成して、2020 年 4 月 1 日から 2022 年 1 月 31 日までの間に製造された製品に係る製品試験記録書と差し替えることとなった。酒石酸の確認試験の記載がない期間のうち 2020 年 4 月 1 日以降に限って差し替えた理由は、2023 年に北海道健康福祉部地域医療推進局医務薬務課（以下、単に「北海道」という。）による GMP 適合性調査が予定されていたところ、GMP 適合性調査

¹³ 食品添加物としての名称は「カルボキシメチルセルロースナトリウム」であるが、本報告書では、日本薬局方に記載された「カルメロースナトリウム」の表記に統一している。

の際に過去３年度分の製品試験記録書を確認される可能性があると考えたためであった。

品質課では、差替用の製品試験記録を作成する際に、過去に酒石酸の確認試験を行っていたことを客観的に示す記録を参照することはなく、一律に「適」に丸を記載し、また、試験実施日についても適当な日を記入していた。これは、客観的な根拠に基づくことなく、過去の試験に関する製品試験記録書を作成するものであり、ねつ造に該当する。

この点について、品質課長経験者らは、品質課員が酒石酸の確認試験を行っている場面を見たことがある旨述べているが、それは、品質課におけるルールとして確認を行っていたものではなく、たまたま品質課員の作業内容を目にしていたにすぎないものであった。また、2020年４月１日から2022年１月31日の間の酒石酸の確認試験に関しては何も記録が作成されておらず、当委員会は、当該期間、酒石酸の確認試験が行われていたことを客観的な資料によって確認することができなかった¹⁴。

第３ 現信頼性保証担当役員が本件問題事象を把握するまでの時点におけるカイゲンファーマの役員及び製造販売三役並びに堺化学工業の役員の認識

カイゲンファーマでは、2021年６月頃、同社の信頼性保証部長（信頼性保証担当役員を兼任）が小樽地区の担当役員に就任するに当たり、前任者から奥沢工場で製造する発泡顆粒製剤及び消泡液の定量試験の試験方法に問題があり、規格から外れた製品を出荷していることを伝えられた後、当該試験方法の改善策の検討を行うとともに奥沢工場における製造管理又は品質管理上の懸念事項の洗出しを実施しているが、以下では、それらの取り組みが開始される2021年６月以前におけるカイゲンファーマの製造販売三役及び役員、並びに、堺化学工業の役員の本件問題事象に関する認識について説明する。

１ カイゲンファーマの製造販売三役の認識

総責、品責及び安責のいずれにおいても、2021年６月以前に本件問題事象を認識していた事実は確認されなかった¹⁵。

¹⁴ 当時、酒石酸の確認試験を担当していた品質課員については、諸般の事情により、当委員会によるヒアリングを行うことができなかった。

¹⁵ ただし、当委員会は、2017年１月15日以前の総責及び2016年９月16日から2021年３月末までの安責については、既にカイゲンファーマを退職済みであるためヒアリングをすることができていない。

2 カイゲンファーマ役員の認識

(1) 社長

2019年6月から2022年6月までカイゲンファーマの社長を務めた前社長は、当委員会のヒアリングにおいて、2021年12月に信頼性保証部長及び生産部長から、発泡顆粒製剤及び消泡液の定量試験において試験記録の改ざんをして不合格品を出荷していることの報告がなされるまで、本件問題事象については一切認識していなかったと述べている。しかし、複数の従業員が、少なくとも発泡顆粒製剤の定量試験に関して不合格となった製剤を試験記録の改ざんをすることで出荷している事実については、2013年から2017年にかけて前社長が奥沢工場の工場長を務めていた時期に報告したと述べているほか、前社長が出席した会議で配付された資料には、発泡顆粒製剤の定量試験の結果が全て規格外であった旨が記載されていることなどを踏まえると、前社長は、2021年6月以前の段階で、発泡顆粒製剤の定量試験に関して不合格となった製剤を試験記録の改ざんをすることで出荷している事実は認識していたものと考えられる。

これに対し、2022年6月からカイゲンファーマの社長を務めている現社長¹⁶は、2022年5月末頃に、カイゲンファーマの社長の引継ぎのため前社長と面談した際に、発泡顆粒製剤の定量試験に関して不合格となった製剤を試験記録の改ざんをすることで出荷している事実を含む本件問題事象の存在を伝えられるまでは、本件問題事象を一切認識していなかった。

なお、前社長より前の歴代社長が本件問題事象を認識していた事実は確認されなかった。

(2) 生産部担当役員

2022年6月に就任した現生産部担当役員は、2017年10月に製造部次長となり、2020年10月に製造部長¹⁷となっているところ、当委員会のヒアリングにおいて、2017年末頃には、発泡顆粒製剤の定量試験に関して不合格となった製剤を試験記録の改ざんをすることで出荷している事実を認識し、また2018年に開催された生産部会における報告を聞いたことにより、消泡液の定量試験に関して不合格となった製剤を試験記録のねつ造をすることで出荷している事実も認識したと述べている。

当該生産部担当役員は、直ちに当局に報告し、出荷停止や自主回収等の措置をとらな

¹⁶ 同人は、カイゲンファーマの社長に就任する前は、堺化学工業のグループ会社である株式会社片山製薬所の社長を務めていた。

¹⁷ 製造部は2021年4月に生産部に改称されているが、以下では時期を問わず「**生産部**」という。

かった理由について、当委員会のヒアリングにおいて、薬効のない製品であるため定量試験の規格に入らない程度であれば大きな問題ではなく、試験方法の改善ができれば、過去に出荷した分の不正を当局に報告せずとも問題ないと考えたと述べている。また、当該生産部担当役員は、2020 年から発泡顆粒製剤の定量試験の改善に取り組んでいるところ、問題を認識してから改善に着手するまで 2 年程度を要した理由について、奥沢工場では、原料受入試験、発泡顆粒製剤の定量試験及び消泡液の定量試験の 3 つについて問題を抱えていたところ、まずは原料受入試験の改善から開始して、順次、発泡顆粒製剤、消泡液と検討を進めていったからであると述べている。

また、生産部担当役員の前任者¹⁸は前社長であったため、上記のとおり、その在任中に、少なくとも発泡顆粒製剤の定量試験で不合格となった製剤を試験記録の改ざんをすることで出荷している事実は認識していたものと考えられる。

さらに、生産部担当役員の前々任者¹⁹も、当委員会のヒアリングにおいて、2019 年後半頃、技術統括課長であった現生産部担当役員から、定量試験であったか確認試験であったかは記憶していないものの、発泡顆粒製剤及び消泡液について試験に問題があるため実施すべき試験を実施せずに出荷をしているところ、これを改善するための人員の確保等に協力してほしいと相談を受けたと述べており、本件問題事象の一部を認識していた。なお、当該前々任者は、当局への報告等の措置をとらなかった理由について、発泡顆粒製剤及び消泡液とも成分が人体に吸収される製剤ではなく、安全性に問題がない一方で、改善について道筋が見えない中で報告をされても当局も困ってしまうだろうと考えたと述べている。

(3) 他の役員

他の現役員については、2021 年 6 月以前に本件問題事象を認識していた事実は確認されなかった。

なお、信頼性保証部担当役員の前任者²⁰は前社長であったため、前記のとおり、その在任中に、少なくとも発泡顆粒製剤の定量試験に関して不合格となった製剤を試験記録の改ざんをすることで出荷している事実は認識していたものと考えられる。

3 堺化学工業役員の認識

堺化学工業の役員らについては、2021 年 6 月以前に本件問題事象を認識していた事実は

¹⁸ 在任は 2021 年 6 月から 2022 年 5 月まで及び 2013 年 4 月から 2018 年 3 月までであった。

¹⁹ 在任は 2018 年 4 月から 2021 年 5 月までであった。なお、小樽担当役員も兼任していた。

²⁰ 在任は 2013 年 4 月から 2019 年 5 月までであった。

確認されなかった。

第4 研究開発部門の課題について

奥沢工場で製造する医薬品の研究開発は、共成製薬の時代においては、遅くとも 1998 年頃からは、研究開発課が担っていた²¹。2013 年のカイゲンファーマへの統合後は、商品開発部の下に長野グループ、摂津グループ及び奥沢グループが設置され、従前の共成製薬の研究開発課の業務はそのまま奥沢グループに引き継がれた。

1 実製造を十分に考慮しない開発

開発に際して、実製造を踏まえた検討が十分になされていなかったことが窺われる。この点、奥沢工場で製造する製品は、長野工場に比して、承認書の規格幅がかなり狭く設定されている一方で、開発部門と製造課が申請前に協議をした形跡が製法から窺われないことから、この規格幅の狭さが逸脱を頻発させ、承認書違反や偽造が横行する原因の一つになったのではないかと指摘する者がいた。実際に、例えば、共成製薬において開発されたバルギン発泡顆粒と堺化学工業において開発されたボックス発泡顆粒は、添加剤も異なり、全く同じ製品ではなく、単純な比較はできないものの、相互に類似する製剤ではあるところ、前者の方が後者よりも、各有効成分の含有量の規格幅が狭く設定されている。

このように、奥沢工場で製造している製品について、規格の幅が狭く設定された理由としては、開発部門が適切な規格幅を設定するためのロジックを検討できておらず、規格の幅を狭くすることにより、承認申請を通しやすくしようとした²²という事情が存在した可能性がある。また、そもそも研究開発部門において、承認申請を通すことが優先され、承認取得後に問題なく実製造ができることを担保するという意識自体が乏しかったという事情も存在すると思われる。加えて、研究開発に際して、製造現場や試験現場との間の協議も行われなかったと思われる。本来であれば、医薬品の開発においては、企画段階で、製造課に製造が可能か確認したり、品質課に試験方法や規格の設定が妥当か確認したりしながら進めるべきであり、かかる点は、GMP とも関連するため、サイト QA も協議に参加すべきであるが、奥沢工場生産品質保証課長兼製造管理者は、その経験上、承認申請に当たってこのような協議が行われたことはなかったと述べている。

²¹ 研究開発課は、生産部に属していた時期と研究開発部に属していた時期がある。

²² 一般的に、規格の幅を広く設定する場合には、承認申請に際して、当局に対して、規格の幅を広く設定したとしても、有効性や安全性に問題が生じないことを科学的根拠をもって説明する必要がある。規格の幅が狭ければ、説明の労は少なくなる。

2 開発スケジュール

製造部門及び品質管理部門において、承認書と齟齬する作業が行われたり、そもそも試験を実施しないといった不正行為が行われていたことの背景には、開発スケジュールに余裕がなかったという事情も存在すると考えられる。共成製薬において薬事課に在籍していたある従業員は、共成製薬では、発売日及びそのための薬価収載日を決め、そこから逆算して承認申請日までのスケジュールを決めていたため、申請日の変更は事実上困難であったなどと述べている。

また、規格に余裕がなかったというのも、余裕のある規格を設けるためには、科学的な根拠に基づくロジックを構築する必要があるところ、そのための時間的余裕がなかったという事情が存在した可能性もある。

このように余裕のない開発スケジュールが立てられるに至った理由について、共成製薬において薬事課に在籍していた従業員は、堺化学工業、カイゲン、共成製薬の経営陣による会議で決まったスケジュールは、絶対守らなければならないという意識があったと述べている。

第5 製造部門の課題について

製造課で発覚した不正行為等を見ると、製造課においては、下記の課題が存在していたと考えられる。

まず、承認書や製造指図・製造記録書に記載のない作業を行っていることを認識しつつ、それが法令に違反しているとの認識を持たない従業員が少なからずいるなど、製造課において GMP 及びコンプライアンスに関する意識が十分に浸透していないことが窺われた。また、一部の従業員は、自らが行う作業に問題があるとの認識を持ったものの、上司も認識している問題であったことから、上司も了解している又は上司に相談しても不正の継続を強いられるなどと考え、その後も承認書と齟齬した作業が継続されていた。

加えて、製造部門にて行われていた不正には製造課長も関与しているなど、GMP 及びコンプライアンスに関する意識が十分に浸透していないことは、製造課の管理職にも等しく当てはまる事象である。製造課の管理職の言動が担当者らが不正に対して問題意識を持たなかった大きな原因であると考えざるを得ない。

製造部門の管理職の中には、アルロイド G の pH 調整のために水酸化ナトリウムを添加していることを把握するや、直ちに製造管理者に対し、添加を止めるか、一変を行う必要があると提案した者もいる。しかし、製造管理者が提案を拒絶すると、当該管理職は、是正に向けたそれ以上の行動を取っていない。当該管理職は、信頼性保証部などに報告して問題を明らかにすると、カイゲンファーマ自体が倒産して従業員が路頭に迷うことになるのではないかと懸念し、それ以上の行動はとらなかったと述べている。安全な医薬品を患者に供給することは、製薬に携わる者が第一に優先すべきことであることは言うまでもな

く、承認書に従った製造を行うことは、安全な医薬品を供給するために満たさなければならない最低限の条件であり、当該管理職の判断は正当化できるものではない。

第6 品質管理部門の課題について

品質課で発覚した不正行為等を見ると、品質課においては、下記の課題が存在していたと考えられる。

1 GMP 及びコンプライアンスに関する意識の低さ

まず、承認書と齟齬する試験が行われ、試験結果が規格に収まらない場合には幅広く数値の改ざんが行われていたことから、品質課の従業員においても GMP 及びコンプライアンスに関する意識が十分に浸透していなかった点を指摘せざるを得ない。

また、品質課では、多数の業務マニュアルが作成されていたが、これらの業務マニュアルは、正規の GMP 文書とはされず、規格番号を付されることなく、用いられていた。このことから、品質課の従業員が GMP 文書の位置付けを理解していなかったことが窺われる。

さらに、品質課は、発泡顆粒製剤の発泡量が不十分であったり、粒が残ってしまう場合は、有効性に問題があると判断し、不合格品として廃棄していたが、定量試験や安定性モニタリング等、それ以外の試験については、試験結果を改ざんして出荷し又は回収等の必要な措置をとらなかった。このように、品質課は、データに基づかず、独自の基準で有効性及び安全性に問題がないと判断していた。

加えて、品質課長兼品質管理責任者経験者の中には、品質課で行われていた不正行為の大部分を把握していたが、それらを是正することはなく、そればかりか、自ら不正行為を行うことを部下に指示した者もあり、GMP 及びコンプライアンスに関する意識の低さは、管理職にも同様に当てはまる。

2 不適切な試験環境・手順書

当委員会の調査の過程で、検査機器が適切に使用されていない事例や試験環境等が不適切であった事例が多数見受けられた。

加えて、今回問題になっている製品においては、試験方法に係る手順書の内容が必ずしも明確になっていなかった。これらの製品は、かなり昔に開発されているところ、カイゲンファーマでは、手順書について業界スタンダードの変化に応じた適切な更新が行われていなかったことが窺われる。

3 品質課の軽視

品質課の従業員の中には、社内で軽視をされていると感じており、他部署からの指示や指摘が不当であると考えても、強い態度で押し返すことが難しかったと述べる者がいる。

不適の結果を出せなかったことについては、品質課の力量不足も影響したものと考えられる。品質課には、試験方法が科学的に正しいのか、試験が適正になされているのかを判断・検討することのできる人材がおらず、不適が出た場合に、科学的な理論をもって不適合の理由や原因を説明することができていなかった。また、試験方法を改善しようにも、品質課には、その能力がなかった。

加えて、不適の試験結果を合格であるとしていたことは、品質課の従業員の力量向上に向けた動機を失わせ、更なる力量不足を招いていたと考えられる。品質課にて力量を向上させ、適、不適の判断の精度を高めたとしても、結局は不適の試験結果を合格と偽らなければならない状況下であれば、適、不適の判断の精度を高めることに意義を見いだすことができなくなる。

4 変更管理及び逸脱管理の機能不全

品質課に限らないが、今回問題になった製品は、手順書どおりに変更管理や逸脱管理が行われていなかった。奥沢工場の 2020 年～2022 年における変更管理の件数は、順に、32 件、23 件、22 件であり、逸脱管理案件の件数は、3 件、1 件、3 件である。

変更管理の件数は、同じ規模の工場に比較して少なく、本件問題事象についてもさることながら、他にも変更が適切に報告されていない可能性がある。実際に、設備更新、保管場所の追加、包装工程におけるバーコードに係る仕様変更等、変更管理手続を経ずに変更を行っている例が多数存在することが分かった。

逸脱の件数は、明らかに少なく、また、設備機器に関する逸脱しか挙げられていない。GMP 管理レベルの高い工場であっても、ヒューマンエラーや製造法（試験法）に起因する逸脱は発生しており、これをなくすために努力している実情を踏まえると、奥沢工場においてこれらの逸脱が過去 3 年間ゼロというのは極めて不自然といえる。GMP 知識の不足に加え、詳細・具体的な製法が確立されていないため、何が正しく何が逸脱に該当するかが理解されていない可能性もある。

また、製造管理者は、ランク A、ランク B 及びランク C の逸脱については、逸脱処理をさせるようにしているが、ランク D の逸脱については、品質に影響がないし、手間もかかるので、逸脱処理をしなくてもよしとすることもあったと述べており、そもそも製造管理者の逸脱処理に対する姿勢にも問題があったと言わざるを得ない。また、同人物は、業務上相談を受けるなどして認識している事象について、変更又は逸脱として正式に報告がなされていないことから、奥沢工場において変更管理や逸脱管理の仕組みが上手く機能していないことを認識していたが、特段の対応をとっていない。

品質保証部門も、逸脱として報告されてきたものだけを表面的に処理し、逸脱件数の不自然さに気付いてはいなかったことが窺われる。信頼性保証部品質保証課（以下「**本社品質保証課**」という。）の課長である品責は、奥沢工場の逸脱件数が少ないのは、製造方法がきちんと確立されていたからだと考えており、件数について違和感を感じたことはなかったと述べている。もっとも、上記のとおり、報告されている逸脱の件数及び種類が少なすぎることは明らかであり、かかる発言は、品責として、現場の実態を把握できていなかったことの現れと言わざるを得ない。

5 人事の固定化

品質課に限られず奥沢工場全般に当てはまることであるが、長期間部署・担当業務が固定され、人事ローテーションが行われないことにより、外部の目が入らず、問題のある行動・慣行に対し、問題であるとの指摘がなされにくい状況が生じていたことが窺われた。

第7 品質保証部門の課題について

1 本社品質保証課と奥沢工場の関係

本社品質保証課の人員体制を見たときに特徴的な点は、共成製薬の出身者がおらず、堺化学工業又はカイゲンの出身者のみで構成されているという事実である。これは、現在の人員体制のみに当てはまることではなく、2013 年の三社統合以降、奥沢・天神工場のサイト QA を除き、共成製薬出身者が本社信頼性保証部に所属したことはない²³。

カイゲンファーマは、三社統合に際して、全国転勤のあるグローバル職と全国転勤のないエリア職を創設したが、共成製薬出身の従業員からは、グローバル職の希望がほぼなかった。その結果、信頼性保証部は、奥沢・天神工場のサイト QA を除いて、堺化学工業又はカイゲンの出身者のみで占められることとなった。

そのため、本社品質保証課において、奥沢工場の実情に精通した従業員は存在しなかった。

既に述べたとおり、三社統合以来、奥沢工場生産品質保証課長（製造管理者を兼任）を務める人物は、本件問題事象の多くを把握していたが、本社品質保証課従業員には共有していない。また、本社信頼性保証部は、奥沢工場の管理監督を奥沢工場生産品質保証課長に委ねている状態にあり、その活動を積極的に管理・監督してはいなかった。

本社信頼性保証部と奥沢工場生産品質保証課との間では、業務に関するやり取りが頻繁に行われており、人間関係やコミュニケーション上の問題は窺われなかった。しかし、堺

²³ なお、三社統合後、現在に至るまで、製造販売三役を共成製薬出身者が務めたこともない。

化学工業出身者と共成製薬出身者の人的交流は必ずしも活発であったとは言えず、それが一つの要因となって、本社信頼性保証部に対し、本件問題事象の存在が共有されない状態が続いていたものと考えられる。

2 本社品質保証課による GQP 監査

(1) GQP 監査に係る手順書

品質管理業務手順書によれば、製造業者に対して定期的な GMP 確認を行うこととされているが、本社品質保証課においては、GQP 監査を行うに当たってのチェックリスト等はなく、監査者各人が自分の能力と経験に基づいて行っている。

また、手順書上、製造所において「品質不良」が発生した場合は、非定期的な GMP 監査を行うこととされているが、実際には、本件問題事象が発覚して以降、信頼性保証部による奥沢工場に対する監査は実施されていない。

(2) 奥沢工場に対して実施された GQP 監査の内容

カイゲンファーマでは、2018 年まで、自社工場に対する実地監査を行っていなかった。自社工場に対する GQP 監査は、各工場に、GMP 省令上要求されている自己点検の結果を提出させ、これを確認する方法により実施していた²⁴。なお、自己点検報告書のフォームは、GMP 省令の条文をそのまま設問に引き直した内容になっており、過去の自己点検報告書を見ると、ほぼ全ての項目で「A」評価になっている。本社品質保証課も特にコメント・指摘を行っていない。奥沢工場が実際には多くの問題を抱えていたことも踏まえると、自己点検及び書面監査については形骸化していたと言わざるを得ない。

その後、カイゲンファーマでは、化血研問題²⁵を契機とした一斉点検やコンプライアンスに関する意識の高まりも踏まえ、前社長の提案により、自社工場に対しても実地監査を行うこととなった。そのため、2018 年度には、奥沢工場に対する実地監査が行われた²⁶

²⁴ カイゲンファーマは、約 10 箇所ある外部の製剤工場に対しては、毎年実地監査を行っている。原薬工場は 40 ないし 50 箇所存在するところ、社内規程上は少なくとも 5 年に 1 回監査を実施することとされているため、各工場に対して 5 年に 1 回の頻度で監査を実施することができるとスケジュールの下、監査を実施している。

²⁵ 化血研問題とは、主にワクチンの製造、販売を行っていた一般財団法人化学及血清療法研究所が、承認された内容とは異なる方法で血液製剤を製造していた不正が内部告発により 2015 年頃に判明し、その結果、当時最長となる 110 日間の業務停止命令が発令された事案を指す。

²⁶ もっとも、2019 年度から 2021 年度までは、新型コロナウイルス感染症蔓延の影響もあり、再び自己点検の結果を確認する方法となった。その後、2022 年度には、再び奥沢工場に対する実地監査が実施された。

27。奥沢工場は、GQP 監査における指摘事項に対する改善計画を提出しているが、これを総責及び品責が確認したことが、記録上明確に残されていない。

上記に加え、カイゲンファーマでは、2018 年度に、工場間の相互監査、すなわち工場の職員が他の工場を訪れて行う監査を行った。この相互監査は、各工場の GMP 責任者がそれぞれの GMP 管理状況を視察し、良い点と悪い点を確認することで、互いの管理レベルを向上させることを目的として、前社長の提案により実施されることとなった。2018 年度に実施された本社品質保証課による奥沢工場の実地の GQP 監査は、この相互監査と同時に行われた²⁸。

(3) 監査で本件問題事象が発覚しなかった理由

本社品質保証課の従業員らは、監査において本件問題事象が発見できなかった理由につき、従前の GQP 監査は、性善説に立って行っており、記録が改ざんされていることを想定していなかったことにあると述べている。具体的には、GQP 監査の際のドキュメントレビューでは、基本的に工場に設置されている製品標準書と承認書の突合を行っていたため、そもそも製品標準書に記載されていない作業が行われている場合には、実態と製品標準書の間に齟齬があると気付くことはできなかった。変更管理及び逸脱管理の確認についても、全ての変更や逸脱が記録化されファイルに綴られていることを前提とした監査方法であり、そもそも変更や逸脱が全て適切に記録化されているかという観点からのチェックは行われていなかった。また、サイトツアーでは工程ごとに説明を受けるが、製品標準書に記載されたとおり作業が行われているという前提で説明を聞いているため、作業実態が製品標準書と異なっていることには気付かなかった。

(4) 監査結果に関する奥沢工場製造管理者とのやり取り

本社品質保証課は、2022 年 7 月 5 日から 7 日にかけて実施した実地監査を踏まえた監査報告書について、奥沢工場サイト QA に対してメールでドラフトを送付し、どの項目を正式版に残すべきかの確認を依頼している。これに対し、奥沢工場サイト QA は、「行政の調査時に見られると非常にまずい内容を削除し、対行政版を作成しました」として指摘事項のうち複数の項目を削除したドラフトを本社品質保証課に送付し、本社品質保証課は、これに押印して原本としている。

本社品質保証課によれば、製造所の監査を実施するに当たっては、奥沢工場に限らず、

²⁷ 他方で、長野工場に対しては、未だに実地監査は行われていない。

²⁸ 翌 2019 年度は、メンバーの日程の調整がつかず、2020 年度からは、新型コロナウイルス感染症蔓延に鑑み、大人数での監査を避けるため、相互監査の実施は見送られた。

他社製造所も含めて、製造所に対し、監査報告書ドラフトを送付し、修正案を出させた上で、製造所と相談・調整しながら正式な監査報告書を作成しているとのことである。その目的は、製造所にて、①誤記や事実誤認の修正、②重要な指摘・推奨事項にフォーカスするための、すぐに改善できるような些末な指摘・推奨事項の削除、③改善報告書に未対応事項が残らないようにするための、費用等の観点から製造所がすぐには対応できないような指摘・推奨事項の削除をさせることにあったとのことである。もっとも、本社品質保証課員は、行政当局に見られると不都合な指摘がもしあれば削除してほしいという意図もあったと述べている。

品責も、上記①から③の観点から製造所の意見を聞いて監査報告書を修正する実務を行っていることを認めている。また、品責は、行政当局に見られると不都合な指摘を削除させる意図はなかったと述べているが、奥沢工場の製造管理者による「行政の調査時に見られると非常にまずい内容を削除し、対行政版を作成しました。」というメールに対して、何らの対応もしていない²⁹。

このように、誤記や事実誤認の修正は別として、監査対象である製造所に、すぐに改善できる些細な事項だから、或いはすぐには対応できないから、ましてや行政当局に見られたら不都合な事項だからなどという理由で監査報告書を修正することを認めるというのは、監査実施者と監査対象者との間のなれ合い以外の何物でもなく、また、奥沢工場の抱える問題や課題を隠蔽する行為であるとすら評価できる。

(5) 小括

このように、本社品質保証課は、長年の間、自社工場に対する実地監査を行っておらず、工場による自己点検結果を確認するのみであり、当該確認も形骸化・形式化していた。さらに、2022 年度に実施された実地監査については、行政当局による調査時に見られたくない指摘事項を削除した「対行政版」監査報告書を作成していた。本社品質保証課は、長年、奥沢工場に対して実効性のある管理監督を実施できていなかっただけにとどまらず、結果として、奥沢工場の抱える問題や課題が当局に露見することを隠蔽することに加担していたと評価せざるを得ない。

3 試験記録のねつ造

前記のとおり、信頼性保証部長、総責、品責及び奥沢工場サイト QA は、2020 年 4 月 1 日から 2022 年 1 月 31 日までに製造されたバルギン発泡顆粒の製品試験記録書について、

²⁹ 品責は、その理由について、奥沢工場の製造管理者が修正した監査報告書を確認したところ、実際には行政当局に見られたら不都合な指摘・推奨事項が削除されていたわけでもなかったことから、メールの記載については気に留めなかったと述べている。

新たに酒石酸の確認試験の欄を設け、試験結果として「良」に丸を記載した製品試験記録書を作成して従前作成していた製品試験記録書と差し替えることを決定し、奥沢工場サイト QA を通じて奥沢工場品質課に実行させた。

この点、信頼性保証部長は、当局に齟齬相談を行い、誤記として承認書を修正するためには、当局から過去の試験データの提出を求められると考え、製品試験記録書を作り直すことを決定したと述べている。

また、総責は、試験と記録の同時性は失われるものの、実際に酒石酸の確認試験を実施していると聞いており、実施していなかった試験を実施したかのように見せかけるわけではないことや、単なる誤記を修正するためだけに（費用と時間のかかる）一変をすることはナンセンスであること、手順どおりに原料を投入して製造したのであれば、当然できあがった製品には酒石酸が含まれているはずであり、確認試験で確認することはそこまで重要ではないことから、特段問題ないと考えた旨述べている。

品責は、信頼性保証部としての方針であれば自分が反対する必要はない、確認試験自体は実施されていると奥沢工場から聞いていたため大きな問題ではない、と考え、製品試験記録書の作り直しに反対しなかったと述べている。

なお、試験記録がない上記の期間、実際に酒石酸の確認試験が実施されていたかどうかについて、信頼性保証部長、総責及び品責は、「奥沢工場からは実施していたと聞いていた」と述べるのみであり、自ら調査を実施したり、奥沢工場に調査を指示していない。

上記の期間に実際に酒石酸の確認試験が行われており、結果に問題がなかったことを裏付ける客観的証拠は、存在しない。

カイゲンファーマは、2023 年 2 月 28 日に提出した大阪府に対する報告書においては、バルギン発泡顆粒に係る酒石酸の確認試験について過去の試験記録を遡ってねつ造したことを含めていなかった³⁰。その理由について、信頼性保証部長、総責及び品責は、発泡顆粒や消泡液に係る定量試験の不実施や記録の改ざんなど、他にさらに深刻な問題が多数発覚し、その対応に追われていたため、酒石酸の確認試験に係る記録を過去に遡ってねつ造するよう決定したことについては完全に失念していたと述べている³¹。これに対し、奥沢工場サイト QA は、忘れていたという信頼性保証部長らの説明は虚偽であり、バルギン発泡顆粒の酒石酸の確認試験については、単なる誤記だったという説明で押し通すことができるから過去に遡って記録を作成させたことは報告しないということが、会社の方針として

³⁰ その後、2023 年 4 月の大阪府に対する報告において酒石酸の確認試験の記録を遡って作成したことを含めるに至った。

³¹ 2023 年 3 月頃、カイゲンファーマは、バルギン発泡顆粒の承認書から主成分の一つである酒石酸の確認試験を削除してしまったことについて、誤記として修正するために齟齬相談を行おうとし、過去の記録を取り寄せた。その時点で、2016 年の記載整備以降、酒石酸の確認試験の記録が作成されていなかったこと、これを遡って作成して差し替えるよう指示していたことを思い出し、当委員会に報告するに至ったと述べている。

決定されたと述べている³²。議事録、メール、メモ等の客観的証拠はなく、当委員会においていずれの供述が正しいか認定することは困難であった。もっとも、仮に完全に忘れていたという信頼性保証部長の説明が正しかったとしても、試験記録を遡ってねつ造させることが記憶に残らない程度の問題だったことを意味するのであり、いずれにせよ、信頼性保証部長のコンプライアンス意識の低さを示唆する事実であると考えられる。

4 本品質保証課の人員体制

カイゲンファーマは、医療用医薬品、一般用医薬品、医療機器、医薬部外品、化粧品、健康食品、臨床検査の受託と多くの事業を行っている。本品質保証課は、これらの全ての製品及びサービスに関する品質保証業務を海外輸出分も含めて 4 名で担当している。具体的には、本品質保証課長が全体を監督し、残り 3 名の課員で、それぞれ、①医療機器、②医薬品（長野工場・奥沢工場）、③食品及び委託先を主担当とし、各分野に関わる承認申請³³、変更管理、逸脱管理、教育、監査、自己点検等の業務を横断的に担当している。

また、本品質保証課においては、GQP 上の①変更管理責任者、②回収作業責任者、③自己点検責任者、④教育訓練責任者、⑤品質標準書の作成、改正及び廃止の主管責任者を品責が務めている。そして、①GMP 確認担当者、②自己点検担当者、③教育訓練の担当責任者、④文書及び記録の保存に関する担当責任者を特定の課員が務めている。

現在の本品質保証課長は、信頼性保証部には 4 名程度の増員が必要であり、もし 4 名増員されたら、2 名を承認申請業務に当たらせ、もう 2 名は監査を強化するため監査業務に従事させたいと述べている。

また、信頼性保証部では、定年後再雇用の従業員か入社間もない新入社員に人材が偏っており、中間層すなわちマネジメント層が少ないという問題も複数人から指摘されている。実際、信頼性保証部の部長及びサイト QA を除いた 15 名の部員のうち、4 名を定年後再雇用の従業員が占めている。

このように、本品質保証課は、その業務量に対して人員が足りておらず、また、信頼性保証部全体で見ると、人材の偏りとマネジメント層の不足が窺われる。

³² ただし、当該サイト QA は、その後、大阪府に対し報告しないことを会社の方針として決定したとの発言を撤回している。

³³ なお、承認申請業務は、本来、薬制管理課の業務であるが、同課は承認申請の経験を有する従業員が少なく、また業態管理、海外薬事対応、製品表示及び販促物のレビューに時間をとられていることから、実際には本品質保証課が承認申請業務の多くを行っている。

第 8 製造管理者について

1 奥沢工場の製造管理者による不適切な対応

製造管理者は、薬機法上、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に、製造業者に対し、書面による意見具申をする義務³⁴などを負っており、承認書齟齬を発見した場合には、速やかに当局への報告、齟齬是正に向けた対応等を行わなければならない。しかし、奥沢工場の製造管理者は、長期間にわたり、本件問題事象の大半を認識していたにもかかわらず、当局への報告や一変による齟齬の是正等の対応を採ることはなかった。また、同人は、不正を黙認するにとどまらず、北海道による GMP 監査の際には、北海道に露見すると不都合な資料の廃棄を指示する、また、本社信頼性保証部の指示を受けてバルギン発泡顆粒の酒石酸の確認試験に関する製品試験記録書のねつ造を品質課長に対して指示するなど、不正に積極的に関与していた。

当該製造管理者は、その理由について、本件問題事象が不正であるとの認識はあったものの、承認書齟齬があったとしても、健康や安全に問題がないのであれば、費用対効果を考えて一変を行わなくても問題ない、本件問題事象が公になると、改善策を講じるまで製造、販売等が行えなくなり、ひいてはカイゲンファーマが倒産し、従業員が職を失う危険性があるため、改善策を立案できるまでは報告すべきでない、などと考えていたと述べている。これは、もとより正当化できる理由ではなく、製造管理者としての責務を果たしていたとは言えない。

2 奥沢工場におけるけん制機能の不全

前記のとおり、奥沢工場の製造管理者は、その責務を果たしていたとは言えないが、他方で、奥沢工場では、同人に対して問題を指摘する者、同人の行動をけん制する者は存在しなかった。

当該製造管理者は、2000 年以降、20 年以上の長期にわたり、奥沢工場の製造管理者を務めている。また、当該製造管理者は、奥沢工場において品質保証に係る業務を担当する組織（いわゆるサイト QA）である奥沢工場生産品質保証課の課長として、製造管理及び品質管理が適切に行われているかの確認や承認申請業務等を担当していた。加えて、GMP 委

³⁴ 薬機法 17 条 7 項。

員会の委員長³⁵や GQP としての市場出荷判定者も兼任していた。このように、当該製造管理者は、奥沢工場における製造管理、品質管理に関する主要な業務のほぼ全てにおいて責任者を務めていた。

その結果、当該製造管理者は、奥沢工場において、GMP 全般に関する知識と経験について、その職位にかかわらず、他の役職員を圧倒する存在となっており、当該状況が、奥沢工場における製造管理及び品質管理に関する業務の同人への更なる集中を後押しすることとなっていたと考えられる。また、このような当該製造管理者への業務の一極集中により、同人の製造管理者として適正さを著しく欠く判断や対応について、他の従業員がけん制や是正をすることができない状況が醸成されていたものと考えられる。

3 本社による不十分な管理、監督

(1) 製造管理者の長期固定化の放置

製造管理者としての適切さを著しく欠く行為が長年続いていたことについては、本社による不十分な管理、監督が、主な原因の一つであると言わざるを得ない。

まず、当該製造管理者は、カイゲンファーマとして統合した後に限っても、10 年近くもの長期間にわたって、奥沢工場の製造管理者を務めている。薬機法は、製造管理者の任期の上限を定めていないものの、同一人物があまりにも長期、製造管理者を務める場合には、業務の内容が不透明となり、不正の温床となるおそれがある。また、同人については、前記のとおり、サイト QA の責任者や GMP 委員会委員長、GQP としての市場出荷判定者といった、相互にけん制機能を発揮することが望ましい重要な役職も兼任していた。その結果、同人に対して監督やけん制が適切に機能しない状況が生じていたといえる。

薬剤師の資格を有し、製造管理者の責務を果たすことができる知見を有する人材を確保することは容易ではなく、特定の人物が製造管理者を務める期間が長くなってしまうことはやむを得ない面もある。また、そのような人物が GMP 全般に関する知識と経験において秀でている場合に、他の GMP 上の重要な役職を兼任させることで、業務が円滑に実施される面もあると考えられる。しかし、前記のとおり、かかる状況が長年継続する場合には、製造管理者の業務遂行に対してけん制や是正をすることができない状況が醸成されるおそれがあるため、早期に人材育成や中途採用を行うことにより、そのような状況を解消できるよう努めるべきである。そうであるにもかかわらず、カイゲンファーマ本社において

³⁵ 「GMP 委員会」は、カイゲンファーマの独自組織であり、カイゲンファーマ奥沢工場における規程（2021 年 10 月 1 日改正時点）上、「医薬品の品質確保及び向上を目的とし、企画・計画・検討及びこれらに係る各責任者からの報告を受け、合議により製造業者としての意思決定を行う、GMP 上の最高意思決定機関である」とされている。製造管理者は、2008 年以降、GMP 委員会の委員長を務めている。

は、同人が製造管理者を長期間務めていることやGMP上の重要な役職を兼任していることを問題視し、その解消に向けた具体的な方策をとったことは確認されておらず、当該状況を漫然と放置していたと言わざるを得ない。

(2) 奥沢工場に対する不十分な管理、監督

同一人物が製造管理者を長期間務めて、かつ、GMP上の重要な役職を兼任している状況に鑑みれば、奥沢工場及びその製造管理者が適正に業務を実施するよう管理すべき立場にある役員及び製造販売三役らは、より一層、奥沢工場における製造管理、品質管理が適切に実施されているかを管理、監督する必要があると言えるが、下記のとおり、管理、監督を十分に行うことができていなかった。

ア 本社信頼性保証部による管理、監督

本社信頼性保証部は、GQP組織として、GMP組織である奥沢工場において、適切に製造管理、品質管理がなされているかについて、管理、監督をする必要がある。それにもかかわらず、本社信頼性保証部は、前記のとおり、GQP監査において表面的な自己点検及び書面監査を行っていただけであり、また2018年まで奥沢工場に対する実地監査を行っておらず、十分な監査を行っていなかった。また、奥沢工場に対するGQP監査に係る監査結果報告書の作成に当たっては、監査を行った本社品質保証課が、製造管理者に対して、記載内容の確認、修正、削除等を依頼するなど、監査の趣旨・目的を没却する行動をとっていた。なお、前記のとおり、本社信頼性保証部においては、責任役員を務める信頼性保証部長自らが、バルギン発泡顆粒の酒石酸の確認試験の記録のねつ造を提案し、品責及び総責も関与の下、製造管理者を介して、奥沢工場において当該ねつ造を実施させるなどしており、管理及び監督を十分行わないというにとどまらず、一部の不正を主導していた。

イ 総責による管理、監督

総責も、その職責を十分に果たしているとは言い難い状況にあった。すなわち、総責は、監査や改善計画等について品責から報告を受け、適切に管理監督すべき立場にあるが、総責が、本社信頼性保証部による奥沢工場に対するGQP監査について改善指示をするなどした事実は確認できなかった。また、総責は、品責が発泡顆粒製剤の定量法の改善プロジェクト等に関与していることを以前から認識しており、本件問題事象について早くに認識することが可能であった。それにもかかわらず、品責から何ら報告がないことを問題とも捉えず、かつ、品責に報告を求めることもなく漫然とこれを放置していた。その結果、総責が本件問題事象を認識したのは、信頼性保証部担当役員が本件問題事象を初めて認識した2021年6月頃から、1年以上が経過した2022年9月20日であった。この点は、

総責に対して本件問題事象を速やかに報告しなかったカイゲンファーマの他の役職員の問題でもある。

ウ 役員による管理、監督

前社長は、「北海道庁への対応は、専ら製造管理者に任せきりであった。同人は本社には結論のみを報告し、具体的な検討状況等を報告しない傾向があったため、本社では奥沢工場における北海道庁対応の実情を把握しきれなかった。」などと述べている。この発言は、本社の役員においても、奥沢工場に対する監視、監督が十分でないことを認識していたことを意味しているが、監視、監督の強化のために具体的な対策がとられたことは確認できなかった。

また、製造管理者は、奥沢工場が報告した問題に対する本社の対応策が品質保証の現場の状況からかけ離れていたり、そもそも問題に対しどのような対応をするのかの判断すらしない状況を見て、役員に報告、相談等しても意味がないと考え、不正を是正するための一変を行わないことを含め、役員に報告、相談等をする事なく、自ら判断するようになった旨述べる。

このような本社による奥沢工場に対する不十分な管理、監督は、奥沢工場における製造管理者への業務の一極集中をより進めることに繋がった。

4 小括

本件問題事象が長年行われてきた大きな要因の一つは、製造管理者がその責務を果たしてこなかったことにある。しかし、その責めは、同人のみに帰せられるものではない。GMP 上の重要な役職が長年専ら同人に集中し続けていることを認識しながら、その解消に向けた具体的な方策をとらず、当該業務の一極集中に伴うリスクを低減すべく奥沢工場に対する監視、監督を強化するどころか、監視、監督が不十分なことを知りながらも、当該状況を漫然と放置していた本社の役員や製造販売三役にも大きな原因があると言わざるを得ない。

第9 GMP の強化・徹底の動きに対応した教育の不十分さ

1 GMP の強化・徹底の動き

GMP は、日本では、1974 年に「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」の公表により運用が開始され、1980 年には、「医薬品の製造管理及び品質管理規則」及び「薬局等構造設備規則」の公布・施行という形で法制化された。その後、1994 年の薬事法改正により、GMP 省令への適合は医薬品等の製造業の許可要件となり、2002 年の薬事法改正によって製

造販売承認制度が導入されると、GMP 省令への適合は医薬品等の製造販売承認の承認要件となった。

このように事業者にとって、GMP の法令・運用上の位置付けが高まるのと並行して、GMP の内容は、国際水準や社会的要請に合わせる形で、複雑化・厳格化していった。具体的には、1970 年代の米国でバリデーシンの概念が GMP に取り入れられると、1995 年には、厚生省薬務局長通知によって、日本の GMP にもバリデーシンの概念が導入された。その後も、医薬品の流通のグローバル化や製造コストの安価な国・地域への製造委託が進んだことによって、GMP の要件を国際的に整合させる必要性が高まった。医薬品分野での調和された GMP 基準及び査察当局の品質システムの国際的な開発・実施・保守を目的とした査察当局間の非公式な協力の枠組みである PIC/S³⁶への加盟を目指し、2013 年に、GMP 省令の運用上、品質リスクマネジメントの活用、製品品質の照査、参考品等の保管、原材料サプライヤの管理、安定性モニタリングの実施、バリデーション基準の改訂が求められる旨が明確化された結果、日本の GMP は国際基準に整合する形で強化された。

また、GMP の遵守状況については、PMDA 又は都道府県の GMP 適合性調査によって、定期的に確認される仕組みとなっていたところ、2015 年の化血研問題を受けて、企業からの申請に基づく GMP 適合性調査では実効性を欠くとして、無通告での立入検査による調査手法も活用されることとなった。しかしながら、その後も、小林化工株式会社（以下「**小林化工**」という。）の不正事案³⁷の発覚等、GMP の遵守状況に疑義を生じさせる事態が相次いだことから、無通告での立入検査がより徹底・強化された。そして、2021 年公布の改正 GMP 省令においては、相次ぐ不正事案を受けて、承認事項の遵守が明記されたほか、データインテグリティ概念の導入、逸脱管理の強化等も盛り込まれた。

2 奥沢工場における GMP に関する教育の問題点

奥沢工場においては、前記のような複雑化・厳格化への対応が十分になされたものとは言い難かった。事業者として GMP の複雑化・厳格化の流れに十分に対応していくためには、従業員全般に対して、GMP が複雑化・厳格化の流れにあること、その背景・趣旨について周知・教育することが重要になると考えられるが、以下に述べるとおり、奥沢工場においては、こうした周知・教育が十分に行われてこず、GMP の本質的な理解が従業員に定着しなかったものと思われる。

すなわち、奥沢工場では、GMP 導入時に、製造を担当する従業員に対して、GMP の概要や導入の趣旨について、十分な周知・教育の機会が与えられず、承認書に記載のない成

³⁶ Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

³⁷ 2020 年 12 月初旬、小林化工において、同社が製造販売する水虫薬に睡眠薬が混入し、多数の健康被害が発生している事実が判明した。

分の投入が許されないという基本的な事項についての理解すらなされていなかったことが窺われた。例えば、奥沢工場の試験責任者経験者は、急な辞令を受けて、GMP における試験責任者の役割や業務内容について特に教育を受ける機会もないまま、試験責任者に就任した旨を述べている。

また、奥沢工場においては、GMP 教育訓練の年度計画書は毎年作成されているが、その内容は 1 枚紙の簡潔なものであり、具体的な内容にはなっていない。実態としても、従業員の業務状況等を勘案し、多くの従業員が出席できそうな時間を見計らって、直前になって実施日時や内容が決まっていた。教育訓練を実施する側が GMP を軽視するような場当たり的な姿勢で取り組んでいると、そのような雰囲気は受講者である従業員にも当然伝わり、職場全体の GMP に対する意識は高まるはずがない。

加えて、製造管理者が担当した 2021 年 2 月 8 日の GMP 教育訓練では品質管理の重要性がテーマとされ、日医工株式会社や小林化工の問題が事例として取り上げられた。テーマとしては、時機に即した適切なテーマ設定ではあるものの、従業員の中には、当時から、製造管理者自身が不正に関与している事実を認識していた者も複数いたところ、これらの従業員にとってみれば、同人による教育訓練は、GMP への意識を高めるものというより、むしろ不正に関与している上長が GMP 教育を担っていることで、「何を言ってもムダ」という無力感や諦念を抱くことに繋がり、逆効果になっていたように思われる。

第 10 自浄作用を発揮する機会における対応

1 2002 年薬事法改正時の対応について

2002 年の改正薬事法により、承認申請書に、製造方法に関して詳細な記載を行うことが求められるようになった³⁸。改正薬事法の施行前の承認申請書には、製造方法として、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）のみが抽出され、簡略に記載されていたが、当該法改正により、製造方法として製造パラメータ等を記載するなど、より詳細な記載が求められることとなった。

また、改正薬事法の施行前に製造業許可及び製造承認を受けていた者については、品目ごとに、改正後の製造販売承認に求められる承認書記載事項に適合するよう、承認書記載

³⁸ なお、当該改正前は、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。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。

事項の整備に係る届出（記載整備届出）を提出することとされた³⁹。

上記改正を受けて、共成製薬においても、記載整備届出を作成、提出した。

記載整備に当たっては、まず、2008年7月1日からは共成製薬の総責を兼任していた奥沢工場の製造管理者の指示を受けた薬事課の従業員が、実際の製造方法の確認を行った⁴⁰。一方で、記載整備に当たっては、製造方法と同様に、試験方法の確認も求められていたが、試験方法の確認は行われなかった。製造管理者は、当委員会のヒアリングにおいて、試験方法の確認を指示しなかった理由について、試験方法欄は記載整備届出の対象でないと理解しており、むしろ、試験方法欄の記載は変更してはいけないものと理解していたと述べている。

製造管理者は、本件問題事象の大半を当時から把握していたものの、記載整備の際に、実態に合わせた製造方法に変更するなどの是正措置を行わなかった。この点について、製造管理者は、承認書の記載を実態に合わせるには一変が必要となるところ、一変を行うには時間とコストがかかるため、製造実態と合わせた製造方法に変更しなかったと述べている。

また、製造管理者は、今回奥沢工場で見つかった承認書と齟齬する試験実態の大半を把握していたが、上記のとおり、試験方法欄については、記載整備届出の対象でないと理解していたため、実態に合わせた記載整備届出を作成しなかったと述べている。

なお、記載整備届出を提出するに当たって、製造管理者は、製薬部担当役員兼製薬部長に対して、相談や報告をしていない。この点について、同人は、製薬部担当役員⁴¹は、薬事について知見がなく報告や相談をしても意味がないと考え、自身の判断で記載整備を行った旨述べており、当該役員も製造管理者から相談や報告を受けなかった旨述べている。また、当時、品責を務めていた従業員は、品質管理責任者と兼任しており多忙であったことなどが理由で、記載整備に関与することはほとんどなかった旨述べている。

³⁹ 薬事法等一部改正法及び整備政令の規定により、改正法施行日（2005年4月1日）の時点で旧法下の製造業許可及び製造承認を受けている者は、新法下の製造販売業許可、製造業許可、製造販売承認を受けたものとみなされる措置がとられた（みなし承認、許可の更新）。また、当該みなし承認を受けた者は、当該製造業の許可の最初の更新までの間に、当該みなし承認を受けた製品について、品目ごとに製造販売承認に求められる承認書記載事項に適合するよう、承認書記載事項の整備に係る届出（記載整備届出）を提出することとされた。

⁴⁰ 当該薬事課の従業員は、全て本調査開始時点において退職済みであり、ヒアリングを実施できなかった。また、当時の製造課の従業員らは、当委員会のヒアリングにおいて、記載整備の際に、薬事課の従業員から、製造方法について確認された記憶はない旨述べている。そのため、薬事課の従業員が、製造方法について、具体的にどのような確認を行ったのかは明らかになっていない。

⁴¹ なお、当該役員は薬剤師資格を保有している。

2 化血研問題後の一斉点検時の対応

(1) 厚生労働省通知

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、製造販売業者に対し、製造記録や製造現場の職員のヒアリング等により、製造実態が承認書に即したものとなっているか等を求めるよう通知を行った。

(2) カイゲンファーマにおける対応状況

本社信頼性保証部では、一斉点検に当たり、承認書の内容と製品標準書を突合し、齟齬がないか確認することとした。厚生労働省からの指示は、承認書と製造実態の整合性確認であったにもかかわらず、承認書と製品標準書の記載の整合性確認を行うにとどまった理由について、本社信頼性保証部の担当者は、製品標準書が製造実態を反映していると認識していたので、製造実態の確認までは行わずとも問題ないと考えたと述べている。

上記本社信頼性保証部の指示を受け、奥沢工場では、製造管理者の指示の下、製造課については製造課長が、品質課については品質課長が、それぞれ責任者となり、承認書と製品標準書の整合性確認を行った。

奥沢工場における点検結果は、各課長から製造管理者に提出された。製造管理者は、提出された点検結果を、本社信頼性保証部の担当者に送付した。

奥沢工場における点検結果には、本件問題事象は一切含まれていなかった⁴²。製造管理者は、その理由につき、承認書と実態に齟齬があると報告すると問題が大きくなりすぎてしまうため、本件問題事象は報告しないこととしたと述べている。また、製造課長も、本件問題事象を厚生労働省へ報告すると大変になってしまうと考え、暗黙の了解で点検時に取り上げなかったと思う旨述べている⁴³。

⁴² なお、カイゲンファーマは、2016 年 7 月 12 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、「顛末書」を提出し、調査結果を報告しているところ、当該報告にも、本件問題事象は一切記載されていない。

⁴³ 品質課長は、当委員会のヒアリングにおいて、確認結果については、品質課の従業員に指示して、Excel でまとめ、その Excel をプリントアウトして製造管理者に提出したが、当該 Excel には、試験方法に関する本件不正の大半が記載されていたと述べている。また、当該品質課長は、当委員会のヒアリングにおいて、一斉点検の際、製造管理者に対して、バルギン発泡顆粒の定量検査における規格について、ボックス発泡顆粒のものと揃えてほしい、消泡液の定量試験の方法を変更してほしいといった要望を伝えたところ、同人は、一旦は変更することに同意したものの、約 1～2 か月後、「問題が大きすぎる。」、「バリデーションの結果がないと流石に難しい。」などとして、変更はできないことを伝えられたなどと述べている。もっとも、当委員会の調査において、製造管理者は、品質課長から上記のような報告を受けたことを否定し、上記品質課の従業員も記憶がない旨述べており、また、製造管理者に対し、試験方法に係る不正行為が報告されたことを示す証憑類は見当であった。

3 小林化工問題を受けた対応

カイゲンファーマでは、2021年1月20日に実施した役員研修において、小林化工問題を取り上げた。同役員研修では、小林化工問題の原因は、会社全体の品質意識の欠如にあったとした上で、このような問題を防ぐための対策として、従業員の社内ルールに対する理解の促進、品質目標の設定、マネジメントレビューの定期的な実施、日常的な記録類（製造指図書・記録）の点検の実施、異常発生時の速やかな社内情報伝達、逸脱・変更管理の徹底等を行うことが紹介された。また、総責は、2021年2月12日、小林化工に対する行政処分を踏まえ、全社管理職らに対して、各工場における適正な製造管理と品質管理の一層の徹底について注意喚起を行った。さらに、信頼性保証部は、小林化工問題をきっかけに、同年10月18日以降、同様の事例の防止のための注意喚起を目的として、製薬会社による法令違反等が報道された際には、「法令遵守に係る情報」として、管理職に対して報道内容を送信することとし、定期的に配信を行った。

一方で、小林化工問題を受けて、日本ジェネリック製薬協会は、会員企業に対して、2021年3月25日付けで、製造販売承認書と製造実態の整合性確認を指示した。もっとも、カイゲンファーマは、同協会の会員ではないため、当該指示に基づいた確認等は行われなかった。また、カイゲンファーマにおいては、信頼性保証部や奥沢工場が自主的に点検を指示・実施することもしなかった。その理由について、信頼性保証部長は、一斉点検の際に、一度承認書と実態の齟齬の確認は行い、問題の洗出しは完了していたことから、再度点検を行う必要はないと考え、また、小林化工問題の深刻さに鑑み、厚労省等の関係当局が、製薬会社に対し、改めて点検の実施を指示する可能性があり、このような指示が出たタイミングで点検を行えば足りると思っていたなどと述べている。

また、奥沢工場では、小林化工問題が報道され、行政処分が下された後も、本件不正について当局に報告をするなど是正に向けた議論がなされていない。その理由について、製造管理者は、小林化工問題は、臨床使用量の何十倍もの睡眠薬が混入したという事象であり、極めて特殊な事例であったことから、自分たちとは関係のない話だと思ったと述べている。

第11 本件問題事象の発覚経緯及びその後の対応

1 部署横断的な改善プロジェクト発足までの動き

前記のとおり、2021年6月に小樽地区担当役員に就任したカイゲンファーマの信頼性保証部長は、その引継ぎの際に、前任の小樽地区担当役員から、発泡顆粒製剤及び消泡液の定量試験に問題があることを伝えられた。信頼性保証部長は、小樽地区担当役員への就任後、程なくして、技術統括課の従業員に、発泡顆粒製剤及び消泡液の定量試験に関する問

題について尋ね、定量値にばらつきがあり、規格内に入っていないものが多数あるが、記録を改ざんし、出荷をしているとの説明を受けた。

信頼性保証部長は、対象となるロット数が膨大であり、また発泡顆粒製剤についてはシェアが大きく、当局に報告すると売上げが大幅に減少し、会社が倒産してしまうかもしれないと懸念する一方で、従前、発泡顆粒製剤及び消泡液については年間数件程度の副作用が報告されるにとどまるなど安全性については問題がないと考えたことなどから、出荷停止及び自主回収をする必要はないと考えた。

また、信頼性保証部長は、発泡顆粒製剤及び消泡液の定量試験に関する不正を、総責に對し共有していないが、その理由について、総責は課長に過ぎず、このような深刻かつ重大な事項について、会社の対応方針を決定し、その実施を主導することはできないと考え、まずは責任役員である自身が対応の筋道を付ける必要があると考えたと述べている。

その後、信頼性保証部長が、生産部に対し、定量試験の問題に関する情報共有を求めたところ、生産部においては、2020 年から定量試験の適正化を試みてきたが、人的余力がなく、これ以上の対応を行うことが困難であることの説明がなされた。これを受け、2021 年 12 月、信頼性保証部長及び生産部長は、発泡顆粒製剤及び消泡液の定量試験の問題について、部署横断的なプロジェクトを発足させ、研究開発部門である商品開発部等も巻き込んで対応を行うべく、社長に対して、発泡顆粒製剤及び消泡液の定量試験について記録を改ざんし、不合格のものを合格としたり、試験を実施していないものを合格として出荷している事実及び試験の改善に向けた取組みの現状について報告した上で、当該プロジェクトの立上げを提案した。これに対して、社長は、定量試験を適正化できる可能性がどの程度あるかを見極めるべく、生産部内で調査、確認を行い、2022 年 3 月に詳細を報告するように指示した。なお、2021 年 12 月中に、社長、生産部長及び信頼性保証部長は、商品開発部担当役員に対し、発泡顆粒製剤の定量試験の改良を商品開発部も手伝うように指示をした。商品開発部担当役員は、この時点で、何らかの不正が行われているとは思ったものの、社長が対応を主導している状況で自分が口を挟む立場にないと考え、詳細を確認したり、当局への報告を提言することはなかったと述べている。

2022 年 3 月 4 日、信頼性保証部長及び生産部長が、社長及び商品開発部担当役員に対し、発泡顆粒製剤の定量試験の改善見込み⁴⁴について報告した結果、社長から、発泡顆粒製剤の定量試験の改善について部署横断的なプロジェクトを立ち上げることを経営ミーティングに諮ることが指示された。

⁴⁴ 信頼性保証部長及び生産部長は、当委員会のヒアリングにおいて、上記報告の際に、消泡液の定量試験の改善見込みの報告がなされなかった理由は覚えていない旨述べている。奥沢工場の従業員が皆、消泡液については改善の見込みがなかったと述べ、実際に今日に至るまでも改善の目処が立っていないことに鑑みると、まずは改善の余地がある発泡顆粒製剤の定量試験について注力すべく、消泡液は報告及びそれに続く改善プロジェクトの対象とされなかった可能性がある。

2022 年 5 月 20 日開催のカイゲンファーマの経営ミーティング⁴⁵において、生産部長から、発泡顆粒製剤の定量試験に問題があり、2020 年から改善に取り組んできたものの、改善の目処が立っていないため、今後部署横断的にプロジェクトを立ち上げて取り組むことが報告された。また、信頼性保証部長は、奥沢工場では他にも不正があるのではないかと懸念し、奥沢工場の従業員らに確認を行い、アルロイド G など他の製剤についての不正も把握していたため、当該経営ミーティングにおいて、発泡顆粒製剤の定量試験以外にも不正がある事実について報告するとともに、奥沢工場においてさらに承認書齟齬の洗出しを実施する予定であることを報告した。

信頼性保証部長は、自分たちの世代で不正を解消しないと会社の将来がないと感じたため、奥沢工場における齟齬の洗出しを提案したと述べる一方で、あくまで専ら一変による対応を考えており、当局に対して報告を行うことは想定していなかった旨述べている。

商品開発部担当役員は、上記経営ミーティングの報告を聞き、初めて、発泡顆粒製剤の定量試験以外にも不正があることを知った。また、社長、信頼性保証部長及び商品開発部担当役員以外の責任役員は、初めて、奥沢工場において承認書と齟齬する製造や試験が行われている事実を知った。もともと、新たに不正を把握した役員らからも、直ちに当局に報告し、出荷停止・自主回収等の措置をとるべきであるとの声はでなかった。

その後、信頼性保証部長をマネージャー、生産部長をリーダーとし、オブザーバーとして社長⁴⁶及び商品開発部担当役員を加えた上で、品責、奥沢工場の製造管理者、工場長、品質管理責任者経験者らをメンバーとして、2022 年 6 月 1 日付けで「発泡顆粒品質改良プロジェクト」が発足し、当該プロジェクトの活動の結果、2022 年 12 月頃になって発泡顆粒製剤の定量試験につき改良の目処が立ち、承認書どおりに試験を実施できる見込みとなった。

また、2022 年 5 月 20 日の経営ミーティングを受けて、信頼性保証部長の指示の下、奥沢工場における承認書齟齬の洗出し（自主点検）が実施された。その結果は、製造管理者を中心にとりまとめられ、数度の途中報告を経て、最終的に 2022 年 8 月 30 日に信頼性保証部に報告された。当該報告には、本件問題事象の大部分が含まれていた。なお、品責は、自主点検結果の途中報告の過程で、2022 年 7 月頃、承認書と齟齬する不正が行われていることを認識したが、製剤の安定供給が滞ることを憂慮し、本件問題事象については、改善を進めて公にすることなく社内で解決できれば良いと考え、出荷の停止、自主回収や当局への報告を進言しなかった旨述べている。

加えて、自主点検の結果を踏まえ、2022 年 9 月から 11 月にかけて、信頼性保証部長、営業

⁴⁵ 経営ミーティングは、カイゲンファーマにおける非公式の会議体で、毎月、取締役会の前後に開催され、経営上の課題等についてざくばらんに議論をする場である。参加者は、常勤取締役及び議題に携わっている従業員である。

⁴⁶ 当該社長は、2022 年 6 月 20 日付けで相談役に就任し、2023 年 6 月 20 日付けで相談役を退任している。

担当取締役及び人事総務担当取締役以外の責任役員、総責及び品責、並びに、奥沢工場の製造管理者、製造管理責任者及び品質管理責任者らとの間で、奥沢工場における本件問題事象の正確な把握と今後の対応方針検討のために打合せが行われた。なお、総責は、2022年9月の打合せで本件問題事象についてはじめて認識したものの、データ等を精査することなかったため、記録の改ざんや承認書齟齬があることまでは認識できていなかったと述べている^{47 48}。

上記の打合せを踏まえ、カイゲンファーマでは本件問題事象の洗出しが全て完了したと判断し、今後の対応方針を検討すべく、2022年12月21日頃、社長、前社長、信頼性保証部長、商品開発部担当役員及び生産部長にて打合せをした。当該打合せにおいては、堺化学工業に対し、承認書どおりに試験をすることができる目処が立っていた発泡顆粒製剤の定量試験の問題については報告するが、発泡顆粒製剤以外の他の製剤について発見された問題については、それらの製剤に関して改善の目処が立っていないことから堺化学工業には報告しないことが確認された。

2 新社長への報告

カイゲンファーマにおいては、2022年6月20日付けで社長が交代しているが、新社長に対しては、社長就任に先立ち、同年5月末頃に実施された当時の社長からの引き継ぎの際に、本件問題事象が伝えられている。

当該説明は、同月20日開催の経営ミーティングの資料を用いて行われており、発泡顆粒製剤の定量試験に問題があり、試験記録を改ざんした上で、不合格品を出荷していることだけでなく、他の製剤に関する不正の事実についても説明された。

新社長は、上記説明を聞き、前社長に対し、直ちに当局に不正を報告すべきでないかと問いかけたが、前社長に、現在プロジェクトを立ち上げて改善に取り組んでおり、改善ができれば当局報告をする必要はなく、また当局報告をするとカイゲンファーマが大きなシェアを占める発泡顆粒製剤が出荷停止となり、会社の業績及び市場への供給に大きな悪影響が生じる一方で、これまで出荷した製剤の品質に影響が生じたことはないなどと言われたため、それ以上は当局への報告をすべきである旨を主張しなかったと述べている。

⁴⁷ なお、総責は、仮に記録の改ざんや承認書齟齬を認識したとしても、健康被害に結びつかないと考えられる場合には、今回実際に信頼性保証部長らが試みたように、当局への報告を回避し、何とかソフトランディングをすることができないか模索したと思う旨述べている。

⁴⁸ 信頼性保証部長は、この時点で総責にも本件問題事象の存在を共有した理由について、既に社長らが問題を把握しており、この段階で問題を知らせても責任を抱え込まなくて済むと判断したからであると述べている。

3 堺化学工業への報告状況

(1) 堺化学工業の前社長、現社長及び監査役への報告

2022年5月26日、カイゲンファーマの社長は、堺化学工業の社長⁴⁹に対して、発泡顆粒製剤の製造方法及び試験方法に若干の問題があるとの報告を行った。カイゲンファーマの社長がこのような報告を行ったのは、堺化学工業の社長が、2022年6月からカイゲンファーマの社外取締役となることが決まっており、カイゲンファーマの役員として発泡顆粒製剤の定量試験に関する問題の報告を受けることが想定されたためである。もっとも、上記報告の際には、試験記録を改ざんし、不合格品を出荷していることまでは報告されなかった。

当該報告を受けた堺化学工業の社長は、2022年6月に同社の社長を退任し、会長に就任することが予定されていたため、カイゲンファーマの社長に対し、堺化学工業の次期社長及び監査役にも速やかに報告するように指示した。

上記指示を受け、カイゲンファーマの社長及び前社長は、2022年7月27日、堺化学工業の社長に対し、発泡顆粒製剤について品質上の問題が発見され、プロジェクトを立ち上げ対処していること、及び、奥沢工場で製造している他の製剤についても問題がないか調査中であることを報告した。もっとも、当該報告においては、承認書齟齬や記録の改ざんがあったことの報告、及び、発泡顆粒製剤以外の製剤についても問題が発見されていることの報告まではなされなかった。

また、カイゲンファーマの社長及び前社長は、同日、堺化学工業の監査役2名に対しても、同様の報告をしている。監査役からは、遅くとも年内には解決に向けた方向性を示すように指示がなされた。

(2) 堺化学工業の取締役会での議論等

堺化学工業の社長は、上記の報告を受け、子会社管理を業務の一つとしている経営戦略本部を担当する取締役に対して、カイゲンファーマから受領した資料を手渡すとともに、対処を検討するように指示した。これを受けて、当該取締役は、カイゲンファーマの社長に電話し、状況を確認したところ、一部の製剤について不合格品が発生しているようであるが、何らかの問題が存在していることによるものなのか、単なる製品のばらつきの結果であるのかも分かっていない状況であり、現状では、当局に報告すべきなのかどうかも判断できない旨の説明を受けた。

カイゲンファーマの説明を受け、当該取締役は、2022年8月21日開催の堺化学工業の取

⁴⁹ 当該社長は、2022年6月に堺化学工業の会長に就任している。

締役会において、「カイゲンファーマにおいて品質に関する問題が発生しているが、カイゲンファーマは年末までに対応する方針のようである。」と報告した。この報告に対しては、堺化学工業の社外取締役から、「年末では対応が遅いので、早急に対応し、当局への報告を行うように。」との意見が出された。

(3) カイゲンファーマの取締役会での報告

2022 年 8 月以降、カイゲンファーマの取締役会では、発泡顆粒製剤の定量試験問題について報告がなされているものの、その内容は、試験結果のばらつきがどの程度抑えられるようになっているかという点のみであった。取締役会に対し、齟齬の洗出しのための自主点検の進捗や、その結果として発泡顆粒製剤の定量試験以外にも不正が発見されていることが報告されなかった理由について、社長及び信頼性保証部長は、取締役会には堺化学工業の会長がカイゲンファーマの社外取締役として参加するところ、堺化学工業に発泡顆粒製剤の定量試験の他にも問題があることを知られたくなかったため、他の不正に言及しなかったと述べている⁵⁰。

4 2022 年末の堺化学工業への報告から大阪府への報告に至る経緯

2022 年 12 月 20 日に開催されたカイゲンファーマ取締役会において、堺化学工業の会長兼カイゲンファーマ社外取締役が、発泡顆粒製剤の件について堺化学工業へ進捗報告をするようにと述べたことを受け、カイゲンファーマの社長、専務取締役、商品開発部担当役員、信頼性保証部長及び生産部長は、2022 年 12 月 26 日、堺化学工業を訪ね、同社の社長外、役員数名と面談した。

当該面談において、カイゲンファーマ側は、堺化学工業側に対し、発泡顆粒製剤の定量試験について、過去には問題があったが、今後は承認書どおりに試験を行うことができる目処が立っていること、未だ試験結果に不安定な部分があるが、この点については折を見て一変を検討することで対処できることから、過去の問題については当局に報告しない方針としたい旨の報告を行った。堺化学工業の社長は、カイゲンファーマのいう過去の問題の内容が不明瞭であったため、「記録の改ざんはあったのか、なかったのか。」と質問したところ、信頼性保証部長から、記録を改ざんしていた旨の説明があったことから、堺化学工業の社長らは、カイゲンファーマ側に対し、当局へ報告することを強く求めた。カイ

⁵⁰ なお、堺化学工業のグループ会社は、堺化学工業に対し月次で業績報告をしているところ、カイゲンファーマは、月次業績報告書に発泡顆粒製剤に関して問題があることを記載していたものの、その記載は「一部の製品の製造方法又は試験方法について改善すべきところが見られたため、現在因果関係と是正方法の検討を年内を目途に進めている。」といったものにとどまり、試験結果が改ざんされ、不合格品が出荷されていることなど重大な不正が発覚していることは報告されなかった。

ゲンファーマ側は、社内で方針を決定し、後日報告すると回答した。なお、カイゲンファーマの前社長は、上記面談の状況について報告を受けた後、堺化学工業の会長に架電し、当局に報告することについて反対であるとの意見を述べている。

その後、カイゲンファーマでは、取締役の間で方針についての打合せがあり、最終的に、社長が当局に報告することを決定した。

かかる打合せを踏まえ、カイゲンファーマ社長は、2022 年 12 月 29 日、堺化学工業を訪れ、同社社長らに対し、発泡顆粒製剤の定量試験の問題について当局に報告することを伝えけるとともに、奥沢工場には当該問題以外にも、今まで堺化学工業に説明していなかった問題が生じていることを報告した。これに対し、堺化学工業側は、他の製剤の問題について書面で整理したものを共有するように指示したところ、カイゲンファーマの社長は、2023 年 1 月 5 日、本件問題事象を一覧表にまとめた資料を堺化学工業に提出した。

その後、カイゲンファーマにおいては、当局への報告に向けて準備を進め、2023 年 1 月 18 日、当局に対し本件問題事象を報告することを正式に決定した上で、同日、大阪府健康医療部生活衛生室薬務課（以下、単に「大阪府」という。）に第一報を行った。また翌 19 日には、本件問題事象に関する報告並びにバルギン発泡顆粒、ボックス発泡顆粒及び消泡液の自主回収に関する相談、同月 23 日には北海道に対する報告を行った。さらに、カイゲンファーマは、同月 24 日及び翌 25 日に、厚生労働省医政局医薬産業振興・医療情報企画課に対しても、本件問題事象に関する報告を行うとともに、バルギン発泡顆粒、ボックス発泡顆粒及び消泡液の 3 品目の自主回収に関する相談を行い、その結果、同年 2 月 6 日、消泡液について、クラスⅡ⁵¹での自主回収を開始した。

5 酒石酸の確認試験に関する製品試験記録書のねつ造が大阪府への報告から漏れた経緯

カイゲンファーマは、2023 年 1 月 19 日以降、大阪府に対して、複数回にわたり本件問題事象について報告をしたが、同年 4 月 14 日付けの大阪府への報告に至るまで、バルギン発泡顆粒の酒石酸の確認試験に関する製品試験記録書のねつ造については報告していなかった。また、承認書から酒石酸の確認試験を誤って削除してしまったことに係る信頼性保証部長、総責及び品責の認識の時期についても、実際に認識した 2021 年 11 月～2022 年 1 月頃ではなく、カイゲンファーマにおいて自主点検を実施した 2022 年 5 月～9 月であるという事実と反する報告を行っていた。さらに、当委員会に対しても、2023 年 4 月 5 日に自主的に報告がなされるまでは、上記ねつ造の事実が報告されることはなかった。

⁵¹ 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得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。

当局及び当委員会への報告がなされなかったことについて、信頼性保証部長、総責及び品責はいずれも、当該事実の存在を忘れてしまっていた旨を述べている。また、社長は、社内で、「調査委員会には正直に話をしよう。隠し立てをしてもフォレンジック調査も実施するので分かってしまう。」と指示していたこと、及び、当該ねつ造の事実の発覚経緯⁵²に鑑みて、信頼性保証部長らが虚偽の事実を述べているとは思えない旨を述べている。

信頼性保証部長、総責及び品責のいずれもが、わずか 1 年ほど前に製品試験記録書をねつ造した事実を忘れてしまっていたとの説明については、にわかに信じることはできないものの、フォレンジック調査においても、意図的に当局及び当委員会への報告を行わなかったことを窺わせる証拠は確認されておらず、意図的に当局及び当委員会に報告しなかったとまでは認められなかった⁵³。

Ⅲ 原因・背景の分析及び再発防止策

第 1 原因・背景

1 奥沢工場に特有な原因・背景

(1) 製造管理者その他の役職者による GMP 管理の機能不全

奥沢工場で製造管理者を長年務めていた従業員は、本件問題事象の大半を認識していたにもかかわらず、製造管理者としての職責を適切に果たそうとはせず、積極的に不正に関与し、また、当局への報告を避けるなどしていた。同人は品質保証に関する実質的な判断権者となっていたため、かかる製造管理者の機能不全の影響は極めて大きく、特に、本件問題事象が長期間放置されることに繋がったと考えられる。

また、その他の奥沢工場の役職者である歴代の製造課長及び品質課長らも、本件問題事象の一部を認識していながら適切な対応を取ろうとしなかったばかりか、承認書内容と異なる試験方法を考案し試験担当者に指示するなどしていたのであり、本来、法令の定めに従って適切に行われるべき、奥沢工場の役職者による GMP 管理が機能不全に陥っていた。

⁵² 信頼性保証部長が、2023 年 4 月 5 日頃、血相を変えて社長室に駆け込んできて、バルギン発泡顆粒を輸出している韓国企業との間で本件問題事象とは関係のない受入試験に関するトラブルがあった際に、酒石酸の確認試験に関する製品試験記録書をねつ造した事実を思い出したことを報告したというもの。

⁵³ なお、奥沢工場の製造管理者は、2023 年 1 月 6 日から 19 日にかけて複数回、社長、前社長、信頼性保証部長、生産部長、商品開発部長、総責、品責、奥沢工場の製造管理責任者及び奥沢工場品質管理責任者らの間で、酒石酸の確認試験に関する製品試験記録書の改ざんについては、当局に報告せずとも発覚しないと考えられるため、当局に報告しないことを確認した旨を述べるが、当該判断に関与したとされる他の役職員は当該事実を否定し、また製造管理者も後に当該供述を撤回している。

(2) 奥沢工場の閉鎖的な組織風土

組織風土は、組織の構成員に影響を与え、その組織特有の考え方や行動様式などの文化を生み出す。アルロイド G における承認書に記載のない水酸化ナトリウムの添加が遅くとも 1984 年頃から 40 年近くもの長期にわたって行われていたなど、本件問題事象は長期間行われており、当委員会によるヒアリングにおいても、古くから行われていたものであり、今更見直す考えはなかった旨を述べる従業員も散見された。また、改善を検討しようとする場合でも、将来的な改善のみに目を向け、過去の不正を隠蔽しようとする態度が全般にわたって見られた。このように、奥沢工場の従業員は、法令違反の事実を認識しているにもかかわらず、長期間にわたって問題を直視せずに不正を放置し、また、過去の問題の隠蔽を図るなど、奥沢工場では、不正を正す文化が醸成されてこなかった。

この背景には、地理的に奥沢工場が本社及び長野工場から離れていたことに加え、奥沢工場には全国転勤のないエリア職の従業員が多かったことなどから、本社や長野工場との間で人事交流が少なく、また、奥沢工場の人材不足も相まって、課長級を中心に人事が固定化していたといった事情が存在するものと思われる。そのため、奥沢工場は、人事の異動やローテーションが少なく、各業務が部署にではなく、人に付く状態になり、その結果、情報の共有が行われにくい閉鎖的な組織風土となっていたものと思われる。

このようなことから、奥沢工場では、外部の目にさらされず、外部の意見が入りにくくなっていたため、承認書に違反する製造方法や試験方法であったとしても、昔から行われてきた方法を優先するという考え方になり、結果として、承認書及び GMP を遵守するという意識が弱くなり、不正を正す文化が醸成されなかったと考えられる。

また、堺化学工業及び本社から派遣される役員らの医薬品の製造に関する知識・経験が十分ではなかったため、奥沢工場では、肩書きや職位とは関係なく、知識・経験を十分に持った特定の従業員の判断がますます重視されるようになり、当該従業員の下には情報が集まるのに対し、堺化学工業及び本社から派遣される役員らに情報が伝わりにくい状態が続いていた。奥沢工場においては、前記のとおり、製造管理者に品質保証に関する権限が集中し、同人が実質的な判断権者となっていたため、同人の下に本件問題事象を含む情報が集まるものの、同人が当局には報告しないと決めると、その問題は当局に報告されず、そのまま放置される状態になっていた。

(3) GMP 遵守意識の乏しい研究開発

医薬品の研究開発は、商業生産において承認の範囲内で GMP を遵守して製造することが可能な製造方法を確立しなければならない。しかしながら、本件問題事象においては、消泡液の定量試験のように、その製造が始まった当初から、大きなばらつきが生じていて規格外となる結果が相当数生じていた製品があった。また、発泡顆粒製剤の定量試験では、

半数程度で規格外となる結果が生じていた。これらは、製品の研究開発の段階から商業生産に影響を与えかねない問題があったにもかかわらず、その問題を解決しないまま承認申請を行い、承認を得て製造を開始させたことを窺わせる。

本来、医薬品の研究開発においては、製剤処方検討、スケールアップを想定した製造方法の検討・試作製造、承認申請用の品質試験、承認申請書の作成、薬事申請、商業生産（製造・品質管理）を有機的に連携させて行う必要があるが、奥沢工場においては、これらが別組織で行われ、かつ、それらの組織間の連携が非常に悪く、全体を統括して管理する機能がなく、統合後においても本社や担当役員による管理が不十分な状態が続いていた。

また、上市後も、製品の製造において生じた問題については、製造課や品質課だけでなく、研究開発部門も協力してその解決に当たる必要があるが、奥沢工場の研究開発部門には、それに協力をしないどころか、製品試験で規格外との結果が生じたことについて、品質課に責任を押し付ける発言を行う研究開発部門の責任者がいた時期もあった。このことは、問題の解決までの時間をいらずに延ばす結果となった。

このように、GMP意識の乏しい研究開発が行われていたことは、ばらつきの大きい製品を上市することに繋がり、その結果として、製造過程、特に試験を行う品質課に大きな負荷を与え、本件問題事象に至る大きな要因の一つになったと考えられる。

(4) 品質課の立場の弱さ

品質管理を行う部署は、研究開発部署及び製造部署と対等の立場でなければならない。しかし、品質課関係者は、過去、製造部長及び研究開発部門の責任者から、品質課が試験を行って規格を満たさないことが判明した製品について、試験の方法が悪いなどと、規格を満たさない責任が品質課にあるかのような発言をされ続けたと述べている。また、承認書に従った方法で、承認書に定めた規格に適合する製品を製造するため、研究開発部門に対し、製造方法及び試験方法の改善を求めたものの、合理的な理由なく、その協力を得られない状況が続いていた。これらの事実、カイゲンファーマにおいて、品質課が軽視されていたことを示している。

これを背景として、本件においては、品質課の課長が、改善を断念し、承認書に定められた定量試験の不実施や承認書と異なる方法による定量試験の実施、規格外となった場合の製品試験記録書の改ざんを決め、品質課の従業員にその旨指示していた。そして、品質課の従業員は、その指示に諾々と従っていた。これらは品質課長らのGMP遵守及びコンプライアンス意識の低さを物語るものであるが、同時に、力量向上に向けた動機を失わせ、更なる力量不足を生じさせていたことに繋がったと考えられる。

また、品質課の人手が不足し、恒常的に業務量が逼迫していたことや、カイゲンファーマによる十分な教育が行われることもなかったため、品質課の従業員が試験方法や試験装置・器具に関する知識を満足に習得することができず、その知識・スキルが十分なレベル

に達していなかった。

これらにより、品質課は弱い立場に置かれ、その状態が改善されなかったため、本件問題事象を改善できず、また、上司に報告することもできないまま、本件問題事象が長期間放置されることになった。

2 品質保証部門に関連する原因・背景

(1) 本社信頼性保証部のけん制機能の喪失

GQP は、医薬品の品質確保に関する要である。カイゲンファーマでは、本社品質保証課が、自社製造所の GMP 確認及び監査の立案、実施を所掌事務の一つとしている。しかし、前記のとおり、その人員はわずか 4 名であり、しかも、本来の所掌業務ではない承認申請業務の多くも担当していた。そのため、実効的な GQP 監査を行うことが容易ではなく、現に、カイゲンファーマでは、2018 年まで自社工場に対する実地監査を行っておらず、自社工場に対する GQP 監査は、各工場による自己点検及び書面監査の方法で行われていたが、形骸化していた。また、2018 年以降実地監査が行われるようになったが、前記のとおり、2 回目の実地監査において、本社品質保証課は、作成した監査報告書のドラフトを、奥沢工場サイト QA に対し、行政当局に見られたら不都合な事項を修正する趣旨も含めて送付し、確認依頼をしていた。本社品質保証課のこのような対応は、監査対象者に対し、GMP 違反を行っていたとしても、理由を付ければ監査報告書に記載されずに済むという誤ったメッセージを与えかねず、また、奥沢工場の抱える問題や課題の隠蔽に加担していたと評価できるものであり、本社信頼性保証部による GQP 監査の実効性を失わせている。

また、前記のとおり、2022 年 1 月頃、本社信頼性保証部長ら本社信頼性保証部関係者は、2020 年 4 月 1 日から 2022 年 1 月 31 日の間のバルギン発泡顆粒の製品試験記録書のねつ造を行わせていた。過去に遡って製品試験記録書の内容を変更して差し替えること自体が重大な違反行為であるが、この差し替えに当たって、本社信頼性保証部は、上記の期間に実際に確認試験が行われていたことを自ら確認せず、奥沢工場品質課の主張を安易に受け入れていたのであり、本社信頼性保証部のけん制機能は完全に喪失していた。

さらに、責任役員を兼務する信頼性保証部長は、2021 年 6 月頃に本件問題事象を認識したにもかかわらず、カイゲンファーマの存続に影響を与えることを恐れて、当局に報告しようとし、2022 年 12 月の方針変更に至るまで、一変による将来的な改善を図ることを目指し、過去の不備を隠蔽しようとしていた。このような態度は、信頼性保証部長が負う職責を完全に放棄するものである。

以上から、本社信頼性保証部がそのけん制機能を果たすことができない状態であったことは明らかであり、奥沢工場による違法行為の実行及び隠蔽を容易にし、かつ、発覚した後も当局への報告時期を遅らせる要因の一つとなっていた。

(2) 製造販売三役の軽視

本件問題事象への対応の全体を通して、製造販売三役の存在感が薄い。製造販売三役の中で最初に本件問題事象を知ったのは、品責であるが、その時期は 2022 年 7 月頃であり⁵⁴、信頼性保証部長が初めて認識してから 1 年以上が経過している。その後、総責が本件問題事象を知ったのは 2022 年 9 月であり、安責に至っては、当局への報告を決めた後の 2023 年 1 月である。本来であれば、品質に関する不備なのであるから、品責及び総責には早期に情報が共有されるべきであるが、カイゲンファーマではそのような対応が取られなかった。この背景には、カイゲンファーマでは、製造販売三役は原則、信頼性保証部の課長又は役職のない管理職従業員が担当しており、その職位の低さが一因となって、信頼性保証部長ら役員レベルにて方針を決定する必要がある問題に関しては力不足であると見られていたことがあると考えられる。

また、総責及び品責は、本件問題事象を知った後も、積極的な対応を行うことはなく、経営陣に意見を述べた形跡は見られない。それどころか、信頼性保証部長らとともに、2020 年 4 月 1 日から 2022 年 1 月 31 日の間のバルギン発泡顆粒の製品試験記録書のねつ造を行わせることで自ら不正を行っていた。

さらに、本件は医薬品の品質に関わる問題であり、その安全性の確保が最も重視されるべき事項の一つのはずであるが、カイゲンファーマでは、当局に報告することを決めるまで、安責に情報共有を行うことすらしていなかった。

以上から、製造販売三役の職責に対する意識が低かったことは明らかであるが、その背景には、カイゲンファーマが製造販売三役を軽視していたことがあると考えられる。これによって、製造販売三役による医薬品の製造に対するけん制機能が失われ、奥沢工場による違法行為の実行及び隠蔽を容易にし、かつ、発覚した後も当局への報告時期を遅らせる要因の一つとなった。

3 本社経営及び堺化学工業に関連する原因・背景

(1) 三社統合後の融合の不首尾

M&A においては、その実行よりも、その後の融合（PMI）の方が難しく、重要なプロセスである。前記のとおり、カイゲンファーマ発足前の 3 社は、資本提携等を通じて、医薬品の開発・製造を堺化学工業の医薬事業部門及び共成製薬が担当、開発・製造された医薬品の販売についてはカイゲンが担当という製販分離体制を確立していたが、経営効率の向

⁵⁴ 前記のとおり、品責は、バルギン発泡顆粒の酒石酸の確認試験に関する製品試験記録書のねつ造に関与しており、当該不正については 2021 年 11 月の時点で認識していた。

上等を目指して統合を選択した。この目的を貫徹するためには、医薬品の開発・製造を担当する堺化学工業の医薬事業部門及び共成製薬を融合させることが PMI の第一歩となる。カイゲンファーマの親会社となった堺化学工業及び同社出身の歴代のカイゲンファーマの社長は、小樽地区担当役員のポストを設置したり、工場長や管理職の派遣等を行ったりしたほか、「風プロジェクト」という融合促進のための活動を実施するなどして従業員のコミュニケーションを促進させる施策を講じたが、旧共成製薬である奥沢工場の閉鎖的な組織風土を変革させることができなかった。

カイゲンファーマの経営陣は、奥沢工場の閉鎖的な組織風土を変えることができていない旨を認識していたが、本社による奥沢工場に対する監視、監督については、積極的に奥沢工場に乗り込んで現地をつぶさに確認するというようなことはせず、小樽地区担当役員に任せるままにしていた。しかし、奥沢工場の従業員との間の壁を越えることができず、十分な情報を得られずに、本件問題事象の存在を早期に把握することができなかった。

また、そもそも堺化学工業は、化学品事業を中心とする会社であって、統合前においても、医薬事業は医薬事業部に任せていたため、元々経営陣による医薬事業部に対する管理、監督が主導的なものではなく、統合後もカイゲンファーマ自身で医薬事業に対する適切な管理をできるようにしようという考えもあった。現に、GMP その他の医薬事業に関する知見ではカイゲンファーマの方が勝っていたため、堺化学工業が、親会社として、カイゲンファーマを主導的に管理、監督することは現実的にも難しいことであった。親会社による子会社管理の在り方は様々な方法があり、このような堺化学工業の判断自体について、一概に誤ったものであると言うことはできないが、カイゲンファーマの役員は株主からのプレッシャーにさらされにくいことになり、堺化学工業による子会社のガバナンス確保という機能は弱まることになる。

これらは、本社及び堺化学工業による本件問題事象の把握を遅らせる要因の一つとなった。

(2) 経営陣の希薄なコンプライアンス意識

社長ら経営陣は、コンプライアンス遵守の先頭にいないといけない。歴代のカイゲンファーマの社長は、継続的に薬価が引き下げられるという厳しい状況の中、その時々を経営課題に真摯に向き合って経営を行っていたが、その主眼は、総じて売上げの拡大、利益の確保に向けられていた。このことは、奥沢工場の従業員も感じ取っており、本件問題事象の改善を検討するに当たって、一変が根本的な解決策となる場合であっても、それには長い時間と多額のコストがかかるとして選択することを回避する傾向を生じさせていた。また、奥沢工場の従業員において、医薬品の製造に当たって不適格品を出すことが会社にコストのみを発生させる行為であるとして忌避すべきという考えが広まり、試験において規格外の結果が出たとしても記録を改ざんして不適格品であることを隠蔽するという対応が取られることに繋がったと考えられる。医薬品製造販売会社の社長ら経営陣としては、

コストよりも承認書に従った医薬品の製造を優先すべきことを全社員に向けて率先して発信すべきであったが、奥沢工場の従業員において、そのようなことが行われたとの認識はなく、社長ら経営陣から、従業員に対し、品質重視を求める、信頼性のあるメッセージが出されていたとは認められない。

それどころか、カイゲンファーマの前社長は、遅くとも社長就任前の2017年には、発泡顆粒剤の定量試験において不適格品が出荷されていたことを知っていたにもかかわらず、2021年12月に、信頼性保証部長及び生産部長から発泡顆粒剤及び消泡液の定量試験について、記録を改ざんして不合格のものを合格としたり、試験を実施していないのに記録をねつ造して合格として出荷している事実の報告を受けても、事実関係の究明を理由として当局への報告を行おうとはせず、さらには、一変を行って将来的な改善を行うにとどめて過去の違法行為を隠蔽するとの方針を積極的に打ち出していた。そして、その他の役員も、その方針に異を唱えなかった。

この方針については、会社の存続や従業員の保護などという正当化が行われているが、当委員会としては、カイゲンファーマで行われた違法行為に真摯に向き合うことを避け、市場に出している製品及びその利用者に対する経営責任をとることから逃げ出したものがあり、根底には保身があったと評価せざるを得ない。

以上から、社長ら経営陣のコンプライアンス意識が非常に希薄であったことは明らかであり、そのような態度を見ていた従業員が、会社の存続という正当化を用いて、本件問題事象を実行し、隠蔽しようとしたのは当然の帰結であったとも考えられる。

(3) GQP 及び GMP に関する業界標準向上への対応の遅れ

業界標準向上の波に乗り遅れることは自らの陳腐化を意味する。医薬品業界の各社は、2002年薬事法改正による製造方法に関する承認書の記載整備、化血研問題を受けた2016年の一斉点検、小林化工問題を受けた当局査察の強化等への対応を進め、それに伴って、GQP 及び GMP に関する業界標準は段階的に、かつ、着実に向上してきた。それに対し、カイゲンファーマは、前記のとおり、これらに誠実に対応することはなく、その時点で自社に対応できる不備しか対応しなかったばかりか、小林化工問題のときには、特段の対応は取らなかった。これらは、本件問題事象を是正する格好の機会であったにもかかわらず、カイゲンファーマの経営は、自らリーダーシップをとって改善の強い意思を示すことを一切せず、奥沢工場任せにし、その機会を逃した。

これらは、社長ら経営陣の GQP 及び GMP に対する意識の希薄さを端的に示すものであり、従業員において GQP 及び GMP に対する意識が高まらなかった原因の一つになっていたことは明らかである。

第2 再発防止

以下は、当委員会が調査を行い、その原因・背景の分析を行った結果、考えられる再発防止策を述べるものである。当委員会は、これらの全てを行うことをカイゲンファーマに求めるものではなく、以下の再発防止策からカイゲンファーマにおいて優先順位を付け、カイゲンファーマ自らが再生していくための計画を立案し、実行していくことを願うものである。

1 若手従業員による改善活動への積極的な取り組み

今回の調査を通して、経営陣や管理職からは、今回の問題を明らかにしてしまうと会社の存続が危うくなり、従業員を路頭に迷わせることになると思ったため抜本的な是正に踏み切れなかったという声が多く聞かれた。もっとも、若手従業員に対するヒアリングからは、若手従業員が、「正直に仕事をしたい。」「不正をしてごまかしたくはない。」という強い思いを抱いていることが窺われた。数多くの不正が発覚したことで、多くの従業員がカイゲンファーマの将来に不安を覚えていることは事実であるが、同時に、将来を担う若手従業員が、不正が発覚したことを前向きに捉え、製薬企業として正しい仕事をするとの決意を持っていることが分かった。カイゲンファーマの再生のためには、これからを担う若手従業員が改善活動に主体的に取り組むことが必要不可欠である。

2 奥沢工場を含む要職の人事対策

(1) 奥沢工場

奥沢工場の製造管理者は、本件問題事象を知りながら対応をとっておらず、その理由について、一変に要する費用と時間以上の利益が見込める場合にしか一変をしようとは思わなかった、データによる検証はしていないものの薬効のない製剤であったり、人体への影響が少ない成分をごく少量加えるだけであるため安全性に問題はないと考えたなどと述べている。これは、もとより正当化できる理由ではなく、製造管理者としての適格性を欠いていると評価せざるを得ない。

また、工場長兼製造課長、品質課長、品質課長経験者を含む奥沢工場のその他の要職も、本件問題事象を知りながら、（散発的に試験法の改善等に取り組むほかには）何の対応もとらなかった。また、天神工場の製造管理者及び工場長も、管理職として奥沢工場に所属している期間、本件問題事象を知りながら、（散発的に試験法の改善等に取り組むほかには）何らの対応をとらなかった。これらの者の中には、試験記録のねつ造を指示し、又はこれに関与していた者も含まれている。

これらの要職に就く者は、会社の経営のために品質を犠牲にすることなく、問題を検知

した場合には、GMP に則り適時かつ的確に行動に移すことができる能力及び適性を備えた人物であるべきである。

(2) 信頼性保証部 (GQP)

前記のとおり、本件問題事象の発覚後も含めて、カイゲンファーマの製造販売三役は、十分に機能していない。その原因は、必要な経験、能力及び職位が備わっていないことである。

また、前記のとおり、信頼性保証部長は、本件問題事象を探知した後、調査を行い、部門横断的な改善の取り組みまで繋げたことは評価できるが、結局、堺化学工業から指示されて社長が決断するまでは、当局に報告せずにあくまで内々に解決する方針を変えようとしなかった。

奥沢工場サイト QA は、前記のとおり、奥沢工場の製造管理者が兼ねている。

なお、前記のとおり、信頼性保証部の上記各役職は、安責を除き、いずれもバルギン発泡顆粒の酒石酸の確認試験に係る記録のねつ造に関与している。

以上を踏まえ、三役には、適時に問題を把握し、経営陣に対して進言を行うことができるよう、必要な経験及び能力のある人物を配置し、課長クラスではなく、少なくとも部長又は役員クラスの職位を与える必要がある⁵⁵。また、信頼性保証部長は、品質保証及び薬事業務全般を司る部門の長として、従業員を正しい方向に導き、問題を検知した場合には直ちに適切な行動をとることができる能力を必要とする。そして、奥沢工場サイト QA は、工場からの中立性が確保されている必要がある。また、そもそもサイト QA 自体の人数を増員し、かつ、その役割及び職責を明確化する必要がある。

(3) 役員

前記のとおり、カイゲンファーマの役員は、相談役も含めて本件問題事象を知った後も、試験記録をねつ造し、承認書が定める規格を満たさない製品を出荷することを黙認していた。親会社である堺化学工業から強く進言されるまでは、当局に報告した上で是正することは考えず、いずれ内々に解決すれば良いと考えていた。今後カイゲンファーマを再生するに当たっては、経営陣にも新しい風を吹き込んでいく必要がある。

⁵⁵ もっとも、三役に必要な権限及び職責を与えて社内に周知し、その他会社として必要なサポートを行い、課長クラスであっても三役が経営陣に対して自由に意見を述べることができる体制及び組織風土が確立されるのであれば、課長クラスに三役を担わせることが必ずしも否定されるものではない。

3 奥沢工場（GMP）

(1) 適材適所への人材配置、部門間の人事交流及びローテーション

前記のとおり、奥沢工場において、長年の間不正が是正されず、承認書が定める規格を満たさない製品が漫然と出荷されてきた背景として、役職員が「昔からやってきたことである」として、問題を直視せず、奥沢工場において、不正を正す文化が醸成されてこなかったことが考えられる。その背景には、カイゲンファーマにおいて、2013 年の統合後も三社が一体となっておらず、特に奥沢工場は、本社や長野工場から離れており、転勤のないエリア職の従業員が多いことから、人事の固定化が生じていたことが挙げられる。

実際、カイゲンファーマへの統合後も、長野工場と奥沢工場は「別の会社」であり、依然として業務の進め方や文化に多くの違いがあるという声は、当委員会のヒアリングにおいて多く聞かれた。長野工場の従業員が奥沢工場に赴任することは、これまでも行われてきたが、ごく短期間であったり、奥沢工場においては少数派となってしまう、奥沢工場の文化を変えるには至っていない。親会社である堺化学工業も、カイゲンファーマへの統合後、三社それぞれの人材、企業文化、組織風土を統合するべく、意識的な対策をとってこなかった。

そこで、カイゲンファーマにおいて、部署間及び工場間の人事交流及びローテーションを進める必要があると思われる。現在人事交流のネックとなっているエリア職制度は、見直すことを検討すべきである。奥沢工場の従業員に短期間でも長野工場で業務を経験させることも検討に値すると思われる。工場においては、各部門が専門性を要求される業務を担っていることから、異動先の業務を習得するまでには一定の時間を要する。そのため、一度に多数の従業員を異動させることは現実的ではない。したがって、長期的な計画をもって行うことが必要であるが、たとえ少しずつであっても実行することが重要ではないかと考える。

並行して、人事異動以外の方法による人事交流の活発化も検討すべきである。

一連の問題について、他部署に相談できず、特定の部署が問題を抱え込んでいたことも対応が遅れた一因となっている。そのため、拠点をもたない異動が難しい場合は、奥沢工場内で部署をまたいだ人事交流を行うことも有効と考えられる。

カイゲンファーマは、長年の間、奥沢工場に能力及び適性のある人材を配置することができていなかった。例えば、奥沢工場の品質課は、GMP の理解や分析測定精度の管理能力に問題があったが、カイゲンファーマが本件問題事象、特に発泡顆粒製剤の定量試験に係る問題について部署横断的な取組みを開始し、商品開発部の従業員にこれを主導させたところ、承認書どおりの試験方法で規格を満たすことができるようになった。したがって、奥沢工場の再生のために能力及び適性のある人材を配置することは重要である。そして、これが一時的な措置で終わらないよう、人材の適正配置のための仕組みをつくることが望ましい。例えば、各課から、每期課題とそれに必要なスキルセット及びその充足度等を報

告させ、不足がある場合は、人事部にて、人員の拡充を含めた対応を行い、その結果を経営陣に対して報告させることが考えられる。

(2) リーダーの配置と組織風土の改革

奥沢工場の従業員は、良い意味においても悪い意味においても、従順で上司に言われたことを愚直に実行する傾向が見られる。そこで、改革を先導する能力及びリーダーシップのある人材を奥沢工場の工場長クラスのポジションに配置することが望ましい。カイゲンファーマ内における人材の調達には限界があるため、外部からの起用も検討することが望ましい。さらに、当該指導者をサポートするために、十分な能力を有するミドルマネジメントクラスの人員を複数配置する必要がある。

企業風土の改善は、リーダーシップのある指導者をもってしても、容易ではなく、一朝一夕で実現されるものではない。タウンホールミーティング等、会社のトップが従業員に対する働きかけを繰り返し行い、従業員に考えさせ、発言する機会を与え、5～10 年をかけて実施するような覚悟が必要である。

(3) 教育

法改正、製薬企業による数々の不正事件の発覚を受けた当局査察の強化、社会情勢の変化等により、製薬業界に要求される GQP 及び GMP のスタンダードは上がってきたが、カイゲンファーマは、共成製薬の時代から現代に至るまで、従業員に対して、実効的な GQP、GMP 教育を実施してきたとは言い難い。

今後は、外部セミナーも活用の上、情報収集を行い、業界スタンダードを踏まえた従業員への実効的な教育を行う必要がある。教育は、単に制度を説明するような抽象的なものでは不十分であり、個々の従業員が担当している具体的な業務において何が問題となるのかが分かるような個別具体性を持ったものとする必要がある。その点で、例えば、手順書の見直しをテーマとした小集団活動を従業員に行わせることも考えられる。

(4) GMP コンサルタントの起用

奥沢工場では、長年にわたり GMP が正常に機能していなかった。GMP レベルの底上げは容易ではないため、例えば、GMP コンサルタントを起用し、助言、指導及び監督を受けながら、以下に列举するような GMP 体制の是正、及び、適正な運営の実施・定着を図ることも考えられる。

- ① 製造・試験手順書、製造・試験指図記録等の全面的な見直し
- ② 逸脱管理・変更管理の実務の見直し
- ③ 従業員に対する GMP 教育及び GMP 教育の仕組みづくり

- ④ 品質課員に対する分析測定精度の管理・試験技術に係る教育
- ⑤ 上記事項を含む改善計画の策定と進捗管理

(5) 品質課における各種改善

ア 試験機器の整備・買替え

前記のとおり、本件問題事象の一因として、試験機器の設置や整備が適切に行われていなかったことや、そもそも適切な試験機器が用いられていなかったことが挙げられる。

そこで、品質課において使用する試験機器の見直しを行い、GMP を遵守するために必要な整備、場合によっては買替えも検討すべきである。また、今後は、かかる整備や更新が定期的に行われるよう、プロセスを手順書にまとめることが望ましい。

イ データの自動記録など改ざんできないシステムの導入

前記のとおり、奥沢工場では、安易に試験記録の改ざんが行われており、本社品質保証課もこれに気付けなかった。このような記録の改ざんが行われないう、試験設備機器について、可能な限り、作業内容が自動的に記録され、生データの編集はできないものを導入することも検討することが望ましい。

ウ 品質課を中心とした増員

前記のとおり、品質課では、十分な人員を確保できていないことが不正の遠因になっていたため、必要な人員を拡充することが必要であると考えられる。また、奥沢工場再生のために各施策を実施するためには、品質課に限らず、人員の増強が必要と考えられる。

(6) 組織設計の改善

ア 工場全体の統括

前記のとおり、奥沢工場では、製造管理者自身が本件問題事象を容認していた。また、工場長（兼製造課長）の元には、製造課の情報は入ってきても、品質課や奥沢工場生産品質保証課（サイト QA）の情報は入ってきていなかった。結果として、工場に対する十分なコントロールが行われず、このことが、本件問題事象の発覚を遅らせた原因の一つとなった。そこで、製造課、品質課、生産品質保証課を含めた工場に関する全ての重要な情報が集約されるような仕組みを策定することが重要である。工場全体を統括管理する責任を誰に担わせるか、今一度、組織設計を検討し、これを職務分掌上も明らかにすることが

望ましい。

イ 部門間の意思疎通に係るシステム

前記のとおり、奥沢工場では、製造部門と品質部門の間の意思疎通が著しく不足している。そこで、製造部門と品質部門が相互に密接に連絡をするシステムが必要である。例えば、製造部門又は品質部門が本社に報告を行う場合は必ずお互いを CC に入れ、製造部門と品質部門の間で週 1 回又は月 2 回程度の定期的な連絡会を行うなどのシステムが考えられる。

カイゲンファーマには、製造・品質部門が日頃問題になっていることを研究部門の前で発表したり、逆に研究部門が最新の技術について製造・試験部門の前で発表するような場もないため、そのような意見交換の場を設けることも考えられる。

ウ 技術部門の設置

奥沢工場には、製造・試験プロセスの改善、技術の検討、古い設備の更新、エンジニアリングを行う部署が存在しない⁵⁶。このような技術部門は、新しい技術を導入し、工程に対する理解を深め、知識を更新するために必要である。そのため、奥沢工場に、技術部門を設置し、必要な能力及び適性を持った人材を配置することを検討する必要がある。当該部署は、製造部門の一部として設置し、生産システムの中で評価を行っていくことが考えられる。

エ 開発プロセス全体の管理

医薬品を開発するに当たっては、商業生産において承認の範囲内で GMP を遵守して製造できる製造方法を確立しなければならない。カイゲンファーマにおいては、製剤処方検討、スケールアップの検討（試作製造）、承認申請用品質試験、申請書作成、薬事申請、商業生産（製造・品質管理）の各プロセスがそれぞれ別組織により行われており、かつ、組織間の連携が悪く、全体を通したコントロールを行う機能が存在しない。そこで、開発プロセス全体をコントロールする機能を持たせた部署を設置することが考えられる。

(7) 開発過程における文書管理

前記のとおり、奥沢工場の品質課は、逸脱が多発した際に、製品開発時に規格及び試験

⁵⁶ 技術統括部がその役割を期待して設置されたが、実際にはその機能を果たしていない。

方法を設定した際の根拠資料を探したが、これが存在しなかったため、正しい分析法が分からず、不適の結果を出さないために試験データを改ざんするに至っている。今回問題となった製品は、いずれも発売を開始した時期が非常に古く、1996 年に実施されたバックス発泡顆粒の旧堺化学工業医薬事業部から旧共成製薬への承継に伴うプロセスバリデーション報告書及びこれに関連する各種試験記録書を除き、製造・試験方法を開発した際の根拠資料（バリデーション報告書等）は残っていなかった。今回問題となった製品が開発された当時においては、そのような資料を作成及び保存することが法令上求められていたわけではないが、現在は、新たに医薬品の製造を開始する場合には、バリデーションの計画及び結果を文書にして保存しなければならない（GMP 省令 13 条）。

カイゲンファーマは、現在では、プロセスバリデーション手順書に基づき、研究開発部門から製造部門に対し、製造フロー案及び製品標準書案等を提供し、製造部門において実生産規模のバリデーションを行い、工程パラメータの妥当性を検証している。もっとも、工程パラメータの妥当性を検証するためには、製造部門において開発時の根拠データも参照する必要があると思われるが、そのようなデータの提供は行われていない。また、研究開発部門から製造部門への技術移管に関連する規程又は手順は存在しない。製品を安定して生産するための技術が製造部門に確実に伝えられ、生産に反映されるよう、今後は、研究開発部門から製造部門への技術移管に関する手順書を作成し、その中で開発時の根拠データも製造部門に提供するよう定めることが望ましい。

4 本社信頼性保証部（GQP）

(1) 本社品質保証課を中心とした増員

前記のとおり、本社品質保証課は、奥沢工場に対して、長年の間、実効性のある監査を行っておらず、本来の職責を果たせていない。これを正当化する理由にはならないが、人員不足の問題もその一因ではあった。そこで、工場監査の強化と GQP 体制の立て直しを目的として、本社品質保証課を中心とした増員を行うことを検討するべきである。特に、上記のとおり、本来薬制管理部が担当すべき承認申請業務を本社品質保証課が引き取っているというような事象も見られる。これは、業務が組織にではなく、人に依存していることを示しており、組織として成立しているとは言い難い。このため、信頼性保証部内における各課の役割分担の正常化及び人員配置の見直しが必要である。

なお、前記のとおり、信頼性保証部全体の特徴として、人材が定年後再雇用の従業員と新人社員に偏っており、ミドルマネジメント層が不足している。したがって、ただ増員さえすれば良いということではなく、ミドルマネジメント層の強化が必要である。

(2) GQP に関する外部専門家の起用

GQP 体制の立て直しを行うに当たって、カイゲンファーマ内の人材のみでは限界があるため、GMP の体制の是正のみならず、GQP 体制を是正するためにも、外部専門家の登用を検討すべきである。具体的には、外部専門家の指導の下、以下の事項に取り組むことが考えられる。

- ① 工場監査の手順・手法見直し
- ② 手順書の見直し
- ③ GQP 教育
- ④ その他ギャップ分析⁵⁷

5 経営陣

(1) 社長による定期的なメッセージの発信、タウンホールミーティング等

医薬品は微量であっても人体に大きな影響をもたらすものであり、患者の生命及び健康を守るため、医薬品の品質を担保することは、製薬企業の存在意義に関わる根源的な規範である。品質を確保するためには、社内体制、予算、生産等の決定を行う権限を持つ経営陣が、品質確保の重要性を認識し、品質及びGMPを重視する企業倫理を醸成することが重要である。そして、社員一人一人が高い職業倫理と責任をもって業務にあたれるよう、経営陣自らが GQP や GMP 等の重要性を理解し、先頭に立ってこうした規範を会社の風土として根付かせるよう、自らのまた社員への教育を継続的に実施していかなければならない⁵⁸。

カイゲンファーマの再生を担う社長は、製薬企業の経営陣としての責任を自覚し、従業員に対して、法令遵守を最優先とした経営を行うことを伝え、再び社会の信頼を取り戻すために必要な会社の変革について語ることが重要である。また、従業員の意見を聞き、カイゲンファーマの再生のために従業員を一体にして導く役割がある。具体的には、従業員に対するメッセージを定期的に発信し、タウンホールミーティングを開催したり、各工場や事業所を訪問して従業員の声を聞くことが重要だと思われる。

⁵⁷ 本社品質保証課として本来果たすべき職責及びあるべき姿と現在の状態とのギャップ分析。

⁵⁸ 以上について、富山県薬事審議会医薬品製造・品質管理専門部会「医薬品の不正製造事例の再発防止及び富山県の医薬品産業に対する信頼回復の方策についてのとりまとめ」。

(2) 品質マネジメントレビューを通じた品質保証への積極的な関与

医薬品の製造業者は、実効性のある医薬品品質システムを構築するとともに、品質方針及び品質目標を定め、定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて所要の措置を講ずることが求められている。奥沢工場においても、品質マネジメントレビュー手順書に基づき、品質マネジメントレビューが行われ、その結果が経営陣に報告され、経営陣から改善指示が行われている。もっとも、本件問題事象については何ら触れられていないことを踏まえると、かかる品質マネジメントレビューも形骸化していたと言わざるを得ない。

経営陣は、今後は、受け身で製造所からの報告を受けるだけでなく、品質マネジメントレビューに積極的に参加し、品質保証の改善に直接的な関与をすべきである。

(3) 中途採用の強化

前記のとおり、品質課、品質保証課を中心として既に人員不足が生じており、長年にわたって不正が放置されることとなった原因の一つとなっている。また、制度の改革や教育を行うためには、更なる人員の補強が必要である。

そこで、カイゲンファーマの経営陣は、会社の再生のため、必要な予算及び人材の確保が必要であると考えられる。また、外部人材も含めた能力ある人材の登用を新たに行わなければならない。そのためには、親会社である堺化学工業の支援も必要不可欠である。

(4) 外部専門家による役員向け研修

本来経営陣は、カイゲンファーマを再生させるべく、従業員を正しい方向に導き、その手本にならないといけない立場である。しかるに、前記のとおり、カイゲンファーマの経営陣は、本件問題事象について、長年の間気付けなかった（あるいは、見て見ぬふりをしていた。）。また、本件問題事象を知った後も、親会社である堺化学工業から強く進言されるまでは、内々に済ませようと考え、適切な対応をとらなかった。

そこで、経営陣自身、品質を中心とした経営を行うことの重要性について、外部専門家による教育研修を受けて振り返るべきである。

(5) 内部通報、相談制度の刷新、実効性確保

カイゲンファーマには、内部通報制度があるが、本件問題事象は報告されなかった。

そこで、カイゲンファーマは、内部通報制度が利用されなかった原因を検討し、今後同種の事案が発生した場合には機能させるべく、改善する必要がある。また、もし本件のような事案において内部通報制度が利用しにくいのであれば、部署や勤務地を超えたメン

ター・相談制度など、他の手段を導入することも検討すべきである。

(6) 親会社である堺化学工業による支援・監督の強化

前記のとおり、これまで、親会社である堺化学工業は、カイゲンファーマへの関与が薄く、適切に監督してこなかった。今後は、カイゲンファーマが再生するために必要な人的・経済的支援を行う他、カイゲンファーマが信頼を取り戻すまで適切に監督していく必要がある。これは、単に道義的責任のみではなく、子会社を管理監督することは堺化学工業の義務であり、特に上場企業としての責任を重く受け止める必要がある。

IV 結語

当委員会の調査の結果、奥沢工場のみならずカイゲンファーマ全体として、製薬企業として当然備えているべき、GQP 及び GMP の遵守意識に重大な課題が存在することが明らかとなった。問題の根は深いと言わざるを得ず、製薬企業として立ち直ることは決して容易なことではなく、また、一朝一夕にて成し遂げることができるものではない。

もっとも、当委員会のヒアリングを通じてカイゲンファーマの将来を担う若手従業員達は、今般不正が発覚したことを前向きに捉え、製薬企業として正しい仕事をするとの決意を有していることも分かった。これら若手従業員は、製薬企業の従業員として正しくありたいとの強い思いを抱いており、このような従業員の思いにカイゲンファーマの経営陣が応えていくのであれば、時間はかかれども、カイゲンファーマの再建は十分期待できると思われる。カイゲンファーマの経営陣においては、製薬企業として後がないことを十分に自覚し、正しい仕事をしたいと願う若手従業員を裏切らないよう、不退転の決意をもってカイゲンファーマの再建に取り組んでもらうことを切に望む次第である。

また、親会社である堺化学工業は、化学品事業を中心とする会社であって、統合前にいて、医薬事業は医薬事業部に任せていたような状況にあったが故に、カイゲンファーマを主導的に管理、監督できていなかった。これが、堺化学工業による本件問題の把握が遅れた一因であることは否めない。子会社管理の在り方には様々な方法があるものの、カイゲンファーマについては、抜本的な改革が必要とされていることに鑑みると、少なくとも同社があるべき製薬企業として再建されるまでは、堺化学工業において、社外の知見も活用しつつ、カイゲンファーマの取組みに対して、より積極的な管理、監督及び支援をすることが強く望まれる。

以 上