

# News release

2020 年 1 月 31 日

## グループ調査委員会調査報告書および弊社の再発防止に向けた対応方針について

先般、マイトマイシン注用 2mg および 10mg（以下、「本製品」）の原薬（本製品の有効成分：マイトマイシン C）の製造過程において、当該原薬製造元である協和発酵バイオ株式会社（以下協和発酵バイオ社）が承認書と異なる作業を行ない無菌性の確保に影響する事実が判明したことから、弊社協和キリン株式会社（本社：東京都千代田区、代表取締役社長：宮本 昌志）にて本製品の自主回収を進めております。本件につきましては、2019 年 12 月 24 日付「協和発酵バイオ社への行政処分について」にてお知らせしましたとおり、同社に原薬を委託製造している医薬品製造販売業者かつグループ会社である弊社といたしましても、本事案の根本原因究明および再発防止策の提言が必要であると判断し、客観性と独立性を担保した第三者が主導するグループ調査委員会を、親会社であるキリンホールディングス社とともに設置して調査を進めてまいりました。このたび、同委員会より調査報告書（以下「本調査報告書」）を受領いたしました。また、あわせまして調査委員会からの提言を受け、弊社の再発防止に向けた今後の対応方針を策定しましたので、下記の通りお知らせいたします。

### 記

#### 1. グループ調査委員会の調査結果について

本調査結果につきましては、別紙の本調査報告書 概要版をご覧ください。

#### 2. グループ調査委員会の調査結果を受けた今後の対応方針について

まずは、医薬品製造販売業者として、十分な管理監督責任を果たせず、このような事態に至りましたことを深く反省し、心よりお詫び申し上げます。本調査報告書に記載の調査結果および提言を真摯に受け止め、内容を十分に検討のうえ、可能な限り速やかに再発防止策等の必要な対応を進めてまいります。

すでにご案内のとおり、本件につきましては、協和発酵バイオ社と共に本製品における原因究明にとどまらず、品質管理全般における問題点および再発防止策について取り組んでいます。弊社といたしましては、これまでの自社内の調査・検討に加えて今回の調査結果報告を受け、再発防止に向けては単に製造・品質保証体制の強化にとどまらず、企業グループガバナンスの強化に取り組むべきと考え、特に以下の 3 点を重要課題として具体的な改善計画を策定しています：

- （１） 経営の最優先事項として強固な品質保証体制の構築
- （２） リスクマネジメントの改善
- （３） 企業文化の改革

第 1 番目の課題につきましては、医薬品製造販売業者として更なる品質保証体制の強化が必要であると認識し

ていることから、2019年4月よりグローバル品質保証体制を確立し、グローバルで品質保証の人員増強を開始していました。しかしながら、本調査報告書のご指摘にあるようにこの取り組みはまだ緒に就いたばかりであり、この品質保証体制強化を実効性のあるものにするには、品質保証機能充実のための十分なリソースが必要と認識しています。すでに外部からの経験豊富な人材の採用を開始し、さらなる人員の増強を計画していますが、同時に品質保証部署全体の能力向上が重要です。品質監査に必要な知識の習得にとどまらず、プロアクティブな現場情報収集や部門間を越えた連携力などを備えた監査員育成に向け、最新の監査員教育プログラムの充実を図り、品質保証体制を支える人材を育成していきます。

また、今回の調査報告でご提言いただいているように、本事案については結果として製造および品質保証にかかる問題が顕在化したものではありませんが、これは企業グループガバナンスそのものの強化が重要だと認識しています。経営に影響を与えるリスクを特定・分析し、経営課題として適切に対処するため、2点目に挙げたように、リスクマネジメントプロセスを見直します。品質問題のみに関わらず、経営における新たなリスクや潜在化するリスクを的確に現場から吸い上げ、必要な対策や投資を遅滞なく実行することで、重大なインシデントを未然に防げるより強固なリスクマネジメント体制を整えていきます。

そして、今回、早期に事態を発見、是正できなかったことを経営陣が猛省し、コンプライアンス遵守に向けた固い決意とともに全社にコンプライアンス遵守の精神を真に理解・浸透させる働きかけを継続的に行うことが重要と考えています。経営陣を筆頭に全社員が本件を自分の問題として真摯に受け止め、再発防止とコンプライアンス遵守が最優先経営課題であるということを徹底し、行動の変革を図っていきます。その対応策の一つとして、3点目に挙げる企業文化改革を重要な経営課題として掲げ、社長直轄の最重要施策として外部のアドバイザーからのご協力を得ながら、グローバル・スペシャリティファームとして今後成長するために必要な意識変革に、全社一丸となって取り組んでまいります。

これらの改善策は、本件発覚後より社内でも検討を開始していましたが、今回の独立した外部からの再発防止策への提言をしっかりと受け止め、医薬品製造販売業者としての責務を十分に果たすために必要な改善策を徹底して実行することで、製品の品質管理に一層万全を期し、かかる事態の再発防止に努めてまいります。

改めまして、医薬品製造販売業者として十分な管理監督責任を果たせず、このような事態に至りましたことを深く反省し、心よりお詫び申し上げます。今後、弊社内はもちろんのことグループ各社および関係委託先へのGMP遵守、品質保証体制の信頼性確保、各種薬事規制遵守の徹底を図り再発防止に努めるとともに、全社員が全力を尽くして再発防止に向けた活動に真摯に取り組むことで、皆様からの信頼を回復できるよう最大限努力してまいります。

別紙：本調査報告書 概要版

2020 年 1 月 30 日

キリンホールディングス株式会社 御中  
協和キリン株式会社 御中

グループ調査委員会

## 調査報告書

本調査報告書(概要版)は、キリンホールディングス株式会社(以下「**KH**」という。 )及び協和キリン株式会社(以下「**KKC**」という。 )の委嘱を受け、当委員会が実施した、協和発酵バイオ株式会社(以下「**KHB**」という。 )山口事業所(以下「**YPC**」という。 )防府工場の製造部で発見された多数の GMP 違反(以下「**本件事案**」という。 )の原因・背景等について調査した結果を取りまとめた報告書の概要版である<sup>1</sup>。

## 第 1 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 9 名及びパラリーガル 8 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、デロイト トーマツ ファイナンシャルアドバイザー合同会社を起用し、その支援を受けた。

---

<sup>1</sup> なお、KKC は、2019 年 7 月 1 日、商号を「協和発酵キリン株式会社」から「協和キリン株式会社」に変更している。本調査報告書においては、「協和発酵キリン株式会社」を指す場合でも、「KKC」との略称を用いる場合がある。

## 第2 調査概要

当委員会は、2019年10月8日から2020年1月14日まで、KH、KKC及びKHBから、取締役会議事録、経営会議議事録、品質監査報告書等の社内資料の提出を受け、その内容を精査・検討した。また、当委員会は、KH、KKC及びKHB関係者65名に対するヒアリング並びにKH、KKC及びKHB関係者166名に対するフォレンジック調査を実施した。

## 第3 関連する法規制の概要等

### 1 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

KKCは、医薬品の製造販売業者であり、KHBは、医薬品の製造業者である。

医薬品の製造販売を行うためには、医薬品の種類に応じ、厚生労働大臣から製造販売業の許可を受けなければならない(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。))12条1項)。また、医薬品の製造販売を行おうとする者は、品目ごとに、その製造販売について厚生労働大臣の承認を受けなければならない(薬機法14条1項)。

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、一部変更の承認を受けることが必要である(薬機法14条9項)。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(薬機法14条10項)<sup>2</sup>。

薬機法14条1項又は9項に違反して製造販売された医薬品を販売することは禁止されている(薬機法55条2項)。

また、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13条1項、2項)。

### 2 GQP省令及びGMP省令

#### (1) 製造販売業者の責任(GQP省令)

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(以下「**GQP省令**」又は単に「**GQP**」という。)は、医薬品の製造販売業者が製品の品質を確保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り、GQPに適合していること(GQP適合性)は、製造販売業の許可要件の一つとされている(薬機法12条の2第1号)。GQP省令では、

---

<sup>2</sup> 軽微な変更を行う場合であっても、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**」又は単に「**GMP**」という。)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。

製造販売業者において、製造業者の製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることを定期的に確認し、その結果に関する記録を作成しなければならないとされている(GQP 省令 10 条 1 項 1 号)。

## (2) 製造業者の責任 (GMP 省令)

GMP は、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。製造所が GMP 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(薬機法 14 条 2 項 4 号)。

GMP 省令上、製造業者は、一連の手順書を定め、これに従った製造を製造部門にさせなければならない(GMP 省令 7 条、8 条及び 10 条)。これら一連の手順書類は、Standard Operating Procedures (以下「SOP」という。)又は標準業務手順書などと呼ばれる。

今般、YPC 防府工場の製造部において、SOP から逸脱した製造が恒常的に行われている事実が発覚した。そして、発見された SOP 逸脱の一部は、製造販売承認書、原薬等登録原簿<sup>3</sup>又は輸出用医薬品製造届<sup>4</sup>(以下まとめて「**承認書等**」という。)とも齟齬するものであった。

## 3 GMP が導入された経緯

GMP は、1962 年、米国で初めて法制化され、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った。

その後、1994 年 4 月に GMP が医薬品製造業の許可要件とされ、2001 年には原薬 GMP のガイドラインが発出されたことにより、日本の製造業者においても、GMP の概念は強く意識されるようになった。

GMP の重要性は、2002 年の薬事法改正を契機に、より強調されるようになった。

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。その後、2002 年、薬事法が改正され、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(製造販売業及び製造販売承認制度)が採用され、製造行為の全面委託も可能となった。

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

<sup>3</sup> 原薬等登録原簿制度とは、原薬等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(ノウハウ)に関わる情報を開示することなく、承認審査に供することができる制度である。

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/master-files/0007.html>

<sup>4</sup> 輸出用の医薬品を製造する際に行う届出である。

売承認の要件として位置づけられた。また、GMP 適合性は、承認申請手続とは別の手続として更新制となり、5 年ごとに独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」という。)及び都道府県による GMP 適合性調査を受けなければならないこととされた。さらに、GMP 基準自体も改正され、変更管理や逸脱管理の制度が導入された。

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確保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。

なお、2002 年の薬事法改正は、大規模な改正であったため、施行までに 3 年間の周知期間が設けられた上、経過措置が設けられており、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採られた。

もっとも、旧法下の製造業許可の残存期間の満了時には、2002 年改正薬事法に基づく製造販売業及び製造業の許可の取得が必要となり、また、取り扱う品目について、新たに承認書に記載すべきこととなった事項について整備に係る届出を提出しなければならなかった。さらに、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査察を受けなければならなかった。

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等及び SOP 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。

## 第 4 KHB 及び YPC 等の組織体制について

### 1 KHB 及び YPC の組織体制の概要及びその変遷について

KHB は、2008 年 10 月 1 日、協和発酵工業株式会社(以下「**協和発酵工業**」という。)のバイオケミカル事業部門が分社化する形で設立された(併せて、協和発酵工業は、キリンファーマ株式会社と経営統合し、協和発酵キリン株式会社となった。)。

協和発酵工業は、1999 年以降、いわゆるカンパニー制を採用しており、本件で SOP 逸脱が発覚した YPC は、協和発酵工業のバイオケミカル事業部門に所属し、医薬事業部門で製剤するマイトマイシン C 原薬(YPC においては、「MMC」との略称で呼ばれることが多く、以下「**MMC**」という。)やロイナーゼ原薬(YPC においては、「NKE」との略称で呼ばれることが多く、以下「**NKE**」という。)を製造していた。

YPC は、2008 年 10 月 1 日の KHB 発足に伴い、KHB の製造拠点となった。

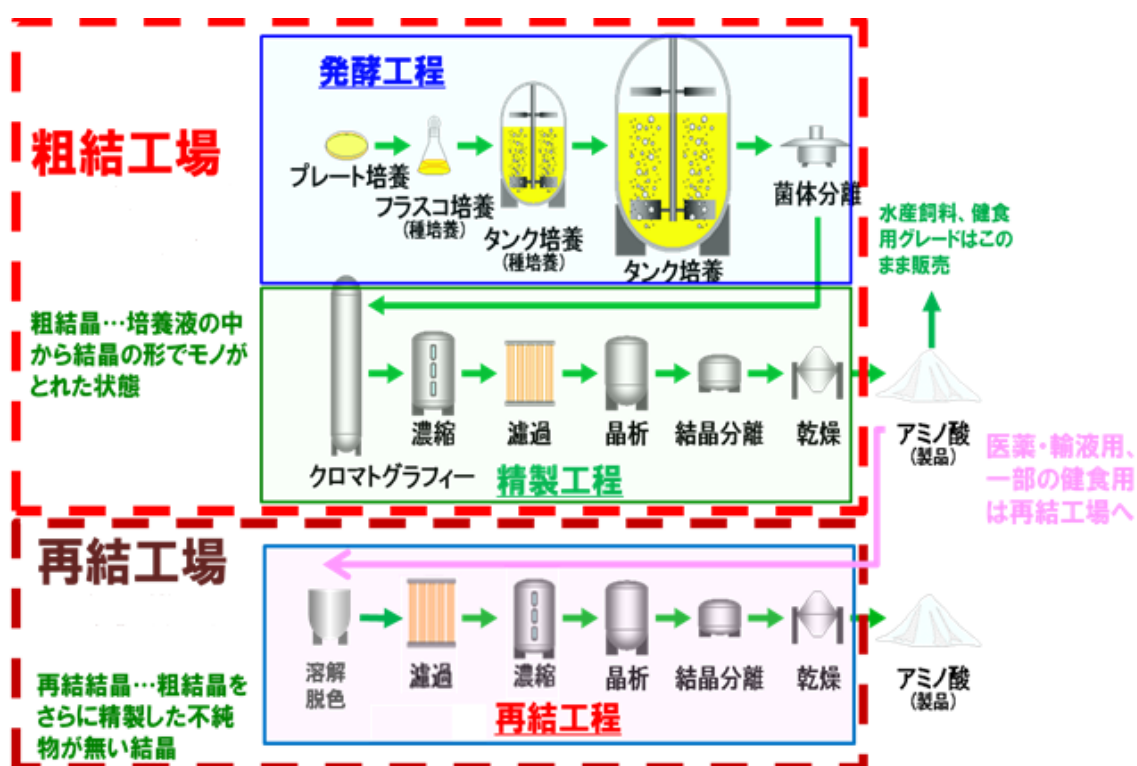
YPC は、組織上は KHB 生産部に所属しているが、YPC の品質保証部門は、生産部からの独立性を保つ観点から、YPC 品質保証部長を含む YPC 品質保証部員の一部が KHB 本社品質保証

部を兼務しており、KHB 本社品質保証部長による指揮命令系統が確保された形となっている。

## 2 YPC で製造される製品の特徴

YPC は、発酵技術を応用し、60 種類に及ぶ医薬品を製造しているが、医薬品だけを製造しているわけではなく、食品や酒類原料用のアルコール等も製造している。YPC で製造される医薬品と食品は、いずれも発酵技術を応用して製造されるため、その製造工程は一部共通化している。

一例として、アミノ酸の製造フローを紹介すると下図のとおりである。



上図のように、医薬品用のアミノ酸も食品用のアミノ酸も発酵工程及び精製工程は共通であり、医薬品及び一部の健康食品用については再結工程<sup>5</sup>が追加されるという違いが存在するだけである。

工程が共通であることから、製造に従事する従業員も共通である。また、当然のことながら、医薬品については、発酵工程及び精製工程についても GMP の遵守が求められ、SOP に従った製造を行わなければならない。

<sup>5</sup> 精製工程で生成されたアミノ酸結晶を、より良質で不純物の少ない結晶にするための工程。

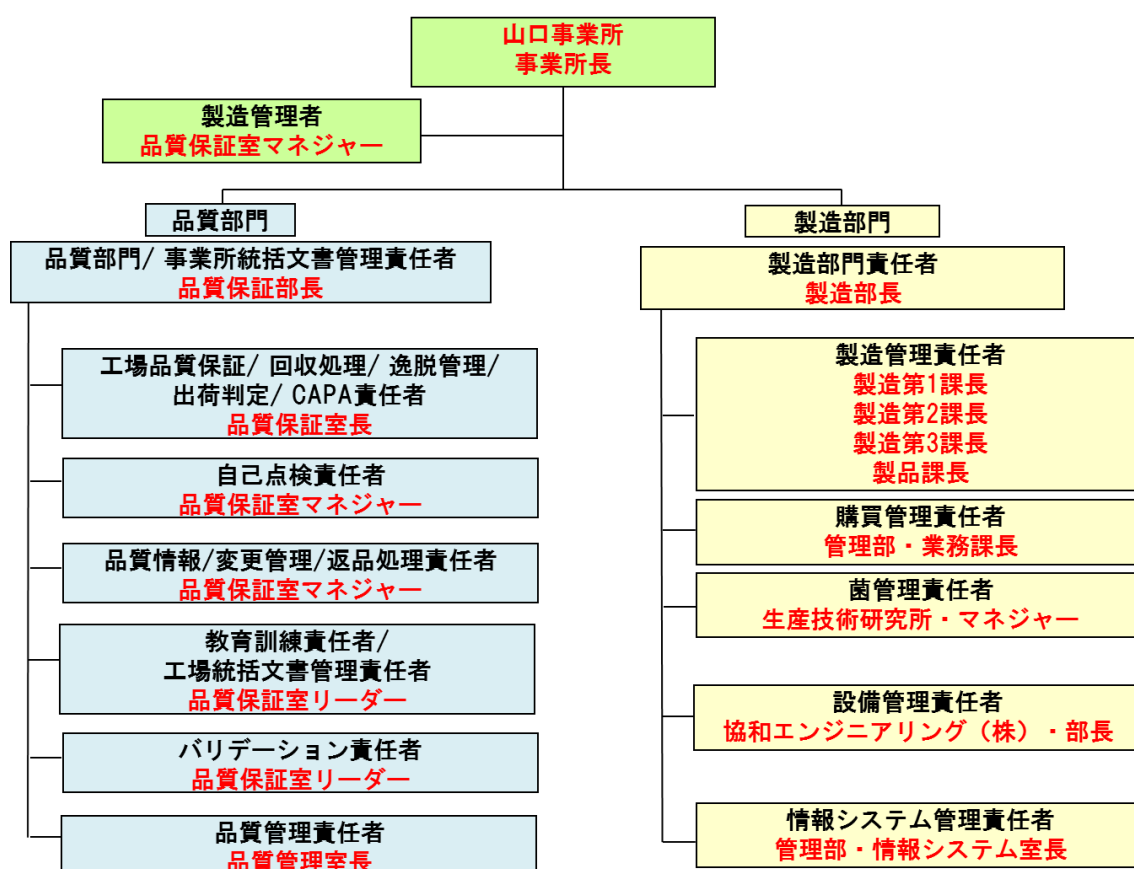


### 3 YPC 製造部に対する GMP 遵守の観点からの管理体制

#### (1) KHB における管理体制

##### ア YPC における管理体制

YPC においては、事業所長を頂点として、GMP 遵守を確保するための組織(以下「GMP 組織」という。)が構築されていた(なお、以下で説明するのは、2019 年 4 月 1 日時点における GMP 組織である。黒字は GMP 組織上の役割を示し、赤字は当該役割を担う役職者を示す。)



GMP 省令上、製造業者等は、製造所ごとに製造管理者を置き、その監督の下、製造部門及び品質部門を置かなければならない(GMP 省令 4 条 1 項)。YPC の製造管理者は、品質保証室マネジャーが務めている。

また、製造業者等は、あらかじめ指定した者に、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な自己点検を行わせなければならない(GMP 省令 18 条)。YPC の自己点検は、品質保証室が実施している。

SOP の変更を行う場合は、当該変更による製品の品質への影響を評価し、品質部門の承認を受けなければならない(GMP 省令 14 条)。



## イ KHB 本社による管理体制

KHB 本社品質保証部は、年に 1 回、KHB の製造所に対する内部監査を実施している。これは、GMP 省令上要求されているものではない。内部監査では、各製造所の自己点検の結果が確認されるほか、GMP に関するチェックリストに沿って、手順書等の作成・保管状況や、製造記録の作成・保管状況といった、書類審査が行われる。

### (2) KKC による管理体制

協和発酵工業は、KHB 分社化前は、YPC の GMP 遵守について直接的な責任を負っていた。

KHB 分社化後、KKC は、YPC の GMP 遵守につき、製造販売業者として管理責任を負うようになった。また、KHB が KKC の子会社であった間は、KKC は、子会社管理の観点からも、YPC の GMP 遵守につき管理を行っていた。

KKC において、品質保証の観点から YPC の管理を所管していたのは、品質保証部である。品質保証部は、おおむね 3 年に 1 回程度の頻度で、製造業者に対する定期監査(GQP 監査)を実施していた。また、YPC に対しては、KHB が子会社であったことから、おおむね年に 1 回の頻度で GQP 監査を実施していた。

KKC は、KKC グループにおける適切かつ円滑な品質保証活動を実施するため、2019 年 4 月から、KKC グループ全体の品質保証を統括する Global QA Head を選任している。Global QA Head のスタッフ部門が品質マネジメント部である。

品質マネジメント部は、KHB が 2010 年にアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration、以下「FDA」という。)から警告書(Warning Letter、以下「WL」という。)を受領したことを契機に、KKC グループ全体の品質保証を統括するために 2011 年 1 月に設置された、コーポレート品質監理部をその前身としており、2019 年 4 月、品質マネジメント部という名称に変更された。

品質マネジメント部は、年 2 回開催されるグループ品質保証委員会等を通じて、KKC グループの品質保証部門に対して、品質保証に関する規制動向、KKC グループで発生した VSC<sup>6</sup>、発生した VSC に対する臨時監査の結果等の情報共有や、現状の品質保証に関する課題や改善のための提案等を行っているほか、KKC 品質保証部への監査も行っている。

---

<sup>6</sup> VSC とは、「Very Serious Case」の略であり、KKC において、品質上の重大な事象を意味する用語として用いられている。

## 第 5 本件事案発覚の経緯及び本件事案の概要

### 1 YPC 品質保証部品質管理室で発覚した DI 問題

KKC は、2016 年初め、YPC 品質保証部品質管理室において、データの不適切な取扱いが行われている旨の内部通報を受領した。

上記内部通報を受け、KKC 品質監理部(現品質マネジメント部)は、2016 年 4 月から同年 6 月にかけて、YPC に対する臨時監査を実施した。その結果、YPC 品質保証部品質管理室が実施する試験において、GMP 上遵守すべき所定の手続を経ずに、再試験を実施している事例が発見された。

上記臨時監査の結果を受け、KKC 品質監理部は、2016 年 6 月 21 日、KHB に対し、YPC において他の GMP 違反がないか追加調査を実施するとともに、再発防止措置(Corrective Action and Preventive Action(CAPA)とも呼ばれる。以下「CAPA」という。)を講じることを指示した。

上記指示を受け、KHB は、YPC 品質管理室に対して、無記名アンケートを含めた拡大調査を実施し、2016 年 7 月 21 日、拡大調査によって新たに発見した GMP 違反の疑いがある事象を KKC 品質監理部に報告した(一連の調査で発見された問題は、データのライフサイクルを通じて一貫性があり完全であることを要求するデータインテグリティ(DI)に関わる問題であり、以下「**2016 年 DI 問題**」という。)

### 2 2017 年 9 月の FDA 定期査察と 2018 年 8 月の WL 受領

YPC 防府工場は、2017 年 9 月 4 日から同月 8 日にかけて、FDA による定期査察を受けた。査察において、FDA は、拡大調査が不十分である旨指摘し、品質への影響がないことについて徹底的な調査を行うよう指示した。また、2018 年 8 月 10 日付けで、FDA は、KHB に対して WL を発出した。当該 WL においては、KHB の品質マネジメント及び DI 対応が不十分である等の指摘がなされ、追加調査等が求められていた。KHB は、米国の法律事務所を起用し、その助言を仰ぎながら、対応を行うこととした。

### 3 製造部における DI 問題発覚及び SOP と製造実態の齟齬の発覚について

2019 年 1 月 18 日、KHB が起用した米国のコンサルタントが、YPC 製造部で使用している Batch Record Electronic System(以下「BRES」という。)を調査したところ、作業開始時刻が実際の作業開始前に記録されていたこと(データの先書き)が判明した。

製造部におけるデータの先書きの発覚を受け、KHB は、2019 年 2 月から同年 7 月にかけて、原因調査及び社内教育等の是正措置を採った。その後の 2019 年 7 月 4 日、KHB が BRES を利用している 8 品目に対する、BRES への作業開始時刻の入力時刻と BRES に記録された作

業開始時刻の比較及びデータ修正履歴の解析を開始したところ、同年 8 月 24 日、上記のデータの先書きのほかにも不適切なデータ修正がなされていることが判明した。KHB は製造部においても DI 対応に重篤な不備がある可能性を認識し、製造部全体に対する拡大調査を開始した。

拡大調査として、KHB は、2019 年 9 月初めから同年 10 月にかけて、YPC において、製造販売承認事項、製品標準書、製造指図書及び製造記録と製造実態の齟齬を徹底的に調査した。その結果、YPC が製造する医薬品 60 品目全てにつき、合計約 2,300 件の SOP と製造実態の齟齬が発見された。発見された SOP 逸脱の一部は、承認書等とも齟齬していた。

KHB は、相違が発見された全ての品目につき、順次、品質への影響の有無を調査し、MMC を除く全ての品目に係る相違は、品質に影響を与えるものではないことを確認した。

MMC に関しては、無菌性を担保するための工程において、SOP に定められたものとは異なる機材を用いて製造している等の重大な齟齬が発見されたため、品質への影響が懸念された。そこで、マイトマイシン製剤の製造販売業者である KKC は、2019 年 10 月 16 日、マイトマイシン製剤の自主回収を開始した(その後、品質リスクアセスメントの結果、マイトマイシン製剤の安全性に影響を与えるものではないことが確認された。 )。

## **第 6 SOP から逸脱した製造が行われるに至った経緯**

### **1 逸脱が発生・継続した経緯**

YPC において発覚した 2,000 余りに及ぶ SOP 逸脱がいつ開始されたかについては、MMC に関する逸脱が開始された時期を除いては、客観的に特定することはできなかった。もっとも、調査の結果、下記の事情を背景として SOP 逸脱が発生したことがうかがわれた。

#### **(1) SOP 遵守の意識が希薄な状態で、製造工程が変更されていったこと**

1990 年代半ばから 2000 年代前半に YPC 製造部に勤務した経験を有する従業員は、当時の製造現場では、GMP や SOP といった概念自体が、ほとんどないに等しいような状況であったなどと述べており、YPC においては、2000 年代半ばに至るまで、製造現場において SOP 遵守が強く意識されてはいなかったことがうかがわれる。

他方、YPC 製造部においては、コストダウンや生産性の向上、品質の向上のために継続的に工程の改善が行われていた。SOP 遵守の意識が希薄であったため、SOP が改訂されないまま工程が変更され、製造実態が SOP から逸脱するようになったと推測される。

本来、工程の変更に伴い SOP を変更するべきであるが、ヒアリング調査の結果からは、SOP の変更が「面倒な手続」として敬遠されていたことがうかがわれる。また、SOP 変更を担当していたのは、係長であるが、多忙のために SOP 変更まで手が回らなかったと述べる係長もあり、係長に対するサポート体制も十分ではなかったと考えられる。

## **(2) SOP 逸脱が継続した結果、SOP 変更が困難となったこと**

SOP を変更するには、その理由を明示する必要があり、SOP の変更を契機として、従前 SOP から逸脱した製造が行われていた事実が露見する可能性がある。

従業員の多くは、SOP から逸脱した製造実態が明るみになり、その結果として、製品の出荷が止まり、顧客に迷惑をかけることになることを懸念し、SOP 変更に至らなかったと述べている。

## **2 MMC について SOP から逸脱した製造が行われるようになった経緯**

MMC は、もともと協和発酵工業の富士工場において製造されていたが、1983 年に YPC 防府工場に移管されることとなった。YPC においては、1984 年に MMC 製造のための専用設備を完成させ、1985 年から MMC の製造を開始した。

もっとも、製造設備の調達に関する当時の資料を見ると、SOP 上指定されている設備とは異なるものが調達されており、MMC については、YPC 防府工場への移管当初から、SOP から逸脱した製造が行われていたと考えられる。

## **第 7 本件事案に関する関係者の認識等**

### **1 YPC 関係者の認識等**

#### **(1) 製造部の係長以上の関係者の認識**

SOP から逸脱した製造が行われていることについては、製造部の係長(係長経験者を含む。以下同様。)も一部把握していた。

また、当委員会がヒアリングを行った製造部の課長(課長経験者を含む。以下同様。)の多くも、係長時代の経験に基づき、製造現場で SOP から逸脱した製造が行われていることを一部把握していたり、課長に就任した後に係長から相談を受けるなどして、SOP から逸脱した製造が行われていることを一部把握していた。

また、当委員会がヒアリングを行った製造部長(製造部長経験者を含む。以下同様。)も、係長時代や課長時代の経験に基づき、製造現場で SOP から逸脱した製造が行われていることを一部把握していた。

このように、製造部の係長以上の関係者は、SOP から逸脱した製造が行われている事実を一部把握していたが、製造部に対する徹底した調査は実施していない。

製造部の課長らは、SOP からの逸脱を把握した後、一部の逸脱行為については是正を試みていたが、製造計画に影響が生じ得るなど是正が困難な逸脱については対応を断念する

こともあった。

## **(2) 品質保証部関係者の認識**

少なくとも一部の品質保証部関係者は、製造部において SOP から逸脱した製造が行われている事実を一部把握していた。

例えば、フォレンジック調査の結果、品質保証室が、過去、FDA 査察後の課題をまとめた資料が発見された。当該資料には、製造部において SOP から逸脱した製造が行われている旨の記載がなされており、製造部において是正すべきである旨指摘されていた。また、当該資料は、当時の YPC 事業所長、製造部長、製造課長及び品質保証部長らが出席した会議の資料とされており、後に上記関係者に電子メールでも共有されている。

もっとも、その後、品質保証部が、製造部における SOP 逸脱について、十分な管理・フォローを行うことはなかった。また、SOP 逸脱の発覚を受けて、品質保証部が、製造部に対する調査を実施することもなかった。

品質保証部関係者は、「品質保証部の人員はひっ迫しており、日々生じる逸脱やお客様からのご指摘への対応に手一杯で、逸脱の是正状況のフォローや他にも逸脱がないか調査する余裕はなかった。」と述べている。

また、品質保証室が行う自主点検において、当時把握された SOP 逸脱を踏まえて、実作業の観察を行ったり、SOP からの逸脱が発見された作業について、特に丁寧に点検を行うといった対応も採られなかった。

上記品質保証室作成の資料は、KHB 本社品質保証部関係者とも共有されているが、KHB 本社品質保証部から何らかのフォローがなされた形跡は見当たらない。

## **(3) 製造管理者の認識**

製造管理者は、ヒアリングにおいて、SOP から逸脱した製造が行われていることは全く知らなかったと述べている。

当該製造管理者は、製造部長や品質保証部長よりも職位が下のマネージャーであるが、YPC において薬剤師の資格を保有する者であったという理由で製造管理者に就任した。当該製造管理者には、適切に管理業務を遂行するだけの資源も割り当てられておらず、当委員会によるヒアリング時点においても、当該製造管理者には部下はいなかった。また、当該製造管理者は、他の業務も兼務しており、兼務している業務に忙殺され、製造管理者の職責を果たす余裕はなかった旨述べている。

## **(4) YPC 事業所長の認識**

当委員会がヒアリングを行った YPC 事業所長(事業所長経験者を含む。以下同様。)も、

製造部において SOP から逸脱した製造が行われている事実を一部把握していた。

例えば、上記(2)記載のとおり、製造部において SOP から逸脱した製造が行われている事実が記載された、品質保証室作成の資料は、当時の事業所長にも共有されている。事業所長は、ヒアリングにおいて、「逸脱の数は少なく、いずれも品質に影響がない逸脱であったため、各部署で是正に向けて適切に対応すると思っていた。」と述べている。

また、2016 年 DI 問題を契機として製造部において行った調査の結果、SOP から逸脱した製造が一部発覚したが、この事実も事業所長と共有されている。

このように、一部であるとはいえ、SOP から逸脱した製造が行われている事実を把握したものの、事業所長は、製造部に対する徹底した調査を指示していない。事業所長は、「今般発覚したような重大な SOP 逸脱が製造部に存在するとは想像しておらず、軽微な SOP 逸脱にとどまると考えていたので、直ちに徹底的な実態調査を行うべきであるとは思わなかった。」と述べている。

## 2 2016 年 DI 問題発覚を契機とした対応について

### (1) YPC における対応状況

2016 年 DI 問題は、YPC 品質保証部品質管理室において発覚した問題であったが、その発覚に伴い、YPC 製造部に対する調査も行われている。

当時の KKC の役員の一人も、ヒアリングにおいて、「他にも問題はないか、徹底的に調査をする必要があると考えた。そのため、DI 問題が発覚した品質管理部門のみならず、製造部門も対象として、GMP 違反がないか確認をする必要があると考え、その旨、当時の KKC の社長にも伝え、YPC にも同様の指示をした。」旨述べている。

製造部における調査は、各課の課長が係長に対して、GMP 違反の有無を確認する形で実施され、その結果、製造部の各課において SOP から逸脱した製造が行われている事実が発覚した。

また、2016 年 DI 問題を受け、風土改善の一環として、直接の上司部下の関係を越えた意見交換を行う取組が開始され、製造部長と係長のミーティングが実施されたが、当該ミーティングにおいても、複数の係長から、現場において SOP から逸脱した製造が行われている旨の指摘がなされ、当該ミーティングの議事録は、事業所長とも共有された。

このように SOP から逸脱した製造が一部明らかとなったが、製造部に対する徹底的な調査は行われなかった。

また、製造部で SOP から逸脱した製造が行われている事実は、KHB 本社の経営陣とは共有されていないと考えられる。フォレンジック調査によっても、情報が共有されたことを示す電子メール等是不見当であった。

事業所長は、製造部門において SOP 逸脱が発見された事実につき、当時の KHB 社長に報告したかどうかについては、明確な記憶はないとし、「当時、製造部において発見された

SOP 逸脱は、大きな問題ではないと考えていたため、YPC 防府工場で対処すべき問題であると捉え、KHB の社長には報告しなかった可能性がある。」と述べている。

この点、当時の KHB の社長は、「2016 年 DI 問題発覚後、製造部においても SOP 逸脱が見つかった旨の話を聞いた記憶はない。」旨述べている。

## (2) KKC に対する報告及び KKC における議論状況

ヒアリング調査の結果によれば、YPC 製造部において SOP 逸脱が発見されたという事実は、少なくとも一部の KKC 経営陣の知るところとなったものと考えられる。

当時の KKC の役員の一人は、ヒアリングにおいて、当時誰から報告されたかはっきり記憶しておらず、また具体的な内容は記憶していないとしながらも、「製造部においても SOP の逸脱の問題があったとの口頭報告を受けたように思う。少なくとも MMC や NKE に関する問題ではなかった。この報告に対しては、SOP の方を変更すべきなのか、そうでないならば、なぜ逸脱したのかを解明するよう指示をしたと思う。」と述べている<sup>7</sup>。

もっとも、当委員会は、2016 年 DI 問題当時、KKC に対して行われた報告や KKC において作成された資料を網羅的に確認したが、製造部における SOP 逸脱に言及する資料は不見当であった。

YPC 品質管理室に対する拡大調査の結果は、2016 年 12 月の KKC 取締役会において報告され、審議の対象となっている。取締役会議事録によれば、KHB の社長は「品質管理で起きたことの本質的な原因がカルチャーであり、製造の現場にも同じカルチャーがあると判断している。」旨発言しており、他の出席者からも、YPC 品質管理室で発覚した GMP 違反が、KHB の組織風土に起因する可能性があり、製造部についても同様のリスクがある旨の指摘がなされている。

かかる議論を受け、2016 年 12 月には、KKC 品質監理部が、YPC に対して、製造部に対するリスクアセスメントを実施するように指示した。しかし、その内容は、製造における単位プロセスごとに抽出したリスクに対し留意すべき事項をチェックするものにとどまっており、SOP 逸脱の発見につながるような徹底的な調査が実施されるには至らなかった。

## 3 外部弁護士による第 1 回アンケート調査

YPC では、2016 年 DI 問題の発覚を受け、組織風土の問題に対応するため、外部弁護士によるアンケート調査を実施し、2017 年 5 月下旬頃、その結果の報告を受けた(以下「**第 1 回アンケート調査**」という。)。第 1 回アンケート調査においては、製造部門で GMP 違反が行われていることを明示する回答はなかったものの、製造部門でも GMP 違反のリスクがある

---

<sup>7</sup> 当該 KKC の役員に対して、YPC 製造部において SOP 逸脱が発見された旨の事実を報告したのが誰であったのかは、特定できていない。



ことを指摘する回答がなされていた。

そして、2017 年 7 月 11 日開催の KHB 品質保証委員会において、アンケート調査を踏まえ、製造部に対する調査が必要である旨の意見が出され、製造部に対する調査が実施されることとなった。

調査の方法につき、YPC における議論の過程では、網羅的なアンケート調査を実施するとの案も出たが、最終的には、リスクアセスメントを実施することとなり、YPC に常駐していた本社部門である生産戦略室の GMP 推進グループが中心となってリスクアセスメントを実施することになった。

もっとも、リスクアセスメントを担当した従業員の一人は、「製造部門にアンケートを実施すれば、極めて多くの問題が発覚し、製造ラインが止まることになるのではないかと懸念があった。そのため、アンケートの実施ではなくリスクアセスメントの実施にとどめ、将来的に製造現場の実態を改善し、ソフトランディングしていくしかないと考えていた。」と述べており、アンケート調査ではなく、リスクアセスメントを実施することとなった背景には、製造部門において多数の SOP 逸脱が存在する可能性があり、仮にそれらが明るみに出た場合には、生産が止まりかねないとの懸念があった可能性がある。

リスクアセスメントの結果、いくつかの DI に関わる問題が発見されたが、いずれについても、品質影響評価の結果、品質影響なしと結論づけられた。その結果、製造部門においては、品質管理室と同様の問題が存在する可能性は低いという結論に至り、製造部門に対する更なる深掘り調査が行われることはなかった。

#### 4 外部弁護士による第 2 回アンケート調査

YPC は、2018 年も、外部弁護士を起用し、YPC の従業員に対するアンケートを実施し、2018 年 10 月下旬頃、その結果の報告を受けた(以下「**第 2 回アンケート調査**」という。)。第 2 回アンケート調査においては、製造部において SOP から逸脱した製造が行われていることを示す複数の回答があり、外部弁護士も、報告書において、「早急に、かつ徹底して事実関係を明らかにし、対応を行っていく必要がある。」と指摘した。

KHB 役員が出席した、第 2 回アンケート調査の報告会においては、出席者から、「しっかり深掘の調査をしていく必要性を感じる。」、「最初一人しか GMP 違反を言っていなかったのが、追加調査で他の人からも証言が出てきた、ということは、より多くの人が知っている、ということ。」、「報告書の内容をしっかりと把握した上で、再度経営会議若しくは別の機会を設けて、会社として、組織として、今後の対応をしっかりと議論して決めましょう。」といった発言がなされており、KHB 内において、製造部に対する調査の必要性が認識されていたものと考えられる。

かかる第 2 回アンケート調査の結果を受けて、YPC 事業所長自らが、製造課の係長に対するヒアリングを実施した。しかし、ヒアリングでは、軽微な SOP 逸脱を話すがいたただけであったため、事業所長は、係長らに対し、口頭で改善指示を行うにとどまった。

事業所長は、2018 年 11 月 19 日開催の KHB 拡大経営会議において、発見された問題について報告するとともに、今後は正を図っていく旨報告した。

この段階において、YPC による製造部に対する調査は一旦区切りを迎えたが、上記のとおり、2019 年 1 月 18 日、米国のコンサルタントが、BRES におけるデータの先書きを発見し、その後の更なる調査によって、製造部における SOP 逸脱が判明するに至った。

## 第 8 査察・監査への対応

YPC 製造部においては、多岐にわたる SOP から逸脱した製造が行われていたが、その事実は、FDA 査察を始めとする海外当局や、PMDA や山口県といった国内当局による査察、さらには、KKC を始めとする製造販売業者の監査において発覚することはなかった。

職長や係員は、上司の指示の下、査察や監査の前に SOP 上使用することが想定されていない器具を片付ける等して、査察や監査での指摘を防いでいた旨述べている。

## 第 9 いわゆる化血研問題を受けた、承認書と製造実態の整合性に関する一斉調査

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。)。化血研問題においては、承認書記載の製造方法と、製造標準書、製造指図書等(GMP 文書)記載の製造方法に不一致はないが、これらと製造実態が異なっていたことが問題とされていた。

化血研問題を受け、厚生労働省は、2016 年 1 月 19 日付けで、医薬品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」点検すること、及び「点検の客観性を確保する観点から、品質管理部など必ず製造部門以外の者が点検を行うこと」を求める通知を行った。

KKC は、上記厚生労働省からの通知に対応するため、2016 年 2 月 19 日付けで、製造委託先に対し、承認書と製造実態の整合性の一斉点検を依頼した。もっとも、KKC 品質保証責任者名義の依頼文書においては、承認書と製造実態の内容を比較するのではなく、「製品仕様書の記載」すなわち承認書の内容と「標準製造法/分析法の記載」すなわち SOP の記載を比較して齟齬の有無を確認することが依頼されていた。当時の KKC 品質保証部関係者は、承認書と SOP の齟齬の確認を依頼するに至った理由について、回答期限の短さを考慮すると製造実態を直接確認することは現実的ではないと考えたことに加えて、製造実態と SOP の一致は、従来から行われている YPC の自主点検において確認できているはずであるとの思い込みがあったことが影響していると述べている。

KKC からの依頼を受け、YPC は、承認書と製造実態の齟齬ではなく、承認書と SOP の齟齬を点検し、KKC に報告した。また、厚生労働省の通知で製造部以外の者が点検することが求められていたにもかかわらず、YPC における点検主体には、製造部が含まれていた。

## 第 10 職長及び係員が本件事案に及んだ動機等

職長及び係員ら現場の従業員は、SOP から逸脱した製造を行った理由として、以下の理由を挙げる。

まず、少なくない数の従業員が理由として挙げるのは、そもそも自らが行っている製造行為が SOP から逸脱していることを知らなかったというものである。

また、SOP から逸脱した製造行為を行っている従業員の中には、SOP どおりに製造するための設備がない、あるいは現行の製造設備では SOP どおりの製造ができないと述べる者も少なくない。

さらに、SOP どおりに製造しては、生産スケジュールに間に合わないと述べる者も相当数いる。

このほか、そもそも SOP の記載内容が不合理であると述べる者もいるほか、製品の品質を上げるために SOP から逸脱したと述べる者もいる。

SOP の記載内容の合理性に疑問を持つ従業員は少なくなく、従業員の中には「作業内容を熟知した人が SOP を作ったとは思えない。」などと述べる者もいる。

また、ヒアリング調査の結果からは、多くの従業員が「品質には問題がない」と考え、SOP 逸脱を正当化していたこともうかがわれた。

## 第 11 YPC の製造設備について

上記第 10 記載のとおり、SOP から逸脱した製造行為を行っている従業員の中には、SOP どおりに製造するための設備がない、あるいは現行の製造設備では SOP どおりの製造ができないと述べる者も少なくない。

### 1 現行の製造設備の状況

2019 年 11 月に実施された英国 QP<sup>8</sup>監査においては、YPC 防府工場の MMC 製造設備に関する問題が数多く指摘された。監査においては、無菌性の担保が十分になされていない点が特に問題であるとされたが、挙げられた問題点の中には、MMC の製造設備の老朽化や不備に起因するものが相当数含まれていた。

このような監査における指摘からすると、YPC 防府工場の MMC の製造設備は老朽化が進んだ不十分なものであったと考えられる。

---

<sup>8</sup> QP とは、Qualified Person の略である。EU において、医薬品の製造承認保有者は一定の資格要件を満たす Qualified Person を 1 名以上採用しなければならないとされている。QP は、医薬品が法令等に準拠して製造されていることの保証、輸入医薬品が販売承認上の要求事項を満たしていることの保証などの業務を行うものとされている。

KKCにおいて、MMCやNKEの製造移管に関する業務を担当していた従業員の一人も、「MMCについては、製造方法にも時代遅れな点が多く、現状の製造設備を用いて、SOPどおりの製造方法で製造を行うのは難しいだろうと感じていた。」と述べている。

## 2 製造設備の更新等がなされなかった原因・背景

現行の製造設備ではSOPに従った製造が困難であるにもかかわらず、製造設備が更新されなかった理由の一つは、そもそも、製造現場から更新の要望が上がりなかったことにあると考えられる。係長を始めとする従業員は、SOPの変更理由を説明する過程で、SOPから逸脱した製造を行っている事実が露見することを懸念したと述べており、既にSOPから逸脱した製造を長期間継続していることが足枷となり、現場から製造設備の更新の要望がなされなかったものと考えられる。

また、製造現場がMMC及びNKEの製造設備の更新の要望を出しても、それが取り上げられないこともしばしばあった。YPC関係者の中には、「KHBの事業が余り利益の上がないものであったため、設備投資がほとんどなく、老朽化した設備を使い続けなければならなかった。」などと述べる者もいる。

そして、以下に述べるとおり、MMC及びNKEの製造設備については、KKC及びKHBの生産戦略の影響を受けて、老朽化に対する抜本的な対策が採られないままになっている。

## 3 MMC及びNKEの製造設備について

KKCは、1963年にMMC、1971年にNKEの製造販売をそれぞれ開始した。製造販売開始当初、KKCは、KKC富士工場ではMMC及びNKEを製造していたが、1984年、製造拠点をKKCのYPC防府工場に移した。2008年10月のKKCのバイオケミカル事業部門の分社化(KHB設立)に伴い、KKCはYPCで製造していたMMC及びNKE等の製造をKHBにそのまま委託することとなった。当初の製造委託契約における契約期間は2011年12月31日までであったが、契約期間は数次にわたり延長されている。

MMC及びNKEの製造設備については、KKC及びKHB間で取り交わされた製造委託契約書及び覚書に基づき、設備投資を実施する場合、その設備投資による増加経費は、委託単価に反映させるものとされていた。そのため、特に大規模な設備投資については、KKCとの協議の上で、設備投資の可否が判断されていた。

YPCのMMC及びNKEの製造設備の老朽化は、KHB分社化前から問題となっていた。例えば、2008年7月18日付けの協和発酵工業の社内資料には、「現行設備老朽化により今後の生産継続には全面的な設備更新が必要。」、「バイケミ(注:KHBの前身であるKKCバイオケミカル事業部門のこと)より現行製造設備では将来的な品質の担保が難しいとの評価が出ている。」との記載があり、当時の協和発酵工業関係者の間では、YPC防府工場のMMC及びNKEの既存設備が老朽化しており、このままでは将来的な品質の担保が難しく全面的な設

備更新が必要であるとの認識が共有されていたことがうかがわれる。

また、YPC の MMC 及び NKE の製造設備の老朽化は、2007 年 6 月の英国当局の査察及び 2009 年 3 月のドイツハンブルグ当局の査察においても指摘され、改善が求められていた。

しかし、当時、KKC は、近い将来、MMC 及び NKE の製造をグループ外の企業に移管することを計画しており、YPC の設備の全面的な更新はせず、外部への製造移管までは現有設備の修繕等をしながら YPC での製造を継続する方針が採用された。

もっとも、グループ外に MMC 及び NKE の製造を移管する計画は、順調には進まず、その都度、KKC 及び KHB の間の製造委託契約は延長を繰り返している。契約期間の延長に際しては、KHB から KKC に対して、「現状の施設・設備は、現在要求される GMP に適合しているとは言い難く、顧客や当局から警告や出荷停止を受ける。」といった指摘がなされている。

MMC 及び NKE が製造移管されることは、製造現場の従業員にも知られた話であったようであり、MMC の製造に従事していた従業員は、老朽化した MMC の製造設備に不満や危惧感を抱きつつも、間もなく YPC での製造が終わるとの思いから、SOP から逸脱した製造を継続していた旨述べている。

上記のとおり、YPC の MMC 及び NKE の製造設備の老朽化は、KKC 及び KHB の間で問題となっていたが、実際に、YPC において製造された医薬品につき品質問題が発生している。具体的には、2009 年 3 月に、YPC が KKC からの委託を受けて製造している NaCl<sup>9</sup>に異物混入があったことを受け、KKC 品質保証部は YPC に対する臨時監査を実施している。臨時監査において、KKC 品質保証部の監査実施者が NaCl の無菌室に立ち入ったが、SOP から逸脱した製造が行われていることに気付くことはなかった。また、2015 年 9 月、YPC が製造した MMC から菌が検出されるという事態が発生し、KKC の監査実施者が無菌室に立ち入ったが、SOP から逸脱した製造が行われていることに気付くことはなかった。

他方、YPC 以外の KKC の製造委託先においても、GMP 違反や品質上の問題が発覚している。その中には、YPC と同様、老朽化した設備が従前から問題となっていた製造所において、無菌保証の問題が生じたという事案もあったが、YPC に対する対応と比べて手厚い対応がなされている。当該事案において、KKC は、無菌室に入り、作業員に実際の作業を実演させるなどした上で、作業の問題点を指摘し、SOP の修正を指示している。また、その後も、KKC は、通常の製造所よりも高い頻度で上記製造所を訪問し、改善状況を確認し続け、無菌室についても、月 1 回、無菌状態が解除される時期に合わせて訪問し、内部の様子を確認していた。

## 第 12 YPC における製造計画について

上記第 10 記載のとおり、相当数の従業員が、SOP を逸脱した製造を行った理由の一つと

---

<sup>9</sup> MMC の注入剤に用いる無菌食塩。MMC と同じ製造設備内の無菌室で製造される。

して、SOP どおりに製造すると製造計画に間に合わなくなることを挙げている。

従前、KHB における製造計画は、生産技術研究所が設定した目標値や過去の最高実績値に基づいて製造能力が設定されていた。また、在庫計画を的確に反映したものでもなく、製造工程の稼働上限も実態を踏まえたものとはなっていなかった。

このように、製造計画が実態を踏まえたものとはなっていなかったために、製造計画が、実際の製造体制を前提とすると達成不可能なものとなっていた可能性がある。

実際に、YPC においては、複数の品目において、複数年にわたり、製造計画で設定された製造量を達成できない状況が継続していた。しかし、生産能力を示す指標の管理を所管していた生産部においては、その原因の究明や指標の修正について各製造拠点と擦り合わせる過程において、目標値管理を優先し、GMP に則った製造能力の検証を十分に行ってはいなかった。このような状況の下、現場では、目標値や最高実績値に近い数量を製造するための工夫として、SOP から逸脱した製造が行われ、これが常態化した可能性がある。

なお、現在、KHB は、製造計画立案における問題点を認識し、製造実態に合わせた製造計画を立案できる仕組みを整備している。

### 第 13 YPC 製造部に対する GMP 教育

YPC における GMP 教育は、実効性を欠くものであったと言わざるを得ない。

2013 年以前は、品質保証室の指示を受けて、係長が教育実施者となり、部下従業員の GMP 教育を実施していたが、十分な教育資料を準備せず、資料を回覧するだけの教育が行われることもあったようである。また、係長自身、SOP から逸脱した製造が行われていることを認識しつつ、それを容認していたものであり、説得力のある教育が行われていたとは言い難い。

2013 年以降、GMP 教育は、GMP 遵守を推進する目的で設置された GMP 推進グループが担当するようになった。GMP 推進グループは、分かりやすい教育資料の作成に努め、実際に面前での教育を実施していた。もっとも、2013 年当時、既に SOP から逸脱した製造は広範囲で行われていたものと考えられ、「生産を止めてはいけない。」などと懸念する従業員に対して、単に GMP を遵守するよう教育するだけでは効果がなかったものと考えられる。

本来必要であったのは、1994 年以降に製薬業界において GMP 遵守が強く意識され始めた頃や、2002 年の薬事法改正により GMP 遵守が強調されるようになった頃等、規制環境の変化があったタイミングで、製造現場に対して、徹底した教育を実施し、その教育を継続することであったと考えられる。

また、GMP 推進グループの従業員は、かつては製造現場で係長として勤務していた者もあり、製造現場において SOP から逸脱した製造が行われていることを一部把握していた。そのため、GMP 推進グループによる教育も、従業員に対する説得力は乏しかったものと考えられる。

## 第 14 GMP 遵守のための管理体制について

### 1 KHB における管理状況

#### (1) YPC 製造部における管理状況

製造部による GMP 遵守のための管理は不十分であった。

製造現場において適切に作業が行われているか否かを確認するためには、課長や係長自ら、製造現場を巡回する必要があるが、課長及び係長の中には、「ペーパーワークに追われ、製造現場に頻繁に行くことができなかった。」旨述べる者がいたほか、「SOP どおりに当然製造していると考えていた。品質保証に関する事項は、品質保証部が確認していると考えていた。」、「課長や係長の製造現場の巡回の主な目的は製造現場の安全性確保であり、SOP どおりの製造ができているかの確認ではない。」などと述べる者もあり、そもそも、製造実態を確認する必要性を感じていなかった課長及び係長が相当数いたことがうかがわれた。

また、「実際の作業内容を具体的に把握できてはいなかった。」と述べる課長もあり、管理の前提となる作業内容の理解も十分でない管理職も存在したことがうかがわれた。

さらに、製造部の係長以上の関係者は、製造現場において SOP から逸脱した製造が行われている事実を一部把握していたが、是正が困難なものについては黙認していた。また、他にも SOP から逸脱した製造が行われていないか、徹底した調査を行うこともなかった。

#### (2) YPC 品質保証室による管理状況

YPC 品質保証室による管理も極めて脆弱であった。

品質保証室は、自己点検を所管していたが、自己点検において、製造実態を直接確認することはほとんどなく、製造記録等と製造指図書との照査のみが行われる場合がほとんどであった。

YPC 品質保証室関係者の中には、「製造実態の確認は製造部が自ら行うものであり、自己点検ではその点を信頼することを前提としていた。」と述べ、そもそも製造実態を直接確認することは品質保証室の業務には含まれていないと考えている者もいた。

工場の品質保証部門が製造部門の製造実態を直接確認することは GMP 省令上要求されておらず、製造実態を直接確認しなかったことが直ちに GMP 違反になるわけではない。

しかしながら、品質保証室は、製造部において SOP から逸脱した製造が行われている事実を一部認識しており、ほかにも SOP 逸脱が存在する可能性を当然認識し得たというべきであり、かかるリスクに応じた自己点検の方法を採用するべきであった。

しかし、品質保証室が自己点検の手法を変えた事実は確認できなかった。

また、品質保証室関係者は、無菌状態が破られることを懸念し、無菌工程の確認に後ろ

向きの姿勢を持っていた。手順を守って無菌室に入室することで無菌状態は確保できるものであり、無菌工程の確認を敬遠する合理的な理由とはなり得ない。

さらに、品質保証室が実施していた製造指図書と製造記録の照査自体も不十分なものであったと考えられる。例えば、当委員会が、ある製造記録の署名欄を確認したところ、全ての工程について字の形が揃っており、作業の都度記録したのではなく後からまとめて記録したことがうかがわれた。また、それぞれ違う日に作業されているはずであるにもかかわらず、全て同じ数字が記載されているといった、不自然な記載が存在した。

しかしながら、品質保証室がこれらの不自然さを指摘することはなく、SOP 逸脱が発覚することもなかった。

ある品質保証室関係者は、「品質保証室による製造記録の確認は、空欄がないか、きちんとダブルチェックされているか、最後の確認印がきちんと押印されているかといった観点から行っていた。」と述べており、製造指図書と製造記録の照査が形骸化していた可能性もある。

加えて、品質保証室関係者は、SOP から逸脱した製造が行われている事実を一部認識しながら、製造部に対する徹底した調査を行っていない。また、FDA 査察後の課題抽出の過程で製造部における SOP 逸脱を把握した際も、製造部に是正指示を行うのみで、そのフォローも十分に行っていない。

### **(3) YPC の製造管理者について**

製造管理者は、GMP 遵守の要ともいえるべき存在であるが、歴代の YPC の製造管理者の中には、部長よりも下位の職制の者が複数おり、中には管理職の職制にない者が就任したこともあった。

製造管理者は、製造管理及び品質管理に関する業務に関し、必要があれば製造部長や品質保証部長に対して指示等をしなければならない。しかしながら、このように職制上、下位にある製造管理者が製造部長や品質保証部長に指示を出すことは容易ではないと思われる。組織上、いびつな構図になっていたと言わざるを得ない。

また、歴代の YPC の製造管理者の中には、他の業務を兼務する者もあり、他の業務に忙殺され、製造管理者としての職務を果たすだけの余裕はなかったと述べる者もいる。

さらに、製造管理者として適切に管理業務を遂行するだけの資源も割り当てられておらず、当委員会によるヒアリング時点においても、製造管理者に部下はいなかった。

以上を踏まえると、YPC においては、製造管理者は形式的には置かれていたものの、製造管理者として十分に業務を行える状況にはなかったものと考えられる。

### **(4) SOP の内容が適切ではなく、また SOP 変更のハードルが高かったこと**

ヒアリング調査の結果によれば、YPC の従業員の中には、記載が抽象的で、具体的な製



造方法が一義的でない SOP があったと述べる者がおり、現場の作業員にとって、SOP が必ずしも使いやすいものではなかったことがうかがわれる。

また、YPC における SOP の変更管理のルールでは、変更管理責任者が申請内容により審査手順を一部省略し、手続を迅速化する仕組みはあるものの、軽微な SOP 変更であっても、重大な SOP 変更と基本的には同様の手続を経る必要があり、SOP の変更管理を機動的に行うことを阻害していた可能性がある。

## (5) KHB 本社による管理状況

KHB 本社品質保証部は、年に 1 回、KHB の製造所に対する内部監査を実施している。内部監査では、各製造所の自己点検の結果が確認されるほか、GMP に関するチェックリストに沿って、手順書等の作成・保管状況や、製造記録の作成・保管状況が書類審査の方法で確認されるが、記録されたデータが本当に作業時のデータそのものであるのか、手順書どおりの作業が行われている否かは確認されていなかった。

このように、KHB 本社品質保証部による内部監査は、書類審査が中心であり、製造所の製造実態を十分に確認するものではなかったと考えられる。

内部監査において、KHB 本社品質保証部が製造実態を直接確認することは必ずしも必要ではない。しかし、本来、内部監査においては、製造部門がどのように製造実態を確認しているのか、YPC の品質保証部門が自己点検によって製造部門による製造実態の確認をどのように行っているのかについて確認し、不十分な点があれば、その点を指摘し、改善を促すべきであったと考えられる。

また、そもそも、KHB 本社品質保証部には、YPC 品質保証部を経験した者も在籍しており、少なくとも一部の者は、YPC 製造部において SOP から逸脱した製造が行われていることを把握していた。それにもかかわらず、KHB 本社品質保証部は、YPC の製造実態を十分に把握するための監査を行っていなかった。

さらに、当委員会のヒアリング調査の結果によれば、そもそも製造実態を把握する必要性を感じていなかった者もいた。

加えて、KHB 本社品質保証部のメンバーには、製造現場を経験した者が少なく、工場に対する効果的な監査を実施する知見・経験に乏しかったと指摘する者もいる。KHB 本社品質保証部経験者も、「本社品質保証部の担当者は、技術研究所出身の者が大半で、実際に現場の作業が分かっている者はほとんどいなかったと思う。」などと述べている。

このような状況では、KHB 本社品質保証部が、YPC に対して実効的な管理を行うことは期待できない。実際、上記のとおり、FDA 査察を契機に YPC 品質保証室が作成した、製造部において SOP から逸脱した製造が行われている事実が記載された資料は、KHB 本社品質保証部関係者とも共有されたが、KHB 本社品質保証部が何らかの対応を採ることはなかった。

## 2 KKCによる管理状況

### (1) 品質保証部による監査

KKC 品質保証部は、YPC に対して、おおむね年に 1 回の頻度で GQP 監査を実施していたが、SOP と製造実態の整合性は確認していなかった。KKC 品質保証部経験者へのヒアリング調査の結果によれば、KKC 品質保証部による GQP 監査は、工場の品質保証部門又は製造部門が SOP と製造実態の整合性を確認済みである前提で実施されていたと考えられる。

確かに、GQP 監査で SOP と製造実態の齟齬を発見することは容易なことではなく、発見できなかったという結果のみを捉えて、KKC 品質保証部による YPC に対する GQP 監査が不適切であったと断定するのは、酷な面がある。

しかしながら、KKC は、GQP 省令上、YPC が GMP 省令等を遵守していることを確認する直接的な義務を負っており、KKC 自身が製造実態を確認しないのであれば、少なくとも YPC の品質部門や製造部門が、製造実態をどのように確認しているかを監査する必要があった。

この点、KKC 品質保証部で YPC の GQP 監査を実施した経験を持つ者複数名に対してヒアリングを行ったが、いずれも、YPC に対する GQP 監査において、YPC の品質部門や製造部門が製造実態を確認しているか否か、(確認している場合は)どのような方法で確認しているか、確認方法が合理的かつ実効性のあるものか等について確認してはいなかった。

また、KKC 品質保証部が作成する品質監査報告書には、「現場実査」というセクションが設けられているが、ここには、製造所において監査対応をした担当者が説明した内容が、正しいとの前提でそのまま記載されていた。

YPC は、2010 年及び 2018 年に FDA から WL を受領しており、GMP 遵守体制が強固とはいえない製造所であったこと、直接的には品質管理室の問題であったとはいえ、データの正確性に疑義が生じた 2016 年 DI 問題が発生したこと、KKC としても、製造委託している MMC 及び NKE の製造設備の老朽化を認識していたこと等に鑑みれば、記録は正確に作成されているという前提で製造記録や試験記録と製品仕様書を照査して終わりとするのではなく、少なくとも、YPC の品質部門や製造部門による製造実態の確認方法を慎重に監査すべきであったといえる。

また、KKC は、2016 年、厚労省通知に基づき、承認書と製造実態との齟齬に関する一斉調査を行っているが、承認書と SOP の齟齬についてしか調査をしていなかった。しかし、上記一斉調査のきっかけとなった化血研問題では、承認書と異なる製造を行っていたことが問題になっていたのであるから、少なくとも、その後の GQP 監査においては、製造実態をより慎重に確認する監査をすべきであったともいえる。

しかしながら、監査手法は特段見直されていない。

このように、KKC 品質保証部による監査は十分なものとはいえなかったが、その背景には、KKC が品質保証部の機能向上を十分に図っていなかったという事情が存在すると思われる。品質マネジメント部経験者は、本社品質保証部の担当者のスキル向上は十分ではな

く、またスキル向上のための研修も不十分であったと指摘している。

さらに、品質保証部関係者の意識に問題があると指摘する声もあった。品質マネジメント部経験者は、「KKC 品質保証部による品質監査において、仮に製造所の品質保証部に時間的余裕や知識・経験が不足していることを確認したのであれば、品質監査報告の指摘事項として挙げるべきである。しかし、今までの KKC 品質保証部による品質監査報告でこの点を励行できていた者は極めて少なかった。KKC 品質保証部は、製造所の品質保証部の人的不足等は経営上の問題であって、品質保証の問題ではなく、人的不足に言及することは一種のタブーであると考えていた節がある。」と述べている。

## **(2) KKC の品質保証部と品質マネジメント部が十分に連携できていなかったこと**

YPC が 2010 年に FDA から WL を受領したことを契機に設立された KKC コーポレート品質監理部(後の品質マネジメント部)は、設立以降、KKC グループの品質保証体制の強化に努めてきたものと考えられる。

他方で、KKC 品質保証部と品質マネジメント部が十分に連携できていないと思われる事象も認められた。例えば、YPC で発覚した 2016 年 DI 問題については、KKC が YPC に製造委託した医薬品が関係していなかったため、当時の品質保証部関係者は、「自社が製造販売承認を持っていない品目は、基本的に品質保証部の職責ではない。KKC グループ全体の品質保証を考えるのは、品質マネジメント部の職責である。」などと述べている。

本来であれば、YPC で発生した 2016 年 DI 問題については、品質保証部としても注視し、他にも不適切な行為が行われている可能性があるとの認識の下、その後の GQP 監査に生かす必要があるが、上記のとおり、品質マネジメント部が所管する問題であるとして、さほどの注意を払っていなかったことがうかがわれる。

他方、KKC 品質マネジメント部についても、工場に対して GQP 監査を実施することは、品質保証部の職責であると捉えていた節がある。もちろん、当該認識は誤りではないが、2016 年 DI 問題で検出された問題点を品質保証部にも横展開し、KKC が YPC に製造を委託している製品についても同様の問題が存在しないか、GQP 監査等を通じて確認するように指示することも考えられるところ、そのような指示はなされていない。

以上のとおり、KKC においては、品質保証部に加えて、品質マネジメント部を設置し、重層的な品質保証体制を構築していたが、両者の連携が、必ずしも十分には取られておらず、2016 年 DI 問題が、GQP 監査の見直しにつながらなかったものと考えられる。

## **第 15 その他背景事情**

YPC 製造部において、広範囲にわたって SOP から逸脱した製造が行われるに至った背景には、以下に述べる事情も存在したと考えられる。

## 1 非医薬品のアミノ酸と医薬品を同じ工程で製造するという YPC の特殊性

YPC においては、医薬品に用いられるアミノ酸も食品等に用いられるアミノ酸も、基本的に同じ設備、工程で生産される。そして、特にアミノ酸の場合、基本的に利幅は小さく、また外国の事業者を始めとする競業他社との競争も熾烈であることから、コストダウン圧力が強く、製造部は継続してコストダウンに取り組んでいた。YPC 勤務経験者に対するヒアリングでは、コストダウンのための製造工程改善の風土が現在の製造部に残存しており、それが SOP 逸脱の原因となったなどと指摘する声があった。

また、KKC 品質マネジメント部や生産本部経験者の中にも、「YPC がコスト重視の運営を続け、医薬品の設備等にはコストをかけなかったことが、2010 年に FDA から WL を受領するに至る要因となった。」と述べる者や、「同じ作業員が、アミノ酸の製造の場面ではコスト削減等の要請から生産性向上のための製造方法の改善を行っている一方、医薬品の製造の場面では GMP 遵守のために決められた製造方法どおりで製造を要請されるという状況にあったので、GMP 遵守がなかなか根付かなかったのかもしれない。」と述べる者等、コスト重視の風潮が GMP 違反の要因となったと述べる者がいた。

## 2 人事の固定化

YPC 製造部では、職長及び係員の人事異動はほとんどない。従業員は、入社後に配属された係から異動することはほとんどなく、ほぼ同じ職場で定年退職を迎えるのが通常である。

このような人事の固定化が、各製造現場の「たこつぼ化」を招き、GMP 遵守の浸透を妨げた要因となった可能性がある。また、YPC では、管理職である課長や(職長出身ではない)係長の多くが、数年で製造部から異動することが繰り返されており、かかる「たこつぼ化」を防止する上で機能していなかった可能性が高い。

## 3 バイオケミカルカンパニー内に医薬カンパニーが混在することになったこと

協和発酵工業は、カンパニー制を採っており、YPC は主にバイオケミカル事業部門の所管であったが、MMC 及び NKE の製造は医薬事業部門の所管であった。

しかしながら、KHB 分社化のタイミングで、MMC 及び NKE の製造につき、バイオケミカル事業部門であった KHB が受託することとなった。

従前から、YPC においては、バイオケミカル事業部門に属する事業と、MMC 及び NKE の製造を行う医薬事業部門に属する事業が混在していたが、バイオケミカル事業部門である KHB の分社化に伴い、MMC 及び NKE の製造担当者は YPC 内でより特異な存在となってしまった可能性がある。

ヒアリング調査の結果、KHB のある幹部職経験者は、「協和発酵工業時代、医薬事業部門

とバイオケミカル事業部門は、完全に別会社のようになっており、人材交流も少なく、また、所管する工場も分かれていた。」と述べている。

さらに、YPC 勤務経験者の中には、YPC 宇部工場では、製造部長が医薬品については担当の課長に任せきりにしており、「医薬品を担当する従業員は疎外感を感じていたのではな  
いかと思っている。」「医薬品担当の従業員が悩みを抱えても相談する相手すらいな  
いという状況は防府工場でもあったと思う。」などと述べ、医薬品の製造上の問題を YPC 内で共有し、解決するための支援が受けにくい環境にあった可能性を指摘する者もいた。

#### 4 MMC 及び NKE が外部に移管されることが長年前提となっていたこと

MMC 及び NKE の製造については、近い将来、KKC グループ外への製造移管を行う方針が決定された。そのため、KKC はもとより、KHB においても、MMC 及び NKE の製造はいずれ外部に移管されるものとして、社内での重要性が低くなっていたものと考えられる。

YPC 勤務経験者の中には、「MMC の製造については、移管を前提として、最低限の手当てでここまで継続してきたという面がある。」と述べる者がおり、KHB において、外部への製造移管が予定されていることから、MMC 及び NKE に対する管理や設備投資に消極的になっていたことがうかがわれた。

また、KKC も、MMC 及び NKE の製造継続のための維持投資を行ってきた事実は認められるが、KKC の生産本部経験者の中に、「MMC や NKE は終売が予定されており、そのために KKC 関係者及び YPC 関係者の中で、重要性が低くなったことは否めない。」と述べる者がいるように、KKC においても、MMC 及び NKE の重要性が低くなっていたことがうかがわれた。

#### 第 16 本件事案の根本的な原因について

本件事案のように、製造現場においてルールからの逸脱が生じた場合、往々にして、従業員の「規範意識」が鈍磨したとの指摘がなされる。

もとより、本件事案においても、YPC の製造現場の従業員の規範意識が鈍磨していたことに疑いはない。末端の係員から製造部長に至るまで、製造部の多くの従業員は、認識範囲に差はあれど、製造現場において SOP 逸脱が存在することを知りつつ、自ら逸脱した製造行為に手を染め、あるいはそれを黙認してきたものであり、GMP を遵守するという規範意識が鈍磨していたことに疑いはない。

しかし、本件事案は、単に、「従業員の規範意識」の鈍磨の一言で片付けることのできる事案とはいえない。

YPC が 2010 年に FDA から WL を受領したことを契機として、KKC においては、KKC グループ全体の品質保証を統括することを目的として、コーポレート品質監理部(後の品質マネジメント部)を創設し、グループの品質保証体制の強化を図ることとなった。特に、2016 年 DI 問題発覚以降、品質マネジメント部は、KKC の品質保証部門に内在する脆弱性が本質

的課題と捉え始め、2018 年には品質保証部門の質・量の両面でのリソース不足や、KKC 全社での品質コストへの不理解を克服すべき課題として指摘し、2019 年には同様の課題を再度指摘した上で、経営トップの品質保証軽視等も含め、現状のリスクの高さを訴え、KKC の組織体制としても、Global QA Head を選任するなど、体制の強化を図っている。

また、YPCにおいても、2013年以降、GMP推進グループによるGMP教育が開始され、製造部の担当者にとって理解しやすい内容の教育に努めるようになっていく。

このように、近年に至り、KKC 及び KHB は、品質保証体制の整備・強化に力を入れるようになったといえるが、この段階に至っては、製造現場で行われている SOP 逸脱を止めるには無力であったと言わざるを得ない。

当委員会のヒアリングにおいて従業員が述べるとおり、SOP から逸脱した製造は長年広範囲で続けられており、SOP から逸脱した製造を止めることは、すなわちそれまでの SOP 逸脱を明らかにすることにつながりかねず、それは YPC の生産が止まることを意味していた。YPC の従業員は、このような事態に陥ることを懸念し、SOP から逸脱した製造を続けていたものであり、単に GMP 遵守に関する従業員の規範意識を向上させたところで、現場における SOP 逸脱が止まる状況にはなかったと思われる。

言葉を換えれば、KKC 及び KHB の近年の取組は、「時既に遅し」であった。

本来であれば、KKC 及び KHB としては、より早い段階から、YPC における GMP 遵守体制を強化・確立すべきであり、そのチャンスは、過去、度々あった。

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、2001 年には原薬 GMP のガイドラインが発出されたことにより、日本の製造業者においても、強く意識されるようになり、2002 年の改正薬事法の成立を契機に、GMP 遵守の重要性は更に強調され、厳格な対応が求められるようになってきた。

このように、GMP 遵守に関する業界の認識が高まるのに合わせ、改めて YPC の製造体制を徹底的に見直していれば、製造部における SOP 逸脱を早期に発見し、是正することも可能であったと思われる。

特に、2002 年の改正薬事法は、施行までの周知期間として 3 年もの期間が確保された上、経過措置が設けられ、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、製造業許可及び製造販売承認を受けたものとみなされる措置が採られた。

旧法下の製造業許可の有効期限は 5 年であり、2002 年の薬事法改正に際しては、最大 8 年間の準備期間が設けられていたといえる。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等及び SOP 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されていたものである。

しかし、当時の協和発酵工業において、2002 年の薬事法改正及び 2005 年の施行に合わせて、YPC の製造現場を改めて見直し、GMP を遵守する体制が確保されているか確認した形跡は見受けられない。

本来であれば、経営陣としては、GMP 遵守が強く求められるようになったという時代の変化を把握するべきであり、把握したのであれば、YPC において、GMP 遵守体制が確保されているか否か、徹底して確認を行うべきであった。

特に、YPC は、同じ製造工程において、食品と医薬品が製造されているという特殊性を有していた。激しい価格競争にさらされ、製造工程の効率化が常に求められる食品と、定められた手順の厳守が求められる医薬品の製造が同じ工程で行われるということ自体、GMP 遵守が決して容易なことではない環境にあったことを意味する。

当時の経営陣としては、当然に、上記の YPC 固有のリスクも理解しているべきであり、それを前提に、YPC において、GMP 遵守体制が確保されているか否か、徹底して確認を行うべきであった。

当時の経営陣は、リスクを適切に把握する努力や、把握したリスク(やその端緒)に対する適切な対応を採る努力を怠ってきたと言わざるを得ない。

適切なリスク把握及びそれに対する適切な対応という観点からは、その後の KKC 及び KHB 経営陣の対応も十分なものとはいえない。

YPC に対しては、2010 年に FDA から WL が発出されており、そこでは、YPC 品質管理室における、規格外の試験結果、分析方法等に関する不備、DI 対応の不備等が指摘され、これらの改善が求められていた。また、2016 年には、YPC 品質管理室において、2016 年 DI 問題が発覚した。

このように、YPC 品質保証体制については、短期間に二度も重大な問題が発生しており、他にも同様の問題がないか、徹底的な調査を行う契機となり得た。

しかし、KKC 及び KHB においては、WL への対応や品質管理部門に対する調査に注力したものの、製造部門を含めた他部署において同様の問題がないか、徹底した調査を行うことはなかった。

特に 2016 年 DI 問題に際しては、KKC 及び KHB の経営陣は、YPC 品質管理室で発生した問題は、YPC の組織風土に根付いた問題であるとの認識を持ち、製造部に対する調査を実施する必要性を感じていた。

そして、YPC においては、製造部に対する調査が実施され、その結果、一部であるとはいえ、SOP から逸脱した製造の実態が判明し、しかも、当該事実は、一部の KKC 経営陣にも伝えられたと考えられる。

このように、2016 年 DI 問題に際しては、KKC 及び KHB の経営陣は、製造部においても同様の問題がある可能性を認識し、一部の経営陣は、実際に製造部において SOP 逸脱が発見されたことを把握していたが、YPC 製造部に対する徹底した調査を指示したり、YPC における製造部に対する調査の状況について、その詳細を確認するなどの措置を採っていない。

また、そもそも、MMC 及び NKE の製造を KHB に移管するに際して、YPC における MMC 及び NKE の製造設備の老朽化が問題となっており、「現行製造設備では将来的な品質の担保が難しい。」といった指摘もなされていた。

このような状況であれば、YPC において、GMP を遵守した適切な製造体制が確保されてい

るか、懸念を有してしかるべきであり、2010年のWL及び2016年DI問題を受け、その懸念は具体的な危機感を伴うものとなるべきであったと言うべきである。

しかるに、KKC及びKHB経営陣は、YPC製造部に対する徹底的な調査を指示することはなかったものであり、リスクの把握及びそれに対する対応が十分であったとは言い難い。

このように、KKC及びKHBの経営陣において、本件事案のような品質保証に関するリスクを的確に把握できず、また把握したリスクに的確に対応できなかったと言わざるを得ない。その原因は、KKC及びKHBの経営陣において、品質保証に関するリスクへの感度が高まっていなかったこと、言い換えれば、品質保証及びGMP遵守の重要性が十分に認識されてこなかったことにあると考えられる。

実際、KKC及びKHBの品質保証部の体制は、十分なものとは言い難い状況が続いていた。

例えば、YPC品質保証室の人員は十分とは言い難い状況が続いており、品質保証室に配属される人材も十分な訓練を受けているとは言い難い状況であった。

これは、KHB本社品質保証部にも同様に当てはまり、さらに、KHB本社品質保証部には、現場経験のない者が配属されることが多く、到底効果的な監査が望める体制とはいえない状態であった。

また、KKCの品質保証部についても、その監査実態を見るに、十分な監査を実施できていたとはいえず、品質保証部の機能向上は十分には図られていなかった。

これらの問題は、品質保証部に費やされた有形・無形のリソースが十分なものではなかったことを示唆するものであり、正に、KKC及びKHB経営陣によるリソースの配分が適切とは言えなかったことを示すものであると考えられる。

近年に至り、相次いだ問題の発覚を受け、KKC及びKHB経営陣においても、品質保証体制の確立に対する強い問題意識を持ち、各種施策を講じているが、その取組は、まだ緒に就いたばかりと言うべきである。

本件事案については、品質保証部門の脆弱性や不十分な教育、実態から乖離した製造計画や製造設備の不備といった種々の原因背景が存在するが、これらの原因背景は、突き詰めると、経営陣の問題に帰着するものというべきである。

## **第17 再発防止策の提言**

### **1 KHBの再発防止策**

#### **(1) GMP遵守に向けた経営陣の固い決意と現場へのメッセージの発信**

YPCに必要なのは、解体的な再出発である。ここで念頭に置かなければならないのは、GMP軽視の考え方は、YPCの中深くに根を張っていたということである。YPCで働く従業員が同じである以上、時が経てば、あるいは何らかのきっかけがあれば、GMP軽視の考え方



が再び芽を出す可能性はある。KHB 経営陣としては、未だ YPC には GMP 軽視の素地が残っていることを認識した上で、かかる考え方を根絶する固い決意を持つ必要がある。

従業員は、経営陣の本音に敏感である。仮に経営陣の本音が GMP 遵守よりも生産性を優先するということであったとしたら、従業員は目ざとくそれに気付く、経営陣の本音に従った仕事を遂行するようになる。経営陣としては、GMP 遵守の優先を「本音」とし、それを従業員に対してメッセージとして伝える必要がある。

このような経営陣による固い決意と従業員に対するメッセージの発信が、あらゆる再発防止策の出発点であると言える。

## **(2) YPC 従業員に対する教育**

解体的な再出発に当たっては、YPC の従業員に対して、改めて GMP 遵守の重要性について教育を行う必要がある。GMP 軽視の風潮は YPC 全体に蔓延していたと思われ、GMP 遵守の重要性に関する教育は、YPC の全従業員及び KHB において医薬品の製造に関わる従業員全員を対象に行う必要がある。

また、製造部の従業員は、SOP から逸脱した製造を行ったり、それを黙認した理由として、「製品の品質に問題がない。」ことを挙げている。GMP は、製品の品質を担保するためのプロセスを定め、そのプロセスに従うことにより、製品の品質を保証するものであり、「製品の品質に問題がない。」との理由で定められた手順を逸脱することは決して許されることなく、GMP の考え方の本質が理解できていないことがうかがわれる。従業員に対しては、単に GMP で求められている事項をなぞった教育を行うのではなく、GMP の考え方の本質に立ち返ったところから教育を行う必要がある。

さらに、医薬品の製造所における製造管理の方法が GMP 省令で定める基準に適合していることは、医薬品の製造販売承認及び製造販売業許可の要件であり、正に薬機法に抵触する事態であった。従業員に対しては、本件事案がいかなる意味を持つものか改めて認識させる必要がある。

これらの教育は、職長や係長といった現場の従業員に対してだけ行えば足りるものではない。むしろ、組織を束ねる管理者層に対してこそ、徹底的な教育を行う必要がある。

## **(3) ミドルマネジメント層の再構築**

YPC の管理者層に対しては、ミドルマネジメントの役割を改めて認識させる必要がある。製造部の部課長は、作業実態を把握するとの観点で現場を管理しておらず、そもそも、その必要性を感じていなかった者もいた。また、YPC 事業所長及び製造部の部課長は、SOP 逸脱の存在を認識しながら、その一部を黙認しており、他にも逸脱があるのではないかとこの観点から調査を行うことはなかった。

事業所長及び製造部の部課長は、本社と製造現場という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、すなわちミドルマネジメントである。これらミドルマネジメントが、現場の問題を吸い上げ、それを本社部門等に伝え、解決への道筋を付けるという、本来の役割を果たしていなかった。

もちろん、製造現場を管理するミドルマネジメント層が製造現場の問題を逐一把握することは困難である。そこで、製造現場の実情を子細に把握している職長に対して、ミドルマネジメントとしての役目を与えることも大切である。

なお、単に問題を抽出するだけで終わってはならず、問題や要望の報告を受けたミドルマネジメントは、それを相応しい部署に確実に伝え、当該部署からのフィードバックを現場に伝え、なぜそのような結果になったのか丁寧に説明する必要もある。

また、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にならないよう、今一度、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、業務の整理、人員の手当て等の対応を採る必要がある。

#### **(4) 品質保証部の強化**

GMP 遵守の中核的な存在である、KHB 本社及び YPC の品質保証部門は、機能不全を起こしていた。そのため、今後は品質保証部により人的リソースを割き、品質保証部の強化を図ることで、チェック機能を強化するだけでなく、製造部から信頼され、相談されやすい関係を構築することが重要である。

品質保証部の強化の要となるのは同部を構成する人材であり、人材の育成には相当の時間がかかることは言うまでもない。あらゆる事業者の中でも、特に、医薬品の製造業者にとって、品質保証が極めて重要な意味を持っていることを踏まえ、専門的な知見・経験を有する人材を計画的に育成する必要がある。

#### **(5) 不適切事例を認識した場合の報告義務の明確化**

本件事案では、製造部における SOP 逸脱の多くは、係長や職長、係員の間で共有されていたものの、その事実は課長には報告されなかった。また、製造部長や製造部の課長の中には、具体的な SOP 逸脱を認識しながらも、上長へ報告しない者もいた。今後は、GMP 遵守の意識を浸透させ、ミドルマネジメントの責任を自覚させることにより、これら現場で発生した問題が速やかにエスカレーションしていく体制となる必要がある。

また、YPC において、GMP 軽視の考え方が根深くはびこっていたことを踏まえると、上長ないし本社のしかるべき部門(例えば本社の品質保証部や監査役等)に報告しなければならないことを明確化し、かつ、それに違反した場合には懲戒処分の対象となり得ることを社内規程上明示するなど、更に強いメッセージを従業員に与えることも考えられる。

## **(6) 役割の明確化**

品質保証室関係者の中には、「製造実態の確認は製造部が自ら行うものである。」と述べ、そもそも製造実態を直接確認することは品質保証室の業務には含まれていないと考えている者もいたが、他方で、製造部においても、管理者層が作業実態を把握するとの観点で現場を管理しておらず、そもそも、その必要性を感じていなかった者もいた。このように、YPC においては、製造現場の作業実態把握という観点から、どの部署が何をするべきか、関係者の間で共通認識が形成されていなかった。

製造実態の把握は、GMP 遵守のために不可欠であり、その責任を負うのがどの部署であるのか、他の部署はどのような役割を果たすべきか、役割を明確化する必要があると考えられる。各部署・各役職の職責を文書化して明確にし、各人がこれを理解するための教育・フィードバックの機会を確保することが必要である。

## **(7) 製造現場が使いやすい SOP と柔軟な変更管理システム**

SOP から逸脱した製造を行った理由として、SOP が不合理、非現実的であることを挙げる従業員は少なくない。現場の作業員が、より効率良く作業ができるよう、SOP の見直しを行うことは急務である。

また、SOP の変更管理システムも硬直的であり、現場の負担となった可能性があるため、重要性の程度によって手続を簡略化するなど、変更管理のルールの見直しも必要である。

## **(8) 経営陣による継続的なモニタリング等**

本件事案では、経営陣がリスクを適切に把握する努力や、把握したリスクやその端緒に対する適切な対応が採られたとは言い難い。本調査報告書で何度も言及しているとおり、KHB は本件事案をより早期に発見し、是正措置を採れた可能性がある。そのため、KHB 経営陣は、従前の体制を見直し、リスクを適切に把握し、把握したリスクに対する適切な対応を採るための体制強化に取り組むべきである。従前のリスクベース・アプローチが適切でなかったことは否定し難く、リスクアセスメントの態様を含む従前のリスクベース・アプローチの見直し、及び新たなリスクベース・アプローチによって評価したリスク状況を継続的にモニタリングし、リスクを低減するだけの適切な措置が採られるようにしなければならないと考えられる。

## 2 KKC の再発防止策

### (1) GQP 遵守に向けた経営陣の固い決意と現場へのメッセージの発信

KKC 経営陣としても、本件事案は、単なる KHB で発生した不祥事案ではなく、KKC も当事者であることを真摯に受け止める必要がある。

言うまでもなく、KHB は、かつては協和発酵工業の一部門であった。KHB が協和発酵工業の一部門であった当時から、YPC においては、SOP から逸脱した製造が広く行われていた。今般発覚した SOP からの逸脱は、協和発酵工業の時代に既に発生しており、単に、それが KHB 分社化後に発覚したというにすぎない。

また、KHB 分社化後の KKC の対応についても問題があった。KKC 品質保証部による GQP 監査は、決して十分であるとはいえないものであり、その背景には、KKC 品質保証部に十分なリソースが振り分けられず、その機能向上が十分に図られていなかったという事情が存在する。

さらに、MMC 及び NKE については、KKC から KHB に対する製造委託が開始された当初から、MMC 及び NKE の製造設備の老朽化が問題となっており、KHB からは、MMC 及び NKE の製造設備が GMP に適合しているとは言い難いとの指摘すらなされていた。KKC 経営陣は、かかる状況を十分に認識しつつ、グループ外への製造移管を行うという方針ゆえに、MMC 及び NKE の製造設備に本格的な投資を行わないとの決定を行っている。かかる方針をとること自体は、合理的な経営判断の範疇に収まるものであり、批判されるべきではない。しかし、MMC 及び NKE の製造設備が老朽化しており、KHB から GMP 適合性に疑問が呈されるなどしていたことを踏まえれば、KKC 経営陣においても、MMC 及び NKE の製造の GMP 適合性について、リスクがあることを認識すべきであった。

以上のとおり、KKC は、YPC において SOP から逸脱した製造が行われ、またそれが温存された原因を生み出した当事者というべきである。KKC 経営陣としては、本件事案が、正に KKC により引き起こされたものであることも十分に認識し、その上で、改めて GQP 遵守に向けた固い決意を持ち、またそれを従業員にメッセージとして伝える必要がある。

### (2) 品質保証部の強化

KKC 品質保証部の監査は、YPC の問題をあぶり出す上で十分なものであったとはいい難く、また監査担当者の姿勢にも問題があった。これらは品質保証体制強化の取組を始めてすぐに改善されるものではないと言うべきである。

品質保証体制の強化に向けた取組は緒に就いたばかりであり、KKC において万全な品質保証体制が確立されたと誤解することはあってはならない。今後も不断の取組を続け、KKC における品質保証体制の確立を図る必要がある。

大事なのは、強化された品質保証体制が永続することであり、そのためには、品質保証

部を担う人材を計画的に育成することが肝要である。これは、一朝一夕に実現できることではなく、経営陣において、品質保証の重要性を常に念頭に置いた上で、適切なリソースの配分を行っていく必要がある。

### **(3) 経営陣による継続的なモニタリング等**

KHBについて述べたのと同様、KKCにおいても、従前のリスクベース・アプローチが適切であったか、改めて見直しを行う必要がある。また、経営陣は、新たなリスクベース・アプローチによって評価したリスク状況を継続的にモニタリングし、定期的にその見直しを行う必要があると考えられる。

以 上