

報道関係者各位

2023年10月23日  
沢井製薬株式会社**当社九州工場でのテプレノンカプセル 50mg「サワイ」  
安定性モニタリングにおける不正に関する調査について**

沢井製薬株式会社（本社：大阪市淀川区、代表取締役社長：木村元彦）（以下「当社」といいます。）は、九州工場で製造するテプレノンカプセル 50mg「サワイ」（以下「本件製品」といいます。）の安定性モニタリングの溶出試験において、不適切な試験（以下「本件不適切試験」といいます。）が行われていたことが判明したため、この事態を重く受け止め、外部の GMP 専門家及び弁護士を含む特別調査委員会を設置し、本件不適切試験に関する事実関係の調査、原因究明及び再発防止策の検討を行ってまいりました。当社は、2023年10月20日、特別調査委員会より調査結果報告書を受領しましたので、本件不適切試験に関して以下のとおりお知らせいたします。

製薬会社としての信頼を損なう事態を招いたことについて深く反省するとともに、患者さん及び医療従事者をはじめとする関係者の皆さまに大変なご迷惑、ご心配をおかけしておりますことを深くお詫び申し上げます。なお、本調査の一環として、他製品において同様の事案はなく、品質管理が適切に行われていることを確認しております。引き続き、全社一丸となり、当社製品を安心してご使用いただけるよう、一層の品質管理に努めてまいります。

**1. 不適切試験の概要と調査結果****(概要)**

本件不適切試験の内容	九州工場で製造する本件製品の安定性モニタリングの溶出試験において、承認書と異なる試験方法（別のカプセルに薬剤を詰め替えた上で溶出試験を行っていた）を実施していたことを確認しました。
発覚の経緯と対応	2023年4月に九州工場で実施した本件製品の安定性モニタリングの溶出試験において、本件不適切試験が行われていたことが発覚しました。その後、速やかに社内調査を開始するとともに、同年6月、外部の GMP 専門家及び弁護士を含む特別調査委員会を設置することを取締役会で決議し、本件不適切試験に関する事実関係の調査を実施してまいりました。
他製品、当社他工場における類似事象の有無	九州工場の本件製品以外の製品及び九州工場以外の他の当社工場の製品も含めて、本件不適切試験と同様の事象がないことを確認しております。

**(調査結果)**

九州工場で製造する本件製品の安定性モニタリング（製造販売の承認後の医薬品の品質が担保されていることを継続的に確認・保証すること）における溶出試験について、2015年以降、カプセルから内容物である顆粒を取り出して別の新しいカプセルに詰め替える作業を行った上で、当該詰め替え後の検体を用いて溶出試験を実施し合否判定を行う不正行為（本件不適切試験）が継続的に実施されてきました。

本件不適切試験は、2013年に実施された本件製品の安定性モニタリングにおける溶出試験で規格外（OOS）の結果が発生した際に、当時の九州工場の上層部において、GMP（医薬品の製造管理及び品質管理の基準）に基づく手続を怠ったことを契機として実施されました。すなわち、当時の上層部において、規格外（OOS）の結果を受けて、溶出性の低下の原因を調査するためにカプセルを詰め替えて試験を実施することを指示したものの、GMPに基づく正式な社内報告や原因究明・是正措置等を行うことなく、カプセルを詰め替えて実施した試験による規格内の結果をもって、当該溶出試験に関する GMP 上の手続を終了してまいりました。このような処理を受けて、本件製品の安定性モニタリングにおける溶出試験では、カプセルを詰め替えて実施した試験による規格内の結果をもって処理することが、上層部からの指示であると考えた試験担当者らにより、本件不適切試験が継続的に行われていました。

また、管理職以上の上層部が、本件不適切試験の実施を指示し又はこれを黙認した事実は認められませんでした。監督体制の不備により、本件不適切試験が実施されていることを検出することができず、長年にわたり本件不適切試験が継続されていました。

本件不適切試験が行われ、継続して実施されてきた原因について、人的要因に起因する問題として、①安定性モニタリングを軽視する風潮の蔓延、②上司の指示に疑問を持たずに従う傾向、③試験関係者のGMPに対する理解の欠如が、物的要因に起因する問題として、①品質管理・品質保証の観点からの実効的な監督体制の不備、②試験記録管理の不十分さ、③試験を担当する品質管理部の業務過多及び人員不足が挙げられます。

調査結果の詳細については、添付の「調査結果報告書（概要版）」をご参照ください。個人情報保護及び機密情報保護の観点から、概要版では内容を一部要約しております。

## 2. テプレノンカプセル 50mg「サワイ」（本件製品）について

本件製品の安定性モニタリングの対象のロット（36 か月時点）において、溶出試験が承認規格に適合しない結果が得られました。これを受け、検証した結果、市場に流通している製品について、使用期限内の品質保証は難しいと判断し、本年7月に使用期限内の全ロットを自主回収することといたしました。

本件製品の出荷時の全試験項目及び安定性モニタリングにおける他の試験項目は全て規格に適合していることを確認しております。また、当該ロット及び各キャンペーン<sup>\*1</sup>の代表となる参考品<sup>\*2</sup>の溶出試験の結果は承認規格内であったことから、有効性、安全性に大きな影響を与える可能性は低く、重篤な健康被害が発生する恐れは極めて低いと考えております。なお、現在までに本件不適切試験に起因すると考えられる健康被害の報告はございません。

※1 キャンペーン生産：1つの品目を連続して一定ロット数生産することを指す。

※2 参考品：出荷した製品に不具合が生じた場合等、出荷後に製品の品質を再確認する必要がある場合に備えて保管する試験検査用の検体を指す。

## 3. 再発防止策

当社は、特別調査委員会の調査結果報告書による本件不適切試験に関する原因分析及び再発防止策の提言を真摯に受け止め、以下の再発防止策を策定し、信頼の回復に向けて全力で取り組んでまいります。なお、当局により、追加の指示や指導があった際には、真摯に対応してまいります。

### (1) 社長直轄の企業風土改革プロジェクト立ち上げ

個人と会社の成長が実感でき、社会に貢献し続けられる企業となり、風通しが良く、互いをリスペクトし、切磋琢磨しあえる職場環境の再構築を目指し、社長直轄の企業風土改革プロジェクトとして、以下の施策を実施します。

- ・ 意思決定プロセスの透明性を高めること等による企業ガバナンスの再構築
- ・ 再教育や日常の注意喚起を継続することによる法令遵守、コンプライアンス精神の浸透の徹底
- ・ 全社レベルでの適材適所登用の推進のための人事制度見直し
- ・ 社内外からの有能な人材の積極登用
- ・ 本社管理部門の体制や機能の見直し強化
- ・ 内部通報システムの活用の推進強化
- ・ 社長と従業員の直接対話の場の設置、“社長メッセージ”定期発信による経営陣と従業員との対話の促進

### (2) 既存上市品の製造面及び品質面での再評価とその対策実施

既存上市品の製造面及び品質面の再評価を実施し、問題点があればその解消のための対策を策定・遂行するため、社内体制を整備し、再評価のための優先順位付けを行うなど具体的な対応策を実施してまいります。

(3) 当社生産本部における再発防止策の実施

当社生産本部の責任役員は、主体的に以下の再発防止策の実施を推進してまいります。

- ・ 全従業員に対する GMP 教育の再実施と継続実施
- ・ 責任役員を含む管理職、監督職の責任の明確化
- ・ 管理職、監督職、実務担当者対象の層別教育プログラムの効果検証と実施内容の見直しによるコンプライアンス意識の徹底
- ・ 工場の品質管理部門、品質保証部門への社内外からの人材確保推進
- ・ 管理職、監督職層の 3 現主義（現場、現実、現物）の徹底のための施策の実施
- ・ 作業手順書と実作業に相違がないことの検証の継続
- ・ 作業資格制度の運用の厳格化
- ・ データインテグリティ確保のためのシステム導入

患者さん及び医療従事者をはじめとする関係者の皆さまには、ご迷惑とご心配をおかけしておりますことを、改めまして深くお詫び申し上げます。上記の対応を含め、責任役員の責任の下、役員・従業員が一丸となって再発防止に向けた取組みを徹底的に遂行し、信頼を回復できるよう最大限努めてまいります。今後ともご支援を賜りますようお願い申し上げます。

---

◆報道関係者様 お問い合わせ先◆

沢井製薬株式会社 広報室

TEL : 06-6105-5718 / E-mail : [koho@sawai.co.jp](mailto:koho@sawai.co.jp)

2023年10月20日

沢井製薬株式会社 宛

特別調査委員会

## 調査結果報告書（概要版）

### 目次

調査の概要 .....	1
第1 特別調査委員会設置の経緯.....	1
第2 当調査委員会による調査の目的.....	1
第3 当調査委員会の体制.....	1
第4 調査方法 .....	1
II 調査の結果.....	2
第1 本件不適切試験について.....	2
1 本件製品の安定性モニタリングの概要.....	2
2 本件不適切試験の内容及び経緯.....	3
3 本件不適切試験の背景.....	6
4 本件不適切試験に関する各関係者の認識.....	9
5 過去の点検・監査での不検出.....	11
第2 本件不適切試験の原因分析.....	12
1 組織の人的要因に起因する問題（主観的側面）.....	12
2 組織の物的要因に起因する問題（客観的側面）.....	14
第3 本件不適切試験の再発防止策.....	16
1 全社的な意識改革.....	16
2 実効的な監督体制の整備.....	18
3 現場環境の改善.....	21

## 調査の概要

### 第1 特別調査委員会設置の経緯

沢井製薬株式会社（以下「沢井製薬」という。）大阪本社（製造販売業者）は、2023年5月9日、沢井製薬九州工場（製造業者）（以下「九州工場」という。）より、テプレノンカプセル50mg「サワイ」（以下「本件製品」という。）について、2019年に製造したロットの4年次及び2020年に製造したロットの3年次の安定性モニタリングにおける溶出試験の結果が承認規格から極端に外れ、規格外（OOS）となったとの報告を受けた。

九州工場での初期的な調査により、本件製品の安定性モニタリングにおける溶出試験において、規格適合の結果を得ることを目的として、試験開始前に新しいカプセルに薬剤を詰め替えた上で試験を実施するという不適切な試験（以下「本件不適切試験」という。）が行われていたことが判明した。

沢井製薬は、2023年6月21日開催の取締役会において、本件不適切試験の事実関係の確認・原因究明、沢井製薬としてのガバナンス体制に関する問題点の洗い出し及び再発防止策の検討のための調査を行うこととし、社外の専門家を加えた特別調査委員会（以下「当調査委員会」という。）の設置を決議した。

### 第2 当調査委員会による調査の目的

当調査委員会は、調査の開始に先立ち、調査の実施方針について沢井製薬と協議し、以下の事項を目的として調査（以下「本件調査」という。）を実施することとした。

本件不適切試験に関する事実関係の調査

本件不適切試験に係る製造販売業者の各種対応に関する事実関係の調査

及び の不適切な行為又は対応に関する発生原因の分析

を踏まえた再発防止策の提言

### 第3 当調査委員会の体制

当調査委員会の構成員は、外部の弁護士（堀尾貴将 森・濱田松本法律事務所）、GMPの専門家（櫻井信豪 東京理科大学薬学部教授）、沢井製薬監査役（相見智之）の3名の委員で構成され、森・濱田松本法律事務所の弁護士8名が調査の補助にあたった。また、AOSデータ株式会社にデジタル・フォレンジック調査の作業の一部を委託した。

### 第4 調査方法

本件調査は、2023年7月20日から同年10月17日までの間に実施した。本件調査の方法として、関連資料の精査及び検討、関係者に対するヒアリング（延べ56名）、試験実施施設への立ち入り、本件製品に関連する溶出試験に係る高速液体クロマトグラフ（以下「HPLC」という。）のデータ及び社内メールデータのデジタル・フォレンジック調査、アンケート調査を実施した。

## 調査の結果

### 第1 本件不適切試験について

#### 1 本件製品の安定性モニタリングの概要

##### (1) テブレノンカプセル 50mg「サワイ」(本件製品)の概要

本件製品は、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期における胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善、胃潰瘍に効能・効果を有し、使用期限は3年である。包装形態は、PTP包装(100カプセル(10カプセル×10)、1,000カプセル(10カプセル×100))及びバラ包装(1,000カプセル)の2種類が存在する。販売開始は1997年7月である。

##### (2) 本件製品の安定性モニタリングの概要

九州工場の品質管理課では、製剤、原料及び資材等の品質試験及び安定性モニタリングに係る試験等を扱っている。本件不適切試験は、安定性モニタリングの各種の試験項目のうち、溶出試験において行われたものである。

本件製品の安定性モニタリングにおける溶出試験は、特定の試験液に製剤を投入して攪拌し、溶解した薬品の量を測定するパドル法を用いて、原則として、製造後1年経過時、2年経過時、3年経過時、4年経過時の時点において行われている。溶出試験結果が適合となる基準は溶出率が70%以上と定められており、溶出試験は12ベッセル評価で12分の3以上で不適合(70%未満)の結果が出ない限り、規格外(OOS)には該当しないとされている。具体的には、まず6カプセルについて溶出試験を実施し、1カプセル又は2カプセルで不適合となった場合は、再度6カプセルについて追加試験を行い、合計12カプセルのうち不適合が2カプセル以内ならば規格内となり、3カプセル以上が不適合となれば規格外(OOS)となる。

溶出試験は、品質管理課の1名から3名程度(試験液を準備するだけの者も含む。)の試験担当者が担当して行う。試験担当者は、HPLCを用いて測定された数値を、予め所定の計算式が設定されたエクセルファイルの計算シートに入力することにより、溶出率を算出する。その後、計算シート上で算出された溶出率を、所定のワークシートに記入し、ワークシート、計算シート及びHPLCの出力データをプリントアウトしたものをまとめた上で、試験責任者に提出する。試験責任者は、溶出試験以外の試験項目も含めた結果を記載した「長期安定性試験報告」と題する書類を作成し、当該書類に上記の試験担当者から提出を受けた書類(溶出試験に関してはワークシート、計算シート及びHPLCの出力データ)を一式添付した上で、試験結果を報告する(以下、当該報告書類一式を併せて「長期安定性試験報告書」という。)

長期安定性試験報告書は、試験責任者(長期安定性試験報告書の作成者とは別の試験責任者)、品質管理責任者、品質部門責任者、製造管理責任者、製造管理者及び工場長において確認し、それぞれが押印する手順とされている。

## 2 本件不適切試験の内容及び経緯

### (1) 本件不適切試験の発覚

2023年4月21日、九州工場の品質管理課に所属して半年程度の試験担当者が本件製品4ロットの3年次及び4年次の溶出試験を担当し、本件製品のHPLCでの分析を初めて実施したところ、試験を実施したロット全てについて規格外(OOS)となった。当該試験では、カプセルが溶解せずに溶出率が0%となる個体も複数存在し、溶出率の低下が著しい結果となった。

かかる結果を受けて、品質管理課で調査を進めたところ、2023年5月9日、別の一部の試験担当者から、本件製品の安定性モニタリングにおける溶出試験では従前からカプセルを詰め替えて試験を実施していた旨の供述が得られ、本件不適切試験が実施されていたことが発覚した。

### (2) 本件不適切試験の概要

本件不適切試験は、本件製品の安定性モニタリングにおける溶出試験を実施する際、カプセルから内容物である顆粒を取り出して別のカプセルに詰め替える作業を行い、当該詰め替え後の検体を用いて試験を行い合否判定を行っていたというものである。

後記3(1)のとおり、本件製品の溶出性の低下はカプセルの経年変化に起因することから、カプセルの内容物を別の新しいカプセルに詰め替えれば、溶出性の低下は生じない。そのため、本件不適切試験を行うことにより、安定性モニタリングの溶出試験において不適合の試験結果を回避できることになる。

本件不適切試験は、少なくとも2017年の本件製品の3年次の溶出試験以降、本件不適切試験が発覚するまでの間、その製造後の経過年数を問わず、本件製品の安定性モニタリングの対象となった全てのロットにおいて実施されていた可能性が高い。

### (3) 本件不適切試験の開始時期

#### ア 2017年の3年次の溶出試験

本件調査における関係者へのヒアリングや各種資料の検討の結果、2017年の本件製品の3年次の溶出試験において、以下のとおり本件不適切試験が実施されたものと考えられる。

2017年1月、試験担当者2名が当該溶出試験を手順書に沿って通常通り実施したところ、1つのカプセルについて溶出率57.0%という不適合の数値となった。1カプセルのみであるものの、これは、過去の溶出試験の結果と比して極めて低い数値であった。

試験担当者2名は、当時のチーフY氏に対して当該結果を報告し、さらにY氏は、当時のリーダーX氏に相談した。X氏は、当該ロットの3年次の試験が本件製品の使用期限(3年間)を超過した44か月経過時点で行われたものであることや、後記3(4)のとおり、それ以前の2013年に本件製品の3年次の試験において、工場長の指示によりカプセルの詰め替えをした上での再度の試験が行われていたことを認識していたことなどから、Y氏に

対して本件不適切試験の実施を指示した。Y氏は、X氏からの当該指示を受け、試験担当者に対して本件不適切試験の実施を指示した。

このような経過を経て、2017年1月、本件製品の3年次の溶出試験において本件不適切試験が実施され、規格に適合する結果が正式な試験結果として報告された。

## イ 未報告計算シートの存在

当調査委員会が、前記アの経過を経て本件不適切試験が行われたと認定する主要な根拠として、未報告の計算シートの存在がある。

前記1(2)のとおり、溶出試験において作成された計算シートは、全て長期安定性試験報告書の一部として報告されるため、本来、長期安定性試験報告書に含まれていない計算シートは存在しないはずであるが、本件調査において、長期安定性試験報告書に含まれていない複数の計算シート（以下「未報告計算シート」という。）が、試験担当者を使用する品質管理課の共有PC内から発見された。

発見された未報告計算シートは、9ロットの本件製品に関するものが存在し、2017年1月から2021年2月までの間に実施されたHPLCの分析結果の記録であった。このような未報告計算シートが存在する合理的理由はなく、これらは溶出試験における通常の業務フローにおいて作成されたものではない。なお、当調査委員会による試験担当者へのヒアリングにおいても、未報告計算シートの用途や試験を行った理由については記憶がないとのことであった。

また、同一ロットの同じ経時年数において実施された試験であるにもかかわらず、未報告計算シートと長期安定性試験報告書に含まれて正式に報告された計算シートでは、溶出率に大きな差異が見られる。確かに、本件製品の溶出試験は、同時に試験を行う6カプセルの間でも溶出率に10~20%の差があることも散見され、試験結果の分散が大きい傾向にある。しかしながら、報告された計算シートにおいては不適合となったカプセルが1つも存在しない一方で、同一ロットについて、期間が短いケースではわずかに数日前に試験が実施されている未報告計算シートでは、複数のカプセルが不適合となっているという不自然な試験結果となっている。

さらに、未報告計算シートには、同一ロットの試験を複数回実施するものや、回転数等の試験条件を変更して試験を実施するもの等、試行錯誤して試験を繰り返していた形跡が見られる。

これらの事情からすれば、未報告計算シートは、詰め替えをせずに実施した試験に係るものであり、他方、当該未報告計算シートの試験と同一のロットについて別途の試験が実施され、その計算シートが長期安定性試験報告書において報告されているものは、本件不適切試験による試験結果であると考えられる。



#### (4) 2017年以降の本件不適切試験の継続的实施

##### ア 経時年数にかかわらず本件不適切試験の継続的实施

本件調査における関係者へのヒアリング及び各種資料の検討の結果、1年次の溶出試験を実施した内容の未報告計算シートが存在していることや、本件不適切試験を実施していた試験担当者の供述等を踏まえると、本件不適切試験は、例えば経時年数が1年である本件製品については本件不適切試験を行わないなど、経時年数により実施の有無を区別することはされておらず、前記(3)の2017年の3年次の溶出試験以降、経時年数にかかわらず、安定性モニタリングの対象となった本件製品の全てのロットにおいて実施されていたものと認められる。

##### イ 安定性チャンバーの導入

2013年8月30日付「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の取扱い<sup>1</sup>」(薬食監麻発0830第1号)及び「GMP事例集(2013年版)<sup>2</sup>」において、安定性モニタリングは、2003年6月3日付「安定性試験ガイドラインの改定について<sup>3</sup>」(医薬審発第0603001号)にて記載されている、 $25 \pm 2$ 、60%RH $\pm$ 5%RHの条件で保存することが必要であるものとされた。これを受け、九州工場においては、2014年7月1日に安定性チャンバーを導入し、従前の安定性モニタリングでは成り行き室温(工場内温度である約22)で保存した検体を用いていたのに対し、2014年7月1日以降のロットについては、 $25 \pm 2$ 、60%RH $\pm$ 5%RHの条件で保存した検体を用いることになった。これにより、本件不適切試験の端緒となった前記(3)の2017年の3年次の溶出試験より後に安定性モニタリングの対象となったロットについては、全て安定性チャンバーで保存された検体で溶出試験が行われていた。安定性チャンバー導入前のロットにおいては、経時年数が1年や2年のものは、(本件不適切試験を行わずとも)規格内の試験結果となっていたと考えられるが、安定性チャンバー導入以降のロットについては、従前の成り行き室温での保存条件よりも高い温度及び湿度で保存されたことにより、本件製品の劣化が相対的に早く進み、溶出試験における不適合の試験結果も相対的に生じやすくなったと考えられる。

このような状況の中で、前記(3)のとおり、本件不適切試験が開始された2017年当初は、詰め替えをせずに行った溶出試験において不適合が出たことを受けて本件不適切試験が実施されたが、それ以降のロットについても、次第に不適合の試験結果が頻発するようになり、やはり本件不適切試験の実施が必要であるとの認識が形成され、その継続的な実施がプラクティスとして確立していったものと考えられる。

#### (5) 2017年以前の試験

本件調査の結果、前記(3)の2017年の3年次の溶出試験以前の安定性モニタリングにお

<sup>1</sup> [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00tb9580&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb9580&dataType=1&pageNo=1)

<sup>2</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000209158.pdf>

<sup>3</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000156844.pdf>

る溶出試験において、本件不適切試験が実施されていたものと認定するに足りる事情は検出されなかった。

### 3 本件不適切試験の背景

本件不適切試験は、前記 2(3)アのとおり、2017 年の 3 年次の溶出試験において、当時のリーダー（非管理職）から当時のチーフ（非管理職）に対する本件不適切試験の実施の指示により開始されたものと認められる。

もっとも、当調査委員会によるヒアリングによると、当時のリーダー X 氏は、チーフ Y 氏に当該指示をするに際し、マネージャー（管理職）を含めた上司に相談・報告をしなかったとのことである。X 氏は、3 年の使用期限を徒過している本件製品に係る溶出試験においては、本件不適切試験を行うことが上司の指示であったと認識しており、そのため、Y 氏に対する指示の際も、上司への相談・報告は不要と判断したものと考えられる。

そのような X 氏の判断の背景には、以下に記載する過去の本件製品の安定性モニタリングにおける溶出試験での複数の逸脱管理の不備があったと考えられる。

#### (1) 2010 年の溶出試験における逸脱

2010 年 9 月、本件製品 3 ロットの 4 年次の溶出試験において、いずれも規格外（OOS）の試験結果が発生した。当該試験結果は、長期安定性試験報告書により報告され、2010 年 9 月 22 日～27 日にかけて、当時の工場長兼製造管理者 A 氏まで順次確認され、押印された。

これを受け、2010 年 10 月、九州工場の関係部署からの依頼を受けて逸脱の原因究明や分析を行う部署であった生産技術課が、品質管理課から依頼を受け、不適合の原因につき調査を行った。生産技術課では、該当ロットの内容物を取り出して直近の製造に用いた新しい空カプセルに詰め替えたものと、直近の製造ロットの内容物を取り出して該当ロットの古い空カプセルに詰め替えたものとで、溶出状況を比較する試験を実施し、前者では全て規格に適合する一方で、後者ではカプセルが薄い膜を形成して内容物を取り込むことで規格に不適合となる結果を確認した。

2011 年 1 月、九州工場の品質管理責任者は、製造販売業者たる本社の品質保証責任者に対し、これらの溶出性に関する検証結果を添付したメールを送付し、本件製品の安定性モニタリングにおいて、4 年保管品で溶出率の著しい低下が認められたこと、経時 37 か月以上の保管品で「溶出不適ロット」が認められたこと、溶出低下にはロット間でばらつきがあるため経時 37 か月未満でも溶出低下の可能性が懸念されること、溶出低下は内容物ではなくカプセルが原因と考えられることなどを報告した。

しかし、当該メールが送付されて以降、当該溶出試験における逸脱に関し、九州工場において特段の対応がなされた記録はなく、また、当該メールを受領した本社の信頼性保証本部において特段の対応がなされた記録も発見されなかった。

本来であれば、規格外（OOS）の試験結果であった以上、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。）及び手順書に基づき、逸脱管理を行うことが必要であった。しかし、九州工場において逸脱管理が行われた記録や、品質保証責任者に対する（上記のようなメール連絡ではない）正式な様式（逸脱発生報告書）による逸脱の報告が行われた形跡はない。また、実質的にも、規格外（OOS）の試験結果に関し、製品の品質への影響評価を踏まえ、回収等の所要の措置が検討された記録も残っていない。

このように、2010年に発生した本件製品3ロットの4年次の溶出試験における規格外（OOS）の試験結果に関して、適切な逸脱管理は行われていなかった。

## **(2) 2013年の溶出試験における逸脱**

2013年10月25日～28日、本件製品の特定ロットの3年次の溶出試験において、規格外（OOS）の試験結果が発生した。

当時の工場長兼製造管理者A氏は、規格外（OOS）の報告を受け、カプセルの影響を確認するため、カプセルを詰め替えて試験を実施するよう指示し、長期安定性試験報告書の余白に、手書きで「カプセルの影響を確認のこと」と当該指示の内容を記載した。

当該指示は、工場長兼製造管理者A氏の指示として、品質管理課のマネージャー・アシスタントマネージャーを介して、当時のチーフX氏に伝達された。これを受け、X氏は、試験担当者に対し、カプセルを詰め替えて試験を実施するよう伝達した。

カプセルを詰め替えて実施され、規格に適合した溶出試験の結果は、長期安定性試験報告書により報告され、2013年11月14日～15日にかけて、各責任者及び工場長兼製造管理者A氏において順次確認され、押印された。当該報告書の下部には、「追加確認（13/11/14報告）\*カプセルの影響について確認（製造管理者指示）内容物を取り出し空カプセル（12Z00281）に充填し溶出の確認を行った。結果：平均：85%、最大：87%、最小：83%で規格内であった。」と記載された。

しかし、当該長期安定性試験報告書の回付以降、当該溶出試験における逸脱に関し、九州工場において特段の対応がなされた記録はなく、工場長兼製造管理者A氏も、カプセルを詰め替えて検証を行うことを指示したものの、規格外（OOS）の試験結果についての逸脱管理を行うことを指示することなくこれを放置した。

このようにして、2013年の3年次の溶出試験において、カプセルの影響を検証する目的でカプセルを詰め替えての試験が実施され、規格内となった旨の報告がなされて以降、何らの逸脱管理も行われずに放置された結果、あたかも、カプセルを詰め替えて試験を行い規格内の結果が得られたのであれば、当初の規格外（OOS）の試験結果の発生を逸脱として取り扱わないことができるかのような誤解を与える素地が形成された。

## **(3) 2014年の溶出試験における逸脱**

2014年12月3日～5日、本件製品の特定ロットの3年次の溶出試験において、規格外

(OOS)の試験結果が発生した。

当該試験の担当者は、前記(2)の2013年の3年次の溶出試験において規格外(OOS)となっていたこと、カプセルを詰め替えて行った検証により溶出率の低下の原因がカプセルにあることが確認されていたことを、伝聞により認識していた。そのため、当該試験の担当者及び試験責任者は、規格外(OOS)の試験結果を報告する際、前年に発生した規格外(OOS)の試験結果について既にカプセルを詰め替えて検証を実施していることから、再度同様の検証を行う必要はないと考え、特段の追加試験は行わなかった。

その際、本来であれば、試験責任者により長期安定性試験報告書が作成され、品質管理責任者、製造管理責任者、製造管理者及び工場長に順次報告されるはずであったが、長期安定性試験報告書が作成されず、逸脱発生報告書の作成や逸脱の報告も行われなかった。

このようにして、2014年に発生した3年次の溶出試験における規格外(OOS)の試験結果についても、適切な逸脱管理が行われることなく放置された。

本件調査の結果、これらの2010年、2013年及び2014年に発生した規格外(OOS)の試験結果について、意図的ないし組織的な決定に基づき敢えて逸脱管理を行わなかったものと認定するに足りる事情は検出されなかった。しかし、規格外(OOS)の試験結果が発生していたにもかかわらず、当時の製造管理者も、品質管理・品質保証の担当部署も、誰も責任をもった対応を行うことなく放置し、逸脱管理が行われないうまとなっていた。

#### (4) 逸脱管理の不備がリーダーの認識に与えた影響

品質管理課のリーダーX氏は、前記(2)のとおり2013年の3年次の溶出試験においてカプセルの詰め替えの指示を受けて以降、前記(1)で述べた2010年の生産技術課の検討が記録された報告書を読み、本件製品がカプセルの不溶化により溶出率が経時的に悪化するとの情報を確認した。これにより、X氏は、2013年の3年次の溶出試験におけるカプセルの詰め替えの指示は、2010年の当該検討結果を背景として行われたものであり、カプセルを詰め替えて行った試験により規格に適合したことから、当初の規格外(OOS)の試験結果にもかかわらず、逸脱管理が行われなかったものと認識した。

また、X氏は、3年の使用期限が経過したロットについての試験結果は参考に過ぎないと理解しており、2013年の3年次の溶出試験は37か月時点の検体について行われたものであったため、カプセルを詰め替えて試験を行い、逸脱としては取り扱わないことが正当化されるものと理解していたこともうかがえる。

このようにして、X氏は、本件製品の使用期限経過後の検体の溶出試験においては、カプセルを詰め替えて規格に適合する結果が得られれば、逸脱として取り扱わないことが、当時の工場長以下の上層部の総意に基づくものであると認識したものと認められる。

そのため、2017年にはリーダーとなっていたX氏は、前記2(3)アのとおり、同年の3年次の溶出試験で不適合の数値が出たことについて当時のチーフY氏から報告を受けた際、その時点で44か月経過した使用期限経過済みのロットであったことから、上司に改めて確

認することなく、本件不適切試験の実施を Y 氏に指示したものと考えられる。

#### 4 本件不適切試験に関する各関係者の認識

##### (1) 上層部の認識

###### ア 本社（製造販売業者）の上層部の認識

本件調査において、2010 年以降の本社（製造販売業者）の責任役員及び三役（総括製造販売責任者、品質保証責任者及び安全管理責任者）が、本件不適切試験を認識していたと認定できる事実や供述は検出されなかった。

###### イ 九州工場の上層部の認識

本件調査において、2010 年以降の沢井製薬の九州工場（製造業）の責任役員、工場長及び製造管理者が、本件不適切試験を認識していた、又は本件不適切試験の実施を指示していたと認定できる事実や供述は検出されなかった。

###### ウ マネージャー・アシスタントマネージャー層（管理職）の認識

本件調査において、2010 年以降の九州工場品質管理課のマネージャー・アシスタントマネージャー（管理職）が、本件不適切試験を認識していた、又は本件不適切試験の実施を指示していたと認定できる事実や供述は検出されなかった。

##### (2) リーダー・チーフ層（非管理職）の認識

###### ア 指示を行っていた当時のリーダー・チーフの認識

本件調査の結果、前記 2(3)アのとおり、品質管理課の当時のリーダー X 氏及びチーフ Y 氏が本件不適切試験の指示を行っていたことが認められる。

両者は、その経験年数に照らし、溶出試験の趣旨を十分理解していたと思われるところ、本件不適切試験が溶出試験を無に帰する不適切な行為であるとの認識は当然有していたと思われる。すなわち、X 氏及び Y 氏も、試験担当者と同様、本件不適切試験は不適切な行為であることを認識しながらも、上司からの指示に反してまで実施を止める必要はないとの認識を有しており、遵法意識よりも上司からの指示を優先していたものと考えられる。

なお、X 氏は、3 年の使用期限が経過したロットについての試験結果はいわば参考に過ぎないと理解していたところ、2017 年の 3 年次の溶出試験は 37 か月時点の検体により行われたものであったため、カプセルを詰め替えて試験を行い逸脱管理を行わないという取扱いが正当化されるものと理解していた。そのため、X 氏の認識としては、3 年の使用期限が経過したロットを対象として本件不適切試験を指示していたものであり、使用期限内のロットについて本件不適切試験が行われているとの認識はなかった。他方で、Y 氏は、X 氏の当該指示は、3 年の使用期限が経過したロットについて限定的に行われたものではなく、本件製品の溶出試験全体に及ぶ指示として行われたものと認識していたため、その理解に基づ

き、その後の試験担当者には経過年時にかかわらず本件不適切試験の実施を指示していた。

#### イ その他のリーダー・チーフの認識

本件調査において、品質管理課のチーフ職にあった1名について、本件不適切試験が行われていることを認識していた可能性が高いと認められる者が存在したが、その他の品質管理課の2010年以降のリーダー・チーフが、本件不適切試験を認識していた、又は本件不適切試験の実施を指示していたと認定できる事実や供述は検出されなかった。

### (3) 試験担当者の認識

#### ア 本件不適切試験を実施した試験担当者4名の認識

本件不適切試験を自ら実施した試験担当者は4名存在し、本件不適切試験が溶出試験を無に帰する不適切な行為であることについて、時折疑問を持ち、これを本当に実施するのかを当時のチーフY氏に確認していた者もいた。しかし、Y氏から本件不適切試験の実施を指示され、当該本件不適切試験は上司の指示であるとの説明を受けることにより、当該指示はY氏よりも上の上司からの指示に基づくものであって、九州工場としての総意であると認識し、上司の指示があるのであれば指示に従い本件不適切試験を実施すればよいはずであるとの理解のもと、本件不適切試験を実施していた。

試験担当者が、本件不適切試験について内部通報等の手段を採らなかったのも、本件不適切試験は不適切な行為であるとの疑問を持ちつつも、上司からの指示に反してまで改善すべきほど重大な問題であるとは認識していなかったためである。

#### イ その他の試験担当者の認識

本件不適切試験を実施した試験担当者1名から詰め替えについての話を聞いていた試験担当者が1名存在したものの、その他の試験担当者において、本件不適切試験に関する事象を知っていた旨述べる者は見当たらなかった。

前記アの本件不適切試験を実施した試験担当者は、本件不適切試験は上司からの指示に基づくものであって、九州工場としての総意であると認識していたことから、本件不適切試験を隠すこともなく公然と実施していた。

本件製品の安定性モニタリングの溶出試験は、単独の試験担当者又は複数の試験担当者により実施されていたところ、それらの試験担当者の中には、毎回、前記アの4名のいずれかが含まれており、結果として本件不適切試験を実施した試験担当者は一定範囲に限定されていた。しかし、本件製品に限らず、基本的には過去に当該製品の試験経験がある者に担当が割り振られる傾向にあり、本件調査において、本件不適切試験の発覚を防ぐために意図的に本件製品の試験担当者の範囲を限定したものと認定できる事実や供述は検出されなかった。また、前記2(1)のとおり、本件製品の安定性モニタリングの溶出試験を初めて経験する者が試験を担当したことにより本件不適切試験が発覚したという経緯からしても、試験

担当者に本件不適切試験の実施を隠す意図はなかったものといえる。

#### **(4) 本件不適切試験の組織性の有無**

前記(1)～(3)のとおり、本件不適切試験について、九州工場の上層部において認識し、あるいはその実施を指示していたという事実は認められず、上層部が関与して組織的に行われた行為であったとまでは認められない。

他方で、上層部の責任により適切な逸脱管理が行われなかったことに起因して、本件不適切試験が上層部の指示であるとのチーフ・リーダー層及び試験担当者らの誤った認識が生まれ、また、本件不適切試験が行われていることを長年にわたって検知できず改善できなかったという組織的に重大な課題があったものと認められる。

### **5 過去の点検・監査での不検出**

#### **(1) 九州工場の自己点検**

九州工場においては、品質保証部が、製造・品質関連業務について定期的に自己点検を実施しており、その点検項目には安定性モニタリングに係る業務も含まれている。

自己点検においては、基本的に手順書及びその記載内容についての確認が実施されており、手順書に記載のない操作が行われているかという観点や実際に手順書通りに業務が実施されているかという観点からは必ずしも確認されていなかった。そのため、結果として、九州工場の自己点検によって本件不適切試験は検出されなかった。

#### **(2) 製造販売業者による製造業者に対する監査**

本社の信頼性保証本部は、年に一度、九州工場に対する実地監査を実施し、GMP への適合性を確認している。

実地監査では、GMP に関する基準書、手順書全般、製造記録及び試験記録等について確認した上で、特に当局から過去に指摘を受けた事項や、逸脱が報告された品目及び工程については、実際に現場を確認することも行われている。もっとも、これらの実地監査は、時間的制約から実務上可能な範囲で行われていたものであり、全品目の製造・試験に係る全工程について詳細な監査が実施されているわけではない。

また、九州工場において、本件製品の安定性モニタリングについて溶出性に課題があるとの認識を有している者は限定的であったこともあり、2018 年度以降に実施された定期監査において、状況を確認すべき品目として本件製品を取り上げて実施された監査の記録は残っていない。

結果として、過去の定期監査によって本件不適切試験は検出されなかった。

#### **(3) 承認書との齟齬・相違に関する一斉点検**

##### **ア 2016 年一斉点検**

2016年1月19日付「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について」(薬生審査発0119第1号)を受けて、本社の信頼性保証本部は、2016年2月、九州工場を含む全製造所が製造する全品目について、製造実態が承認書に則したものとなっているかの調査を指示した。

当該一斉点検の結果、一部の品目において代替試験法を採用していることや原料受け入れ試験を省略している事例が検出された。

もっとも、当該一斉点検では、試験に関する点検において、試験担当者ではなく品質管理責任者や試験責任者クラスが点検作業を行っていたこと、承認書と指図書・記録書とをもとに基本的に文書間の記載をチェックする方法であったこと、当時の指図書・記録書の内容が薄いため作業実態との比較としては十分ではなかったこと、出荷判定試験の試験方法のチェックを念頭に置いており安定性モニタリングにおける試験方法に焦点を当てた点検作業は行われていなかったこと等から、本件不適切試験は検出されなかった。

## イ 2021年一斉点検

日本ジェネリック製薬協会から発出された2021年3月25日付「ジェネリック医薬品の信頼性確保に関する対応について」(GE薬協会発第25号)を受けて、信頼性保証本部は、2021年5月、九州工場を含む全製造所に対して当該通知に記載されたチェック作業を実施するよう指示した。

これを受けて九州工場では、試験に関する点検において、承認書の記載、製品標準書の記載、指図書・記録書の記載を確認して齟齬の有無をチェックし、その結果を信頼性保証本部に報告した。

もっとも、当該一斉点検においても、必ずしも試験担当者への聞き取りによる作業手順の調査まで実施していなかったこと、安定性モニタリングに係る試験の手技は通常の出荷判定試験と同じ試験法であるとの考え方から、安定性モニタリングに係る試験における手技に焦点を当てた確認はしていなかったこと等から、本件不適切試験は検出されなかった。

## 第2 本件不適切試験の原因分析

### 1 組織の人的要因に起因する問題(主観的側面)

本件不適切試験は、前記第1・2(3)及び第1・3(4)のとおり、工場長以下の上司らの指示であると認識した当時のリーダーX氏が、当時のチーフY氏に対してその実施を指示し、かかる指示がチーフと試験担当者間で繰り返し伝達又は相互に確認されたことにより、長年にわたり継続されてきた。

通常であれば、カプセル剤の内容物を新しいカプセルに詰め替えた上で溶出試験を実施するという試験の意義自体を無に帰する作業が、明確な指示がない中で工場長以下の複数の上司らの総意による指示であると認識することは考えにくい。しかし、九州工場では、試



験担当者にとっても、チーフやリーダーにとっても、上司らが本件不適切試験を指示することが不自然であるとは捉えられなかった。そのため、上司らが本件不適切試験を指示するなど何かの間違ひではないかといった疑問が生じることもなく、指示の有無や経緯を上司らに確認しようという発想にも至っていなかった。

#### (1) 安定性モニタリングを軽視する風潮の蔓延

九州工場においては、上司が安定性モニタリングにおいて本件不適切試験を指示しても何ら不思議ではないほどに、安定性モニタリングやその結果を軽視する風潮が蔓延していたといえる。

当該風潮が顕著であったことは、複数の逸脱管理に不備があったことから明らかである。すなわち、前記第 1・3(1)～(3)のとおり、2010 年から 2014 年までの間の本件製品の安定性モニタリングにおける溶出試験の規格外 (OOS) の試験結果については、本件不適切試験が発覚するまでの間、一度も適切な逸脱管理が行われていない。特に、2013 年の溶出試験の規格外 (OOS) が発生した当時、九州工場の工場長と製造管理者を兼務していた A 氏が、カプセルの影響の検証のためにカプセルを詰め替えての試験の実施の指示を出しながら、規格外 (OOS) の試験結果について逸脱管理を行うことなく放置していたことや、その他の品質管理・品質保証の担当部署の管理職が、誰も責任をもって逸脱管理を実施しようとしなかったことが、当該風潮の蔓延を助長したものと考えられる。

これらの逸脱管理の不備について、規格外 (OOS) の試験結果を隠すために故意に逸脱管理を行わなかったものと認定するに足る事情は認められなかったものの、安定性モニタリングにおける規格外 (OOS) の試験結果を著しく軽視し、誰一人として適切な逸脱管理の必要性を認識しない体質が、風潮として根付いていたものと認められる。

#### (2) 上司の指示を疑問視することなく従う風潮

本件不適切試験の実施を上層部による指示であると認識して指示をした当時のリーダー及びチーフは、これが適切な試験方法ではないことを認識しており、その指示を受けた試験担当者も、多かれ少なかれ疑問を感じていたことがうかがわれるが、その当否を上層部に確認することや、問題意識を報告することはなかった。

これは、本件不適切試験が抱える問題性を重大ではないと考えていたことに加えて、上司の指示には逆らわず、とにかく上司の指示通りに作業を行えばよいという意識が強かったことにも起因している。

試験担当者は、誰に指示されたかすら記憶がない程度の認識のまま、「上の指示」に従って本件不適切試験を実施し、X 氏及び Y 氏も、指示の明確な出所や趣旨を確認しないまま、工場長の指示らしいとの抽象的な認識により、「上の指示」であるとして試験担当者に本件不適切試験の実施を指示していた。

このように、九州工場の試験部門において、「上の指示」を疑問視することなく、「上の指

示」に従っていればよいという姿勢で試験業務が行われていたことが、本件不適切試験の問題性が指摘されることなく継続されてきた要因の一つとなっているものと認められる。

### (3) 試験担当者の GMP に関する理解の欠如

本件不適切試験が試験部門内で長年にわたり実施されてきた要因の一つとして、試験担当者による GMP に関する理解が欠如していたことが挙げられる。溶出試験において、カプセル剤の内容物を新しい別のカプセルに詰め替えて試験するという本件不適切試験の行為は、試験を行う意義そのものを無に帰するものであるものであるにもかかわらず、本件不適切試験の実施が許容されると認識していたことは、GMP に関する理解の十分性を検討するまでもなく、そもそも GMP への理解が欠如していたものといわざるを得ない。

試験担当者への教育訓練が十分に実施できていたかにも疑問が残る。教育訓練計画の策定は毎年行われているものの、計画通りの実施ができていなかった事例も散見され、また、教育訓練として研修や講義を実施した後に、受講者の理解度の確認は行われておらず、教育訓練の実効性を評価して改善していくという取り組みが不十分であったと認められる。

## 2 組織の物的要因に起因する問題（客観的側面）

### (1) 九州工場における実効的な監督体制の不備

本件不適切試験は、少なくとも 2017 年に開始されてから本件不適切試験が発覚する 2023 年まで、6 年以上のもの間、複数の試験担当者間で口頭伝承され、継続的に実施されてきた。試験担当者は、本件不適切試験を秘密裏に行っているという意識は全くなく、むしろ上司や他の試験担当者にも周知の事実であるとの認識であり、チーフにも本件不適切試験の実施の要否を複数回確認するなどしていた。

このように、九州工場においては、試験担当者が何ら隠す意図もなく、長期にわたり公然と本件不適切試験を行ってきたにもかかわらず、これを上層部において検知できなかったのであり、試験業務に対する監督体制に重大な不備があったといわざるを得ない。

### ア 品質管理部の体制

品質管理部において試験担当者を監督する者として、チーフ、リーダー、アシスタントマネージャーないしマネージャーが配置されていたが、試験担当者は直属の上司であるチーフに指示を仰ぎ、チーフはその直属の上司であるリーダーに指示を仰ぎ、リーダーはその直属の上司であるマネージャーに指示を仰ぐという階層構造が形成されていた。その結果、試験担当者は、本件不適切試験に疑問を抱いても、チーフが問題ないと回答すればその他の管理職に確認することはなく、チーフも、リーダーが問題ないと確認すればその他の管理職に確認することはなかった。そのような体制の中で、各担当者は、上層部からの指示であるという説明を根拠なく鵜呑みにしてきた。

また、アシスタントマネージャーやマネージャーは、試験担当者が作業を行っている分析

室とは別室の管理室に所在して書類仕事を中心に行っており、時折分析室に立ち入り試験作業の様子を見ることはあっても、そのような機会は限定的であった。このような限定的な関与しかなかったことが、試験担当者が直属の上司であるチーフを超えてマネージャーらに相談や報告を行う心理的なハードルとなっていたこともうかがわれる。

## イ 品質保証部の体制

GMP 省令上、品質管理部が「試験検査に係る業務を担当する組織」であるのに対し、品質保証部こそが「品質保証に係る業務を担当する組織」であるから、品質保証部は、本来、自ら積極的に品質保証業務を主導していくべき立場にある。

しかしながら、九州工場において、安定性モニタリングに対する品質保証部の関与方法は、品質管理部の試験責任者が作成した長期安定性試験報告書の回付を受け、書面上での確認を行い、これに押印して承認するのみであるため、報告書に記載された数値の背後にある本件不適切試験については、何らの監督機能も働かないものとなっていた。

また、年次照査において、報告された試験結果から注意すべき傾向等が確認されれば、品質管理部に調査を依頼するなどの対応がなされるが、年次照査も、品質管理部が作成し提出した報告書上の記載に対して行われることから、やはりその背後にある本件不適切試験に対する監督機能が働くものではなかった。

さらに、九州工場においては品質保証部による定期的な自己点検が実施されていたが、前記第 1・5(1)のとおり、かかる自己点検は基本的に手順書の有無及びその記載内容について確認するものであり、実際に手順書通りの試験が実施されているかという観点からは必ずしも確認されていなかった。

このように、本件不適切試験との関係では、品質保証部は実効的な監督機能を持つ体制とはなっていなかった。

## (2) 試験の記録管理の不備

本件不適切試験は、当初からカプセルを詰め替えて実施される場合のほか、前記第 1・2(3)イのとおり、当初はカプセルを詰め替えずに溶出試験を行い、不適合の試験結果となったことを受けて再度の試験として実施されていた形跡が残っている。後者の場合、同じロットの溶出試験を複数回行う必要があるところ、使用可能な検体数の管理や、HPLC データの管理が行われておらず、試験担当者において、指示された溶出試験を複数回行うことが可能な状況となっていたことも、その実施を容易にしたものといえる。

本件調査においては、溶出試験に用いる HPLC のデータは、複数の機器のうちどの機器を使用するかにより保管されるハードウェアが異なり、検証しようとするデータを検索することが著しく困難な状態となっていたほか、必ずしも HPLC を使用した試験担当者のアカウントが使用されておらず、実際にどの担当者が行った試験データかが不明確となっているなど、HPLC データの管理方法について、データ・インテグリティの観点から大きな問

題を抱えていることが判明した。

### (3) 品質管理部の業務過多及び人員の不足

本件不適切試験は、試験担当者、チーフ、リーダーが、その実施が真に上層部の指示であるのかを確認していれば、その発覚により改善に至った可能性がある。6年以上もの長期にわたりこのような確認がされなかったのは、前記 1(1)及び(2)で挙げた風潮の蔓延によるものであるが、加えて、品質管理部の担当者らが日々の業務に忙殺されており、そのような確認をするほどの時間的猶予と心理的余裕のない状況にあったことにも原因がある。

品質管理部の従業員は、一様に、業務状況は常に多忙であると述べる状況であり、日々の作業に追われ、上層部の指示が誰からどのような趣旨で行われたかに関心を払ったり、指示内容を別の上司に確認するなどの冷静な対応を行う余裕がなかった可能性がある。また、品質管理部のチーフやリーダーといった中間職も、多忙や心労等により体調を崩す者がおり、日々の業務に追われ、上司に対し、詰め替えの指示の趣旨や、本件不適切試験を継続してよいのかを確認する余裕のない状況にあったといえる。

このように、本件不適切試験が継続されたことは、品質管理部の従業員の業務過多及び人員の不足にも起因するものと考えられる。

## 第3 本件不適切試験の再発防止策

### 1 全社的な意識改革

#### (1) 責任役員のリーダーシップによる意識改革

本件不適切試験の根本原因は、九州工場において品質管理に責任を負う上層部が、安定性モニタリングや逸脱管理につき、責任者としての自覚を欠いた杜撰な対応を行い、品質管理や法令遵守を軽視していたことにある。こうした上層部の姿勢が、本件不適切試験との関係では、品質管理部を中心とする品質関連部門において、法令遵守を軽視する風潮を生み、法令違反となる行為であっても、漫然と上司の指示に従い実施してしまう風土を定着させたものといえる。

責任役員は、法令遵守を軽視する風土により、本件不適切試験が長年にわたり継続して行われていたことを真摯に認め、九州工場の上層部を含め、どのようにしてこのような組織風土が形成されたかを徹底的に議論し、総括を行うべきである。溶出試験において、内容物を新しい別のカプセルに詰め替えて試験するという行為は、試験を行う意義そのものを無に帰するものであり、カプセルの不溶化による溶出性の低下という医薬品の品質についての重大な問題を看過させる結果につながるものである。こうした重大な結果を招くこととなる本件不適切試験が漫然と継続されていたという事態を、責任役員は、極めて重く受け止められなければならない。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。）上、製造販売業者及び製造業者の責任役員は、従業員に対し法令遵守のための指針を示す義務を負う（薬機法第18条の2第1項4号、同第3項4号）。

かかる観点からも、沢井製薬の責任役員は、人体の生命及び健康と密接にかかわる製品である医薬品を製造・販売する企業として、法令遵守を最優先した経営を行うこと及びその具体的な方針を従業員に対して明確に発信することが重要である。

法令遵守の徹底等は、逸脱管理等による業務量の増加や、製品回収等による一時的な利益の減少を引き起こすこともあり得る。しかし、責任役員は、法令遵守を優先し、品質が確保された医薬品を供給することが製薬企業の責務であるという姿勢を堅持し、全社的な意識改革が成し遂げられるまで、強いリーダーシップを発揮し続けなければならない。

この再発防止策は、九州工場の従業員に「丸投げ」することは許されず、その策定、周知、実効性の評価に至るまで、責任役員の責任と、積極的かつ主体的な関与の下で実行される必要がある。

## (2) 九州工場の上層部の意識改革

2010年、2013年及び2014年に複数の逸脱管理の不備を招いた当時の上層部（製造管理者、品質管理責任者等）は、既に九州工場を離れるなどしており、2023年現在は、当時と別の者がこれらの役職に就任している。

九州工場において、当時の責任者、現在の責任者及び今後の後継者らが、GMP体制の要となる者として高い規範意識を持ち、医薬品の品質管理に関する深い理解と、法令遵守を自ら徹底する能力及び経験を有する者であることを確認し、担保する必要がある。

責任役員は、九州工場の上層部に対して徹底した教育を行い、また、責任役員と九州工場の上層部とが積極的に対話を重ねることにより、医薬品を製造し販売することの意義と責任の理解、GMPの本質的な理解を定着させる必要がある。

こうした対話に際しては、企業内で醸成された意識が偏ったものとなっていないか、社外からの客観的な意見を取り入れることも重要である。必要に応じ、社外の有識者の意見を聴く機会を設けることや、九州工場の上層部に外部から適切な人材を登用するなど、社外からの新たな風を呼び込むことも考えられる。

## (3) チーフ・リーダー層、試験担当者その他の従業員の意識改革

試験担当者や、チーフ・リーダー層といった中間職の従業員は、本件不適切試験に問題があると認識しながらも、それを上層部の指示に反してまで改めるべきものであるとの認識がなかった。溶出試験の意味を無に帰する行為を漫然と継続していたこれらの担当者らのGMPに関する理解度は極めて低いといわざるを得ず、法令を遵守する意識が低かったがゆえに、盲目的に上司の指示に従い不適切な行為を継続していたものと考えられる。

責任役員は、試験が行われていた現場にこのような課題があったことを認識し、全ての従業員に対し、品質管理と法令遵守の重要性を説き、医薬品の製造及び販売においてなぜ品質管理が求められるのか、法が定める義務の背景や意義についても理解させることが重要である。

従業員に対する教育は、責任役員の責任において、反復継続的な計画のもと実施されなければならない。本件不適切試験は、溶出試験において本来得られるべき数値とは全く異なる数値を試験結果として記録するものであるところ、品質管理に携わる従業員に対しては、特にデータ・インテグリティに関する教育訓練を集中的に行うべきである。また、試験を担当する従業員に対しては、OJT 方式での教育のみならず、企業としての計画に基づく教育訓練を行い、教育内容に漏れがないようにすべきである。九州工場では、従業員に対する教育を OJT に依拠しすぎたがゆえに、現場の先輩・後輩間で本件不適切試験が伝承される事態を招いた側面がある。GMP の基礎的な事項や基本的な作業手順及び各試験の意義については、導入時訓練及びその後の定期的な訓練として、繰り返し従業員に教示すべきである。

また、本件不適切試験は、チーフ・リーダー層といった中間職の従業員においても、GMP に対する理解と意識が欠けていたことがその発生に大きく寄与している。これら中間職の従業員に対しては、上層部と試験担当者の架け橋となる重要な役職であることを理解させ、試験の現場を監督するのみならず、現場で起きる問題を的確に把握しこれを上層部に確実に伝えることが重要であることを説くべきである。これと合わせ、前記(2)で挙げた上層部に対する教育の際は、上層部に対し、試験担当者やチーフ・リーダー層からの報告・相談を受けることは上層部の業務そのものであって、報告・相談には真摯に向き合わなければならないこと、報告・相談者を委縮させるなどその伝達を妨げることはあってはならないことを認識させるべきである。

さらに、チーフ・リーダー層は、GMP に対する理解を自ら見つめなおすのみならず、自らに対する教育訓練で得た知識を OJT において的確に部下に伝え、現場をマネジメントする能力が求められる。これらのチーフ・リーダー層に対するマネジメントスキルの教育も重要である。

このような教育訓練において、研修、講義、OJT 方式のいずれであっても、教育訓練を受けた者による理解度を確認した上で、実施した教育訓練の実効性を事後的に評価し、課題や問題点があれば、教育訓練の内容・計画を随時見直して改善していく取組みが、教育訓練の実効性の確保のために重要である（GMP 省令第 19 条第 4 号）。すなわち、責任役員は、これらの教育訓練の実効性を定期的に評価するとともに、これが実効的に行われているか確認し、必要があれば適時にその改善を行う必要がある。

## 2 実効的な監督体制の整備

### (1) 監督体制の構築における責任役員の責任

責任役員は、品質管理の現場の透明性を確保するため、実効的なマネジメントレビューの実施や、試験業務に対する実効的な監督体制の確立に取り組まなければならない。

本件不適切試験は、九州工場の現場において、長きにわたり継続的に実施され、試験担当者として特にこれを隠す意図もなく公然と行われていたにもかかわらず、責任役員としてこれを把握することができなかった。責任役員は、九州工場の品質管理部門に対する監督体

制が実効性を欠くものであったことを真摯に受け止め、以下に述べる事項を含めた抜本的な改革を実施しなければならない。

## (2) 製造管理者の責任の明確化

GMP 省令において、製造業者の製造管理者は、製造所における製造管理、品質保証及び試験検査業務の統括者とされている（GMP 省令第 5 条第 1 項）。製造管理者は、現場での指導を含め、試験作業及び逸脱管理について監督及び進捗確認を行うべきであり、必要な場合は責任役員に意見具申を行う必要がある。しかし、過去の製造管理者の中には、品質に関する業務も製造管理者の重要な役割であることの自覚に欠けていると認められる者も存在したと考えられ、このような者は製造管理者として必要な能力及び経験を有する者とは認められず、製造管理者に選任することは許されない（薬機法第 17 条第 6 項）。

製造管理者の実際の業務は、書面で回付される報告書等の書類の確認作業が中心となりがちであるが、これは、現場において法令違反又はそのおそれのある事項等がある場合に、確実に報告が上がってくる体制が確保されていることが前提で初めて許容されるものであることを理解することが重要である。自ら現場に出て直接の監視監督を行うことができない場合には、現場の担当者や中間層に指導をし、重要な事項について確実に報告が上がってくる体制をまず確保することに、主導的な役割を果たすことが求められる。

## (3) 単一の監督ラインの改善

九州工場の品質管理部においては、各従業員が作業等に疑問がある場合、基本的に直属の上司に対してのみ相談し、各従業員に対する監督も、事実上その直属の上司からの監督しか受けていない状況であった。このような状況の中で、試験担当者においてカプセルの詰め替え行為が適切かどうか疑問を感じることもあったものの、直属の上司であるチーフに確認するに留まり、その他の上司に対する報告・相談ラインが機能していなかった。

九州工場において、本件不適切試験のような事態の防止・早期発見のためには、試験担当者やチーフ・リーダー層が複数の上司に相談でき、かつ、これら従業員が複数の上司から監督を受ける体制を確保することが重要である。

また、こうした体制が実効的に機能し、現場の担当者から情報が上がりやすいようにするためには、定期的にスモールグループでのグループワークを設けるなどにより、業務上の疑問点や課題を上司に対して話しやすい職場環境を醸成することも重要である。

加えて、企業倫理ヘルプライン窓口を含めた内部通報制度について、試験業務における事項も通報できる仕組みであることも含めて九州工場の従業員に対する周知徹底を行うことや、その他の気軽に相談できる相談窓口を設けること等、現場の担当者が相談可能な上司以外のラインを確保すべきである。

#### (4) 指示者の責任の明確化

本件不適切試験を生じさせた根本的な要因のひとつである、「上層部の誰かからの指示」という出所が不明確となった指示が、当初の意図から離れて一人歩きしてしまう事態が生じることを防止する必要がある。

そのためには、まず、各業務について指示をする権限及び責任を有するのが誰であるかを社内規定上も明確にし、これを試験担当者にも周知することが前提となる。その上で、指示を行った者を明確にし、事後的かつ客観的にその適否の検証を行うことを可能とするため、実際の指示者及び指示の内容についての実効的かつ実務上可能な記録方法を検討する必要がある。もちろん、日々の細かい指示を全て書面化することは困難であるが、少なくとも、手順書に記載がない事項についての指示について、その内容を記録化するという観点からの書面化・記録化を検討すべきである。

#### (5) 現場での実地確認や原データの確認

書面に記載された数値だけからは把握できない本件不適切試験のような不適切な行為を発見するためには、試験作業を実地で確認する仕組みが不可欠である。

実地での確認による試験作業の監督は、品質管理部内でアシスタントマネージャー・マネージャークラスの上層部により行うことが考えられるほか、より独立した立場からの実効的な監督を行う観点からは、品質保証部等に、現場に常駐して試験作業を監督する担当者（サイト QA）を置くことが考えられる。

このような実地確認による監督の仕組みの導入により、監督者が不適切な作業をその場で発見する契機となるだけでなく、試験責任者が作業について問題がないかを監督者に質問する契機となるなど、コミュニケーションのチャンネルを更に拡大させ、試験の現場がより開かれたものになることが期待される。

さらに、品質管理部の上層部や品質保証部における報告書等の書面確認に際しても、試験担当者や品質管理部から提出された報告書のみを確認するのではなく、当該報告書に記載された試験結果の原データ（HPLC データ等）についての確認も行うべきである。報告書に記載された試験結果に対応する原データが存在するか、報告書に記載されていない試験に関する原データが存在しないか等を確認し、報告されていない試験データや不自然なデータが存在する場合は、不適切な試験ではないかを検証する必要がある。

#### (6) 試験の記録管理・実施管理の徹底

未報告計算シートや HPLC データにより、報告書等により正式に報告される試験とは別に、実施理由が不明な複数回の溶出試験が行われていたことが確認された。このように、指図によらない試験を容易に行うことができる環境にあったことも、本件不適切試験を可能にする要因のひとつとなっていたと考えられる。

指図によらない実施理由が不明な試験が行われることを防ぐためには、試験に使用され



る検体や標準品について、指図に基づく試験にのみ使用できるように管理し、ラボエラーの確認等により追加の検体を必要とする場合も、追加の検体の使用についてその理由や担当者を含めた記録を行うなど、何の試験にどの検体や標準品をどれだけ使用したのかを事後的に確認することが可能な状態とすべきである。

また、九州工場における HPLC 分析に関する環境は、データ・インテグリティの観点から大きな課題を抱えており、試験機器を使用した場合は、誰がいつどのような試験を実施したのか、長期安定性試験報告書から実際の HPLC データまで事後的に追跡できるようにオーディットトレイルの機能を有したシステムの導入も検討すべきである。加えて、試験機器を使用した場合は、それがいかなる目的で行われたものであっても、必ずワークシートに記録する手順とするといった運用上の対応についても検討が必要である。

加えて、本件不適切試験が、他の試験で使用後に廃棄される予定であった空カプセルを流用して実施されていたことから、試験の検体だけでなく、空カプセル等の廃棄物品についても、他の試験に流用するなどの不適切な使用がされないよう、適切に管理する必要がある。

### 3 現場環境の改善

#### (1) 適切な人員の配置及び確保

本件不適切試験は、品質管理部の従業員の業務過多及び人員不足にも起因している。

九州工場において、品質管理部の業務内容及各従業員の作業量等を調査の上、負担が過多となっている従業員がいる場合は、作業の分担や人員配置の調整のほか、必要に応じて増員を行い、試験業務及びその実効的な監督に必要な人員を確保しなければならない。これにより、試験担当者や中間層の担当者が、業務過多により上司に相談する時間的・心理的余裕を持ってない状況に陥ることを防止すべきである。

また、責任役員は、人員確保の必要性を含む現場環境の改善を求める意見を、現場及び現場を監督する上層部が適時に忌憚なく述べられるよう、意見具申の方法を整備し、意見を尊重する姿勢を明確にすべきである。

#### (2) ジョブローテーション等による多能化

本件不適切試験は、固定化された試験担当者によって本件製品の安定性モニタリングに係る溶出試験が実施されていたことにより、その発見が遅れることとなった。

人員の固定化は、不適切なプラクティスの固定化にもつながる可能性があることから、積極的なジョブローテーション等により人員の流動性を向上させ、継続的に新たな人員が各試験作業に関与する状態にすることが考えられる。

また、ジョブローテーションを通じて、各従業員が、閉じられた環境で習慣化した作業を繰り返すのではなく、常に新鮮な刺激や学びのある環境に置かれることにより、一層の成長と人材の多能化が実現すれば、更なるローテーションも容易になるとともに、キャリアパスの多様化や、管理職候補の育成にもつながり、法令遵守体制の実効性が高まることが期待さ

れる。

以 上