

株式会社廣貫堂 御中

特別調査委員会報告書
(概要版)

2022年（令和4年）10月31日

目 次

- 第1 当委員会による調査の概要
 - 1 調査の目的
 - 2 当委員会の構成
 - 3 調査の期間及び方法

- 第2 本件不祥事の経過と廣貫堂が実施した製品回収の概要
 - 1 廣貫堂の沿革及び概要
 - 2 本件不祥事の経過の概要
 - (1) 富山県による立入検査の実施
 - (2) 会社調査の実施
 - 3 廣貫堂が実施した製品回収の概要

- 第3 会社調査の方法とその妥当性の評価
 - 1 会社調査の方法の概要
 - 2 会社調査の妥当性に関する当委員会の評価
 - (1) 製造販売承認書と製品標準書／規格及び試験法と記録書との整合性確認
 - (2) 品質レビューの妥当性
 - (3) ヒアリング調査の妥当性

- 第4 会社調査を踏まえて実施した当委員会の調査の結果
 - 1 不適切行為の実態
 - (1) 承認書と異なる製造方法による製造の概要
 - (2) 承認書と異なる製造方法による製造の背景
 - (3) 試験検査の不適切な運用に関する概要
 - (4) 試験検査の不適切な運用に関する背景
 - (5) 安定性モニタリングに関する問題点
 - (6) 2016年一斉点検への対応の問題点
 - (7) 不適切行為に関する廣貫堂の現旧役員等の認識
 - 2 不適切行為の原因分析
 - (1) 会社調査における原因分析
 - (2) 当委員会による原因分析
 - 3 不適切行為の再発防止策
 - (1) 廣貫堂が講じた再発防止策
 - (2) 当委員会による再発防止策の提言

本報告書は、株式会社廣貫堂（以下「廣貫堂」という。）が設置した特別委員会（以下「当委員会」という。）が実施した調査（以下「本調査」という。）について報告を行うものである。

第1 当委員会による調査の概要

1 調査の目的

廣貫堂では、同社が2021年9月から実施した社内調査（以下「会社調査」という。）により、後述する複数の不適切行為（承認書と異なる製造方法による製品の製造等）が発覚し、同社は、会社調査の結果に基づいて、合計24品目の自社製品の自主回収を実施した。また、同社は、会社調査により明らかとなった不適切行為の内容と原因分析及びその再発防止策等をまとめた報告書を富山県に対し提出した。

一方、廣貫堂は、今回の不適切行為発覚の件への対応の総括として、会社調査の妥当性等について外部の有識者からも調査を受けることとし、当委員会が設置された。そして、同社は、当委員会に対し、調査の目的として以下の2つの事項を委嘱した。

- ① 会社調査の妥当性の評価
- ② 今回発覚した不適切行為についての当委員会の見解の提示

2 当委員会の構成

当委員会の構成は以下のとおりである。

- | | |
|----|------------------------------|
| 委員 | 中島 範行（富山県立大学 副学長） |
| | 清原 孝雄（医薬品品質コンサルタント、元PMDA調査員） |
| | 太田 悠史（弁護士） |
| | 西川 浩夫（弁護士） |

富山大学薬学部客員教授の鳴瀬諒子氏には、GMP面を中心として調査全般について協力をいただいた。なお、当委員会の委員及び協力者は、廣貫堂との間で利害関係は有していない。

3 調査の期間及び方法

当委員会は、調査開始（2022年5月末）から本報告書提出までの間に、計6回の全体会議と4回の分科会を開催した。

そして、当委員会による調査の方法としては、関係資料の閲覧及び検討、会社調査の結果及びその根拠資料等についての説明の聴取、現地調査、関係者（現旧取締役、責任者クラスの現旧職員など計12名）に対する個別ヒアリング等を実施した。

第2 本件不祥事の経過と広貫堂が実施した製品回収の概要

1 広貫堂の沿革及び概要

広貫堂は、旧富山藩の『反魂丹役所』（配置家庭薬の製造と販売業者を指導管理した役所）を引き継いで、1876年に、「富山廣貫堂」として設立された。そして、同社は、1960年頃から配置薬以外の医薬品製造を開始し、2005年の薬事法改正を転機として配置薬製造から一般用医薬品・医療用医薬品の受託製造に軸足を移していった。そして、現在、同社は、富山県内に本社工場、滑川工場、呉羽工場の3工場を有し、同社の従業員は、グループ会社の分を含めて660名（2022年3月31日現在）に達している。

広貫堂の3工場の現状をみると、本社工場は、固形剤専用工場として一般用医薬品、医療用医薬品及び医薬部外品の製造・包装を行っている。そして、同工場は、製造の主力である錠剤につき年間30億錠の生産が可能なラインを保有しており、2017年にはOTC（Over The Counter：オーバー・ザ・カウンター：薬局・薬店・ドラッグストアなどで処方せんなしに購入できる医薬品）向けの顆粒剤包装設備を導入した。一方、滑川工場は、液剤専用工場として20mL～100mLの内服液剤の生産が可能な製造ラインを保有しており、日産130万本の生産能力を有するドリンク剤等の一般用医薬品及び医薬部外品の製造を行っている。他方、呉羽工場は、フロービンシステムを採用した一般用医薬品及び医療用医薬品の内服固形剤専用工場として、年間20億錠の生産が可能である。また、同工場は、顆粒剤・散剤の製造設備を導入し、年間1,400トンの製造が可能となっている。

2 本件不祥事の経過の概要

(1) 富山県による立入検査の実施

2021年10月1日

広貫堂の本社工場は、富山県による薬機法第69条に基づく立入検査を受けた。そして、富山県から同社に対し、薬機法並びに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（Good Manufacturing Practiceの略称で「GMP」と称される。）に関する指摘がなされた。

(2) 会社調査の実施

広貫堂は、2021年9月から、製造販売承認書（以下「承認書」という。）と異なる製造実態の有無に関する自主的な調査を開始した。そして、同社は、同年10月1日に富山県による立入検査を受けて、同月8日までに自社製品の状況を確認し、使用期間内の品質の担保が困難と思われる製品ロットも含めて当該確認により問題が判明した製品は自主回収する旨、県当局に報告した。

さらに、広貫堂は、県当局と協議したうえで、同社が3工場で製造または製造販売した品目のうち市場在庫がありかつ使用期限の残っている全品目（自社製品及び受託製品を問わず）について、承認書と製造及び試験に関する文書（承認書と製品標準書／規格及び試験法と記録書）の整合性を確認し、その整合性の程度および製品品質への影響の大きさを評価して、製品の回収の可否を判断することとした。併せて、品質レビューとして、市場にあるすべてのロットが、使用期限まで品質を維持できるか否かについて、出荷試験及び安定性試験に関するレビューも実施することとした。これらの自主点検は、同年10月8日から開始した。

以上の会社調査の対象となった品目数は、本社工場では177品目、滑川工場では122品目、呉羽工場では52品目（本社工場品目の一部の工程を呉羽工場で実施している3品目を含む）、他社委託品48品目に達する。

3 広貫堂が実施した製品回収の概要

広貫堂は、2021年10月11日に一般用医薬品10品目、同年11月9日に一般用医薬品14品目の計24品目の自社製品について自主回収を実施した。また、同社は、受託製品3品目（すべてが一般用医薬品）について、その委託元に対して製造実態の不整合の事実を報告し、その結果、委託元が製品の自主回収を実施した。

以上の計27品目の回収事由は以下のとおりである。

	自主回収事由	品目数
1	承認書と異なる分量又は原料の仕込み及び異なる規格原料の使用を認めた品目	14品目
2	安定性モニタリングの結果より、使用期限内の品質保証が困難と判断した品目	15品目※
3	天然物である原料生薬中の定量成分の規格管理に不備を認めた品目	1品目
4	試験記録が不明で、試験の実施が確認できない品目	1品目

※ 1. の事由に該当する3品目および3. の事由に該当する1品目を含む

第3 会社調査の方法とその妥当性の評価

1 会社調査の方法の概要

(1) 承認書と製品標準書／規格及び試験法と記録書との整合性確認

実施期間：2021年10月8日～11月5日

医薬品および医薬部外品は少なからずヒトの生命や健康に影響を与える製品であるため、法律上、その製造にあたっては、各業者がフリーハンドで行うことは許されていない。医薬品製造販売業者は、厚生労働大臣または都道府県知事に対

し、それぞれの製品について、販売名、成分分量、製造方法、貯法・有効期間、規格・試験法等を記載した申請を行い、これに対する審査・調査を経て厚生労働大臣または都道府県知事による承認を受けることで初めてそれらの製造販売ができることとなる。そのため、承認書に記載された製造方法及び試験方法、規格等は、製造販売業者として厳格に遵守することが求められる。

一方で、承認書の記載と製造及び試験に関する各文書の記載の間に相違が存在し、かつ、後者の各文書の記載に従い製造行為がなされた場合には、承認書の記載と製造実態との間に齟齬が生じ得ることになる。そこで、今般、広貫堂は、承認書と異なる製造行為がないかを確認するため、承認書と製造及び試験に関連する各文書を階層順に比較することによって、承認書と各文書との間の記載の相違の有無を網羅的に確認している。このような確認作業は、承認書の記載と製造実態との重大な齟齬を発見する端緒となるものである。そして、同社が承認書の他に確認した文書は、具体的な製造や品質管理の方法等の標準について品目ごとに文書化した製品標準書、より詳細な製造手順が記載され製造作業の結果も記録する製造指図記録書及び製品と原料の試験手順書である。

広貫堂は、上述の確認作業のため、現在の作業員及び過去の作業経験者を確認者として指名した。その際の確認者の人数は、製造関係が計 91 名、試験関係が 82 名であった。それらの確認者が、承認書と他の文書の各記載における文言の違いという観点から、承認書と他の文書との整合性の確認を行い、文言の違いがある部分について記録したものを、確認者とは別に同社が指名した評価者（製造・試験に関して知識経験を有する従業員）が評価している。評価者は、その文言の違いが承認書と他の文書との記載の相違に相当するののか精査し、相違と判断される場合は、その相違が製品品質に与える影響の程度を考察し、対応すべき事項を提案している。さらに、承認書と他の文書との記載の相違があった事項について、作業実態が曖昧で把握できない場合及び不正が疑われた場合には、ヒアリングによる調査を追加で行っている。

以上の評価後に、製造管理者が、承認書と他の文書との記載の相違の製品品質への影響評価や品質への影響を検証する方法、薬事手続きの要否及び回収の是非が適切であるかを確認し、最終的に総括製造販売責任者または製造管理者が承認をする形式で行われている。

なお、品質への影響があると判断された品目について、出荷時の試験データと安定性モニタリングのデータの変動状況を評価し、回収ロットを判断するための根拠の一つとしている。

(2) 品質レビュー（出荷試験及び安定性モニタリング結果のレビュー）

実施期間：2021年10月20日～11月4日

不適切行為の存在が明らかになったことによって、不適切行為に関連している製品については、品質が担保されているかという疑念を生じることとなった。広貫堂としては、この疑念に対応することを目的として、不適切行為との関連の有無に関わらず当時時点で市場に存在するすべての製品の全ロットについて、使用期限までの間、品質を維持できるかを確認するために、出荷試験の結果、安定性試験の結果、逸脱管理・変更管理の各対象項目について、以下のように品質レビューを実施した。

まず、各対象製品の対象項目について、作成者（品質管理部及び研究開発部職員から選任）が機械的に試験結果等を一覧のまとめや所定の操作による数値の算出を行った資料を基にして、評価者（品質管理部職員から選任）、最終評価者（医薬品製造管理者）がレビューを実施し、それぞれの製品が「適合」（全ロットが使用期限まで品質を維持できる）、「要改善」（一部のロットについて、使用期限内に承認規格を逸脱する可能性がある）、「不適合」（使用期限内の品質保証ができない）のいずれに該当するのかを判断する。その後、最終段階において、承認者（自社製品については総括製造販売責任者、受託製品について医薬品製造管理者）が、最終評価者の下した結論の妥当性を判断するという方法で行われた。品質レビューの結果、「不適合」もしくは不適合の可能性のあるすべての製品について自主回収を実施した。

(3) 製造部門・試験部門の作業員及び管理者へのヒアリング

前記のとおり、広貫堂として、承認書と製品標準書／規格及び試験法と記録書との整合性確認等の調査を実施しているが、これによってすべての不適切行為を洗い出すことができるわけではない。文書上は適正な記録がされているものの、現場において口頭などで引き継がれていたり、文書自体が偽造されていたりするような不適切行為が存在する可能性が排除できないためである。

会社調査においても、このように文書では判明しない不適切行為を洗い出すことを目的として、製造部門及び試験部門それぞれの作業員及び管理者について下記①及び②のとおりヒアリングによる調査が行われた（以下「本件ヒアリング」という。）。

なお、ヒアリング対象者には、本件ヒアリング内で話された内容について処分が行われることはないが、本件ヒアリング後に発見された不適切行為に関与していたことが発覚した場合には処分があり得る旨が周知された。

①製造部門のヒアリング

実施期間：2021年10月15日～同月28日

本社工場は7年間、滑川工場は4年間、呉羽工場は5年間にそれぞれ各工場の製造業務に従事したことがある従業員（期間はいずれも各工場で製造する製品の最長使用期限であり、退職者を除いてのべ585名）を対象として、無記名のチェックシ

ートを提出してもらうほか、ヒアリング対象者の直属の上司ではない製造部門責任者または製造知識を有する製造グループ以外の役職者によって、不適切行為の有無について直接の聴き取りが実施された。

②試験部門のヒアリング

実施期間：2021年10月15日～同月27日

本社工場は7年間、滑川工場は4年間、呉羽工場は5年間にそれぞれ各工場の試験業務に従事したことがある従業員（期間はいずれも各工場で製造する製品の最長使用期限であり、退職者を除いてのべ171名）を対象として、役職者等によって、不適切行為の有無について直接の聴き取りが実施された。

2 会社調査の妥当性に関する当委員会の評価

(1) 製造販売承認書（以下承認書）と製品標準書／規格及び試験法と記録書との整合性確認

広貫堂が実施した承認書と製造及び試験に関する文書の整合性の調査方法について、段階的な文書の精査及び複数の者により確認を経る方法は、調査結果に一定の正確性が確保され妥当であると判断できる。また、製造手順や試験手順と承認書との整合確認の作業は、それぞれ経験者が対応していることから、現状の作業実態を反映していると判断できる。

加えて、当委員会は、広貫堂による自主点検（会社調査）の信頼性を評価するため、同社が実施した調査の中から数例の実例を抽出して内容を確認した。その際に、広貫堂側の自主点検における承認書の記載の確認方法を確認したところ、自社製品については、承認書の写しを工場で管理しており、承認書の記載事項を正確に把握することが可能な状態であった。一方、受託製造している品目については、自社で承認書を管理していないことから、委託元に最新の承認書の開示を依頼し整合性確認を実施するか、もしくは委託元に整合性確認を依頼し調査結果の報告内容を評価している。

なお、広貫堂が実施した自主点検については、以下に述べるような留意すべき事項も認められる。まず、承認書と製造及び試験に関する文書の各記載の間に相違があったいくつかの事例で、製品品質への影響評価を判断する場合に、影響評価のための検討事項のみが相違を確認した記録に記載されていた。すなわち、何を明らかにするための検討であり、どのような結果が製品品質に影響がないと判断できるのか、具体的な説明が無い状況の記録が存在した。そこで、これらの記録をみただけでは、評価者や製造管理者が、品質への影響の程度に関して十分な根拠に基づいて適切に理解し判断したのかが不明瞭であった。また、試験手順について、自社製品の試験の手順書と記録の多くは、具体的な作業手順や試験条件がほとんど記載され

ていない状態であったため、承認書と実作業の整合性を書面で確認することは不可能であり、試験者へのヒアリングが拠り所となっていた。

ただし、以上のような留意事項はあるものの、確認者として指定された試験経験者が、概ね妥当な選定であることから、当委員会としては、広貫堂が実施した承認書と製造及び試験に関する整合性の確認が不適切であるとまではいえないと考える。

さらに、原料の規格と試験方法の整合性について、広貫堂の方で原料に特有の番号を付番し、その番号を製造のシステムである MES（Manufacturing Execution System：製造実行システム）に登録することで、製造現場では番号により使用する原料を引き当てている。しかし、広貫堂が実施した自主点検においては、原料の規格と、試験方法に関する試験手順書に記載された原料の番号との整合性の確認作業が行われておらず、最終的に製造指図上の原料と試験手順書の規格及び試験方法との紐づけが完全に保証できるシステムがなかった。ただ、このような留意点はあるものの、製造指図記録書及び試験手順書から製造及び試験の作業実態に至る整合性確認の作業は概ね正確であり、品質への影響評価についても科学的な検討評価を含めて適切な判断がされていると評価できる。

なお、相違の確認の記録では、不正が疑われる事項や GMP の不適切な運用の原因、及びそれらが長期に渡って継続された問題の背景は言及されていない。これらの問題は、製造部門・試験部門の作業者及び管理者へのヒアリングにより調査されている。

(2) 品質レビューの妥当性

前記のとおり、品質レビューは、不適切行為が発覚したことを受け、製品について品質が担保されているかを確認することを目的として、不適切行為との関連の有無に関わらず当時時点で市場に存在するすべての品目の全ロットについて実際された。この点については、当時時点ですべての不適切行為が洗い出されているかが明らかではなく、対象を不適切行為との関連があった商品に絞り込んでレビューを実施した後でさらなる不適切行為が明らかになった場合には、追加のレビューや回収を実施するべき必要に迫られる可能性があった。そのため、当初時点から全製品を対象として品質レビューを実施したことは妥当な対応であったと評価できる。

また、品質レビューを実施した結果、広貫堂は、使用期限内の品質保証ができない（不適合）とされた製品のみならず、一部の品目について使用期限内に承認規格を逸脱する可能性がある（要改善）とされた製品についても網羅的に回収を実施した。

さらに、広貫堂が扱っている中でも生薬等の天然物由来の原料は、天候、産地等の要因により品質が変動しやすく、一般の合成医薬品に比べて品質のばらつきが大

きいという特性がある。そして、この生薬の特性に対する考察が品質レビューにあたって適切であったかについては疑問がないわけではないが、品質に問題がある可能性が否定できない製品の使用を可能な限り防ぐことが望ましいという予防的観点からは、網羅的な回収という対応をとったことが妥当性を欠くとまでは言いがたい。

(3) ヒアリング調査の妥当性

ヒアリングの実施にあたっては、退職者を除き、製造及び試験の各業務に従事した経歴のある全職員を、各工場で製造する製品の最長使用期限の期間まで遡って対象としている。このような選定は、市場に存在している製品について、不適切行為を網羅的に洗い出すという観点からは望ましい。また、既存の人間関係や利害関係による影響をできる限り稀釈し、正確な事実の聴き取りを実現できるように配慮されたヒアリング実施者の人選が行われている点も妥当である。

そして、相当程度の時間と人員を用いて少なからぬ人数のヒアリング対象者全員からの聴き取りの機会が確保されていると思われる。さらに、ヒアリング対象者としても、本件ヒアリング内で話された内容について処分が行われることはないが、本件ヒアリング後に発見された不適切行為に関与していたことが発覚した場合には処分があり得ることを理解している上、本件ヒアリングを通じて相当程度の不適切行為の存在が明らかになったという結果に鑑みれば、ヒアリング対象者として、それぞれが把握している不適切行為について正直に話すことができたものと評価できる。したがって、本件ヒアリングは不適切行為の洗い出しのために十分に機能したというべきである。

第4 会社調査を踏まえて実施した当委員会の調査の結果

1 不適切行為の実態

(1) 承認書と異なる製造方法による製造の概要

以下に分類される不適切行為が発見された。

事例	定義	概要
A	記載されていない原料の追加	承認書に記載のない原料を追加し、製造した事例
B	異なる原料の使用	承認書に記載のない原料を承認書記載の原料の代わりに使用し、製造した事例
C	異なる分量の仕込み	承認書の記載と異なる分量に有効成分、又は賦形剤の添加量を調整し、製造した事例
D	原料の不仕込	承認書に記載の原料を添加せずに製造した事例

事例	定義	概要
E	異なる規格原料の使用	承認書の記載と異なる規格原料を使用し、製造した事例
F	異なる方法による製造	承認書に記載の製造法と異なる製造条件が確認された事例

(2) 承認書と異なる製造方法による製造の背景

ア 承認書と異なる分量又は原料の仕込みを行った事例（事例A～C）

本社工場では、AからCの事例に該当する品目について、承認を取得した時期から承認書の記載と異なる仕込みを行っていた。これらの品目は、承認取得の時期が1954年～1990年と古く、生薬を有効成分とする製剤（丸薬、顆粒剤等）であり、製造に際して成形性や崩壊性の安定化のために結合剤や崩壊剤を添加していた。そして、製造の現場では、そうした添加物の投入量について承認書の記載とは異なる量となることを認識しつつ、製剤の状況を確認しながら増減調整を行ってきた。

2007年に本社工場にMES（Manufacturing Execution System：製造実行システム）を導入した後は、増減調整を行う部分の秤量に関しては正式な製造指図書及び記録書とは別にマニュアル指図書を発行する方法によって添加物の増減調整を継続してきた。

イ 承認書記載の原料を仕込まずに製造を行った事例（事例D）

呉羽工場では、同工場で製造する3品目のコーティング工程において、承認書の記載では微量配合することとされている原料の光沢化剤（サラシミツロウ）を使用せずに製造を行っていた。なお、これらの工程で当該原料を配合しなかった理由は、別の光沢化剤（カルナウバロウ）を添加していることに加え、当該原料を添加すると錠剤の光沢にむらができる可能性があることなどであった。そして、同工場では、実際には当該原料を配合しなかったにもかかわらず、手順書・製造指図書どおりに当該原料を配合する作業を行った旨の製造記録が作成されていた。

ウ 承認書の規格と異なる原料を使用した事例（事例E）

本社工場及び滑川工場において、承認書の記載上は日本薬局方が定める規格基準に適合する原料（ポビドン）を使用することとされている品目について、当該規格に適合しない規格のポビドンを使用していた。

エ 承認書と異なる製造、処理における不備を認めた事例（事例F）

(ア) 減圧乾燥条件（温度）のモニタリングの非実施

本社工場で製造していた3品目について、承認書に減圧乾燥条件（温度）が記載されているにもかかわらず、当該温度の確認がなされていなかった。

(イ) 篩（ふるい）のメッシュサイズの違い

広貫堂で加工している生薬エキスの製造工程（ろ過工程）において、承認書記載のものとはメッシュサイズの異なる篩（ふるい）を使用していた。

(3) 試験検査の不適切な運用に関する概要

以下に分類される不適切行為が発見された。

事例	定義	概要
A	試験検査の一部未実施	原料の評価に必要な受入試験を実施せず製造に使用した事例及び承認書に記載の製品出荷試験を実施せずに出荷した事例
B	試験方法の不備	承認書の試験方法の記載の間違いについて、適切な手続を怠った事例
C	安定性モニタリングの不備	所定の時期に実施されておらず、成分含量が規格に不適合となっても放置したままで適切な対応を怠った事例

(4) 試験検査の不適切な運用に関する背景

ア 原料試験及び出荷試験の一部未実施（事例A）

広貫堂は、1990年代の前半までは自社製品中心の生産を行っていたが、1990年後半から受託製品の生産を開始した。そして、2011年～2017年の間に、新規受託の品目数は右肩上がりに増加した。そのため、この時期、同社では、新規案件の受け入れに伴い、試験の実施数やGMP監査等の各種対応事項が大きく増加した。さらに、同社では、新規製剤の製造の実施に伴い新規取り扱い原料も増加し、その管理が煩雑化した。2000年以降、2004年のGMP省令改正や2007年のFD申請の開始など、医薬品業界全体でも大きな制度変革があった。ところが、同社では、製造管理者や各部門長を中心としての体制強化に向けた動きはなく、試験の実施体制も強化されなかった。また、人員の増員は毎年行われていたものの、増員分のリソースは新たな新規受託製品の対応に配分されたため、同社全体での試験未実施の状態を改善することができなかった。以上の事情を背景として、同社では、原料の評価のために必要な受入試験を実施しないまま当該原料を製造に使用した事例や、承認書に記載されている出荷試験を実施せずに製品を出荷した事例が発生した。

イ 承認書記載の試験方法の記載に間違いがあった事例（事例B）

本社工場の製造品目に関する承認書上の試験方法の記載に間違いがあった事例については、定量試験においてグリチルリチン酸二カリウムの標準品の溶解溶液が

承認書上は水とされていたところ、実際には同標準品を水で溶解することは困難であり、正しくはその溶解溶液を希エタノールと訂正すべきであった。ところが、同工場では、当該記載を訂正しないまま実際の作業において水ではなく希エタノールを溶解溶液として使用していた。

(5) 安定性モニタリングに関する問題点（事例C）

本社工場における製造品目について、安定性モニタリングの結果から、15品目（承認書と異なる製造方法で製造した3品目及び天然物である原料生薬中の定量成分の規格管理に不備を認めた1品目を含む）に関して、品質規格を現に逸脱しているか、あるいは使用期間中に逸脱するおそれがあるとして、自主回収を行っている。

広貫堂では、基本的には2013年に改定されたガイドラインに準拠して安定性モニタリングを実施してきた。ただ、当初は、同ガイドラインが定める保存条件（温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $60\%\pm 5\%$ ）によらず室温（成行き）で製剤を保存していた（なお、2017年に安定性チャンバーを導入し、2019年になって初めて全品目について上記の保存条件下での安定性モニタリングを実施できる体制を整えた。）。また、一部の自社製品について、所定の時期に安定性モニタリングが実施されなかった。さらに、成分含量が規格に不適合と判定しうる試験結果が出ているにもかかわらず、適切に処置が行われていない事例も存在した。

(6) 2016年一斉点検への対応の問題点

2016年に、厚生労働省からは「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について」及び「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後の手続きについて」が、富山県からは「医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施及び点検後の手続きについて」がそれぞれ発出された。

ただ、広貫堂では、上記各通知は、常勤役員会のメンバー間で共有されたものの、それらに対し会社としてどのように対応するかについての議論はなされず、なし崩し的に専門部門（信頼性保証部、品質管理部）の方で対応することに留まった。同社内で実際に行われた点検において、今回問題となっている製剤の製造方法の相違や試験方法及び試験条件の相違の存在が判明したものの、それらの相違について適切な是正措置が行われないまま製造が継続された。

(7) 不適切行為に関する広貫堂の現旧役員等の認識

当委員会は、現旧取締役を含む廣貫堂の関係者に対する個別ヒアリングを実施した。そこで、以下では、当該ヒアリング結果に基づき、上記不適切行為に関する広貫堂の現旧役員等の認識について簡潔に述べる。

- ① 2002年6月から2021年6月まで広貫堂の代表取締役であった塩井保彦氏は、現場の担当者や責任者から自分の所まで問題が上がってこなかったため、上記の不適切行為の存在を認識していなかったとする。なお、塩井保彦氏は、2021年6月から2022年6月までは同社の代表取締役会長で、それ以後は取締役会長である。

また、2021年6月に塩井保彦氏に代わって広貫堂の現代表取締役社長に就任した塩井貴晴氏も、同社が上記不適切行為に関する社内調査を開始した2021年9月までは、当該不適切行為の存在を認識していなかったと述べる。なお、塩井貴晴氏は、2016年4月に同社の執行役員に、そして、2020年6月には同社の取締役に就任している。

- ② 一方、塩井貴晴氏の広貫堂取締役就任の前に退任した同社の取締役の中には、上記不適切行為のうち早い時期から継続してきたもの（具体的には、承認書と異なる製造方法による製品の製造）の存在を認識していた者もいた。ただ、同人は、積極的に当該問題の是正のための活動を行うことがなく、当該問題に関して他の役員と情報共有することもなかったとする。
- ③ また、上記不適切行為が開始した時期や実行されていた場所、態様等が区々であるため一概にはいえないが、多くのケースにおいて、実際に不適切行為を実行していた現場の担当者のみならず担当課長（GM：Group Manager）レベル以上の職員もその存在を認識していたことが当委員会のヒアリングにより明らかとなっている。

2 不適切行為の原因分析

(1) 会社調査における原因分析

広貫堂は、会社調査の結果をまとめた報告書において、上述した不適切行為が同社内で継続していた原因として以下の各事項を挙げている。

- ① 承認書の変更時及び新規申請時において、承認書・申請書と実際の製造及び試験方法との整合性や品質保証上の懸念を把握していなかったこと
- ② 各種 GMP 管理体制が脆弱であったこと
- ③ 経営層、責任層及び現場作業者に対する教育訓練が不足していたこと
- ④ 信頼性保証部門による GQP（Good Quality Practice：製造販売業者に係る製品の品質管理基準）管理が十分に機能していなかったこと
- ⑤ 各責任者の任命基準、職務内容及び職務権限が具体的に定められていなかったこと
- ⑥ 現場の作業者から順次上の責任者へと不備事項を報告し、そのうえで経営層が意思決定する仕組みが機能していなかったこと
- ⑦ 内部通報制度が効果的に機能していなかったこと

- ⑧ 「上の言うことは絶対」という風潮がまん延していたこと
- ⑨ 法令遵守及び品質保証よりも納期遵守及び利益向上を優先する企業風土があったこと

(2) 当委員会による原因分析

ア 一般企業という観点からの不祥事の原因

① 経営層のコンプライアンス意識の希薄さ

広貫堂の経営層は、製品の安全性や品質に関わる法令等の遵守（コンプライアンス）が会社経営上の重要課題であるという意識が希薄であった。経営層のコンプライアンス意識の希薄さこそが今回明らかになった広貫堂の不祥事の最大の原因である。

そして、広貫堂の経営層は、コンプライアンス意識の希薄さゆえに、化血研（一般財団法人 化学及血清療法研究所）の問題発覚を契機に実施された 2016 年の一斉点検においても、その当時において既に存在していた製造現場での不適切行為（承認書と製造実態の齟齬）の存在に気づくことなく、結果として、それへの対応が大幅に遅れてしまった。広貫堂の経営層が健全なコンプライアンス意識を有していれば、特に化血研の問題発覚後は承認書どおりに製品を製造しないことが会社の存続に関わるほどの大きな経営リスクを製薬会社にもたらしうるということ認識し得たはずである。経営層がこのような危機感を有していれば、2016 年の一斉点検への対応においても、現場の責任者に対して徹底的な調査を指示し、現在問題となっている不適切行為の洗い出しが可能であったと考えられる。

② 社内の各部門及び所属職員の責任と権限の不明確さ

製造部門（品質管理を含む）だけではなく、GQP の品質保証部門、薬事部門、承認申請に関わる開発部門等を含む広貫堂全体において、各部門及びそれに所属する職員の責務と権限が明確でなかった。そのため、同社の職員は自分自身が果たすべき責務を的確に認識して実行することができず、また、社内の各部門間の連携及び協力も適切に行われていなかった。そして、以上の結果、同社の重要な課題（承認書の記載と製造実態の齟齬の是正等）を放置する状態が発生していた。また、各職員による権限行使に関して記録が残らない事態も生じていた。

③ 生産計画と会社の製造能力等との整合性に関する検討の不十分さ

広貫堂では、納期を優先するための生産計画の変更が何回も行われていた。また、同社の試験検査部門においても、増産や納期優先への対応のためには担当職員の増員が必要であるにもかかわらず、増員がなされないまま現状の人員・設備のもとで試験検査を実施してきた。そして、同社の経営層や製造管理者、工場長

等の責任者は、工程能力、試験検査能力の面から安定した製造が可能であるか否かを見極めて工場運営に携わる必要があるにもかかわらず、そうした対応をとってこなかった。

④ 従業員のコンプライアンス意識の鈍磨

広貫堂では、従業員のコンプライアンス意識が鈍磨していた面がある。特に、同社の一部の従業員には、薬機法やそれに関連する規制、GMP、GQP、日局に関する知識及び理解の不足が認められた。また、承認書の位置付けや、手順書に基づいて業務を行うことの必要性及び重要性の認識が不十分な従業員が少なくなかった。さらに、同社の製造・試験部門の現場スタッフにおいては、欠品が生じることや製造ラインを止めてしまうことに対する過剰な恐怖感やプレッシャーも見受けられた。そして、同社の経営層は、従業員に対し十分な GMP 等の教育を提供しておらず、結果として、従業員の間には法令遵守の意識を浸透させることができなかった。

⑤ 内部通報制度の機能不全

社内通報制度は、不正発見のための重要な手段ではある。ところが、広貫堂の社内通報制度は、その利用方法・連絡先が周知不足であったり、そもそも薬事関連の通報窓口としては認知されていなかったりして、現場スタッフにとっては利用しにくく、実際上も機能していなかった。

イ 医薬品製造業者・製造販売業という観点からの不祥事の原因

① 承認書遵守の認識の欠如と信頼性保証体制の不備

医薬品の製造販売業者において実行されるべき承認書に関する適時かつ適切な薬事対応が広貫堂ではなされていなかった。そのため、2016年の一斉点検の際にも、GQPの品質保証を担う組織である信頼性保証部の責任者が承認書の記載と製造実態との齟齬の存在に気づいたにもかかわらず、一変申請の実施など適切な薬事対応がなされなかった。その背景には、生産継続を優先する生産部門や開発部門の発言力が強い、というような企業風土に根ざした要因もあるものとみられる。

② 各種 GMP 管理体制の不備

GMP は、“患者さんに、安全・安心な医薬品を使ってもらえるように、医薬品製造業者が品質の保証された医薬品を継続的に作り上げるために努めるべき管理活動”と表現できる。製薬企業の製造部門や品質管理部門では、GMPの基準を守り、承認事項を遵守した手順書や指図記録をもとに製造及び試験を実施する。また、品質保証部門では、原料の品質の確保から製造記録や試験記録を照査し、

GMP の管理状況を総合的に評価し、製品の品質が確保されていることを保証する責務を担う。このように製薬企業の各担当部門では、GMP 管理を徹底して行う必要がある。

しかし、広貫堂の GMP 組織は形骸化していた。GMP で求められる各人の責務を果たしているのであれば、日常的な製造記録の確認や試験結果の判定、自己点検や製品品質の照査などにより、様々な事例を大きな問題として認識することができたはずである。また、多くの試験手順の変更が行われていたが、変更管理が運用されることなく、適切に機能していなかった。これらの背景には、同社内の多くの職員が、データの信頼性の重要性に関する認識が欠如していたという問題がある。そして、GMP の様々な要素が適切に運用されていなかったのは、長年の不十分な教育訓練、希薄な人材育成の問題が根底にある。

また、生産開始当初から承認書通りの原料で製造ができなかった品目の事例では、委託会社から製造の技術移管が成立しないまま、生産開始の判断がされており、生産計画と利益優先という会社の圧力が影響していたものの、有効な技術移管のプロセスを構築できていなかったことも要因であった。

③ 生薬等の天然物由来の原料に関する知識・理解の不足

広貫堂は生薬（天然物）を原料とする自社製品を製造してきた。そうした製品の品質を適切に管理するためには、生薬（天然物）の特性を理解する必要がある。そして、生薬等の天然物由来の原料は、天候、産地等の要因により品質が変動しやすく、一般の合成医薬品に比べて品質のばらつきが大きいといえる。ところが、同社では、この点に関する知識・理解が不足しており、その結果として、たとえば、製剤設計が十分に検討されておらず、実製造時の変動要因に対する検討や対応が行われていなかった。

3 不適切行為の再発防止策

(1) 広貫堂が講じた再発防止策

広貫堂が講じた不適切行為の再発防止策は、以下の①から⑦のとおりである。

- ① ガバナンス体制の見直し
- ② 人材配置の見直し
- ③ 自社製品の集約
- ④ 教育訓練の機会創出
- ⑤ GQP 管理体制の見直し
- ⑥ GMP 管理体制の見直し
- ⑦ 製造サイト・開発部門・信頼性保証部門の連携

(2) 当委員会による再発防止策の提言

ア 一般企業という観点からの不祥事の再発防止策

① 経営層によるコンプライアンス意識の重要性の自覚

上記の原因分析の①で述べたとおり、広貫堂の経営層側のコンプライアンス意識の希薄さが、今回明らかになった不祥事の最大の原因である。そこで、同社の経営層は、製品の安全や品質に関するコンプライアンスの維持が会社経営上の重要課題であることをあらためて自覚する必要がある。

② 社内の各部門及び所属職員の責任と権限の明確化

上記の原因分析の②で述べた問題に対応するため、広貫堂の各部門及びそこに所属する職員の責任と権限を明確化する必要がある。そうした体制整備があって始めて同社の事業における法令遵守がシステムとして保証されることになる。

③ 内部通報制度の更なる整備

広貫堂は、今回の不祥事発覚を契機として、同社の内部通報制度に関して、薬事関連の通報を促進すべく制度を整備している。

しかし、広貫堂の内部通報制度の運用の基礎となる同社の「内部通報規程」(2022年4月1日一部改訂)をみると、同規程には、同年6月1日施行の改正公益通報者保護法の改正内容に対応していない箇所(たとえば、改正法で保護の対象となる退職後1年以内の退職者が同規程では通報の利用者とされていない点など)が存在する。そこで、同社においては、同法の改正内容に合わせた同規程の整備を行う必要がある。

④ 顧客に対する報告に関する方針の策定

広貫堂は、現在までに、今回の不祥事の全容及び今後の再発防止策等について、同社の顧客等に対する公式の報告は行っていない。この点、たとえば、同社が今回回収した製品に関しては回収前に製造された製品を使用した顧客が存在するのであるから、そうした顧客の中には自らが使用した製品の安全性について不安の念を抱く者がいるであろうことは容易に想定しうる。そのため、特に今回のような製品回収を伴う不祥事が生じた場合においては、同社においてマスコミに対する記者会見等を通じて同社の製品の顧客等に対し適時に情報を提供することが社会的に要請されるものとする。そこで、同社においては、今回のような不祥事が生じた場合における顧客等への報告に関する方針を事前に策定しておくことが望ましい。

イ 医薬品製造業者・販売業者という観点からの再発防止策

① GMP省令に基づいた医薬品品質システムの体制整備

GMP は、品質が保証された医薬品を製造するための規範である。そのためには、GMP 省令に基づいた組織体制や管理システムを整備することが重要である。各組織の役割、業務範囲（責務と権限の規定）を再確認し、指示・上申体制を確立すること、そして、変更管理や逸脱管理、製品品質の照査等の品質システムの適正な運用が必要である。そのために、GMP 省令で要求事項となっている医薬品品質システムに基づく体制を構築し、上級経営陣の GMP 活動への関与を明確にすること、さらに、医薬品品質システムの適切な運用を維持するために、品質保証部門の充実や実効性のある教育訓練と人材育成に取り組む必要がある。

また、確実な技術移管をするためのプロセスの構築や薬事に関する理解を深めるための研修会や勉強会などを計画的に実施することも必要である。

さらに、広貫堂は、本社工場、滑川工場、呉羽工場について、配置用医薬品、一般用医薬品、医療用医薬品にも幅広く対応できる 3 工場体制の生産基盤を構築してきたものの、各工場の運用において統一性が取れているとはいえない面がある。そこで、工場間の連携体制の構築や情報伝達の仕組みの整備を進めるべきである。

② 教育体制の整備

製造業者として、その職員の一人ひとりが高い職業倫理と責任をもって業務に従事できるよう人材配置に目を配ること、また、職員の基礎知識や情報伝達の欠如を解消させるために、継続的な教育を確実に実施していくことが重要である。また、職務教育並びに職責教育を適切に行い、職員が責任と自信をもって自分の仕事を遂行できるようにすることが必要である。

③ 品質重視の姿勢の明確化

不祥事の再発防止のためには、不適切行為が発生しないための体制や環境を整備することが必要である。また、それと同時に、職員の各人が、不祥事を起こしてはならないという考えや信念を持ち、その一方で医薬品を製造しているという自負も持ち、優れた品質の製品を供給するという使命に基づいて業務を遂行していくことが重要である。

広貫堂は、「品質を最優先する」という考えに基づいて、人が変わっても的確で適正な対応ができるように体制を構築し、これを運営していくことが必要である。そして、「品質を最優先する」ことを経営理念で示し、職員全体にこの理念を浸透させるだけでなく、実際に実行していくことが重要である。

以 上