



2021年10月11日

医薬品医療機器等法に基づく行政処分について

当社は、本日、徳島県より、下記のとおり、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「医薬品医療機器等法」）に基づく行政処分（以下「本行政処分」）を受けました。

本行政処分は、当社が製造する医薬品について、承認書と異なる製造方法による製造を行ったこと、及び安定性モニタリングの結果が規格を逸脱していると知りながら、回収や工場に対する必要な措置を講じなかったこと等を理由として行われたものです。当社は、これらの事実関係について、自社から独立した立場から公正な調査を実施するため、いずれも過去に当社と利害関係を有していない外部の弁護士及びGMPの専門家を加えた調査委員会（以下「特別調査委員会」）に調査を依頼し、本年8月25日付で調査報告書を受領しております。詳細につきましては、別添の調査報告書（概要版）をご参照ください。

当社工場において、承認書と異なる製造方法による製造を行っていた品目については、製品の規格に適合していることを確認しており、有効性及び安全性に問題はないものと考えております。また、安定性モニタリングの結果の不適切な処理を行っていた品目については、本年5月21日付で当社より公表しております「長生堂製薬からの重要なお知らせ」のとおり、自主回収を行っております。なお、いずれの品目につきましても、本件に起因する健康被害や、有効性又は安全性に対する影響に関する情報はございません。

当社は、患者様に安心して使用いただける医薬品を供給すべき企業として、本行政処分を重く受け止め、再発防止に向けて、社内体制の見直しを含めた抜本的な改善を行ってまいります。具体的な改善策につきましては、下記2記載の業務改善命令に従い、特別調査委員会の調査報告書における再発防止及び改善に関する提言を踏まえた改善計画を策定し、徳島県に提出するとともに、改めて皆様にお知らせいたします。

この度は、患者様とご家族、医療関係者の皆様、その他関係するすべての皆様に、多大なるご心配とご迷惑をおかけしておりますことを、心より深くお詫び申し上げます。

1. 業務停止命令※1

- (1) 第一種医薬品製造販売業及び第二種医薬品製造販売業の許可に係る製造販売業務に対する業務停止命令
期間 31 日 (2021 年 10 月 12 日から 2021 年 11 月 11 日まで)
- (2) 医薬品製造業 (本社工場) の許可に係る業務停止命令
期間 31 日 (2021 年 10 月 12 日から 2021 年 11 月 11 日まで)
- (3) 医薬品製造業 (本社第二工場) の許可に係る業務停止命令
期間 29 日 (2021 年 10 月 12 日から 2021 年 11 月 9 日まで)
- (4) 医薬品製造業 (川内工場) の許可に係る業務停止命令
期間 18 日 (2021 年 10 月 12 日から 2021 年 10 月 29 日まで)

※1 ただし、安全対策業務、製造設備の維持管理に係る業務、製造管理及び品質管理の改善に係る業務、並びに業務停止命令除外品目 (医療上の必要性が高く、事前に徳島県 of 了解を得た品目) の製造及び出荷に係る業務を除く。

2. 業務改善命令

第一種医薬品製造販売業、第二種医薬品製造販売業及び医薬品製造業の許可に係る製造販売業務及び製造業務に対する業務改善命令

- (1) 違反事項の原因究明及び改善を含め、医薬品医療機器等法、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、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、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令その他関連法令を遵守するよう対応すること
- (2) 再度の法令違反を起こさぬよう、薬事に関する業務に責任を有する役員は、果たすべき責任について十分自覚し、法令遵守体制の抜本的な改革について早急に検討し、それを実現するための組織体制を構築すること。
- (3) 上記 (1) 及び (2) を踏まえ、1 か月以内には是正措置及び再発防止策に係る改善計画を策定し、提出すること。

3. 違反内容

- (1) 第一種医薬品製造販売業及び第二種医薬品製造販売業
 - ・ 安定性モニタリングの結果が規格を逸脱していると知りながら、回収や工場に対する必要な措置等を講じなかったこと。また、品質保証責任者は、総括製造販売責任者に必要な報告をしなかったこと。
 - ・ 総括製造販売責任者に対して品質に関する重要な情報を意図的に与えず、品質保証部門等を適切に管理監督させなかったこと。
 - ・ 当社が製造販売する医薬品について、承認書と製造実態等が異なるにもかかわらず

らず、承認事項の変更等に係る承認取得又は届出の必要な薬事手続を行わなかったこと。

- ・ 添加物の分量が承認事項と異なる医薬品を販売したこと。

(2) 医薬品製造業

- ・ 当社が製造する製品について、承認書と異なる製造方法による製造を行ったこと。また、虚偽の製造指図書、製造記録、出納記録及び試験成績書を作成し、製造管理の結果を適切に品質部門に報告しなかったこと。さらに、製造手順等について、製品の品質に大きな影響を及ぼすおそれのある変更時に必要な変更管理を行わず、必要なバリデーションも適切に実施しなかったこと。製造手順等からの逸脱が生じた場合の内容を記録せず、逸脱による製品の品質への影響も評価せず、所要の措置を講じなかったこと。
- ・ 安定性モニタリングの結果、承認規格を逸脱しているが、自社で定めた手順に基づき処理をしなかったほか、所要の措置を講じなかったこと。また、このことについて医薬品製造管理者から意見申述されているにもかかわらず、製造業者は当該意見を尊重しなかったこと。
- ・ 医薬品製造管理者は、安定性モニタリングの試験結果不備を認識していたにもかかわらず、その製造所に勤務する従業者を適切に監督せず、必要な注意を怠ったこと。
- ・ 添加物の分量が承認事項と異なる医薬品を製造したこと。

以上

長生堂製薬株式会社

代表取締役社長 原田 秀昭

お問い合わせ先

長生堂製薬株式会社 総務部

TEL : 088-642-1101 (代)

FAX : 088-642-5646

E-Mail : soumull@choseido.com

別添

2021年8月25日

長生堂製薬株式会社 御中

特別調査委員会

調査報告書（概要版）

目次

第1 調査の方法	2
第2 発見された法令違反等の概要.....	2
1. 承認書・手順書の内容と齟齬する製造方法等.....	2
2. 安定性試験の結果についての不適切な処理.....	13
第3 法令違反等が発生した背景及び原因等.....	15
1. 承認書・手順書と齟齬する製造方法等.....	15
2. 安定性試験の結果についての不適切な処理.....	18
3. 事業上の構造的な課題.....	21
第4 再発防止及び改善に関する提言.....	22
1. 経営陣及び責任者のあり方の見直し.....	22
2. 企業風土の醸成.....	25
3. 生産計画の適正化.....	27
4. 製剤開発・工業化検討・品質課題の継続的検討を行う体制の確立.....	27
5. QC・QAの独立性の確保及び役割の明確化.....	28
6. システム面の導入・強化、機器の整備.....	30
7. 定期的な整合性点検の実施.....	31
8. 実効性のある内部通報制度の整備.....	31

第1 調査の方法

長生堂製薬は、「医薬品の適切な製造管理等の徹底について」（令和2年12月11日薬生監麻発1211第1号）及び日本ジェネリック製薬協会の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）による承認書と製造実態の整合性確認の要請を受け、2021年3月29日から同年4月8日の間、社内アンケートを実施した。当該社内アンケートにおいて、承認書と齟齬する製造が行われている品目が確認されたことから、長生堂製薬では、更に、同年4月21日から同年5月17日の間、全ての工場（本社工場、本社第二工場及び川内工場）を対象として、承認書又は手順書と製造実態の齟齬について自己点検を実施した。

また、自己点検の結果、安定性試験の結果について不適切な処理が行われていた事案が確認されたことから、長生堂製薬では、同年4月29日から同年5月14日の間、長生堂製薬の全製造品294品目に係る使用期限プラス1年分の安定性試験の試験記録の調査を実施した。当該調査の結果を踏まえ、該当品目について、同年5月24日付で自主回収（以下「本自主回収」という。）が行われている。

以上と並行して、長生堂製薬は、自社から独立した立場から公正な調査を実施するため、2021年5月7日付で、いずれも過去に長生堂製薬と利害関係を有していない外部の弁護士（堀尾貴将 森・濱田松本法律事務所）及びGMPの専門家（櫻井信豪 東京理科大学薬学部教授）を加えた調査委員会（以下「特別調査委員会」という。）を立ち上げ、長生堂の製造管理及び品質管理上の問題点について、調査を依頼した。

調査期間は、2021年5月7日から同年8月23日であり、本報告書の調査基準時点は、同年8月23日である。

第2 発見された法令違反等の概要

1. 承認書・手順書の内容と齟齬する製造方法等

(1) 対象品目

本社工場、本社第二工場及び川内工場で製造した製品の一部について、承認書・手順書の内容と齟齬する製造方法又は試験方法（以下「製造方法等」という。）が行われていた。

(2) 承認書の内容と齟齬する製造方法等

上記(1)の対象品目のうち、承認書と製造方法等の齟齬により、医薬品の成分又は分量が承認内容と異なることとなるもの、及び、当該製造方法等により製造するためには一部変更

承認を要すると考えられるものについて、その齟齬の概要、承認書の内容と齟齬する製造方法等が行われていた理由及び当該製造方法等が行われるに至った時期は、以下のとおりである。

(a) 本社工場

(i) 医薬品 A

(概要)

押出造粒機で造粒を行った後、球形造粒機に造粒品を入れる前に、承認書に記載のない乾燥 I 工程として、70℃での半乾燥を実施している。

(理由)

次工程である造粒 II 工程において機器（マルメライザー）内に付着が多く発生するのを防ぐため。

(時期)

10 年以上前から。

(ii) 医薬品 B

(概要)

糖衣液の調製において、承認書記載の白糖等の適量成分について、一律でない増量率により増量しており、また、それ以外の糖衣剤及び着色剤については増量していない。

(理由)

糖衣工程における溶出改善のため、粗掛け剤を練込液に統合する変更を行った際に、算出方法を誤ったため。

(時期)

上記の変更を行った 2012 年以降。

(iii) 医薬品 C

(概要)

①原料粉碎工程において、使用する乳糖を 50g 増量している。

②乾燥工程の乾燥減量値が 1.0～3.0%と規定されているが、乾燥減量値が 1.0 未満になるまで乾燥している。

(理由)

①粉碎に伴うロスにより、主成分又は賦形剤のいずれかの粉碎末が規定量に満たない分量となるため。

②整粒工程における流動性を確保するため。

(時期)

①は2014年以降、②は2016年以降。

(iv) 医薬品 D

(概要)

練合工程において、承認書では2分練合を行うことと定められているが、電流値16A(目標)を終点として練合を実施しているため、承認書規定の練合時間と異なる練合時間となっている。

(理由)

打錠機内での打錠末の供給不良により打錠障害が懸念されることから、粗い粒が含まれる打錠末とし、流動性を確保するため。

(時期)

2013年以降。

(v) 医薬品 E

(概要)

フィルム処理後の艶出し工程において、微量(0.5g)添加することとされているが、光沢化剤を添加していない。

(理由)

光沢化剤を添加しなくても、錠剤の印字の転写発生率が低く、また、光沢に支障がないため。

(時期)

2012年ころに光沢化剤の添加について検討されているが、時期は特定できない。

(vi) 医薬品 F

(概要)

フィルム処理後の艶出し工程において、微量(0.5g)添加することとされているが、光沢化剤を添加せず、印刷工程後に光沢化剤を10g散布している。

(理由)

錠剤の印字の不備や転写が生じることを防ぐため。

(時期)

2012年ころに光沢化剤の添加について検討されているが、時期は特定できない。

(vii) 医薬品 G

(概要)

混合工程において添加する滑沢剤を倍量添加している。

(理由)

原薬メーカーの粉砕機の変更により原薬粒子径が細くなった影響で、カプセル充填時にスティッキングが生じたことから、これを抑制するため。

(時期)

原薬メーカーの粉砕機の変更があった 2015 年以降。

(viii) 医薬品 H

(概要)

練合工程において添加する結合剤の添加量が、規定の約 1/4~1/2 となっている。

(理由)

規定量添加すると溶出遅延の発生が懸念され、溶出率を改善するため。

(時期)

2014 年以降。

(ix) 医薬品 I

(概要)

整粒後の分級工程において、振動篩を通過してしまうものを、再度繰り返し分級し、その際は振動篩を途中で止めて篩過が行われないようにすることにより、良品（メッシュを通らないもの）に加えている。

(理由)

振動篩による分級を行うと廃棄品が多く出るため。

(時期)

2014 年ころ以降。

(b) 本社第二工場

(i) 医薬品 J

(概要)

混合工程において香料の 1-メントールについて、「整粒品の一部及び粉砕機（ハンマー型）にて粉砕した 1-メントールを容器内で混合する」と規定されているのに対し、粉砕機を使用せずに湯煎により溶解して混合している。

(理由)

1-メントールは溶解しやすく、粉砕機（アトマイザー）を使用すると、粉砕機内に付着し、作業効率が悪い。

(時期)

2018 年 6 月から（本社第二工場に製造を移管する以前に、本社工場において、

2007年10月から2015年2月まで同様の製造方法が行われていた。

(ii) 医薬品 K

(概要)

練合工程において、承認書では2分練合を行うことと定められているが、手順書では、別途ブレード電流値40A以下と規定し、電流値40A以下で練合を終了しているため、承認書規定の練合時間より短時間の練合となっている。

(理由)

規定の時間練合すると電流値が機器の負荷上限である40Aに達するため。

(時期)

原薬メーカーの変更があった2015年から。

(iii) 医薬品 L

(概要)

規定のHPLC法により純度試験を行っていない（日本薬局方において原薬の試験法として設定されているTLC法による純度試験を行っている）標準品を用いて製品の定量試験を実施している。

(理由)

HPLC法による純度試験をクリアできる標準品が入手できないため。

(時期)

生産開始当初から。

(iv) 医薬品 M

(概要)

承認書に定められたスクリーン径（1.1mm）とは異なるスクリーン径（1.4mm）のものを使用し整粒している。

(理由)

溶出性を改善させるため。

(時期)

製造を開始した2015年から。

(c) 川内工場

(i) 医薬品 N

(概要)

承認書では、胃溶性顆粒及び腸溶性顆粒を混合し、混合顆粒を分包充填する（1

顆粒充填法) こととされているが、胃溶性顆粒及び腸溶性顆粒を事前混合せず、個々の顆粒毎に分包充填(2顆粒充填法)している。

(理由)

製造開始時より2顆粒充填法により製造しており、当時は承認書の製造方法欄が簡略記載であり、齟齬はなかったが、2007年7月に行われた承認書の記載整備において、当時の製造販売業者との連携不足により、承認書の記載が1顆粒充填法とされたことにより、齟齬が生じた。

(時期)

2007年7月から。

(3) 手順書等の内容と齟齬する製造方法等(2)を除く)

上記(1)の対象品目のうち、手順書等と製造方法等に齟齬(承認書との軽微な齟齬があり軽微変更届出を要するものを含み、以下「手順書等」との齟齬とする。)があるものについては、いくつかの類型に分類することができる。その類型ごとの代表的な事例についての齟齬の概要及び齟齬が生じた理由等は、以下のとおりである。

(a) 練合時間や混合時間が手順書等の内容と齟齬するもの

(i) 医薬品 O

(概要)

練合工程において、手順書では2分練合を行うことと定められているが、2分を超えて練合し、練合状態を確認して追加練合を行っている。

(理由)

規定の時間の練合では流動性が悪いため。

(備考)

その他、手順書等に記載のない練合時間の調整や追加練合を行っている品目、練合後に練合物を全て取り出し、再度投入して練合を行っている品目等がある。

(ii) 医薬品 P

(概要)

混合工程において、承認書及び手順書では10分混合することと定められているが、10分以内で混合作業を止めている。

(理由)

原薬の嵩が大きく、混合により上にせりあがってくることから、10分間混合することができないため。

(備考)

その他、手順書等の混合時間を(連続運転ではなく)間欠運転により行っている品目等がある。

(b) 乾燥工程における乾燥温度その他の管理温度が手順書等の内容と齟齬するもの

(i) 医薬品 Q

(概要)

乾燥工程における排気の終点温度について、手順書では 45～55℃と定められているが、冬季を中心に、45℃に達しない温度で乾燥を終了させている。

(理由)

冬季に 45℃以上の終点温度で乾燥すると、過乾燥により工程管理値としての乾燥減量値を満たさないため。

(ii) 医薬品 R

(概要)

乾燥工程における吸気温度について、手順書では 40℃設定と定められているが、夏季を中心に、吸気温度の温調弁を調整し、吸気温度を上げて乾燥させている。

(理由)

夏季に 40℃設定で乾燥すると、乾燥不足により工程管理値としての乾燥減量値を満たさないため。

(備考)

その他、手順書等に定められている乾燥温度と異なる温度での乾燥や、手順書等に定められている乾燥終点排気温度と異なる温度での乾燥終了等を行っている品目等がある。

(iii) 医薬品 S

(概要)

造粒工程において、製品標準書では、流動層造粒乾燥機により準備乾燥後、排気温度 20℃～55℃で造粒を行うこととされているのに対し、排気温度が 55℃を超過したまま造粒を行っている。

(理由)

準備乾燥の吸気設定温度が高く (80℃)、規定された温度まで下がるのに時間がかかるため。

(備考)

その他、フィルムコーティング工程において、製品標準書に規定された排気温度

を超過した状態でコーティングを開始している品目等がある。

(c) 使用する機器が手順書等の内容と齟齬するもの

(i) 医薬品 T

(概要)

承認書及び手順書に定められたオシレーター（28 メッシュ）ではなく、フラッシュミル（1.0mmφ）を使用して整粒している。

(理由)

顆粒が硬く、オシレーターを使用すると作業時間が長時間になることに加え、スクリーンの破損に繋がるため。

(ii) 医薬品 U

(概要)

承認書に定められた 42 号篩ではなく、100 号篩で篩過を行っている。

(理由)

色素分散不良による品質クレームへの対策として、色素を分散させるため。

(備考)

その他、手順書等と異なるスクリーン径等の器具を使用して篩過等を行っている品目等がある。

(iii) 医薬品 V

(概要)

打錠工程において、手順書ではオープンフィードシューを使用して打錠することとされているが、攪拌フィードシューを使用している。

(理由)

打錠末の流動性が悪く、オープンフィードシューでは打錠できないため。

(d) 造粒や整粒等を繰り返すもの

(i) 医薬品 W

(概要)

乾式造粒した造粒品について、振動篩の通過品を再度乾式造粒するという手順書にない工程を行っている。

(理由)

1 回の乾式造粒のみでは打錠時にキャッピングが発生するため。

(備考)

その他、承認書には規定のない繰り返しの粉碎や分級を製品標準書に規定して行っている品目等がある。

(ii) 医薬品 X

(概要)

押出造粒機内部の残留品について、承認書にない再造粒を製品標準書に規定して行っている。

(理由)

収率を向上させるため。

(備考)

その他、同様の再造粒を行っている品目等がある。

(e) 製剤中に含まれる滑沢剤を外部添加するもの

(i) 医薬品 Y

(概要)

フィルムコート完了後に、承認書に記載のない工程として、製剤中に含まれる滑沢剤を錠剤外部にも 3g 添加し混合している。

(理由)

次工程における搬送性をよくするため。

(時期)

10 年以上前から。

(備考)

その他、フィルムコート完了後に、製剤中に含まれる滑沢剤の外部添加を行っている品目等がある。

(f) 包装方法が手順書等の内容と齟齬するもの

(i) 医薬品 Z

(概要)

包装工程において、分包品をポリエチレン製袋に入れるとの承認書に記載された二次包装工程を行っていない。

(理由)

最終包装工程を他社から移管した当初、当該他社で行われていた包装方法をそのまま引き継いだため（手順書も二次包装を行わない内容となっている）。

(ii) 医薬品 a

(概要)

包装形態について、承認書には 100 錠又は 1000 錠 PTP 包装と規定されているが、100 錠又は 500 錠 PTP 包装を行っている。

(理由)

製造開始時から継続している包装方法であり、100 錠を 5 個封入することで問題ないと判断していたため。

(備考)

その他、承認書に規定されていないテトニウム袋に 1 束 20 枚を 5 束まとめて入れている品目、バラ包装を承認書に規定されていない 2 重ポリエチレン製袋包装としている品目等がある。

(iii) 医薬品 b

(概要)

包装工程において、分包品について、承認書には記載のない乾燥剤を封入しており、バラ包装品について、内蓋に乾燥剤が取り付けられたキャップを使用している。

(理由)

承認当時から乾燥剤の封入等が行われている（手順書も乾燥剤を封入する等の内容となっている）。

(備考)

その他、承認書に規定されていない乾燥剤が取り付けられたキャップを使用している品目、包装工程で乾燥剤を封入している品目、脱臭剤をピロー包装している品目等がある。

(g) その他

(i) 医薬品 c

(概要)

分級工程において、後工程（混合工程）で使用する滑沢剤の一部を流動層造粒機に投入し、混合して分級を行っている（混合工程においては、その使用量を差し引いた分量の滑沢剤を使用している。）。

(理由)

分級工程において静電気により振動篩器に大量の付着が発生することを防ぐため。

(備考)

その他、混合工程で使用する賦形剤の一部を、混合工程の予備混合に使用したポリ袋とメッシュの洗い込みに使用している品目等がある。

(ii) 医薬品 d

(概要)

定量試験及び含量均一性試験に用いる試験溶液の調製について、日本薬局方で規定されている超音波処理を行わず、振とうのみの実施により抽出している。

(理由)

超音波処理により主成分が分解すると考えたため（日本薬局方に収載された2012年以降から齟齬が生じていたが、抽出方法の変更について変更管理を行う必要があるとの認識がなかった）。

(備考)

他方、製剤均一性試験、定量試験に用いる標準溶液の調製において、製品標準書に記載のない超音波処理を行っている品目等がある。

(iii) 医薬品 e

(概要)

予備混合工程において、承認書では、分級品の一部及び滑沢剤を容器内で混合することとされているのに対し、分級品及び滑沢剤をいずれも6~8等分した上で、それぞれ予備混合を行っている。

(理由)

滑沢剤の嵩が高く、凝集しやすいことから、一度にまとめて混合することが困難であったため。

(iv) 医薬品 f

(概要)

カプセル充填の圧縮値について、手順書の設定値（0.50mm~1.50mm）の下限值以下で行われている。

(理由)

成形長を調整するため。

(v) 医薬品 g

(概要)

フィルムコーティング液の調製において、承認書では、コーティング剤を加えた後に加熱溶解することとされているのに対し、加熱後にコーティング剤を加えて溶解している。

(理由)

フィルムコーティング工程においてスプレーラインが詰まることを防ぐため、また、コーティング剤の形状が粒からフレークに変更となり溶解しにくくなったため。

(vi) 医薬品 h

(概要)

手順書では、秤量前に主薬単体を解砕することとされているのに対し、秤量後に副原料（セオラス）と合わせて解砕を行っている。

(理由)

主薬単体では解砕が困難なため。

(備考)

その他、手順書に記載された篩過を行っていない品目等がある。

(4) 違反行為の法的評価

上記(2)のうち、医薬品の成分又は分量が承認内容と異なることとなるものの製造を行った製造業者としての長生堂製薬及び販売を行った製造販売業者としての長生堂製薬は、薬機法 56 条 3 号に違反する。また、製造業者としての長生堂製薬は、手順書等に従った製造管理に関する業務（GMP 省令 10 条 2 号、3 号、9 号）、変更管理業務（同省令 14 条）、逸脱管理業務（同省令 15 条）を行っておらず、各条項に違反する。

上記(2)のうち、当該製造方法等により製造するためには一部変更承認を要すると考えられるものの製造販売を行った製造販売業者としての長生堂製薬は、薬機法 14 条 9 項（施行日を 2020 年 9 月 1 日とする改正後は 13 項）に違反する。また、上記(2)に該当するものの製造を行った製造業者としての長生堂製薬は、手順書等に従った製造管理に関する業務（GMP 省令 10 条 2 号、3 号、9 号）、変更管理業務（同省令 14 条）、逸脱管理業務（同省令 15 条）を行っておらず、各条項に違反する。

上記(3)のうち、当該製造方法等により製造するためには軽微変更届出を要すると考えられるものの製造販売を行った製造販売業者としての長生堂製薬は、薬機法 14 条 10 項（施行日を 2020 年 9 月 1 日とする改正後は 14 項）に違反する。また、上記(3)に該当するものの製造を行った製造業者としての長生堂製薬は、手順書等に従った製造管理に関する業務（GMP 省令 10 条 2 号、3 号、9 号）、変更管理業務（同省令 14 条）、逸脱管理業務（同省令 15 条）を行っておらず、各条項に違反する。

2. 安定性試験の結果についての不適切な処理

(1) 対象品目

本社工場及び本社第二工場で製造した製品の一部について、安定性試験において、純度試験、定量試験又は溶出試験のいずれかの試験項目の結果が規格外となっていたが、法令又は手順に従った処理が行われていなかった。該当する 31 品目については、2021 年 5 月 24 日付で公表され、使用期限が満了しているもの等を除き、本自主回収の対象となっている。

(2) 不適切な処理の類型

上記(1)の対象品目に関する安定性試験の規格外の結果についての不適切な処理には、以下の 3 つの類型がある（複数の種類の処理が、同一品目の別ロットに対して行われていたものも存する。）。

(a) 参考品を用いた試験により得た規格内の結果をもって適合と取扱う類型

安定性試験用検体による試験で規格外の結果が出た場合に、室温保存の参考品を用いて同じ試験を行い、規格内の結果を得て、これをもって適合として取り扱う類型である。手順書上、室温保存の参考品を用いた試験結果のみをもって、安定性試験用検体による試験による規格外の結果を覆して、適合と取り扱うことは認められていない。

(b) 参考品を用いた試験でも規格外の結果となったが逸脱管理を行わない類型

安定性試験用検体による試験で規格外の結果が出た場合に、室温保存の参考品を用いて同じ試験を行い、なお規格外の結果を得たものの、逸脱管理を行わずに放置する類型である。

(c) その他 OOS 手順に従った処理を行わない類型 ((a)、(b)を除く)

安定性試験用検体による試験で規格外の結果が出た場合に、ラボエラーであるとの判断のもと、再試験を行い、規格内の結果を得ているが、ラボエラーであるとの判断や再試験の方法等が OOS 手順に従って行われていないことが疑われる類型である。

(3) 違反行為の法的評価

安定性試験の実施及び規格外の試験結果に関する処理については、長生堂製薬の品質管理に関する手順書に規定されており、上記(2)の不適切な処理は、これらの手順書に従った

処理を行わないものとして、GMP 省令 11 条 1 項 6 号に違反するとともに、手順書等に従った逸脱管理業務（同省令 15 条）を行っておらず、同条項に違反する（なお、安定性モニタリングの実施については、施行日を 2021 年 8 月 1 日とする改正において、GMP 省令上に規定されている（改正 GMP 省令 10 条の 2））。

製造販売業者としての長生堂製薬において、安定性試験における規格外の試験結果を認識し（第 3.2.(4)）、回収等の適切な対応をとらなかったことは、薬機法 18 条 1 項、同施行規則 92 条 1 号、2 号、GQP 省令 10 条 2 項、11 条に違反する。また、下記第 3.2.(2)(a)のとおり、総括製造販売責任者の役割を形骸化させていたことは、薬機法 18 条 1 項、同施行規則 92 条 5 号、GQP 省令 3 条 1 号、4 条 2 項 1 号に違反し、品質保証責任者に所定の業務を行わせなかったことは、同省令 8 条 3 号、10 条 2 項、11 条に違反する。

第 3 法令違反等が発生した背景及び原因等

1. 承認書・手順書と齟齬する製造方法等

(1) 承認書・手順書と齟齬する製造方法等が行われてきた経緯

長生堂製薬は、1980 年前後から後発医薬品の製造体制を構築してきた。近年、長生堂製薬は、2013 年 4 月に日本調剤株式会社と資本提携を行い同社の子会社となり、2014 年 3 月に同社の完全子会社となった。これに伴い、2016 年 6 月より原田秀昭氏（以下「原田氏」という。）が代表取締役社長となった。

上記第 2.1 の承認書・手順書と齟齬する製造方法等は、10 年以上前から行われてきたものも多く存在する。こうした製造方法等は、当時、承認書の製造方法欄が簡略記載であったため、品質規格に適合させるために製造方法を変更しても、承認書との齟齬に必ずしも直結しないことや、最終的に品質規格に適合した製品となれば大きな問題はないという考え方が強かったことから、製造現場における工夫として行われてきた。その根底には、生産による利益の向上を重視し、納期遅延や回収を許さない経営者の強い意向と、これにより長年にわたり醸成されてきた企業風土がある。近年、承認書の記載整備が進められ、製造方法の詳細が規定されるようになり、手順書の精緻化も進んできたが、そうした企業風土は根強く、製造上の課題が生じた場合に、まず製造部門において製造方法の調整を行うことで課題を解決しようとする習慣的な対応は継続され、GMP 上必要となる変更管理等のプロセスを経ることなく製造方法の変更が行われることも多かった。

製造現場の作業員レベルでは、承認書・手順書と齟齬する製造方法について上長や先輩作業員から指示を受け、これに従った製造を行い、自身が上長や先輩作業員となっても、部下に対して同様の指示を行う、というように、世代交代を経ても、承認書・手順書と齟齬する製造方法が継続されてきた。

このように、生産を優先する企業風土のもと、承認制度や GMP に関する規制の変化に適応し切れないまま、過去の風習を引き継いだ対応が行われてきたことにより、承認書・手順書と齟齬する製造方法等が見直されず、また、新たに積み重なってきたものである。

(2) 承認書・手順書と齟齬する製造方法等の改善が行われないこと

近年、GMP に関する規制が精緻化されるほか、化血研の事案を受けて 2016 年に当局により承認書と製造実態の整合性に係る一斉点検が指示されるなど、規制の変化や業界において生じた課題を受け、一部の管理職クラスを含む現場レベルにおいて、長生堂製薬の製造管理について問題意識を持っていたことが認められる。実際に、2016 年の整合性点検後も、手順書と製造実態の齟齬が確認されていることを踏まえ、徐々に整合性点検を進めており、一部の齟齬については発見され、逸脱管理がなされている。

しかしながら、これらの活動により発見され是正されたものは一部の齟齬に限られていたのが実情であり、上記(1)のとおり長年続いてきた風習に対し、抜本的な改革を行うには至らなかった。その原因として、管理職レベルにおいて、コンプライアンスに関する感覚の鈍麻があったことに加え、一時的に出荷を止め、場合によっては回収等の措置をとることが前提となる改革を、管理職の地位になったからといって、経営陣に提案して実施することは、実際上困難であるという精神的なハードルがあったことが認められる。また、作業員レベルにおいて、逸脱管理等が必要となることを恐れ、整合性点検において齟齬の存在を指摘することができない状況にあったことも一因であると考えられる。

(3) 作業通りではなく、手順書通りの作業を行った旨の記録を行う慣習の継続

承認書・手順書の内容と齟齬する製造方法が行われていた事案においては、一部（第 2.1.(3)(f)等）を除き、実際の製造作業を反映したものではなく、手順書・製造指図書通りの作業を行った旨の製造記録が作成されている。

これは、実際に行った製造作業の内容を記録すると、手順書・製造指図書との齟齬が明らかとなり、逸脱管理の対象となってしまうことから、これを防ぐために行われていたものである。ヒアリングによれば、こうした記録の作成は、製剤課の中での処理として行われてきた実務であるとのことであり、また、作業員レベルでは、従前より、製造指図書通りの内容で製造指図書記録を作成するよう上長や先輩作業員から指示されており、半ば盲目的に、これに従って記録を行うことが常態化していたものと認められる。

このように、手順書・製造指図書通りの作業を行った旨の製造記録が作成されてきたことは、自社の品質部門等によるチェックや、当局及び製造販売業者による監査により、承認書・手順書と製造実態の齟齬が発見されることを妨げてきたものであり、薬機法が想定する製造管理に関する監査・監督機能を阻害するものとして、極めて重大な問題である。

こうした製造記録の実態は、製造現場におけるデータ・インテグリティに関する教育の不足及び意識の欠如によるものであるが、問題の根底には、何としても納期までに製品を納入することを最優先し、(法令や手順書に従い変更管理又は逸脱管理を行うことによつて)製造作業がストップし、製造計画に遅れが生じることは防がなければならない、という企業風土がある。適切な記録を行わなかった工場の製造部門に問題があるのは言うまでもないが、そうせざるを得ない状況に製造現場を追い込んできた長年の企業風土の存在、また、これを黙認し、改善することを怠ってきた経営陣に重大な問題があったものと考えられる。

(4) 教育訓練が不十分であること

(a) 経営陣に対する教育

GMPをはじめとする薬事法令や、承認書と製造実態の齟齬等に関する過去事例を踏まえた対応等に関する役員に対する教育訓練は一切行われておらず、薬事法令の趣旨・目的を理解することや、業界において生じている課題に関する情報収集を行う意識に乏しかったものと認められる。

経営陣に対する教育の実施がされておらず、GMP等に関する理解が希薄であったことが、製造・出荷を優先し、また、回収を回避する方策の模索に終始し、承認書と製造実態の整合性の確保に無関心なまま、過去の風習を漫然と黙認する対応を継続したことの要因のひとつになっていると考えられる。

(b) 従業員に対する教育

従業員に対する教育は、各部門において年次の教育訓練計画を策定し、1~2か月に1回程度の頻度で実施されている。教育訓練の内容は、GMPに関する基本的事項を含めて行われており、外部セミナーの資料等を用いた教育も行われている。また、例えば、本社工場の製剤課においては、2020年にデータ・インテグリティに関する教育が重点的に行われており、教育訓練年次報告書では、「教育訓練内容を理解したと判断した」との総合評価がされている。

他方で、製剤課において、承認書・手順書と製造方法の齟齬の防止に関する教育訓練は過去実施されていないなど、長生堂製薬の課題を踏まえた教育訓練計画としては漏れがある点がある。また、例えば、本社工場の製剤課において、2015年の教育訓練計画書は存在するが、教育訓練を実施したことを示す記録が存在せず、2016年は教育訓練計画書自体が存在しないなど、過去において、教育訓練が重視されていなかったことを伺わせる状況も存在する。

このように、重点的に教育訓練が実施されていたはずのデータ・インテグリティに関し

ても、依然として上記(3)のとおり正確な記録を行わない実務が継続され、改善に向けた行動がなされなかったことや、長生堂製薬としての課題を踏まえた教育訓練計画が策定され、着実に実施されているとはいえないことからすれば、一定の教育訓練の実施はされているものの、その内容を従業員に徹底して浸透させるという意識が十分でなく、形式的な教育に留まっていたものと考えられる。

(5) 製剤開発・工業化検討が不十分であること

承認書・手順書と齟齬する製造方法が行われる要因として、当該品目の製造開始時における製剤開発や工業化検討が不十分であり、手順書どおりに製造を行っても、工程管理値を満たさないことや、作業性が悪いといった製造上の課題が生じていたという点も挙げられる。

長生堂製薬における製剤開発は、徳島研究所を中心として行われ、各工場に技術移転が行われている。具体的には、徳島研究所における治験薬の製造で決定された製造方法をもとに、工場に対して技術移転を行い、工場においてスケールアップの検討が行われる。その際、パラメーターを保持しながらスケールアップを行うため、徳島研究所及び工場が共同して製造条件の最適化を検討し、これを手順書に落とし込んだ上で、プロセスバリデーションに移行するのが通常の流れである。

2018年ころからCTD申請となり、より多くのパラメーターへの影響の調査が必要になったこともあり、製造方法や各種条件が品質に与える影響等についての基礎研究は充実して行われるようになってきているが、それ以前は、こうした基礎研究が十分に行われてこなかったとのことである。また、必ずしも徳島研究所が立ち合い等を行うことなく、工場の製造部門においてラボスケールからフルスケールへのスケールアップを行うなど、スケールアップの検討が不十分なものもあったとのことである。

このように、製造開始時の製造方法（手順）の検討が不足していたことが、実際に製造を行う中で、製造現場において製造方法を変更することを余儀なくされることにつながっていたものと考えられる。

2. 安定性試験の結果についての不適切な処理

(1) 製品の回収を避けることを優先する企業風土

安定性試験において規格外の結果となった場合に、OOS 手順に従った処理を行うと、製造販売業者への報告、ひいては製品の回収につながりうる。こうした製品の回収を避けるべきとする意識が従業員の間で広く共有されていたことが、安定性試験の結果について不適切な処理が行われた原因と考えられる。

安定性試験は、本社工場の製造品目も含め、本社第二工場の品質管理部で行われるところ、

安定性試験用検体による試験で規格外となった場合に、ラボエラーと結論付けることが難しいときは、室温保存の参考品による試験を行うことが常態化しており（第2.2.(2)類型(a)及び類型(b)）、その結果が規格内であれば適合と取り扱っていた（第2.2.(2)類型(a)）。その他、なるべく OOS 手順に沿った形で試験を繰り返すことによって、規格内の結果を得ようとするなど、不適合となることを避ける方法が検討される傾向にあった（第2.2.(2)類型(c)）。

また、室温保存の参考品による規格内の試験結果を採用すること等に関して、本社工場の製造品目については、本社工場の品質管理部の了解を得ていたとのことであり、こうした処理は、必ずしも本社第二工場の品質管理部内のみの判断で行われていたわけではない。

(2) 品質保証部門が適切に機能していなかったこと

(a) 総括製造販売責任者等の役割の形骸化

安定性試験において規格外となった結果を踏まえた対応について、製造販売業者としての信頼性保証部門による管理は、適切に機能していなかった。

その要因のひとつとして、総括製造販売責任者の役割が形骸化していたことが挙げられる。安定性試験の結果に懸念のある品目の状況については、規格外となったものも含め、「品質保証部-3 工場-研究所協議会」と称する社内会議等を通じて、信頼性保証部門担当役員、品質保証責任者において認識していたが、その内容が総括製造販売責任者に報告されることはなかった。また、そもそも、品質に関する事項について会社全体で共有することを目的としている同協議会に、総括製造販売責任者は出席を求められていなかった。また、三役会議においても、安定性試験の結果が規格外となっていることについて共有されていなかった。

総括製造販売責任者の役割の形骸化について、原田氏によれば、回収という判断となるのを避けるため、総括製造販売責任者への情報の伝達が行われないような取扱いとしており、原田氏において回収すると判断した品目については、GQP 上回収の最終判断を行うこととなる総括製造販売責任者に説明していたが、回収しないと判断したものについては説明していなかった、とのことである。また、総括製造販売責任者から原田氏に対し、必要な会議に呼ばれないことの改善を求める意見が述べられることもあったが、これに対して特段の対応が行われることもなかった。つまり、長生堂製薬における実質的な回収の要否の判断については、総括製造販売責任者ではなく、原田氏が行っていたといえる。

これは、回収等の判断に経営上の観点が影響することを防ぐため、総括製造販売責任者の監督の下に、営業部門等から独立した品質保証部門を設け（GQP 省令4条2項3号）、品質保証部門における情報の収集及び連携を確保しながら、最終的には総括製造販売責任者が回収等の判断を行う（同省令11条2項2号）こととしている法の趣旨を潜脱し、むしろ、総括製造販売責任者を排除して、経営上の観点を踏まえた回収等の判断を可能と

していたものであり、品質管理に関する体制に重大な欠陥があったといわざるをえない。

(b) 年次照査の形骸化

品質保証課において行われる年次照査においては、安定性試験の結果が適切に照査されておらず、照査が実効的に機能していなかった。

例えば、医薬品 n であれば、2017年7月1日から2019年6月30日の照査期間の年次照査において、1ロット分のみが照査の対象とされており、2019年7月1日から2020年6月30日の照査期間の年次照査においても、1ロット分のみが照査されている（「製品品質の年次照査報告書」）。

しかしながら、安定性試験は、毎年（製造がない年を除く）1ロットの試験用検体が採取され、医薬品 n については1年時、2年時及び3年時の試験が行われていたため、本来、3ロット分の安定性試験の結果を対象として年次照査が行われるべきであった。そうであるにもかかわらず、1ロット分のみが照査の対象となっていたことは、品質管理課において、適時に安定性試験の結果について品質保証課に報告をしておらず、品質保証課においても、年次照査に際して安定性試験の結果を提出するよう品質管理課に要求することが適切に行われていなかったことを示している。

また、2019年7月1日から2020年6月30日の照査期間の年次照査の対象となっているロットの安定性試験の結果として、2年時及び3年時については、室温保存サンプルを用いた試験により得た規格内の数値が記載されている。ヒアリングによれば、品質管理課から品質保証課に対して年次照査の資料として提出されている試験データにより、室温保存サンプルを用いた試験かどうかは概ね分かるとのことであるが、年次照査報告書のレベルでは、室温保存サンプルを用いた試験かどうかは示されずに、規格内の試験結果のみが示されている。

このように、年次照査における安定性試験の結果の照査は、形骸化していたといわざるをえない。

(3) 教育訓練が不十分であること

(a) 経営陣に対する教育

GMPをはじめとする薬事法令や、安定性モニタリング等の薬事対応の必要性等に関する役員に対する教育訓練は一切行われておらず、薬事法令の趣旨・目的を理解することや、近年の薬事対応に関する情報収集を行う意識に乏しかったものと認められる。

経営陣に対する教育の実施がされておらず、安定性モニタリングの重要性に関する理解が希薄であったことが、安定性試験において規格外の試験結果が生じていることを認

識しながら（下記(4)）、回収の要否の検討や製造販売業者への報告等の必要な手続を行うことなく、漫然と放置する対応を継続したことの要因のひとつになっていると考えられる。

(b) 従業員に対する教育

品質管理部における教育についても、年次の教育訓練計画を策定し、1～2 か月に1回程度の頻度で、GMPに関する基本的事項や、試験の実施方法に関する事項を含めて実施されている。

他方で、安定性モニタリングに関する教育訓練は、教育訓練計画には組み込まれておらず、教育訓練計画外において、安定性試験ガイドラインの概要や、安定性試験に関する手順等についての教育訓練が実施されている。また、信頼性保証部門では、過去に安定性モニタリングに関する教育訓練は行われていない。

このように、安定性モニタリングに関する教育訓練は、品質管理部における教育訓練計画に組み込まれていなかった点や、信頼性保証部門では教育訓練の実施が行われていない点など、その意義や重要性を含めた理解を従業員に周知徹底することができていなかったものと考えられる。

3. 事業上の構造的な課題

ここまで見たように、法令及び手順書上の手続を経ることを避け、製造の継続及び出荷を優先し、また、回収を回避しようとする企業風土が、承認書・手順書と齟齬する製造方法等や、安定性試験の結果の不適切な処理を生んできた。こうした企業風土が定着し、改善がされなかったのは、経営陣によるリーダーシップに基づく対応が欠けていたものであるが、同時に、後発医薬品事業を運営するに当たって生じる構造的な課題も見受けられる。

ヒアリングを通じて、経営陣及び従業員、特に製造部門や試験実施部門の作業員に共通する問題意識として、作業人員数に比して生産品目が過多であり、生産計画の逼迫が常態化しているために、業務に余裕がないという点が挙げられた。作業員は、生産計画及び納期に追われ、目先の作業をこなすことに精一杯となっており、残業や休日出勤を長期的に余儀なくされている者も多い状況にある。その中で、変更管理や逸脱管理の手続を行うことや、製造等を一時的に停止することによる更なる生産計画の逼迫を招くことは、どうしても避けたいとの発想になりがちである。

他方で、後発医薬品の薬価は発売後継続的に切り下がるため、後発医薬品事業で収益を確保するためには、追補品を継続して上市するほか、製造受託品目を増加せざるをえないのが実情である。また、薬価が下がり収益性が低くなっている品目についても、承認整理が認められることは容易ではなく、供給をストップすることもできない。そのため、多品目・少量

生産という事業効率の悪いポートフォリオが形成されていき、さらに収益性が低下するとともに、作業員は多数の品目の生産に追われるという悪循環が生じることになる。

当然、企業として、従業員数を増やし、安定的に生産できる体制を確保することが求められるが、徳島県及びその近郊において、医薬品の製造業務や試験業務に従事する資質を有した者を多数採用することには限界があり、また、採用したとしても、上記のとおり作業員に時間的余裕がない中で、特に OJT による十分な教育訓練を行うことも困難な状況にある。

こうした事業上の構造的な課題を抱えている中で、抜本的な改革や企業風土の改善に取り組むという機運になりにくかったという実情があることを踏まえ、今後どのように実効的な改善を行っていくかを検討することが重要である。

第 4 再発防止及び改善に関する提言

1. 経営陣及び責任者のあり方の見直し

(1) 経営陣の責任・責務を踏まえたあり方の検討

承認書・手順書と齟齬する製造方法等や、安定性試験の結果についての不適切な処理に関し、長年にわたり認識し又は改善を怠ったことについて、経営陣としての責任を重く受け止めなければならない。本第 4 における提言内容を含め、今後の長生堂製薬の再発防止及び業務の改善に向け、長生堂製薬の根底にある企業風土から変革する取り組みを主導する責務を負う者として、外部人材の登用を含め、適格性のある経営陣のあり方について検討されたい。

また、各経営陣の権限及び分掌する業務を明確に定め、これを社内で明示することにより（薬機法 18 条の 2 第 1 項 4 号、同条 3 項 4 号、薬機法施行規則 98 条の 9 第 4 号ロ、98 条の 10 第 4 号ロ）（以下、本第 4 において、薬機法、同施行規則及び GMP 省令は、施行日を 2021 年 8 月 1 日とする改正後のものをいう。）、責任役員として自らが責任を負う業務の範囲を明らかにしなければならない。

(2) 経営陣による品質方針の設定及びマネジメントレビューの徹底

経営陣は、責任役員としての全社的なコミットメントとして、長生堂製薬において製造する製品の品質を確保するために、GMP 省令を遵守し、医薬品品質システム（PQS）の継続的な改善を推進することを含む品質方針を定めなければならない（GMP 省令 3 条の 3 第 1 号）。また、経営陣は、品質方針に基づき、製造管理者又は QA 部門に、具体的な品質目標を定めさせ（同条 2 号）、PQS に関わる全ての組織及び職員に対して、品質方針及び品質目標を周知しなければならない（同条 3 号）。長生堂製薬においては、製品の品質の確保に関

する経営陣としての方針が明確でなく、過去からの風習を漫然と受け入れ（第3.1.(1)）、製造の継続及び出荷を優先し、回収を回避する考え方に捉われていたこと（第3.3）に、問題の根幹があることに十分に留意し、明確な品質方針の設定及び周知を徹底すべきである。

その上で、経営陣の主導により、品質方針及び品質目標を達成するために必要な人員、設備、物品その他の資源を配分することが求められる（同条4号）。長生堂製薬においては、作業人員数に比して生產品目が過多であり、生産計画の逼迫が常態化していることが、適正な製造管理の実施を阻害してきたこと（第3.3）を踏まえ、適切な人員等の配分に留意すべきである。

さらに、経営陣は、品質目標を達成する上で現場において課題となっている事項について、適時の報告、マネジメントレビューの実施等を通じて把握し、その結果に基づき、課題を解決するために必要な人員の確保、管理体制の整備等、必要な措置を講じなければならない（同号）。長生堂製薬においては、経営陣が現場における課題について積極的に情報収集し、これを真摯に受け止めた上で、責任を持って速やかに必要な措置の実行を指示するという意識に乏しく、長年にわたり改善が行われてこなかったことを反省し、マネジメントレビューの対象事項、実施頻度等を明確に定めるとともに、責任役員として、自らの責任により、マネジメントレビュー及びこれを踏まえた措置を実施する必要がある。

(3) 責任者のあり方の見直し

(a) 総括製造販売責任者

過去行われてきた、総括製造販売責任者を排除し、その役割を形骸化させる取扱い（第3.2.(2)(a)）を根本的に改め、総括製造販売責任者が、製造販売業者の品質管理及び製造販売後安全管理の統括責任者として、また、回収等の最終判断を行う役割を果たすことができるよう、その位置付けを社内において明確にし、必要な情報が総括製造販売責任者に集約されるための措置を講じるべきである。また、製造販売業者は、法令上求められる業務を行う上で必要な能力及び経験を有する者を総括製造販売責任者に選任しなければならないこと（薬機法17条2項）に留意されたい。

総括製造販売責任者は、医薬品の品質管理及び製造販売後安全管理を公正かつ適正に行うために必要があるときは、製造販売業者に対し、意見を書面により述べなければならない（薬機法17条3項）。過去において、書面による意見申述が十分行われず、その意見が尊重されなかったことを踏まえ、明確に書面により意見申述が行われるよう徹底するとともに、製造販売業者として、法令遵守のために措置を講ずる必要があるかどうかを検討し、必要があるときは適切な措置を講じる体制を確立することが求められる（薬機法18条4項）。

(b) 品質保証責任者

品質保証責任者が正規のレポーティングライン以外により認識した品質情報を含め、総括製造販売責任者や関係部門との連携が取られ、法令に基づく正規のルートによる品質管理業務が行われることを徹底すべきである。

そのためには、GQP 省令に準拠した品質保証責任者の権限及び責任並びにレポーティングラインを明確に定め、信頼性保証部門を含む社内において周知すべきである。また、製造販売業者は、所定の権限及び責任を果たし、定められたレポーティングラインに従った情報の報告や伝達を行うことを含め、品質管理業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者（GQP 省令 4 条 3 項 3 号）を品質保証責任者に選任しなければならないことに留意されたい。

(c) 製造管理者

製造管理者は、全社的なコミットメントである品質方針及び品質目標を達成するため、製造管理、品質保証及び試験検査に係る業務が適正かつ円滑に行われるよう統括するとともに、PQS が適切に運用されるよう管理する立場にあり、上記の業務について権限及び責任を有するものである（GMP 省令 5 条 1 項 1 号）。また、製造方法等が承認事項と齟齬することのないよう、QA に管理させることも、製造管理者の重要な業務である（同項 3 号）。さらに、製造管理者は、製品品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合は、逸脱管理を含む所要の措置が速やかにとられていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じて改善等所要の措置をとるよう指示しなければならない（同項 4 号）。

しかしながら、長生堂製薬では、製造管理者は、品質管理部又は品質保証課の管理者であり、品質保証業務や試験検査について承認する立場ではあるものの、製造については、製造所からの報告を受動的に受けるに留まり、製造現場に立ち入る等により製造行為を監督することや、製造部門に積極的に改善のための指示等を行うことはなく、製造管理を統括する立場にあったとは認められない。承認書・手順書と製造方法等の齟齬についても、定期的な整合性点検を実施しているものの、製造記録の確認を中心とする点検や製造部門の自己点検に依拠するものであったことから、齟齬の発見は一部に留まり、上記第 2.1.の齟齬については、ほぼ把握できていない状況であった。また、製造管理者は、安定性試験の結果が規格外となっている品目を含め、安定性試験の結果に懸念のある品目の状況を把握していたにもかかわらず、速やかに逸脱管理等が行われるよう指示することや、その進捗管理を行うことはできていなかった。

製造管理者が製造管理を統括するとともに、製品品質上の課題に対して主体的に管理を行うことができるようにするためには、必要な権限の付与及び権限の明確化を行うことが不可欠であり（薬機法 18 条の 2 第 3 項 1 号）、製造部門も含めた製造管理の統括を行うこ

とができる職務上の位置づけを検討すべきである。また、製造業者は、上記の統括及び管理業務を行う上で必要な能力及び経験を有する者を製造管理者に選任しなければならないこと（薬機法 17 条 6 項）に留意されたい。

2. 企業風土の醸成

(1) 経営陣による品質方針・コンプライアンスに関するメッセージの継続的発信

これまで、長生堂製薬の経営陣による、品質方針や、コンプライアンスを重視して業務を行うことの重要性に関する従業員に対するメッセージの発信は、全くといっていいほど行われていない。むしろ、経営陣が、製造の継続や出荷を重視し、回収や、変更管理・逸脱管理といった製造を止めることにつながる行為を極力回避することを推奨又は黙認し、品質の確保や GMP の遵守を軽視する企業風土を助長してきたものと認められる。

製造販売業者及び製造業者の経営陣は、製品の品質確保及びコンプライアンスを最優先する企業風土を醸成するため、全ての従業員に対し、法令遵守のための指針を示すことが求められる（薬機法 18 条の 2 第 1 項 4 号、3 項 4 号）。経営陣は、あらゆる機会を捉えて、従業員に対し、製品の品質確保及びコンプライアンスの重要性を説き、法令を遵守せずに製造した医薬品を供給することは、医療を信頼する患者に対する背信行為であることの理解を定着させなければならない。また、経営陣は、従業員が、業務過多のために法令及び社内規程に従った手順を経ることができない状況や、問題点や課題について声を上げることを躊躇せざるをえない状況に追い込むことがないように、人員の配置や風通しのよいコミュニケーションの確保に尽力しなければならない。

(2) 製造管理及び品質管理等に関する経営陣の認識の強化

経営陣が、上記のようなメッセージの発信や職場環境の改善を含め、企業風土の醸成にリーダーシップを発揮する前提として、経営陣自身が、医薬品の製造管理、品質管理、製造販売後安全管理その他の薬機法令の趣旨及び目的について、深く理解し、認識しなければならない。経営陣が、承認書・手順書と齟齬する製造方法等や、安定性試験の結果が規格外となっていることを認識しながら、これに対して適切な対応をしていなかったこと、総括製造販売責任者を排除し、品質保証に関する機能を形骸化させていたこと（第 3.2.(2)(a)）は、法令の趣旨及び目的を理解していないことを如実に表している。また、GMP をはじめとする薬事法令や、承認書と製造実態の齟齬等に関する過去事例を踏まえた対応、安定性モニタリング等の薬事対応の必要性等に関する役員に対する教育訓練が一切行われていなかったこと（第 3.1.(4)(a)、第 3.2.(3)(a)）は、こうした理解を得ようとする意欲や問題意識の欠如を示している。

法令遵守に関する経営陣としての認識を根本的に改め、法令の趣旨及び目的を理解し、上記のようなリーダーシップを発揮できるようにするためには、外部人材の登用や、外部講師の活用等による徹底した役員研修の実施等が不可欠である。

(3) 全社における抜本的な教育訓練の実施

上記第 3.1.(4)(b)、第 3.2.(3)(b)のとおり、製造部門や品質管理部門に対しても、GMP に関する教育訓練は定期的に行われていたが、実際の作業においては、手順書の遵守や正確な記録の作成を含め、GMP に従った業務を行う上で最も基本的な事項すら遵守されない状況が長年にわたって継続していた。これは、恒常的に品質を確保した医薬品を製造するために、承認書・手順書が定められ、これに従った製造を行う必要があることや、正確な記録の作成が、適切なモニタリングを可能とするとともに、早期に品質課題を把握し解決するために必要不可欠であることなど、GMP の趣旨及び目的が従業員に浸透しておらず、形だけの教育訓練に留まっていたということである。また、作業員が生産計画に追われ、現場において部下に対して十分な教育を行う業務上の余裕がなく、OJT が不足していることも、実際の作業の意義を GMP の趣旨及び目的に照らして検討する能力の獲得を阻害し、上司からの指示に盲目的に従うしかない多くの作業員を生み出す要因となっている。

長生堂製薬における社内リソースによる教育訓練には限界があることを踏まえれば、より積極的に外部講師を活用するとともに、十分な教育訓練の時間を確保する教育訓練計画を策定し、徹底した教育訓練を実施すべきである。その際、承認書・手順書に従った製造等の重要性、データ・インテグリティの意義、手順書に従った試験の実施、変更管理及び逸脱管理の実施に関する事項については、特に重点的な教育が必要である。また、現場における OJT の計画を策定し、計画を実施するための十分な時間を確保するとともに、各部門の責任者において、その実施状況を継続的に確認するべきである。

教育訓練については、製造業者として、その実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善を図らなければならない (GMP 省令 19 条 4 号)。教育訓練計画の策定及び実施並びに実効性の評価については、教育訓練責任者等の担当者だけに任せるのではなく、経営陣が自ら責任を持って関与し、主体的に取り組むべきである。

(4) 各部門の役割の明確化及び部門間の連携の確保

課題に対するスピード感を持った対応ができず、問題を先送りにするという長生堂製薬の体質は、自らの担当業務以外に無関心であり、「誰かがやってくれるはず」、「自分の責任ではない」という過度な縦割り意識にも起因しているものと考えられる。長生堂製薬の改善のためには、こうした意識を改め、他の部門と連携しながら、長生堂製薬としての課題に一丸となって対応するという意識を醸成しなければならない。

そのためには、まず、各部門や担当者の職務内容を明確にし、他部門を含む関係者に周知徹底することにより、他の部門や担当者が行う職務内容を相互に把握することが重要である。その上で、部門間で連携すべき情報の内容及び連携の方法を明確にし、部門間での密接なコミュニケーションを確保することにより、自らの担当業務以外についても、課題を発見した場合に、担当部門・担当者に情報提供を行い、必要な対応を促すなど、部門を超えて一丸となった課題の解決を行う組織風土を醸成すべきである。

3. 生産計画の適正化

作業人員数に比して生産品目が過多であることにより、現場において変更管理や逸脱管理の手続を行う余裕がなく、適正な製造管理ができていない状況(第3.3)を改善するため、生産計画の適正化を図るべきである。

そのためには、まず、製造及び試験に関する作業人員数を踏まえた製造キャパシティを把握し、これに見合った生産品目、生産数量となっているかどうかの検証が必要である。その際、単に製造及び試験を行うことができるキャパシティではなく、必要に応じて変更管理や逸脱管理を適正に行うことができるだけのバッファを設けたキャパシティを検証するべきである。その上で、製造キャパシティに見合った生産計画となるよう、新規開発品目数や製造受託数を絞り込むとともに、承認の承継や承認整理等による生産品目数の適正化を継続的に検討するべきである。

経営陣は、生産計画が製造キャパシティに見合った水準に維持されているかどうかを継続的に確認し、生産計画の実効性について責任を持って管理することが求められる。

4. 製剤開発・工業化検討・品質課題の継続的検討を行う体制の確立

(1) 充実した製剤開発及び工業化検討を行う体制

上記第3.1.(5)の課題を踏まえ、承認書や手順書に従った製造を安定的に可能とするため、新製品の製剤開発及び工業化検討を充実して行うことができるノウハウの確立及びリソースの確保を行うべきである。そのための方策として、グループとしての開発機能を日本ジェネリックのつくば研究所に一本化する(つくば研究所で製剤開発を行った上で、長生堂製薬に技術移転を行う)ことを含め、長生堂製薬において、つくば研究所のノウハウ及びリソースを活用し、高いレベルでの製剤開発を可能とする体制を検討すべきである。

その上で、工場への技術移転に際して、適正な製造に必要な技術情報が確実に伝達されるようにするため、技術移転手順書に伝達すべき情報を具体的に規定するとともに、開発部門と製造部門(工場)の間での密接なコミュニケーションを確保し、製造機器や製造環境等の実態も踏まえた工業化検討を行うことにより、製造方法を確立していく実務運用とする必

要がある。

また、技術移転及び工業化検討に当たっては、開発部門と製造部門が共同で検討した製造条件について、フルスケールの製造に十分対応できるよう、製造実態も踏まえた上で、製品標準書及び製造指図書・記録書に落とし込む必要があり、こうした手順書の作成が、製剤開発及び製造技術を理解した者の主導により行われるために、人員の配置及び役割の明確化を行うべきである。

(2) 品質課題の継続的検討を行う体制

実製造を行う中で発生する品質課題については、各工場の製造部門内で検討を行い処理するという運用を撤廃し、3工場の品質課題を集約して検討を行い、課題を解消する体制とすることが重要である。そのためには、3工場を統括する部門として、品質課題を継続的に検討及び解消することを役割とする技術部門を設置し、3工場における全ての品質課題が同技術部門に集約され、変更管理（承認書への影響評価及び薬事手続の履践を含む。）の進捗管理を含め、同技術部門により集中管理することとするなど、組織及び役割の明確化を行うべきである。また、同技術部門は、上記(1)の技術移転及び工業化検討においても、開発部門及び製造部門と共同し、主体的に関与する役割を有するべきである。

同技術部門は、長生堂製薬の3工場の品質課題の解消に向けて取り組む部門と位置付けられるため、上記第2.1で確認された承認書・手順書と製造方法等の齟齬の解消に向けた取り組みについても、進捗管理を含め、主導的な役割を果たすことが求められる。

5. QC・QAの独立性の確保及び役割の明確化

(1) 独立性のある品質管理部（QC・QA）の位置付け及びこれを統括する役員の設置

各工場の品質管理部（QC・QA）において、製造スケジュール等の製造側の意向に左右され、回収を回避する意識の下で業務が行われ（第3.2.(1)）、承認書・手順書と製造方法の齟齬の存在や、変更管理又は逸脱管理の不実施を発見又は改善することができなかった。こうした課題を踏まえ、QC・QAが本来の品質管理機能を果たすことができるようにするため、品質管理部を生産部門から独立した組織として位置付け、これを統括する役員（責任役員に該当する。）を設置するなど、その独立性を確保できる体制とするべきである。

また、本社工場と本社第二工場の品質管理部の関係について、本社工場における原材料の受入試験、中間製品の理化学試験、安定性試験等は、外部試験機関としての本社第二工場に委託して行われているところ、規格外の試験結果が生じた場合の逸脱管理等の実施に関する責任分担を明確にするべきである。その際、管理職レベルの人員が本社工場及び本社第二工場を兼務することは、責任分担を不明確にするため、避けるべきである。

以上の体制において、各種試験の実施を含む品質管理業務を適正かつ迅速に行うことを可能とするため、QC・QAに必要な人員数を確保しなければならず、上記4.(1)により日本ジェネリックの開発機能を活用する体制とすることに伴い、徳島研究所の人員を品質管理部に異動させることを含め、人員配置を検討すべきである。

(2) サイトQAによるモニタリングの強化

各工場における製造作業が手順書に従って行われ、正確な製造記録がされているかを、日常的に製造に立ち合い、実地で監査・監督を行う役割を有する者を、サイトQAとして指名し、製造行為の実地によるモニタリングを強化すべきである。実効的なモニタリングを可能とするため、サイトQAは、上記(1)のとおり独立した品質管理部に所属し、製造経験が豊富な者とするのが重要である。また、サイトQAは、製造上の課題等の背景を深く把握する観点から、バリデーションを含め、製造現場に立ち会うことを重視すべきである。

サイトQAは、モニタリングを通じて逸脱を発見した場合は、速やかに品質管理部門の統括役員及び製造管理者に報告を行い、製造管理者は、確実に逸脱管理が行われるよう、逸脱管理の開始の指示するとともに、逸脱管理の進捗管理を行うものとするべきである。

サイトQAのモニタリング業務については、明確な手順書を定め、品質管理部門の統括役員の責任の下、手順に従ったモニタリングが適正に行われることを確保することが求められる。

(3) 安定性モニタリングの実施を管理する仕組みの構築

安定性モニタリングが手順に従い適正に行われ、規格外や傾向外の試験結果が生じた場合には、適時に適切な逸脱管理が行われることを確保するため、品質管理部門の統括役員が主催する安定性モニタリング管理委員会（仮称）を設置し、安定性試験の実施計画の策定、安定性試験が適切に実施されているかどうかのモニタリング、試験結果の確認、継続的な傾向分析及び逸脱管理の実施の進捗管理等を行う仕組みを構築すべきである。

品質管理部門の統括役員は、規格外や傾向外の試験結果が生じた場合に、これを自ら把握できるよう、適切なレポーティングラインを設定し、必要な逸脱管理の実施を指示しなければならない。また、品質管理部門の統括役員は、試験検体の出納管理等により、安易な再試験等が行われないシステムを構築するとともに、安定性試験が適切に実施されているかどうかのモニタリングを行うために必要な人員を配置し、不適切であることが疑われる試験が行われている場合は、速やかに逸脱管理の実施を指示しなければならない。逸脱管理には、当然、製造販売業者との取決め等に基づく製造販売業者への報告を含み、製造販売業者としての長生堂製薬においては、総括製造販売責任者により、回収の可否の判断及び必要な場合は回収の実施の指示がなされなければならない。

加えて、上記第 3.2.(2)(b)のとおり、年次照査が形骸化していたことを踏まえ、年次照査は、QA において、安定性試験の結果が全て提出されたことを確認した上で行わなければならないものとし、試験結果の数値だけでなく、試験実施のプロセスの適切性を含めた照査を行わなければならないことを明確にすべきである。また、照査期間（1 年間）の安定性試験データのみではなく、それ以前の過去に生産したロットの安定性試験データとの比較を含めた傾向分析及び評価についても、年次照査として実施すべきである。

6. システム面の導入・強化、機器の整備

(1) ログが記録される製造機器・分析機器の導入・改修/MES、LIMS の導入

正確な製造記録が作成されていなかったことが、承認書又は手順書と製造実態の齟齬の発見及び改善を阻害していたことを踏まえ、使用に関するログが自動的に記録される製造機器の導入又は改修を進めるべきである。分析機器についても、サーバーと接続してログが自動記録されるようにするなど、データの改変や改竄のリスクを極力排除する仕組みとするべきである。

また、MES（製造実行システム）の有効活用に加え、新たに LIMS（品質管理システム）の導入を検討し、原材料等の数量管理、製造指図の発行管理、試験指図・承認の管理等をシステム上で管理し、製造及び試験に関する一連の作業の透明性を高めることにより、不適切な行為を防止するとともに、実効的なモニタリングを可能とすることを検討すべきである。

(2) 製造機器の定期的なメンテナンスの徹底

製造機器の定期的なメンテナンスが十分行われておらず、製造機器の不具合が頻発することや想定通りの動作の確保に困難があったこと（これらによる作業性の悪化を含む。）も、承認書・手順書と製造方法等の齟齬を生じさせた要因となっていた可能性がある。製造部門の担当役員の責任において、3 工場を通じた製造機器の定期的なメンテナンス及びキャリブレーションの方針及び計画を策定し、計画に基づくメンテナンス等の実施を徹底すべきである。

(3) 製造設備の改修等の実施

一部の製造設備（流動層造粒機やコーティング機等）について、季節的な温度や湿度等の変化により、一定の条件を確保した製造が困難となっていることが、特に、手順書等と異なる乾燥温度により乾燥工程が行われる製造実態（第 2.1.(3)(b)）を生じさせていた。通年して一定の条件の下で製造作業を行うことを可能とするため、これらの製造設備の改修等を実

施すべきである。

また、本社工場については、建屋を含む製造設備の老朽化により、作業効率の低下等を生じさせていることから、改修等を含め、適正な製造が行われるための見直しを検討すべきである。

7. 定期的な整合性点検の実施

上記第 2.1 の承認書・手順書と製造方法等に齟齬がある状態が継続していたことを踏まえ、承認書・手順書と製造実態の整合性について、少なくとも 1 年に 1 回以上、定期的な点検を実施すべきである。

整合性点検は、代表取締役社長、製造販売業者としての信頼性保証部門の担当役員、品質管理部門の統括役員、及び製造部門の担当役員の責任において実施し、点検の方法は、製造記録や、製造部門による自己点検結果の確認に留まらず、信頼性保証部門及び QA 部門（サイト QA を含む。）による製造作業の実地での確認及び製造担当者へのヒアリングを含めて行うべきである。

整合性点検の結果は、全責任役員に共有し、全責任役員の責任において、直ちに、逸脱管理を含めた必要な手続の実施を指示し、手続の進捗管理を行わなければならない。

8. 実効性のある内部通報制度の整備

長生堂製薬では、2016 年以降の整合性点検の実施に伴い、承認書・手順書と製造方法等の齟齬等の問題について、従業員から情報を得るため、「目安箱」を設置し、情報提供を促す取り組みを行っていたが、これが活用されることはなく、上記第 2 の法令違反等の発見には至らなかった。また、内部通報制度運用規程に基づく内部通報制度は存在するものの、過去、製造管理や品質管理に関する事項について内部通報が行われた実績はない。

今後、同様の問題を含む法令違反等が発生した場合に、従業員から情報が提供され、早期に問題を解決する体制の一環として、実効性のある内部通報制度を整備することも重要である。そのためには、従業員に対し、内部通報制度の存在に加え、内部通報に関する秘密が守られること、内部通報を行ったことにより不利益な取扱いが行われることはないこと等の内部通報制度の内容について周知徹底し、内部通報を行いやすい窓口の設置等を検討すべきである。