

Quality Culture

#### 4. 偽造/偽証の元凶

PMDAは無通行査察を一生懸命されているように感じています。なぜでしょうか？

熊本県の化血研での承認書との齟齬がありました。40年も前から承認書と異なる製造を行い、20年以上の製造記録の偽造、偽証がありました。改善命令を出しました。厚生労働省のHPより

##### 2. 違反事実

- ① 承認書の製造方法と整合させた虚偽の製造指図書及び製造記録等を作成し、厚生労働省等の査察に対して、組織的欺罔及び隠蔽を図ってきたこと。
- ② 厚生労働省が昨年9月1日に行ったワクチン等に関する報告命令に対して、適切な報告を行わなかったこと。及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構による立入調査において、虚偽の製造記録等を提出する等適切な対応を行わなかったこと。

これは当局からの報告で、化血研さんとしては異議もあるかと思います。また、齟齬は最初は齟齬の範疇でないことがだんだんと明確な齟齬に広がって行ったものだと思います。いわゆる“ゆでガエル”のような状況が起きていたのだと推測します。そしてだんだんと齟齬を隠すための隠蔽作業まで進んでいったのでしょうか。かつ齟齬を言える風土でなくなり、それを言うと人事上で処遇される人事権も違反を認めていた人が握っていたのかもしれませんが。

化血研さんは当初はさらに品質を良くしようと製造工程を改善されてこられたのだと思います。昔はそれが許されていました。ところがだんだん規制が厳しくなり、製造販売承認書に詳細な記載を軽微/一変で記載することになり、その改善にレギュレーション対応が必要になりました。つまり制度が変わったことで承認書との齟齬がより大きな問題となりました。血漿分画製剤などはその前にも大まかな製造方法が承認書に記載されていましたがそれがより詳細になりました。その制度への対応も十分でなかったこととなります。かつ、その軽微/一変の判断基準も曖昧(当局としては明確、企業としては曖昧)で、「この程度の変更は記載しなくてよいだろう」と企業が判断したことを、当局がそれは「一変事項」と判断する齟齬がある制度でした。

ここでは①偽造したこと、②偽証したことを取り上げています。

この偽造/偽証は社員が独断で行ったのでしょうか？ 少なくとも理事/部長レベルの指示があったと考えるのが妥当です。社訓には「偽造してよい/偽証してよい」とあるのでしょうか？

製造販売承認書と製造法が異なっていることは確かに問題ですが、  
平成 17 年 2 月 10 日 薬食審査第 0210001 号  
改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について  
この通知で記載になり、齟齬が生まれるきっかけになりました。

化血研さんの承認書との齟齬があったことより、全ての製造販売会社に承認書との齟齬がないか一斉点検の指示を出したところ、7 割の製造販売承認書に齟齬(誤記も含め)が見つかりました(心の声: 1~2割守れていないのは守らない方が悪いのですが、7 割に齟齬があるのは、ルールに問題があるようにも思います)。短期間での調査であり、実際に海外まで実査しての調査でなかったのでこの時見逃した齟齬があったと思います。実際、齟齬の会った会社には顛末書のフォーマットを提示して提出させています。その顛末書にはたぶん「今回のことは弊社の責任でした。~の対策を行い、二度と同じ間違いを行わないよう努めます」と記載があったかと思います。しかし、その後も承認書との齟齬はなくなりません。この齟齬が生じるのは、欧米と違うレギュレーションの変更ルールだからです。欧米にはない”軽微変更“があるからです。これは製販に製造方法の記載を軽微か一変かを明確にさせているのですが、後日の調査や審査で本来一部変更事項が軽微変更になっていた場合、その軽微変更届を取り消して、場合によっては製品回収もありうると案内されています。そして今、承認書との齟齬が調査で見つかるとう製品回収をさせています(基本は自主回収)。欧米と同じ 30 日ルールなどであれば、このような齟齬はほとんど出てきません。

しかし、私たちはルールを変えることはできませんので、いかに齟齬を失くすかの取り組みが重要になります。GMP 省令改正でも GMP に製造販売承認書との齟齬防止を加える方向で進んでいます。

このケースにより、いわゆる無通告査察に関する通知が出されました。つまり、査察に行くとの連絡をせずに突然製造所を訪問して、GMP の状況を確認することを目的としています。

それまでの査察は下記の概要でした。

- 1) 査察日を前もって調整する。
- 2) 査察する該当品目とロットを事前に決めておく。

当然、製造所は下記を行って待っていました。

- 1) 5S を行う。工場長が事前に見回り5S を指摘してさらに徹底する。
  - 2) 該当品目に関する記録(逸脱、OOS、苦情なども)を見直し不備がないかを確認する。
- これはセレモニーのような感じがします。そして当局もいくつかの指摘をする。これでは実態は分からないかもしれません。もちろん、いくら繕っても隠せないことはありますが、その場で査察

官がどれだけ、なぜなぜを繰り返すかにも左右されていました。

査察は訪問日を事前に決めておいても、品目とロットはその場でランダムに選択して記録を確認するのが基本です。40年間に亘る化血研の製造実態と承認書の相違や、20年以上も偽造・偽証を見つけられなかったのは当局の査察の方法にも課題があったこととなります。

第三者委員会報告にも内部監査のやり方について、「実地監査の対象となる実施部門や工程を事前に対象部門に知らせることなく、ランダムに実施したりするなどの工夫があれば、少なくとも承認書にない工程が実製造では存在することを発見できた可能性があり、この点、品質保証部門の監査の進め方にも問題がなかったとはいえない」。まさに、当局の監査においても求められていることでした。

無通告査察では、その反省もあって、突然行く、何を見るか知らせないが基本とされているのでしよう。

FDA では前から突然来ることが米国の製造所ではよくありました。現役の時、朝出社すると米国の製造所から FDA の訪問がありましたとのメールをよく受け取りました。FDA は中国企業の意図的なヘパリン類似物を混入させたことによる死亡者がでたことの対応をするために、中国に FDA の事務所を置きました。インドにも置いています。その目的は米国の製造所と同じように突然訪問して査察をするためです。日本も同じになり PMDA が突然訪問します。そうすると以下のことが重要になってきます。

- 1) 普段から5Sを実践している
- 2) PMDA の指摘事項(講習会や改善命令)を確認し、それが自製造所で出来ているかをチェックし、出来ていなければ実施またはいつ行うかを考えておく。PMDA から質問されて出来ていないときの回答も含めて準備する。
- 3) 無通告査察の SOP を作成してシュミレーションを行う。
  - ・簡潔に説明する
  - ・Yes/No の質問には Yes/No で返答する。
  - ・知らないことは知らないと言う。
  - ・無通告査察の SOP はタイトルは無通告とはせずに当局査察の SOP とし、その目的には「当局の査察がスムーズに行くように協力するため」と記載する。当局の査察官も仕事で行っているの、それに出来るだけ協力することは印象もよくなる。

査察で忘れてはいけないことは、疑義を持たれないことです。持たれると追加で査察されます。ある米国の製造所が Warning Letter を貰って FDA の査察官数人が数か月査察をしました。その指摘事項(483Form)を入手したことがあります。400ほどの指摘があり、クリティ

カルやメジャーがありました。その製造所は数百人の大手の会社のしっかりした製造所です。徹底的に査察をすれば多くの指摘事項が出てきます。

化血研さんにも当局がその後何度も査察に行かれたと思います。そして多くの指摘が出されたと思います。

もう一つとても大切なことが、そこで資料を偽造したり虚偽の報告をしないことです。それは犯罪行為になり、薬機法違反になります。

化血研さんのケースがあったのに、和歌山県の山本化学工業さんで中国産のアセトアミノフェンを使っていました。MF 違反、GMP 違反、製造販売承認書違反でした。量を確保するためにやってしまったのでしょうか。量を確保するためにいろいろな取り組みを行うことは当然です。しかし、絶対にやってはいけないことは法に違反することです。仮に上司が偽造/偽証を指示してもそれに従わないことです。従うとあなたも共犯者の犯罪になってしまいます。東京裁判で戦争責任が問題になりました。捕虜を上官の指示で殺害した罪を問われました。上官の命令に従わないと罰せられます。捕虜は国際ルールで保護が決まっています。上官の命令に従った兵士が死刑になったケースもあります。つまり、いくら上官の命令であっても法に違反することはしてはいけないのです。した本人も責任を取られます。この考え方に基づいて GMP においても行動が求められています。結局、会社をダメにしてしまいます。

人間の心は弱いです。違反する元凶の一つはこの弱い心です。人は弱いために魔が差すことがあります。GMP は性悪説でシステムを構築します。魔が差してもできないようになっていると人を守ります。

愛知県保健医療局生活衛生部医薬安全課 監視グループ2019年8月8日(木)

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等 に関する法律違反業者に対する行政処分について

### 3 処分内容

(1) 第二種医薬品製造販売業(本社営業所)

ア 2019 年8月8日(木)から9月8日(日)まで 32 日間の業務停止命令

イ 医薬品製造販売業務の改善命令

(2) 医薬品製造業(富貴工場)

ア 2019 年8月8日(木)から9月 10 日(火)まで 34 日間の業務停止命令

イ 医薬品製造業務の改善命令

が愛知県の松浦薬業さんに出されました。

### 5 違反発見の経緯

2019年2月14日に医薬安全課宛てに匿名の通報があり、3月14日及び18日に本県の薬事監視員が富貴工場へ立入調査を実施し、製造管理の不備を発見した。その後、製造管理に係る改善と出荷済み製品についての検証等の指導を行う中で、7月25日に、医薬品117品目において厚生労働大臣等が承認した内容と異なる製造があったこと、また、発覚しないように製造に関する記録を偽造し、薬事監視員に対して虚偽の答弁を行っていた事実を確認した。

問題は「発覚しないように製造に関する記録を偽造し、薬事監視員に対して虚偽の答弁を行っていた」ことです。

松浦薬業の経営理念(松浦薬業さんのHPより)

「謙虚で、誠実であること。

松浦薬業の社員は、どのような時でも、

まじめに、正直に、おごらず素直な態度で、

真心を持って接することを旨とします」

多くお会社がコンプライアンス違反をしています。その時、その会社のコンプライアンス方針を見ると、全ての会社が立派なことを掲げています。まさに社長含めて、そのコンプライアンス方針が“絵にかいた餅”になっていたのです。

もう一つの元凶は法遵守よりも売上 & 利益が優先されていることです。結局それを優先した結果、大きな問題を起こしてしまうのです。

それを防ぐためには下記が必須です。

- 1) 経営トップが経営理念やコンプライアンス方針を言い続ける
- 2) 経営理念とコンプライアンス方針に基づいたマネジメントの実践と評価を行う
- 3) 一人ひとり(社長も含め)が経営理念を優先する

上司のからの命令と経営理念はどちらが優先するかというと、経営理念です。これを決して妥協しないことです。

最近、山口県の協和発酵バイオさんでFDA査察でのWarning Letterを受け、その後に不備が明確になり、製造業の停止処分を受けています。

医薬品製造業者に対する行政処分について

## 2 処分の内容

(1) 医薬品製造業の業務について、令和元年12月25日から令和2年1月11日まで18日間の業務停止命令

(2) 医薬品製造業の業務改善命令

ア 下記3「原因となる事実」の違反行為の改善を行うこと。

イ 次の事項を含め組織体制を見直すこと。

- (ア) 今回の行政処分の原因となった違反行為について、経営層を含めた各責任者の責任を明確にすること。
- (イ) 医薬品製造管理者が法及び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。)に基づく管理を適切に行える体制とすること。
- (ウ) 製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を適切に置き、適正に管理を行わせること。
- (エ) 製造管理及び品質管理に係る業務に従事する職員に対し、継続的に必要な教育訓練を行い、法及び GMP 省令を遵守させること。

それを受けて外部調査委員会の報告がだされています。

SOP 逸脱の製造実態が約 2,300 件 協和発酵バイオの GMP 違反で外部調委が報告書公表、「経営陣の問題に帰着する」<https://ptjjiho.jp/article/139002>

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としている。そしてこうした意識の中で、コストダウンや生産性向上、品質向上のために継続的に工程の改善が行われたものの、SOP が改訂されずに製造実態が SOP から逸脱するようになったと推測している。また SOP 変更を担当していた係長が多忙のため、SOP 変更まで手が回らなかった可能性もあり、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とも指摘している。

⇒生産優先が GMP より優先されてしまったのです。

#### ●品質保証部、事業所長も一部実態を把握

製造部の係長以上の一部、品質保証部関係者の一部、山口事業所長らは、SOP から逸脱した製造が行われている実態を一部把握していたが、改善は行われなかったという。

品質保証部関係者は「人員がひっ迫しており、日々生じる逸脱や顧客からの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、逸脱是正にあたるべきリソースの不足について述べている。また事業所長についても、SOP から逸脱した製造が行われている旨の記載がある資料を共有するなど一部実態を把握していたものの「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」とし、「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。

3つ目の元凶は“慣性の法則”です。

違反を発見した時にそれを是正する勇気がないことです。第三者委員会報告の総評にも、「先人達が始めた不整合や隠ぺいを当局に報告する勇気もなく、それらを改善する方策も見つからず、先人達の違法行為に呪縛されて、自らも違法行為を行うという悪循環に陥っていた」と記載されています。特に責任者の責任が重大です。自分の任期は数年。そこをしのげば退職だから、あるいは異動だから、ここは問題を起こさずにそーっとしておけばと。あるいは、なんとかなるとの驕りもあったのかもしれませんが。結果論ですがどちらにせよ、この重大性を正しく判断する力が責任者になかったのか、勇気がなかったのです。

私たちは他社の失敗事例から学ぶ必要があります。化血研さんの事例がったのに、その後、和歌山県の山本化学工業さん、愛知県の松浦薬業さん、山口県の協和発酵バイオさんと続いています。責任者は言い分けされていますが、この重大性を正しく判断する力、問題を勇気をもって解決する力がなかったのです。

ものを造っていると必ずトラブルや品質問題が起きます。起きたときにどう対処するかが QA の腕の見せ所です。起きた問題以上に問題を大きくしないことです。大きくするとは偽造、偽証することです。

自分のミスを報告することは勇気がいります。現場では自分の意図しないミスを報告してくれたら、上司は「ありがとう。よく言ってくれましたね。一緒に対策をかんがえましょう」と言わないなら、それは上司失格です。怒るような上司は即、生産現場から異動させたいくらいです。

意図しないミスが報告できる風土とマネイジメントがあるかどうか問われます。それはトップを含めたマネイジメントの課題です。

それをやはり、現場は SOP を優先して、SOP を尊重する意識と守ることが必須であるとの考えと行動が求められます。

まとめると違反する元凶は下記になります。

- 1) 人の心は弱いため魔が差すことがある (GMP は違反できない仕組み)
- 2) 販売/利益が GMP/品質保証より優先している (トップの考えが反映)
- 3) 遵法精神が欠如している (トップが遵法を言いながら実際は軽視)
- 4) 慣性の法則「違反を是正する勇気がない」が働く (違反を厳罰する評価体制)
- 5) 違反を行える仕組み/違反が発見できない仕組みである (GMP の考え/仕組み不十分)
- 6) 制度自体に問題がある (守られないルールになっている)

違反に関しては経営トップの考えが一番大きいな影響を与えます。「魚は頭が腐ると全体が腐る」ことになります。だからと言って、違反することを現場で行ったら、「あなたも犯罪者、

共犯者ですよ」の言葉を自分の言葉としてしっかりと身につけることになります。

私たちは「経営理念を優先」します。それは現場での SOP 尊重になります。SOP が間違っているなら提案して修正提案することです。ベテランが「それは SOP がまちがっているから、こうしたらよい」と言うベテランが時たまいますが、論外です。あなたは全てを知っているのですか？ SOP はこれまでの叡智が盛り込まれたものですよ。

最後に「貞観政要のリーダー学」 守屋 洋著より

太宗(唐の二代目名君)が貞観六年、側近の者に語った。

あの孔子が、『国が危難に陥って滅びそうだというのに、だれも救おうとしない。これでは、なんのための重臣なのか』と語っている。

まことに臣下たる者は、君臣の義として、君主に過ちがあれば、これを正さなければならない。わたしはかつて書を繙(ひもと)いたとき、夏の桀王が直言の士、関竜逢を殺し、漢の景帝が忠臣の晁錯を誅殺したくだけると、いつも読みかけの書を閉じて、しばし嘆息したものだ。どうかそちらは、おのれの信ずるところをばからず直言し、政治の誤りを正してほしい。わたしの意向に逆らったからといって、みだりに罰しないことを、あらためて申し渡しておく。

ところで、近ごろ、朝廷で政務を決裁するとき、法令違反に気づくことがある。この程度のごとは小事だとして、あえて見逃しているのであろうが、およそ天下の大事はすべてこのような小事に起因しているのである。小事だからといって捨ておけば、大事が起こったときには、もはや手のつけようがない。国家が傾くのも、すべてこれが原因である。隋の煬帝は暴虐の限りを尽くしたあげく、匹犬の手にかかって殺されたが、それを聞いても嘆き悲しんだ者はいなかったという。

どうかそちらは、わたしに煬帝の二の舞いをさせないでほしい。わたしもまた、そちらに忠なるが故に誅殺された関竜逢や晁錯の二の舞いはさせないつもりである。こうして君臣ともに終りをよくするなら、なんと素晴らしいことではないか。

多くの製造所がこのようなトップの下で働ける職場であることを願います。そして自らも違反は絶対にしないとの思いを強く持つことです。

以上