

2015年11月25日

一般財団法人化学及血清療法研究所 御中

調 査 結 果 報 告 書

一般財団法人化学及血清療法研究所第三者委員会

委 員 長 吉 戒 修一

副委員長 木下 統晴

委 員 清原 孝雄

委 員 後藤 智己

委 員 小室 勝利

委 員 葉玉 匡美

目次

第1	本第三者委員会の設置の経緯、構成及び目的	6
1	本第三者委員会の設置の経緯	6
2	本委員会の構成	6
3	本委員会の目的	7
第2	本委員会の調査の方法及び審議の状況等	8
1	調査の方法	8
2	審議の状況	8
3	不整合の定義	8
第3	調査結果	9
1	化血研の沿革等	9
(1)	化血研の沿革	9
(2)	化血研の主要事業及び売上高の推移	9
(3)	薬害エイズ事件との関係	10
2	血漿分画製剤について国に承認された方法と異なる方法で製造されていた問題につ いての概要	11
(1)	薬機法の規制	11
ア	製造販売業許可	11
イ	製造業許可	12
ウ	製造販売承認	12
エ	承認事項の一変	14
オ	まとめ	15
(2)	化血研における PMDA の立入調査とその後の出荷停止に至る経緯	16
3	血漿分画部門における不整合	18
(1)	はじめに	18
(2)	化血研における血漿分画部門の組織体制等	19
ア	血液製剤プロジェクトチーム時代（1975 年～1987 年）	19
イ	第三製造部時代①（1987 年～1997 年）	20
ウ	第三製造部時代②（1997 年～2014 年）	20
エ	分画事業部門製造部時代（2014 年～）	21
(3)	重大な不整合の発生経緯	21
ア	1970 年代	21
イ	1980 年代から 1990 年代前半まで	21
ウ	1990 年代後半以降	24
エ	1997 年頃以降における隠ぺいと不整合	24

4	不整合の隠ぺい	26
(1)	当局等による調査（査察）に対する隠ぺいの決定の経緯	26
(2)	当局等による調査（査察）に対する隠ぺい方法	27
(3)	化血研における自己点検や内部監査の機能不全	28
(4)	不整合の解消に向けた活動の機能不全	29
ア	工程改善プロジェクト（1995年11月）	29
イ	品質向上プロジェクトチーム（1996年2月）	30
ウ	常勤理事会・第三製造部会議（1996年9月）	30
エ	製薬協による「医薬品製造販売承認書」内容確認調査（2013年11月）	30
5	不整合等に対する経営層の認識・対応	32
(1)	主な血漿分画部門出身理事等の認識	32
(2)	主な非血漿分画部門出身理事の認識	33
(3)	不整合解消に関する理事及び理事会の機能不全	33
6	化血研の品質管理におけるコンプライアンス体制等を巡る事実関係	35
(1)	薬機法で求められる主な信頼性保証体制（GQP、GMPに基づく体制）	35
ア	GQP	35
(ア)	品質保証部門及び品質保証責任者	35
(イ)	品質標準書及び品質管理業務手順書	35
(ウ)	適正な製造管理及び品質管理の確保	36
(エ)	品質等に関する情報及び品質不良等の処理	36
イ	GMP	36
(ア)	品質部門の製造部門からの独立性	37
(イ)	品質管理基準書及び手順書の作成	37
(ウ)	逸脱管理	37
(2)	化血研の信頼性保証体制	37
(3)	品質管理部門による検査	38
ア	原料の受入検査	38
イ	製造工程でのサンプル試験検査	39
(4)	化血研における逸脱管理	39
ア	化血研における逸脱管理	39
イ	不整合との関係	40
(5)	品質保証部門による内部監査	40
ア	内部監査の概要	40
イ	内部監査の限界	41
ウ	化血研の内部監査の問題点	41
(ア)	内部監査員の力量	41

(イ) 血漿分画製造部門出身の品質保証部門長による不整合の看過	42
7 本件不整合等の総括及び原因分析	43
(1) 総括	43
(2) 原因分析	46
ア 遵法意識、規範意識の著しい欠如	47
(ア) 血漿分画部門におけるコンプライアンス体制の欠如	47
(イ) 経営層をはじめとする化血研全体の遵法意識、規範意識の欠如	47
(ウ) 薬害エイズ事件の被告としての反省の著しい欠如	47
イ 不整合及び長期にわたる隠ぺいを可能にした化血研の組織管理体制	48
(ア) 製造部長が一変承認申請の決裁権者を兼務	48
(イ) 血漿分画部門の閉鎖性と部門内における情報共有の欠如	48
(ウ) 血漿分画製造部門内の縦割り体制	49
(エ) 経営体制と行き過ぎたトップダウン	50
(オ) 品質保証部門の機能不全	50
(カ) 薬事部門の機能不全	51
8 化血研が製造するワクチン製剤におけるコンプライアンス体制等を巡る事実関係	52
(1) 不整合	52
(2) ワクチン製剤等における厚生労働省からの出荷自粛要請	52
ア 概要	52
イ 経緯	52
ウ 検討	55
(3) インフルエンザワクチンの無菌試験の逸脱の未報告	56
ア 概要及び経緯	56
イ 検討	57
(4) 念書対応の未実施	59
9 安全性について	60
(1) 血漿分画製剤の安全性	60
(2) ワクチン製剤の安全性	62
第4 再発防止策の評価及び提言	63
1 検討対象等	63
2 第三者委員会からの提言	63
(1) 企業倫理の確立	63
(2) 適切なガバナンス体制の確立	63
(3) 会議体等の実効的運用	64
3 本件計画等に対する評価及び提言	64
(1) 遵法精神の徹底	64

ア	コンプライアンス違反行為に対する厳正処分の徹底	64
イ	コンプライアンス教育	65
(2)	経営体制・ガバナンス体制の改革	66
ア	理事及び監事への外部人材登用	66
イ	理事・監事人事等の透明化	67
ウ	評議員会の監視機能の強化	67
エ	人事ローテーションの改善	68
オ	風通しの良い職場環境	69
(3)	品質システムの構築	69
ア	総論	69
イ	所内 PQS プロジェクト	70
ウ	外部コンサルティング会社等の外部機関を利用した再発防止策	70
エ	PQS 体制再構築	72
オ	内部業務監査体制整備	72
カ	会議体の改革	73
キ	信頼性保証体制の改善	75
ク	製造体制の改善	77
ケ	PQS 及び GMP 教育	78
(4)	品質システム改革の展開	79
ア	品質保証部関係	79
イ	品質管理部関係	80
ウ	薬事部関係	81
(5)	本件計画等の実施担保	81
第 5	総評	82

調査結果報告書

第1 本第三者委員会の設置の経緯、構成及び目的

1 本第三者委員会の設置の経緯

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）は、平成 27 年 5 月 28 日及び同月 29 日、一般財団法人化学及血清療法研究所（以下「化血研」という。）に対し、立入調査を行い、その結果、化血研が製造販売する国内献血由来の血液製剤のすべ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。このような不正行為が判明した事態を受け、厚生労働省は、同年 6 月 5 日、化血研に対し、化血研が製造販売する血漿分画製剤のうち 12 製品 26 品目について出荷を差し止めるとともに、速やかに承認内容の一部変更申請等必要な対応を行うよう指導を行った^{1 2}。

本第三者委員会（以下「本委員会」という。）は、化血研からの依頼に基づき、化血研が製造する血漿分画製剤について、上記の不正行為を行うに至った経緯、動機、その他これらを巡る事実関係並びに化血研が製造するワクチン製剤及び化血研の品質管理におけるコンプライアンス体制等を巡る事実関係等の調査を実施してその結果を取りまとめるとともに、その結果に基づく再発防止策の提言を行うために設置されたものである。

2 本委員会の構成

本委員会は、次に掲げる 6 名の外部委員により構成された。

委員長 吉戒 修一（弁護士、元東京高等裁判所長官）

副委員長 木下 統晴（株式会社シーエムプラス顧問、元明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）信頼性保証センター長）

委員 清原 孝雄（NPO-QA センター顧問、前 PMDA 専門委員、薬学博士、薬剤師）

委員 後藤 智己（社会福祉法人 はばたき福祉事業団 理事）

委員 小室 勝利（医療法人社団幹人会施設長、元国立感染症研究所血液安全性研究部長）

委員 葉玉 匡美（弁護士、元東京地方検察庁特別捜査部検事）

¹ 平成 27 年 6 月 5 日「一般財団法人化学及血清療法研究所において製造販売される血液製剤について」（厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課、同局血液対策課）

² 出荷停止製品のうち、代替製品がない、又は代替製品に切り替えると患者の生命に影響を及ぼす一部の品目については、医療現場での使用に影響が出ないよう、現在の正確な製造工程、製造記録等により安全性を確認した上で、一部変更承認等必要な対応がとられる前であっても例外的に出荷が認められている。

本委員会においては、上記委員の活動を補佐するため、以下 13 名の調査担当者（元検事を含む。）が選任された。

森川 久範 （弁護士）
高野大滋郎 （弁護士）
波多江 崇 （弁護士）
上崎 貴史 （弁護士）
梶 原 圭 （弁護士）
二階堂郁美 （弁護士）
北島 隆次 （弁護士）
田中 一哉 （弁護士）
内野 寛信 （弁護士）
小里 佳嵩 （弁護士）
鬼澤 秀昌 （弁護士）
中村 恵太 （弁護士）
山口 貴臣 （弁護士）

委員及び調査担当者は、葉玉匡美が、過去に一度、化血研からコンプライアンス研修の講師として謝金を受けたことを除けば、化血研から直接報酬を得て行う業務を行ったことはなく、また、葉玉匡美が担当した上記研修も一回的なもので化血研の業務に直接関連するものではなかった。したがって、委員及び調査担当者は、いずれも化血研と利害関係を有するとは認められない。

3 本委員会の目的

本委員会の目的は、化血研が製造する血漿分画製剤について、前述の不正行為を巡る事実関係並びに化血研が製造するワクチン製剤及び化血研の品質管理におけるコンプライアンス体制等を巡る事実関係等の調査と同結果に基づく再発防止策の提言を行うことである。本委員会が、化血研より委嘱された諮問事項は、以下のとおりである。

- ① 化血研が製造する血漿分画製剤について国に承認された方法と異なる方法で製造していた問題等について、当該違反行為等の不正を行うに至った経緯、動機、その他当該違反行為等を巡る事実関係の調査
- ② 化血研が製造するワクチン製剤及び化血研の品質管理におけるコンプライアンス体制等を巡る事実関係
- ③ 本調査の結果に基づく再発防止策等の提言

調査結果報告書

第2 本委員会の調査の方法及び審議の状況等

1 調査の方法

本委員会においては、化血研、化血研の役職員及び本件に関し別途化血研から専門的な調査を受託している外部コンサルティング会社等から資料の提供を受けるとともに、本報告書作成時までに関係者延べ83名へのヒアリングを実施したほか、化血研の全役職員（アルバイトなどを含む。）を対象に本委員会への化血研を介さない形での情報提供を要請し、当該情報提供に基づく追加調査等を行った。

【調査した資料及び関係者の概要】

関係者に対するヒアリング 合計延べ83名（その他外部コンサルティング会社等への聞き取り調査等を除く。）

検討した資料 本委員会の要請により化血研から提供を受けた資料
ヒアリング対象者から提供を受けた資料
外部コンサルティング会社等から提供を受けた資料
その他本委員会で独自に収集した資料

2 審議の状況

本委員会は、平成27年9月9日に第1回目を開催した後、同年11月11日までの間に合計6回開催された。

本委員会では、資料やヒアリングの内容を踏まえて各開催日において更に調査すべき事項を確認するとともに、外部コンサルティング会社等から提供を受けた資料、化血研の役職員から提供を受けた資料その他第三者委員会で独自に収集した資料等により明らかになった事項についても調査を拡大し、調査対象事実の認定に十分な資料を収集した時点で、事実認定を行った。

3 不整合の定義

化血研における前述の不正行為の問題について検討するに当たり、重要な概念である不整合の定義を以下のとおりとする。

不整合：承認書記載の製造方法と、製品標準書、製造指図書等（以下「GMP文書」という。）記載の製造方法に不一致はないが、これらと実製造の方法とが異なるもの

第3 調査結果

※以下、年月日の記載は西暦による。ただし、通達等の名称には和暦を用いる。

1 化血研の沿革等

(1) 化血研の沿革³

化血研は、1945年12月、熊本医科大学教授太田原豊一博士の首唱により、戦前熊本医科大学に、ワクチン、抗血清、診断抗原等の製造・供与を目的に設置されていた実験医学研究所を母体として、熊本市米屋町にて設立された。1950年に動物用医薬品の製造を開始して、1953年には血液センターを開設して九州各地で血液銀行を運営し、救急医療に貢献した⁴。1966年には血漿分画製剤の製造を開始し、1980年、静注用人免疫グロブリン製剤である「ベニロン」を発売した。1988年には純国産技術で製造された遺伝子組換え医薬品第1号となる遺伝子組換えB型肝炎ワクチン「ビームゲン」の製造を開始した。その後、2010年4月に公益法人制度改革に伴い一般財団法人に移行し、現在に至っている。

(2) 化血研の主要事業及び売上高の推移

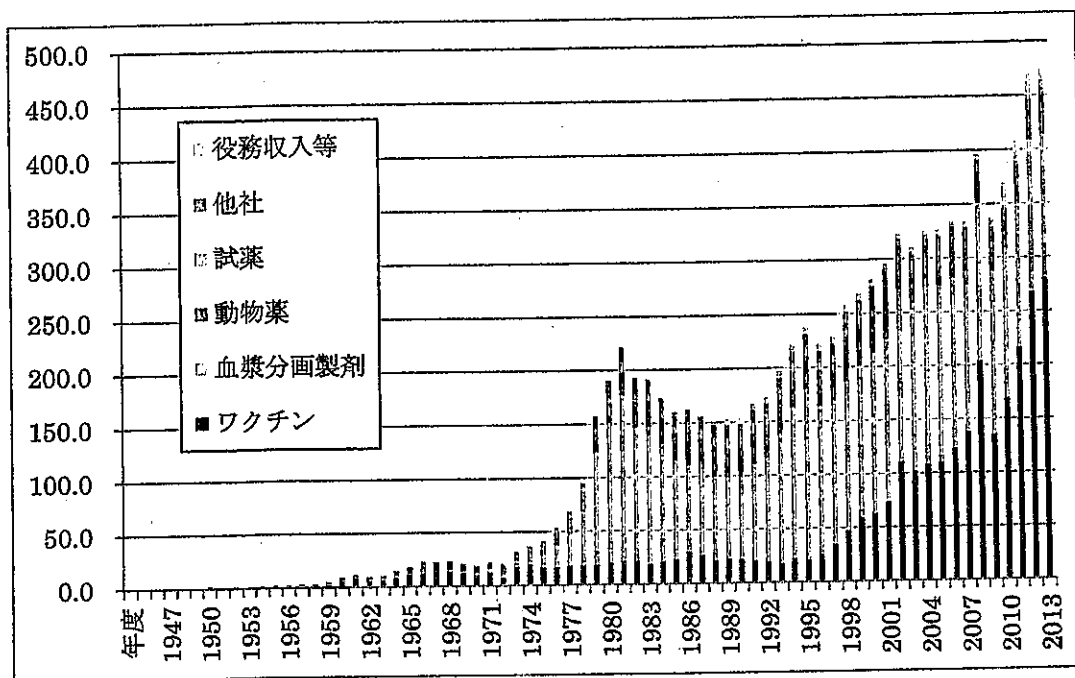
化血研では、創業以来のワクチン製剤に加え、血漿分画製剤及び動物薬を主要事業としている。

設立以来の化血研の部門別売上高は、以下のグラフのとおりである。また、ワクチン製剤と血漿分画製剤が売上に占める割合は、別紙1（部門別売上割合推移）のとおりとなる。

別紙1（部門別売上割合推移）によれば、設立当初から1970年代中頃までは、ワクチン製剤の売上げがほぼ全体の50%以上を占めていたが、1977年には血漿分画製剤の売上げがワクチン製剤の売上げより多くなり、その傾向は2008年まで続き、その間血漿分画製剤の化血研全体に占める売上比率はほぼ50.0%を超えており、多い時期は、70.0%を占めていた（1982年）。その後、2009年にワクチン製剤の売上げが血漿分画製剤の売上げを再度逆転し、2014年ではワクチン製剤の売上げが全体の59.1%、血漿分画製剤の売上げが全体の28.1%となっている。

³ 化血研 web サイトの情報に基づく。

⁴ 血液センターは、1967年に業務を停止している。



(3) 薬害エイズ事件との関係

主に 1980 年代に非加熱の血液凝固因子製剤を使用したことにより、使用者から多数の HIV 感染者及びエイズ患者が生じたいわゆる薬害エイズ事件において、化血研は、同製剤の製造販売者として、1989 年 5 月に大阪地方裁判所で、同年 10 月に東京地方裁判所で民事訴訟を提訴された。その後、この事件は、1996 年 3 月に和解が成立している。

2 血漿分画製剤について国に承認された方法と異なる方法で製造されていた問題についての概要

(1) 薬機法の規制

我が国における医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保等については、「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。なお、必要に応じて改正前の名称である「薬事法」の表記を併用する。）で規制されている。

ア 製造販売業許可

医薬品⁵を製造販売するためには、厚生労働大臣の医薬品製造販売業許可を受けなければならない（薬機法 12 条 1 項）⁶。製造販売業者は、製造販売後の医薬品に対して最終的な責任を負う業者であり、製造所において適正な品質管理の下で製品が製造されているかを管理監督すること、製造販売後の製品について安全管理を行うことが求められている。

製造販売業許可を受けるには、以下の要件を満たす必要がある。

- ① 品質管理の方法が、「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」⁷（以下「GQP 省令」という。）に適合していること（薬機法 12 条の 2 第 1 項）
- ② 製造販売後安全管理の方法が、「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」⁸（以下「GVP 省令」という。）に適合していること（薬機法 12 条の 2 第 2 項）
- ③ 申請者の適格性（過去 3 年間に許可を取り消されたことがないことなど）（薬機法 12 条の 2 第 3 項）
- ④ 医薬品等総括製造販売責任者の設置（薬機法 17 条 1 項）
- ⑤ 安全管理責任者の設置（GVP 省令 4 条 2 項）

⁵ 「医薬品」とは次に掲げる物をいう（薬機法 2 条 1 項）。

- ① 日本薬局方に収められている物
- ② 人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、機械器具等（機械器具、歯科材料、医療用品、衛生用品並びにプログラム（電子計算機に対する指令であって、一の結果を得ることができるように組み合わせられたものをいう。以下同じ。）及びこれを記録した記録媒体をいう。以下同じ。）でないもの（医薬部外品及び再生医療等製品を除く。）
- ③ 人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であって、機械器具等でないもの（医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品を除く。）

⁶ 医薬品等の種類に応じて許可の種類が分かれており、薬機法 49 条 1 項に規定する厚生労働大臣の指定する医薬品（処方せん医薬品）については、第一種医薬品製造販売業許可が必要となる。

⁷ 平成 16 年 9 月 22 日厚生労働省令第 136 号

⁸ 平成 16 年 9 月 22 日厚生労働省令第 135 号

⑥ 品質保証責任者の設置（GQP 省令 4 条 3 項）

前述①の GQP 省令により求められる事項の概要は、品質保証部門の設置、品質保証責任者の設置、製造販売する品目ごとの品質標準書の作成、手順書（市場への出荷の管理、適正な製造管理及び品質管理の確保、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、教育訓練、医薬品の貯蔵等の管理、文書及び記録の管理、他部門等との連携等）の作成等である。

イ 製造業許可

業として医薬品を製造するためには、製造所ごとに、厚生労働大臣の医薬品の製造業許可を受けなければならない（薬機法 13 条 1 項、2 項）。

製造業許可を受けるには、以下の要件を満たす必要がある。

- ① 製造所の構造設備が、厚生労働省令で定める基準（薬局等構造設備規則⁹）に適合していること（薬機法 13 条 4 項 1 号）
- ② 申請者の適格性（過去 3 年間に許可を取り消されたことがないことなど）（薬機法 13 条 4 項 2 号）
- ③ 製造所ごとの製造管理者の設置（薬機法 17 条 3 項）

ウ 製造販売承認

医薬品の製造販売をしようとする者は、原則として¹⁰、取り扱う品目ごとに厚生労働大臣¹¹の承認を受けなければならない（薬機法 14 条 1 項）。

製造販売承認を受けるには、以下の要件を満たす必要がある（薬機法 14 条 2 項）。

- ① 申請者が、申請した品目の種類に応じた製造販売業許可を受けていること
- ② 申請品目の製品を製造する製造所が、製造業許可を受けていること
- ③ 申請に係る医薬品の名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果、副作用その他の品

⁹ 昭和 36 年 2 月 1 日厚生省令第 2 号

¹⁰ 承認を要しない品目は、平成 6 年 3 月 28 日厚生労働省告示第 104 号（薬事法 14 条 1 項の規定に基づき製造販売の承認を要しないものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等）により、厚生労働大臣が指定している。

¹¹ ただし、昭和 45 年 10 月 19 日厚生労働省告示第 366 号に定められた承認基準の範囲内である医薬品については、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施行令 80 条の規定により、その承認権限が都道府県知事に委任されている。

質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、その物が次の（a）から（c）のいずれにも該当しないこと

（a）その申請に係る効能、効果を有すると認められないとき

（b）その効能、効果に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品として使用価値がないと認められるとき

（c）医薬品として不適当なものとして厚生労働省令に定める場合に該当するとき

- ④ 申請に係る医薬品が「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施行令」（以下「薬機法施行令」という。）20条1項に定めるもの¹²であるときは、その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、「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」¹³（以下「GMP省令」という。）で定める基準に適合していると認められること

上記④の GMP 省令により求められる事項には、以下の事項が含まれる。

- ① 製造部門から独立した品質管理部門を設置すること
- ② いわゆる GMP 文書（製造する品目ごとの製品標準書（製造手順の記載を含む。）、製造所ごとの衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書、各種手順書（製造所からの出荷の管理、バリデーション、変更管理、逸脱管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、教育訓練、文書及び記録の管理等）等）を作成すること
- ③ 製造部門に、製品標準書や各種手順書に基づき製造指図書を作成させ、その製造指図書に基づき製品を製造させること

なお、現行の GMP 省令により求められる上記事項は、作成すべき各種手順書の種類が増加していること以外は、昭和 55 年公布の GMP 省令以来、変わるところはない¹⁴。

¹² 次に掲げる医薬品以外の医薬品とされている。

- ① 専らねずみ、はえ、蚊、のみその他これらに類する生物の防除のために使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることがないもの
- ② 専ら殺菌又は消毒に使用されることが目的とされている医薬品のうち、人又は動物の身体に直接使用されることがないもの
- ③ 専ら前二号に掲げる医薬品の製造の用に供されることが目的とされている原薬たる医薬品
- ④ 生薬を粉末にし、又は刻む工程のみを行う製造所において製造される医薬品
- ⑤ 薬局製造販売医薬品
- ⑥ 医療又は獣医療の用に供するガス類のうち、厚生労働大臣が指定するもの
- ⑦ 前各号に掲げるもののほか、日本薬局方に収められている物のうち、人体に対する作用が緩和なものとして厚生労働大臣が指定するもの
- ⑧ 専ら動物のために使用されることが目的とされているカルシウム剤のうち、石灰岩又は貝殻その他のカルシウム化合物を物理的に粉碎選別して製造されるもの

¹³ 平成 16 年 12 月 24 日厚生労働省令第 179 号

¹⁴ 医薬品の製造管理及び品質管理規則（昭和 55 年 8 月 16 日厚生省令第 31 号）、医薬品の製造管理及び品質管理規則（平成 6 年 1 月 27 日厚生省令第 3 号）、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則（平

これに関連して、製造販売承認を受けようとする者は、原則として、その品目に係る製造設備や製造管理手法が GMP 省令に定める基準に適合し、適切な品質のものが製造される体制であるかについて、製造所ごとに、厚生労働省又は PMDA による調査（GMP 適合性調査）を受けなければならない（薬機法 14 条 6 項、同法 14 条の 2 第 1 項及び 2 項）。GMP 適合性調査は、新たに承認を受けるときだけでなく、承認された事項の一部変更に係る承認を受けようとするときのほか、承認取得後 5 年ごとに調査を受けなければならない（薬機法 14 条 6 項、同法 80 条 1 項、薬機法施行令 21 条）。

また、厚生労働大臣、都道府県知事又は PMDA は、医薬品等の製造販売業者等における GMP 省令の遵守状況を確認するための立入検査等の調査権限を有しており（薬機法 69 条 1 項、同法 69 条の 2 第 1 項及び 2 項）、PMDA は、同権限に基づき、GMP 調査要領¹⁵に則り、通常調査（定期的な調査）及び特別調査を実施し、医薬品等の製造販売業者等の GMP 省令遵守状況を監視指導している。この調査において虚偽の報告や質問に対する虚偽の答弁を行った者は 50 万円以下の罰金に処せられる（薬機法 87 条 13 号）。この罰則は両罰規定であり、この行為者を使用する法人も罰せられ、法人についても 50 万円以下の罰金刑が科される（薬機法 90 条 2 号）。なお、1960 年制定時より、薬事法 69 条に基づく当局の立入検査に対する虚偽報告、虚偽答弁は刑事罰の対象とされている。

エ 承認事項の一変

医薬品の製造販売の承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするときは、その変更が厚生労働省令（「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施行規則」。以下「薬機法施行規則」という。）で定める軽微な変更であるときを除き¹⁶、その変更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 9 項。以下、このような一部変更を「一変」という。）¹⁷。なお、軽微な変更については、変更後 30 日以内の厚生労働大臣への軽微変更届出の提出でよいこととされている（薬機法 14 条 10 項、薬機法施行規則 48 条）¹⁸。

成 11 年 3 月 12 日厚生省令第 16 号)

¹⁵ 「GMP 調査要領の制定について」（平成 24 年 2 月 16 日薬食監 0216 第 7 号）

¹⁶ 薬機法施行規則 47 条は、次の各号に掲げる変更以外のものを軽微な変更としている。

- ① 当該品目の本質、特性及び安全性に影響を与える製造方法等の変更
- ② 規格及び試験方法に掲げる事項の削除及び規格の変更
- ③ 病原因子の不活化又は除去方法に関する変更
- ④ 用法若しくは用量又は効能若しくは効果に関する追加、変更又は削除
- ⑤ 前各号に掲げる変更のほか、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれのあるもの

¹⁷ 承認事項の一変について所轄大臣の承認が必要であることは、過去の薬事法においても同様である。

¹⁸ 軽微変更について所轄大臣へ届出を行うという条項が追加されたのは、平成 17 年 4 月 1 日施行の薬事法改正の際である。

承認事項の一変につき厚生労働大臣の承認を受けないまま、承認事項と整合しない製造手順等により製造した医薬品を販売等することはできない（薬機法 55 条 2 項、同条 1 項）。

本項に違反、すなわち、厚生労働大臣の承認を受けずに承認事項を一変して製造した医薬品を販売等した者は、3 年以下の懲役若しくは 300 万円以下の罰金に処せられ、又はこれを併科される（薬機法 84 条 3 号）。また、この罰則は両罰規定であり、この行為者を使用する法人も罰せられ、法人については 1 億円以下の罰金刑が科される（薬機法 90 条）。

なお、一変承認を要しない軽微変更については、変更後 30 日以内の厚生労働大臣への軽微変更届出の提出でよいこととされているが（薬機法 14 条 10 項、薬機法施行規則 48 条）、この軽微変更届出の制度は、平成 14 年 7 月 31 日法律第 96 号による薬事法改正により導入されたものである（2005 年 4 月 1 日施行）。同改正まで、承認申請書の製造方法欄には全工程についての詳細な記載が求められているわけではなかったが¹⁹、同改正により製造専用の原薬について承認を要さないこととされたことに伴い、それまで原薬の承認事項とされてきた原薬の性状、製造方法、規格及び試験方法等の品質に関する事項についても製剤の承認書記載事項とされ、これを受けて発出された「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」（平成 17 年 2 月 10 日薬食審査発第 0210001 号）により、承認申請書における製造方法については詳細な記載が必要とされることになった。そして、同時に、承認書記載の製造方法の変更のすべてについて一変承認を要とするのではなく、そのうち、当該品目の本質、特性及び安全性に影響を与える製造方法等の変更等、製品の品質、有効性及び安全性に影響を与えるおそれがあるとはいえない変更については、軽微な変更として届出で足りることとされたものである。なお、同改正前に医薬品の承認を受けていた製造販売業者は、同改正後に最初に製造販売業許可の更新を受けるまでなどの期間内に、その医薬品について同改正薬事法により求められる記載事項に適合するよう承認書記載事項の整備に係る届出（以下「記載整備届出」という。）をすることとされ²⁰、この記載整備届出により従来の承認書の製造方法の記載は詳細化されることとなった。

オ まとめ

¹⁹ 厚生労働省通知「医薬品の承認申請書の記載事項について」（平成 12 年 2 月 8 日医薬審第 39 号）では、承認申請書の製造方法欄の記載事項は次のとおり定められていた。

ア) 原料の採取調整から最終包装に至るまでの全製造工程を工程に従い簡潔に記載すること。その際、申請医薬品の品質、安全性に影響を与える工程については、使用する溶媒、容器又は包装（以下「容器等」という。）の材質等を含めその詳細を明らかにすること。

イ) ～エ) (略)

²⁰ 薬事法施行規則附則（平成 16 年 7 月 9 日厚生労働省令第 112 号）3 条

以上のとおり、我が国において医薬品を製造販売するには製造販売業の許可が必要であり、この許可を取得するには、GQP 省令、GVP 省令に定める基準に適合する品質管理、安全管理体制があることが求められている。また、医薬品を製造するには、別途、製造業許可を受けることを要する。

一定の医薬品の製造販売を行うには、上記許可とは別に、品目ごとに厚生労働大臣の承認を受ける必要がある。承認を受けるためには、GMP 省令に定める基準に適合する製造管理及び品質管理がなされている必要があり、適合性に関する厚生労働省又は PMDA による調査を受ける必要がある。また、PMDA は、当該承認に係る GMP 調査のみならず、医薬品の製造販売業者等に対して、薬機法 69 条 1 項等の立入検査等権限に基づく GMP 省令の遵守状況の調査を定期又は臨時に実施しており、この立入検査等に対する虚偽報告、虚偽答弁を行った場合については罰則が設けられている。

承認を受けた後は、当該承認事項に従って医薬品の製造等を行うことが求められ、製造手順の変更等により承認事項を一変する必要がある場合には、当該一変について厚生労働大臣の承認を受ける必要がある。このような一変の承認を受けないまま、承認事項と整合しない製造手順等で製造された医薬品を販売等することは認められず、これに違反して製造販売した場合については罰則が設けられている。

(2) 化血研における PMDA の立入調査とその後の出荷停止に至る経緯

①2015 年 5 月 28 日及び同月 29 日

PMDA による立入調査が実施され、国内献血由来の血漿分画製剤の全製品について、製造販売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。

②2015 年 5 月 30 日及び同月 31 日

化血研は、理事長及び理事出席による緊急対策会議を開催し、国内献血由来の血漿分画製剤の全製品について出荷自粛を決定し、今後の出荷に関して厚生労働省と協議することとした。

③2015 年 6 月 1 日

化血研は、厚生労働省に国内献血由来の血漿分画製剤の全製品について出荷を自粛する意向を伝え、今後の出荷に関して協議した。

④2015 年 6 月 4 日

化血研は、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から、血漿分画製剤 12 製品 26

品目について出荷を差し止めるとともに、承認内容の一変承認申請等の必要な対応を速やかに行うよう指導を受けた。これと同時に、代替製品が存在しない又は代替製品に切り替えると患者の生命に影響を及ぼす一部の製品・品目については、医療現場での使用に影響が出ないよう、現在の正確な製造工程、製造記録等により安全性を確認した上で、一変の承認等必要な対応が取られる前であっても、例外的に出荷することが認められた。

3 血漿分画部門における不整合

(1) はじめに

ア 化血研が厚生労働省に対して報告した不整合は31個（以下、総称して「本件不整合」という。）であるところ（別紙2（不整合一覧表）参照）²¹、本委員会は、本件不整合以外の不整合が存在するか否かについて重大な関心を持ち、承認書等の資料、関係者に対するヒアリング、全役職員を対象とした情報提供依頼に基づく提供情報等を精査した。その結果、後述4（4）のとおり、化血研では、2015年5月28日及び同月29日のPMDAによる立入調査以前から、所内で血漿分画部門において不整合の解消を試みる動きをしており、血漿分画部門自身による不整合の調査の結果を示した内部資料にも本件不整合以外の不整合は記載されていなかったこと、PMDA立入調査後の詳細な不整合に関する所内調査や外部コンサルティング会社等による不整合調査でも、現状発覚している以上の不整合が発見できなかったこと、本委員会によるヒアリングや役職員からの情報提供においても本件不整合以外の不整合について情報を得られなかったことなどを総合的に考慮すれば、血漿分画部門において、上記31個以外の不整合が存在する可能性は低いと認められる²²。

イ また、本委員会は、本件不整合について詳細な調査を行い、本件不整合の内容及び発生経緯について、別紙3（個別の不整合の検討）記載のとおり認定した。

今回の血漿分画製剤出荷停止の主たる原因となったのは、軽微な変更に該当せず、一変の承認が必要であるにもかかわらず、故意に、実製造方法を承認書やGMP文書に反映させる手続を経ずに承認書と異なる製造方法を実施していたという不整合（以下「重大な不整合」という。）である。

本件不整合の中には、多数の重大な不整合が認められ、しかも、化血研は、重大な不整合のほとんどについて、後述4で述べるとおり、製造記録の偽造等を行って当局等による調査から実製造方法を隠ぺいしており、化血研において極めて悪質な違法行為が行われていたことが認められる（製造記録の偽造等、実製造と異なるGMP文書の作成・整備を行うことが重大なGMP省令違反であることはもちろん、前述2（1）ウのとおり、当局による立入検査に対して虚偽の製造記録等を用いて製造方法について虚偽の報告を行うこと自体が刑事罰の対象となる可能性がある。）。

なお、重大な不整合には、本件不整合のうち、不整合①（以下、別紙2（不整合一覧表）記載の各不整合を「不整合①」などとして記載する。）又は不整合⑯のPEG分画条件の不整合のように、現在の承認書を前提とすれば不整合に該当するものの、その

²¹ 上記不整合は製造方法の不整合であり、試験方法の不整合は調査対象外とする。

²² なお、本調査において、過去に不整合が生じていたものの、その後に解消されており現在は不整合ではないものも存在するようであるが、本調査ではこのような過去の不整合については調査対象外とする。

製造方法を導入した当時の承認書の記載は未だ概括的、抽象的なものであったことから、導入時点においては当該製造方法が承認書に違反するものではなかった可能性があるものも含まれている。

しかしながら、これらの不整合についても、仮に従前は承認書違反ではなかったとしても、少なくとも製造記録の偽造等を行って当局等による調査から実製造方法を隠ぺいするという重大な法令違反行為を行っていたことに変わりはない。

さらに、その後の2005年4月1日施行の改正薬事法に基づく記載整備の際にも、引き続き実製造方法を隠ぺいすることとし、記載整備届出により詳細化された承認書に実製造方法が記載されることはなかったため、以後、当該製造方法は明確に承認書に違反することとなったと考えられる。

ウ 他方、本件不整合の中には、次のとおり、前述イで述べた重大な不整合に比しては重大性の程度が減じる不整合があることには留意を要する。もっとも、これらの不整合も、客観的に承認書に基づくGMP文書どおりに実製造が行われていない以上、違法であることに変わりない。

(ア) 本件不整合のうち、不整合⑩、⑪、⑫、⑮、⑯及び⑰に関しては、実製造方法が承認書の記載に反するものではない可能性がある。

(イ) 本件不整合は、化血研の関係者が不整合であることを知りながら故意に実製造方法を変更したものが多く、不整合②ないし⑤のように故意による不整合であると認定することができないものも含まれている。

エ 本項では、以下、特に重要と思われる重大な不整合について、かかる不整合が生じた原因を明らかにするため、まず、化血研における血漿分画部門の組織体制（開発・承認ないし一変の申請・製造・品質管理等の体制）の変遷を説明した上で、化血研が血漿分画製剤について重大な不整合を生じさせた経緯を述べることにする。

(2) 化血研における血漿分画部門の組織体制等

化血研における血漿分画部門の組織体制の変遷は、次のとおりである。

ア 血液製剤プロジェクトチーム時代（1975年～1987年）

1975年、化血研においては、血漿分画担当部署として、同部署の次長であるB元副所長をチームリーダーとする血液製剤プロジェクトチーム（以下「血プロ」という。）が設置さ

れた。血プロにおいては、血漿分画製剤の開発、製造、改善改良、品質管理等を一括して担当しており、B 元副所長の下、A 前理事長－C 元理事の製造ライン、A 前理事長－D 現理事長の開発ラインという体制を中心にその業務を遂行していた。

イ 第三製造部時代①（1987 年～1997 年）

1987 年 4 月、血プロは第三製造部に名称変更された。もともと、職掌自体に変更はなく、同部には、第一課（製造全体）、第二課（開発・改善改良）、第三課（品質管理）、開発室（基礎研究）が置かれ、血プロ時代と同様に血漿分画事業全体を一括で担っていた。

また、製造担当の第一課は、課長を上長として、分画工程（上流工程。A プラント）、精製工程（下流工程。G プラント）、分注工程（小分工程。F プラント）のチームにそれぞれ分かれ、かつ、精製工程（下流工程）については、各血漿分画製剤別に製造担当チームが存在し、それぞれの製造担当チームが担当する血漿分画製剤の製造業務に従事していた。また、血漿分画製剤の承認申請（一変承認申請を含む。）や改善改良のうち重要なものについては、基本的に第二課（開発・改善改良）が主体となって担当していたが、これも第二課が単独で行うのではなく、第一課（製造全体）と協力してなされていた。

この時代の第三製造部長は、ほぼ一貫して A 前理事長が務め、また、製造担当の第一課の課長も一貫して C 元理事が務めていた。

ウ 第三製造部時代②（1997 年～2014 年）

1997 年 7 月の組織改編により、第三製造部から研究・開発部門（第二課、開発室）と品質管理部門（第三課）が独立し、以後、第三製造部は、血漿分画製剤の製造のみを担当する部署となった。なお、従前の研究・開発部門（第二課、開発室）は、血液製剤研究部（2005 年に蛋白製剤研究部に名称変更）という第三製造部と同列の独立した部になった。

1998 年 7 月からは、第三製造部内に第一課から第三課までの課が設置され、第一課が分画工程（上流工程）、第二課が精製工程（下流工程）、第三課が分注工程（小分工程）をそれぞれ担当する体制となった。これは前述イの改組前の第三製造部第一課の業務分担をそのまま第一課から第三課に振り分けたものであり、第二課の精製工程（下流工程）について、各血漿分画製剤別に製造担当チームが存在したことも従前と同様であった。なお、2012 年 10 月に、第三製造部は、分画製剤製造部に名称変更されているが、これも単なる名称変更であり、職掌や組織体制自体に変更はなかった。

同時期の第三製造部長は、C 元理事（1997 年～2008 年）、F 氏（2008 年～2010 年）、G 氏（2010 年～2012 年）、H 氏（2012 年～2014 年）が務めた。他方、開発担当である血液製剤研究部（2005 年～蛋白製剤研究部）の部長は、D 現理事長（1998 年～2006 年）、E 現理事（2006 年～2007 年）、I 氏（2007 年～2012 年）、H 氏（2012 年～2014 年）が務めた。なお、

2012年にH氏が両部の部長を兼任することにより、1998年の改組以来初めて、血漿分画製剤の製造部門（第三製造部）と開発部門（血液製剤研究部、2005年～蛋白製剤研究部）の長を同一人物が担当することになった。

エ 分画事業部門製造部時代（2014年～）

2014年4月、事業部門制の導入に伴い、分画事業部門の下に、製造部、開発部、営業部、事業推進部が置かれることとなり、以後、分画事業部門製造部が、血漿分画製剤の製造を担当することになった。同製造部内には、従前どおり分画工程（上流工程）を担当する第一課、精製工程（下流工程）を担当する第二課が設置されたが、分注工程（小分工程）は分画事業部門とは別部門である生産部門製剤部が所掌することになった。

（3）重大な不整合の発生経緯

ア 1970年代

化血研は、血プロを発足した1975年頃から本格的に血漿分画事業を展開していたが、遅くとも1974年には、アルブミンについて、承認書記載の加温工程（小分け後に60度/10時間で加温する。）とは異なる加温工程（小分け前において60度/10時間で加温し、小分け後に約57.4度/1時間で加温する。）を実施していた（不整合⑫。ただし、当時と現在の承認書の内容が異なるため、当時の承認書違反と現在の承認書違反とは違反の内容が異なる。）。なお、1970年代に生じた不整合のうち、現在も不整合状態が解消していない事例は、不整合⑫以外は発見できなかった。

イ 1980年代から1990年代前半まで

本件不整合は、1980年代後半から1990年代前半にかけて生じた製法の変更等が発端となっているものが多い。

この時期の不整合については、当時から承認書とは明らかに異なる製法を実施しているものも存在する一方で、当時の抽象的ないし概括的な承認書の記載に違反するとは明確に判別しえないものも存在する。

この時期の重大な不整合としては、ノバクトMの不整合①、コンファクトFの不整合⑧及び⑨、ボルヒールの不整合⑮のうちの加温工程の未実施、アンスロビンPの不整合⑳などが挙げられる。

（ア）ノバクトMの不整合①

1989 年頃から、当時血漿分画製剤の開発部門である第三製造部第二課に所属していた F 氏は、ノバクト M の承認申請作業を行っていた。しかし、申請のための臨床試験において、予定している製法（ヘパリンナトリウム（以下「ヘパリン」という。）を添加しない製法）では、ノバクト M の原料となる第Ⅸ因子が製造工程途中で活性化されてしまい、止血効果がなくなるなどの問題が生じ、臨床試験が一時停止となった。そのため、第三製造部第二課においてもその対策を検討していたが、当時、研究開発・血液製剤担当常務理事であった B 元副所長は、その対策として、上流工程においてヘパリンを添加することを指示した。

本来であれば、第三製造部第二課は、この上流工程でのヘパリンの添加を前提としたノバクト M の承認申請を実施するべきであり、かつ、それは可能であった。

しかし、第三製造部第二課は、当該製法を承認申請すれば、当局から臨床試験のやり直しを指示されて上市の遅れが生ずる可能性があったこと、同一の上流工程（アルコール分画工程）を経て製造される他の製剤（ベニロン、静注グロブリン、ガンマグロブリン、アルブミン）についても一変承認申請が必要となる可能性があったこと、当時の承認書においてアルコール分画工程の記載は抽象的であり、同工程においてヘパリン添加の記載がないとしても必ずしも承認書に違反するとはいえないのではないかという考えがあったことなどから、上流工程でのヘパリン添加を秘してノバクト M の承認申請を進めた。

なお、当時、ヘパリン添加による安全性に関する議論は積極的になされておらず、B 元副所長がこの上流工程でのヘパリン添加を指示した際も、アルコール分画においてヘパリンを添加している海外のメーカーが存在したことから問題ないであろうという希望的観測に依存していたのではないかと推測される。

その後、F 氏は、臨床試験を再開する際、B 元副所長の指示を受け、この上流工程でのヘパリン添加を隠すため、治験担当医師に対して虚偽の製法改善により問題が解決された旨説明した。

そして、第三製造部第二課は、上流工程でのヘパリン添加のない従来の製法を前提とする承認申請を行い、1991 年 10 月には、そのとおり承認されたが、実際には、承認後製造開始当初より、上流工程においてヘパリンを添加する方法で製造がなされ、その取扱いが今日まで継続している。

ところで、ノバクト M の承認申請当時の承認書においては、アルコール分画について詳細な記述はなされておらず、承認書に当該ヘパリン添加の記載がなかったとしても、それが直ちにその当時において承認書の記載に反するものであったとまでは断定できない。

しかし、承認書の記載の範囲内であるか否かに疑義がある製法を実施しようとするのであれば、当局に新規承認の際や一変承認申請により当該製法を承認書に反映させる必要があるか否かなどを相談してその疑義を解消しながら適切な手続を踏むことが薬事法の規定の趣旨に照らして適当であり、特にノバクト M の上流工程でのヘパリン添加に関しては、

連産品²³である他の血漿分画製剤の製造工程を変更する意味を持つという点において影響の大きいものであったのであるから、より慎重な判断を行うべきであった。

しかるに、化血研は、他の連産品への影響が大きいことなどをもって、早期上市・生産優先という思考の下で当該ヘパリン添加の事実を秘匿し、その製造工程を隠し続けた。

(イ) コンファクト F の不整合⑧及び⑨

化血研は、1990 年頃、コンファクト F について、第Ⅷ因子比活性を高めるために陽イオン交換クロマトグラフィーの工程を追加することを決定したが、当該製法変更により、凍結乾燥品溶解後に浮遊物（タンパク成分）が発生するという問題が発生した。

そこで、第三製造部は、この問題を解決するために不整合⑧及び⑨記載の製法の変更を行うこととした。

その際、第三製造部長であった A 前理事長及び製造を担当していた同部第一課長であった C 元理事は、陽イオン交換クロマトグラフィーの追加について一変承認申請を行うに当たって、陽イオン交換クロマトグラフィーの追加に加えて不整合⑧及び⑨記載の製法の変更を行えば、一変承認申請時に臨床試験が必要と当局から判断され、一変の承認が大幅に遅れる可能性があったことから、故意に当該製法の変更については一変承認申請から除外したと考えられる。

(ウ) ボルヒール（トロンビン）の不整合⑩の一部である加温工程の未実施

1988 年頃、当時の第三製造部長兼同部開発室長であった A 前理事長は、同開発室のボルヒールの承認申請担当者であった G 氏に指示して、実際には実施しない加温工程（45 度/10 時間）を承認申請書に記載して、ボルヒールの承認申請を行った。

その結果、第三製造部においては、ボルヒールの承認（1991 年承認）がなされ製造が開始された時から現在まで、承認書に記載された加温工程を実際には行わずに、ボルヒールを製造してきた。

(エ) アンスロビン P の不整合⑪

1994 年に SH プラントが完成し、アンスロビン P の製造は同プラントに移管されたが、第三製造部第一課長であった C 元理事は、同プラントにおいては承認書に記載された 3 回

²³ 連産品とは、同一工程において同一原料から生産される製品を指し、血漿分画製剤は、原料となる血漿を一定数集めて、プール血漿を作り、そこにエタノールや酸を添加するなどして、物理化学条件を少しずつ変化させ、特定のタンパク質が沈殿しやすい条件をつくり、目的とするタンパク質を取り出すことによって製造される（厚生労働省医薬食品局血液対策課「血液事業報告 平成 25 年版」を参考に記載）。そのため、上流工程で不整合が発生させた場合、当該製品だけでなく、下流工程により製造される多くの血漿分画製剤にまで不整合の影響が及ぶことになる。

調査結果報告書

目の硫酸アンモニウム分画工程（以下「硫酸アンモニウム分画 3」という。）のための設備を設けず、以後、第三製造部は、硫酸アンモニウム分画 3 を実施せずにアンスロビン P の製造を続けてきた。

C 元理事が、硫酸アンモニウム分画 3 のための設備を設けなかったのは、製造工程上、硫酸アンモニウム分画 3 により深夜の作業が発生することを回避することにあつたと推認される。

また、第三製造部が、当該製法変更について一変承認申請を行わなかった理由は、アンスロビン P が海外メーカーからの技術承継品であり、同メーカーとのライセンス契約上、同メーカーによる製造方法（承認書記載の製造方法と同一である。）とは異なる製造方法でアンスロビン P を製造することが認められていなかったことから、上記製法変更を秘匿する必要があつたためであると推認される。

ウ 1990 年代後半以降

1990 年代後半以降も、例えば、ボルヒール（トロンビン）の不整合⑩のうちの PEG 分画条件の不整合のような重大な不整合が発生しているが、1990 年代前半以前に比して、不整合の発生件数自体、大幅に減少している。これは、前述 2（1）の薬事規制の厳格化等に伴うものであると推認される。

ボルヒール（トロンビン）の不整合⑩のうちの PEG 分画条件の不整合は、1996 年頃、トロンビンの精製工程において、その上流工程の変更（凝固因子のプロセスの条件変更）が製造ラインに導入されたことに伴い、不純物が増え純度の低下が生じたため、第三製造部第一課（当時、製造全体を担当）のボルヒール（トロンビン）の製造担当者であつた V 氏及び第三製造部開発室の改善改良担当者であつた J 氏が、その純度を高めるための工程改善を検討し、不純物除去のため、承認書では一段階であつた PEG 分画を、実製造では二段階での PEG 分画としたものである。なお、1996 年当時の承認書を見ても、当該二段階の PEG 分画工程が承認書の記載に反するものであつたとは直ちに断定することができないが、遅くとも、承認書の記載が詳細となった 2009 年の記載整備以降には、承認書に違反することになったものと考えられる。

この製法変更について、J 氏らは、一変承認申請を行うだけの裏付けとなるデータが存在したため、一変承認申請を行った方が良いという考えを持っていたが、製造部門が一変承認申請は行わないという判断をしたため、一変承認申請が行われないまま、実製造方法の変更が行われた。なお、製造部門が一変承認申請を行わないと判断した理由は不明である。

エ 1997 年頃以降における隠ぺいと不整合

後述 4 のとおり、遅くとも 1995 年頃から、第三製造部においては、虚偽の製造記録は作

成されていたが、1997 年頃から、当局からの査察強化に備え、製造部を中心に虚偽の製造記録の作成等による不整合の隠ぺいが継続的に行われるようになった。そのため、2005 年から 2009 年にかけて行われた承認書の記載整備によっても、別紙 2（不整合一覧表）記載の各不整合については、その整備をすることができず、不整合を解消することはできなかった。

他方、2005 年から 2009 年にかけて行われた承認書の記載整備によって、それまで抽象的、概括的であった各血漿分画製剤の承認書の内容が具体化・詳細化されたが、これにより、上流工程でのヘパリン添加（不整合①）等、それまで承認書の記載が抽象的、概括的であったが故に承認書からの逸脱とまではいえない可能性のあったものについても、明確に承認書の記載から逸脱した製造方法と評価されるものになったものと認められる。

その後、化血研は、2014 年に承認を受けた新薬であるバイクロットの新規承認申請の際にも、不整合①の上流工程でのヘパリン添加を隠ぺいして新規承認を得た。

4 不整合の隠ぺい

(1) 当局等による調査（査察）に対する隠ぺいの決定の経緯

血漿分画製造部門では、遅くとも 1995 年頃から、コンファクト F の製造チームにおいて、K 氏が、実製造の製造記録を作成する一方で、承認書に沿った製造記録のひな形に転記するなどして虚偽の表向きの製造記録を作成していた。

なお、当時の血漿分画製造部門の体制や指揮命令系統からすると、K 氏らのほか、L 氏、当時第三製造部第一課内で G プラントリーダーであった E 現理事、当時第三製造部第一課長であった C 元理事、当時第三製造部長であった A 前理事長もこの虚偽の製造記録の作成を認識していたものと認められる（むしろ当時の血漿分画製造部門の体制や指揮命令系統を考慮すれば、少なくとも A 前理事長及び C 元理事が虚偽の製造記録の作成を指示又は了承した上で、虚偽の製造記録の作成が行われていたものと推認される。）。

当時、医薬品業界全体にバリデーション（ある工程が一定の品質の医薬品を恒常的に作るシステムであることを科学的に証明すること）の考え方を導入する動きがあり、化血研でも、1995 年 2 月から GMP バリデーション推進プロジェクトチームを発足させ、一部の血漿分画製剤について製造記録の作成が開始されたため、承認書と実製造方法の不整合を隠ぺいするため、虚偽の製造記録の作成をしなければならなくなったものと認められる。

もっとも、当時は、GMP 省令改正前後であったことから、実製造の製造記録を作成していない血漿分画製剤製造チームもあるなど、その製造記録の作成状況は、血漿分画製造部門内でも血漿分画製剤製造チームごとにまちまちであり、実製造方法と異なる承認書に沿った製造記録のねつ造が血漿分画製造部門内でシステム化されたものではなかった。

しかし、血漿分画製造部門は、1997 年頃より、1998 年以降の当局等による査察の厳格化・定期化の情報を得ていたことから、その対応に迫られることとなった。

そこで、1997 年頃、当時第三製造部第一課に所属していた M 氏は、当時同部第一課長であった C 元理事から、当局等による査察で不整合が発覚しないようにとの指示を受け、後述（2）のとおり、当局等による査察に対する隠ぺいを進めていった。

また、1998 年 7 月に第三製造部第一課の担当業務を引き継いだ第三製造部第二課長となった G 氏が、就任当初、当時第三製造部長であった C 元理事に、当局等による査察対応について相談したところ、C 元理事は、「このままでは見せられん。製品供給継続を第一に、徐々に不整合については解消しながら進めるように。しばらくは、見せられる帳簿で対応しよう。査察対応のものをもう一つ作らざるを得ない。」などと承認書に沿った虚偽の製造記録による査察対応を指示した。

この C 元理事の指示は、C 元理事が当時常務理事であった A 前理事長と相談し、A 前理事長から実製造の製造記録のほかに承認書に沿った虚偽の製造記録を作成することの了解を得た上で行われたものであると認められる。

そして、C元理事の指示以降、第三製造部第二課では、後述（２）のとおり、組織的・システムの、血漿分画製剤について実製造の製造記録と承認書に沿った虚偽の製造記録を作成するなどして不整合を隠ぺいすることとなった。

（２）当局等による調査（査察）に対する隠ぺい方法

前述（１）のとおり、血漿分画部門では、1997年頃から、第三製造部第一課に所属していたM氏が主導し、当局等による査察に対する隠ぺい工作を進めることになったが、それは、限なく査察されることを想定したものである上、血漿分画製剤製造チームごとに各血漿分画製剤の各不整合の状況に照らしたものであった。

具体的には、次のような隠ぺい工作が行われたが、当該隠ぺい工作のうち、少なくとも、承認書に沿った虚偽の製造記録と実製造の製造記録はいずれも血漿分画製造部門の部長及び課長の決裁を必要としていたことから、血漿分画製造部門の歴代の部長及び課長は、当該隠ぺい工作を了承していたものと認められる。

ア コンファクトFの製造チームでは、コンファクトFの製造記録の作成につき、当局等による査察時に見せる承認書に沿った虚偽の製造記録のフォームをゴシック体として、また、当局等による査察時には隠す実製造を記載する製造記録のフォームは明朝体として、上長等にも、どこまでを査察時に見せるか区別できるようにした上で、承認書に沿った虚偽の製造記録と実製造を記載する製造記録との２種類の製造記録を作成し、当局等による査察時には、承認書に沿った虚偽の製造記録のみを見せるという対応をとり、不整合及び実製造を隠ぺいした。

イ ボルヒールの製造チームでは、承認書に沿った実製造がなされている工程のボルヒールの製造記録に、不整合部分の実製造の製造記録を、その頁数を2.5などと小数点を加えた頁数として挟んでおき、当局等による査察の際には、その不整合部分の実製造の製造記録を抜くとの対応をとり、不整合及び実製造を隠ぺいした。

ウ 1997年の第三製造部第一課及び1998年7月以降の第三製造部第二課では、各課長であったC元理事及びG氏の了承のもと、M氏が主導し、査察の際に、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム又はヘパリンなどの試薬の出納を確認されると、査察の際に見せた製造記録との整合性がないことが明らかとなり、ひいては不整合及び実製造が発覚することになるため、それを防ぐべく、試薬について虚偽の出納記録を作成し、当局等の査察の際には、その虚偽の出納記録を見せるとの対応をとり、不整合及び実製造を隠ぺいした。具体的には、例えば、100単位の試薬の受け入れがあった場合に、それぞれの製剤製造チームに、50単位、30単位、20単位出したとする出納記録を作成した

上で、各製剤製造チームが、さらにチームごとに受け入れた試薬についての出納記録を作成させることとしたほか（この出納記録の二段階化により、査察の際に即座に出納記録によって実際の試薬の使用量が確認できないようにしていた。）、実験用や研究用等といった虚偽の名目での試薬の払出し量を記載した虚偽の出納記録も作成し、査察の際にはその虚偽の出納記録を見せるなどして、試薬の払出し量から実製造で使用していた試薬量が算出することができないようにしていた。

さらに、このような虚偽の製造記録や出納記録の作成は、過去のものにまで及び、過去の製造記録の書き直しの際には、その様式を新たに作成し、承認欄には、その筆跡が似ている者にサインさせたり、古く見せるために紙をUVで焼いたりするなどしていた。

- エ 血漿分画製造部門では、M氏が主導となって、事前に、不整合及び実製造の発覚を防ぐために、承認書に沿った工程とした場合の想定問答集を作成した上で、課長のG氏の主導のもとで、その想定問答集を用いた予行演習を行うなどの工作も実施していた。

（3）化血研における自己点検や内部監査の機能不全

そもそも、別紙1（部門別売上割合推移）のとおり、1980年以降、化血研において、血漿分画製剤の売上げが拡大し、化血研全体の売上げの大半を占めるに至ったことで、血漿分画部門が他の部門よりも力を持ち、1975年頃から2000年頃には、血漿分画部門に人材を集中させていた上、後述のとおり発言力があったA前理事長の意向により、血漿分画部門に大量の新人を配属して育てる方針のもと、血漿分画部門に新人を配属し、血漿分画部門から他部門に異動する例は見られるものの、逆に他部門から血漿分画部門に異動する者はほとんどいなかった。

また、血漿分画部門出身のA前理事長は、血漿分画部門の実績をもとに、1992年から約20年間にわたり理事（内約4年間は副所長、約8年間は理事長）を務めており、経営層の中でも圧倒的な発言力を有し、人事権も掌握していたため、化血研の経営層を含む役職員は、A前理事長の意向に反することはできなかった。

そのため、血漿分画部門は、化血研において特別な閉鎖性を有する部門となり、後述（4）イのとおり、1996年2月に、DPT（三種混合）ワクチンの回収を契機として、ワクチン製剤を含めた不整合や異物対策の必要があるとの認識から、不整合等を解消する品質向上プロジェクトチームが立ち上がった時も、当時の第三製造部第一課長であったC元理事は、血漿分画部門は、自部門で品質向上に対応すると判断し、この取組に参加せず、その結果、理事会等での報告等を除き血漿分画製剤製造における不整合が血漿分画部門外に認識されることはなかった。

そして、1999 年以前は、品質保証部門による自己点検はなく、2003 年に血液製剤研究部から品質管理部に検査業務が移管されるまで、血漿分画製剤の品質検査は、血漿分画部門内で血漿分画製造現場から送られてくるサンプルを調べ、検査をし、規格から外れていないことを確認するだけであったため、理事会等での報告等を除き血漿分画部門外に、血漿分画製剤製造における不整合が認識されることはなかった。

その後、GMP 省令の厳格化等に伴い、品質保証部門による年 1 回の自己点検が行われるようになったが、自己点検に際して、血漿分画製造部門が、C 元理事及び G 氏の指示の下、当局等による査察対応と同様に、品質保証部門に、承認書に沿った虚偽の製造記録のみを見せていたことや、品質保証部門が承認書と血漿分画製造の実製造とを対比させて点検を行うこともなかったことから、品質保証部門に血漿分画製造における不整合を発見されることはなかった。

また、品質保証部門による品質管理においても、品質保証部門が認めた製造部門の者がサンプルの採取を行う手続が許容されていた。そこで、血漿分画製造部門ではその手続をとって、自らが採取したサンプルを品質保証部門に提出していたため、品質保証部門による品質管理においても、血漿分画製剤製造における不整合が発見されることはなかった。

(4) 不整合の解消に向けた活動の機能不全

ア 工程改善プロジェクト (1995 年 11 月)

1995 年 11 月、留学から帰国した第三製造部の H 氏の呼び掛けにより、不整合の解消に向けたプロジェクト（一部では工程改善プロジェクト又は工程復帰プロジェクトとも呼ばれており、以下総称して「工程改善プロジェクト」という。）が血漿分画部門内に発足した。同プロジェクトは、承認書どおりに製造工程を戻せるものは戻し、戻せないものは一変をすることにより、実際の製造工程と承認書の不一致を解消することを目的とするものであり、製造部だけでなく、多くの場合、開発部も協働して工程改善プロジェクトが実行された。

確かに、工程改善プロジェクトにより、一変や実際の製造工程の変更が行われ、一定程度、不整合・不一致は解消されたようである。

しかし、工程改善プロジェクトの活動は、それまでの不整合・不一致を隠しながら解消するというものであり、厚生労働省をはじめとする監督官庁・組織へ相談するといった本来最初に考慮すべき事項が検討されることは 2013 年以降の一部を除きなかった。

しかも、この際実施した一変の中には、2004 年頃、小分品に対するヘパリン添加（不整合⑦）の事実を隠すために DEAE-Q 工程の Q 工程の溶出に、実際には添加していないヘパリンを添加していることにするという、いわば虚偽を隠すために更に虚偽の一変を行った事例も認められた。

イ 品質向上プロジェクトチーム（1996年2月）

1996年2月、DPTの回収を契機として、全所的に品質向上プロジェクトチーム（Qプロ）が立ち上がったが、前述（3）のとおり、血漿分画部門は血漿分画製剤については自部門で対応すると表明し、このプロジェクトチームには参画しなかった。

ウ 常勤理事会・第三製造部会議（1996年9月）

1996年9月、血漿分画部門は、常勤理事会に対し、実製造工程と承認書の不一致について、状況報告をした。その会議では、ノバクトM、コンファクトF、人血清アルブミン、ボルヒール（トロンビンも含む。）について、不整合の解消又は一変承認申請を行うことが確認され、次の製造業許可更新がある1999年5月の1年前である1998年5月までに、すべての不整合・齟齬を解消することが目標とされていたが、「それができない場合は、業の更新での査察は現状の製造法での文書で査察に対応せざるを得ない。」として、不整合等が解消できなかった場合には虚偽の製造記録で査察に対応することを示唆するような報告がなされ、そのことについて、出席した理事の間から特段の疑義は出なかった。

また、1997年9月にも同様に、血漿分画部門が、常勤理事会に対し、不整合の解消に向けた活動の報告をしたが、その後は、理事会に対し、不整合の状況についての報告はなされなくなった。これはA前理事長、第三製造部長であったC元理事やG氏が、不都合な内容を理事会へ報告することを止め、H氏もそれに同調したためであった。

エ 製薬協による「医薬品製造販売承認書」内容確認調査（2013年11月）

2013年11月に、日本製薬工業協会（以下「製薬協」という。）からの「医薬品製造販売承認書」に関する内容確認の調査依頼（以下「製薬協調査」という。）を受け²⁴、2014年12月末までに、全所的に承認書と製造実態の齟齬等について調査することとなり、これを契機として、2014年4月に、血漿分画部門の中で、不整合の解消を図る動きが活発化した。

具体的には、血漿分画製造部門製造部第二課長であったO氏及び職員のN氏等の担当者が自分たちの代で不整合等は終わりにしようと各製剤の担当者に伝え、全製剤について、実際の製造工程と承認書の不一致のすべてを集約することを目的とし、情報提供を呼びかけ、担当者にヒアリングを行うことにより、承認書やGMP文書の誤記等の修正により対応できるものと、そうでないものを分析・分類した。そして、担当者らは、2014年夏ごろに製造部長であったH氏に状況を報告したが、H氏は不整合について特段の対応を行うこと

²⁴ 日本製薬工業協会薬事委員会「『医薬品製造販売承認書』内容確認に関するお願い」（平成25年11月1日製薬協発第671号）

調査結果報告書

はなかった。また、N氏は、2014年10月に、不整合の状況を血漿分画部門の担当常務理事であるP氏に報告したが、P氏は状況を理解しながらも、不整合の解消に向けた特段の指示を行うことはなかった。

5 不整合等に対する経営層の認識・対応

(1) 主な血漿分画部門出身理事等の認識

血漿分画部門出身の理事である、B 元副所長（在任期間：1985 年～1994 年、1993 年～1994 年：副所長）、A 前理事長（在任期間：1992 年～2014 年、2004 年～：理事長・所長、2012 年～2014 年：非常勤理事・名誉所長）、C 元理事（在任期間：2007 年～2010 年）、D 現理事長（在任期間：2001 年～現在、2008 年～：副所長、2012 年～現在：理事長・所長）、E 現理事（在任期間：2013 年～現在）は、いずれも血漿分画部門における不整合の発生及びその後の放置等に、責任者又は担当者として関与してきたものであり、理事就任当初には、既に、血漿分画部門において各種の不整合の問題が存在していることは認識していたものと認められる。また、同じく血漿分画部門出身の元監事である I 氏（在任期間：2012 年～2015 年）も、2007 年頃に不整合について職員より相談を受けており、遅くともその頃には不整合問題の存在を認識していたと認められる。血漿分画部門出身の常務理事である P 氏（在任期間：2009 年～現在）も、2012 年に不整合問題について血漿分画部門の製造部長である H 氏より相談を受け、遅くともその頃には不整合問題の存在を認識していたと認められる。

また、A 前理事長、D 現理事長及び E 現理事は、1997 年頃から血漿分画製造部門において始まった虚偽の製造記録を作成して当局等への査察対応をするなどの隠ぺい工作の認識についてあいまいな供述をしているが、A 前理事長、D 現理事長及び E 現理事らが出席した 1996 年 9 月 24 日の常勤理事会・第三製造部会議において、「整合性につき、一変を終了し、改良製造法での査察に臨みたいところであるが、それができない場合には、業の更新での査察は現状の製造法での文書で査察に対応せざるを得ない。」旨の報告がなされていた上、既に当局等への査察対応をする隠ぺい工作が開始されていた 2000 年 12 月に、A 前理事長、D 現理事長及び E 現理事らが参加して開催された血漿分画製造部門と血漿分画開発部門との共同による不整合を解消するための会議では「ノバクト M では製造承認書との整合性がとれておらず、GMP 監査が毎年 1 回は必ず行われていることから、早急に解決すべき重大な課題である。」などと議論されていたこと、実際に不整合が当局等による査察において発覚していないことなどの事情からすると、A 前理事長、D 現理事長及び E 現理事はいずれも、血漿分画製造部門において虚偽の製造記録を作成して当局等への査察対応をする隠ぺい工作についても認識していたものと認められる。

以上のように血漿分画部門出身者である各理事・監事は、この不整合の存在を認識しながら、理事会で不整合の解消について積極的対応を採ることなく、長年にわたり、漫然とこれを放置してきた上、A 前理事長、D 現理事長及び E 現理事については、血漿分画製造部門において虚偽の製造記録を作成して当局等への査察対応をする隠ぺい工作についても認識していたものと認められる。

(2) 主な非血漿分画部門出身理事の認識

他方、非血漿分画部門出身の常務理事以上である、Q氏（在任期間：2009年～現在、2014年～：常務理事、2015年～現在：副理事長）、R氏（在任期間：2012年～現在、2014年～現在：常務理事）はいずれも、その経歴に鑑みても、不整合の発生及び放置やその後の不整合の隠ぺい工作をその当時から正確に認識していた可能性は低い。

(3) 不整合解消に関する理事及び理事会の機能不全

前述4（4）ウのとおり、1996年9月の常勤理事会・第三製造部会議において、血漿分画部門より、不整合解消に向けた活動状況についての報告がなされた。また、1997年9月の常勤理事会・第三製造部会議でも同様に不整合解消に向けた活動状況についての報告がなされた。

しかし、以後、2015年に至るまで、理事会において、不整合が報告等された証拠は見当たらなかった。

その後、2014年5月に、ヒスタグロビンについて期限切れの原材料を使用していたことが原因でPMDAによる立入調査が実施されたことを契機に、当時血漿分画部門の製造部長であったH氏は、当該立入調査は内部告発に基づくものである可能性が高く、内部告発のリスクを考えれば、これ以上、血漿分画部門だけで不整合の問題を抱えきることはできないと考え、同年10月に、血漿分画製造部門担当の常務理事となったP氏に、血漿分画製造部門における不整合問題の状況やその対応策の報告を行った。

しかし、P氏は、当該報告を受けた後も、不整合の解消に向けた具体的な指示等の対応を行わなかった。

また、2015年2月10日、信頼性保証部門担当の常務理事であったR氏は、薬事部門からR氏を含む理事に対して、前述4（4）エの製薬協調査の結果の報告を受けた後、D現理事長に対し、血漿分画部門で不整合の噂があることから調査を依頼した。

これを受けて、同月23日、血漿分画部門は、D現理事長に血漿分画部門の不整合について報告した。

その後、同年3月31日、血漿分画製造部門担当の常務理事であるP氏、同部門の製造部長であるH氏及びN氏は、常務理事以上の役職にある3名（D現理事長、Q氏、R氏）に対し、不整合の状況を詳細に報告するとともに、隠ぺい工作についても報告した。

しかし、その際、D現理事長、Q氏及びR氏は、直ちに厚生労働省に相談するといった動きをとることはなく、血漿分画部門に対し、再度、一変対応の計画の説明をするよう指示するに留まった。

その後、P氏、Q氏及びR氏は、同年5月25日に血漿分画部門から同様の説明を再度受

調査結果報告書

けたが、その場においても、今後、D 現理事長を踏まえ検討するに留め、具体的な対応方針を出すことはなく、結果的に、その3日後の同月28日及び同月29日のPMDAによる立入調査に至った。

6 化血研の品質管理におけるコンプライアンス体制等を巡る事実関係

(1) 薬機法で求められる主な信頼性保証体制（GQP、GMP に基づく体制）

ア GQP

(ア) 品質保証部門及び品質保証責任者

医薬品の製造販売業者は、品質管理業務の統括に係る部門として医薬品等総括製造販売責任者（以下「総括製造販売責任者」という。）の管理下に品質保証部門を設置するとともに（GQP 省令 4 条 2 項）、一定の要件を満たす品質保証責任者を置かなければならない（GQP 省令 4 条 3 項）²⁵。

品質保証責任者の業務は、①品質管理業務を統括すること、②品質管理業務が適正かつ円滑に行われていることを確認すること、③一定の事項²⁶につき総括製造販売責任者に対して報告すること、④品質管理業務の実施に当たり、必要に応じ、製造業者等の関係者に対して文書による連絡又は指示を行うことである（GQP 省令 8 条）。

(イ) 品質標準書及び品質管理業務手順書

製造販売業者は、医薬品の品目ごとに、製造販売承認事項その他品質に係る必要な事項を記載した品質標準書を作成するとともに（GQP 省令 5 条）、品質管理業務を適正かつ円滑に実施するため、一定の事項についての手順²⁷に関する文書である品質管理業務手順書を作成しなければならない（GQP 省令 6 条）。

品質標準書及び品質管理業務手順書は、総括製造販売責任者がその業務を行う事務所に備え付けるとともに、品質管理業務を行うその他の事務所にその写しを備え付けなければならない（GQP 省令 6 条 2 項）。

²⁵ 品質保証責任者の資格要件は、①品質保証部門の責任者であること、②品質管理業務その他これに類する業務に 3 年以上従事した者であること、③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であること、④医薬品等又は医療機器の販売に係る部門に属する者でないことその他品質管理業務の適正かつ円滑な遂行に支障を及ぼすおそれがない者であることである。

²⁶ ①市場への出荷の管理、②適正な製造管理及び品質不良等の処理、③品質等に関する情報及び品質不良等の処理、④回収処理及び自己点検等の事項

²⁷ ①市場への出荷の管理に関する手順、②適正な製造管理及び品質管理の確保に関する手順、③品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順、④回収処理に関する手順、⑤自己点検に関する手順、⑥教育訓練に関する手順、⑦医薬品の貯蔵等の管理に関する手順、⑧文書及び記録の管理に関する手順、⑨安全管理統括部門その他の品質管理業務に係る部門又は責任者との相互の連携に関する手順、⑩その他品質管理業務を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

(ウ) 適正な製造管理及び品質管理の確保

製造販売業者は、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に、製造業者等における製造管理及び品質管理が GMP 等に従って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（GQP 省令 10 条 1 項 1 号）。

製造販売業者は、製造業者等の製造管理及び品質管理に関し、改善が必要な場合には、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証責任者に所定の業務を行わせなければならない（GQP 省令 10 条 2 項）。

また、製造販売業者は、品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について製造業者等から連絡を受けた場合、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に所定の業務を行わせなければならない（GQP 省令 10 条 3 項）。製造販売業者は、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合には、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証責任者に速やかに製造業者等に対して改善等所要の措置を講じるよう文書により指示させなければならない（GQP 省令 10 条 4 項）。

(エ) 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

製造販売業者は、医薬品に係る品質等に関する情報を得たときは、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証責任者に医薬品の品質、有効性及び安全性に与える影響並びに人の健康に与える影響を適正に評価するとともに、その原因を究明し、必要に応じて製造管理及び品質管理の改善措置を講じ、その結果に係る記録を作成しなければならない（GQP 省令 11 条 1 項）。

また、製造販売業者においては、品質不良やそのおそれがあると判明した場合には、①品質保証責任者は速やかに総括製造販売責任者に報告し（GQP 省令 11 条 2 項 1 号）、②報告を受けた総括製造販売責任者は危害発生防止のための回収等の措置を決定し、品質保証責任者及びその他関係する部門に指示し（GQP 省令 11 条 2 項 2 号）、③指示を受けた品質保証責任者は、回収等所要の措置を適切に実施し、④措置の進捗状況・結果を総括製造販売責任者に文書で報告しなければならない（GQP 省令 11 条 2 項 3 号及び 5 号）。

イ GMP

(ア) 品質部門の製造部門からの独立性

製造業者等は、製造所ごとに、製造管理者の監督の下に、品質部門と製造部門とを設置しなければならないところ（GMP 省令 4 条 1 項）、品質部門は製造部門から独立していなければならない（GMP 省令 4 条 2 項）。

(イ) 品質管理基準書及び手順書の作成

製造業者等は、製造所ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した品質管理基準書を作成し、これを保管しなければならない（GMP 省令 8 条 3 項）。

また、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、一定の事項に係る手順²⁸に関する手順書を製造所ごとに作成し、これを保管しなければならない（GMP 省令 8 条 4 項）。

(ウ) 逸脱管理

製造業者等は、製造手順等からの逸脱が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、以下の業務を行わせなければならない（GMP 省令 15 条 1 項）。

- ① 逸脱の内容を記録すること
- ② 重大な逸脱が生じた場合においては、以下の業務を行うこと
 - イ 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所定の措置をとること
 - ロ イの評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること
 - ハ ロに従い報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること

また、製造業者等は、品質部門に、手順書に基づき、②ハに従い確認した記録を作成させ、保管させるとともに、②ロの記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない（GMP 省令 15 条 2 項）。

(2) 化血研の信頼性保証体制

²⁸ ①製造所からの出荷の管理に関する手順、②バリデーションに関する手順、③第十四条の変更の管理に関する手順、④第十五条の逸脱の管理に関する手順、⑤品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順、⑥回収処理に関する手順、⑦自己点検に関する手順、⑧教育訓練に関する手順、⑨文書及び記録の管理に関する手順、⑩その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

化血研においては、かつては技術部や薬事部に品質管理業務を行う部署が置かれ、2005年の薬事法改正に伴い、薬事部が信頼性保証部門となり、本件不整合が発覚した2015年5月時点では、信頼性保証部門の下に品質管理部が設置されていた。

また、化血研における品質保証部門は、かつては品質管理部門の一つの課として置かれていたが、1997年に品質管理部から独立して薬事部内に品質保証室ができ、その後、2005年の薬事法改正を踏まえ、2004年に薬事部門品質保証部（その後、2005年に信頼性保証部門品質保証部）として独立した部となった。

このように、品質管理部門及び品質保証部門は、いずれも製造部門とは独立した組織として設定されてはいたものの、製造部門等の事業部門より上位の部署として位置付けられていたものではなく、組織図上は同等の位置にあった。

また、A前理事長の意向により血漿分画部門に人材を集中させた結果、信頼性保証部門では、歴史的に人材の質・量ともに十分な体制とはいえない状況が続いており、また血漿分画部門が化血研内で大きな力を有する中、信頼性保証部門がGMP及びGQP上も強いイニシアティブを発揮できるとはいえない状態が恒常的に続いていた。

（3）品質管理部門による検査

化血研においては、薬機法、GQP省令、GMP省令等に基づき、品質管理部門が原料等の受入検査、製品標準書等に基づく製品等のサンプリングによる試験検査等を行っていた。

ア 原料の受入検査

製造部門が承認書にない原料（試薬）を実製造で用いるという不整合が存在する場合、製造部門が、原料の安全性を担保する必要性から、品質管理部門に対して、当該原料の受入検査を品質管理部門に要請したとしても、品質管理部門がその事実を認識すれば、GMP上存在しない原料の受入検査をすることになるため、当該不整合を発見する端緒になり得る。

実際、血漿分画製剤を製造していた第三製造部では、コンファクトFの製造において、承認書にないヒスチジンを添加していたところ（不整合⑨）、品質管理部が、第三製造部からのヒスチジンの受入検査の依頼に対し、承認書にヒスチジンの記載がない事実を発見し、関係部署と協議した結果、GMPの受入試験リストからヒスチジンを抹消し、第三製造部からの受入検査の依頼を拒絶したことがあった。しかし、第三製造部が再度受入検査の要請を行い、第三製造部と品質管理部の協議の結果、通常のGMPの手順とは別の目的で使用す

るという名目で、ヒスチジンの受入検査を実施することとなったため、品質管理部門は不整合⑨を発見することができなかった。品質管理部門の担当者は、承認書にないヒスチジンの受入検査を第三製造部が再度要請してくることに違和感を覚えたものの、当時の化血研においては血漿分画製造部門である第三製造部が大きな発言力を有していたため、第三製造部に単独で異議を唱えることはできず、当該違和感を不整合⑨の発覚の端緒とすることができなかった。

イ 製造工程でのサンプル試験検査

品質管理部門が、製造現場の各工程におけるサンプリングを自ら実施していた場合、仮に、製造部門において、承認書に記載のある工程を実製造では実施していないという不整合が生じていたとしても、かかる工程が存在していない以上サンプルを採取しようがないため、当該不整合を認識することができたはずである。

しかし、GMP においては、合理的な理由がある場合には検体採取を製造部門に委託することが許されているところ（職務認定）²⁹、化血研においても、品質管理部門の人員が少ないこともあり、品質管理部門が自ら検体採取を行うのではなく、製造部門の担当者に職務認定として検体採取業務を委託し、製造部門から提供されるサンプルを基に検査を行っていたため、製造部門の隠ぺいを発見することが困難となっていた。

製造部門では、実製造では存在しないサンプルを提出するために、当該工程の前工程から一部の検体を取り出し、そこから実製造では存在しないサンプルを作出して品質管理部門に提出していた可能性が高い³⁰。

（４）化血研における逸脱管理

ア 化血研における逸脱管理

前述（１）イ（ウ）のとおり、製造業者等は GMP 省令によってあらかじめ指定した者に逸脱管理をさせることが求められているところ（GMP 省令 15 条 1 項）、化血研では、逸脱管理は品質保証部が担当している。化血研における具体的な逸脱管理の手法は、以下のとおりである。

²⁹ GMP 事例集（2013 年版）80 頁

（<http://www.pref.tokushima.jp/docs/2012022200182/files/2013.pdf#search=GMP+%E4%BA%8B%E4%BE%8B%E9%9B%86>）

³⁰ 逆に、承認書に記載されていない工程が実製造では存在する不整合の場合、製造部門は品質上の観点から当該工程のサンプル検査を依頼する際、製造工程としてサンプルを提出するのではなく、実験検体としてサンプルを提出するといった手法をとることにより、当該工程での検査を実施していた可能性があるが、本調査で確証は得られなかった。

調査結果報告書

- ① 製造部門等の現場において逸脱が生じていると判断された場合、品質保証部門に連絡する。
- ② 品質保証部門は、当該状況について電話又は面談形式でヒアリングをする。
- ③ ヒアリングの結果、品質保証部門が逸脱と判断した場合には、管理番号を付した上で、逸脱処理を開始する。
- ④ 逸脱を報告した部門（以下「逸脱発生部門」という。）が、「逸脱報告書（初期調査）」という所定の報告書に、初期調査の内容（逸脱の原因や逸脱による影響等）を記載する。
- ⑤ 逸脱発生部門が、「逸脱報告書（初期調査）」に責任者の署名をしたうえで品質保証部門に提出する。
- ⑥ 品質保証部門において「逸脱報告書（初期調査）」を確認する。
- ⑦ 品質保証部門による確認の結果、逸脱発生部門での調査の結果が十分であれば、逸脱処理は終了となる。これに対し、初期調査だけでは終わらない場合は、「逸脱報告書（QA調査）」という報告書を品質保証部門において作成する。
- ⑧ 逸脱処理の終了の判断は、品質保証部長が行う。

イ 不整合との関係

前述アのとおり、品質保証部門における逸脱処理は、製造部門からの報告を待つて開始されるため、品質保証部門が逸脱処理によって不整合を発見することは困難であった。

(5) 品質保証部門による内部監査

ア 内部監査の概要

化血研における GQP 上の内部監査は、品質保証部門が担当する。内部監査の具体的な流れは、以下のとおりである。

- ① 品質保証部門において年間計画を立てる。1 年間ですべての部門を監査する。
- ② 各部門への監査に当たり、事前に監査対象製品を対象部門に連絡し、対象部門に監査に向けての準備をするよう要請する。
- ③ 監査は主に、書類（記録）監査と実地監査があり、対象製品や立ち入り場所（工程）を監査対象部門と協議の上決定する。
- ④ 監査は、1 回当たり半日から 3 日程度かけて行われ、最初に全体の打合せをした後、すぐに現場のチェックに入る。監査の際には、現場でヒアリングをすることもあり、工

程の具体的内容、物の流れ、コンピュータの画面の操作方法等、具体的な事項について質問する。

- ⑤ 実地監査に合わせ、あらかじめ対象部門に製造記録等を用意しておいてもらい、製造現場に近い事務所でその確認も行う。具体的には、製造記録と手順書とを対比して、書いている内容に間違いがないかどうかを確認する。前回の内部監査での指摘事項や当局による立入調査等での指摘事項の確認と併せて、製造記録の確認も実施する。監査の対象となるロットと製剤は事前に対象部門に伝える。
- ⑥ 監査終了時に、指摘事項を対象部門に説明した上で、対象部門に対し、品質保証部長名の要望書を交付する。
- ⑦ 監査終了後、監査員は監査報告書を作成する。監査終了から監査報告書作成までの期間は、おおむね2、3日程度である。

イ 内部監査の限界

品質保証部門の責任は、製造業者等における製造管理及び品質管理が GMP や製造業者等との取り決め事項等に従って、適切に実施されていることを確実にすることである。そのため、内部監査についても、承認書や各手順書等といった基準に基づき、製品が製造されているかを確認することに主眼が置かれる傾向にある。すなわち、内部監査、特に書類監査では、承認書や手順書等の規定類と製造記録が整合しているかの確認が中心となり、前提となる承認書や手順書類が実製造を反映した正しいものなのかという視点での確認は、内部監査で必ずしも重視されるわけではない。

血漿分画製造部門では、前述4（2）のとおり、PMDA の査察対策として、二重帳簿等を整備してまで不整合を隠ぺいしていたのであるから、内部監査によって不整合や隠ぺいを発見することは容易ではなかったといえる。

もっとも、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。

ウ 化血研の内部監査の問題点

（ア）内部監査員の力量

GQP 省令では、医薬品の製造販売業者は、品質管理業務を適正かつ円滑に遂行しうる能

力を有する人員を十分に有しなければならないと定められている（GQP 省令 4 条 1 項）。

この点、化血研において、内部監査を実施する者は、外部機関が実施する ISO9001 の内部監査員研修を受講するなど一定の専門的教育を受けているものの、品質保証部門には血漿分画製造部門やワクチン製造部門出身者が多く在籍しておらず、血漿分画製剤やワクチン製剤といった化血研の製品の製造工程を十分理解しているとまではいえない。

したがって、品質保証部門が GQP 省令等に基づき適切に内部監査を実施する十分な力量を備えていたとまではいえない。

（イ）血漿分画製造部門出身の品質保証部門長による不整合の看過

化血研の品質保証部長の職務内容には、「GMP・GQP に定められた品質保証部門長としての責務を果たす。」と定められている。

承認書に記載された製造工程と実製造工程が異なる状態は、少なくとも承認事項の一変につき厚生労働大臣の承認を受けないまま、承認事項と整合しない製造手順等により製造した医薬品を出荷している状態といえ、薬機法 55 条 2 項に違反しており、GMP 及び GQP 上問題が生じている状態である。

したがって、品質保証部長は、このような不整合状態を認識したのであれば直ちにそれを解消する職務を担っているといえる。

これに対し、血漿分画製造部門出身者の E 現理事は、血漿分画製造部門において不整合に関与した後、2007 年に品質保証部長に就任しているが、こうした不整合の事実が存在することについて、内部監査員をはじめとして品質保証部門に対し、一切情報を開示してこなかった。また、E 現理事以外にも血漿分画製造部門出身の品質保証部門その他信頼性保証部門の部長経験者はいるものの、品質保証部門の役職員のうち、血漿分画製造部門の不整合の説明を受けた者は見受けられなかった。

このように、E 現理事ら血漿分画製造部門出身の品質保証部門その他信頼性保証部門の上長は、血漿分画製造部門の不整合を明らかにしこれを改善する職責を負いながら、その事実を部内で公表することをせず、むしろ、不整合の事実を漫然と放置していた。こうした、E 現理事らの職務分掌上の責任を放棄した行為が不整合を長期間放置してきた一因となったことは明らかである。

7 本件不整合等の総括及び原因分析

(1) 総括

ア 本調査の結果、血漿分画部門においては、現在において本件不整合が生じている事実が確認された。本件不整合のうち、最も早いものである不整合⑫は、遅くとも 1974 年頃より行われていた。

イ 本件不整合の中には、不整合②ないし⑥のように故意によるものとまでは認定できないものがあるが、重大な不整合も多数存在する。

重大な不整合は、厚生労働大臣の承認を受けないまま製造した医薬品を販売等することはできないとする薬機法の根幹的な義務（薬機法 55 条 2 項、1 項）に故意に違反する重大な手続違反であり、医薬品の製造販売につき厳正な手続を課すことにより医薬品等の有効性、安全性を担保し、ひいては国民の生命、身体、健康を保護しようとする薬機法の趣旨を没却する極めて悪質、重大な違法行為である。

ウ なお、重大な不整合には、不整合⑧、⑨、⑮及び⑳をはじめ、製法導入の当時より明らかに承認書への記載が必要な製法について、実製造方法と承認書とのかい離状態が認められるにもかかわらず一変承認申請を行わずに製造方法を変更したと認められるものが存在する一方で、不整合①のように、現在の承認書には違反しているが、当該製造方法を導入した時点においては、承認書の記載が抽象的、概括的であったことから、その製造方法が承認書に反するとまではいえなかった可能性があるものも存在している（なお、不整合①のような不整合についても、少なくとも製造記録の偽造等を行って当局等による調査から実製造方法を隠ぺいするという重大な法令違反行為を行っていたことに変わりはなく、2005 年 4 月施行の改正薬事法に基づく記載整備の際にも、引き続き実製造方法を隠ぺいすることとしたことにより、記載整備がなされた 2005 年から 2009 年以後、当該製造方法は明確に承認書に違反することとなったと考えられる。）。

しかし、承認書と異なる製造方法を取る際に、その製造方法が一変承認を必要とするものか否かに疑義があるのであれば、厚生労働省をはじめとする監督機関に対して相談し、その相談結果を踏まえて一変承認申請の可否を決定すべきであったのに、化血研では、そのような相談を一切することなく、独断で、一変承認申請をすることなく承認書と異なる製造方法を実施していた。

監督機関への相談自体が法的な義務であったか否かにかかわらず、化血研が不整合や一変承認申請の不備を防止するためには、監督機関との間で緊密なコミュニケーションをとることは必要不可欠であり、そのようなコミュニケーションを欠いた化血研

の閉鎖性、独善性が本件不整合や隠ぺいを生じさせた最大の原因であると推認される。

- エ 各不整合は、1980年代から1990年代前半にかけて生じているものが多い。これは、当時、薬害エイズ問題によって国内の非加熱製剤が加熱製剤に切り替わる中で、国も国内完全需給の方針を打ち出しており、社会的にも血漿分画製剤について加熱製剤への生産増強が要請されていたという状況において、化血研が、血漿分画部門の責任者による強いトップダウンの下、血漿分画製剤の早期の製品化や安定供給を最優先するという方針で開発・製造を急いでいたことに起因する。加えて、当時は、薬事法令の規制が現在に比してそれほど厳格ではなく、当時の化血研内における薬事法令教育が不十分であったことも相まって、化血研では薬事法令に関する認識が薄い中で製法改善ないし変更が行われていた。

しかし、血漿分画製剤の早期上市、安定供給が社会的要請であったとはいえ、化血研が、薬事法上の適法な手続を経ることは、血漿分画製剤の製造販売の大前提であり、それらの要請が、品質を担保するために製造方法について厚生労働大臣の承認を要することとした薬事法上の規制を無視ないし軽視する理由にはならない。例えば、化血研は、ノバクトMのヘパリン添加（不整合①）について、その上流工程でのヘパリン添加という新製法の導入により、同一工程を経る連産品である他の血漿分画製剤についても製造方法の変更が必要になり、一変承認が必要とされる可能性等を危惧して故意にヘパリン添加を秘匿するという決断をしたが、本来、他の血漿分画製剤の製造への影響があるのならば、より一層、上流工程でのヘパリン添加について当局と相談して承認書への記載の要否を検討すべきであった。

また、1980年代から1990年代においては血漿分画事業が化血研における売上げの大半を占めていたため、化血研内における血漿分画部門の立場が強く、内部的に血漿分画部門を監視、監査できる組織が存在しなかったことも、不整合や隠ぺいを許した背景となった。

- オ 1995年頃には、化血研においても薬事規制に対する意識が高まり、一部の職員は本件不整合を解消しようとする活動を行ったが、それは、不整合を秘匿しながら一変承認申請等により解消するという活動であり、違法状態を隠ぺいしようとする側面を持つものであった。

そして、1996年には常勤理事会も、不整合に関する報告を受けたが、経営層は不整合を認識したにもかかわらず、即時に厚生労働省等の監督機関に報告するなどのコンプライアンス上適切な行動をとることなく、漫然とこれを放置した。

- カ そして、遅くとも1995年頃までには、血漿分画部門の一部で虚偽の製造記録を作成するようになり、また、遅くとも1998年頃までには、血漿分画部門が、重大な不整合

が当局等の査察により発覚することを回避するために、あたかも承認書に沿って製造しているかのような虚偽の製造記録を組織的に作成するなど、各種の隠ぺい行為に及ぶようになった。

薬事規制における GQP・GMP の考え方は、製造部門が実態に沿った製造記録を作成することを当然の前提としており、品質保証部門による監査体制は、故意に虚偽の製造記録を作成して承認書違反の製造方法で医薬品を製造し続けるようなことを想定していない。

そのため、血漿分画部門による不整合の隠ぺいは、GQP の監査体制を無効化し、GQP・GMP による医薬品の品質の担保に対する国民の信頼を揺るがしかねないという点で、本件の不整合問題において最も悪質な行動であると認められる。血漿分画部門がこのような隠ぺい行為をすることができたのは、当時の化血研では、血漿分画部門の売上げが大半を占める中、血漿分画製造部門出身者であり、20 年にわたり理事職にあった A 前理事長が経営の事実上のトップにあり、強いトップダウンの下、血漿分画部門内において、徹底的な情報統制がなされており、血漿分画部門にいた者がそれ以外の部門に出た際にも、不整合や隠ぺい工作について他言しないという企業風土や意識が血漿分画部門出身者全体に醸成されていたことに起因する。

そして、血漿分画部門出身である A 前理事長及び D 現理事長は、当時から血漿分画部門の隠ぺい行為に関与し又はこれを認識していたものと認められ、10 年以上にもわたり、化血研のトップに立っていた人物がこうした各不整合やその隠ぺいを認識しながらこれを漫然と放置してきたという事実は、本件の不整合が血漿分画部門という一部門の問題にとどまるようなものではなく、化血研全体の問題であったということを端的に示している。

キ さらに、化血研は、不整合を解消しようとする活動も行っていたものの、当該活動は、本来最初に検討すべきである監督機関への報告、相談という方法についてほとんど検討されることもなく、不整合を外部に明らかにしないまま化血研内部においていかにして事態を解消するかという独善的、閉鎖的な方法の検討に終始していたものであった。

ク そして、前述のような隠ぺい工作を繰り返すことにより、化血研においては、2005 年から 2009 年にかけて行われた記載整備による承認書の記載内容の詳細化においても、これまで隠ぺいしてきた実製造方法を明らかにすることはできず、実製造方法と異なる製造方法で承認書の記載内容を詳細化することになり、それまでの抽象的、概括的な記載の承認書との関係では承認書に違反するものではなかった可能性のある製造方法についても明確に承認書違反となるという結果をもたらした。

また、2014 年に入っても、新規製品であるバイクロットの承認申請に際し、上流工

程におけるヘパリン添加の不整合（不整合①）を秘匿しなければならないことから、その承認申請書にヘパリン添加の工程を記載することができず、新たな不整合を発生させるに至っている。

ケ 2014年5月に実施された内部告発を端緒とするものと考えられるPMDAによる立入調査を契機に、当時血漿分画部門の製造部長であったH氏は、血漿分画部門だけでは最早これらの不整合を抱えきれないと判断し、常務理事への不整合の状況報告を行った。その結果、前述5（1）のとおり、以前から不整合問題を認識していたと認められるD現理事長及び血漿分画部門常務理事であるP氏に加え、副理事長のQ氏及び当時信頼性保証部門常務理事であったR氏も、遅くとも2015年3月31日には、それぞれ不整合及びそれに伴う隠ぺい行為を認識することになった。この中で、Q氏及びR氏は、血漿分画部門出身ではないものの、副理事長又は常務理事という化血研の経営の中心を担う立場のものであり、不整合という薬事法違反の事実及びそれに伴う隠ぺい行為を認識した段階で、これらを直ちに是正する義務を負っていた。しかし、Q氏及びR氏は、結果的に、不整合問題について対応策を積極的に講ずることができず、監督機関に対する報告や相談を行うこともなかった。

コ 化血研の信頼性保証体制においては、例えば、製造工程の検査のためのサンプル採取を血漿分画部門が行っていたため、品質管理で不整合を発見することができなかった。

また、品質保証部門が行う内部監査においても、そもそも内部監査の方法が承認書と製造記録を照合することが主たる業務であって、承認書に沿った製造方法とは別の工程等で実製造がなされているということは想定外であり、また、血漿分画製造部門による徹底的な隠ぺい工作がなされていたため、監督機関による査察と同様に、不整合を発見するには至らなかった。

しかし、品質管理部門や品質保証部門の管理職の中には、一部ではあるが血漿分画部門出身であり不整合及びそれに伴う隠ぺい行為を認識している者が存在していたのであって、そうである以上、品質管理部門や品質保証部門が、およそ不整合及びそれに伴う隠ぺい行為を発見することが不可能であったということとはできない。

（2）原因分析

以上の総括を踏まえ、化血研において、本件不整合や隠ぺい行為が行われ、それが長年にわたって是正されることがなかった原因を分析する。

ア 遵法意識、規範意識の著しい欠如

(ア) 血漿分画部門におけるコンプライアンス体制の欠如

前述のとおり、血漿分画部門は、本来、製造方法の変更に当たり、監督機関等と緊密にコミュニケーションを取って不整合を回避すべきであつたにもかかわらず、長年にわたって、監督機関等と相談を行うことも、一変承認申請等の必要な対応をすることもほとんどなく、製造方法を変更して不整合を生じさせ、ついには隠ぺい行為という極めて悪質な違法行為に及んでいる。

本件不整合や隠ぺい行為はいずれも個人的利益を得るために行われたものではないと思われるものの、多数の血漿分画部門の役職員が、20年以上にわたり、不正に関与し続けたことに鑑みれば、血漿分画部門においては、そこで働く役職員のコンプライアンス意識を麻痺させ、組織的に不正に巻き込んでいく体制が存在していたことがうかがわれる。

(イ) 経営層をはじめとする化血研全体の遵法意識、規範意識の欠如

また、経営層のうち血漿分画部門出身のB元副所長及びA前理事長は、生産性重視、上市重視の余り、薬事法やGMPを軽視し、本件不整合の作出に積極的に関与してきた。実際、B元副所長は、GMPに批判的な発言を部下にするなど、GMPを軽視する傾向が強かった。また、遅くとも1997年には、経営層の一部は本件不整合の多くを認識していたにもかかわらず、不整合を改めることなく放置してきた。このような遵法意識、規範意識の欠如は、血漿分画部門に限らず、化血研の経営層にも広く及んでおり、信頼性保証部門の責任者が血漿分画部門に所属していた時代の経験から不整合について認識していたにもかかわらず、不整合について何らの調査も行わなかったことも併せ考えると、化血研全体が薬事法制の遵守について無理解ないし無関心であつたといわざるを得ない。

(ウ) 薬害エイズ事件の被告としての反省の著しい欠如

そもそも薬機法が、一変に際し原則として厚生労働大臣の承認を求め、違反した場合には罰則規定まで設け、医薬品製造業者を事実上行政の監督下に置くような規定となっている趣旨は、医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保にあり、ひいては医薬品等を使用する患者の安全、安心をはかることが根底にある。

この点に関し、化血研は、前述1(3)のとおり、薬害エイズ訴訟の被告として提訴され、社会的に大きな制裁を受けており、患者の安全、安心を誰よりも優先すべき立場にあつた。

実際、化血研は、1996年3月29日、原告らとの和解にあたり、原告らとの間で交わした

調査結果報告書

確認書において、「3 製薬会社は、安全な医薬品を消費者に供給する義務があることを改めて深く自覚し、本件のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることがないよう、最善、最大の努力を重ねることを確約する。」ことを誓約し、同確認書に化血研理事長名で署名している。

それにもかかわらず、化血研においては、まさに同時期に、しかも非加熱製剤を製造販売していた血漿分画部門で本件不整合が行われていたのである。化血研では、その半年後の1996年9月24日に開催された常勤理事会・第三製造部会議の場において、薬害エイズ訴訟の和解後の状況について報告を受けているが、前述4(4)ウのとおり、まさにその会議において、経営層が、血漿分画部門の不整合の事実の報告を受けており、和解における誓約がうわべだけのものに過ぎなかったと非難されてもやむを得ない。

化血研は、薬害エイズ問題が大きな社会問題化する中、非加熱製剤を製造販売していた当事者であり、患者の安全、安心を誰よりも優先すべき立場にありながら、生産性向上や市場への出荷を急ぐ余り、監督機関に相談することもなく安易に不整合の作出や隠ぺい工作という薬事法に違反する行為に及んだことになる。こうした化血研の姿勢の根本には患者を軽視し、企業の利益を優先させる姿勢が強うかがえる。

イ 不整合及び長期にわたる隠ぺいを可能にした化血研の組織管理体制

(ア) 製造部長が一変承認申請の決裁権者を兼務

化血研において、製造方法の変更に当たって監督機関に報告、相談し、変更内容に応じて一変承認申請をしていれば、今回の不整合の問題が発生することはなく、ましてや隠ぺいにまで至ることはなかったものと推認される。

一般的には、現業部門の監督、統制という観点から、現業部門には承認関係の業務を担当させず、承認関係の業務は現業部門ではない別部門が担当することが望ましい。

しかし、化血研では、2013年まで現業部門である製造部長（途中から製造部長及び開発部長）が一変承認申請の決裁権限者を兼ねていたため、製造部長らの一存で一変承認の要否が決められており、所内において第三者的立場から一変承認申請の必要性が判断されることはなかった。

(イ) 血漿分画部門の閉鎖性と部門内における情報共有の欠如

血漿分画部門の一部の者が不整合を生じさせ、またこれを隠ぺいしようとしたとしても、他部門からの人事異動がなされていれば、かかる不整合及び隠ぺいの事実を隠し通すことも困難となり、不整合の早期解消につながった可能性は高い。

しかし、血漿分画部門は、化血研内における強い発言力をもって、人材を同部門に集中させ、血漿分画部門から他部門への人事異動はあっても、逆に他部門から血漿分画部門への異動はほぼないといってよい状況を作り上げていったため、他部門出身者が不整合を発見することも、血漿分画部門出身者が品質保証部門に移籍した後に不整合について調査することもなかった。このような経緯から血漿分画部門は他部門に対して閉鎖的になり、1996年の品質向上プロジェクトチームへの血漿分画部門の不参加に代表されるとおり、全社的な品質保証活動にも消極的な姿勢を見せ続けた。

また、1980年代から1990年代前半にかけて、第三製造部において、薬事法令上の適正な手続を経ることなく、安易に血漿分画製剤について各種の新製法を導入してきた原因の1つとして血漿分画部門の体制があげられる。

当時の第三製造部は、血漿分画製剤の開発、製造、品質管理までのすべてを独立して運営していた。また、第三製造部内部においても、各課や課内のチームの縦割りにより、内部での情報共有は不十分な状況であった。例えば、各不整合には、製造部門である第一課が製造工程上生じた問題の解決策について開発・改善改良部門である第二課に対して検討を依頼し、第二課から得られた検討結果を製造工程に反映させたという経緯により生じたものが多いが、当該製法変更について、一変承認申請を主に検討、実施すべき第二課では、単に検討依頼を受けてこれに回答するのみで、その後の第一課における製造工程への反映状況を知らされず、その結果、一変承認申請の要否の検討も十分ではなかった。

さらに、製法変更の可否や一変承認申請の要否について実質的に決裁権限を有していたのは、血漿分画部門の部長であったが、当該部長が製造部門と開発部門を管掌していたことから、第三者的立場で製法変更の可否や一変承認申請の要否を判断することもなく、生産優先、薬事規制軽視の方針で血漿分画製剤の製造が進められてきた。

以上のように血漿分画部門の閉鎖性と部門内における情報共有の欠如は、不整合や隠ぺいの発覚や是正を阻害する大きな要因となっていた。

(ウ) 血漿分画製造部門内の縦割り体制

血漿分画製造部門においては、製剤ごとに担当が分けられ、各製剤担当チーム間での人事交流も余り行われてこなかった。このため、血漿分画製造部門の職員は、自分の担当する製剤（又は当該職員が担当する製造工程）についての不整合やその隠ぺいについては認識しているものの、それ以外の工程や別の製剤の業務内容については把握していないため、不整合や隠ぺいの全体像を理解する者がA前理事長やC元理事といった一部の例外を除き、ほとんどいなかった。こうした血漿分画製造部門内のいわば縦割り体制が不整合の発覚を遅らせた1つの要因と考えられる。

(エ) 経営体制と行き過ぎたトップダウン

血漿分画部門は、1980年代から2000年代前半にかけて、化血研の売上げの半分以上を占める中（最大は、1982年の70.0%。別紙1（部門別売上割合推移））、血漿分画部門出身であるB元副所長及びA前理事長の発言力が強くなり、血漿分画部門中心の体制がとられるようになっていき、A前理事長の後任のD現理事長も血漿分画部門出身であった。特にA前理事長については、血漿分画部門に新入職員を多く配属させ、人事評価においても、血漿分画部門出身者を優遇したりするなど積極的に血漿分画部門中心の体制づくりをしていた。また、A前理事長のトップダウンは強く、当時A前理事長に意見を述べたり、反論することは許されない雰囲気が強かった。

加えて、化血研の理事会では外部理事が選任されていた時期があったものの、外部理事がガバナンス上十分機能していたとはいえず、また、評議員には不整合をはじめとする経営層にとって都合の悪い情報が報告されなかったため、経営層の暴走を牽制、抑制するためのガバナンス構造が欠落していた。

そして、A前理事長をはじめとする経営層自身が不整合や隠ぺいを指示又は承認するという状況では、内部監査や内部通報制度等の内部統制システムは無力であり、このような誤ったトップダウンが血漿分画部門全体に広がりかつ継続する不整合や隠ぺいの原因となっていた。

(オ) 品質保証部門の機能不全

前述6（1）ア（ウ）のとおり、薬機法及びGQP省令では、製造販売業者は、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門があらかじめ指定した者に、製造業者等における製造管理及び品質管理がGMP等に従って適正かつ円滑に実施されていることを定期的に確認するよう規定されている。

すなわち、製造部門で不整合や隠ぺいが生じていたとしても、品質保証部門が適切に機能していれば、製造部門に対する心理的效果も含め、それらの不整合や隠ぺいを発見又は未然に防止できた可能性は少なからずあったと考えられる。

しかし、化血研においては、品質保証部門の所内的な地位が歴史的に必ずしも高くないことに加え、人員も十分でなく、品質保証部門所属の職員は自分の目の前の業務等で手一杯であるため、十分な問題意識をもって内部監査等を行うことが困難であった。また、品質保証部門の職員は、内部監査員になるに当たり専門的教育を受けているものの、血漿分画製剤をはじめとした製剤の製造工程に必ずしも通じているわけでもなかった。

加えて、血漿分画製造部門出身で不整合や隠ぺいの事実を認識している者が品質保証部門に異動しているにもかかわらず、それらの者は不整合や隠ぺいの事実を明らかにして監督機関に相談したり、一変承認申請をさせたりといった積極的な対応をとるどころか、か

かる不整合や隠ぺいの事実を黙認するなど、品質保証部門の職責を半ば放棄していた。

(カ) 薬事部門の機能不全

医薬品等の新規承認申請及び一変承認申請に当たっては、現業部門による恣意的な申請を防止することが必要であり、また、これらの申請業務が高度な専門性を有し、監督機関の検査を受けるものであるから、その手続に当たっては、厚生労働省や PMDA 等の監督機関との適切なコミュニケーションをとることが必要であり、製薬業界では一般的に本社機能の薬事部門がその役割を担うことが多い。

この点、前述（ア）のとおり、化血研では、長らく現業部門が一変承認申請業務の決裁権限者であったため、所内において第三者的立場から一変承認申請の必要性が判断されることはなかった。2013 年以降は、新規承認申請業務及び一変承認申請業務は薬事部が主管することになったものの、移管に際し、血漿分画部門は薬事部に対して不整合の事実を知らせなかったため、薬事部は、前述 3（3）エのとおり、2014 年に新規承認を受けたバイクロットについても、監督機関とコミュニケーションをとることなく、むしろ不整合①の上流工程でのヘパリン添加が隠ぺいされた形で申請手続に及んだ。

このように、化血研においては、新規承認申請業務及び一変承認申請業務に関して、薬事部が全く機能しておらず、信頼性保証部門を機能させるためには、薬事部に製造方法の変更に関する情報が集約され、薬事部が監督機関と緊密な相談を行うことで不整合や届出義務違反を防止する体制を整備することが必要不可欠である。

8 化血研が製造するワクチン製剤におけるコンプライアンス体制等を巡る事実関係

(1) 不整合

ワクチン部門においては、化血研が全ワクチン製剤について行った内部調査や第三者委員会によるヒアリングや職員等からの提供情報等の調査を通じて、重大な不整合や不整合の隠ぺい行為は発見されていない。また、外部コンサルティング機関が4品目のワクチン製剤のGMP適合性について調査し作成した報告書においても、特に重大な不整合や隠ぺい行為の指摘はなされていない。したがって、現時点では、ワクチン部門においては、重大な不整合及び不整合の隠ぺい行為を認める証拠は存在しない。

(2) ワクチン製剤等における厚生労働省からの出荷自粛要請

ア 概要

厚生労働省は、化血研が製造販売するワクチン製剤等について、承認書と製造実態の齟齬等についての厚生労働省への報告が適切になされていないことが判明したことから、2015年9月18日付けで出荷の自粛を要請した（以下「本件出荷自粛要請」という。）³¹。

イ 経緯

厚生労働省は、2015年9月1日、薬機法69条4項に基づき、化血研に対し、化血研が製造販売するワクチン製剤等26製品について、2015年9月14日を期限として、①2015年8月時点で、製造販売承認と実製造の齟齬が生じている事項の報告及び②それを挙証する資料の提出を求めた（以下「本件報告命令」という。）³²。また、2015年9月1日、厚生労働省は、化血研に対し、本件報告命令の趣旨として、化血研において血漿分画製剤の不整合や隠ぺいの問題が生じている中、ワクチン製剤については問題がないことを確実にするためのものであり報告内容の網羅性が重要であること、今回は通知に対する回答になるため提出後の差替え対応は認められないことから十分内容を精査した上で提出すること、提出資料に虚偽があれば罰則の対象となりうること、本資料提出の結果、品質上の問題が発見されれば、出荷停止や回収に及ぶ可能性があること、資料提出後に立入検査を行う可能性があることなどを口頭で伝えた。

³¹ 2015年10月21日、「インフルエンザHAワクチン“化血研”」については、出荷自粛の要請が解除された。

³² 2015年9月1日付け「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第69条第4項の規定に基づく資料提出依頼通知書」（薬食監麻発0901第9号）

調査結果報告書

化血研は、同日、副理事長でありワクチン部門担当理事である Q 氏、当時信頼性保証部門担当常務理事であった R 氏、ワクチン部門副担当理事である E 氏も出席の上、本件報告命令への対応について協議した（以下「9月1日会議」という。）。

なお、本件報告命令に先立ち、前述 4（4）エのとおり、化血研は、製薬協調査を実施し、2014 年 12 月 19 日、厚生労働省に報告書を提出しており、また、2015 年 5 月 28 日及び同月 29 日の PMDA の立入調査以降の対応として、承認書記載内容と GMP 文書の再調査及び GMP 記録の不備事項の有無の調査等を実施し（以下「7月調査」という。）、同年 7 月 31 日、厚生労働省に報告書を送付していた（以下、同報告書を「7月31日付け報告書」という。）³³。製薬協調査と 7 月調査の概要は以下のとおりである。

	製薬協調査	7 月調査
調査対象	品質管理部、ワクチン事業部門製造部、分画事業部門製造部、製剤部、試作研究部	品質管理部、ワクチン事業部門製造部、分画事業部門製造部、製剤部、試作研究部
主管部署	薬事部	品質保証部、薬事部
調査結果	89 件（誤記齟齬 59 件、記載整備事項 30 件）	152 件（誤記齟齬の可能性のある事項 48 件、記載整備事項 35 件、GMP 文書の記載整備レベル 69 件） ※GMP 文書の記載整備レベル 69 件については、項目のみの報告で内容については報告していない。

化血研は、9 月 1 日会議において、本件報告命令には調査基準日は 2015 年 8 月とする旨の記載があり、調査の趣旨がワクチン製剤については問題がないことを確実にするためのものであり報告内容の網羅性が重要である旨厚生労働省より口頭での補足説明があったものの、本件報告命令は、新たな齟齬の調査ではなく、挙証資料の提出に主眼があるものと考えたこと、挙証資料の準備には相当の時間を要することが想定されたこと、承認書に関する調査として既に製薬協調査及び 7 月調査を実施していたこと、化血研は 7 月調査は網羅性の高いものと考えていたこと、化血研が承認書と GMP 文書の間の齟齬等を確認するための追加調査を依頼していた第三者評価機関から同年 9 月 1 日時点で重大な齟齬があるとの報告はなされていなかったことなどから、化血研内部による新たな調査を行わずに、製薬協調査及び 7 月調査の内容をもとに、8 月時点で齟齬が生じている事項を報告するとの方針を確認し、同方針は、同年 9 月 8 日の理事会で承認された。なお、化血研は、この方針の是非について、厚生労働省に確認しなかった。

³³ 厚生労働省は、7 月 31 日付け報告書を正式には受領していない。

化血研は、同方針に基づき、新たな調査を行うことなく、同月 11 日及び同月 14 日、厚生労働省に製薬協調査及び 7 月調査の結果をもとに、製造販売承認と実製造の齟齬が生じている事項を報告し、それらの挙証資料を提出した³⁴。

もともと、化血研は、逸脱や変更管理といった GMP 上の手続が存在するものについては、GMP 上で対応すればよく、承認書との齟齬ではないと考え、7 月調査のうち、GMP 文書の記載整備レベルとして分類した事項については、それらの事項について製造販売承認と実製造の齟齬の有無を確認することをしないまま、本件報告命令の対象から除外し、それらの挙証資料も作成しなかった。

厚生労働省は、化血研に対し、2015 年 9 月 18 日を実施日とする化血研への立入調査（以下「本件立入調査」という。）を決定し、前日の同月 17 日、化血研に対し、立入検査通知書（以下「本件立入通知書」という。）の内容を口頭で通知した。本件立入通知書には、調査事項として「報告命令（薬食監麻発 0901 第 9 号）に基づく提出資料の信頼性について」及び「インフルエンザ HA ワクチンのたん白質含量に係る変更の管理状況について」が掲げられていた。

厚生労働省は、同月 18 日、本件立入調査を実施したが、その際、化血研に対し、提出資料の信頼性の確認のため、提出資料の作成過程について確認したところ、化血研では 7 月調査以降に齟齬についての追加調査を実施していないとの回答を受けた（なお、化血研は、当時第三者評価機関による追加調査を実施していたが、厚生労働省にはその旨の十分な説明をしていなかった。）。また、化血研が、既に述べたとおり、7 月調査の結果として厚生労働省に報告していた 152 件のうち、GMP 文書の記載整備レベルとして分類した 69 件（7 月 31 日付け報告書では件数のみの報告に留まっている。）については本件報告命令に対する報告資料に含めていなかったことから、厚生労働省は、当該事項を除外した理由や化血研による齟齬等の分類（誤記齟齬の可能性のある事項、記載整備事項、GMP 文書の記載整備レベル）の判断基準を質問したが、化血研は判断基準を明確に回答することができなかった。

厚生労働省は、これらの事実等を踏まえ、化血研に対し、2015 年 9 月 18 日時点では、本件報告命令に基づく提出資料の信頼性について十分確保できたとはいえないと判断し、追加調査を直ちに実施するよう要請するとともに、本件出荷自粛要請を行った。

化血研は、当該要請に従い、ワクチン製剤について、7 月 31 日付け報告書以前の承認書と GMP 文書等の間の齟齬や、承認書と実製造との間の齟齬等の再調査を含めて、追加調査を実施した。化血研は、この追加調査においては、前回の調査と比較して、研究部門の職員を調査人員に加えるなどして徹底的な調査を行い、同年 10 月 1 日、厚生労働省に対してその結果を報告し、その結果、当該報告における齟齬等の件数は、重複を含め延べ 235 箇所となり、製薬協調査や 7 月調査結果で報告したものより件数が大幅に増加した。

³⁴ 製薬協調査及び 7 月調査の内容に、たん白質含量試験の項目が追加されている。

ウ 検討

本委員会は、本件報告命令、本件立入調査及びその後の厚生労働省への報告に至る一連の経緯は、ワクチン製剤のコンプライアンス体制に関係を有する事項と考え、前述の化血研の対応の適否について検討した。

厚生労働省が本件報告命令において2015年8月時点での報告を求めたのに対し、化血研が7月31日付け報告書送付以降の齟齬等について追加調査を実施しなかったこと及び7月調査で報告していたGMP文書の記載整備レベルの項目の中には製造販売承認と実製造の齟齬が生じていると評価できるものが含まれている可能性があったにもかかわらず、本件報告命令の報告対象から除外したことについては、化血研の本件報告命令に対する対応に不備があったといえることができる。

したがって、化血研の当該対応は、客観的には本件報告命令違反に該当するものであり、また、化血研が、追加調査を行わないという方針や7月31日付け報告書で件数のみ記載していたGMP文書の記載整備レベルの項目については報告しないという方針について、あらかじめ厚生労働省に相談していれば、本件立入調査当日に厚生労働省から当該対応の問題点について指摘を受けることはなかったのであるから、化血研の厚生労働省とのコミュニケーション体制には問題があったものと認められる。

次に、化血研の当該対応が、厚生労働省に対する隠ぺい行為に該当するかについて検討する。

本件報告命令は7月31日付け報告書送付の約1か月後である2015年9月1日に同月14日を報告期限として発せられたものであることや、化血研は追加調査を依頼していた第三者評価機関から重大な問題があるとの報告は受けていなかったことなどから、化血研が自ら追加調査をする必要はないと判断したことは、必ずしも不合理であるとは言いきれない。また、化血研は本件報告命令に対する提出資料の中で、新たにタンパク質含量試験の項目を追加していること、第三者評価機関による追加調査を行っていたことからすれば、化血研が追加調査を実施しないことで当該報告書以外の齟齬を隠ぺいする意図を有していたとまでは認められない。したがって、化血研が追加調査をしなかったからといって、直ちに厚生労働省に対する隠ぺい行為を行ったと評価することはできない。

また、化血研が本件報告命令に対する報告資料において報告しなかった齟齬の中には、項目として軽視すべきではないと思われるものが数件含まれていたものの³⁵、それらはいずれも化血研が追加調査によって初めて発見したため当該報告資料で報告することができなかったものであり、それら以外の齟齬は誤字脱字や手順書で同音異義語を使用していた

³⁵ それらについても、厚生労働省のその後の調査により、品質及び安全性等に重大な影響を及ぼす重大な齟齬等がある可能性が低いと判断された。

など極めて軽微なものも多数含まれており、本件報告命令に対する回答や7月31日付け報告書においてあえて隠ぺいしなければならないようなものとは考えがたい。化血研が10月1日付けで報告した齟齬等の数が本件報告命令に対する報告資料や7月31日付け報告書よりも大幅に増加した主たる原因は、化血研が、追加調査においては極めて軽微なものも齟齬等として判断して報告したことにあつたと認められるから、10月1日付けの報告で報告件数が大幅に増加したこと自体をもって、本件報告命令に対する報告において隠ぺい行為があつたと評価することはできない。

以上の事情からすれば、化血研のこれらの行為をもって、厚生労働省に対し、製造販売承認と実製造の齟齬を隠ぺいしようとしたとまでは認定することはできない。

(3) インフルエンザワクチンの無菌試験の逸脱の未報告

ア 概要及び経緯

前述(2)のとおり、化血研は、本件立入調査の際、厚生労働省等に対し、GMP省令15条に定める逸脱については開示しなかったが、開示されなかった逸脱のうち、インフルエンザワクチンの無菌試験に関して次のような事実が認められた。

2015年9月16日、インフルエンザワクチンの無菌試験に関する逸脱(以下、本項において「本件逸脱」という。)が化血研内で発見されたため、翌17日に、品質管理部長であるS氏や品質保証部長であるT氏らは、本件逸脱についての会議を開催した。その後、S氏は、副理事長であるQ氏及び当時信頼性保証部門担当常務理事であつたR氏に対して本件逸脱を報告し、本件立入調査の際に本件逸脱についても開示するか否かについて相談した。その際、S氏は、本件逸脱はGMPの手順に基づき対応すべき内容であり、本件報告命令の対象ではないと考えていたことから、厚生労働省に対して積極的な開示は行わず、厚生労働省より要請があれば開示するという方針で対処したいと述べ、Q氏及びR氏は当該方針に同意した。なお、厚生労働省が、同月1日、化血研に対し、本件報告命令の補足説明をした際、試験方法の齟齬についての挙証資料を要求しており、是正措置が進行中の場合、その計画について記述するよう求めていた。

当該会議の後、化血研は厚生労働省から本件立入調査を翌日に行う旨の連絡を受けたため、同日の夜、本件立入調査の準備状況のための会議(以下「準備会議」という。)を開催した。準備会議では、化血研が本件立入調査の際に厚生労働省に本件逸脱について開示すべきかどうかについても議論されたが、T氏を除き、積極的な開示は不要であるとの意見が大勢を占め、S氏がQ氏及びR氏も同様の意向であると発言したこともあり、積極的な開示は行わないことが決定された。

T氏は、Q氏らが本当に積極的な開示は不要であるという意向を有しているのか疑問に思い、準備会議後、Q氏の部屋に行き、Q氏に確認したところ、Q氏は、T氏に対し、準備会

議で S 氏が述べたとおり、本件逸脱について積極的に開示をする必要はないとの意向である旨伝えた。

結果的に、化血研は同月 18 日の本件立入調査の際、本件逸脱を含めて逸脱について開示せず、同月 24 日に化血研が厚生労働省に対して製造販売承認と実製造の齟齬等についての再調査案を提出した際も本件逸脱についての開示はしなかったところ、厚生労働省からインフルエンザワクチンの無菌試験に関する資料を要求されたことを受け、同日、本件逸脱について開示した。

イ 検討

以上の経緯を踏まえ、本委員会は、化血研が本件逸脱を厚生労働省に報告しなかったことは、ワクチン製剤のコンプライアンス体制に関係を有する事情と考え、前述の化血研の対応の適否について検討した。

GMP における「逸脱」とは、「定められた作業手順、管理基準あるいは試験規格等から乖離している状況なり状態」などと解されており³⁶、必ずしも、製造販売承認との齟齬が生じているか否かを問うているものではない。そのため、逸脱の中には、製造販売承認との齟齬があるものも、ないものも含まれている。すなわち、厚生労働省が化血研に要求した「製造販売承認と実製造の齟齬」と GMP における「逸脱」は別の概念である。

したがって、本件報告命令は、化血研に「逸脱」を報告することを義務付けるものではなく、実際、通常、厚生労働省による立入調査においては、調査対象である製剤に係る過去 2 年間分程度の逸脱及び変更管理履歴の提出を明示的に要求されるところ、本件立入調査においては、逸脱に関する資料の提出は明示的には要求されていなかった。

そのため、化血研は、「逸脱」に関して報告するという意識はなく、「製造販売承認と実製造の齟齬」について報告するという認識で報告命令に対応していた。

他方、本件報告命令は、製造販売承認と実製造の齟齬が生じている事項の報告を求めているから、逸脱であっても、製造販売承認と実製造の齟齬が生じていれば、本件報告命令の対象となっていたものと解される。

ところで、本件逸脱は、客観的には、無菌試験を評価する手法（バリデーション）について、旧基準で行い、新基準で行っていなかったという点において「製造販売承認と実製造の齟齬」に該当するものであり、本件逸脱の事実の発見自体は 2015 年 9 月 16 日であったが、同年 8 月にも本件逸脱は存在していたのであるから、本件逸脱は、本件報告命令に対して報告すべき事項であったと認められる³⁷。

³⁶ 日本 PDA 製薬学会関西勉強会『GMP 逸脱管理-事例から学ぶ逸脱防止-第 2 版』1 頁（2014 年 じほう）

³⁷ 現在の化血研における誤記・齟齬調査判断基準においては、本件逸脱は誤記・齟齬に該当する。

しかし、化血研は、既に述べたとおり、逸脱は GMP の手順に基づき対応すべき事項であり、本件報告命令に対する報告対象ではないと考えていたこと、逸脱については厚生労働省から質問されたら回答する方針であったこと、本件逸脱については発見後間もないものであり、品質への影響の評価等の逸脱処理がまだ終了していなかったこと、一般的には逸脱処理において製造販売承認との齟齬という視点での検討は行われないことなどから、本件報告命令に対する報告資料に本件逸脱を記載しないものという方針で対応した。

したがって、化血研の当該対応は、客観的には本件報告命令違反に該当するものであり、また、製造販売承認と実製造との齟齬がある逸脱は本件報告命令の報告対象となるにもかかわらず、すべての逸脱が報告対象外であると考えていた化血研の判断は誤りであった。

また、化血研では血漿分画部門における不整合の隠ぺいが問題となっており、インフルエンザワクチンの出荷の前提として本件立入調査が行われることになったという状況であること、本件逸脱がインフルエンザワクチンに関するものであること、及び厚生労働省からあらかじめ試験方法の齟齬についての検証資料を要求されており、是正措置が進行中の場合、その計画について記述するよう求められていたことに鑑みれば、化血研が本件逸脱を発見した際に製造販売承認との齟齬があるか否かを調査し、本件逸脱の資料の提出の要否を厚生労働省に確認・相談し、その判断に従うことが望ましかったとすることができる。

すなわち、血漿分画部門において、製法の変更等に当たり、厚生労働省等に相談した上で、正確な手続を踏んでいく姿勢が足りなかったことは既に指摘したとおりであるが、上記のワクチン部門における製造販売承認と実製造の齟齬等についての調査・報告状況や本件立入調査への対応状況からは、化血研全体において、厚生労働省等への開示姿勢のほか、必要な事項について厚生労働省等に確認・相談を行い、適切に進行させようという姿勢が不足していたことが認められる。

次に、化血研の当該対応が、厚生労働省に対する隠ぺい行為に該当するか否かについて検討する。

まず、化血研に隠ぺいの意図があるとするれば、厚生労働省に発見されないような工作を行うはずであるが、本件逸脱は、GMP における逸脱として管理・記録されているから、厚生労働省が調査しようと思えば容易に確認することができ、少なくとも通常の立入調査で将来確実に報告されるものである。また、本件報告命令は逸脱自体の報告を必ずしも求めているものではないこと、化血研において本件逸脱が製造販売承認との齟齬に該当するか否かという観点からの検討がなされていなかったことからすれば、化血研が「逸脱は齟齬に含まれない。」という誤解のもとに行動していた事実は認められる。

以上からすれば、化血研の上記対応が本件報告命令に違反するか否かは別として、化血研が本件逸脱を厚生労働省から隠ぺいしようとしたとまで認定することはできない。

(4) 念書対応の未実施

新薬の新規承認申請や一変承認申請等の際、当該申請者が、厚生労働省等に対し、承認後の遵守事項を定めた念書を提出することがある。

化血研においても、一変承認申請等の際に念書を提出しているが、薬事部の調査により、念書記載の事項が未対応と考えられるものが6件存在することが判明し、2015年6月30日の全理事が出席する経営会議にて、総括製造販売責任者より報告された。例えば、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンについて、化血研は、同ワクチンの一変承認申請に際し、製剤の安定性計画を提出して実施し、2012年2月までに試験結果を報告する旨を記載した念書を、2007年11月20日に、当時の理事長であったA前理事長名で厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に提出しているが、この安定性試験を実施していなかった。

薬事部は、この安定性試験の未実施について数年前から認識し、ワクチン部門に事実の確認と安定性試験の実施を複数回要請したが、ワクチン部門は、海外からの導入品に置き換わるため、安定性試験は不要であるとして、薬事部の要請を受け入れなかった。また、他の念書記載事項の未実施についても、ワクチン部門の管理職や担当者は、薬事部の要請に対し、念書の提出が数年前のことであり、念書記載の事実について引継ぎを受けていないので対応できない、念書は承認を得るために形式的に作成するもので遵守する必要はないなどの理由を挙げて未実施事項の実施を拒んでいた。

念書は、化血研が厚生労働省等に対して、自ら実施を誓約した文書であり、念書記載の事項を確実に実施することは、化血研が自らに課した義務である。仮に、上記の本件乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンにおいて、安定性試験が不要だとしても、その事実を厚生労働省に確認することもなく、薬事部の要請を聞き入れず、自部門だけでその要否を判断するというワクチン部門の対応は、遵法意識・規範意識が著しく欠如しており、また、薬事部門、ひいては品質保証体制への軽視の姿勢があるといわざるを得ない。

9 安全性について

(1) 血漿分画製剤の安全性

ア 薬機法は、その目的として、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品（以下「医療品等」という。）の品質、有効性及び安全性の確保・・・（中略）・・・のために必要な規制を行う・・・」旨定めている（薬機法 1 条）。また、前述 2（1）エのとおり、薬機法では、一変をする際は原則として厚生労働大臣の承認を受ける必要があり、かかる一変の承認を受けないまま、承認事項と整合しない製造手順等により製造した医薬品を販売することはできず、その違反に対しては罰則規定も設けられている。

薬機法が製造手順について厳密な規制を定めているのは、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保するためであり、医薬品製造販売業者は、一変承認が必要であるか否かにかかわらず、製造方法の変更に当たっては、当該変更に伴う医薬品等の品質及び有効性に加え安全性について格段の配慮が必要となる。

しかるに、化血研では、一部の製品については、血漿分画製剤の製造方法の変更の際に品質上のデータを確認するなど、品質について考慮していたものの、製造方法の変更を企図する工程において変更前後の同等性、安全性及び安定性の根拠を示すデータを得ていない場合もあり、製造方法の変更時における安全性の確保に対する配慮が不足していた。

例えば、2015 年 5 月の PMDA による立入調査後、化血研が、PMDA から血漿分画製剤についての安定性データ、ロット分析データ、ウイルス安全性データに関する資料等の提出を求められたことから、調査したところ、①献血アルブミン 25「化血研」における加熱工程の添加剤の濃度、②献血グロブリン注射用 2500mg「化血研」におけるペプシン処理工程のペプシン濃度と時間については実製造が承認書と異なっており、しかも、ウイルス安全性データの取得については、実製造ではない承認書記載の条件で実施されていた（すなわち、実製造で製造されている製品は、安全性を確認していなかった。）ことが判明した³⁸。

当該確認の不備は故意によるものとは認められないものの、血漿分画製造部門が、長年にわたり、独断で製造方法の変更をしてきたため、安全性の確保の点でもほころびが生じていたことは否めない。

イ もっとも、薬機法では、「厚生労働大臣の指定する医薬品又は再生医療等製品は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売

³⁸ 承認書記載の条件でウイルス安全性データを取得していたことが故意によるか過失によるものかは不明であった。なお、本件のような既承認済の製剤についてのウイルス安全性データは、PMDA などの要請がなければ提出することはなく、化血研内で保管することになる。

し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。」と定められており（薬機法 43 条 1 項）、化血研においても、上記規定に基づく国家検定を受けた医薬品のみを販売等してきたものと考えられる³⁹。国家検定とは、薬機法に従い、製品の有効性と安全性を確保するために行う試験である。

そして、本件不整合に係る血漿分画製剤についても、販売前に適正な手続を経て国家検定を受け、合格していることから、一定程度の安全性を有するものと認めることができる。

- ウ また、薬機法では、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器若しくは再生医療等製品の製造販売業者又は外国特例承認取得者に副作用等の報告を義務付けている（薬機法 68 条の 10 第 1 項）が、化血研が製造販売する血漿分画製剤のうち、2015 年 6 月 4 日、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課によって出荷差し止め指導を受けた 12 製品 26 品目のうち、PMDA の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」に掲載されている過去 10 年間の副作用が疑われる症例報告件数によれば⁴⁰、それらの製品のほとんどについて一定の副作用が疑われる症例報告がなされているものの、化血研が、副作用を原因とする致命的な安全上の問題を生じさせたと明確にいえるまでの事例は見受けられなかった。また、PMDA から化血研の血漿分画製剤について重篤な副作用の報告がなされたという事実は確認できなかった。

- エ さらに、化血研は、PMDA の立入調査後、本件不整合について、製剤品質への影響についての検討を行い、製剤品質に問題がない旨判断しているが、本委員会が、その検討結果の根拠を精査したところ、当該根拠に不合理な点は見当たらなかった。

また、本委員会が本件不整合に係る承認書と異なる実製造方法について安全性に明らかに問題のあるものが含まれるか否かを調査したが、安全性に明らかに問題があるものは見当たらなかった。例えば、ヘパリンの添加について述べれば、ヘパリンは血液透析でも使用されている抗凝固剤であり、透析治療を受ける患者に対しては日常的に投与されている。また、ヘパリンのような生物由来製品の使用に当たっては、生物由来原料基準に基づき適合性を確認した上で使用する必要があるが、化血研において、かかる適合性を確認していないヘパリンを使用したとみられる事実は確認できなかった。したがって、化血研における、上流工程でのヘパリンの添加は、その添加量や濃度等の確認は必要であるものの、ヘパリン添加の事実だけをもって、必ずしも安全性に問題のある製造方法であるということとはできない。

³⁹ 2014 年 7 月 1 日までは、医薬品が国家検定に合格した場合、検定機関が発行した検定合格証紙で医薬品を収めた容器又は被包に封を施さねばならず、検定合格証紙のない医薬品の販売は困難であると考えられる。これらの事実より、化血研が国家検定を受けずに医薬品を製造販売していたことは困難であると推認した。

⁴⁰ <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html>

もちろん、前述アのとおり、化血研の血漿分画部門が、薬機法の趣旨に反し、医薬品等の安全性を軽視していたことは事実であるが、他方で、本件不整合に係る血漿分画製剤が人体に対して危険を及ぼすことを示す証拠が見当たらないことも指摘しておきたい。

(2) ワクチン製剤の安全性

ア、 ワクチン製剤について、血漿分画製剤同様、国家検定を受けた医薬品のみを販売等してきたものと考えられる。

イ、 また、ワクチン製剤について、血漿分画製剤同様、化血研が、副作用を原因とする致命的な安全上の問題を生じさせたと明確にいえるとの事例は見受けられず、またPMDA から化血研のワクチン製剤について重篤な副作用の報告がなされたという事実の確認できなかった。

第4 再発防止策の評価及び提言

1 検討対象等

化血研は、今回の事態を受け、是正・改善全体計画の策定をはじめとする再発防止策（以下「本件計画等」という。）の策定と実施に取り組んでいる。

以下においては、本委員会は、本件計画等について本委員会として総括的な提言を行った上で、個別の本件計画等について再発防止策としての有効性の評価及び提言を行うものとする。なお、本件計画等の中には、本委員会が化血研と意見交換した結果、取り上げられたものもある。

2 第三者委員会からの提言

（1）企業倫理の確立

後述3のとおり、化血研が実施中又は実施予定の本件計画等は再発防止のために有効であると認められる。個別の施策等についての評価は後述3に譲る一方、化血研が、本件計画等を「事態の沈静化のために仕方なく実行する。」という消極的な姿勢で実施してはならない。

化血研の役職員の一人一人が、本件計画等の実施は、製品の安全性と患者の安心の確保という製薬会社のあるべき企業倫理の実践そのものであることを意識し、たとえ、本件計画等を変更する必要に迫られたときも、当該企業倫理に照らして最適な方法を選択しなければならない。

化血研は、非常に多くの患者の方にとって必要不可欠な製剤を多数出荷しており、その中には、他社による代替性がないものも存在する。

これまで化血研の製剤を信頼して使用し、また、今後も化血研の製剤を必要とする患者の方に対し、本件が与えた不安や衝撃は計り知れず、化血研の責任は極めて重い。

化血研は、今一度、医薬品の製造販売業者としての責務を自覚し直し、上記企業倫理のもと、生まれ変わるとともに、失った信頼を少しでも取り戻すべく、地道な努力を惜しまず続けていかなければならない。

（2）適切なガバナンス体制の確立

化血研は、一般財団法人とはいえ、その業務は営利企業である製薬会社の業務と大きな差異はなく、また、売上は470億円超、資産は1,575億円超と上場企業に相当する規模を誇る。

本件不整合等の原因の一つとして、化血研が上場製薬会社と同等の業務を行っているにもかかわらず、ガバナンスは一般財団法人特有の閉鎖的なものであったことが挙げられることから、再発防止策として、コーポレートガバナンス・コードなど上場企業のガバナンスを参考にしつつ、ガバナンス改革を行うことが必要不可欠である。

この点、化血研は、後述3のとおり、本件計画等において、外部理事及び外部監事の選任、諮問委員会の設立、評議員の構成の変更等有効なガバナンス改革を計画していることは評価できるが、それに満足することなく、より実効性の高いガバナンスを構築するための不断の努力が必要である。

(3) 会議体等の実効的運用

化血研では、後述3のとおり、再発防止策として、経営陣を構成員とする様々なプロジェクトの発足や会議体の設定を掲げている。

しかし、単に参加者が集まり、報告を聞くだけの会議を繰り返しては、時間と労力を無駄にするばかりで、再発防止策は推進されない。各プロジェクトや会議体の目的（成果物）やスケジュールを明確にして責任者を定め、当該責任者に対し、当該目的を達成するための対応策を決定し、実行する義務を課す必要がある。

また、本件計画等の実施に当たって、各プロジェクトや会議体に機能の重複や機能不全が生じた場合には、会議体等を再編するなどの変更を検討すべきであり、会議体等の乱立による形骸化を防止しなければならない。

さらに、管理業務の増大や会議体等の増加により、会議体等の欠席者が増加したり、会議体等の責任者が会議に欠席せざるを得ないような状況が継続することも現に生じているようであることから、欠席者に対する情報共有や責任者の代行者の選定等の制度整備を行って会議体等を実効的に運用していかなければならない。

3 本件計画等に対する評価及び提言

(1) 遵法精神の徹底

ア コンプライアンス違反行為に対する厳正処分の徹底

【内容】

本件不整合等に関与した役職員に対して、厳正な処分を行う。

また、規範意識の改善と企業風土の改革を確実に推進し、定着させる歯止めとして、今後は、齟齬が発見された場合は速やかに報告を上げ変更手続等の適切な対応につなげることを個人レベルの絶対責任として所内通知及び教育研修の場において再認識させるとともに

に、万が一、それらの齟齬の報告を故意に遅らせたり、隠ぺい行為に至ったりした場合には、例外なく厳重処分に処すことを周知し、運用を徹底する。

【評価】

本件において認定された適正な手続を経ない製造方法等の変更、虚偽の書類作成、当局に対する隠ぺい、情報提供の不備等の行為は法令違反行為であり、化血研の全役職員は、法令よりも化血研内部の独善的判断を優先させたことにより、化血研に対する信用が喪失し、化血研を存亡の危機に立たせる結果をもたらしたことを強く認識し、法令軽視の姿勢を改めなければならない。

本件不整合等に関与した役職員は、個人的な利益を得るために違法行為を行ったものとは認められないものの、製品の安全性の確保より会社の利益や業務の円滑化を優先させた違法行為に弁解の余地はなく、強く非難されるべきである。したがって、化血研が従来の法令軽視の姿勢を抜本的に改めるためには、まず、本件不整合等の違法行為を行った役職員や違法行為に対する監督・是正を怠った役職員に対して厳正な処分を行い、化血研の全役職員に対し、たとえ経営者であれ、上司に命じられた者であれ、違法行為に関与すれば、厳しく処分されることを明確に示す必要がある。

化血研が本件不整合等に関与した役職員に対してどのような処分を行うかは、本報告書作成時点では決定されていないが、当該役職員に対する処分は、全職員にコンプライアンスの重要性を実感させるに足る厳正なものでなければならない。

また、化血研は、全役職員に対して、コンプライアンスはあらゆる業務及び命令に優先するものであることを周知徹底したうえ、将来にわたり、実際にコンプライアンス違反を犯した役職員を厳正に処分していかなければならない。

イ コンプライアンス教育

【内容】

次のようなコンプライアンス教育に関する改善を行う。

- ① 過去及び今回の事件で得た教訓を風化させないために、以下の2つの事件に関連した日を、製薬会社として安全な医薬品を消費者に供給する義務や体制、コンプライアンスなどについて過去を反省して考える日として設定し、そのための活動やイベントを経営陣、職員（パートタイマーを含む。）を対象として実施する。

3月29日「薬害エイズの日（仮称）」

5月29日「GMPコンプライアンスの日」

- ② その他のコンプライアンス教育について、現在はMR（医療情報担当者）を対象に年4回行っているが、今後は、MRだけではなく全職員を対象に、所内講師と外部講師により年1～2回実施する。

【評価】

コンプライアンス教育は、遵法精神の醸成に必要不可欠であり、上記教育はいずれも再発防止のために有効である。

化血研は、薬害エイズ事件を通じ、化血研が社会に対して負った責任を再認識し、それを繰り返し確認していく必要があり、そのためには、薬害エイズの日を定め、コンプライアンス教育を行うことは有効である。

当該教育においては、薬害エイズ事件の事実経過のほか、和解に当たったの確認書の内容等にも触れるべきであり、患者の方や患者家族の方を講師に招くことも考えられる。

そして、このような教育は、一度きりの実施ではなく、定期的に実施することで、化血研において薬害エイズが過去の事件として風化することを防止すべきである。

また、本件不整合等の問題についても、全役職員が、本件不整合等の内容、原因及び化血研や患者の方や患者家族の方をはじめとするステークホルダーに与えた影響等を正しく認識する必要がある。

役職員の中には、本委員会のヒアリングに対し、具体的な不整合の内容や隠ぺいの状況等は分からないし、説明も受けていないなどと供述した者もあったが、本件の問題を正確に理解しない状態では、問題の重大性を認識することも、再発防止に取り組むことも困難である。

したがって、本件不整合等について全役職員に対し教育を行うことは、再発防止にとって不可欠である。

そして、今後、二度と同様の事態を引き起こさないようにするためには、本件についても、教育を定期的に実施することで、過去の事件として風化することを防止しなければならない。

そのために、GMP コンプライアンスの日を定め、教育を行うことは効果的である。

もっとも、現在の日程では、3月と5月にコンプライアンスに関する行事が続くことになるから、毎年交互の実施とするなど、今後は、教育の実施方法や内容を工夫して教育効果をあげることが望ましい。

(2) 経営体制・ガバナンス体制の改革

ア 理事及び監事への外部人材登用

【内容】

理事に外部出身者又は外部からの人材（外部理事）を登用する。外部出身者又は外部理事の登用は2016年3月までに実施する。

また、監事について、従来、化血研の内部人材を充ててきたが、同月末までを目標に、

外部からの人材（外部監事）を加えるか、外部からの人材に切り替える。

【評価】

本件不整合や隠ぺいなどは化血研の経営の閉鎖性・独善性等に起因するものであるから、外部理事及び外部監事による監視監督の強化は化血研の再生のために有効である。したがって、目標とされる時期までに実施されるべきである。

もっとも、外部理事及び外部監事を導入したとしても、他の役職員が、都合の悪い事実を理事会に報告しなければ、外部理事及び外部監事による監視監督は機能しない。

そこで、外部理事のほか、他の会社等でワクチン製剤や血漿分画製剤の製造、試験に関与した経験がある人物等、監視監督能力のある者を上級管理職として中途採用し（外部出身職員）、外部出身職員に外部理事や外部監事への定期的な業務報告を義務付けることなどにより、外部理事及び外部幹事の監視監督能力を機能させることが望ましい。

イ 理事・監事人事等の透明化

【内容】

理事及び監事の人事案及び報酬案の検討・起案について所外の意見を取り入れることを目的に、2016年6月までを目標に、外部委員を中心とした諮問委員会を設置する。

【評価】

外部委員を中心とした諮問委員会が理事及び監事の人事案及び報酬案について検討し、その意見を反映させることは、理事及び監事の人事案及び報酬案を透明化し、経営トップによる恣意的人事を排除するために有効である。本件不整合の主たる原因は、人事及び報酬決定権を背景とした行き過ぎたトップダウンにあったことに鑑みれば、人事案及び報酬案の透明化は、化血研の経営改革において極めて重要である。

したがって、前述ア同様に、目標とされる時期までに実施されるべきである。

ウ 評議員会の監視機能の強化

【内容】

評議員会の委員は、現在20名で化血研OBと所外の有識者・専門家（地元の名士を含む。）で構成され、化血研OBが半数を占めているが、機動性を高めるため委員の人数を減らすとともに、監視機能の強化を目的に、所外の評議員の構成比率を、次回改選の評議員会までに過半数にする。

【評価】

ガバナンス体制の構築のため、評議員の人数を減らして機動力の強化を図ることのほか、評議員の構成比を改めることは有効である。

すなわち、前述のとおり、化血研の評議員は、その半数を化血研のOBが占めており、残りの半数は、医療関係者や大学関係者を中心とした熊本県内の法人等のあて職となっており、現状の構成では、評議員が理事や監事に対するチェック機能を果たすことは困難である。

そこで、現状の構成を改めなければならないが、所外の評議員の構成比を過半数とするのみでは不十分であり、例えば、化血研のOBについては3分の1を下回る人数とし、また、熊本県外の医薬品関係、薬事法制、コンプライアンスなどの専門家も複数名評議員に選任して評議員の多様性を確保することが望ましい。

多様なバックグラウンドを持つ評議員による評議員会において、これまで以上に専門的かつ建設的な議論がなされることにより、理事の活動が適切にチェックされることが期待される。

エ 人事ローテーションの改善

【内容】

再発防止の観点から担当職務の固定化や管理職の固定化を避けるための人事交流、担当替え、配置異動を積極的に推進する。特に血漿分画部門については早急に着手する。

なお、総合職の職員は原則として同一部署滞留年数8年を上限として、毎年10月に定期異動を実施する。

また、管理職については、2015年度に新設したサクセッションプラン（次世代の専門家及び管理職の育成を図るプラン）を活用して計画的に管理職が固定化しない対策を施す。サクセッションプランは、2016年3月までに運用実施する。

【評価】

化血研においては、人事が硬直化しており、特に血漿分画部門への人事異動が新入職員の配属を除き、非常に少なかった。上司と部下の関係が固定化すれば、部下は上司の意に反する言動が取りにくくなる上、当該部署に何か問題が起きても部署外に報告することになりがちである。可能性が高いから、人事ローテーションは再発防止に有効である。

なお、職員の人事においては、人事ローテーションに加え、恣意的な人事を防止するため、適切に業績・能力評価を行って記録し、その記録に基づき人事異動の適否について事前若しくは事後審査を実施する、又は内部業務監査における監査項目とすることも検討されるべきである。

オ 風通しの良い職場環境

【内容】

入所 5 年目、10 年目等の職員を集めて各人の担当業務を発表し、業務上の課題を共有する機会を教育研修の中に設ける。また、経営トップもその場に参加して参加職員と業務上の課題について対話する機会を設ける。

これらは、2016 年 4 月以降の教育研修プランに反映させる。

【評価】

本件不整合の原因の一つとして、血漿分画部門が閉鎖的で、同部門の問題点が同部門関係者間のみで共有されていたことが挙げられる。

在籍部門・在籍部署の垣根を超えて、入所 5 年目、10 年目等の職員を集め、各人の業務上の課題を発表させることは、化血研で発生した問題点の原因や解決策、再発防止の方法等を全所的に共有することにつながり、特定の部門・部署による問題点の隠ぺいを防止するために有効である。

また、経営トップがその場に参加して、各部門・部署の職員と業務上の課題について議論することは風通しの良い職場環境の醸成に有効であり、適切かつ適法な解決策の実現につながりやすい。経営トップは、単に議論を行うだけでなく、そこで指摘された課題のうち、重要なものを理事全員で共有し、真摯に対応すべきである。

なお、今後、入所 5 年目、10 年目等の職員だけでなく、より広い範囲の職員から業務上の課題を拾いあげ、理事長をはじめとする経営陣がその課題を共有する制度を検討していくことが望ましい。

(3) 品質システムの構築

ア 総論

2010 年 2 月、ICH⁴¹の合意に基づき、「医薬品品質システムに関するガイドライン」が取りまとめられ⁴²、「医薬品品質システム」と称される、製薬会社のための実効的な品質マネジメントシステムのモデルが示されている。

化血研は、品質システムの構築に当たって、同モデルを手本としているが、本件計画等を進めていくに当たっては、単に同モデルに従ったシステムを構築するのみでは不十分である。

真の再発防止のためには、なぜそのような品質システムを化血研が必要としているのか、

⁴¹ The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米欧医薬品規制調査国際会議の略

⁴² <https://www.pmda.go.jp/files/000156141.pdf>

化血研における課題（「第3の7 本件不整合等の総括及び原因分析」に記載した事項等）を化血研自身が深く自覚し、その上で、再発防止策が実施されていく必要がある。

イ 所内PQSプロジェクト

【内容】

化血研は、本件の問題の根底に、製品の品質やその品質保証体制に対する化血研全体の意識の希薄さと、それを許容してきた企業風土に問題があるとの考えのもと、2015年8月1日、PQSプロジェクトを発足させた。

同プロジェクトは、外部機関（コンサルタントを含む。）の助言のもと、化血研の医薬品製造業としての信頼性保証体制上の根本的課題を見出し、医薬品品質システム Pharmaceutical Quality System（PQS）の整備方針・計画を早急に固め、実行に移すことを活動目的とし、現状分析及び改善計画立案と、その後の改善運用状況のモニタリングを活動内容としている。

同プロジェクトの構成は、副理事長をリーダーとし、総括製造販売責任者を含む医薬品製造販売業三役のほか、各製造部門等から広く人員が集められている。

現時点においては、同プロジェクトの終期は明確に決定していないものの、新たな品質システムが機能するようになるまで、同プロジェクトは継続される予定である。

【評価】

品質システムの再構築のためには、各部門・部署が連携して、全所的な検討を行い、経営陣が中心となって改革案を強力に推進していくことが必要であるから、副理事長をプロジェクトリーダーとする所内横断的な取り組みとしてのPQSプロジェクトは有効である。

なお、前述第3の4（4）イのとおり、過去に化血研においては、全所横断プロジェクトとして、Qプロを立ち上げたが、血漿分画部門が参加しなかった経緯がある。今回のPQSプロジェクトにおいては、過去の繰り返しにならないよう、常に全所的な取り組みとすべく経営層の強いリーダーシップが求められる。

また、本件を通じて明らかになった課題については、いずれも抜本的かつ徹底的な改善が図られるべきであり、うやむやにされてはならず、化血研が予定しているとおり、新たな品質システムが機能するようになるまで、同プロジェクトは継続されるべきである（仮に何らかの事情で、それ以前に同プロジェクトを終了せざるを得ないとしても、積み残した課題については引継先を明確にするべきで、同課題がそのまま放置されるようなことはあってはならない。）。

ウ 外部コンサルティング会社等の外部機関を利用した再発防止策

【内容】

化血研は、外部コンサルティング会社等の外部機関を利用した再発防止策として、次の施策を行うこととした。

- ① GMP に関連して、医薬品全製品の製造管理・品質管理（変更管理、逸脱、文書管理、試験成績管理等）について、判断基準、根拠、責任の所在等の経緯が、明確に確認できるよう、外部機関（コンサルタントを含む。）のチェックとアドバイスを受け信頼性のダブルチェックを行い、必要な改善（組織、運営方法等）を逐次実施し、当局に改善進捗報告を定期的（四半期ごと）に行う。
- ② 経営陣及び GMP 関連現場に対して、ICH-Q10 と製造管理・品質管理・信頼性保証の要求事項との GAP 分析を外部機関により実施した上で、この GAP 分析に対し、PQS/QMS 体制の整備及び改善計画を作成し、実行する。2016 年 3 月までは毎月マネジメントレビュー会議（後述（3）カ（イ）参照）を開催し、品質目標（改善）の達成進捗の報告及び確認を行い、改善の遅延や新たな課題が生じた場合に理事会は適宜必要な処置を決定し講じる。これらの運用については、外部機関による定期的モニタリングを実施し（四半期ごと）、結果を定期的に当局に報告する。

そして、実際に、化血研は、2015 年 11 月 3 日までの間に、複数の外部コンサルティング会社に、各製造部門、品質保証部、品質管理部等に対する計 8 回にわたる品質システムなどに関する調査及び改善策の提案を依頼し、調査結果の報告や提案を受け、同月 11 日及び同月 12 日には、第 1 回定期モニタリングも実施された。

また、今後、外部コンサルティング会社の調査を更に受ける予定があるほか、引き続き、外部機関による改善実行支援及び定期的なモニタリングを受ける予定である。

【評価】

第三者機関による調査を受け、改善策の提案を受けることは、それを通じ、製造販売業者としてあるべき水準がどの程度なのか、そして、化血研の従前の品質システム及び同システムに基づく製造、試験がいかに不十分なものであったのかを認識することができるものと考えられ、非常に有効である。

ただし、化血研は、単に調査を受け、改善策の提案を受けてそれを受動的に実施するのではなく、調査結果を化血研内部で共有、検討した上で、化血研として実施すべき改善策として再構成した上で適切に実施していくことが必要である。

また、再発防止のためには、再発防止策を策定するのみならず、再発防止策が確実に実施され、承認書に基づく製造、試験がなされているのかなどを定期的に確認する必要があるから、外部機関による定期的なモニタリングは、再発防止のために有効である。

調査結果報告書

エ PQS 体制再構築

【内容】

化血研は、所内 PQS プロジェクトにおいて、品質システムの再構築内容を検討するほか、「品質方針」の発行、「品質計画・目標」平成 27 年度の発行、「品質マニュアル」及び「マネジメントレビュー手順書」の発行等を行った。

このうち「品質方針」⁴³については、次のような具体的な周知策が実行ないし計画されており、化血研は、これらを通じて、個々人の品質に対する意識だけでなく、全職員の意識を高めることにより、品質を重んじる風土、「品質文化」を醸成していこうとしている。

- ① 「品質方針の解説」を作成した上で、2015 年 10 月末に、経営層を含む全職員を対象とした教育訓練を行った。
- ② 各課に品質方針等が記載されたポスターを配布して掲示させた。
- ③ 各職員に品質方針が記載されたカード（身分証と一緒に保管・確認が可能）を配布した。
- ④ ホームページに品質方針を掲載した。
- ⑤ 2015 年 12 月から、音声録音した品質方針を朝・昼に所内で放送する。

【評価】

化血研が、品質システムを抜本的に改善するためには、課題の把握とそれに応じた再構築内容の検討が必要である。

品質方針については、関連法規の遵守並びに製剤の品質、安全性及び有効性の確保こそ、化血研において最も重視されるべきであることを全役職員に明確に認識させる必要があり、化血研が実施した役職員への教育訓練、ポスターの掲示、カードの配布等は、役職員への周知徹底をはかる上で有効である。

もっとも、化血研は、役職員がこれらの周知活動に慣れ、効果が薄れていくことを踏まえ、定期的に周知活動の内容を変更し、品質重視の考え方が役職員に深く根付くよう創意工夫を重ねるべきである。

また、品質方針は、ある一定期間のみ徹底した啓蒙活動を行えば根付くようなものではないため、今後、安全衛生週間や年始式等の所内行事の際にも繰り返すなど、啓蒙活動を継続的に行う必要がある。

オ 内部業務監査体制整備

【内容】

⁴³ 「品質方針」には、「1 関連法規を遵守し、高品質な医薬品を提供します。2 ご使用の皆様とご家族、医療関係者の方々の信頼と満足が得られるように努めます。3 製品品質の継続的改善に努めます。4 全職員の品質に対する意識を高めます。」などと記載されている。

化血研には、従前から、経営管理部内に監査課が存在したが、人員は兼務者 1 名のみであった。

しかし、今後、内部業務監査能力の強化を図るべく、化血研は、2016 年 3 月までを目標に、監査課に、監査業務経験者をキャリア採用する、又は外部コンサルティング会社から専任者 1 名を補充し、また、内部業務監査の担当理事は専任とし、他部門の担当兼任を行わず独立性を維持する。

業務監査においては、各職場の業務体制、執行状況について定期監査やテーマ別監査等を 2016 年 3 月末までに開始するものとし、業務全般について積極的に情報を取りに行くために監査業務を積極的に展開していくものとする。

【評価】

内部業務監査体制の整備は、コンプライアンス違反行為の発見及び同行為へのけん制に有効である。

そして、内部業務監査を 1 名体制で実施することは不可能であるから、人員確保等の監査体制の整備が必須であり、監査業務経験者のキャリア採用又は専門性の高い外部コンサルティング会社からの専任者の補充は有効である。

また、内部業務監査担当理事の専任化についても、内部業務監査の適正確保の観点から有効である。

カ 会議体の改革

(ア)「上級経営層会議」の検討事項の再整備

【内容】

化血研においては、従前、上級経営層会議と理事会という会議がそれぞれ存在したが、議題の棲み分けなどは行われておらず、名前の異なる会議で、似たような議題が議論されていた。

しかし、今後は、コンプライアンスや業務監査に関する事項を上級経営層会議の議題として、より中心に据え、化血研の執行については理事会の議題とすることを検討している。

【評価】

コンプライアンスや業務監査について議論するための会議体を設定することは、経営陣に、コンプライアンス等に関する問題に目を向けさせる有効な手段である。

上級経営層会議において、化血研内におけるコンプライアンス等に関する問題が適切に議論されるとともに、同会議を通じ、適切な改善策が示されるような運用を期待する。

(イ) マネジメントレビュー会議の実施

【内容】

化血研では、マネジメントレビュー手順書及び同規程を発行し、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（以下、総称して「三役」という。）の三役会議と経営陣を結ぶ会議体として、三役と理事会構成員等によるマネジメントレビュー会議を実施することとした。

マネジメントレビュー会議では、売上等ではなく、品質に主眼を置いた議論を行い、経営陣は、マネジメントレビュー会議を通じて把握した品質に関する問題に対し、適切な改善指示を行うとともに、同指示を実現するためのリソースを提供する（マネジメントレビュー規程においては、理事長の責務として「経営陣の最高責任者として、一連のマネジメントレビューを通じて、品質システムの維持・改善を統括する最終責任を有する。」とされ、経営陣（理事会）の責務として「理事長のリーダーシップのもと、マネジメントレビュー会議に参画し、必要に応じて改善指示を行う。」とされている。）。

また、全所品質目標に対してマネジメントレビュー会議での指示事項については、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の責任で、対応の期限とゴールを設定し、対応する部門を決定した上、対応する部門長に対して対応すべき内容を明確に伝え、その後は対応状況の進捗管理を行うこととしている。

他方、各部門においても、部門長がマネジメントレビュー会議を開催して、部門品質目標を定め、改善指示を行うこととされている（部門マネジメントレビュー）。

マネジメントレビュー会議は、原則 1 年ごとに実施されるが、緊急な品質問題が発生した場合には、総括製造販売責任者の判断により、臨時に実施するものとされている。なお、2016 年 3 月末までは毎月実施予定である。

【評価】

マネジメントレビュー会議は、品質に関する問題を経営陣に適切に把握させ、当該問題に対し、経営主導で対応することを可能とするものであり、有効である（従前も三役から経営陣への報告自体は存在したが、当該問題発生時から相当期間が経過した後に、当該問題の内容と対応結果のみを報告するものとなっており、経営陣が当該問題への対応をリアルタイムで検討するシステムは採られていなかった。）。

ただし、参加者（とりわけ経営トップ）は、マネジメントレビュー会議は、報告の場ではなく、議論と問題点の改善指示を決定する場であることを認識した上で、マネジメントレビュー会議を形骸化させないように努力していく必要がある。

(ウ) 総括製造販売責任者の理事長直轄化及び改訂した理事会運営規則等の運用

【内容】

化血研は、従前、総括製造販売責任者を信頼性保証部門内の次席部員の地位に配置していたが、2015年9月1日、それを理事長直轄とし、理事長の信頼性保証に対する責任とコミットメントを明確にした。

また、化血研は、総括製造販売責任者には部長以上の適任者を充て、総括製造販売責任者及び信頼性保証部門からの指摘、是正事項、体制の改善案等については経営としてそれらを尊重し、適正に実施する体制を構築した。

さらに、理事会運営規則及び理事の職務権限規程を改正し、理事会の決議事項に、「品質方針等、品質マネジメントシステムに関する重要事項」及び「製造販売業における三役の選任」を明記し、理事の職務権限規程に、理事長の職務権限として「製造販売業における三役を任命する。」旨追加した。

【評価】

化血研は、前述のとおり、従前から、総括製造販売責任者を信頼性保証部門内の次席部員の地位に配置するなど、その立場を明らかに軽視してきた。

そこで、化血研は、そのような姿勢を改め、総括製造販売責任者を理事長直轄化するとともに、GQP組織の中で重責を担う三役については、理事会が選任し、理事長が任命するものとしたが、これらの施策は、化血研として三役の地位を尊重する姿勢を明確にする上で有効である。

また、理事会の決議事項に、品質マネジメントシステムに関する重要事項を明記したことについては、理事会が、品質システムの構築に責任を持つべきことを意味しており、これを受け、経営陣が積極的に品質システムの構築を進めることが期待される。

ただし、これまで三役の役割とその重要性に対する理解が著しく不足していたことを踏まえ、化血研は、役職員に対し、三役の役割とその重要性に関する教育を実施する必要がある。

キ 信頼性保証体制の改善

(ア) 法務・コンプライアンス部の独立

【内容】

化血研は、経営企画部門内に設置されていた法務・コンプライアンス部を、2015年9月1日、「法務・コンプライアンス部門」として独立させ、経営責任の一環として理事会の直轄部門とし、コンプライアンス上の所内課題の早期発見と掘り起こし、それらへの迅速な対応を積極的に推進することとした。

そして、化血研は、所内通報制度（化血研ヘルプライン）の運用強化、拡充を行うため、

同年12月末までに次の施策を実施する予定である。

- ① 通報制度が全職員に対して安心感、信頼感、期待感を十分与える体制であることを改めて社内周知し、実効性あることを証明すべく具体的事例と対処の実例（コンプライアンス違反事例への罰則適用も含む。）をタイムリーに所内イントラネットで公表する。
- ② 生産、品質に関する内部通報の受け皿をヘルプラインに一元化し、法務・コンプライアンス部門から関連部門に連絡して対応するよう周知する。

【評価】

法務・コンプライアンス部門の理事会直轄化は、同部門が他部門の影響を受けずに適正に業務を行う方策として有効である。

また、従前から設置されていた「化血研ヘルプライン」に血漿分画部門の本件不整合等についての情報が寄せられなかったことを踏まえ、役職員が通報窓口に対して通報した場合に、秘密が確実に守られ、後に人事上の不利益を被らないという安心感や、迅速かつ的確に対応してもらえるという期待感を抱くことができる通報制度に改善する必要がある。

この点、化血研は、所内通報窓口への通報に実効性があることを証明すべく、具体的事例と対処の実例を公表することを予定しているが、公表においては、通報者等（ハラスメントの被害者も含む。）の秘密保護や心情への配慮といった面を踏まえ、慎重に進める必要がある。

また、迅速かつ的確な対応のため、通報を受けて対応するための人員を確保することなどが考えられる（このとき、女性を担当者に加えるなど役職員の多様性にも配慮すべきである。）。

さらに、弁護士が担当している外部窓口についても、通報しやすくなるような改善策を実施することが望ましい。

（イ）信頼性保証部門の発令

【内容】

化血研は、従前、ワクチン部門や血漿分画部門と並列に、品質保証部や品質管理部からなる信頼性保証部門を置いていたが、2015年9月1日、製造販売業を統括する組織として、薬事部、品質保証部及び医薬安全管理部からなる信頼性保証部門を設け、経営直轄として医薬品の信頼性を確保する体制をとり、他方、品質管理部を品質部門として、信頼性保証部門から独立した製造業側の組織とすることで、それぞれの責任と役割を明確化することとした。

また、化血研は、信頼性保証体制を組織面、リソース面、運用面から抜本的に改革し強化する方針を決定し、特にマンパワーについては、以下のとおり、段階的な対応を予定し

ている。

- ① 研究開発テーマ、製品改良テーマを当面減らし、これらのマンパワーを信頼性保証部門に投入する。
 - ② 2015 年 12 月から一定期間、外部機関(コンサルタントを含む 3~4 名)を活用して、信頼性保証能力及び体制の強化並びに人材育成を進める。
 - ③ 2016 年 4 月から外部からのキャリア採用を促進し、必要な人的補強、強化を進める。
- さらに、化血研は、当面、信頼性保証部門による GMP 監視体制のあり方や、品質管理、品質保証の実務運営について、外部機関の検証と指導を入れながら進めることとしている。

【評価】

信頼性保証部門は、患者、医療消費者に対し、製品の品質、有効性及び安全性を総合的に保証し、薬事コンプライアンスに関わる部門である。

信頼性保証部門を経営層に直結させ、製造部門より上位に位置づけたことは、製造部門等からの圧力を受けることなく適切な判断を下すために有効である。

また、品質管理部を品質部門とすることで、信頼性保証部門が品質管理部を監督するという関係がより明確となるものと考えられる。

さらに、化血研が、信頼性保証部門の人員補強を行うことは、コンプライアンス確保のために必須であるが、人員補強に当たっては、業務量に対する適切な人員数を配置すること、構成員に製造や品質試験等の専門知識を身につける機会を与えること、そのような専門知識を有する人材を配置すること及び信頼性保証部門の職員に対し適切な人事評価を行う必要があることに留意しなければならない。

ク 製造体制の改善

【内容】

化血研は、2015 年 10 月 1 日、製造行為に特化する製造部と改善改良、開発行為を行う製品開発部を分離した。

化血研では、従前、各製造部が中心となって製造工程に対する改善改良や開発行為を行っており、その結果、一変対応がなされないなど変更管理が不十分であった。

そこで、製造行為に特化する製造部と、改善改良、開発行為を行う製品開発部を明確に区別して、製造行為における GMP や薬事的管理範囲を明確にし、変更手続を経ずに改善改良等を製造工程や製剤に安易に適用してしまうリスクを防止する体制に再編することとし、両部長の併任は認めないこととした。

【評価】

製造担当部と製品開発部の分離は、製造工程等に関する改善改良策を、変更手続を経な

いまま、安易に製造工程等実際に適用してしまうリスクを防止するほか、役職員に対し、そのようなことが許されないことを認識させる上で有効である。

ケ PQS 及び GMP 教育

【内容】

化血研は、企業風土の改革の観点から、経営姿勢と職員個々のコンプライアンス意識の改革及び個々の職業人としての責任、社会への影響等に踏み込んだ教育体制の見直しを検討しており、次のとおり、PQS 及び GMP に関する教育を行うこととした。

- ① PQS 教育は、四半期ごとに、経営陣、全職員（パートタイマーを含む。）を対象として実施する。なお、2015 年 10 月～同年 11 月については、すでに外部コンサルティング会社の協力を得て実施済みである。また、理解促進のため、繰り返し教育に加え、より具体的な事例及び身近な事例（所内事例等）を教材とした教育プログラムの立案を行う。また、簡素なアンケート又は質問を行い、その理解度を適宜確認し、教育内容の改善を継続して行う。
- ② GMP 教育は、同年 8 月に、記録に関する緊急の教育を行ったが、2016 年 1 月又は同年 2 月から、通常の GMP 教育に加えて、不整合及び齟齬の実例を題材とした教育を定期的に実施する。また、GMP の責任者は、該当する外部教育プログラム及び研修に適宜参加させ、問題認識の風化を防ぐ。

【評価】

PQS 及び GMP 教育を実施することは有効である。もっとも、教育の方法や内容については、教育の効果を上げるため、次のような施策を検討することが望ましい。

- ① 内部講師候補者を外部の講義・セミナーなどに積極的に参加させ、教育の質を向上させる。これらは、PQS 及び GMP のいずれの教育でも行われることが望ましい。
- ② 内部講師に加え、外部講師（コンサルタントのみならず、化血研の製剤を実際に使用している医師・患者の方も考えられる。）による教育を実施する。
- ③ PQS 及び GMP に関しては、規制内容のみならず、規制の趣旨等も含めた内容とし、改善改良等を、変更手続を経ることなく安易に製造工程等に適用する行為がいかに独善的で危険な行為であるかを認識させる。
- ④ 薬害被害者を取り巻く環境等（薬害被害者の救済制度の存在等）をテーマとし、患者軽視の姿勢を改める契機とする。
- ⑤ 理解度テストや役職員同士のディスカッションを実施する（各役職員に到達目標達成を義務付けることや評価に結び付けることも検討の余地がある。）。これらについても、PQS 及び GMP のいずれの教育でも行われることが望ましい。

(4) 品質システム改革の展開

ア 品質保証部関係

(ア) サイト QA 体制構築

【内容】

化血研は、各製造部門と品質管理部門の現場にサイト QA を設置し、品質保証活動を強化する運用を 2015 年 10 月 1 日から開始した。具体的には、品質保証部門に所属する品質保証部担当者を、各製造部と品質管理部の現場に常駐させ、製造指図・記録、試験指図・記録を照査する体制とする。これにより各現場の品質課題、逸脱等の品質情報を的確に把握し、品質保証責任者と総括製造販売責任者に現場の情報を報告し、迅速かつ適切な対応がとれる体制とした。特に、今回重大な不整合の隠蔽を犯した分画事業部門においては、重点的な品質保証活動をすべく品質保証部担当者の重点的配置を行うこととした。

【評価】

サイト QA は、改ざんや隠ぺい防止のための監視・監督行為を行うことだけでなく、現場で逸脱等の問題が生じた際に、どのような対応をすべきか判断し、問題が品質保証部に早急に報告されるようサポートするなど、現場と品質保証部をつなぐ役割も期待され、十分に機能すれば、極めて有効な再発防止策となる。

しかし、サイト QA を十分に機能させるためには、サイト QA の担当業務量が相当にのぼる以上、まず人員の増員が必要であり、現状の 8 名では十分とはいえない。また、サイト QA は、配置先部署に対する相応の知識と品質保証や薬事の知識を備え、現場で発生した事象や現場から受けた相談に適切に対応できる人材でなければならず、そのような人材育成（外部から経験者を採用することも考えられる。）も必要である。さらに、サイト QA の独立性を確保するため、サイト QA 責任者等によるサイト QA の監視・監督の方法を定めるほか、サイト QA のローテーションを定めることも重要である。

(イ) 納入業者（生物由来原料）の管理

【内容】

化血研は、生物由来原料の納入業者を管理するための専任者を 2016 年 1 月に任命する。

【評価】

納入業者に関わる要因により、齟齬が生じる可能性があることから、生物由来原料の納

入業者を管理するための専任者を任命することは有効である。

ただし、当該専任者が適切に業務を行っているかを監視・監督していくため、監視・監督の担当部署及び具体的方法について検討する必要がある。

(ウ) 品質保証部による内部監査

【内容】

化血研は、品質保証部による内部監査について、2016年1月以降、年1回の計画的な監査（事前の実施の通知あり）に加え、抜き打ち形式の監査を実施する。

【評価】

化血研は、前述（イ）のとおり、改ざんや隠ぺい防止のための監視・監督行為については、基本的にはサイト QA の職務としているが、日常の業務でサイト QA が問題を見落とす可能性がある以上、サイト QA とは別に、内部監査を実施することは有効である。

そして、計画的な内部監査に加え、抜き打ち形式の内部監査を実施することは、特に改ざんや隠ぺいの防止に効果的である。

ただし、改ざんや隠ぺいなどが行われる危険は、今回重大事案が発生した部署に限られないため、内部監査は、重大事案の発生部署のみならず、広く実施される必要がある。また、自己監査が形式的なものとならないよう、実際に問題を発見できるだけの十分な質・量ともに備えた人員と時間をかけて実施すべきである。

イ 品質管理部関係

【内容】

化血研における現在の品質管理部の主業務は試験検査業務であるが、誤記・齟齬の調査により公定書試験を含む試験等に多数の製造販売承認書の誤記・齟齬が発見された。これらの誤記・齟齬に関しては、各製品の一部変更申請に合わせて2016年1月までに該当部分の対応を行う。各ワクチン製剤の公定書試験の GMP 変更管理は2015年10月末で終了したが、追加データは2016年1月までに取得し、各ワクチン製剤の規格試験の誤記・齟齬に対する GMP 変更管理も同年1月までに終了する。血漿分画製剤については当局との相談の上、2015年内を目処に方針を固める。これらの対応において、試験検査の実施体制を2016年3月までに正常化する。

一部の試験は既に外注を開始しており、原材料試験の主なものについても外部試験機関の活用を通して化血研の試験件数を減らす。更に、品質管理体制を根本的に見直し再整理することで、今回のような問題が起こらないシステムを2016年度末までに構築する。そのために、異動及びキャリア採用を行い、同年3月までに主に試験実施責任者の

層を充実させる。

【評価】

化血研からの提出資料によれば、従前、品質管理部の分析試験において、多数の齟齬等が発生していることが認められるところ、品質管理体制の強化は、品質保証部等の強化と同様に必要性が高い。

外部試験機関の活用のほか、早急に品質管理体制の改善案を検討・実施すべきである。品質管理部が、従来、多くの件数に上る試験を実施することだけに忙殺され、業務の適正を確保することができなかったことを踏まえれば、試験件数自体を減らすことは、状況の改善に直結しうる。

ウ 薬事部関係

【内容】

承認書と GMP 文書との間の齟齬等の再発防止、及び当局との重要なパイプ役としての機能強化を組織的に行うべく、化血研は、2016 年 3 月までを目標に、薬事部に、責任者クラスを含めて外部からの適切な人材を登用する予定である。

【評価】

薬事部は、厚生労働省とのやりとりの窓口となる部署であり、まさに、厚生労働省と化血研をつなぐパイプ役である。今後は、適時適切に厚生労働省とコミュニケーションをとりながら業務を進めることが要求される以上、パイプ役である薬事部については、特にその力量を向上させるとともに、他部門に対する影響力を強化させることが不可欠である。

したがって、薬事部に外部から専門性の高い人材を登用することは有効かつ必要である。

(5) 本件計画等の実施担保

【内容】

本件計画等の実施状況については、定期的（四半期ごと）に外部コンサルティング会社による評価を受けた上で、厚生労働省に対し、是正改善状況の報告を行う。

【評価】

厚生労働省に対する報告を定期的に行うことは、再発防止策の実施を担保するために有効である。

経営トップは、今後、本件計画等の実施が経営トップの社会的責務であることを認識し、本件計画等の進捗状況の管理と計画の実施のための指示を確実に行っていく必要がある。

第5 総評

化血研の血漿分画部門における不整合及びそれらの隠ぺいは、製品の安全性及び患者の安心を優先すべき製薬会社としてあってはならない重大な違法行為である。とりわけ隠ぺいに関しては、経営トップの指示ないし承認のもと、20年以上にわたり、虚偽の製造記録を作成するなど極めて悪質な方法で組織的に所内外の監査等から不整合を隠し通したもので、化血研には常軌を逸した隠ぺい体質が根付いていたといわざるを得ない。

本委員会が本件不整合や隠ぺいの調査を通じて問題の根幹として感じたのは、化血研における「研究者のおごり」と「違法行為による呪縛」である。

化血研は、戦前熊本医科大学に設置されていた実験医学研究所を母体としているという出自や国内における血漿分画製剤開発のパイオニアの一社であるという歴史等から、その名のとおり研究所としての性格を色濃く持ち、製造工程にも研究者としての気質が反映されていた。化血研のそうした企業カラーは悪い面ばかりではないが、「自分たちは血漿分画製剤の専門家であり、当局よりも血漿分画製剤のことを良く知っている。」「製造方法を改善しているのだから、当局を少々ごまかしても、大きな問題はない。」という「研究者としてのおごり」が本件不整合や隠ぺいの原因となったことを忘れてはならない。

化血研は、研究所であるとともに、製薬会社である。製薬会社は、たとえ良い医薬品を開発したとしても、その製造工程等における安全と安心を確保することができなければ、存立することはできない。そして、その安全と安心は、化血研の役職員が自ら判断するのではなく、当局による適切な監督と品質保証部門による監視、それらを実効化するためのガバナンス体制によって初めて生まれるものである。化血研は「研究者としてのおごり」を改め、当局や外部機関とのコミュニケーションを通じて最新かつ正確な情報を学び、謙虚に監督と監視を受ける体制を構築していかなければならない。

また、一度開始された不整合や隠ぺい工作を当局に知られることなく中止することは極めて困難であり、化血研の役職員は、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。

違法行為が発覚することによる化血研の経営への影響や先人達との人間関係を考えれば、当局に違法行為を報告することを躊躇する心情が生ずることは想像に難くない。

しかし、化血研は、患者の健康や命を預かっている製薬会社であり、そうした心情を乗り越えて、製品の安全性と患者の安心を守る責務がある。化血研の役職員は、たとえ化血研にどのような影響があろうとも、法令を遵守し、製品の安全性と患者の安心を確保しなければならない義務を負っていることを強く胸に刻まなければならない。

化血研の製造する製剤の中には、シェアが高く代替性が困難なものが多いことから、化血研はつぶれないという思いが役職員の中にあるとすれば、それはおごり以外の何物でもない。法令や顧客を重視しない企業が社会から強い非難を受け存立の危機に立たされる事例は枚挙に暇がない。

化血研の信頼回復は、並大抵の努力では実現することはできない。長期間にわたる膨大な再発防止の取り組みが必要となることは確実である。しかし、化血研が生き延びていくためには、今回の問題を一部の役職員や部門の責任とせず、化血研の全役職員の問題であることを認識し、困難な道の下に見えても再発防止策を完遂しなければならない。

本件不整合や隠ぺいの事実をはじめて認識したり、その後の当局対応等に携わったりした化血研の役職員の中に心身ともに大きなダメージを受けている者が多数いることは想像に難くない。化血研の再発防止策の実行にあたっては、全役職員が一丸となって進めていかねばならないが、同時に役職員の心身のケアにも十分な配慮をする必要がある。

本委員会は、今後、化血研が、再発防止策の実行を通じて、所内外の意見を適切に取り入れることができる風通しの良い企業体質を身に付け、遵法精神にあふれ、患者を重視する製薬会社に再生することを心から祈願している。

以上

別紙1 部門別売上割合推移

年度	血漿分画 (%)	ワクチン (%)	その他 (%)
1970	11.2	56.8	32.0
1971	16.4	50.7	33.3
1972	14.1	55.5	29.9
1973	18.8	34.1	46.5
1974	20.1	54.9	24.9
1975	16.7	54.3	28.9
1976	27.5	40.6	31.9
1977	37.4	31.0	31.6
1978	43.3	25.5	30.2
1979	53.7	18.8	27.4
1980	66.5	11.6	21.9
1981	67.6	10.8	21.6
1982	70.0	9.9	20.1
1983	65.0	11.2	23.8
1984	67.4	9.7	22.9
1985	63.4	11.9	24.7
1986	57.8	14.2	27.9
1987	49.7	18.2	32.0
1988	52.2	16.7	31.1
1989	53.3	14.2	32.5
1990	49.6	14.6	35.8
1991	50.1	13.9	36.0
1992	54.1	12.1	33.7
1993	55.6	10.9	33.5
1994	62.0	8.7	29.3
1995	64.2	9.8	26.1
1996	67.2	8.6	24.3
1997	62.6	11.4	26.1
1998	59.1	15.1	25.8
1999	53.9	18.4	27.8
2000	52.9	22.1	25.0

年度	血漿分画 (%)	ワクチン (%)	その他 (%)
2001	53.3	22.5	24.2
2002	51.2	24.9	23.8
2003	49.7	34.3	16.0
2004	50.4	33.0	16.7
2005	50.5	33.3	16.3
2006	50.4	33.5	16.1
2007	47.5	36.8	15.7
2008	44.6	41.6	13.8
2009	37.0	51.6	11.3
2010	45.0	40.2	14.9
2011	37.6	45.7	16.7
2012	32.7	52.9	14.4
2013	30.1	57.0	12.9
2014	28.1	59.1	12.8

別紙2 不整合一覧表

※製剤名は略称

	ノバクトM	コンファクトF	アルブミン	ボルヒール	トロンピン	ベニロン	グロブリン	ガンマーグロブリン	ヒスタグロビン	アンスロビンP	アナクトC	バイクロット
①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
③イムノアフィニティークロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	○										○	○
④ノバクトMの工程に用いる溶液の組成不整合	○											
⑤ノバクトMの添加剤差異（塩化ナトリウム5%増量）	○											
⑥ノバクトMの添加剤差異（献血アルブミン25を安定剤として添加）	○											
⑦ノバクトM（従来品のみ）の添加剤差異（ヘパリンを添加）	○											
⑧コンファクトFの製法不整合（PEG分画とグリシン分画を行わず、代わりにグリシン-塩化ナトリウム分画を実施。グリシン分画を追加）		○										
⑨コンファクトF最終バルク組成不整合（グリシン50%増量、承認書にないヒスチジン、PEG、P-80添加）		○										
⑩コンファクトFの添加剤差異（献血アルブミン20を安定剤として添加）		○										
⑪ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合			○			○	○	○	○	○		
⑫アルブミン製剤における製法不整合（承認書に記載のない加温工程を実施）			○									
⑬献血アルブミン20の添加剤差異（カ			○									

	ノバクトM	コンファクトF	アルブミン	ボルヒール	トロンビン	ベニロン	グロブリン	ガンマーグロブリン	ヒスタグロビン	アンスロビンP	アナクトC	バイクロット
プリル酸ナトリウム 1.7 倍量)												
⑭献血アルブミン 25 の添加剤差異 (カプリル酸ナトリウム 1.4 倍量)			○									
⑮トロンビン製法不整合 (PEG 分画条件不整合、加温工程未実施、陽イオン交換クロマト緩衝液組成の違い)				○	○							
⑯ボルヒール (トロンビン) の製法不整合 (凍結乾燥条件が異なる。)				○								
⑰ボルヒール (フィブリノゲン) 製法不適合 (グリシン分画及びエタノール分画に P-80 添加)				○								
⑱ボルヒール (フィブリノゲン) 製法不適合 (凍結乾燥条件が異なる。)				○								
⑲ボルヒール (フィブリノゲン) の添加剤差異 (グリシン 20%減量)				○								
⑳ボルヒール (フィブリノゲン) の添加剤差異 (献血アルブミン 25 を安定剤として添加)				○								
㉑フィブリノゲン溶解液 (アプロチニン液) の最終組成不整合 (クエン酸を添加しているが記載されていない。)				○								
㉒フィブリノゲン溶解液における製法不整合 (承認書等に記載のない加温工程を実施)				○								
㉓ボルヒール高粘度品 (対表示量 110%)				○								
㉔ベニロンの添加剤差異 (塩化ナトリウム 10%増量、グリシン 10%減量、D-マンニトール 10%減量)						○						
㉕ベニロンの添加剤差異 (献血アルブミン 25 を安定剤として添加)						○						

	ノバクトM	コンファクトF	アルブミン	ボルヒール	トロンビン	ベニロン	グロブリン	ガンマーグロブリン	ヒスタグロビン	アンスロビンP	アナクトC	バイクロット
㉔ペプシン処理免疫グロブリンのペプシン処理条件不整合（ペプシン 2 倍量、処理時間 2/3、ペプシン不活性後に粗ろ過実施）							○					
㉕ペプシン処理免疫グロブリンの添加剤差異（塩化ナトリウム 18%増量、グリシン 11%減量）							○					
㉖ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（溶出工程用）の組成不整合										○		
㉗アンスロビンPにおける製法不整合（塩化ナトリウム溶液の pH 管理幅）										○		
㉘アンスロビンPにおける製法不整合（硫酸アンモニウム分画の削除）										○		
㉙アナクト C 及びバイクロットの添加剤差異（献血アルブミン 25 を安定剤として添加）											○	○

別紙3 個別の不整合の検討

目次

ア ノバクト M 静注用 400 単位/800 単位/1600 単位/500 単位/1000 単位/2000 単位（乾燥濃縮人血凝固第Ⅸ因子）	4
（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加	4
（イ）②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	6
（ウ）③イムノアフィニティークロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	6
（エ）④ノバクト M の工程に用いる溶液の組成不整合（対象工程：陰イオン交換クロマトグラフィー、ウイルス除去膜、最終バルク調整）	7
（オ）⑤ノバクト M の添加剤差異（塩化ナトリウム 5%増量）	8
（カ）⑥ノバクト M の添加剤差異（献血アルブミン 25 を安定剤として添加）	8
（キ）⑦ノバクト M（従来品のみ）の添加剤差異（ヘパリンを添加）	9
イ コンファクト F 注射用 250/500/1000（乾燥濃縮人血凝固第Ⅳ因子）	10
（ア）⑧コンファクト F の製法不整合（PEG 分画とグリシン分画を行わず、代わりにグリシン-塩化ナトリウム分画を実施。グリシン分画を追加）	10
（イ）⑨コンファクト F 最終バルク組成不整合（グリシン 50%増量、承認書にないヒスチジン、PEG、P-80 添加）	10
（ウ）⑩コンファクト F の添加剤差異（献血アルブミン 20 を安定剤として添加）	12
ウ 献血アルブミン 20/25“化血研”（人血清アルブミン）	12
（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加	12
（イ）②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	13
（ウ）⑪ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合	13
（エ）⑫アルブミン製剤における製法不整合（承認書に記載のない加温工程を実施）	13
（オ）⑬献血アルブミン 20 の添加剤差異（カプリル酸ナトリウム 1.7 倍量）	14
（カ）⑭献血アルブミン 25 の添加剤差異（カプリル酸ナトリウム 1.4 倍量）	14
エ ボルヒール組織接着用（生体組織接着剤）	16
（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加	16
（イ）②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	16
（ウ）⑮トロンビン製法不整合（PEG 分画条件不整合、加温工程未実施、陽イオン交換クロマト緩衝液組成の違い）	17
（エ）⑯ボルヒール（トロンビン）の製法不整合（凍結乾燥条件が異なる。）	18
（オ）⑰ボルヒール（フィブリノゲン）製法不整合（グリシン分画及びエタノール分画に P-80 添加）	19
（カ）⑱ボルヒール（フィブリノゲン）製法不整合（凍結乾燥条件が異なる。）	20
（キ）⑲ボルヒール（フィブリノゲン）の添加剤差異（グリシン 20%減量）	21

(ク) ⑳ボルヒール（フィブリノゲン）の添加剤差異 （献血アルブミン 25 を安定剤として添加）	21
(ケ) ㉑フィブリノゲン溶解液（アプロチニン液）の最終組成不整合 （クエン酸を添加しているが記載されていない。）	21
(コ) ㉒フィブリノゲン溶解液における製法不整合 （承認書に記載のない加温工程を実施）	22
(サ) ㉓ボルヒール高粘度品（対表示量 110%）	22
オ 献血トロンビン経口・外用 5000/10000「化血研」（トロンビン）	23
(ア) ①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加	23
(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	24
(ウ) ⑬トロンビン製法不整合（PEG 分画条件不整合、加温工程未実施、 陽イオン交換クロマト緩衝液組成の違い）	24
カ 献血ベニロン-I 静注用 500/1000/2500/5000mg（乾燥スルホ化人免疫グロブリン）	24
(ア) ①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加について	25
(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	25
(ウ) ⑪ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合	25
(エ) ㉔ベニロンの添加剤差異（塩化ナトリウム 10%増量、グリシン 10%減量、 D-マンニトール 10%減量）	26
(オ) ㉕ベニロンの添加剤差異（献血アルブミン 25 を安定剤として添加）	26
キ 献血グロブリン注射用 2500mg「化血研」（乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン）	27
(ア) ①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加について	27
(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	27
(ウ) ⑪ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合	27
(エ) ㉖ペプシン処理免疫グロブリンのペプシン処理条件不整合 （ペプシン 2 倍量及び処理時間 2/3、ペプシン不活化後に粗ろ過を実施）	28
(オ) ㉗ペプシン処理免疫グロブリンの添加剤差異 （塩化ナトリウム 18%増量、グリシン 11%減量）	29
ク ガンマーグロブリン筋注 450mg/3mL、1500mg/10mL「化血研」（人免疫グロブリン）	29
(ア) ①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加	30
(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	30
(ウ) ⑪ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合	30
ケ ヒスタグロビン皮下注用（ヒスタミン加人免疫グロブリン（乾燥））	31
(ア) ①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加について	31
(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	31
(ウ) ⑪ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合	31

コ	アンスロビン P500/1500 注射用（乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ）	32
	（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加について	32
	（イ）②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	32
	（ウ）⑪ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合	33
	（エ）⑫ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（溶出工程用）の組成不整合	33
	（オ）⑲アンスロビン P における製法不整合（塩化ナトリウム溶液の pH 管理幅）	34
	（カ）⑳アンスロビン P における製法不整合（硫酸アンモニウム分画の削除）	34
サ	注射用アナクト C2,500 単位（乾燥濃縮人活性化プロテイン C）	35
	（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加	36
	（イ）②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	36
	（ウ）③イムノアフィニティークロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	36
	（エ）㉑アナクト C 及びバイクロットの添加剤差異 （献血アルブミン 25 を安定剤として添加）	37
シ	バイクロット配合静注用（乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子）	37
	（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加について	37
	（イ）②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	38
	（ウ）③イムノアフィニティークロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合	38
	（エ）㉒アナクト C 及びバイクロットの添加剤差異 （献血アルブミン 25 を安定剤として添加）	38

本調査により明らかとなった血漿分画製剤（アからシの12製品）に係る現在の不整合の内容及びその不整合の発生の経緯は、以下のとおりである。

ア ノバクト M 静注用 400 単位/800 単位/1600 単位/500 単位/1000 単位/2000 単位（乾燥濃縮人血凝固第IX因子）

■1986年2月10日

ノバクト F：新規承認

■1991年10月4日

ノバクト M：新規承認

■2009年7月1日

ノバクト M 注射用 250/500/1000：新規承認（販売名変更代替新規申請）

■2010年6月28日

ノバクト M 静注用 400 単位/800 単位/1600 単位：新規承認（剤型追加）

■2015年2月12日

ノバクト M 静注用 500 単位/1000 単位/2000 単位：新規承認（高濃度製剤、剤型追加）

（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加

a 不整合の内容

融解・クリオ遠心分離工程後、陰イオン交換クロマトグラフィー1工程前において、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書及びGMP文書に記載のないヘパリンナトリウム（以下「ヘパリン」という。）をその濃度が20単位/mlとなるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

【時期】

1991年～

【概要】

当時常務理事であったB元副所長の指示・決定により、ノバクト M の製造承認申請段階において、上流工程でヘパリンを添加する製法を予定していながら、意図的にこれを秘して、当該ヘパリン添加がないことを前提とする承認申請を行い、承認を受けた。そして、承認後の製造開始当初（1991年10月以降）より、血漿分画製造部門では、承認書に記載のないヘパリン添加の工程を実施してノバクト M を製造してきた。

【経緯の詳細】

1989年頃から、当時血漿分画製剤の開発部門である第三製造部第二課のF氏は、ノバクトMの承認申請作業を行っていた。しかし、申請のための臨床試験において、予定している製法（ヘパリンを添加しない製法）では、ノバクトMの原料となる第IX因子が製造工程途中で活性化されてしまい、止血効果がなくなるなどの問題が生じ、臨床試験が一時停止となった。そのため、第三製造部第二課においてもその対策を検討していたが、当時、研究開発・血液製剤担当常務理事であったB元副所長は、その対策として、上流工程においてヘパリンを添加することを指示した（なお、その際、当時第三製造部長であったA前理事長は病気休養中であった。）。上流工程でのヘパリン添加という製法変更は、第三製造部第二課で検討されたものではなく（当時同課では上流工程を担当していなかった。）、その検討経緯の詳細は不明であるが、当時第三製造部長付主任専門技術員であり、当時の化血研において凝固製剤に関する専門的知識を有しているといわれていたI氏に第三製造部第一課から相談があり、I氏からこのヘパリン添加という方法が進言されたようである。

本来であれば、第三製造部第二課は、この上流工程でのヘパリンの添加を前提としたノバクトMの承認申請を実施するべきであり、かつ、それは可能であった。

しかし、第三製造部第二課は、当該製法を承認申請すれば、当局から臨床試験のやり直しを指示されて上市の遅れが生ずる可能性があること、同一の上流工程（アルコール分画工程）を経て製造される他の製剤（ベニロン、静注グロブリン、ガンマーグロブリン、アルブミン）についても一変承認申請が必要となる可能性があったこと、当時の承認書においてアルコール分画工程の記載は抽象的であり、同工程においてヘパリン添加の記載がないとしても必ずしも承認書に違反するとはいえないのではないかという考えがあったことなどから、上流工程でのヘパリン添加を秘してノバクトMの承認申請を進めた。

なお、当時、ヘパリン添加による安全性に関する議論は、積極的になされておらず、B元副所長がこの上流工程でのヘパリン添加を指示した際も、アルコール分画においてヘパリンを添加している海外のメーカーが存在したことから問題ないであろうという希望的観測に依存していたのではないかと推測される。

その後、F氏は、臨床試験を再開する際、B元副所長の指示を受け、この上流工程でのヘパリン添加を隠すため、治験担当医師に対して虚偽の製法改善により問題が解決された旨を説明した。

そして、第三製造部第二課は、上流工程でのヘパリン添加のない従来の製法を前提とする承認申請を行い、1991年10月には、そのとおり承認されたが、実際には、承認後製造開始当初より、上流工程においてヘパリンを添加する方法で製造がなされ、その取扱いが今日まで継続している。

ところで、ノバクトMの承認申請当時の承認書においては、アルコール分画について詳細な記述はなされておらず、承認書に当該ヘパリン添加の記載がなかったとしても、それが直ちにその当時において承認書の記載に反するものであったとまでは断定できない。

なお、前述のとおり、この上流工程でのヘパリン添加の決定は、当時第三製造部長であった A 前理事長が病気休養中に、研究開発・血液製剤担当常務理事であった B 元副所長の指示によりなされたものであるが、A 前理事長はノバクト M の承認申請書提出時点では復職して、第三製造部長として当該申請書にサインしており、A 前理事長自身もその当時に当該不整合を認識していた。

(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

陰イオン交換クロマトグラフィー1工程における洗浄・溶出のために使用する緩衝液の成分について、例えば、塩化ナトリウムを、緩衝液1リットル当たり、承認書では8.77gとすると、実製造では8.75gとするなど、緩衝液成分の組成(1リットル当たりの数量)が異なっていたというものである。

b 不整合の発生の経緯

現在において承認書記載の緩衝液組成と実製造における緩衝液組成とに若干の差異が生じていることは確認できるが、その経緯等の詳細は不明である。当該溶液組成の差異については、ヒアリングの対象となった当時の製造担当者においても、製造担当当時において、これを認識していた者は存在せず、二重の製造記録の作成等による隠ぺいの事実も確認できない。なお、血漿分画部門製造部長であった H 氏及び同部門の N 氏が、2015 年 3 月 31 日の各常務理事への説明の際に作成した血漿分画製剤の不整合状況とその対応策をまとめた一覧表においても、当該溶液の組成の差異は記載されていない。

推測ではあるが、当該溶液組成の差異については、承認申請時における緩衝液の組成の計算方法(＝承認書記載の緩衝液組成の計算方法)と、実製造段階での組成の計算方法が異なっていたことに起因するものである可能性がある(例えば、緩衝液1リットルに対してある物質が100g存在するという計算方法で承認申請がなされたとすれば、これを前提とする承認書等の記載は、1リットル当たり当該物質は100gという組成になる。これに対して、実製造において、緩衝液1リットルに対してある物質を100g入れるという方法を探ると、1リットル当たりの当該物質の数量は100gとはならない。こういった類の計算の間違いである可能性がある。)

(ウ) ③イムノアフィニティークロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

イムノアフィニティークロマトグラフィー工程における洗浄のための緩衝液の成分について、例えば、塩化ナトリウムを、緩衝液 1 リットル当たり、承認書では 8.77g とするところを、実製造では 8.00g とするなど、緩衝液成分の組成（1 リットル当たりの数量）が異なっていたというものである。

b 不整合の発生の経緯

現在において承認書記載の緩衝液組成と実製造における緩衝液組成とに差異が生じていることは確認できるが、その経緯等の詳細は不明である。当該溶液組成の差異については、ヒアリングの対象となった当時の製造担当者においても、製造担当当時において、これを認識していた者は存在せず、二重の製造記録の作成等による隠ぺいの事実も確認できない。なお、血漿分画部門製造部長であった H 氏及び同部門の N 氏が、2015 年 3 月 31 日の各常務理事への説明の際に作成した血漿分画製剤の不整合状況とその対応策をまとめた一覧表においても、当該溶液の組成の差異は記載されていない。

当該溶液組成の差異は、前述（イ）b と同様に、承認申請における緩衝液の組成の計算方法と実製造時の緩衝液の組成の計算方法が異なっていたことに起因するものである可能性がある。

（エ）④ノバクト M の工程に用いる溶液の組成不整合（対象工程：陰イオン交換クロマトグラフィー、ウイルス除去膜、最終バルク調整）

a 不整合の内容

陰イオン交換クロマトグラフィー工程、透析工程、ウイルス除去膜ろ過工程、最終バルク調整工程において、洗浄又は溶出に使用又は添加する緩衝液の成分が、承認書と実製造とで異なっていたというものである。例えば、ウイルス除去膜ろ過工程において、添加する緩衝液の成分について、クエン酸ナトリウム水和液を、緩衝液 1 リットル当たり、承認書では 5.88g とするところを、実製造では 5.71g とするなど、緩衝液成分の組成（1 リットル当たりの数量）が異なっていたというものである。

b 不整合の発生の経緯

現在において承認書記載の緩衝液組成と実製造における緩衝液組成とに差異が生じていることは確認できるが、その発生経緯等の詳細は不明である。ヒアリングの対象となった当時の製造担当者においても、製造担当当時において、この溶液組成の差異を認識してい

た者は存在せず、二重の製造記録の作成等による隠ぺいの事実も確認できない。なお、血漿分画部門製造部長であった H 氏及び同部門の N 氏が、2015 年 3 月 31 日の各常務理事への説明の際に作成した血漿分画製剤の不整合状況とその対応策をまとめた一覧表においても、当該溶液の組成の差異は記載されていない。

当該溶液の組成の差異は、前述（イ）b と同様に、承認申請における緩衝液の組成の計算方法と実製造時の緩衝液の組成の計算方法が異なっていたことに起因するものである可能性がある。

（オ）⑥ノバクト M の添加剤差異（塩化ナトリウム 5%増量）

a 不整合の内容

最終バルク調製工程において添加する緩衝液の成分について、塩化ナトリウムが、承認書では 7.00g であったところを、実製造では 7.33g としていたというものである。

b 不整合の発生の経緯

現在において承認書記載の緩衝液組成と実製造における緩衝液組成とに差異が生じていることは確認できるが、その経緯等の詳細は不明である。ヒアリングの対象となった当時の製造担当者においても、製造担当当時において、この溶液組成の差異を認識していた者は存在せず、二重の製造記録の作成等による隠ぺいの事実も確認できない。なお、血漿分画部門製造部長であった H 氏及び同部門の N 氏が、2015 年 3 月 31 日の各常務理事への説明の際に作成した血漿分画製剤の不整合状況とその対応策をまとめた一覧表においても、当該添加剤差異は記載されていない。

前述の（エ）の最終バルク調整工程における緩衝液の成分の差異による影響として、小分品の成分も承認書と異なったことによるものと考えられる。

（カ）⑥ノバクト M の添加剤差異（献血アルブミン 25 を安定剤として添加）

a 不整合の内容

承認書上、ノバクト M の最終バルク調整工程において添加する緩衝液の組成につき「人血清アルブミン 20.00g」が記載されており、かつ、この人血清アルブミンについては、「人血清アルブミンは以下のものを用いる。

販売名：『献血アルブミン 20“化血研”』承認番号：20300AMZ00542000 又は『献血アルブミン 25“化血研”』承認番号：20300AMZ00539000」

との記載がある。しかし、後述ウのとおり、献血アルブミン25自体に不整合があり、その結果、当該不整合のある献血アルブミン25を添加していたノバクトMについても不整合が生じることとなったというものである。

b 不整合の発生の経緯

後述ウのとおり献血アルブミン25の不整合に連動して生じた不整合である。

(キ) ⑦ノバクトM（従来品のみ）の添加剤差異（ヘパリンを添加）

a 不整合の内容

ノバクトM（400単位、800単位、1600単位）の小分品に、承認書に記載のないヘパリン5単位/mlを添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

【時期】

遅くとも1991年頃～

【概要】

第三製造部長であったA前理事長及び製造担当課の同部第一課長であったC元理事が、ノバクトMにおける品質管理試験であるウサギうっ血試験をクリアするために小分品にヘパリンを添加することを決定又は了承したが、承認申請書には、小分品へのヘパリン添加を記載せず、その結果、遅くともノバクトMの承認日である1991年10月以降より当該不整合が生じた。

【経緯詳細】

1989年から1990年頃、第三製造部（当時の体制からは、おそらく開発担当の同部第二課であると思われる。）においては、ノバクトMの承認申請のための検討を進めていたが、ノバクトMについては、品質管理試験であるウサギうっ血試験において、血管内に凝固が見られ、同試験をクリアできないという問題があり、この問題を解決するため、小分品にも抗凝固剤であるヘパリンを添加することが決定された。しかし、ノバクトMの承認申請において、この小分品へのヘパリン添加については記載されず、承認日である1991年10月以降の製造開始当初から承認書に記載のない小分品へのヘパリン添加工程がなされてきたものと考えられる。当時の検討経緯や担当者等の詳細は不明であり、ノバクトMの承認申請において、小分品へのヘパリン添加を記載しなかった理由及び動機も不明である。もっとも、当時の第三製造部の組織体制及び指揮命令系統上、第三製造部長であったA前理事

長及び製造担当課の同部第一課長であった C 元理事の意思決定を経ずに、こうした製法検討や承認申請がなされることは考え難く、少なくとも、当該不整合は、A 前理事長及び C 元理事の意思決定により生じたものと考えられる。

イ コンファクト F 注射用 250/500/1000 (乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子)

■1985 年 7 月 1 日

コンファクト F : 新規承認

■2009 年 6 月 17 日

コンファクト F 注射用 250/500/1000 : 新規承認 (販売名変更代替新規申請)

(ア) ⑧コンファクト F の製法不整合 (PEG 分画とグリシン分画を行わず、代わりにグリシン・塩化ナトリウム分画を実施。グリシン分画を追加)

(イ) ⑨コンファクト F 最終バルク組成不整合 (グリシン 50%増量、承認書にないヒスチジン、PEG、P-80 添加)

a 不整合の内容

⑧ : 承認書上では、「PEG 分画工程 (PEG : 7w/v%) →グリシン分画工程 (グリシン濃度 : 2.3mol/l)」となっていたところを、実製造では、「塩化ナトリウム・グリシン分画工程 (1.9mol/l 塩化ナトリウム、1.7mol/l グリシン)」としていたというものである。また、最終バルク調整工程において、実製造では、承認書にはない「111g/l グリシンを添加し遠心 (上清回収)」を追加していたというものである。

⑨ : 最終バルク調整工程において、実製造では、承認書よりもグリシン濃度を増量し (承認書上は 12.5g/l であるところを 18.75g/l としていた。)、さらに、承認書に記載のない「L-ヒスチジン、マクロゴール 4000 (PEG)、P-80 (ポリソルベート 80)」を添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

【時期】

1990 年 10 月～

【概要】

第三製造部において、コンファクト F の製法変更 (陽イオン交換クロマトグラフィーの追加) の検討に当たり、当該製法変更により、凍結乾燥品溶解後に浮遊物 (タンパク成分) が発生するという問題が発生し、この問題を解決するために上記各製法の変更を決定した。しかし、第三製造部長であった A 前理事長及び製造を担当していた同部第一課長であった

C元理事の意思決定又は了承の下、陽イオン交換クロマトグラフィーの追加について一変承認申請を行うに当たって、当該各製法変更はその対象とはされなかった結果、その一変承認が下された1990年10月頃から、承認書とは異なる製法でコンファクトが製造されてきた。

【経緯の詳細】

1988年～1989年頃、当時第三製造部の次長又は部長であったA前理事長から、コンファクトFに関して、第Ⅶ因子比活性を高めるために陽イオン交換クロマトグラフィーの工程を追加するよう第三製造部第一課（同課は、当時の製造全体を担当しており、製法の改善改良の一部も同課が行っていた。当時、同課の課長はC元理事であった。）に指示があり、同課のコンファクトFの担当者であったL氏及びU氏らが、当該陽イオン交換クロマトグラフィーの工程追加の検討を行っていた。その際、陽イオン交換クロマトグラフィーの工程を追加し、凍結乾燥品を溶解すると、浮遊物（タンパク成分）が発生するという問題が生じた。そこで、当該浮遊物発生を抑制する方法が試行錯誤され、その結果、承認書に記載された濃縮工程であるPEG分画及びグリシン分画を塩化ナトリウム・グリシン分画に変更すること、最終バルク調整工程において承認書に記載のないグリシン分画を追加すること、及び、最終バルク調整工程において、承認書の製法よりもグリシン添加量を増量するとともに、承認書に記載のないヒスチジン、PEG、P-80を追加することという承認書記載の製法からの製法変更が決定された。

これらの製法変更は、既存の承認書記載の製法からの製法変更であり、一変承認申請の対象となる事項であるが、1990年3月の陽イオン交換クロマトグラフィー工程追加にかかる一変承認申請の際に、これらの製法変更を対象とすることはなかった。この一変承認申請の内容は、C元理事により決定されたものと推測されるが、その動機は、陽イオン交換クロマトグラフィーの追加に加えて多くの製法変更を行う場合、一変承認申請時に臨床試験が必要と当局から判断される可能性があることから、これを回避するためであったと考えられるものである。その結果、同年10月の一変承認後の陽イオン交換クロマトグラフィーを追加した製法での製造開始時点から当該不整合が生じることとなった。

なお、当時のA前理事長の認識、関与の度合いは不明であるが、当時の体制及び指揮命令系統上、血漿分画製剤の製法変更がA前理事長の承認を得ずに決定されるとは考え難いこと、そもそも各製法変更の発端となる陽イオン交換クロマトグラフィーの追加自体は、A前理事長の指示であること、同時期である1991年頃のノバクトMの承認申請書は第三製造部長であるA前理事長がサインして提出していることからすれば、1989年頃にA前理事長が病気休職していた時期があることを考慮しても、A前理事長が当該不整合を認識していた可能性は極めて高く、当該不整合は、A前理事長とC元理事による意思決定から生じたものと推測される。

当時、コンファクトFの担当者であったL氏は、当該製法変更につき、臨床試験は実施していないものの、動物性試験や安定性試験を実施しており、そのデータより一定の安全

性の担保はなされているという考えを持っていたようである。しかしながら、前述のとおり、そもそも当該製法変更については、当局から一変承認申請の際に臨床試験が必要とされる可能性を危惧し、当該臨床試験の実施を回避するために、A 前理事長及び C 元理事により、当該製法変更自体を秘匿するという判断が下されたものと推測される。

(ウ) ⑩コンファクト F の添加剤差異 (献血アルブミン 20 を安定剤として添加)

承認書上、コンファクト F の最終バルク調整工程において、生物学的製剤基準による人血清アルブミンを添加することとなっていたところ、後述ウのとおり、献血アルブミン 20 自体に不整合があることにより、これを添加するコンファクト F にも不整合が生じるものであると化血研は考えたようであるが、後述ウのとおり献血アルブミン 20 に不整合があるとしても、それが生物学的製剤基準に反するものであるとまでは認められない可能性があり、よって、承認書に違反する人血清アルブミンを添加していることにはならず、本報告書で定義する不整合に該当しない可能性がある。

ウ 献血アルブミン 20/25“化血研” (人血清アルブミン) ・

■1965 年 5 月 30 日

人血清アルブミン“化血研”：新規承認

■1977 年 5 月 28 日

アルブミン 5%化血研/アルブミン 20%化血研：新規承認

■1991 年 7 月 10 日

献血アルブミン 20 “化血研”/献血アルブミン 25“化血研”：新規承認

(ア) ①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加

a 不整合の内容

前述ア (ア) と同様に、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書に記載のないヘパリンをその濃度が 20 単位/ml となるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

1991 年 10 月から、ノバクト M の製造に関して、上流アルコール分画工程でヘパリンを添加する製法変更がなされたことから、同一工程を経る連産品である献血アルブミン 20/25 についても、同様の不整合が生じることになったものである。

(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア（イ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア（イ）と同様である。

(ウ) ⑩ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合

a 不整合の内容

ヘパリンアフィニティークロマトグラフィーの素通り工程において洗浄に使用する塩化ナトリウム溶液の pH が、承認書上は「7.0～7.8」であるところ、実製造では「6～9」となっていたというものである。

もっとも、例えば、献血アルブミンの承認書上、同工程については「アンチトロンビンⅢ画分を採る場合はヘパリン結合担体処理（リガンド：ヘパリン）」と記載されているのみで、洗浄のための塩化ナトリウム溶液の組成や pH 管理幅についての記載はない。そのため、そもそも洗浄に使用する塩化ナトリウム溶液の pH が実製造において「6～9」であったことが、承認書に違反するものとまでは断定できず、本報告書で定義する不整合に該当しない可能性がある。

b 不整合の発生の経緯

詳細は不明である。

(エ) ⑫アルブミン製剤における製法不整合（承認書に記載のない加温工程を実施）

a 不整合の内容

承認書上記載のない小分品の巻締め工程後の 57.4 度/1 時間の加温工程を実製造において実施していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

【時期】

遅くとも 1974 年～（現在の承認書との不整合の発生時期は 2001 年 5 月～）

【概要】

遅くとも 1974 年には、血液製剤プロジェクトチームにおいて、人血清アルブミンについて、承認書と異なる加温工程（承認書上は、小分け後に約 60 度/10 時間加温とされているところ、実製造は、小分け前に約 60 度/10 時間加温＋小分け後に約 57.4 度/1 時間の加温）を実施していたが、1999 年 9 月の一変承認申請の際に、当該加温工程のうち小分け後の加温工程のみを記載せずに申請した結果（2001 年 5 月承認）、それ以降現在に至るまで、実際に行われている小分け後の加温工程は、何ら承認書に記載のない加温工程と整理される状況となっている。

【経緯の詳細】

血漿分画製剤の製造を担当することになる F 氏が入所した 1974 年には、無菌性の確保のために、分注・巻締工程後の加温工程は実施されていたようである。その当時の承認書では、分注・密栓後に 60 度±0.5 度/10 時間の加温工程が記載されていたものの（1966 年 4 月 15 日付けの人血清アルブミン“化血研”の承認書（新規承認））、密栓後に 10 時間加温すると、小分品内に浮遊物（タンパク質）が生じてしまうが、密栓後に生じる浮遊物については対処できないため、小分け後ではなく小分け前に 10 時間の加熱を実施するとともに、当時の技術面では分注作業中の無菌性に不安があったことから、小分け後にも 1 時間程度の加温を行うという二段階の加熱方式を採用したものであった。また、2001 年 5 月の一変承認に係る一変承認申請の際には、当時第三製造部長であった C 元理事が、当時の無菌の保証レベルでは、最後の加熱をして、これまでの製法を踏襲するとの判断をしたにもかかわらず、小分け後の約 60 度/1 時間の加温工程をしている理由として、無菌性に自信がないという非科学的な理由は書けないとの判断をした結果、実製造で行っていた小分け後の約 60 度/1 時間の加温工程については一変承認申請しなかった。そのため、この一変後は、承認書には記載がないにもかかわらず、小分品の密栓後に約 60 度/1 時間の加温工程を行っているという不整合が生じたということができ、それが現在まで続いていると考えられる。

(オ) ⑬献血アルブミン 20 の添加剤差異（カプリル酸ナトリウム 1.7 倍量）

(カ) ⑭献血アルブミン 25 の添加剤差異（カプリル酸ナトリウム 1.4 倍量）

a 不整合の内容

⑬：人血清アルブミン（献血アルブミン 20“化血研”）の原液調製工程において、安定剤として添加するカプリル酸ナトリウムについて、承認書では 0.08mmol となるよう添加す

るものとされているところ、実製造においては 0.14mmol となるよう添加していたというものである。

- ⑭：人血清アルブミン（献血アルブミン 25“化血研”）の原液調製工程において、安定剤として添加するカプリル酸ナトリウムについて、承認書では 0.08mmol となるよう添加するものとされているところ、実製造においては 0.11mmol となるよう添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

【時期】

1989 年頃～

【概要】

1989 年頃、第三製造部第一課長であった C 元理事の主導により（当時第三製造部長であった A 前理事長の決定によるものであった可能性が高い。）、アルブミン製剤が分注後に沈殿が生じてしまう問題を解決するため、安定剤として添加するカプリル酸ナトリウムの濃度を増やすという製法変更が決定されたが、当該製法変更について一変承認申請を行わなかった結果、承認書上のカプリル酸ナトリウム添加濃度と実製造におけるカプリル酸ナトリウムの添加濃度に不整合が生じることとなった。

【経緯の詳細】

1989 年頃、第三製造部第一課（当時は製造の全工程を担当）の課長であった C 元理事より、同課の人血清アルブミンの製造担当者に対し、人血清アルブミンの製造において、分注後に沈殿物が生じるという問題の改善法について相談があり、同担当者が実験等による検討を行い、その結果として、カプリル酸ナトリウムの濃度を増やす製造方法の変更を提案した。これを受けて、C 元理事において当該製法変更を決定し、当該製造方法が実施されることになった。しかし、当該製法変更について一変承認申請は行われず、当該不整合が生じることとなった。この一変承認申請を行わないとの判断がなされたのは、添加していたカプリル酸ナトリウム量が、生物学的製剤基準を超えていたため、一変承認申請を行うと、それが発覚するおそれがあったことによるようである。また、当時、C 元理事が「これぐらいなら特に問題ない。」などと話していたことや、当時の体制及び指揮命令系統からすると、この一変承認申請を行わないとの判断は、C 元理事の判断によるものと考えられる。もっとも、C 元理事が当時第三製造部長であった A 前理事長との間でどのようなやり取りを行っていたかは不明であるが、いずれにせよ、当時の第三製造部の体制及び指揮命令系統からすると、こうした製法変更について A 前理事長の了承を経ずに実行するとは考え難く、製法変更とこれに対する一変承認申請の不実施については、A 前理事長及び C 元理事の意思決定の下で行われたものである可能性が高い。また、当該不整合は、1991 年 5 月の新規承認の申請時にも記載されることはなく、これも、同様に、A 前理事長及び C 元理事

の判断によるものと考えられる。なお、カプリル酸ナトリウムの添加量を生物学的製剤基準内とすると沈殿が生じるということであれば、当局にその旨報告・相談するべきであったと考えられる。

エ ボルヒール組織接着用（生体組織接着剤）

■1991年3月4日

ボルヒール：新規承認

■2009年6月23日

ボルヒール組織接着用：新規承認（販売名変更代替新規申請）

（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加

a 不整合の内容

前述ア（ア）と同様に、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書に記載のないヘパリンをその濃度が20単位/mlとなるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

1991年10月から、ノバクトMの製造に関して、上流アルコール分画工程でヘパリンを添加する製法変更がなされたことから、同一工程を経る連産品であるボルヒールについても、同様の不整合が生じることになったものである。

（イ）②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア（イ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア（イ）と同様である。

(ウ) ⑩トロンビン製法不整合 (PEG 分画条件不整合、加温工程未実施、陽イオン交換クロマト緩衝液組成の違い)

ボルヒールは、トロンビンを一原料とするため、後述オの献血トロンビンの不整合に関わるものであるが、便宜上、本項において記載する。

a 不整合の内容

PEG 分画工程において、承認書では「15%PEG 沈殿を回収」と記載されているところ、実製造では「10%PEG 上清を回収」及び「20%PEG 沈殿を回収」としていたというものである (承認書では一段階の PEG 分画であったところを、実製造では二段階の PEG 分画として実施していた。) (以下、本項において「PEG 分画条件不整合」という。)

また、承認書上、PEG 分画工程後、陽イオン交換クロマトグラフィー工程前に、「45 度 10 時間」の「加温工程」が記載されていたが、実製造では当該加温工程は実施されていなかったというものである (以下、本項において「加温工程の未実施」という。)

さらに、陽イオン交換クロマトグラフィーの平衡化に使用する緩衝液の成分について、承認書上記載されていないトリス¹が実際には用いられていたり、平衡化や溶出等に使用する緩衝液の成分であるクエン酸ナトリウムなどの量が承認書と実製造とで異なっていたりするなど、その溶液の組成が承認書と異なっていたというものである (以下、本項において「緩衝液組成の差異」という。)

b 不整合の発生の経緯

【時期】

○PEG 分画条件不整合：1996 年頃～

○加温工程の未実施：1988 年頃～

○緩衝液組成の差異：1990 年頃～

【経緯の詳細】

○PEG 分画条件不整合

1996 年頃、トロンビンの精製工程において、その上流工程の変更 (凝固因子のプロセスに条件変更があったようである。) が製造ラインに導入されたことに伴い、不純物が増え純度の低下が生じたため、第三製造部第一課 (当時は製造の全工程を担当) に所属していた V 氏が、その純度を高めるための工程改善を検討していた。そして、V 氏から第三製造部開発室に相談し、同室に所属していた J 氏の検討及び発案により、不純物除去のため 10%PEG 分画及び 20%PEG 分画の二段階での沈殿の導入に至った。この検討状況及びその検討結果

¹ トリスヒドロキシメチルアミノメタンの通称

は、少なくとも、当時、第三製造部第一課長であった C 元理事や第三製造部開発室長であった D 現理事長に報告されていた。当該不整合について、当時の体制や指揮命令系統からは、当時第三製造部長であった A 前理事長及び当時第三製造部第一課長であった C 元理事の意思決定が少なくともあったものと考えられる。

なお、1996 年当時の承認書を見ても、当該二段階の PEG 分画工程が承認書の記載に反するものであったとは直ちに断定することができないが、遅くとも、承認書の記載が詳細となった 2009 年の記載整備以降には、承認書に違反することになったものと考えられる。

○加温工程の未実施

1988 年頃、当時第三製造部次長と同部開発室長とを兼務していた A 前理事長からの指示で、実際には当該加温工程を実施しないにもかかわらず、当時第三製造部開発室にてボルヒールの承認申請を担当していた G 氏が、承認書に 45 度で 10 時間の加温工程を記載してボルヒールの承認申請を行った。

なお、1990 年頃には、トロンビンの製造担当者であった V 氏が、前任者の E 現理事からトロンビンの製造を引き継いだ際には、既に 37 度で 10 時間又は 2 時間の加温工程となっていたが、1999 年夏頃からは、品質低下を防ぐために、当時第三製造部第二課長であった G 氏の指示のもと、ボルヒールの製造を V 氏から引き継いだ W 氏が、当該加温工程も不実施とした。

○緩衝液組成の差異

1990 年頃に、V 氏が E 現理事からトロンビンの製造を引き継いだ際には、既に陽イオン交換クロマトグラフィーの平衡化に使用する緩衝液にトリスが添加されていた。その後 1995 年までの間に、V 氏が、第三製造部開発室の J 氏や H 氏らとともに検討し、純度を上げるために、pH 濃度の変更やクエン酸ナトリウム水和物の配合等の変更を行った。この変更は、当時第三製造部第一課長であった C 元理事や当時（1994 年 6 月までの間を指す。）第三製造部第一課内でチームリーダーであった E 現理事に報告がなされていたものであったことや当時の体制や指揮命令系統からすると、少なくとも、当時第三製造部長であった A 前理事長や C 元理事の意思決定があったものと考えられる。

(エ) ⑩ボルヒール（トロンビン）の製法不整合（凍結乾燥条件が異なる。）

a 不整合の内容

ボルヒールの製造のうち、トロンビンの凍結乾燥条件について、承認書では「-45 度」で「6 時間」凍結するとされているところ、一部の凍結乾燥条件がこれと異なっていたというものである（例えば、LMX13 の場合には、「-50 度」で「6 時間」などである。）。

b 不整合の発生の経緯

2002 年頃に、トロンビンの製造について、新しい凍結乾燥機が導入され、以後、化血研にある 3 台の凍結乾燥機のうち 2 台（新規導入された凍結乾燥機であると思われる。）について、トロンビンの凍結乾燥条件は「-50 度」で「6 時間」などで行われるようになったようである。

ただし、ボルヒール組織接着用の承認書においては、2009 年 8 月 5 日付けの記載整備届出までは、このトロンビンの凍結乾燥条件についての記載はなかった。そのため、当該記載整備届出以前においては、この凍結乾燥条件が承認書に反するとはいえなかった可能性もある。もっとも、当該記載整備届出においては、トロンビンの凍結乾燥条件につき「棚温：『-45 度』、時間：『6 時間』」との記載がなされており、これ以後は、凍結乾燥条件についての当該不整合が明確となったものと考えられる。

(オ) ⑩ボルヒール（フィブリノゲン）製法不整合（グリシン分画及びエタノール分画に P-80 添加）

a 不整合の内容

ボルヒールの製造のうち、フィブリノゲン製造のグリシン分画及びウイルス除去膜ろ過工程後のエタノール分画において、承認書に記載のない P-80 の添加を行っていたというものである。

b 不整合の発生の経緯

○グリシン分画における P-80 の添加

1997 年頃に上流工程の陽イオン交換クロマトグラフィーの条件変更（P-80 添加をクリオ溶解液からクロマト洗浄緩衝液に変更）がなされたが、この変更に伴い、素通り画分のフィブリノゲン原料中の P-80 の量が減少することになったため、これを補うために、1998 年頃より、その下流のグリシン分画において P-80 を添加するようになったようである。なお、その当時の承認書では、グリシン分画（アミノ酢酸分画）の細かい条件は記載されておらず（この点、「ボルヒール組織接着用」の 2009 年 6 月 23 日付け製造販売承認書においては「陽イオン交換体素通り画分にアミノ酢酸（日局）を終濃度約 1.5mol/l となるように加え、遠心して沈殿を得る。」という記載となっている。）、その時点から承認書に違反すると評価されるものか、同年 8 月 5 日付けの軽微変更届出（記載整備によるもの）以後の承認書記載の詳細化以後より承認書に違反すると評価されるものかは判然としない。

当該製法変更にかかる血漿分画部門における意思決定過程の詳細は不明であるが、少なくとも、当時の体制や指揮命令系統からして、当時第三製造部長であった A 前理事長及び

同部第一課長であった C 元理事の指示又は了承はあったものと考えられる。

○エタノール分画 3 における P-80 の添加

1998 年頃、フィブリノゲン製造についてウイルス除去膜ろ過の工程が導入されたことに伴い、ろ過工程後にペースト回収のためにエタノール分画の工程が追加された。これにより、上記のグリシン分画時に添加されていた P-80 が一部除去されその分量が減り、溶解性が悪化した。そこで、その問題を回避するために、最終バルク調整工程に P-80 を添加することにしたが、そうすると、濁度が上がったため、W 氏が、第三製造部長の C 元理事や同部第二課長の G 氏らと相談の上、1999 年 11 月頃から、このエタノール分画工程に P-80 を添加してこれを補うこととした。なお、その当時の承認書では、当該エタノール分画の細かい条件は記載されておらず（この点、「ボルヒール組織接着用」の 2009 年 6 月 23 日付け製造販売承認書においては「・・・ウイルス除去膜を用いてろ過する。ろ液を約 0 度に冷却し、冷エタノールを終濃度約 6vol% となるように添加した後、冷遠心して精製フィブリノゲンを沈殿として回収する。」との記載となっている。）、その時点から承認書に違反すると評価されるものか、同年 8 月 5 日付けの軽微変更届出（記載整備によるもの）以後の承認書記載の詳細化以後より承認書に違反すると評価されるものかは判然としない。

当該製法変更に係る血漿分画部門における意思決定過程の詳細は不明であるが、少なくとも、当時の体制や指揮命令系統からして、同部第一課長であった C 元理事の指示又は了承はあったものと考えられる。

（カ）⑬ボルヒール（フィブリノゲン）製法不整合（凍結乾燥条件が異なる。）

a 不整合の内容

ボルヒールの製造のうち、フィブリノゲンの凍結乾燥条件について、承認書では「真空度『0.1hPa』で乾燥する」となっているが、実製造では真空度『0.041hPa』（0.5ml 製剤）又は『0.133hPa』（0.5ml 製剤以外）で乾燥していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

2002 年頃に新しい凍結乾燥機を導入し、2007 年にボルヒールにも当該乾燥機が使用されるようになったことに伴い、同一品質を維持するために、乾燥条件を変更したようである。ただし、ボルヒール組織接着用の承認書においては、2009 年 8 月 5 日付けの記載整備届出までは、このフィブリノゲンの凍結乾燥条件についての記載はなかった。そのため、当該記載整備届出以前においては、この凍結乾燥条件が承認書に反するとはいえなかった可能性もある。もっとも、当該記載整備届出においては、トロンビンの凍結乾燥条件につき「一時乾燥（棚温：『20 度』、真空度『0.1hPa』）」との記載がなされており、これ以後は凍結乾

乾燥条件についての不整合が明確となったものと考えられる。

(キ) ⑩ボルヒール（フィブリノゲン）の添加剤差異（グリシン 20%減量）

a 不整合の内容

ボルヒールの製造のうち、フィブリノゲン凍結乾燥粉末の最終バルク調整工程において、液量 1ml に対して添加するグリシン量を、承認書上は 3.75mg であったのに、実製造では 3.00mg としていたというものである。

b 不整合の発生の経緯

現在において承認書記載のフィブリノゲン凍結乾燥粉末の最終バルク調整工程におけるグリシンの添加量（「グリシン：《3.75mg》」と記載）と実製造における添加量とが異なることは確認でき、1999 年 7 月に、W 氏が V 氏からボルヒールの製造を引き継いだ際には、既に変更されていたことから、遅くともそれ以前から添加量は 3.00mg とされていたことは判明したが、その経緯等の詳細は不明である。なお、血漿分画部門製造部長であった H 氏及び同部門の N 氏が 2015 年 3 月 31 日の各常務理事への説明の際に作成した血漿分画製剤の不整合状況とその対応策をまとめた一覧表においても、当該不整合は記載されていない。

(ク) ⑪ボルヒール（フィブリノゲン）の添加剤差異（献血アルブミン 25 を安定剤として添加）

承認書上、ボルヒールのフィブリノゲン最終バルク調整工程において、生物学的製剤基準による人血清アルブミンを添加することとなっていたところ、前述ウのとおり、献血アルブミン 25 に不整合があるとしても、それが生物学的製剤基準に反するものであるとまでは認められない可能性があり、よって、承認書に違反する人血清アルブミンを添加していることにはならず、本報告書で定義する不整合に該当しない可能性がある。

(ケ) ⑫フィブリノゲン溶解液（アプロチニン液）の最終組成不整合（クエン酸を添加しているが記載されていない。）

a 不整合の内容

最終組成において、承認書に記載がない 0.05mg/ml のクエン酸ナトリウム水和物を添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

承認書では、フィブリノゲンの溶解液については、アプロチニン液を水（注射用水）で希釈することになっていたが、単なる水での希釈では pH が安定せず、pH の規格から外れてしまうことがあったため、pH を安定化させるために、アプロチニン液にクエン酸ナトリウム水和物を追加したものと考えられ、1992 年頃のボルヒールの販売開始から遅くとも 1995 年までの間には実施されていたようであるが、詳細は不明である。少なくとも、この添加の導入には、当時の体制や指揮命令系統からして、当時第三製造部長であった A 前理事長及び同部第一課長であった C 元理事の指示又は了承があったものと考えられる。

(コ) ②フィブリノゲン溶解液における製法不整合（承認書に記載のない加温工程を実施）

a 不整合の内容

ボルヒールの製造工程のうち、フィブリノゲン溶液の分注・巻締め工程後に、承認書には記載がない 60 度/1 時間の加温工程を実施していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

無菌性確保のために導入されたと考えられるが、詳細は不明である。

(サ) ③ボルヒール高粘度品（対表示量 110%）

a 不整合の内容

フィブリノゲン凍結乾燥粉末の最終バルク調製工程において、液量 1ml に対して添加する血液凝固 13 因子原画分の濃度について、承認書では 25 単位/ml であったところを実製造では 25 単位/ml $\times$ 0.77 とするとともに、充てん工程においては、承認書では充てん量が 12ml であったところを、実製造では 16ml としていたというものである。

b 不整合の発生の経緯

【時期】

1992 年頃～

【概要】

ボルヒールの販売開始直後である 1992 年頃より、当時第三製造部第一課長であった C 元理事の主導のもと、医療現場からのボルヒールの高粘度品の要望に応えるため、通常のボルヒールとは異なる処理条件により一部粘度の高い製品（高粘度品）を製造販売していたものである。

【経緯の詳細】

ボルヒールの販売開始後、医療現場よりボルヒールが患部に使用する際にたれ落ちてしまうため、より粘度の高いものが欲しいとの要望があったことを受け、有効成分であるフィブリノゲンの含有量を多くした高粘度品を製造販売することが検討された。この高粘度品の製造販売については、これを進めていた当時の第三製造部第一課長であった C 元理事に対して、薬事室より薬事法上問題であるという意見が出されたものの、高粘度品におけるフィブリノゲンの含有量は承認書の規格の範囲内であることから、承認書に違反するものではないと強弁したことにより、ボルヒールの販売開始直後である 1992 年頃より一部高粘度品の製造販売を開始するに至ったようである。

当該高粘度品の製造について、当時の承認書とどの程度の差異があるかは不明確であるが（当時の承認書上は後述の最終バルク調整工程における溶解液への血液凝固 13 因子原画分の添加は「規定量」とされていた。）、その後の記載整備により、承認書上のフィブリノゲン凍結乾燥粉末の最終バルク調整工程における溶解液への血液凝固 13 因子原画分の添加量が「25 単位/ml」と記載されるに至っているところ、高粘度品においては、フィブリノゲンの濃度を増すために血液凝固 13 因子原画分の添加量を $25 \text{ 単位/ml} \times 0.77$ として製造していた。

オ 献血トロンビン経口・外用 5000/10000「化血研」（トロンビン）

■1990 年 6 月 7 日

トロンビン「化血研」：新規承認

■2014 年 2 月 17 日

献血トロンビン経口・外用 5000「化血研」/献血トロンビン経口・外用 10000「化血研」：新規承認（販売名変更代替新規申請）

（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加

a 不整合の内容

前述ア（ア）と同様に、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書に記載のないヘパリンをその濃度が 20 単位/ml となるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

1991 年 10 月から、ノバクト M の製造に関して、上流アルコール分画工程でヘパリンを添加する製法変更がなされたことから、同一工程を経る連産品であるトロンビンについても、同様の不整合が生じることになったものである。

(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア（イ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア（イ）と同様である。

(ウ) ⑮トロンビン製法不整合（PEG 分画条件不整合、加温工程未実施、陽イオン交換クロマト緩衝液組成の違い）

a 不整合の内容

前述エ（ウ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述エ（ウ）と同様である。

カ 献血ベニロン-I 静注用 500/1000/2500/5000mg（乾燥スルホ化人免疫グロブリン）

■1979 年 5 月 22 日

ベニロン：新規承認

■1991 年 7 月 10 日

献血ベニロン I：新規承認

■2009 年 6 月 23 日

献血ベニロン-I 静注用 500mg/献血ベニロン-I 静注用 1000mg/献血ベニロン-I 静注用 2500mg/献血ベニロン-I 静注用 5000mg：新規承認（販売名変更代替申請）

(ア) ①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加について

a 不整合の内容

前述ア（ア）と同様に、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書に記載のないヘパリンをその濃度が 20 単位/ml となるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

1991 年 10 月から、ノバクト M の製造に関して、上流アルコール分画工程でヘパリンを添加する製法変更がなされたことから、同一工程を経る連産品であるベニロンについても、同様の不整合が生じることになったものである。

(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア（イ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア（イ）と同様である。

(ウ) ⑩ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合

a 不整合の内容

前述ウ（ウ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ウ（ウ）と同様である。

(エ) ㊸ベニロンの添加剤差異（塩化ナトリウム 10%増量、グリシン 10%減量、D-マンニトール 10%減量）

a 不整合の内容

ベニロンの最終バルク調製工程における添加剤について、承認書記載の成分量と実製造における成分量が異なっていたというものである（塩化ナトリウムは、承認書では 0.18g であったが、実製造では 0.20g が添加されており、グリシンは、承認書では 0.45g であったが、実際には 0.39 g が添加されており、D-マンニトールは、承認書では 0.20g であったが、実際には 0.18g が添加されていた。）。

b 不整合の発生の経緯

【時期】

遅くとも 1993 年～

【概要】

遅くとも 1993 年から、当時第三製造部第一課長であった C 元理事の主導により、ベニロンの抗補体性否定試験における抗補体価の測定値を安定させるために、添加剤における塩化ナトリウム、グリシン、D-マンニトールの分量を変更したものと考えられる。

【経緯の詳細】

1993 年に O 氏が入所し、第三製造部第一課に配属され免疫グロブリン製造担当となった時点で、既にベニロンの添加剤について承認書との差異があったようである。O 氏は、当時同課の上司であった C 元理事及び E 現理事より、抗補体性否定試験の結果が安定しないために添加剤の組成を変更して塩化ナトリウムを増やしたと聞いていた。

この添加剤の変更がなされた際の詳細は不明であり、当時の体制や指揮命令系統からは、第三製造部長であった A 前理事長及び同部第一課長（製造担当）であった C 元理事の指示又は承認のもと行われたものと考えられる。

(オ) ㊹ベニロンの添加剤差異（献血アルブミン 25 を安定剤として添加）

前述エ（ク）と同様に、承認書上、ベニロンの最終バルク調整工程において、生物学的製剤基準による人血清アルブミンを添加することとなっていたところ、前述ウのとおり、献血アルブミン 25 に不整合があるとしても、それが生物学的製剤基準に反するものであるとまでは認められない可能性があり、よって、承認書に違反する人血清アルブミンを添加していることにはならず、本報告書で定義する不整合に該当しない可能性がある。

キ 献血グロブリン注射用 2500mg「化血研」(乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン)

■1975年11月5日

静注グロブリン：新規承認

■1991年7月10日

献血静注グロブリン「化血研」：新規承認

■2009年6月17日

献血グロブリン注射用 2500mg「化血研」：新規承認(販売名変更代替申請)

(ア) ①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加について

a 不整合の内容

前述ア(ア)と同様に、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書に記載のないヘパリンをその濃度が20単位/mlとなるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

1991年10月から、ノバクトMの製造に関して、上流アルコール分画工程でヘパリンを添加する製法変更がなされたことから、同一工程を経る連産品である献血グロブリンについても、同様の不整合が生じることになったものである。

(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア(イ)と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア(イ)と同様である。

(ウ) ⑩ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液(素通り工程用)の組成不整合

a 不整合の内容

前述ウ（ウ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ウ（ウ）と同様である。

(エ) ㊸ペプシン処理免疫グロブリンのペプシン処理条件不整合（ペプシン 2 倍量及び処理時間 2/3、ペプシン不活化後に粗ろ過を実施）

a 不整合の内容

免疫グロブリンのペプシン処理工程の処理条件について、承認書ではたん白質 1g 当たり 13,250 単位添加するとされていたペプシンを、実製造では 30,000 単位添加し、かつ、承認書では反応時間 30 時間とされていた時間を、実製造では 20 時間としていたというものである（以下、本項において「ペプシン処理条件不整合」という。）。

また、献血グロブリンのペプシン不活化工程において、承認書に記載のない粗ろ過工程を実製造では実施していたというものである（以下、本項において「粗ろ過の不記載」という。）。

b 不整合の発生の経緯

○ペプシン処理条件不整合

1982 年～1983 年頃、血液製剤プロジェクトチームにおいて、静注グロブリンのチームのリーダーからの指示で、現監事である X 氏が、ペプシン処理時間の短縮化のために、ペプシンの添加量を増やし処理時間を短縮する改良実験を行った。その頃から、ペプシン処理について従来製法よりペプシン量が増量され、それに伴い処理時間が短縮されたものと考えられる。なお、当時の承認書は記載事項が具体的ではなく、こうしたペプシン処理条件の変更は承認書の範囲外であるという認識がなかったとの供述もあるが、詳細は不明である。

さらに、1994 年頃、第三製造部第一課において、G プラント（精製用プラント）のリーダーであった E 現理事の指示で、ペプシン処理を十分に行うためにペプシン量が更に増量された。その後、ペプシン処理条件の変更はなく、現在まで続いている。当時の体制や指揮命令系統からは、第三製造部長である A 前理事長及び同部第一課長（製造担当）である C 元理事の指示又は承認のもとに行われたものと考えられる。また、当時の承認書との関係でこの処理条件が承認書の範囲外のものであるか否かは不明である。

○粗ろ過の不記載

遅くとも1993年までには、不純物を取り除き、ペプシン不活化工程後に引き続いて行われる陰イオン交換クロマトグラフィー工程での性状を整えるために、ペプシン不活化工程において、承認書に記載のない粗ろ過が実施されていたようであるが、この粗ろ過は、静注グロブリンの製造当初から行われていた可能性があるようである。

とりわけ、2003年10月29日の一変承認申請時（法生申請によるもの）においては、承認書に「ペプシン処理後、2mol/l水酸化ナトリウム（日局）溶液を添加してpH8に調整し、20℃で30分処理してペプシンを不活化する。これを粗ろ過する。」との記載がなされていたが（2012年3月9日承認）、2009年8月6日の軽微変更届（記載整備によるもの）の際には、承認書に当該粗ろ過の記載がなく、さらに、前述のとおり法生申請による一変承認申請が2012年3月9日に承認となった後の同年4月9日の軽微変更届の際にも、承認書に当該粗ろ過の記載がなく、そのまま現在に至ったとの事情からすると、2009年8月6日の記載整備による承認書の変更届出の際等に本来であれば当該粗ろ過を記載すべきところを見落としによって記載しなかったものとも考えられ、そうであれば、当初からGMP文書の一部である手順書や製造記録にも当該粗ろ過の記載がなされていた可能性がある。よって、粗ろ過の不記載は、本報告書で定義する不整合に該当しない可能性がある。なお、この実製造を隠ぺいするための虚偽記録の作成もなされていなかったようである。

（オ）㊸ペプシン処理免疫グロブリンの添加剤差異（塩化ナトリウム18%増量、グリシン11%減量）

a 不整合の内容

最終バルク調製工程において添加する塩化ナトリウム量及びグリシン量が承認書と実製造とで異なる。塩化ナトリウム量は、承認書では0.17gであるが、実製造では0.20gとしており、グリシン量は、承認書では0.45gであるが、実製造では0.40gとしていたというものである。

b 不整合の発生の経緯

遅くとも1993年までには、抗補体性否定試験の結果を安定させるために、最終バルク調製工程での添加剤の塩化ナトリウム分量を増量する（塩化ナトリウムを増量し、グリシンを減らす。）という製法変更がなされていたようであるが、詳細は不明である。

ク ガンマーグロブリン筋注 450mg/3mL、1500mg/10mL「化血研」（人免疫グロブリン）

■1965年12月24日

「化血研」ガンマーグロブリン：新規承認

2009年6月17日

ガンマーグロブリン筋注 450mg/3mL、ガンマーグロブリン筋注 1500mg/10mL：新規承認（販売名変更代替申請）

（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加

a 不整合の内容

前述ア（ア）と同様に、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書に記載のないヘパリンをその濃度が 20 単位/ml となるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

1991 年 10 月から、ノバクト M の製造に関して、上流アルコール分画工程でヘパリンを添加する製法変更がなされたことから、同一工程を経る連産品であるガンマーグロブリンについても、同様の不整合が生じることになったものである。

（イ）②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア（イ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア（イ）と同様である。

（ウ）⑩ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合

a 不整合の内容

前述ウ（ウ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ウ（ウ）と同様である。

ケ ヒスタグロビン皮下注用（ヒスタミン加人免疫グロブリン（乾燥））

■1991年10月4日

ヒスタグロビン：新規承認

■2009年6月23日

ヒスタグロビン皮下注用：新規承認（販売名変更代替申請）

（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加について

a 不整合の内容

前述ア（ア）と同様に、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書に記載のないヘパリンをその濃度が20単位/mlとなるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

1991年10月から、ノバクトMの製造に関して、上流アルコール分画工程でヘパリンを添加する製法変更がなされたことにより、同一工程を経る連産品であるヒスタグロビンについても、同様の不整合が生じることになったものである。

（イ）②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア（イ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア（イ）と同様である。

（ウ）⑪ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合

a 不整合の内容

前述ウ（ウ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ウ（ウ）と同様である。

コ アンスロビン P500/1500 注射用（乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ）

■1987年8月21日

アンスロビン P：新規承認

■1993年5月21日

アンスロビン P：一変承認申請（製造方法に国内製造を追加）

■2005年12月27日

アンスロビン P1500 注射用：新規承認

■2009年12月27日

アンスロビン P500 注射用：新規承認（販売名変更代替申請）

（ア）①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加について

a 不整合の内容

前述ア（ア）と同様に、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書に記載のないヘパリンをその濃度が 20 単位/ml となるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

1991 年 10 月から、ノバクト M の製造に関して、上流アルコール分画工程でヘパリンを添加する製法変更がなされたことから、同一工程を経る連産品であるアンスロビン P についても、同様の不整合が生じることになったものである。

（イ）②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア（イ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア（イ）と同様である。

（ウ）⑩ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（素通り工程用）の組成不整合

a 不整合の内容

ヘパリンアフィニティークロマトグラフィーの素通り工程において洗浄に使用する塩化ナトリウム溶液の pH が、承認書上は「7.0～7.8」であるところ、実際には「6～9」となっていたというものである。

b 不整合の発生の経緯

詳細は不明である。

（エ）⑳ヘパリンクロマトグラフィーに用いる溶液（溶出工程用）の組成不整合

a 不整合の内容

ヘパリンアフィニティークロマトグラフィー工程において、アンチトロンビンⅢの溶出に使用する緩衝液の成分について、承認書では硫酸アンモニウム 1.0g が記載されているが、実製造では硫酸アンモニウムを添加していなかったというものである。

b 不整合の発生の経緯

【時期】

1994 年～（SH プラントでの製造開始から）

【概要】

1994 年に、SH プラントにアンスロビン P の製造が移管された際、当時第三製造部長であった A 前理事長及び同部第一課長であった C 元理事の決定により、ヘパリンクロマトグラフィーの製法を変更（使用するゲルを市販のヘパリンゲルに変更）した結果、従来の製法では必要であった溶出液への硫酸アンモニウム添加が不要となったことから、以後、溶出液に硫酸アンモニウムを添加しなくなった。

【経緯の詳細】

アンスロビン P はドイツのメーカー（現 CSL ベーリング。以下単に「ベーリング」とい

う。)からの承継品であり、1993年5月21日の一変承認申請により輸入品のみならず国内製造の承認も得て、化血研での自社製造が開始された。その承認書は、ベアリングにおける製造方法をそのまま承継したものであり、1993年の自社製造開始当初は、地下の製造室で、ベアリングから承継した製造法のとおりに製造していたが、1994年にSHプラントが完成して当該プラントでの製造に移管した際に、ヘパリンクロマトグラフィーに用いるゲルを市販のヘパリングゲルに変更した(ベアリングの製法(バッチ法)では、ろ過中にゲルをざるですくう手作業が発生するが、こうした手間をなくすための製法変更だったようである。なお、承認書上はゲルの記載は抽象的であり、このゲルの変更は、承認書の製法変更には該当しなかった。)。従来の製法では、溶出液に硫酸アンモニウムを添加する必要があったが、このゲルの変更に伴い硫酸アンモニウムの添加が不要となった結果、承認書上は溶出液に硫酸アンモニウムを添加することとされていたものの、実製造においては添加しないことになった。なお、ゲルの変更後においても、承認書どおりに硫酸アンモニウムを加えることも不可能ではなかったが、SHプラントの新しい設備では腐食性が高いために加えなかったようである。当該硫酸アンモニウムの不添加の決定は、当時の体制や指揮命令系統からして、当時の第三製造部第一課長であったC元理事の主導で決定されたものであると考えられるが、そうであっても、C元理事が当時第三製造部長であったA前理事長からの承認を得ていないとは考え難い。

(オ) ㊸アンスロビンPにおける製法不整合(塩化ナトリウム溶液のpH管理幅)

a 不整合の内容

前述ウ(ウ)aと同様であると考えられるとの供述もあったが、詳細は不明である。

b 不整合の発生の経緯

詳細は不明である。

(カ) ㊸アンスロビンPにおける製法不整合(硫酸アンモニウム分画の削除)

a 不整合の内容

承認書に記載のある硫酸アンモニウム分画3を実製造では実施していなかったというものである。

b 不整合の発生の経緯

【時期】

1994 年～（SH プラントでの製造開始から）

【概要】

1994 年に SH プラントにアンスロビン P の製造が移管された際、当時第三製造部長であった A 前理事長及び同部第一課長であった C 元理事の決定により、硫酸アンモニウム分画 3 はそもそも不要であるとの理由から、同工程が省略されることになった（SH プラントに硫酸アンモニウム分画 3 用の設備自体が設けられなかった。）。

【経緯の詳細】

アンスロビン P の自社製造を開始した当初（1993 年）は、地下の製造室において承認書の記載どおり硫酸アンモニウム分画を 3 回行っていた。しかし、第三製造部第一課長であった C 元理事の決定により、1994 年に完成した SH プラントには、承認書に記載のある硫酸アンモニウム分画 3 用の設備が設置されず、以後、同工程は実施されなくなった。これを知らなかったアンスロビン P の製造担当者であった Y 氏は、C 元理事に対して、これでは硫酸アンモニウム分画 3 が実施できないと述べたが、C 元理事からは、3 回目の硫酸アンモニウム分画を行った後にその硫酸アンモニウムを取り除く UF（ウルトラフィルトレーション：限外ろ過）を行うなら、そもそも 3 回目の硫酸アンモニウム分画をする意味がないとの回答があった。なお、それよりも少し前の SH プラントの製造段階において、血漿分画開発部門の F 氏に対して、C 元理事から、深夜作業になる硫酸アンモニウム分画を別の自動工程に置き換えたいので、硫酸アンモニウム分画工程の趣旨をベ어링に確認してほしいとの問い合わせがあり、F 氏は、ベ어링に確認して、C 元理事にその結果を回答しており、その結果が反映されて硫酸アンモニウム分画 3 を省略するという決定がなされたものと考えられる。また、当該硫酸アンモニウム分画 3 の省略の決定は、当時の体制や指揮命令系統からして、当時の第三製造部第一課長であった C 元理事の主導で決定されたものであると考えられるが、そうであっても、C 元理事が当時第三製造部長であった A 前理事長からの承認を得ていないとは考え難い。

当時のアンスロビン P の製造担当者としては、この変更により、品質管理において規格をクリアしており、かつ、国家検定にも合格しているため、有効性について一応の担保はなされているという認識だったようである。他方、これにより生じる安全性への影響については、あまり意識して議論されることはなかったようである。

サ 注射用アナクト C2,500 単位（乾燥濃縮人活性化プロテイン C）

■2000 年 9 月 22 日

注射用アナクト C2,500 単位：新規承認

(ア) ①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加

a 不整合の内容

前述ア（ア）と同様に、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書に記載のないヘパリンをその濃度が 20 単位/ml となるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

1991 年 10 月から、ノバクト M の製造に関して、上流アルコール分画工程でヘパリンを添加する製法変更がなされたことにより、同一工程を経る連産品であるアナクト C についても、同様の不整合が生じることになったものである。

(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア（イ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア（イ）と同様である。

(ウ) ③イムノアフィニティークロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア（ウ）と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア（ウ）と同様である。

(エ) ⑩アナクト C 及びバイクロットの添加剤差異 (献血アルブミン 25 を安定剤として添加)

前述エ (ク) と同様に、承認書上、アナクト C 及びバイクロットの最終バルク調整工程において、生物学的製剤基準による人血清アルブミンを添加することとなっていたところ、前述ウのとおり、献血アルブミン 25 に不整合があるとしても、それが生物学的製剤基準に反するものであるとまでは認められない可能性があり、よって、承認書に違反する人血清アルブミンを添加していることにはならず、本報告書で定義する不整合に該当しない可能性がある。

シ バイクロット配合静注用 (乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子)

■2014 年 7 月 4 日

バイクロット配合静注用：新規承認

(ア) ①クリオ上清液へのヘパリンナトリウム添加について

a 不整合の内容

前述ア (ア) と同様に、融解・クリオ遠心分離工程を通過したクリオ上清液に、承認書に記載のないヘパリンをその濃度が 20 単位/ml となるように添加していたというものである。

b 不整合の発生の経緯

1991 年 10 月から、ノバクト M の製造に関して、上流アルコール分画工程でヘパリンを添加する製法変更がなされたことにより、同一工程を経る連産品であるバイクロットについても、同様の不整合が生じることになったものである。

なお、バイクロットの承認申請を担当していた血漿分画開発部門では、血漿分画製造部門も交え、主に血漿分画開発部門において、バイクロットの承認申請の際に、上流工程でのヘパリンの添加を公にすることや、上流工程でのヘパリン添加を承認申請書に記載し、このバイクロットでの上流工程でのヘパリン添加を理由として他製剤についても、上流工程でのヘパリン添加の一変承認申請を行うことなど、バイクロットの承認申請を機に、各血漿分画製剤における上流工程でのヘパリン添加の不整合問題を解消しようという様々な議論がなされていた。しかし、上流工程でのヘパリン添加の事実を公にすることは会社を潰しかねない重大な薬事法違反であり、そのリスクは犯せないという主に血漿分画製造部門側からの反対により、結局、上流工程でのヘパリン添加は、後日の一変承認申請等によ

り解消することとし、バイクロットについても、上流工程でのヘパリン添加を秘して承認申請を行うことになった。

(イ) ②陰イオン交換クロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア(イ)と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア(イ)と同様である。

(ウ) ③イムノアフィニティークロマトグラフィーに用いる溶液の組成不整合

a 不整合の内容

前述ア(ウ)と同様である。

b 不整合の発生の経緯

前述ア(ウ)と同様である。

(エ) ⑪アナクト C 及びバイクロットの添加剤差異 (献血アルブミン 25 を安定剤として添加)

前述エ(ク)と同様に、承認書上、アナクト C 及びバイクロットの最終バルク調整工程において、生物学的製剤基準による人血清アルブミンを添加することとなっていたところ、前述ウのとおり、献血アルブミン 25 に不整合があるとしても、それが生物学的製剤基準に反するものであるとまでは認められない可能性があり、よって、承認書に違反する人血清アルブミンを添加していることにはならず、本報告書で定義する不整合に該当しない可能性がある。

以上