

再発防止策に係る改善計画書

〈概 要〉

小城製薬株式会社 亀岡工場

2024年（令和6年）1月10日

2023年12月13日に京都府より医薬品製造業の業務停止命令及び業務改善命令を受けるとともに、これまでの京都府の厳正たるご指導並びに外部コンサルタント等による再発防止及び改善に関する提言等の下、行政処分に至った根本原因を踏まえて改善計画を策定致しました。

二度とこのような事態を引き起こさないよう、全社員が一丸となり本改善計画を誠心誠意実行して参ります。

1 医薬品製造業に課せられた法令遵守体制の構築

1.1 経営陣の人事及び分掌範囲の刷新と浸透

旧体制では、責任役員は、代表取締役社長と製造担当である取締役との2名でしたが、実質的にはトップダウン経営であり、代表取締役社長はGMP省令等の法令を理解せず、また現場に遵守することを求めず、一方で製造担当の取締役は、代表取締役社長に意見をすることができませんでした。

そのため、従業員が法令を遵守するための活動に関する意見を責任役員へ伝えても取り合ってもらえませんでした。また各責任者に伝えても取り合われなかったことから、改善に係る意見が共有されなくなりました。

そのため、2023年12月に亀岡工場 工場長を新任し、製造担当である取締役（以下「新責任役員」）として新体制を発足しました。

当該体制では、新責任役員と製造管理者を中心とし、現場の意見及び問題点を捉えて、その改善に取り組みます。改善実施内容は基本的に当該体制の中で完結し、その状況を代表取締役社長へ共有する等、適切な法令遵守体制を構築していく予定です。

代表取締役社長は新責任役員及び製造管理者からの意見及び同体制内で実施した措置を最大限尊重します。

なお、責任役員の権限及び分掌、そして上記の具体的な体制については、新責任役員がリーダーシップを発揮し、従業員とコミュニケーションをとることで社内に浸透させていきます。その結果、現場の意見も聞ける風通しの良い組織となり、社員全員が法令遵守を最優先とする体制としていきます。なお、今後は外部コンサルタントに定期的な確認を行っていただき、着実に改善を進めていきます。

また、新責任役員は率先して、遵法（コンプライアンス重視）精神及び品質文化の改善・向上を含めた姿勢を示すため、品質方針・法令遵守の指針及び品質目標を制定しましたので、その内容については教育訓練や日々の対話を通じて全従業員に浸透させます。

1.2 製造管理者の権限及び職務

現製造管理者は2022年1月より製造管理者を任命されていましたが、1.1で記載のとおり責任役員に改善意見を言える状況ではありませんでした。

また、職責は係長であったため、十分に責任役員含め上位職制の者に対して現場の意見を代弁するまでには至りませんでした。

そのため、2023年11月に管理職（課長）に任命するとともに、12月には責任役員より全従業員に対して製造管理者としての職務を担うことを改めて周知しました。現場の従業員は問題等があれば、製造管理者に意見を述べ、その意見を踏まえて製造管理者は直接、製造担当の新責任役員へ意見申述を行い、対策まで講じることが出来るようにしました。

さらに、製造管理者はこれまで、多くの責任者その他の業務を兼務しており、十分に製造管理者としての業務を全う出来ない状況でしたが、無理な兼務を解除し、製造管理者としての業務が全う出来る体制としました。また、それらを補佐する品質保証部門の人数を増員し、製造管理者を中心とした品質保証体制を抜本的に改善しました。

加えて、より現場からの意見を収集すべく2.1.4に後述する各責任者との意見交換の場として、「責任者会議」を開催し、各責任者の立場から現場で起きている問題点などを集め、リスク等を評価し、その内容を踏まえた改善を行う体制としました。

行政処分に係る各種改善や上記取組みにより提起された問題点の改善状況については、品質保証部門及び外部コンサルタントにより実施する自己点検（年2回以上）により確認します。

このような品質保証体制により今後は、医薬品品質システム（PQS）の適切な運用管理を実施します。

1.3 責任者の人事及び職責の周知

各工程責任者等の所在が不明でしたが、2023年12月に責任者を新たに任命し、その職務を果たす組織体制としました。また、各責任者の責任及び権限について社内周知し、責任者を明確にすることで現場が意見をしやすくしました。

1.4 課題解決のための適切な意思決定

これまでは、課題に関する情報制限及び対策の未実施（一部の役職員だけが課題を認識し、また、多くの課題を解決せずにいた）が生じていました。

各部門で抱える課題について共有化及び進捗管理を図るべくは新責任役員、製造管理者、品質保証、品質管理、製造に関わる各責任者及び必要に応じて担当者が出席する「責任者会議」を開催し、課題をオープンにすると共に様々な視点で解決策が考案される体制とします。

「責任者会議」にて取り纏めた課題並びに進捗状況に加えて、当局の立入検査や製造販売業者等による監査及び自己点検の結果、製品品質の照査結果並びに医薬品品質システムに影響を与える要因等の情報は、責任役員、製造管理者、品質管理責任者及び製造管理責任者等が出席するマネジメントレビュー（「3役連絡会」）を毎月開催し、責任役員に対して報告書を提出します。

代表取締役社長は、報告された意見や改善措置の内容を最大限尊重し、実態を把握することに努め、新責任役員及び製造管理者により判断された内容が覆されないこととするなど、透明性のある意思決定ルールを構築します。

1.5 マネジメント方法の見直し

これまで、責任役員や製造管理者を始め、責任者が現場の実態を正確に把握せず、違反等を放置してきました。

このような状態を再発させないため、新責任役員、製造管理者、製造管理責任者、品質管理責任者は作業現場で、実務担当者とは情報交換することで、業務上の不安や作業内容について気軽に相談できる体制と致します。

その内容については、1.1.4記載の「責任者会議」にて共有し課題が放置されないように致します。

1.6 内部通報制度の設置と周知

従業員については、過去より意見ができない体制であり、内部通報制度等も整備していませんでした。今後もマネジメント方法の見直しでは聴取しきれない業務上の不安事項等があると考えられることから、全従業員に対して教育訓練を行って頂き、GMPレベルの底上げに助言、指導を頂いている外部コンサルタントを内部通報制度の窓口を設定しています。法令遵守を徹底するためにも従業員全員が違反を指摘、または不正を未然に処置出来る体制を2024年2月末までに構築致します。

1.7 製造品目数の適正化

約 200 品目の医薬品を製造しておりましたが、製造品目数に対する人員の不足により、変更や逸脱等の GMP 管理が適切に実施できず、承認事項に従った製造も困難な業務量となっていました。そのため、承認事項から逸脱した製造や不適切な試験検査の省略を実施しせざるを得ないと状況となっておりました。今後は、品質確保を最優先とし、人員に対しての管理状況を確認しつつ、品目数を最適化させていただく予定です。

1.8 業務再開時の製造品目

GMP 対象製品の多くは承認事項と異なる製造方法及び不適切な試験省略を行っていたことから、業務再開のモデルとなる品目を選定し、本改善計画の対応を順次進めており、他品目に水平展開を行っていく予定です。

現在は製造再開品目の優先順位を付け、外部試験機関の適切な活用も含め、製造部門及び品質部門による管理状況を考慮した上で、順次製造再開品目を調整していきます。

非 GMP 対象原料については、業務停止終了後から試験検査、出荷再開を計画しており、製造指図記録書、試験検査記録書等の改訂及び整備し、教育訓練を経て製造を再開若しくは再開を計画しています。

GMP 対象製品の製造再開時については、GMP 省令に対する違反を是正すると共に、手順書及び各種指図記録書の改訂を進めております。また、従業員には実地を通じて教育訓練を製造再開時に実施し、弊社 品質保証部門にて製造管理及び品質管理を行います。

さらに、GMP 対象製品の製造再開時には必要となるバリデーションを適切に実施の上、製造を再開していきます。

1.9 生産計画の見直し

製造部門において、納期優先かつ品目数の多さから管理能力を超えたタイトな生産計画が組まれてきたことから、品質最優先の意識が希薄化する原因となっていました。

製品の製造や試験検査及び品質保証に係る業務のリードタイム（外部試験試験機関への依頼を含む）を正確に把握し、納期優先の生産計画ではなく、品質確保を第一とした余裕を持った生産計画を、製造部門、品質管理部門、品質保証部門及び管理部門が参加する生産計画会議にて立案することとします。

生産計画会議では、お互いの情報（受注状況等）を共有し、生産計画の立案に反映します。また、逸脱・変更等による生産計画の見直しについても生産計画会議にて決定いたします。

1.10 品質保証部門の独立と機能改善

品質保証業務を担う人員を確保しておらず、実質的には1名で業務に当たっていたことから、GMP管理が実施できる体制ではありませんでした。2023年11月に品質保証部門と品質管理部門を分けた組織に改編し、品質保証に係る業務を担う人員を品質管理部門より人事異動し、5名に増員致しました。この異動により品質保証部門の機能を強化し、製造部門、品質管理部門及び品質保証部門に独立させ、運営します。

なお、品質管理部門の人員減少については、外部試験機関の利用や品質管理部門員への教育訓練によるスキルアップにより試験検査の業務が低下しないようにし、不適切な試験省略が再発しないようにします。

加えて、製造部門、品質部門も含めて、今後の人材確保に関しては、継続的に採用活動を行い、経験・知識を有している人材の確保を推進していきます。

1.11 データ改竄を行わない企業文化の醸成

製造販売承認事項と異なる製造方法で製造をしていたことに加えて、承認事項に基づいた指図記録書等も整備出来ていなかったことから、監査対応のためにデータ改竄を行う企業文化が根付いてきました。

このため、製造を再開するまでに製造販売承認事項と齟齬のないデータインテグリティの要件を満たした指図記録書を含め、適切な文書及び記録の取り扱いについて、GMP省令に対応する文書管理手順書を作成しました。

また、これまでに従業員にデータインテグリティに関する概念を浸透させるための教育訓練を外部コンサルタントも含めて繰り返し実施しました。今後データインテグリティを定着させるために継続的に教育訓練を実施していきます。

なお、実製造や試験検査時の記録を各責任者が作業担当者とのコミュニケーションを通して確認する他、製造再開時の立会い及び自己点検を通して確認していきます。

1.12 GMP省令違反におけるGAPの改善

亀岡工場ではGMP省令に基づく製造・品質関連業務が適切に行われていませんでした。亀岡工場の現状を把握するために、2023年10月にGAP分析を実施しました。この結果をもとに、製品標準書、GMPに関する手順書、製造指図記録書等の文書類を順次作成し、当該手順書に基づいて業務を行っていきます。

また、外部コンサルタントと共に自己点検を年2回程度実施することにより、変更管理や逸脱管理、データインテグリティの遵守状況をGMP省令に基づいて実施します。その結果を従業員に共有化の上、教育訓練を実施し、継続的なGMP管理体制の改善を行い構築します。

1.13 法令遵守及びGMP省令違反再発防止のための教育訓練体制

今後は、1. 3、1. 4、1. 9記載のとおり、従業員の兼務の解消や生産計画の見直しにより教育訓練に係る時間を確保できるようにします。

違反が発覚してから現在に至り、GMP省令を含む法令遵守及びデータインテグリティに関する教育訓練を繰り返し実施してきました。

今後は、スキルマップ及び教育訓練年間計画を策定し、計画的に教育訓練を実施していきます。教育訓練の評価は、外部コンサルタントによる確認等を行い、改善の余地がある場合は更なる教育訓練を継続的に行い、法令遵守及びGMP省令違反の再発防止に取り組んでいきます。

加えて、責任役員及び製造管理者は関連団体への所属を通じて、業界としての動向並びに最新情報の収集をします。また、責任役員及び責任者は関連団体及び行政等が主催するコンプライアンス研修やGMP研修に継続的に参加し、その理解を深めていきます。

以 上