



小林化工の「製造時睡眠導入剤混入・健康被害」の事故が 薬学関係者に投げかけるもの

寺岡章雄

経口抗真菌剤製造時に睡眠導入剤が混入し、車の運転中に意識消失などの被害

人のあらゆる営みをのみ込むコロナ禍、その記事が医療情報を埋める 2020 年末、医療界を震撼させる事故が起こりました。

ジェネリック医薬品（後発品）メーカー「小林化工」（福井県）が製造した経口抗真菌剤イトラコナゾール錠 50「MEEK」（MEEK は販売元が Meiji Seika ファルマの製品につけた同社の屋号）の 9—12 月の出荷分約 9 万錠に、睡眠導入剤の成分（リルマザホン塩酸塩水和物）が誤って混入したのです。

1 月 4 日までに処方され服用した男女計 13 名に、意識消失などの健康被害がもたらされました。1 名が入院し、別の 2 名が車を運転中に意識を失い、物損事故を起こしました。小林化工は、12 月 4 日に「クラス 1」の自主回収を行うと発表しました。「クラス 1」の回収とは、「その製品の使用などが、重篤な健康被害または死亡の原因となり得る状況」をいいます。

睡眠導入剤の先発品名はリスミー錠で、小林化工はその後発品を製造していました。抗真菌剤の成分イトラコナゾールと睡眠導入剤の成分リルマザホン塩酸塩水和物が同じ保管棚に置かれていて、抗真菌剤の製造時に取り違えたと説明しています。

11 月 27 日、岐阜県高山市の久保賢介院長のもとに、救急病院から「そちらで処方された薬を飲んでいて意識消失で救急搬送されました」との連絡がありました。59 歳の男性が車を運転中に意識を失い、溝に脱輪したといえます。

この有床診療所ではアトピー性皮膚炎に多いマラセチア毛包炎の治療に、数年前からイト

ラコナゾール錠を用いていました。服用はどの患者も1日1回2錠です。久保医師は「副作用が少なく、安心して使っていた」と話しています。

救急病院からの知らせで調査すると、最近入院した患者の30歳の女性が朝に意識がもうろうとした状態になる、別の男性も運転中もうろうとして分離帯にぶつかるなど、意識障害をきたした患者が7名ほど続いているのに気付きました。医師は販売元の担当者呼び、書面で患者の症状を伝え、販売を中止するよう申し入れました。他にも岐阜、大阪、佐賀の薬局から複数の被害情報があつたといひます。

常用量の2.5倍、最高20倍の睡眠導入剤摂取の可能性

イトラコナゾール錠50「MEEK」を服用した患者が、1回あたり通常量の何倍の睡眠導入剤を摂取しているかについては約2.5倍とする報道、10から20倍の大量摂取に言及する報道など幅があります。

これはリルマザホンの用法用量が1回1-2mgと幅があり、イトラコナゾールの用法用量が、内臓真菌症、深在性皮膚真菌症、表在性皮膚真菌症(爪白癬以外)、爪白癬(パルス療法)によって異なるからです。イトラコナゾール50mg錠を1回1-2錠服用すると、リルマザホン常用量を2mgとした場合に、リルマザホン常用量の2.5-5倍摂取となります。リルマザホン常用量を1mg、イトラコナゾール50mg錠を添付文書上可能な範囲の錠数で服用すると、最高でリルマザホン常用量の20倍摂取の可能性が存在します。

小林化工の集計によれば、2021年1月4日現在、睡眠導入剤が混入した経口抗真菌剤イトラコナゾール錠50「MEEK」の処方を受けた患者数は344名、このうち健康被害が生じた患者数は207名で、約60%に上ります。自動車など交通事故に遭った患者は22名、救急搬送・入院した患者は37名です。2名の服用患者が死亡しています(そのうち1名は医師が因果関係はないと判断しています)。

小林化工は、原料成分の保管棚が一緒だったため、取り違えてしまったと説明しています。しかし、本来の成分が入っていたのはドラム缶のような形をした大きな厚紙の容器で、間違えた成分が入っていたのは小さな立方体の金属製でした。両者は形状や大きさが異なり、通常では起こり得ないできごとでした。また、2人でダブルチェックをするところを当日担当者の業務が重なってしまい「1人でやっていた」と認めています。調査が進むにつれ、同社のずさんな製造管理、品質管理が次々と明らかとなってきました。

誤混入が承認されていない製造工程で発生 チェック体制も機能せず

混入のきっかけとなったのは、一部のロットの原料の継ぎ足し作業においてでした。継ぎ足し作業は厚生労働省の承認を得ていない製造工程であることが判明し、他製品にも回収範囲が拡大しました。

さらに、小林化工は12月12日、含有成分を確認する最終の品質試験で異変を検出していたことを明らかにします。出荷前の品質検査で、抗真菌剤では出ないはずの波形が出ていたのです。また、製品の作業記録には、本来投入されるはずのない睡眠剤成分を示す番号が記載さ

れていました。12月15日までに小林化工は、生産を止めて販売する全製品の調査を実施することになりました。

小林化工は12月17日、混入のあったロットの製品を処方された患者364人全員に一律30万円の慰謝料を支払うとしました。健康被害に伴う治療費や交通事故での補償金などは、慰謝料とは別に支払われます。同社は混入原因の調査や再発防止に向け、外部の有識者や弁護士計3名による調査委員会を設置し、最終的に調査報告書をまとめて提出するとしています。

急成長で必要な人員・設備の拡大がされていない可能性

小林化工の2019年売上高は370億円で、ここ20年間で10倍以上に拡大しています。小林化工の小林弘幸社長は日本ジェネリック製薬協会（GE薬協）の理事も務めてきました。急成長の転機となったのは2000年ごろの明治製菓（当時）との提携で、後発品市場に本腰を入れたい明治と、病院への販路を拡張したい小林化工の思惑の一致だといいます。今回問題を起こした製品名について「MEEK」の屋号は、「Meiji Endorsable and Essential generics made by Kobayashi」（明治が保証し小林が製造する基本的なジェネリック医薬品）の頭文字をとったものです。

今回の事件について、急成長に見合った人員確保、設備拡大がされていないことが根底にあるのではないかと指摘されています。ただし、小林社長は否定し、ヒューマンエラーが原因と強調しています。

2020年度内に小林化工に対する行政処分

福井県と厚生労働省は12月21-22日に立ち入り調査をしました。杉本達治知事は2021年1月8日の記者会見で、医薬品医療機器法に基づき、小林化工に対し2020年度内に行政処分する考えを示しました。

今回の事案（事案は行政関係の文書でよく用いられる用語で、取り扱いや処理が求められている事項を指す言葉）で想起されるのは約5年前の「化血研」の不祥事です。化学及血清療法研究所（熊本市）が30-40年にわたって承認書に記載がない製造方法を繰り返していたことが2015年末に発覚し、血漿分画製剤の出荷が停止されました。

組織的な隠ぺい工作がはかられ、医薬品医療機器総合機構（PMDA）には、偽の製造記録を提出し、発覚しないよう紫外線照射をして古い記録に見せかけていました。化血研には、2016年1月に過去最長の110日の業務停止命令が出されました。

「本来であればただちに医薬品製造販売業の許可を取り消すべき事案」（当時の塩崎恭久厚労相）だが、扱っている製品が命にかかわる血漿分画製剤で製造業者が極めて限られているため、この行政処分となったといいます。その後、旧化血研は2017年8月Meiji Seikaファルマ傘下のKMバイオロジクスとなり、現在に至っています。

小林化工に対する行政処分は、死亡者を含む健康被害が出ていることで、化血研を上回る厳しいものとなるだろうと報道されています。

薬剤師・薬学関係者はこれを契機に後発品（ジェネリック医薬品）問題に正面から向き合おう

小林化工の経口抗真菌剤製造時に睡眠導入剤が混入し健康被害をもたらした事案は、市民の医薬品への信頼を根底から揺るがしています。原因とその背景を究明し、教訓を得て再発防止につなげなければなりません。

今回の事案に対する捉え方が、一般国民には医薬品全体の問題と捉えられているのに対し、医療従事者には後発品（ジェネリック医薬品）の問題と捉えられる傾向が強いと報道されています。後発品の使用促進が国のレベルでも取り込まれるなかで、医療従事者には従来から後発品に対する抵抗が存在しており、今回の事案が後発品使用促進にとって大きな逆風となるのではないかと指摘されています。

今回の事故は後発品だけでなく、先発品でも起こり得る事項です。しかし、現在の後発品をめぐる整備の遅れた状況と関連して起こった側面も、決して無視できないと思われます。

製造管理、品質管理に関して、承認された製造方法との乖離があり自主回収する、そこまですでに承認書に記載されていない方法で出荷試験を実施している、製造工程、試験方法の逸脱処理に対する手順書が整備されていない、従業員教育に不備があるなどがしばしば指摘されるのは、今に始まった問題ではありません。

先発品も含め、医薬品の製造や品質管理に対する透明性を高めることが重要です。原薬の調達先や製造場所（製造工場）の情報開示を進める必要があります。医薬品の販売責任が中心に置かれ、外部委託が急速に進んでいます。どこで製造されているかメーカーに問い合わせても秘密保持契約をたてに回答が得られないことも多く、情報の明示が求められます。これらの情報の明確化はそれぞれの調達先、製造工場の責任を高めることにもつながり、大きくは医薬品の品質向上につながります。

私たち薬剤師・薬学関係者は小林化工の事案を機会に、製造管理や品質管理の問題はいうまでもなく、長期収載品、オーソライズド・ジェネリック、バイオシミラーなどの問題を含め、後発品問題に今一度しっかりと向き合い、そのあるべき姿を求める必要があると痛感しました。

これが小林化工の事案から得た最大の教訓といえます。

（てらおか・あきお 医薬情報センターあさひ・東京大学大学院薬学系研究科）

連絡先（E-mail : teraoka@carrot.ocn.ne.jp）