

ジェネリック不正、業界急成長の水面下で現場にゆがみ(2) - 小林化工不正を深掘りする -

はじめに

今年に入り、国が認めていない方法で医薬品を製造・販売したとして、ジェネリック医薬品、いわゆる後発医薬品メーカー2社(小林化工、日医工)が相次いで業務停止命令を受けました。後を絶たない医薬品の不正な製造はどうして起こるのでしょうか。また、不正製造の風潮に歯止めはあるのでしょうか。今回は特に悪質な小林化工の不正を深掘りしてみましょう。



小林化工の本社(福井県あわら市矢地)

不正の主役はイトラコナゾール錠50『MEEK』の中身

まず、イトラコナゾール錠50『MEEK』という薬剤は、真菌(カビ)の細胞膜合成を阻害し、病気の原因となる真菌の増殖を抑えることにより抗真菌作用を示します。通常、内臓真菌症、深在性皮膚真菌症(スポロトリコーシス、クロモミコーシス)、表在性皮膚真菌症(爪白癬以外の白癬、カンジダ症、癬風やマラセチア毛包炎)、爪白癬の治療に用いられます。今回の事件では、この抗真菌薬剤に入っているはずのない睡眠導入剤が入っていたのです。つまり、真菌治療を行っていた患者さんは知らず知らずに睡眠導入剤を飲まされていたことになり(しかもかなりの用量が入っていた)、当然日常生活にまで支障をきたしてしまいました。



小林化工のイトラコナゾール錠50『MEEK』

小林化工の不正の真相は単純な原薬混入ミス、しかも継ぎ足し操作

この事件では、イトラコナゾール錠50『MEEK』という抗真菌剤(イトラコナゾール50mg)1錠あたり睡眠導入剤リルマザホンが製造過程で約5mg混入されていました。

混入の原因は、「原薬の継ぎ足し」という本来製造過程では認められていない作業が小林化工の製造過程では常態化して行われていたことです。それも、原薬の継ぎ足しのときにイトラコナゾールを使用せず、明らかにイトラコナゾールとは原薬の入っていた容器の形態や外観が違うリルマザホン使ってしまったというお粗末な原薬の取り違え事件です。

また、本来は薬剤製造過程での確認作業は二人で行いますが、この時もまたミスを犯しており、人手不足から作業を一人で行っており、結果的にこの作業過程でのダブルチェックが働かなかった、ということも理由に挙げられています。しかしそもそも違法な作業に対してダブルチェックの不備を持ち出すことはどうかと思います。

さらには、イトラコナゾール錠50『MEEK』の薬剤製造の最終確認である薬剤の成分分析結果で異常データが出たのにも関わらず、データ管理の責任者がその異常値を無視するということが常態化していたようです。

睡眠導入剤入りの抗真菌薬の完成

抗真菌剤の飲み薬イトラコナゾール50『MEEK』の錠剤は、今回事件を起こした小林化工の添付書によると、直径8.2mm・厚さ5.6mm・重さ約230mgの小円形の錠剤です。イトラコナゾール原薬を50mg含み、それ以外に含まれる添加物の含有量は180mgです。

同じく小林化工で作られているのが睡眠導入薬のリルマザホン錠2mg(塩酸リルマザホン2)(商品名:塩酸リルマザホン2『MEEK』)です。この錠剤は、直径7.1mm・厚さ2.5mm・重さ約120mgの小円形の錠剤で、原薬が2mg、それ以外の成分は178mgです。

イトラコナゾール50mgの分が完全に置き替わると睡眠導入薬は50mgも含まれてしまいますが、実際の1錠中のリルマザホンは5mg程度の含量だったと報告されていることから、イトラコナゾールの原薬が全て置き替わった訳ではなく、イトラコナゾールの原薬にリルマザホンの原薬が約一割程度混ざってしまったということのようです。

しかし、この一割の睡眠導入剤の混入が多くの薬害を引き起こしました。引き起こしてはいけない原薬の取り違え、もしも取り違えが逆であったならそれほどの被害は出ずに事件も表ざたになることなく、不正は現在も続いていたかもしれません。

睡眠導入剤入りの抗真菌薬はどのようにして飲まれたのか

正規使用の場合は2mgの睡眠導入薬の2.5倍の5mgも含んだ抗真菌薬が市中に出回っていた、この事実は本当に恐ろしいことです。

睡眠薬や睡眠導入薬は通常寝る前に1日1回1錠だけ飲みます(リルマザホン錠2mg、1錠のみ)。ところが抗真菌薬であるイトラコナゾール1錠50mgは、爪白癬に用いる場合、パルス療法と称して1日2回、1回200mg服用し(イトラコナゾール50『MEEK』を4錠)、これを1週間続け、次の3週間は休薬。これを3サイクル繰り返します。

今回の場合は、通常の2.5倍量の睡眠導入剤を含む錠剤を1回4錠、1日2回、計8錠を1週間飲まされていたということになります。この時のリルマザホン錠の含有量は1日換算では常用量の20倍にもなります。この量が1週間継続すれば、やがては事故が起き、死者が出ても不思議ではありません。

小林化工事件の背景因子

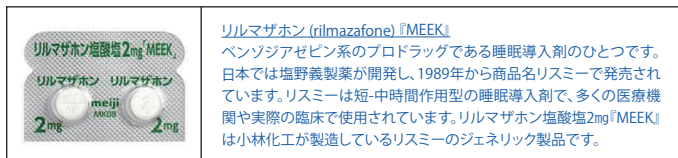
今回の事件の後、小林化工は長期間の業務停止命令を受けました(計180日)。その後、特別調査委員会が小林化工の従業員を対象に行った調査では、「ダブルチェックを行うことが困難な人員体制だった」、「製造スケジュールが人員体制のキャパシティを超えている」との指摘が多く寄せられたといえます。現場は、生産余力が考慮されないほどの大量の出荷スケジュールに追われていました。

また、同社では睡眠薬混入が発覚する1年ほど前にも単純な機械の洗浄不足が原因と考えられる異物混入が起こっていますが、その際も適切な逸脱報告はなされず、異物を手作業で取り除くことで処理しています。これも忙しい業務の中で、「スケジュールの遅れを回避したい」という心理が働いた結果でした。

調査委員会による報告書では、「小林化工は、GMP(注1)順守という車輪が欠けた状態になっているにもかかわらず、急激な生産拡大により、安定供給責任を負う製品を自ら増やし、コントロールが不能状態に陥っている」と指摘しています。現場のGMPに対する意識は低く、品質保証部門も脆弱であり、ガバナンスは機能していなかったようです。

(注1) GMP(Good Manufacturing Practice)

「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準」を指す。医薬品を製造する者が守るべき内容を定めたものです。



リルマザホン(rilmazafone)『MEEK』

ベンゾジアゼピン系のプロドラッグである睡眠導入剤のひとつです。日本では塩野義製薬が開発し、1989年から商品名リスミーで発売されています。リスミーは短-中時間作用型の睡眠導入剤で、多くの医療機関や実際の臨床で使用されています。リルマザホン塩酸塩2mg『MEEK』は小林化工が製造しているリスミーのジェネリック製品です。