

いのち 後発薬で生命が危うい？

—紅麴事件が示唆すること

どうたれ内科診療所 / 千葉大学医学部臨床教授
堂垂伸治

1 「紅麴事件」による健康被害

前回の「第27回 町医者をつぶやき」の原稿を終了したのは24年3月18日である。その直後の3月22日、小林製薬の「機能性表示食品」、「紅麴コレステヘルプ」等による腎機能障害、健康被害が報じられた。本稿記載時点で死者5人、入院患者226人、相談件数7万人以上と「底なし」に陥っている。

小林製薬は1886年創業で、日本の市販薬（大衆薬・OTC）業界では売上高ランキング第8位の大手である。販売商品も、古くは「命の母」、その後「アンメルツ」「消臭元」「ブルーレット」「熱さまシート」など、私たちにもなじみがある商品を販売してきた。

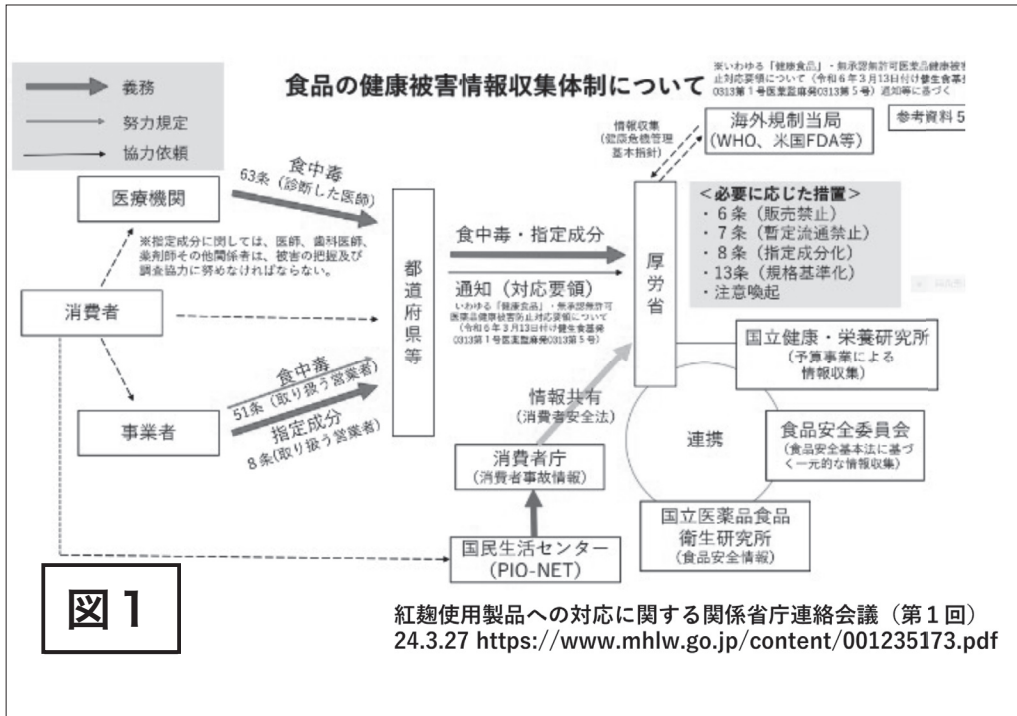
小林製薬は売上高1700億円、純利益203億円。後発薬大手3社（東和薬品、沢井製薬、日医工）は、それぞれ売上高2000億円前後。つまり日本の後発薬大手と同規模の会社が健康被害を起こしたと言える。

2 健康被害、薬害の歴史

「健康被害」と言えば、私たちの世代では「カネミ油症」と「森永ヒ素ミルク中毒」が思い起こされる。カネミ油症は、昭和43年に、西日本を中心に、米ぬか油にPCBが混入した食中毒事件で、死者2300人以上、被害者1万4千人。後者は調剤粉乳にヒ素を含む有毒物質が混入し、130名死亡、被害者1万3千人。いずれも長期にわたる健康被害をもたらし、かつ治療法も無いという悲惨な結果を招いている。他にも、中国産冷凍餃子による有機リン中毒、冷凍食品に有機リン系農薬混入事件等、繰り返し食品による健康被害が起きてきた。

他方、薬害もサリドマイド、キノホルムによるスモン、クロロキン事件、薬害エイズ事件等々累々と発生してきた。さらに、足尾鉍毒、イタイイタイ病、水俣病、四日市ぜんそくなどの「公害」や、アスベストによる肺癌・中皮腫の健康被

町医者をつぶやき



害も延々と続いている。「今もなお、なぜこうした事件が繰り返し起こるのか」を考え根本的な対策をたてないといけない。

今回の「紅麴事件」では、「機能性表示食品」という緩い自己申告の制度自体の問題もあるが、製造工程での衛生管理・品質管理に問題があったことは間違いないだろう^[1]。つまり、この規模の会社でも自社だけによる安全確保ができなかったという事である。

実は後発薬製造会社は約 190 社もある。私見だが、多分自動車業界並みの「下請け」「孫請け」の構造があるのではないか。小規模会社では劣悪な品質管理が横行しているのではないかと^{[2][3]}。

3 食品や製薬の安全評価はどう

なっているのか？

今回の紅麴事件では、(図1)のごとき「被害情報収集体制」が示されている。この図を見ると実際に食品や化合物を分析可能な機関は、「国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)^[4]」(だけ)のようである。ここらの組織の分析はもちろん専門家に委ねたいところだが以下に私見を語りたい。

このNIHSは、実態は研究機関で現場でのリアルタイムの安全審査を行っているわけではない。実際に「ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会」^[5]の議論内容を見ると、書類審査をしているだけである。

NIHSの業務で、具体的には「製剤試験ワーキンググループ」として、(NIHSも含めて)「衛生研究所」など全国

に12箇所ある。ここには、「液体クロマトグラフ、飛行時間型質量分析装置」などを所有している。しかし主な業務はやはり「研究開発支援や製剤研究」のようである。

今回の紅麴事件では、このNIHSが動員されたわけだが、逆に言えば、これまで食品や薬剤は「野放し状態」、製造会社の自主監査という性善説に頼っていたと予想される。逆に、この12箇所がリアルタイムに全食品・全薬剤を監視していれば「紅麴事件」は起きなかっただろう。

4 心配な後発薬製造の現状

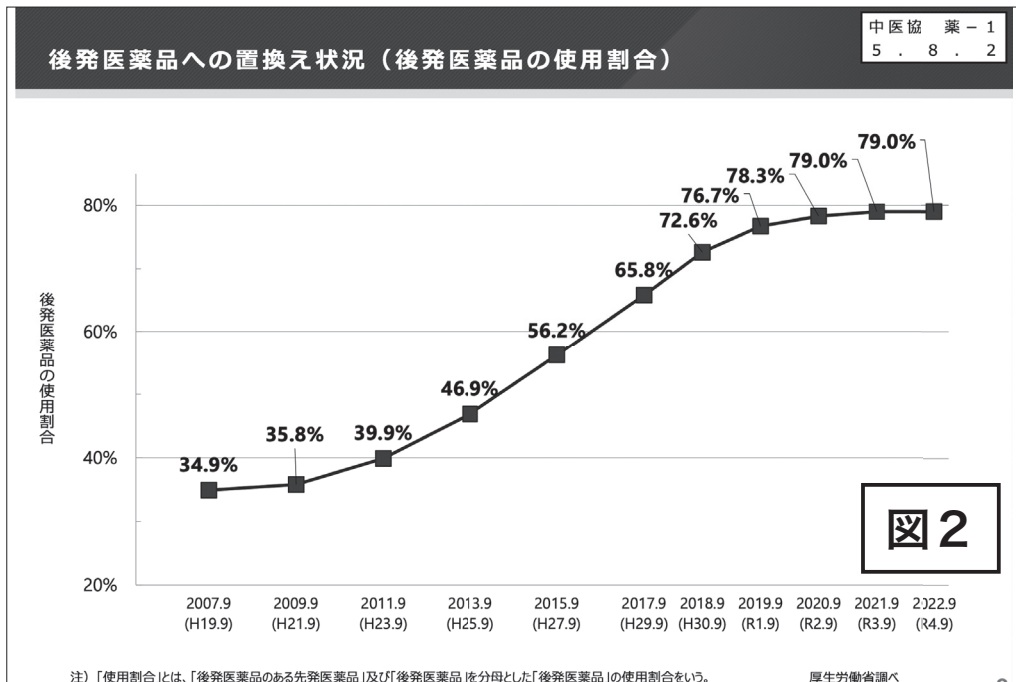
後発薬は数量ベースで、22年度は79%に達している(図2)。「経済財政改革の基本方針2023」は「金額ベースでは約4割と諸外国と比較しても低い水準」

としてさらに後発薬推進をはかっている。今回の診療報酬改定では「一般名処方加算」を設け、医療現場に一層の後発薬を推奨している。医療費削減策は後発薬に頼るとのことだ。

現状は、医薬品総量のうち数量ベースで8割、そして「後発薬原薬」の4割が外国産となっている。つまり患者さんの多くが服用している医薬品はmade in Japanではなく、しかも原産地表示もされていない。今や食品の殆どが原産地表示されているのとは対照的である。言葉は悪いが、「薬剤原産地ロンダリング!」の薬を日々国民に強要していると言える。

目の敵にされている後発薬業界の本音はどうなのか?

日本ジェネリック製薬協会会長の高田浩樹氏は、「ジェネリック医薬品業界の



現状と課題」^[6]の中で、以下のように述べている。

- ①薬価引下げで不採算品目が多くなっている。
- ②円安も影響し、原薬購入価格自体が高騰している。
- ③包装資材価格も上昇し多くの品目が赤字になっている。
- ④収益悪化で継続供給が困難になっている。

要するに医療費削減政策をまともに被り、後発薬製造も危機に瀕しているのである。

実は21年に後発薬業界の不祥事が相次いだ。その「処分理由」の大半は「承認書と異なる手順で医薬品を製造」という名目であった^[7]。逆に言えば「品質管理＝後発薬自体の成分分析」が行われたわけではない。

5 リュープリン[®]のこと

前立腺癌の治療薬であるリュープリン[®]は武田薬品が製造し、市場の70%を占有した「ピカ1」の製剤だった。ここに19年10月、アメリカの規制当局「アメリカ食品医薬局（FDA）」が査察を行い、「GMP^[8] 遵守違反」として警告書を出し、20年6月に生産中止に追い込まれた。その後も「出荷調整」が相次いだ。つまり、日本が認可していた製薬でもアメリカ本国で市販される物に関しては「アメリカ人を守る」という意味でFDAが監査し許可しないことが起きた^[9]。

これと似たことが三菱重工製造の国産ジェット機、MRJでも起きている。「機体の安全性に関するお墨付き」である「型式証明」をアメリカで取得できなかった。両方とも確かに日本側の「失策」もあるだろうが、「自国の利益を守る＝アメリカ・ファースト」という国家の意思が働いた可能性も高い。ちなみに今の前立腺癌治療の注射薬は、ゾラデックス[®]が代用されている。これはリュープリン[®]の類似薬でイギリスのアストラ・ゼネカが製造している製剤である。

6 まとめと提言

患者さんは、不安定供給状態で第3者が品質管理も行っていない薬剤を服用している。このままでは、今後も薬害～健康被害が生じる危険がある。

I．患者さんが服用している薬剤の8割が後発薬である。

II．後発薬の元になる原薬の4割は海外からの輸入品である。

III．外国産原薬の品質管理も含めた後発薬の品質管理は製造会社に委ねられている。

IV．現存の第3者機関は専ら文書審査・文献調査で、分析機能を有する品質管理の調査機関は数少ない。少なくとも全医薬品や食品を機動的に管理する十分な監視体制がない^[10]。

V．国民が摂取する食品や医薬品に関して、アメリカのFDAにも匹敵する品質管理・安全対策を行う独立した権限を持

つ第3者機関が必要である。まさにこれは国民の生命を守る安全保障である。

7 臨床医としての疑問

今回の紅麹事件で臨床医として1番驚いたのは「1日3錠をわずか数ヶ月定期的に服用していたら、透析や死に至るような腎障害が起きた」点である。

臨床現場では特に高齢者の腎機能障害 (CKD) を頻繁に目にする。CKDの1番の原因は確かに加齢、患者さんの高齢化であろう。しかし、クレアチニン～eGFRの数値の悪化を日々目にする、まず現在服用している薬剤の副作用ではないかと自問する。薬剤性腎障害^[11]の原因は、①鎮痛薬 (非ステロイド性)、②抗がん剤、③抗菌薬 (抗生物質)、④造影剤など^[12]がある。他にも降圧剤としてガイドラインで推奨され広範に使用されているACEやARBなどのRAS系阻害薬や、高脂血症・糖尿病・骨粗鬆症の薬なども要注意だと言われている。

しかし大前提として、患者さんが(数量ベースで)8割を服用している後発薬～原薬に、腎障害を起こしうる化合物が混入していたら、実は「後発薬によるCKD」が潜在していることになる。少なくとも日本ではこの可能性を否定できる体制ができていない。現状は「事が起きてから後を追う体制」である。

現在臨床現場では「腎機能低下を防ぐ薬剤」を推奨する潮流がある。しかし、それ以前に「患者さんが定期的に服用し

ている薬剤そのものの安全性を検証すること」が問われている。

(どうたれ・しんじ)

【注釈】

[1] 原因として「ブベルル酸」の混入が疑われているが、医薬品のロバスタチン混入説も報道された (24.4.6 TBS 報道特集)。これはスタチンすなわち高脂血症の薬の仲間であるが副作用があり認可はされていない。紅麹コレステヘルプの一部にロバスタチンの高濃度汚染があったこともあり得る。

[2] 22.5.15 【詳しく】製薬会社の行政処分相次ぐ メーカーに何が? (更新) | NHK | News Up | 医療

この中では、「国が承認していない工程での製造や品質試験を行わずに結果をねつ造するなどの違反が行われていた」「以前は都道府県による製薬メーカーへの査察=立ち入り調査の多くは、事前に日程などを通告したうえで行われていた」という馴れ合い体質があった。21年の後発薬会社の大量摘発は、「いわば「性善説」に立った査察から『不正を行っているかもしれない』との前提に立った『抜き打ち』の査察中心に切り替えて強化を図った。」その結果、「上位者の指示は絶対であって下からの問題提起が許されない風土」「経営者は従業員を管理の対象としか考えておらず、育成の対象と考えていなかった」とある。今日の日本の他の業界での不祥事も、これと同じ構造である。

「協会では、①経営層の意識改革のための研修を定期的に行う、②内部通報の窓口を充実させる、③主な製造所に対する外部監査を年1回程度行うといった対策を強化していく方針」とのことだった。

[3] しかしながら、上記の「外部監査」について、2024.3.29「日刊薬業」の

* 注釈QRコード一覧 (対象のQRコード以外を隠すと読影し易くなります)

注2



図1の出典



図2の出典



注6



注7



注9



注10



注12



記事では「製造所外部監査 13 社止まり 会員半数が未参加」との記事が載っている。業界任せでは外部監査・品質管理すら進まないことを示している。

- [4] 「後発医薬品品質情報 | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (pmda.go.jp) PMDA の主たる業務は「医薬品等の製造方法や製造体制が適切かを調査する」とあり職員数が 1000 人程度。これで「審査」、「安全」、「救済」の 3 業務に携わっているが、実際の安全審査体制を持たず、「文献調査・文書審査・書類審査」の機関のようである。
- [5] ジェネリック医薬品・バイオシミラー品質情報検討会 (nihs.go.jp)
- [6] Microsoft PowerPoint - 総合対策に関する有識者検討会ヒアリング資料 (2022 年 9 月 20 日日本ジェネリック製薬協会提出) (mhlw.go.jp)
- [7] 【特集】ジェネリック医薬品の供給不安の解消に向けて | ファーマスタイル WEB (credentials.jp) 坂巻弘之教授
- [8] GMP (Good Manufacturing Practice) は、「医薬品の製造管理及び品質管理の基準」のこと。

[9] 武田のがん治療薬「出荷停止」が映す大きな難題 安全な薬を安定的に供給するために必要なこと | 医薬品・バイオ | 東洋経済オンライン (toyokeizai.net)

[10] 「物言う (厚労省) OB」と言われた元「医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長」の土井脩氏 (故人) は、「薬事温故知新」の < 61 > 「我が国における医薬品庁構想」 058-059_温故知新_46_01.indd (pmrj.jp) の中で日本の医薬品の審査実務部門と安全対策部門が独立し得なかった経過を書いている。

：参照 PMRJ- 一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団：出版物：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス

- [11] 薬剤性腎障害診療ガイドライン CKD-guideline2016.pdf (jsn.or.jp)
- [12] 鎮痛薬・抗がん剤・降圧薬は腎臓に悪い？薬剤性腎障害を引き起こす薬 | NHK 健康チャンネル