

偽ヘパリン事件

2008 年、中国産原料を用いたヘパリン製剤により、米国で 80 人以上の死者を出す健康被害事件が発生した。なぜ起きたのかについて中国国内の実態などは明らかにされていないが、注射剤原料にまで偽薬が流通している実態が明らかになった。偽ヘパリン事件は、我が国を含む先進国が、医薬品原料の大部分を外国、特に中国やインド等の発展途上国に依存している危険性を浮き彫りにした。

■ 副作用の原因は、ヘパリン様物質の混入

そもそもの発端は、米国において、米国バクスター社製のヘパリンナトリウム製剤の投与により、アナフィラキシーショック等の副作用で多数の患者が死亡し、被害は、米国だけではなくドイツ等の欧州諸国でも見られた。同一原料を使用した製品は世界各国で使われていたが、幸いにして、我が国ではこの様な副作用は見られなかったが、3 月には一旦自主回収して、安全性の確認を行った。

FDA より原因の究明が行われたが、作業は困難を極めたといわれている。現在においてもなお最終的な原因は明らかになってはいないが、原料の大部分は中国から調達されていた。また、ヘパリン原料は従来、ウシとブタの小腸が使われていたが、BSE 問題が起きてからは、原料はブタに集中し、更にその後、中国でブタの病気が流行し、原料となるブタの小腸が品薄となった。

そこで、安い原料であるコンドロイチン硫酸をヘパリンに変身させることを考える人物がいたようである。今回問題となった製品に多硫酸化コンドロイチン硫酸が混入していることから、コンドロイチン硫酸を硫酸処理して、ヘパリン類似の物質に変え、ヘパリンの増量材として添加して販売したのではないかと推察されている。FDA によると、

米国バクスター社製のヘパリン製剤に使用されていたヘパリン原薬からは、副作用との因果関係は不明であるものの、通常のヘパリンには含まれていないヘパリン様物質の混入 (5 ～ 20%) が確認されている。

その際、通常想定されているヘパリンの試験規格には合格し、また、不純物としても検出されないような工夫が施されていたため、原因の究明に時間がかかったといわれている。まさに、単なる異物の混入事件ではなく、確信犯的な偽造・偽装事件である。

他国に比べて米国で多数の死者が出たのは、我が国では通常行われていない、大量のボラス投与 (迅速な作用を期待して、静脈内に高用量の薬物を短い時間で投与する方法) によるためであろうと考えられている。

■ 自主回収に加え、日本薬局方の改正も実施

我が国では、一旦自主回収された製品は、厚生労働省の指導により、

①医薬品及びその原料について、安全性確保の観点から品質に問題がないかを、その製造業務が適正な製造管理及び品質管理の下で行われていることの確認等による速やかな点検を行うこと。

②製造にあたっては、承認書などで規定される事項の確認に加え、原料に使用される精製ヘパリン等について、当面、米国 FDA が公表した試験検査方法を参考にして、ロット毎に適切な試験検査により不純物が含まれないことを確認すること。

一を条件に製造販売が再開されている。これに伴い、日本薬局方のヘパリンナトリウムの純度試験規格の改正等も行われた。

■ FDA の監視体制にも穴が

偽ヘパリン事件は、一昔前、二昔前までは極めて嚴重であるといわれていた FDA の医薬品原料などに関する製造施設の監視が、現在では穴だらけであることを図らずも示してしまい、米国の議会等でも FDA は問題追及の矢面に立たされた。

その原因は、近年、医薬品原料等の調達先が世界各地に拡がっており、FDA の査察官だけでは、人的にも経費的にもカバーしきれなくなっている実態がある。それを補うものとして、外国政府等との GMP 査察協定や覚書の交換等も行っているが、その交渉は進まず、結果的に穴だらけの状態になっているのが現状である。例えば我が国と米国の関係を見ても、我が国からの GMP 査察覚書の交換等の申し出に対しても、米国は頑なに拒否しており、欧州と米国間でもほぼ同じような状況である。その原因としては、FDA の外国に対する要求水準が高すぎることもあるが、FDA 査察官の職場を確保するという理由もあるといわれている。

■ 求められる製品品質への意識変革

この事件に類似したものは近年多数起きている。米国では、中国製のペットフードにプラスチック等の原料となるメラミンが、アミノ酸含量を高く偽装するために添加され、多数のペットや家畜が死亡した事件や、咳止めシロップに使われていた中国製のグリセリンに含まれていたジエチレングリコールのために、パナマで多数の死者が出るなど、外国から輸入される医薬品等の原料の品質管理の重要性が関係者から指摘されている。

偽薬にもいろいろな種類があり、今回のヘパリン事件や、ジエチレングリコール入りのグリセリンのような偽造原料、偽造医薬品、先発メーカー等の知的所有権を侵害した有効成分が入っていて外見を先発品に真似た偽造医薬品、有効成分が入っていないか、入っていても含量が少ない偽造医薬品等、多岐にわたっており、我が国の企業を含む大手製薬企業は、世界各国で偽造医薬品との戦いを強いられているのが現状である。

医薬品を含む製品の品質は、最終製品を検査しただけでは分からない、品質は工程で作られる、品質はそれを維持するためのシステムで作られるといわれている。有効成分だけではなく賦形剤の偽薬も危ないといわれている。「医薬品の品質とは何か」を考え直す良い機会ではないだろうか。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)