

小林製薬のサプリメントの健康被害をQA（品質保証）の立場から

機能性食品で健康被害が起きると誰が予測できたでしょうか？ 天然のすごさと怖さを改めて認識した。死者5人、のべ166人が入院、医療機関を受診した人は877人（4月2日厚労省発表）とその後も増えている。また台湾での被害者も報告されている。小林化工の「イトラコナゾール錠50『MEEK』」に睡眠導入剤成分が混入。服用した324人のうち245人が健康被害を訴え、2人が死亡。38人が意識を失うなどして車の運転中に事故を起こした問題の被害者を上回っている。この件で小林化工は110日間の製造販売停止と製造所の60日間の製造停止の処分を受け、その結果実質倒産した。

品質保証は問題を起きないようにするのがとても重要であるが、起きた問題を大きくしないこともとても重要である。そのためには、関係する知識修得だけでなく、他社のトラブルから学ぶことが必須であると考えている。

今回のトラブルを現時点の報道されている情報から探ってみたい。

下記についてまとめた。

- 1) 健康被害のリスクが懸念される場合
- 2) 原因究明
- 3) 情報の開示
- 4) QAは問題を大きくしない

- 1) 健康被害のリスクが懸念される場合

品質問題（苦情、逸脱、OOSなど）が発生したとき、何を考えるかは下記の優先順位になる。

- (1)健康に影響するか
- (2)レギュレーション（製造販売承認書記載事項など）に反するか？
- (3)該当ロット内だけか、他のロット、他の製品にも広がっているか？
- (4)広がっている場合、その影響のあるロットのステータス（製造中、製品、物流在庫、出荷済など）は？
- (5)悪さの大きさはどの程度か？
- (6)製品の欠品は生じないか？
- (7)欠品を生じない状況など、調査・検討にどの程度の余裕期間があるか？
- (8)廃棄などの場合、そのコストはどの程度か？

今回のケースは(6)と(7)は優先度が低い。医薬品であれば供給できないために患者さんに悪影響を及ぼすリスクがあるがサプリメントにはない。

(1)の場合は待ったなしである。「イトラコナゾール錠50『MEEK』」に睡眠導入剤成分が混入したとき、副作用情報が過去と違っていたがそれへの気づきが遅く「いつもの副作用だと思った」緊急に動かなかった。また安全管理部から品質保証部、さらに製造所への情報

提供なども含め2～3日の遅れがあったが健康被害受けてから短時間で回収が始まった。

「同社が紅麴原料を含む製品の自主回収や使用中止を公表するまでの経緯は、以下の通り。1月15日（11日との報道も）に1例目、1月31日に2例目、2月1日に3例目の報告が寄せられ、いずれも安全管理の担当者が医師のヒアリングなどへ動いた。2月5日には、健康被害への対応について初めて会議を開催したという。」注1）

これが事実とすると、あまりにも対応が遅い。健康被害は待ったなしである。1例目で動くのは判断が難しいが、できれば2例目で、遅くても3例目では即被害拡大防止に動くことになる。2例目が出た時点で社内会議を開催していれば、そこへ3例目が入ったのであるから、回収を決め保健所に報告に行くことである。

「孟母三遷の教え」はご存知かと思う。孟子の母はとても優秀であったという逸話の一つである。あるとき、近所の一人が来て孟母に「あなたのお子さんが人を殺した」と言った。孟母はそんなことがあるはずないと子どもを信じて不安にもならず動かなかった。二人目が来て孟母に「あなたのお子さんが人を殺した」と言った。孟母は不安になったが動かなかった。三人目が来て孟母に「あなたのお子さんが人を殺した」と言って来た。孟母は仕事を放りだして、外へ駆け出した。それは間違った情報だったが、偉いと言われている孟母でさえ、三度同じ情報が寄せられるとビックリして慌てるということである。

健康被害は仮にそれが間違っても慌てていただきたい。三度もあれば回収&使用停止を直ぐに行うことである。これはQAに携わる者として肝に銘じておきたい。

医薬品であれば本社のある業務課に報告する。保健所からは消費者庁と厚労省へもとアドバイスがあるものと思われる。ドリンク剤（栄養機能食品）で製品回収を経験したことがあるが、そのときは保健所に報告したら、保健所が消費者庁に報告した。

2月2日に回収と使用停止を出していれば、その後の犠牲者を減らすことができた。

回収が遅れた原因として、「原因究明を行っていた」を理由にあげていたが、健康被害が発生するリスクがある場合は、まずは使用を止めることである。同時並行である。

回収が1月15日に医師から健康被害があってから、2か月+1週間後（3月22日）であった。“小田原評定”の言葉がこれほど当てはまる事例はない。北条氏直の決断が遅く、豊臣秀吉に滅ぼされてしまった。伊達政宗はギリギリのところ豊臣秀吉に降伏して伊達家は明治維新まで続いた。

社長への報告は2月6日だったが回収は3月22日で、さらに1か月以上後であった。

品質保証の判断が甘かったのか、それとも製薬会社なので安全管理部があり、安全管理部が機能しなかったのか、それとも経営に問題があったのか。全てに問題があったように思われる。QAが経営陣に即「回収&使用停止」を進言できなかったのは、品質保証業務に携わる者としてしっかりと同じ轍を踏まないと自分に言い聞かせておきたい。

「3月16日、製品や紅麴原料の一部ロットから不明の成分Xが検出された。その報告を受

け、「原因の詳細や混入経路は分からないものの、製品に問題があると考え、3月16日に回収の必要があると判断し、3月17日の緊急対策本部で決定した」（渡邊執行役員）。」注1）

それまでは製品に問題ないと思っていたのが問題である。健康被害の報告を受けているのであるから、「不明の成分 X が検出」とは関係なく、回収と使用停止に動く必要があった。

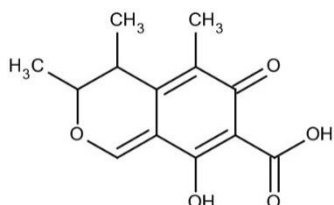
医者からの健康被害は2024年1月15日が最初とのことであるが、医者経由ではなく、お客さまからの健康に関する不安の問い合わせがあったのかどうかは何もコメントしていない。またマスコミも尋ねていない。気になるところである。ぜひ、調べていただきたい。きっと健康被害までいかななくても体調がよくないなどの報告があがっていたと推測される。そうすればもっと早く回収&使用停止ができた。残念ながら会社からの報告もマスコミの追及もない。

台湾でも11人の健康被害が報告されている（4月2日時点）。会社は台湾の販売先にきちんと情報提示したのだろうか？ 海外に販売するとはそれも含めて行うことになる。

2) 原因究明

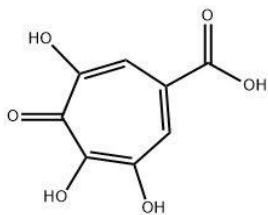
(1)健康被害を起こした新規物質の検出と同定

紅麴はカビ毒は「シトリニン」を産出するものがある。それを産出しない麴菌を使っている。



実際に「シトリニン」は検出されず。しかし、未知物質があると。厚労省が先に「プベルル酸」と公表した。会社はその後それを認め「不明の成分 X が検出」と報告し、「プベルル酸も候補の一つと説明した。なぜ厚労省が開示する前にしなかったのか、不思議で仕方がない。そこにも会社の姿勢というか、会社の力量を感じた。

「2024年3月29日、同社は記者会見を開催。紅麴原料の一部のロットで検出された不明の「成分 X」について、分子量150~250の環状構造を有する化合物であり、これまでに、プベルル酸などいくつかの既知の化合物に絞り込んでいることを明らかにした。」注1）



プロベルル酸注 4)

「成分 X について、小林製薬は外部の複数の大学・研究機関と共同で解析を進めていた。ヘルスケア事業部の梶田恵介食品カテゴリー長は、「3月22日から1週間で、分子量150～250の環状構造を有する化合物であることまで分かってきた」と説明。これまでに、プロベルル酸などいくつかの既知の化合物に絞り込んでいるものの、最終的な解明には至っていないという。」注1)

気になるのは、いつから大学・研究機関と共同解析を開始したかである。

シトリンが検出されなかったということから、シトリンの HPLC 条件注 3) で測定したところ、シトリンのピークはなく、他に未知ピークが見つかったのではと思われる。LC-MS により構造式の推定ができる。また HPLC の検出器を PDA 検出器にすると UV スペクトルがわかるので、標品があれば同定ができる。なぜいまだに X なのか不思議でならない。

プロベルル酸が入っていることは、HPLC で LC-MAS、分取して構造解析までしているのだろうか？ 進捗レベルがまったくわからない。また、プロベルル酸は北里大学で全合成されているので、北里大学にプロベルル酸提供の依頼はしているのだろうか？ また北里大になかった場合、全合成をお願いすることもできるし、大学の化学の研究室に依頼することもできる。全合成のルートを見たが、2～3週間で合成できると思った（筆者は大学院で有機合成専攻）。純度のある程度ある標品が入手できれば、それを標準品としてプロベルル酸の含有量も全ロットについて確認できる。

大学や研究機関と対等に議論できる人材が会社の本社、特に QA にいるのだろうか？

(2)健康被害を起こした新規物質が何故できたかの原因追及

「菌株 A を用いて製造された 33 ロットの紅麴原料のうち、自社製品用の 4 ロットと社外供給用の 6 ロット、合計 10 ロットから成分 X が検出された。一方で、菌株 B を用いて製造された 54 ロットからは、成分 X は検出されていない。」注 1)

これは貴重な情報である。同じ製造工程、同じ設備を使って違いがある。なぜ菌株 B では成分 X は検出されていないのか？ 原因究明でバラツキや違いは大きなヒントになる。

「製造工程に青カビが生えるところがないか総点検中

もっとも、成分 X が紅麹原料に混入した経緯については全く分かっていない。記者会見で山下執行役員は、「紅麹菌株が成分 X を産生した、あるいは、何らかの製造工程で外から成分 X が混入したという 2 つの可能性があるのではないかと考えている。原料の受け入れから製造工程における混入まで、現在はあらゆる可能性を検討している」と説明するにとどめた。」注 1)

プベルル酸は青かびが産出する。培養液に青かびが発生していれば分かるはずである。その記録や聞き取り調査をしたかどうか分かっていないのか報告がない。マスコミも追及しない。

会社は製造については製造所に委託して製造所の品質に頼っているというか任せているようである。本社 QA がコントロールして任せているのではなく、分からないから任せるしかないのではないかと印象を受ける。

品質保証は製造と共に存在し、知識や経験を積む。経営陣は賃金を下げるために製造を別会社にしたり、製造所を売却したり、あるいは委託している。それはコスト面ではメリットであるが、品質面ではデメリットである。二律背反である。今一度品質をしっかりと保証したいなら、製造を持つことである。そして品質保証の人材を育てることである。

3) 情報の開示

情報の開示が①遅い、②少ない印象を受ける。プベルル酸は会社から厚労省に伝えておきながら、厚労省が開示したことであたふたとしている。会社はこれだけの健康被害を発生させていることの認識が甘すぎるように感じている。少しでも分かったことを開示していく。後日それが間違いだとしても、今こういうことをしてこう言うことがわかっていると開示することが信頼回復の一步であるように思う。

原因究明もきちんとやっているかどうか分からない。開示がないからである。会社の信頼度が下がるようなことを今も行っているように思えてならない。

4) QA は起きた問題を大きくしない (虚偽や隠ぺいは決してしない)

「阿部主任教授たちは先月 (2 月) 1 日、小林製薬に問い合わせましたが、当時は同様の情報はないと説明を受けたということで、その後、先月 29 日に病院を訪れた会社側の担当者に症状について詳しく伝えたということです。」注 2)

これが事実なら、“虚偽報告”になる。1 月 15 日、1 月 31 日と既に 2 件の健康被害の報告を受けていた。このこともマスコミは追及しない。

「火に油を注ぐ」ことは QA として絶対に避けなければならない。ところが多くの医薬品製造所が書類の偽造、また当局の査察官に偽証している。

開き直って、ウソを重ねないことである。確かに製造販売承認書と齟齬はあるがこの方法が品質を確保する方法で問題ないと考えていた。あるいは偽造が見つかったなら、発見できなかった。と正直に回答することである。偽造、偽証は犯罪行為でもある。承認書との齟齬

であればそれは通知違反であるが、偽造・偽証したとなると薬機法違反になる。

ところが改善命令をもらった製造所のいくつかは偽造・偽証を行っていた。熊本県、和歌山県、愛知県の製造所があり、さらにその後も続いている。

筆者にはなぜ当局の査察官を騙すことを検討するのかわからない。富山県の実験室製造所では「今回は県を騙せたが、次回はもう騙せない」と判断して社長に報告したとの内部告発もあったようである。それが工場長、品質の責任者が騙す決断をしている。これは経営の問題であろう。

繰り返しになるが、

- ① 開き直す
- ② 品質に問題ないことを根拠データで論理的に説明する
- ③ 不備があれば素直に謝罪する

を行うことである。

ひょっとして当局より、社長が怖くて正直に対応できない会社なのかと思ってしまう。山口県の実験室会社の QA は会社のためと思い、承認書違反、SOP 違反する SOP さえない状態で製造を認めていた。会社のためと思って行動したことが、会社を危機に貶めるお手伝いをしていたことになった。県の改善命令で「相応しい QA 長を任につけるように」と言われ、県から「あなたは QA 長として相応しくありません」とお墨付きをもらった結果になった。その例の一つ挙げると、「SOP 改訂させずに製造を認めていた」がある。今一度、GMP は製造と評価を分けており、評価は品質部門であったが、この品質部門を欧米流に QA と QC の独立を 2021 年の GMP 改正で求めた。QA は経営者や工場長の業務命令を受けるが、GMP に不適切な指示は QA の任務を遂行するために頑として拒否しなければならない。それが会社のためである。もちろん患者さんのためでもある。経営者と一緒になって GMP 不正に加担していて、なにが QA かと言いたい。

今の開示されている情報から、品質保証のやるべきことを書き出してみました。皆さんはどう思われたでしょうか？ この事例から何が問題であったか。それを改善するにはどうしたら良いか。そして自社、自製造所は大丈夫かを考えていただく機会になれば幸いです。

[ご不明な点、疑問点がございましたらご遠慮なく inorinohinshitu@gmail.com](mailto:inorinohinshitu@gmail.com) までメールいただけますとありがたいです。

注 1)

小林製薬の紅麹問題、絞り込まれてきた「成分 X」の正体：日経ビジネス電子版 (nikkei.com)
日経ビジネス 2024.04.02

注 2)

小林製薬「紅麹」問題 製品摂取後の死亡判明は4人に 影響拡大

阿部主任教授たちは先月1日、小林製薬に問い合わせましたが、当時は同様の情報はないと説明を受けた 2024年3月28日 21時36分 NHKNews

<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20240328/k10014404861000.html>

注3)

LC/MS/MS 同時分析による穀類中のオクラトキシンおよびシトリニンの汚染調査

<https://www.tmiph.metro.tokyo.lg.jp/files/archive/issue/kenkyunenpo/nenpo58/01-23.pdf>

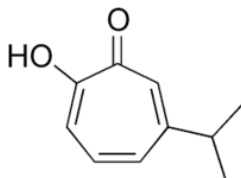
HPLC 条件

中里らの方法12)を用いた。ただし、カラムはCOSMOSIL5C18-AR(粒径 $5\mu\text{m}$, 4.6 mm i.d.×250 mm)を用い、注入量は $15\mu\text{L}$ とした。

注4)

プベルル酸は抗マラリア作用があることから既に全合成されている。2014年には北里大学による研究で、D-(+)-ガラクトースを出発物質とする合成方法も報告されている(ウイキペディアより)。

1936年に台北帝国大学(現在の国立台湾大学)教授の野副鉄男(東北大学名誉教授)により台湾ヒノキから発見されたヒノキチオールと骨格が似ている。北里大では多くの類似の化合物の抗マラリア作用と毒性の研究がされている。



ヒノキチオール