

2) 行政・製薬企業・医療現場の薬害肝炎に対する責任

i) 行政の責任について

1. 製造承認の際の審査について、2. 再評価について、3. 添付文書について、4. 情報分析伝達体制について、5. その他薬事行政全般について、の 5 つの領域に分けて行政の責任について検証を行った。

① 製造承認の際の審査について

ア) 有効性審査

1962(S37)年 10 月にフィブリノーゲン-BBank の製造承認が申請され、1964 年(S39)年 6 月に承認されたが、当時の承認が当時の水準や現在の水準からみて妥当なものであったかどうかは、科学的推論の当時の状況と、日米比較の観点から、なお研究中である。しかし、審査に用いられた臨床研究資料が、当時の承認基準をおおむね満たしているとは言えるものの、現在の水準でみると、研究デザイン、臨床資料、症例の経過観察などが不十分であることは明らかである。

現在では、以下を含むいくつかの施策により有効性に関する質の高いエビデンスが要求されるようになってきている。

- ・ 1967(S42)年「医薬品の製造承認時の基本方針」による「精密かつ客観的な臨床試験資料」の要求
- ・ 1996(H8)年の改正薬事法にもとづく「医薬品の臨床試験の実施基準」(Good Clinical Practice : GCP) による倫理的・科学的質の保証
- ・ 2004(H16)年の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の設立等、審査体制の強化

イ) 安全性審査

当時の承認条件として、安全性に関する審査基準は明示されてはいなかった。しかし、当時の薬事法の基本精神からいっても、十分な審査をすべきであった。

その点、当時の申請に用いられた安全性に関する情報の記載は、現在の水準からみると不十分であった。また審査において安全性を系統的に評価する手法もできていなかった。特に、売血による血漿由来の血液製剤に対する感染の危険性に対する認識、情報収集監督体制は不十分であったと言わざるを得ない。実際、審査期間中であった 1963(S38)年に、当時の日本ブラッドバンク社の専務取締役・内藤良一は日本産科婦人科学会雑誌 1963 ; 15 (11) に、乾燥血漿製剤に関して紫外線照射は血漿の肝炎ウイルスを不活化するには 1958(S33)年に Strumia から「殆ど無効」と判決が下されるに至った、ことなどを述べているが、この情報が行政によって使われた模様はない。

現在は、以下のような制度が構築され、市販後調査も強化されているものの、一旦承認されると企業は最優先で情報収集と情報伝達に努力しているとは必ずしもいえない状況にある。また行政も、画一的に企業が行う、使用成績調査や特定使用成績調査で安全対策が十分であるかのように従来してきた点に問題がある可能性がある。

- ・ 生物由来製剤に対して下記の基準が制定され、ウイルスに対する混入の防止と感染防止・情報収集制度ができています。(ただし、実効性については議論する必要があります。)
- (1) 生物由来原料基準 (2002(H14) 改正・通知)
- (2) 血漿分画製剤のウイルス安全対策について (2003(H15)年) (関係課長通知)

- ・ 感染症については以下の報告制度が構築されている。
 - (1) 副作用・感染症報告制度 (1996(H8)年薬事法改正)

製薬企業、医師・歯科医師・薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について厚生労働大臣への報告を義務付け
 - (2) 感染症定期報告制度 (2002(H14)年薬事法改正)

製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的（半年ごと）に厚生労働大臣に報告することを義務付け
- ・ 市販後研究（調査）の重視

生物由来製剤に限らず、医薬品一般において承認時の症例数は限られたものであり、頻度の小さい副作用を見つけるには十分とはいえない。また小児や高齢者が含まれないなどの問題がある。したがって市販後研究（調査）の重要性が認識され、施策がとられた。1980(S55)年からの再審査制度、2001(H13)年からの市販直後調査が主である。後者では市販後の初期段階で安全性を評価するよう努力されている。

ウ) 名称変更に伴う承認申請

1976(S51)年、生物学的製剤基準名の変更に伴う名称変更があり、承認申請された。機械的な名称変更であったため、この時は特に審査を行うことなく承認されているものの、1964(S39)年の当初の承認申請当時に比べて承認申請に必要な書類は増えていたにも関わらず、追加書類は提出されることなく承認されたということについては、次のような問題点が指摘されている。

- ・ 1964(S39)年当時不十分だった臨床試験資料の追加提出がなされていないのではないか。
- ・ 名称変更時の審査はごく簡単であり、内容面の実質的な審査がなされなかったのではないか。
- ・ 名称変更の機会を捉え、当初承認時と承認に必要な要件が変わっている場合には、新たに必要となった資料・情報等を提出させ、効能等の適切性を審査することもできたのではないか。
- ・ 名称変更のシステムを利用し、再評価をくぐり抜けることも可能であったのではないか。

ただし、この点については、1979(S54)年の薬事法改正により再審査制度が新設され、現在は、医薬品の製造承認から6年ないし4年後に新たな資料・情報等を提出させ再審査を行っている。

エ) 不活化処理方法の変更

1985(S60)年に製薬企業は不活化処理方法の変更を行ったものの、企業は一部変更承認申請を提出せず、したがって、厚生省が処理方法変更の事実を認識していなかったという問題があった。

このような問題が再発することのないよう現在は下記のような対策がとられている。

- ・ 2002(H14)年薬事法改正

不活化処理の方法等の品質に影響を与える事項は承認書に記載する義務があり、その変更も一部変更承認申請事項となり、違反すれば罰則が適用される。
- ・ 定期的な実地又は書面の GMP 調査実施による、製造管理・品質管理の対策を強化

オ) 加熱製剤の承認

1987(S62)年に加熱製剤が承認されているが、この際に10日間の審査期間で7例の臨床試験とウイルスバリデーションのデータにより承認された。この点については、青森の集団感染事件後の緊急時

であったと説明されているものの、緊急時であったとしても、不十分なデータを補う為に必要な追加調査が承認条件に加えられていなかったことは問題であった。また、当時、遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法が構築されていなかったことも問題であったと言わざるを得ない。

② 再評価などを含む市販後対策全般について

ア) 第一次再評価の対象とされなかったのはなぜか？

1971(S46)年から開始された第一次再評価では、1976(S51)年の生物学的製剤基準名の変更に伴う名称変更の承認が、新規承認として扱われていたため、第一次再評価の対象とならなかった¹。1976(S51)年の承認申請は機械的な名称変更のみの申請であり、上述の通り審査もなく承認され、内容的には1964(S39)年に承認された製品であったにもかかわらず、第一次再評価の対象とされなかった。

この点については、1979(S54)年の薬事法改正において、再評価を法制化し、その施行にあたり通知において、承認日にかかわらず成分名等をもって指定をすることを明記することで対処している。

イ) 再評価実施の決定（1985(S60)年）から、評価結果公示（1998(H10)年）までに長期を要したのはなぜか？

当該医薬品は 1985(S60)年には第二次再評価の対象として指定されたものの、その結果は1998(H10)年まで公示されなかった。1985(S60)年当時に非加熱製剤が再評価対象として指定されたが、産科婦人科の学会からの要望や、その後加熱製剤の承認があった等の事情はあったものの、この再評価に時間がかかったことで、結果として、後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性が否定され、適応が先天性疾患に限定されることなく、放置されることとなった。

再評価は一定の時間を要し、その間の有害事象や副作用情報の出現に対して迅速に反映するシステムではない。時間がかかることで生じ得る問題点を整理し、問題となる現象が放置されることのないよう対策をとる必要がある。

現在でも市販後対策として、再評価は持続している。しかし、遅延が多く、十分に運用されていない。遅延の多くは審査期間の長期化による。定期的再評価制度は、やや機械的で形式的であり、シグナルに基づく薬剤疫学的に対応したシステムになっていない。1997(H9)年に、厚生労働省の検討会で再評価制度のあり方が議論されたが、途中で中断したままになっている。再審査制度は、制度としては日本が誇りにできるものではあるが、2005(H17)年に ICH(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)より発出された ICH-E2E「医薬品安全性監視の計画」等との調和もなく、総花的に、漫然と探索的な使用成績調査が実施されることが多い。従来薬害事件をみると、承認された段階では想定されなかった意外な領域から大きな事件が起きていることもあるため、有効な市販後対策は現在でも求められている。

ウ) 遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法は存在していたか？

上述の通り、当時、遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法は構築されていなかった。

¹第一次再評価は順次実施され、血液製剤については1978(S53)年の第一次再評価の最終指定時に対象が決定された。当該血液製剤については、1976(S51)年の申請があったため、「1967年9月以前に承認された医療用医薬品」とはされず、対象から除外されたことになる。

この点については、現在下記のような対策が講じられている。

- ・ 副作用・感染症報告制度（1996(H8)年薬事法改正）導入
- ・ 製薬企業、医師・歯科医師・薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について厚生労働大臣への報告の義務化
- ・ 感染症定期報告制度（2002(H14)年薬事法改正）導入
- ・ 製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報の収集・評価と、厚生労働大臣への定期的（半年ごと）報告の義務付け

③ 情報収集分析伝達体制について

医薬品のコミュニケーションは、行政、製薬企業、医療現場（医師・薬剤師などの医療従事者、学会など）、マスメディア、患者・国民、の 5 者からなりたつ。行政は重要な役割を果たすが、ここでは、「行政へ」の副作用情報伝達について記述する。

ア) 日本での副作用情報の自発報告制度はどのような経緯を経てきたか？

日本での副作用情報の自発報告制度は 1967(S42)年に始まったが、副作用モニター制度による一部医療機関からの収集、通知による製薬企業への副作用報告の要求のみであり、当初の報告数は少数に留まった。

現在は、自発報告制度により年間約 3 万件の副作用情報が厚労省に直接もしくは企業を通して報告されており、ほぼ世界レベルに達している。企業を通して海外の自発報告も報告されている。ただし、全ての報告をレビューするだけの体制はできていないという問題はある。

現在、日本には約 26 万件の副作用報告データが蓄積されているが、そこからシグナルを検出しその後の対策に活用するシステムができていないという点も問題である。

- ・ WHO 医薬品モニタリング協力センターである Uppsala Monitoring Center (UMC) の Vigibase には、米国 FDA を含み世界中から約 400 万件の副作用報告が蓄積されオンラインで使用可能であるが、日本ではほとんど利用されていない。
- ・ 日本から UMC への報告は、定期的に行われておらず、UMC への報告数は国内の医療機関からの直接報告のみに限定していることから副作用情報の 20%に留まる。すなわち日本は UMC の利用と貢献の双方において低水準にある。
- ・ データマイニング等のシグナル検出手法とシステムの開発が、UMC、米国 FDA、EMA (European Medicines Evaluation Agency) などで開発され運用されてきているが、日本でも 2004(H16)年から海外調査を含め研究とシステム開発が行われているものの、完全実施には至っていない。さらに FDA では Sentinel Initiative として 5 年後には 1 億人のデータベースを用いて、前向きに安全性シグナル検出に向けた努力を行っている。

イ) FDA により承認が取消された 1977(S52)年当時の厚生省による国内での副作用情報の収集体制はどのようなものであったか？

現在詳細を調査中であるが、当時の厚生省の情報収集体制として、下記のようなものがあつたと考えられる。上述の通り、当初副作用モニター制度等による副作用報告も少なく、1977(S52)年当時は、厚生省による国内での副作用情報の収集体制は十分に整ってはいなかったといえる。

- ・ 副作用モニター制度による一部医療機関からの収集、通知による製薬企業への副作用報告の要求。
- ・ 学術誌等での厚生省による情報収集（現在調査中）
- ・ 財団法人 日本医薬情報センター（JAPIC）からの定期的な安全性情報の収集（現在調査中）

現状では、学術誌等での厚生省による情報収集や JAPIC から定期的な安全性情報の収集が行われているが、その詳細については現在も調査中である。

ウ) 海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制はどのようなものであったか？

上記のような状況の中、当時は海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制も整っていなかったといえる。例えば、当時であっても WHO からの情報入手経路と担当部署は存在したものの、実際には FDA の生物製剤部門は WHO のモニタリングに参加しておらず、WHO ルートでは FDA の承認取消情報は認識されていなかった。情報入手の可能性はあっても、情報を確実に入手できる制度・体制にはなっておらず、FDA の諸施策情報の収集は、“必要に応じ行われていた”に過ぎず、恒常的な収集はされていなかった。

具体的には、1973(S48)年には、厚生省の安全課が独立し、その際にスタッフ数が 13 名から 20 名に増加している。しかし、多くは再審査・再評価業務に従事しており、海外情報収集に従事するスタッフ数はなお不十分であり、収集された情報も、系統的に分析されていなかった。

現在は、FDA や欧州医薬品庁との覚書により、直接、安全性の措置情報を確実に交換できる体制が構築されている。しかし一方で、PMDA の人員不足もあり、外国の症例報告データ情報を、副作用の分析に十分に活用できていない。

ii) 製薬企業の責任について

ここでは、問題を大きく①当該製剤の開発・製造段階における問題点と、②当該医薬品市販後における企業の当時の問題点の 2 つに分けて、検証を行った。

① フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

ア) 有償採血による血漿を用いることによる感染の危険性を製薬企業は認識していたのではないか？

原料の血漿として、1993(H5)年 9 月からは国内献血のみを用いているが、それ以前は主として米国から輸入した売血と一部国内売血を用いていたことが製薬企業からの回答でも明らかになっている。なお、輸入血とは、ミドリ十字社の子会社である米国アルファ社などが米国貧民街などの採血所で集めたものや、貧民街で他の採血業者が採血したものを購入したものが混合されていると結論できる。当時、売血を行う人たちの感染の状況を鑑みると、殆ど全てのロットの原料血漿に肝炎ウイルス（B 型または C 型ウイルス）が混入していたことは間違いない。

イ) 原料のロットの大きさに問題がなかったか？

1962(S37)年のフィブリノゲン製剤承認申請書によると、この製剤は、「健常人の血漿を 500L 乃至 1,000L プール」したものを原料として分画していたとされている。当時は一回につき 200mL を採血していたことと、血漿は全血の 53%程度であることを考慮すると、1 ロットは 4,500 人～9,000 人分

程度をプールしていたことになる。さらに、本研究班から田辺三菱製薬に行った質問に対して、「製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となります。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いられた血漿の種類（輸入血又は国内血）などによって変動し、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられます（1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL として換算した人数）」との回答があり、承認申請時に提示したのものよりもはるかに大きなロットを作製する事が常態化していたことが明らかになった。

当時の採血場所の状況を考えれば、殆どすべてのロットが肝炎ウイルスに感染していたことは容易に推測できる。また、ミドリ十字社自体も発売当初からは血清肝炎が生じる危険があることを認識していたことは明確であり、このことは前述のミドリ十字社の専務取締役で、後に会長を勤めた内藤良一の日本産科婦人科学会誌に掲載された文章からも明らかである。それにもかかわらず、当時のミドリ十字社は肝炎ウイルスの感染に殆ど配慮をしていなかったことも明確になっている。

このような原料の危険性に対する当時のミドリ十字社の認識の欠如あるいは意図的無視については、1977(S52)年 12 月の米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の製造承認取消が記述されている 1978(S53)年 1 月 6 日付の Federal Register や、1979(S54)年 4 月に権威ある臨床医学雑誌である JAMA (*the Journal of the American Medical Association*) で売血やプール血漿の危険性を指摘した Ness & Perkins の論文に対するミドリ十字社の対応を見ただけで十分である。ミドリ十字社は JAMA の論文を無視しているし、Federal Register については、直ちに入手して、情報収集担当者がその内容を社内報告および関係者で回覧したものの、全く対応をとらなかった事が明らかになっている。このような対応をみるにつけ、ウイルス感染の危険に対して血液製剤製造会社の感受性、責任感があまりに低かったと言わざるを得ない。

同様に、第IX因子複合体製剤においても、同様にプールした売血由来の血漿を原料にしていたので、同様な状況であったことは容易に推測される。（詳細は本編参照）

ウ) ウイルス不活化処理方法について、企業はどう認識していたか？

感染の可能性を取り除くことは製薬企業の義務であり、かつ、原料となる血漿に感染の可能性が高いことを認識していたにもかかわらず、ウイルスの不活化処理についても、当時の技術的限界を鑑みても不十分であったと言わざるを得ない。

実際、日本ブラッドバンク社の専務取締役で、血漿分画法を第二次世界大戦直前に米国で学んだ内藤良一は、1963(S38)年に日本産科婦人科学会雑誌 15 巻 11 号に「乾燥人血漿について私のお詫び」を載せ、乾燥血漿製剤に関して紫外線照射は血漿の肝炎ウイルスを不活化するには 1958(S33)年に Strumia から「殆ど無効」と判決が下されるに至った」ことを述べている。また、同文書で「私の罪業と申しますのは、実は私は陸軍軍医学校教官で、戦争直前米国フィラデルフィアにおいて凍結真空乾燥の技術を学んだことが契機となって、この日本における乾燥血漿の製造を開発したことであり、その結果多くの患者さんをこの乾燥血漿によって肝炎に罹らせたことであります。」と述べ、併せて乾燥人血漿による肝炎発生率は英国で 4.5%~11.9%と報告されている、と述べている。それにもかかわらず、ミドリ十字社の前身である日本ブラッドバンク社は 1964(S39)年に紫外線照射で「不活化」することを条件にフィブリノゲン・BBank の承認を得て発売しているのである。添付文書にも発売当初から「完全不活化を信頼することが出来ない」と記載している。このように血液製剤による肝炎発症を自らの罪業といいながら、内藤良一雑文集『老 SL の騒音』には、1974(S49)年の「創立 24 周年

を迎えて」で「輸血の普及（それは当社が最大の貢献をした）に伴って増加した輸血後肝炎が商業輸血銀行の専売のように、すりかえて攻撃され、職業供血者の貧血の問題等々で某商業新聞の執拗なプレスキャンペーンには抗する術もなく、それが昭和 39 年の、保存血液の採血供給は日赤の献血でやるという閣議決定を導いて、我々民営血液銀行は後退のやむなきに至りました。・・・法律よりも幅を利かす行政指導が強く、許認可権が握られているお役所からの要請に対して、当時生まれたばかりの血漿分画製剤の維持を交換条件的な約束事として従わざるを得ませんでした。」と記載している。これらの記載からも、ミドリ十字社の首脳には肝炎感染に関する責任の認識は希薄であったと言わざるを得ない。行政とどのような約束があったのかについては今後の課題である。

エ) 実際にウイルス不活化処理の効果はあったか？

また、当該薬剤による肝炎感染が明らかになってからも、企業が独自に不活化の検討を真剣に行った形跡は見当たらない。ようやく、2002(H14)年 7 月に厚生労働省医薬局が発出したフィブリノゲン製剤についての報告命令「ウイルス不活化効果の再検証」に対応して、3 回の遅延報告のあと 2003(H15)年 7 月に報告書を提出している。

報告書では、いくつかのウイルスを用いて各手法の不活化効果を比較しているが、不活化効果はウイルスによって大きく異なる。HCV のモデル代替ウイルスである BVD と SIN ウイルスの不活化効果を比較してみると、いずれも UV 照射では全く効果がないが、UV 照射と界面活性剤である β プロピオラクトン (BPL) 処理では、SIN ウイルスに対しては 100 万分の 1 にまで減少するものの、BVD ウイルスに対しては約 1/160 ($10^{2.2}$) の減少効果があるだけであったとされている。このことは、ウイルス分類、膜の有無、粒子径などが類似しているウイルスでもあっても、その不活化効果は異なっていることを意味している。なお、現在行われている乾燥加熱と有機溶媒/界面活性剤処理の併用では感染率は 2 万分の 1 以下には減少しているが、これでもまだ完全な不活化ができていないといえなが、これらの試験は当時の製剤の条件を完全に再現できていたものではないことは留意が必要である。HCV に対しては一定の不活化方法については現在は確立しているが、さまざまなドナースクリーニングの手法や、原料を献血由来の血漿にすること相まって感染の確率を低く抑えているのが現実である。

名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学分野の田中靖人准教授らは、非加熱製剤と加熱製剤の各 2 ロットから HCV-RNA を抽出し、それらの塩基配列を解析しているが、HCV の存在と存在量を半定量し、さらには、地域によってウイルスの RNA 配列に違いがあることを根拠に、人種差の観点から含まれるウイルスの由来を考察している。その結果、1986(S61)年～1987(S62)年に製造されたフィブリノゲン製剤 4 ロット全てに、十分に感染が可能な HCV の存在が確認され、加熱製剤 2 ロット全部にウイルスが確認された。また、いずれのロットのフィブリノゲン製剤中にも複数のクローンが存在することが確認されており、同一ロットに複数のヒト由来の HCV が混入していたことを示している。

第IX因子複合体製剤に関しては、クリスマシンも PPSB-ニチャクも、製造承認からしばらくは不活化処理を実施していなかった。たとえばミドリ十字社は、クリスマシンの製造工程における不活化処理として、BPL 添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討したものの、第IX因子が大きく失活して収率が下がることが判明して、結局不活化処理の導入を断念している。その後、クリスマシンでは 1985(S60)年 12 月からアルファ社の乾燥加熱処理製剤 (クリスマシン-HT) で、また PPSB-ニチャクでは 1986(S61)年 11 月の乾燥加熱処理製剤 (PPSB-HT ニチャク) の製造承認で、加熱処理が導入

されている。しかしこれは当時問題になっていた HIV ウイルスに対する感染防止に対応したものであり、肝炎ウイルス感染の危険性は依然として高かったと考えられる。

② 当該医薬品市販後における企業の問題点について

ア) 当該医薬品の販売の仕方ならびに医療機関とのかかわり方に問題がなかったか？

全体として企業から医療機関、特に産婦人科領域に対する安全性情報の提供、感染に対する危険性情報の提供は極めて不十分であった。

フィブリノゲン製剤のパフレットについては、2001(H13)年 8 月 28 日の医薬発 939 号にて「虚偽の記載をした」と判断されたものであるが、パフレットの「特長」という項目には「紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮」と記載されているおり、前述のようにミドリ十字社は紫外線照射が肝炎ウイルスの不活化に無効であることを承知し、当該薬剤の安全性を過度に強調する結果になっている。また、一部の医薬情報担当者（プロパー）が、適応外使用であったフィブリン糊の使用法を記載した小冊子を活用して医療機関へ営業活動をしていたが、不適切な利用法を奨励していたという問題もある。これらのことは、当該フィブリノゲン製剤の販売に対して、ミドリ十字社が組織的且つ積極的な販売戦略をとっていたとまでは判断できないが、医療機関への危険性情報が適切に提供されておらず、当時の販売姿勢には大きな問題があったと言わざるを得ない。

イ) 市販後の危険性情報の収集および取り扱いに問題はなかったか？

市販後の当該医薬品に関する危険性情報等の収集体制については極めて不十分であった。特に国内における肝炎発症情報の収集では、個々の製剤包装に同封されたアンケート調査用紙もしくは医薬情報担当者という 2 種類の自発報告に頼るだけの状況であった。はがきアンケートは発売初期に 2 例報告されただけで、その後は報告がないが、1972(S47)年版の添付文書には「149,000 瓶を供給しているが僅かに 2 例の黄疸（肝炎）の発生の告知を受けただけであった」として、添付文書の改定の度に安全性が高まるかの記載が行われている。自発報告という性格を考慮しても、肝炎感染被害の実態を完全に把握できたとは言えず、ミドリ十字社の情報収集手段は不適切であった。

情報収集体制として、一元的に感染情報を収集・管理する部門を設けなかったことも、安全性情報の収集と医療機関への伝達に企業としての統一性を欠くことになった要因である。1988(S63)年 3 月まで、ミドリ十字社には、安全性に係る情報を一元的に集約する組織が存在しなかった。代わりに営業・開発・研究の各部門に情報収集を行う部署を設置し、それぞれが情報を収集・管理していた。副作用情報や国内外の最新知見といった情報が一元的に収集・管理されなかったことにより、安全管理の面で十分な対応力を保持することは難しかったと考えられる。たとえば米国 FDA でフィブリノゲン製剤の承認取消が行われた 1977(S52)年は、ミドリ十字社がフィブリノゲン製剤による肝炎発症の自発報告を入手していた時期であるが、それらの情報を総合的に判断した対応をとることはなかった。また、1987(S62)年頃の集団肝炎発生時には、1986(S61)年 9 月に静岡支店からの感染情報が、クレーム用の「顧客の声」で上がってきていたため、副作用情報を収集・管理する医薬安全室に直接届けられなかったことが判明している。このように、一元的な情報収集体制を構築していなかったことは、薬害肝炎被害の発生・拡大に重大な影響を与えたと結論できる。

ウ) 市販後の危険性情報を国・医療機関・患者等へ報告／提供する際に問題はなかったか？

取得した危険性情報等の提供においても、企業の対応における幾つかの問題点が指摘される。特に添付文書における情報提供は、安全性に関する情報が過度に強調されており、危険性に関する情報の提供も不十分であるなど、多くの問題点をはらんでいた。製薬企業は、自らが供給する医薬品の安全性について責任をもち、危険性情報や使用方法について、医療現場へ迅速・適切に情報を提供し、その安全性管理について最大限の努力をすることが求められる。添付文書は医薬品に関する基本情報を医療機関や医療人に提供する公的な文書である。しかし、添付文書の変遷から、フィブリノゲンによる葉害肝炎の発生について、自社のフィブリノゲン製剤の安全性が過度に強調されている点や、危険性に関する情報の提供が不十分であること、適応限定に関する情報の提供が十分でなかったと言わざるを得ない。とりわけ、当時の認識として、医療機関への危険性情報提供の中心的手法が添付文書であったことを考慮すれば、その影響は大きかったと推察される。

iii) 医療現場の責任について

① 最新知見の認識

ア) 肝臓専門分野における肝炎の予後の重篤性に関する知見が、他の分野に伝達されていなかったのではないか？

肝臓専門分野では、非 A 非 B 型肝炎の時代より C 型肝炎ウイルス発見後までの臨床データから、遅くとも 1980(S55)年前後までに非 A 非 B 型あるいは C 型肝炎は慢性の経過をたどり、予後不良患者がいることが認識されていた。また、売血やプール血漿では肝炎発症のリスクが高まることは 1970(S45)年以前から認識されていた。しかしながら、血液製剤による肝炎ウイルス感染を極力避けるべきであるとの肝臓病専門家から産婦人科医師など外科系医師に対して指導的情報が発信されていたとは言い難い。1980(S55)年以降ですら、慢性肝炎の予後については、専門家の間でも見解の相違が見られており、他分野に対して統一した教育的指導は難しかったと推察される。実際には C 型肝炎ウイルスが発見された 1988(S63)年以降、肝臓学会などで慢性肝炎の予後の重篤性が明らかになった後も、産婦人科などの他領域への速やかな情報伝達がされる手立てが存在せず、結果的にしばらくの間止血薬としての有効性が優先され、フィブリノゲン製剤の使用は続いてしまい、肝炎の拡大を防ぐことができなかった。第 IX 因子による肝炎感染に関してもその後の肝炎の予後については同様の経過であったと考えられる。

イ) 出血治療における不適切なフィブリノゲン製剤の使用はなぜ改善されなかったのか？

医療現場でもっとも積極的にフィブリノゲン製剤を使用し、かつその有用性を論じたのは当時の産婦人科医たちである。産科領域の出血治療の変遷について、実地医家向けの『今日の治療指針』を年度別に見てみると、1966(S41)年からフィブリノゲン製剤の使用が推奨され、1990(H2)年まで続き、慎重投与としての肝炎の危険性についての記載は皆無に等しい。1989(H1)年の産科研修医向けの教科書にも、“慎重に”、と記載があるものの使用は認められている。2004(H16)年から 2005(H17)年にかけての裁判の陳述書からは当時の産婦人科医は、現在でもフィブリノゲン製剤の有効性は肝炎ウイルス感染の危険性を上回るものであるとして、使用の正当性を述べている。そこには学会の権威者達によるフィブリノゲン製剤の使用推奨が、エビデンスに基づく科学的検証を妨げていたことがうかがえる。産科的出血に対してフィブリノゲン製剤がほとんど用いられなくなった今日でも、妊産婦死亡は年間 35 人程度に減少しており、他の治療の進歩も当然のことながら関与するとはいえ、本剤が出血治療に必要不可欠であったとは言い難い。

フィブリン糊は主に外科領域で多く使われ、肝炎感染の危険性はフィブリノゲン製剤と同様であるにもかかわらず、輸血しない症例にも出血予防に安易に用いられていた。胸部外科学会などではこれによって輸血を減少させ、ひいては肝炎ウイルス感染を減少させるとの認識がもたれていた。輸血、血液専門分野ではその止血効果が定かではなく、むしろ使用により血栓形成を促進する危険も指摘されており積極的使用は推奨されてはおらず、かつ、また肝炎発症の危険性が高まっていることは 1965(S40)年以降から報告されている。しかし、2008(H20)年の血栓止血学会でも低フィブリノゲン血症を呈した大量出血患者に濃厚血小板とフィブリノゲン製剤を投与することが重要であるとの報告があり、未だにフィブリノゲン製剤の使用が全く否定された訳ではないことも事実である。

行政側については、ウイルス不活化に関する企業側への指導や、肝炎の集団発症の報告の伝達の徹底など、その責務の遂行が不十分であった。さらに厚労省の主催する研究班のウイルス性肝炎の予後

についての知見でさえも、実地の医療現場に充分還元されてはいなかった。

企業側については、フィブリノゲン製剤の止血剤としての薬効保持がウイルス不活化を含む安全性を高める作業と相反するというジレンマを技術的に克服できないまま、副作用としての肝炎発症の情報の収集、伝達を十分に行わず、結果的に臨床現場での対応の遅れを招き、肝炎患者の増加に繋がったことは明白である。これには利益追求を優先する企業論理が関与していた可能性も否定できない。

ウ) 総合的にフィブリノゲン製剤による肝炎ウイルス感染の危険性および重篤性と医療現場への伝達状況はどうであったか？

総合すれば、C型肝炎ウイルス発見以前から非A非B型慢性肝炎の予後に関するデータは蓄積されてはいたが、C型肝炎が診断できるようになって、ようやくはっきりとした慢性肝炎の予後の危険性がエビデンスとなった。しかし、臨床現場において、緊急の出血の制御に関する明確な手立てを持たなかった産科医、外科医は肝炎ウイルス感染の危険性は感じながらも現場での緊急性を優先してフィブリノゲン製剤を使用していた。また、情報伝達の不十分さなどにより安易に投与されていた可能性もあり、輸血しないでフィブリノゲン製剤が用いられた症例があることなどから危険性に対する認識が薄かったことは否めない。これらの背景には、行政側からの情報収集、伝達、企業への指導等の不足、企業側の副作用情報収集、臨床現場への伝達の不十分さがあり、これらが複合して薬害としての肝炎感染者の増大を招いた。

以上のように、フィブリノゲン製剤による薬害肝炎は、行政、製薬企業のみでなく医療現場にも責任の一端が有り、これら複合的な要因が、権威主義による治療法の変更の妨げ、不十分な情報伝達などと相まって肝炎被害者を増加させたことになったものとする。

(2) 再発防止のための提言

1) 提言 1: 「安全第一」の思想と施策の普及

薬事行政の基本精神、基本方針、基本構造に、薬害を繰り返す要因が一部存在する可能性がある。現在の薬事行政においては、品質、有効性、安全性、の順に記述されることが多い。一方、世界的には、quality, safety, efficacy の順である。医薬品においても「安全第一」(Do no harm, 人を害すな)の思想を普及させるべきである。日本においても、国際的な調和の観点からも、すべての薬事行政の文書において、品質、安全性、有効性の順に記載すべきである。

その薬事行政に携わる者は、命の尊さを心に刻み、高い倫理観を持って、医薬品の安全性と有効性の確保に全力を尽くすことが必要である。

現行の薬事法では、製造承認審査、一部変更承認、販売後調査、副作用報告制度等、数々の安全対策の仕組みが設けられており、それぞれについての制度設計ないし運用上の問題点等は本報告書でも随時指摘したところであるが、そもそもこうした制度の目的は、究極的には、防げるはずの薬害を適切に予防する点にある。しかしながら、薬害 C 型肝炎の発生・被害の拡大という事実は、安全第一の思想の下で、リスク・ベネフィットのバランスの評価がなされてこなかった、結局のところ予防への行政の取り組みが十分でなかったことを示している。

予防という観点からは、行政にはたとえば必要な情報は自ら調査収集し、必要な対応を積極的にとるという姿勢が求められていたというべきである。また、「万全の市販後安全対策を備えておくことが薬害を最小限にとどめることとなる」という視点から、一方ではリスクを最小化し、他方ではそのリスクの検出と大きさを実際に観測し、有効性とのバランスにおいて適正に評価できる研究デザインが必要であり、提言 2 で述べる「医薬品リスクマネジメント計画」(仮称) が立てられるべきである。そこには、薬剤の対象となる疾病の性格などに応じたリスク・ベネフィット評価の考え方も取り入れられるべきである。

2) 提言 2: 評価手法の見直しと薬事行政における安全性体制の強化: ICH-E2E との調和と「医薬品リスクマネジメント」の導入

これまで起きた薬害の多くは、すでに企業や行政が把握していたリスク情報の伝達が十分に行われてこなかった、あるいはリスク情報の不当な軽視により、医療現場での適切な対応・対策がとられていなかったことによって発生していると考えられる。そのためには欧米で主流となっているリスクマネジメントをわが国へも導入することが肝要である。

市販後の安全性評価においては、自発報告が最重要であることについては世界共通の理解であるが、年間 3 万例全ての自発報告を詳細に検証するというのは「懸命」に行っているという社会的なイメージを与えるが、科学的とはいえない。行政に報告された副作用等のシグナルの検出の迅速性、網羅性を向上するため、UMC がもつ約 400 万件の副作用報告をより積極的に使用することも含めたデータマイニングのシステムを早急に推進することが重要である。そのためには、現在一部しか UMC に報告していない日本の副作用報告を迅速に定期的に全部 UMC に送付し、世界の人々の安全性対策に使えるようにすべきである。

得られたシグナルについてさらなる検証を行うための最良な方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団と取組むべき課題によって異なる。それに応じて企業は最も適切な研究デザインを使用すべき

であり、従来の探索的な目的が主である使用成績調査・特定使用成績調査、全例調査といったあらかじめ定められた中から市販後の安全性の監視方法を選択してもシグナルの検証につながることは少ない。すなわちシグナル検出のためには、自発報告、データマイニング、自発報告の集積評価、横断研究、検証が必要な場合には、ケース・コントロール研究や、コントロール群を設置したコホート研究などの分析疫学、さらにはランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）、メタアナリシス、large simple safety study などの方法も選択肢とすべきである。すなわち市販後の安全性対策は2005(H17)年にわが国においても導入されているICH E2E「Pharmacovigilance plan：安全性監視の計画」にリスク最小化策（risk minimization plan）を取り入れた、「医薬品リスクマネジメント」（仮称）の趣旨を取り込むことを基本とすべきである。この制度はまず新薬をその対象とするものであるが、既承認薬についても、必要に応じ順次、対象とすべきである。その際、再審査制度、再評価制度と調和させ組み合わせることが必要である。

また、これらの研究は、企業だけがその主体ではなく、時には、公正性を期するため、アカデミア、行政自らが観察研究、RCT、メタアナリシスを実行しなければならない場合があり得る。

一方で2011(H23)年を目指し、レセプトデータに基づくナショナルデータベースの構築が公表されている。このナショナルデータベースは「医療費適正化計画」を目的として作成されるものであるが、2008(H20)年2月の「医療サービスの質向上等のためのレセプト情報の活用に関する検討会」報告書（2008.2.7）で医療サービスにつながる目的にも使うことが述べられている。診断名の妥当性などに問題があるもののシグナル検出には期待される。しかしシグナルを精度高く検出するための粒度（granularity）を考慮したシステム設計と、具体的な研究を進展させるための研究者の確保が望まれる。

遺伝薬理学（ファーマコゲノミクス）の市販後安全対策への利用について、実用化をめざし、調査研究を促進すべきである。ただし過剰な期待はさけ、ファーマコゲノミクスの分析的妥当性（analytical validity）のみならず、臨床的妥当性（clinical validity）、臨床的有用性（clinical utility）を見極めるべきである。

3) 提言3：医薬品情報の円滑な伝達・提供

副作用情報を含む医薬品に関する情報の取り扱い、すなわち「情報の収集、管理、分析・評価、伝達・提供のあり方」を見直す必要がある。医薬品に関する情報のコミュニケーションは、行政、製薬企業、医療現場（医師/薬剤師などの医療従事者・学会など）、マスメディア、患者・国民、の5者間において成り立つ。薬害肝炎においても、製薬企業から重要な情報が適切に報告・伝達されていれば、また、副作用情報や海外での規制状況等の情報を適時に収集し、その情報を迅速・的確に分析できていれば、行政や医療関係者らも、より早期に適切な対応が可能であったろう。各当事者が、それぞれの立場から、情報を上手に取りさばくことは極めて重要である。

そこで、たとえば、(1) 情報の重大性・緊急性・個別の患者への対応の必要性等に応じた情報提供のあり方の見直し、(2) 企業から医療機関における安全情報管理責任者等に対する情報提供の強化、(3) 感染リスクの高い生物由来成分製品について患者本人による記録保存、(4) 情報公開への国の消極姿勢の見直し等、具体的な指摘を行うことはできる。もっとも、同様の指摘は、すでに過去にもいくつかの懇談会報告等においてなされている。言いっぱなしにするのではなく、その内容の実現に

向けた実質的かつ早急な取り組みが強く求められている。

また、行政は、製薬企業や医療機関などが一次的に収集した情報の提供を受け、適切に管理、分析し、自ら保有する情報を関係者へ提供するというだけでなく、より積極的な役割を果たすことが期待される。たとえば、公衆衛生上の危害発生防止のための規制権限を持つ行政としては、権限を発動すべき事態が生じていないかどうかを常に適切に把握するため、必要な情報を収集すべき立場にある。また、被害発生が確認された後の国民への情報伝達のあり方が問われているという観点からは、当該情報の持つ意味や重要性を情報の保有者にリマインドするためにも、製薬企業や医療機関、医療従事者らが一定の重要情報を患者らへ提供・公表するよう義務付けたり、行政指導を通してそれらを促したりすることなども求められよう。医薬品情報の円滑な伝達・提供を促進するために、行政の積極的な姿勢が期待される。

さらに、医薬品の副作用で死亡、後遺症または入院治療などの転帰をたどった患者らへ、救済制度の説明が確実になされる制度的裏付けがないという問題は、かねてより指摘されていた。本格的な検証は今後の課題であるが、健康被害救済制度に関する情報提供のあり方を考察することも重要な論点の1つであると認識するべきである。

4) 提言 4：医薬品評価教育—薬剤疫学と薬害教育の強化—

大学の医学部・薬学部教育において、医薬品評価に関して学ぶ場を増やしたカリキュラムが強化されるべきである。また卒業教育・生涯教育もなされるべきである。

日本では、臨床薬理学教育は治験の活性化のポリシーのもとに、いくつかの医学部や薬学部で講座が新たに開設され、日本臨床薬理学会による認定治験コーディネータ（clinical research coordinator：CRC）認定制度も全部で1,006人（2009.3.1現在）となっている。またエビデンスに基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の世界的な潮流の中で、特に論文の批判的吟味がなされるようになった。さらに、システマティックレビューや診療ガイドラインなどの「2次研究」も一定の発展を見ている。

一方で、薬剤疫学に関する教育は立ち遅れている。大学の医学部や薬学部教育において、正式な薬剤疫学に関する講座はごく少数である。専門家を育てるためにも大学における教育体系を早急に見直す必要がある。また卒業教育プログラムを各種学会や師会と協力して開発することが望まれる。さらに大学院コースも設置し、総合的な安全対策の専門家を早急に育てることが必要である。

教育の対象として、日本の薬剤師の薬剤疫学に対する潜在的能力が開発されるべきであろう。日本では、医療技術の高度化と医薬分業を背景として、医療の現場に必要な薬学的専門知識と技能を有する薬剤師の養成へのニーズが高まり、薬学教育6年制度が2006(H18)年から始まった。そこでは、医薬品を使用した後に発生した有害事象の研究に疫学を適用し、薬物と有害事象の関連を究明することから発展してきた薬剤疫学こそ、新しい薬学教育で養成される薬剤師にとって、医療現場で遭遇する問題をエビデンスに基づいて解決し、患者によりよい医療を提供していく上で必要不可欠な学問分野であると考えられる。

つぎに日本の薬害教育について述べる。2002(H14)年3月の「薬害ヤコブ病和解確認書」には、以下の記載が盛り込まれた。「厚生労働大臣は我が国で医薬品等による悲惨な被害が多発していることを重視し、その発生を防止するため、医学、歯学、薬学、看護学等の教育の中で過去の事件を取り上

げるなどして医薬品の安全性に対する関心が高められるよう努めるものとする。」

以後、毎年文部科学省が、全国の医・歯・薬・看護系大学における「薬害教育」の実態を調査し、その結果を報告している。それによれば、実際に「全国薬害被害者団体連絡協議会」（薬被連）から被害者を講師として大学に派遣して、被害者の声を通した医学・薬学分野における薬害教育は、一定の成果をみせている。

さらに多くの大学で、この種の教育がなされるべきである。そこでは、薬害の自然科学的要因、社会的要因、薬害被害者の体験や心情など教育プログラムに含まれるべきである。

製薬企業においても、予防原則に基づいた対応ができるように企業のトップを含めすべての職員に対して「教育訓練」の一部として薬害教育がなされるべきである。

また厚生労働省や PMDA においても、狭い意味での医薬品評価に携わる者のみでなく、広く種々の医療技術の評価に関係するもの、さらに薬害は社会的要因も関係するところから、より多くの職員に対しての教育がなされるべきである。

5) 提言 5：添付文書をより公的な文書に位置づける

現在の添付文書は、承認申請した企業で原案をつくり、新薬の承認審査の段階で医薬品・医療機器総合機構ならびに厚労省審査管理課で内容をチェックし、さらに、薬事食品審議会医薬品分科会の新薬を審査する部会で審議をおこなっており、これまでも準公文書扱いである。しかしながら、市販後は厚労省の主管部署は安全対策課に移行する。市販後に起こる副作用や感染などへの対処は安全対策課の主管事項になり、添付文書の変更及び表現などの指導監督は安全対策課が行うが、責任の所在はあくまで企業にある。一方、米国では添付文書は公文書であり、FDA が一字一句まで手をいれており、監督官庁である FDA が文書全体に責任を負っている。

フィブリノゲンによる薬害肝炎の発症を医療機関が早期に防止し得なかった要因の一つは、添付文書の記載内容とそれに伴う情報伝達であった。企業は自分に都合の良い表現にし、厚労省は人員不足と相まって、内容の精査を行って変更を求めなかったと言わざるを得ない。今後、分子標的薬や生物学的製剤が多数承認されることが予想され、それらの特性から感染や発がん、あるいは重篤な副作用が発生する危険は増加すると予想せざるをえず、それらによる薬害の防止は緊急の課題であり、添付文書による対策が必要であると考えられる。

そこで、添付文書を公的な文書として明確に位置づけて、変更等の手続きも明確にし、厚労省と企業がともに責任を持つことを明確にすることが必要であると判断した。添付文書は、当該医薬品の基本情報をはじめ最新の知見を医療現場に情報伝達する重要なものであり、医薬品の適正使用の基本となる文章である。企業には最新の客観的知見を反映するよう義務づけ、その内容及び表現については厚生労働省が表現を含めて監査を行うなど、厚労省の責任を明確にしてし、添付文書を国の承認事項として公文書扱いとする必要がある。

承認されている医薬品数は 12,000 品目を超え、医薬品数でも 1,500 種を超えるが、承認審査から市販後まで一貫した添付文書にする必要があり、添付文書を公文書として作成して迅速に最新の情報（特に危険情報）にするためには、製薬企業との協議も含めて多くの人員が必要であるので、十分な人員を確保することを求める。

6) 提言 6：医薬品安全管理者の積極的活用による医薬品の適正使用の推進

本薬害肝炎事件では、当該医薬品の危険性情報について最小限の情報提供しかなかったために、医療現場で感染リスクを十分に認識することができなかった。特に肝臓を専門とする診療科と産婦人科のような使用量の多い診療科における感染に対する情報量に隔たりがあった。

すべての病院に医薬品安全管理責任者をおくことが義務づけられているが、研修会が開催されるなどしているものの、まだ院内における位置づけと医薬品安全管理者に対する医療従事者の意識が定着していない。そこで、医薬品安全管理責任者に権限を付与することにより、医療機関における医薬品安全の責任者として明確に位置づけ、医薬品の安全性確保を推進する。

7) 提言 7：医学的知見の学際的監視・伝達機構の構築

医薬品分野では、フィブリノゲン製剤などのような人の血漿から抽出された生物学的製剤に加え、遺伝子工学により作成されたワクチンや凝固因子等が実際に商品化され、いくつもの分子標的治療薬が臨床応用される様になり、さらに近い将来ES細胞、iPS細胞なども臨床応用可能となり、患者に投与される日が来ることが予想される。これらの医薬品が優れた臨床効果をもたらし、多くの難治性疾患患者に福音をもたらすことは想像に難くない。フィブリノゲン製剤の遺伝子工学による製品化も既に成功していて、いずれ商品化されることになるだろう。それによって少なくとも感染性に関する懸念は払拭されることになる。しかし副作用に関しては、人への投与が一般化して初めて見出されるものが少なくないことも事実であり、分子標的治療薬であるゲフィチニブ（イレッサ®）による間質性肺炎の多発はすでに社会問題化しており、ES細胞やiPS細胞では常に癌化のリスクがつきまとうことになるだろう。このように新たな医薬品の登場は今までの感染性とは別の新たな薬害を生み出す可能性を孕んでおり、さらに厳格な対策を講じておかなければならない。すなわち、これら薬害も含む医療上の問題が予見される場合には産官学の連携の下、専門分野を横断する学際的な諮問会議を設置して集中的な検討を進めることが肝要である。ただしそこでは、先進分野としての競争力を損なうことのないように、国際的な進捗状況に協調する姿勢も保持しておく必要がある。

また、論文や学会発表などの情報の発信、文科省、厚労省の科学研究費による研究成果、各種班会議などのまとめの公表において、発表者はそれらが結果的に専門分野を超えた活用や、社会に還元されたか否かを検証する責務を負ってはいない。現に厚労省主催の難治性肝炎研究班などの報告が産科や外科領域に十分伝わっていたとは思われない。このように今回のフィブリノゲン製剤による肝炎発症の拡大は、専門分野間の情報交換不足も大きな要因であり、今後は、特に公費による研究成果については、社会への波及性の予測、公表後数年経過してからの評価を改めて報告させるなどして、有機的かつ学際的な結果の活用を求めることも一法であろう。

一方で、医療現場では個々の多様な症例に対する医師の専門的判断においては裁量が尊重されるべきであり、学会などで新しい診療技術を広めていく際にも専門性は尊重されるべきである。しかし、こうした一連のプロセスの中で、医師がプロフェッションとして自らを律することもまた重要であり、権威主義による、エビデンスに基づく治療法の見直しの妨げなどは排除されなければならない。

行政のみならず、学会などの医療者自らが積極的に監視機構を設立し、社会への還元を柱とした情報公開、伝達システムの構築に主体的に取り込むことが求められる。

