
薬害肝炎の検証および再発防止検討研究班

行政関連の検証

2009年 2月 8日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班



1.承認審査

1)フィブリノゲン製剤

各承認時の薬事行政の問題

	製造承認された製剤名	承認申請理由	問題
1964 (S39) 6月	「フィブリノーゲン-Bbank」 製造承認	(新規申請)	<p>■医薬品の有効性と安全性を審査するための資料としてエビデンスの水準が極めて低い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●申請時の臨床試験資料について、2箇所以上の医療機関における60以上の症例、かつ2箇所以上の専門学会での発表との規定を形式上は満たしていたが、他社の医薬品を用いた症例や試験の詳細が記載されていないものなど、臨床研究の基本を満たしていないものが含まれていた。
1964 (S39) 10月	「フィブリノーゲン-ミドリ」 製造承認	日本ブラッドバンクからミドリ十字への社名変更に伴う名称変更 (名称以外不変)	<p>■-</p> <ul style="list-style-type: none"> ●(変更は名称のみ。かつ上記製剤の製造承認から4ヶ月弱しか経過しておらず、その間の審査基準の変更もなし=臨床試験資料の提出は未必須)
1976 (S51) 4月	「フィブリノゲン-ミドリ」 製造承認	生物学的製剤基準の変更に伴う販売名変更 (名称以外不変)	<p>■1964年承認時に比べ承認審査基準は厳格化されていたが、臨床試験資料の再提出要請・審査を行わなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●「フィブリノーゲン-Bbank」の承認審査から12年経過し、製造承認申請時の必要書類の拡充や、臨床試験資料での必要症例数や試験方法の規定が厳しくなっていた。ただし、「名称変更の場合には過去に承認処分を行ったものの本質を変更するものではないため添付資料は省略する」旨の通知に基づき、臨床試験資料の再提出は求めなかった。
1987 (S62) 4月	「フィブリノゲンHT-ミドリ」 製造承認	加熱製剤への切替	<p>■肝炎発生の追跡調査の行政指導が付されたのみで、限られた症例数による臨床試験資料に基づき短期間で承認された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●承認審査は7症例の臨床試験資料に基づき10日間で行われた。うち、6症例は経過観察期間が1週間であった。 ●青森県での非加熱製剤による集団肝炎感染事件により、代替製剤への移行が喫緊の課題となっていた時期であり、短期間での審査とならざるを得なかった事情があったとはいえ、副作用情報の継続報告を承認条件として付することなく、上記行政指導のみで承認がなされた。

1.承認審査

2)第Ⅸ因子製剤

各承認時の薬事行政の問題

	製造承認された製剤名	承認申請理由	問題
1972 (S47) 4月	「PPSB-ニチヤク」 製造承認	(新規申請)	<p>■先天性疾患に関する臨床試験資料のみで、後天性疾患も効能に含め承認した。また先天性疾患に関する臨床試験資料もエビデンスとしての水準が極めて低い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●当初の承認申請時は『血友病B』が対象だが、申請書差替願いにより後天性疾患も含む『血液凝固第Ⅸ因子欠乏症』に効能・効果が変更された。 ●添付された臨床試験資料は、いずれも先天性疾患に関するものであり、製造元・製剤名不明な製剤による症例が含まれているほか、具体的な症例名・症例数が記載されていないものも含まれていた。 ●(厚労省は、第Ⅸ因子製剤はその効果が医学的に明らかな補充療法に基づくものであり、10カ国で承認・販売されていたことから、その有効性は医学薬学上公知であり、臨床試験の資料の添付を要しない場合に当たり得るとの見解を示している。) <p>■(有償採血由来血漿を利用した製剤を不活化処理非実施のまま承認。)</p>
1972 (S47) 4月	「コーナイン」 輸入承認	(新規申請)	<p>■先天性疾患に関する臨床試験資料のみで、後天性疾患も効能に含め承認した。また先天性疾患に関する臨床試験資料もエビデンスとしての水準が極めて低い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●当初の承認申請時は『血液凝固第Ⅸ因子先天性欠乏症(血友病B)』が対象だが、申請書差替願いにより『血液凝固第Ⅸ因子欠乏症』に効能・効果が変更された。 ●添付された臨床試験資料は、いずれも先天性疾患に関するものであり、製造元・製剤名不明な製剤による症例が含まれているほか、具体的な症例名・症例数や検査結果が記載されていないものも含まれていた。 <p>■(有償採血由来血漿を利用した製剤を不活化処理非実施のまま承認。)</p>
1976 (S51) 4月	「クリスマシン」 製造承認	コーナインの製造元である米国カッター社の都合によるコーナインの輸入販売中止への対応	<p>■(有償採血由来血漿を利用した製剤を不活化処理非実施のまま承認。)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●製造承認時から国内有償採血由来血漿を原血漿として利用。血漿採取時のドナースクリーニングは行っていたが、不活化処理は非実施。50人以上の血漿を集めて利用している以上、感染症の危険性は高かったものと考えられる。

2. 1987(S62)年青森集団感染事件

1)概要 (1/2)

非加熱フィブリノゲン製剤に関する動き

年	月日	出来事
1986 (S61)	9月	静岡県の産婦人科、旧ミドリ十字静岡支店へ副作用報告(3例)
	11月	広島県の産婦人科、旧ミドリ十字広島支店へ副作用報告(2例)
	9月以降	青森県三沢市の産婦人科医院、旧ミドリ十字青森支店へ副作用報告(7例)
1987 (S62)	1月又は3月24日	青森県三沢市の産婦人科医院、旧厚生省へ副作用報告 ※本年度のヒアリング調査でも明確な時期は判明せず
	4月7日	厚生省薬務局安全課、生物製剤課、旧ミドリ十字に副作用について問合せ
	4月8日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局安全課に説明 ⇒厚生省は早急な調査・報告を行うよう指導 ----- 旧ミドリ十字、薬務局生物製剤課に説明
	4月9日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、当面の対応を指示 ①肝炎発症患者の現状調査 ②疑いのあるロットの全国調査の結果の逐次報告 ③青森県下の集団感染に関連する4人の医師のコメントの入手・報告 ④加熱製剤のサンプル提供方法の提示 ⑤マスコミの動きへの注意
	4月15日	青森県三沢市の産婦人科医院、厚生省に医薬品副作用報告書を提出 ※当時の厚生省職員は手紙の内容記憶なし ----- 厚生省薬務局、非加熱フィブリノゲン製剤の取扱いにつき、①旧ミドリ十字による 非加熱製剤の自主回収 、非加熱製剤承認までの治験品無償配布、②4月20日 加熱製剤承認申請 、同月30日承認等のスケジュールを検討。

年	月日	出来事
1987 (S62)	4月17日、18日	三沢市の非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎集団感染の報道
	4月18日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の自主回収迅速化を指示
	4月20日	旧ミドリ十字、各支店長に対し非加熱製剤の回収等指示 ----- 旧ミドリ十字、 加熱フィブリノゲン製剤製造承認申請
	4月22日	加熱フィブリノゲン製剤の治験品提供開始
	4月30日	中央薬事審議会血液製剤調査会、加熱フィブリノゲン製剤の審議 ----- 厚生大臣、加熱フィブリノゲン製剤の製造承認 ----- 厚生省安全課と旧ミドリ十字、①血液製剤投与後の患者の不利益はやむをえないとの文献はないか、②現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献はないか等協議
	5月8日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告(第1回・累計57例) ※以降、5/19、6/12、7/14の第4回報告までに累計74例(旧ミドリ十字社内報告では累計112例)
	5月20日	旧ミドリ十字、非加熱フィブリノゲン製剤の承認整理届提出
	5月26日	血液製剤評価委員会、肝炎へのフィブリノゲン-ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくだすとともに、加熱製剤の取扱い方針を策定(加熱製剤使用患者の追跡調査等)

2. 1987(S62)年青森集団感染事件

1)概要(2/2)

加熱フィブリノゲン製剤に関する動き

年	月日	出来事
1987 (S62)	6月11日	加熱フィブリノゲン製剤販売開始 旧ミドリ十字、厚生省の指示に基づき、各支店に対し加熱製剤の 市販後調査を指示
	10月	旧ミドリ十字松本支店、加熱製剤の投与患者3名全員の肝炎発症を本社に報告
	11月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に 加熱製剤投与後の肝炎発症例3例を報告
	11月10日	旧ミドリ十字常務会にて、加熱製剤による肝炎発症の社内報告は11例であるが、厚生省へは3例報告したことを報告
	12月23日	旧ミドリ十字松本支店、加熱製剤の投与患者4名全員の肝炎発症を本社に報告
1988 (S63)	2月12日	旧ミドリ十字、医療機関・薬局に対し、加熱フィブリノゲン製剤の使用に関する謹告を配付
	4月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、 加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例8例を報告
	5月6日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、 加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症調査報告(573例中17例)
	5月12日	血液製剤評価委員会、上記調査報告に基づき対応方針検討

年	月日	出来事
1988 (S63)	5月20日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、血液製剤評価調査会の審議結果を伝達 ①肝炎感染例の 数例はフィブリノゲン-HTミドリが原因 と考えられる。 ② 使用例全例の追跡調査 が必要 ③ NANB肝炎発症情報の医師への伝達と製品返却促進 が必要 (「回収という手続きを取ると問題が大きくなると考えるので、安全性と有効性の問題から使用する医師が少なくなり自然に消滅するようなパターンが一番望ましい」) 等
	5月23日	厚生省薬務局生物製剤課、(財)日本母性保護医協会理事から意見聴取
	5月24日	厚生省薬務局生物製剤課、日本産科婦人科学会幹事長から意見聴取
	6月2日	厚生省薬務局安全課長、ミドリ十字に対し、 加熱フィブリノゲン製剤の添付文書改訂と緊急安全性情報配布を指示
	6月6日	旧ミドリ十字、緊急安全性情報と謹告の配布開始
	6月23日	緊急安全性情報の配布完了
	7月7日	旧ミドリ十字、 厚生省薬務局に対し、緊急安全性情報配布完了と在庫回収状況(在庫6,199本中2,557本回収;回収率41.2%)等を報告

薬事行政の問題

①集団感染事件発生から加熱製剤承認前まで

- 1987(S62)年当時の薬務行政の権限
 - (保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認める場合)
製造承認内容の変更、販売の一時停止、回収等の命令
 - ドクターレターの配布や広報機関を利用したPRの指示
- 集団感染発生の事実認識後の対応
 - ミドリ十字に対し、自主回収および加熱製剤への切替指示

②加熱製剤承認後

- 加熱製剤による肝炎発症例の第一報受領から、添付文書の改訂と緊急安全性情報の配布指示までに7ヶ月が経過。
 - 第1報: 1987(S62)年11月5日(3症例)
 - 第2報: 1988(S63)年4月5日(8症例)
 - 第3報: 1988(S63)年5月6日(17症例)
 - 添付文書改訂及び緊急安全性情報の配布指示: 1988(S63)年6月2日
- ※ ミドリ十字社内では11例の社内報告があったにもかかわらず第一報で3例しか厚生省へ報告せず。また12月に発生した新たな症例を即座に報告せず第二報、第三報が翌4月、5月となった。

国民の健康と自らの規制権限の影響度を考慮したうえで、薬害が懸念される事態発生時の、規制権限の展開ステップおよび発動条件を予め定めておくべきだったのではないか。

一義的にはミドリ十字の責任があると考えられるが、同製剤の危険性が認識されていたことを考慮すると、第一報が入った後、厚生省からミドリ十字に対し、報告の徹底をより強く指示することもできたのではないか。

③規制権限行使の全般について

- ミドリ十字による非加熱フィブリノゲン製剤の自主回収、加熱フィブリノゲン製剤の回収後、回収された製剤は廃棄処分されていたため、後年の調査が困難となった。

問題発生により回収に至った医薬品については、薬務行政がその回収品を検査するとともに、その時点の知見では検査・判断できない場合には、後年検査できるよう企業に一定量を管理・保存させる取組も必要ではないか。

3. 418人リスト

リストの入手・保管状況

※フィブリノゲン資料問題及びその背景に関する調査プロジェクトチーム 調査報告書 平成19年11月30日より

主な出来事*

2002(H14)年7月16日、2002(H14)年8月9日

■平成14年報告書作成のために厚労省より発せられた第3回・第4回報告命令への回答として、**三菱ウェルファーマ、症例一覧表(418リスト)提出**

提出日	提出資料	備考
7月16日	症例一覧表	以下、 A資料
8月9日	症例一覧表 (「文書による報告日」追加版)	
	医薬品副作用症例票や医薬品副作用・感染症例票等	以下、 B資料
	旧厚生省への報告要否を検討した経緯についての調査・報告、及び社内文書 (患者2名の実名の記載あり)	以下、 C資料

※企業からは、マスキングなしの原本、および公表用のマスキング済み資料を提出

※厚労省は資料受領の当日又は翌日に情報公開

2002(H14)年8月29日

■厚生労働省、平成14年報告書を公表

2002(H14)年8月29日以降

■報告命令関連資料を**監視指導・麻薬対策課の課内書棚にて保管**

■後任者にはファイルの存在と場所についてのみ引継ぎ

2004(H16)年7月頃

■平成14年報告書関係ファイルの一部を**地下倉庫に移管**

■後任者への関係資料の存在について引継ぎ非実施

研究班の質問に対する厚労省の回答概要

■【平成14年報告書の作成作業中の保管】

- 当時の**監視指導・麻薬対策課係長の席で保管**。「フィブリノゲン製剤の投与によるC型肝炎ウイルス感染に関する事実関係を調査するためのチーム」(以下Fチーム)のメンバーはいつでも閲覧可能。

■【資料公開時の検討】

- 資料の公表にあたり、マスキング部分に関して医薬情報室長が情報公開上の問題がないか検討。
- Fチームの調査に係る資料の公表時は、概要について局幹部等への報告は行っていたが、「資料原本(患者2名の実名情報含む)の情報」について局議が行われたかは不明。
- 情報公開法を参考に情報公開を行っており、資料原本(マスキングなし資料)の存在についてもマスコミ関係者等に明らかにされていたと考えられる。

■【マスキングなし資料の中に患者2名の実名が含まれていたことにFチームメンバーの注意が注がれなかった理由】

- ①Fチームの調査目的は患者救済ではなく、過去の行政対応について検証するものであったこと、②患者に告知するのは本来医師が行うべきものとの認識であり国が改めて指示しなければならないとは認識していなかったこと、③フィブリノゲン製剤以外の原因での感染者も含め、広く肝炎検査の受信勧奨していく考え方が支配的であったこと、等。

■【保管態様】

- 計3冊のファイルにて保管。

■【ファイルの“内容”について引継ぎをしなかった理由】

- ファイルは、Fチームの調査に係る資料が綴じられたものであり、当該調査は2002(H14)年8月29日に調査報告書が公表されていたため。

■【地下倉庫に移したきっかけと目的】

- 2004(H16)年7月頃に行われた人事異動に伴う、新たなファイルの保管場所確保のため。

■【地下倉庫に移した監視指導・麻薬対策課係長が引継ぎを行わなかった理由】

- Fチームの調査は、調査報告書が公表されており、関係資料について業務上使用する機会がなく、本件は過去のものとして認識したため。

3. 418人リスト

リスト発見の経緯

※フィブリノゲン資料問題及びその背景に関する調査プロジェクトチーム 調査報告書 平成19年11月30日より

主な出来事※

2007(H19)年10月17日

■厚労省地下倉庫にてマスクングなし資料を発見

- 
- ①国会議員からの資料要求
 - ②監視指導・麻薬対策課職員(以下X)が地下3階倉庫でマスクングなし資料を発見
 - ③Xから同課の別職員(以下A)に報告
ただし、Aは国会議員からの資料要求に関係がなかったため中身の確認は行わず。

2007(H19)年10月19日

■厚労省地下倉庫にてマスクングなし資料を発見

- ①フィブリノゲン関係の大臣への説明
- ②大臣説明に同席した職員(以下B)が、マスクングなし資料の存在有無を、他職員に確認するが明確な回答なし
- ③Bは、通常ならマスクングなしの原本もあるのではないかと考え、自ら探索
地下倉庫にてマスクングなし資料を発見
- ④Bは直ちにその場から同課に電話し、Aに報告
- ⑤同日午後、Aが同課職員と共に地下倉庫で資料を確認
至急上司に報告

研究班の質問に対する厚労省の回答概要

■【国会議員から提出要求された資料】

- 「症例一覧表」等の公表時の社内稟議書。

■【A職員がマスクングなし資料の中身を確認せずに、国会議員からの資料提出要求と無関係と判断できた理由】

- 国会議員から提出要求のあった資料は上記資料だったため。

■【大臣の説明要求事項】

- 民主党B型・C型肝炎総合対策推進本部からの面会申し入れに関する事項。

■【B職員が原本確認の有無を聞いた職員の所属部署】

- B職員は大臣説明後の移動中に近くにいた職員に聞いたが、具体的に誰に聞いたのか明確な記憶なし。

■【B職員がマスクングなしの原本もあるのではないかと考えるに至った理由】

- 大臣への説明同席時に、大臣がマスクングした資料しか省内には存在しないという認識のようだったが、通常はマスクング済みのものがあればマスクングなしのものも存在するのではないかと考えたため

■【A職員が地下倉庫に行き資料の中身を確認した目的】

- 以前に別部署で患者名等が誤って記入されたまま提出された書類を見たことがある経験から、気になり中身の確認をしておこうと考えたため。