

検証項目(案)

- ・ 「C型肝炎ウイルス感染被害の発生及び拡大を防止しえなかったのは何故か」を客観的に検証する。
- ・ 特に当該医薬品によるC型肝炎感染が拡大した原因を検証する。また、現在、再発防止が可能な仕組みになっているかどうか検証し、なっていないのであれば、今後、改善すべき点を検討する。

検証1:薬害肝炎の発生及び拡大の経過と原因

年表等でこれまでの経過を整理し、最終的に検証結果全体をまとめる。

【具体的な検証作業案】

1. 事実経過の整理（年表作成を含む）
 - ・ 薬害肝炎事件に関連する事項について、行政、企業、医療側の動き・世界の動きや知見が明確に把握できるように、経過や問題点を5地裁判決も参考にしつつ整理する
2. 検証項目2以下で行われた検証結果を総合的にまとめ、C型肝炎ウイルスによる感染被害の発生の要因と被害の拡大を防止できなかった原因を総合的に明らかにする。

検証2:薬害肝炎拡大の実態

薬害肝炎拡大の実態を明らかにする。フィブリノゲン製剤による感染の危険性、製剤の使用実態、感染拡大の実態を明らかにする。

【具体的な検証作業】

- ※ 厚生労働省が実施している製剤納入医療機関の追加調査や、納入医療機関における投与の記録保存の実態に関する研究等の成果及び企業から提出されている資料も活用する。
- ※ 弁護団実施の被害実態調査結果も活用する。
- ※ 和解が成立した状況下で製薬企業に対して再度資料提出を求め、必要に応じてヒアリングを行う。

- (1) 当該医薬品（フィブリノゲン（含フィブリン糊）、クリスマシン、PPSB・ニチヤク）の使用実態

※ カルテなど個々の患者に使用した情報が廃棄されているなど困難な状況があるが、

極力客観的な検証の手法を検討し、以下の項目について出来る限り正確な実態を把握する。(いずれも時系列での把握を目指す)

- 1) 使用量
 - 製剤別経年使用量 (ウイルス不活化方法ごと)
 - 使用方法別経年使用量 (静注/糊の別も含む)
 - 使用診療科別使用量
- 2) 使用対象疾患
 - 使用対象疾患別使用方法と使用量
- 3) 投与患者数
 - 投与患者数
 - 対象疾患毎の投与患者数
 - 静注/糊 別患者数
 - 輸血併用患者数

(2) 対象医薬品によるウイルス性肝炎感染の実態と疾病発症の実態

- 1) 感染の実態

論文等も参照した上で、感染率及び発症率を推定する

 - 製剤別 (不活化処理別) 感染発生状況
 - 年代別感染発生状況
 - 診療科・疾患別感染発生状況
 - B型・C型別感染発生状況
 - 輸血の有無別感染発生状況
- 2) 発症の実態
 - 慢性肝炎患者数、肝硬変患者数、肝細胞癌患者数 (死亡者数を含む) を可及的に正確な患者数を推定し、その根拠を明らかにする。

3.) フィブリノゲン、第IX因子製剤以外の血液製剤によるウイルス性肝炎感染被害の実態

- ※入手可能な情報から、人数を推定する。
- ・ 使用対象疾患、患者数の経時変化
 - ・ 使用方法 (輸血併用を含む)、使用量

検証3:薬害肝炎の発生・拡大に関する業務行政の動き

当時の業務行政の状況と、世界の動向を調査し、特に当該医薬品の承認審査と市販後対策の実態と妥当性を検証する。

(再評価、海外情報の収集・検討、適応外使用、警告表示等)

【具体的な検証作業案】

※ 厚生労働省内の資料整理を中心に、必要に応じて適任者を把握できればヒアリングを行い、海外の動向と比較しながら検証を行う

(1) 当該医薬品の承認審査について

- 1) 有効性に関する承認審査について
 - i) 当時の有効性の承認審査基準
 - 適応症の設定について
 - ii) 基準に照らした臨床試験資料の評価の実態
 - 2) 安全性に関する承認審査について
 - i) 当時の安全性の承認審査基準
 - 関係学会等における血清肝炎・輸血後肝炎の副作用としての判定基準
 - 海外の肝炎副作用に対する認識と対応
 - 血漿分画製剤の評価法に関する厚生省研究班報告内容
 - 上記事項等の承認審査への反映状況
 - ii) 基準に照らした臨床試験資料の評価の実態
 - 製造承認時から不活化処理がされていなかった点に関する評価
 - 後天性の個別疾患についての臨床試験資料が添付されないまま、後天性疾患を含め承認された理由
 - 添付文書による肝炎感染の危険性の警告が申請時の案よりも承認時に簡略化された経緯及び理由
 - 3) 審査体制について
 - 4) 製造承認後の一部変更承認審査の運用実態と評価
 - i) 一部変更承認審査の概要
 - ii) 一部変更承認審査の運用実態
 - BPL 処理の導入時や、HBIG の一部変更承認審査が行われなかった経緯等（フィブリノゲン製剤のみ）
 - PPSB-ニチャクの製造承認当初（1972年4月）は3人分以下の原料血漿を用いるとしていたが、同年8月に50人以上に変更する旨申請され、1974年6月に承認事項一部変更承認がなされた経緯及び理由
 - 1974年に、PPSB-ニチャクにつき、追加効能効果を「肝疾患の凝血因子（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）欠乏に基づく出血」とする承認事項一部承認申請がなされた経緯
 - 承認時に後天性疾患についても承認された前提下において、再度承認を要した理由（第Ⅸ因子製剤のみ）
- (2) 当該医薬品の市販後対策について
- 1) 厚生省における副作用情報収集・分析・評価の実態
 - i) 国内及び海外の副作用実態の収集
 - 厚生省への副作用報告制度（自発報告制度）
 - 厚生省による国内外の副作用情報収集制度
 - 厚生省による海外規制情報の収集
 - ii) 入手した情報の整理・分析・評価
 - 2) 昭和54年改正薬事法に定められた規制権限（報告命令、緊急命令、回収等）の行使状況
 - i) 昭和54年改正薬事法に定められた規制権限の概要
 - ii) 1987年の青森集団感染事件、同年の加熱製剤承認後の非A非B型肝炎発生に際

し、緊急命令、回収等の規制権限行使の実態（フィブリノゲン製剤で権限が行使されなかった背景）

- 3) 再評価の実態
 - i) 再評価制度の概要
 - ii) 製剤名称変更により再評価対象とならなかった理由の検証（フィブリノゲン製剤のみ）
 - iii) 1987年7月2日の再評価内示後、1998年まで再評価結果を出さなかった経緯（フィブリノゲン製剤のみ）
 - 4) 使用状況・適応外使用や企業の動きに関する行政の動き
 - i) 適応外使用の実態
 - ii) 使用状況や企業の対応状況の把握
 - iii) 指導・規制の実態
- (3) 個別・集団感染について当時の感染状況の把握と、感染判明後の対応について
- 1) フィブリノゲンによるC型肝炎感染状況の把握と、感染判明後の対応
 - 2) 血友病患者のC型肝炎感染状況の把握とその分析（第IX因子製剤のみ）
 - 1979年厚生省血液研究事業昭和54年度研究報告集「血友病患者の肝炎に関する実態」（長尾班報告）後の感染状況把握の実態
 - 3) 非加熱クリスマシンによるエイズ感染判明後の対応

検証4:薬害肝炎の発生・拡大に関する医薬品供給事業者の動き

当該医薬品供給事業者の当時の状況・活動を整理し、検証する。

【具体的な検証作業案】

- ※ 既存資料の整理をする。適任者の発見に努め、できればヒアリングを実施する
- ※ 再度関係書類の提出を求め、検証する

- (1) 当該医薬品の開発・製造段階における企業の動き
 - 1) 用いた原材料やウイルス不活化処理の変遷とその危険性ならびに効果に関する認識
 - どのような原材料やウイルス不活化処理を用いて当該医薬品を製造していたか
 - 製造工程変更時等において、原材料の危険性やウイルス不活化効果をどのように認識していたか
 - 企業内の認識・知見を支える情報収集体制はどのようなものだったか
 - 2) 当該医薬品の販売段階における企業の動き
 - i) 市販後の危険性情報の収集
 - ① 国内における副作用情報の収集
 - 市販後調査においてどのような手法を用いていたか
 - 収集した情報を十分に処理・管理できる体制だったか

- ② 海外における危険性情報の収集
 - FDA等の海外の規制当局の動きをどのように認識し、そしてどう対応したか
 - 海外の情報を収集・処理できる体制を組んでいたか
- ii) 医療現場への使用法や危険性情報の提供
 - ① 添付文書による情報提供
 - 添付文書の改訂はどのような変遷をたどったのか
 - 使用法や危険性情報を医療現場へ適切に指示・警告できていたか
 - ② 医薬情報担当者による情報提供
 - 医薬情報担当者は、当該医薬品に関して医療現場にどのような情報を提供していたか
 - 正しい使用法や危険性情報を適切に提供できていたのか
- 3) 集団肝炎感染発生時における企業の動き
 - i) 肝炎感染の実態調査
 - 被害実態の調査は適切かつ十分に行われたか
 - 十分な情報収集体制で調査を行ったのか
 - ii) 国および医療機関への報告ならびに情報提供
 - 知りえた感染実態等の情報を適切に国へ報告したか
 - 国への報告に際しての意志決定プロセスならびにその決定内容はどのようなものだったか
 - 医療機関への緊急安全性情報や告知情報等の提供は適切なものだったか
 - iii) 対象医薬品の回収作業
 - 回収作業の実績はどのようなものだったか
 - 回収作業に不備はなかったか

検証5:当該医薬品による肝炎感染の危険性及び肝炎の重篤性に関する知見の進展と医療現場への伝達状況

関連する知見の進展及び行政・企業の対応(検証3, 4)および、臨床現場の認識、医療内容の変化を整理し、最新の知見が臨床現場に伝達・反映される過程における問題点を検証する。

【具体的な検証作業案】

※ 既存資料(論文を含む)の整理とともに、適任者を捕捉できればヒアリングを実施する

1. 以下の項目に関する国内外の当時における最新知見の進展経過
 - ・ 血清肝炎、非A非B型肝炎、C型肝炎の重篤性に関する知見
 - ・ 血液製剤による肝炎等の感染リスク(血液内科領域)に関する知見
 - 厚生科学研究として行われた調査や研究を含め、当時、どこにどのような最新知見があったのかを検証する
2. 行政、企業、医療関係者などの対応の整理
 - ・ 各時点の(最新)知見の伝達状況を整理する

- 各時点で、誰がどこまで知っていて、誰に・どこまでその知見を伝えたかを整理する
(各種知見に対し、各々がいつ・どのような対応をとったか(とらなかつたか)を把握する)
- 特に、国・企業から、学会へ情報提供があった場合には、その情報を踏まえて、各学会(主に肝臓病関連学会、産科婦人科学会、産婦人科医会、血栓止血学会、その他関連学会)の各時点における認識と対応を検証する
- (当時の医療現場の状況を直接的に把握はできないため)学会・医会が医療現場に対してどういう動きをとったのかを把握する

3. 各主体の対応の問題点の整理

- 厚生労働科学研究の成果や各時点の最新知見が、安全対策側に伝わっていない場合や、最新知見について、国・企業からの指導・情報提供が行われていない場合には、構造的な課題を整理し、対応方策を検討する
- 国・企業からの指導・情報提供が医療側に迅速にフィードバックされていない場合には、その課題の整理と対応策を検討する

検証6:薬事・医療・感染症法令等、関連施策の内容・制定経緯とその問題点

薬事行政関連施策の変更事項を振り返り、検証5までで抽出された問題点に対する手当がなされているかを検証する。

【具体的な検証作業案】

※ 既存資料の整理とともに、適任者を捕捉できればヒアリングを実施する

1. 薬事行政の制度・運用面の変遷

- どのような施策がどのような経緯で制定されたかについての実態整理と、施策の問題点を改正のきっかけとなった出来事とともに整理する
- 薬事行政に限らず、関連施策についても動向を整理する

2. 現行の薬事行政関連施策の制度・運用面の検証

- ・ 現在の薬事行政制度・運用面の実態
 - 安全性の承認審査、市販後対策に関する現行制度と運用実態
- ・ 検証3～5を踏まえ、現行の薬事行政関連施策の制度及び運用面で、さらに改めるべき点についての検討
 - 特に薬害の再発防止という観点で、現行制度の検証を行う

検証7:諸外国との比較

既存文献資料により、諸外国の事例の整理を行う。

【具体的な検証作業案】

1. 米国におけるFDAの再評価手続きの経緯(フィブリノゲン製剤及び第IX因子製剤)

2. 当該製剤の諸外国での使用実態、感染実態、救済の実態

検証8:再発防止(および被害回復)のための提言

検証の結果をふまえて、システムとしてどのようなことが提案できるかという視点から今後の再発防止策の提言を行う。