

集団感染などの緊急事態が発生した際の対応方針について

既に述べた GVP に準拠した手順書・細則において、「安全確保措置の実施に関する基準」として以下の種類の安全確保措置を規定している。

- ・ 製造販売の停止あるいは中止、製品の回収、廃棄
- ・ 限定販売
- ・ 用法・用量、効能・効果、処方変更等の一部変更承認の申請
- ・ 「緊急安全性情報」の配布
- ・ 「使用上の注意」又はその他添付文書の関連箇所の改訂
- ・ 「お知らせ文書」の配布
- ・ 薬事法上の規制区分の変更又は新規指定の申請
- ・ 薬事法、同法施行規則及び通知等に基づく当該情報の厚生労働大臣への報告
- ・ 安全管理情報の継続収集
- ・ 特定使用成績調査又は製造販売後臨床試験の実施

このうち、販売の停止・中止、製品の回収・廃棄及び限定販売については、実施に際して適正かつ迅速に対応する必要があるため、総括製造販売責任者を委員長とする「緊急対応委員会」の指導の下に、関係部門が連携し、役割分担を明確にして実施することになっている。

3) 市販後の危険性情報の提供

i) 国への報告

① 通常時

本節では、収集した危険性情報の国への報告について、当時の体制や制度について事実整理を行う。なお、集団肝炎感染が発生した 1987 (S62) 年～1988 (S63) 年における緊急時の対応については、次節の②の中で整理・考察することとする。

当時のミドリ十字における情報取り扱い体制や収集した情報は、(4) - 2) - i) で整理した通りである。また、青森での集団肝炎感染が問題となった 1987 (S62) 年以前における、製薬企業から国への副作用報告の制度の変遷は、以下に整理した通りである。

図表 4-1 製薬企業や医療機関からの厚生省への副作用報告制度の変遷

年月	主な出来事
1965 (S40) 年	WHO による国内モニター制度の確立勧告 WHO 第 18 回総会にて、医薬品の副作用に関する事例を系統的に収集評価するため、国内モニター制度の速やかな確立を加盟各国に対して勧告 ⁸²
1967 (S42) 年 3 月	国内の副作用モニター制度開始 大学病院、国立病院 192 箇所をモニター病院に指定し、医薬品副作用事例を報告するよう協力を依頼。 モニター施設に対し、毎年調査依頼文書と医薬品副作用調査票用紙を予め送付しておき、モニター施設勤務医が、医薬品副作用を経験した場合に厚生省宛てに副作用報告書を送付するシステム。 ⁸³
1967 (S42) 年 9 月 13 日	行政指導による新開発医薬品に関する製薬企業からの副作用報告制度開始 医薬品製造承認申請者に対し、新開発医薬品の承認後少なくとも 2 年間 (1971 (S46) 年に 3 年間に延長) の副作用報告を要求。 ⁸⁴
1971 (S46) 年	製薬企業からの副作用報告制度の医薬品全般への拡大 製薬企業に対し、新開発医薬品以外の医薬品についても、医療機関等から医薬品の未知又は重篤な副作用の報告を受けたときは自ら調査し厚生省に報告することを要求。 ⁸⁵
1974 (昭 49) 年	国は、サリドマイド訴訟の「確認書」において、新医薬品承認の厳格化、副作用情報システム、医薬品の宣伝広告の監視など、医薬品安全性強化の実効をあげることを確約。 ⁸⁶
1978 (S53) 年	薬局モニター制度を開始 各都道府県から推薦のあった薬局をモニター施設とし、一般用医薬品、化粧品等の副作用情報を収集。 収集情報は「薬局モニター情報」としてフィードバック。 ⁸⁷
1979 (S54) 年	国は、スモン訴訟の「確認書」において、新医薬品承認時の安全確認、医薬品の副作用情報の収集、薬害防止に必要な手段をさらに徹底して講ずるなど行政上最善の努力を重ねることを確約。 ⁸⁸
1979 (S54) 年	薬事法改正

⁸² 厚生省 50 年史 p.1067 (東京甲 A187)

⁸³ 厚生省 50 年史 p.1067、東京判決 判例時報 1975 号 p.91～92 (東京甲 A187)

⁸⁴ 「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」(昭和 42 年薬発第 645 号薬務局長通知) p.1067 (東京甲 B23、乙 B87)

⁸⁵ 東京判決 判例時報 1975 号 p.91、東京甲 B64 逐条解説薬事法 (抜粋) p.66

⁸⁶ サリドマイド裁判第 1 編総括 (抜粋) (東京甲 B54)

⁸⁷ 東京判決 判例時報 1975 号 p.91

⁸⁸ 薬害スモン全史第 3 巻運動編 (東京甲 B 65)

1980 (S55) 年	<p>薬事法に基づく副作用報告の義務化</p> <p>薬事法改正に伴い、医薬品製造業者に対し、追跡調査を含め、医薬品の安全性等に関する情報を積極的に収集すべきことを定める法令通達が出される。</p> <p>「薬事法の一部を改正する法律の施行について」(甲 B110, p.605,616)</p> <p>「医薬品の製造管理及び品質管理規則」(甲 B110, p.236,239)</p> <p>「医薬品の製造管理及び品質管理規則並びに薬局等構造設備規則の一部を改正する症例等の施行について」(甲 B110, p.634, 641~642)</p>
1996 (H8) 年	薬事法改正
1997 (H9) 年	<p>薬事法に基づく感染症報告、外国措置報告の義務化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医薬品等による副作用報告を法律に明記することに加え、感染症等の発生報告を義務化 ・外国で保健衛生上の危害の発生等の防止装置(製造・販売の中止、回収等)がとられた場合の報告を義務化 <p>医薬品・医療機器等安全性情報報告制度</p> <p>・</p>
2003 (H15) 年	医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の薬事法制化

② 集団肝炎感染発生時

集団肝炎感染発生時に、把握した被害実態をミドリ十字が国（厚生省）へ正確かつ適切に報告していたかについて、その実態を整理する。

ア) 把握した被害実態の国への報告に関する事実整理

1987（S62）年3月までの自発報告について

1986（S61）年9月22日に静岡のC医院から「顧客の声」報告書の形式で上がってきた肝炎感染報告3例について、同報告書内では、報告者が「3例の発生は多いと思われます」と記載している。また上長の意見として「他の店で最近同様なことがあったかどうか教えていただければと思います」と書かれてもいる。しかし同報告書には、「製品を処理するための報告で回答不必要. 9/26」という記載がなされて⁸⁹おり、医薬安全室に届けられたかどうか、また国へ報告されたかどうか不明である。

1987（S62）年2月23日に青森のD市立病院から上がってきた肝炎感染報告は、医薬品等副作用報告書の中に「本4症例については厚生省へ報告する方向で検討して行きたい」とのコメントが為されている。しかし、実際に報告が行われたのは、同年4月8日の厚生省との打合せである。この際には、口頭で3例⁹⁰の報告が為されている。同打合せ内では、1986（S61）年11月17日の広島B医院の報告と、1987（S62）年1月17日の青森A医院の報告も、「調査中」という形ではあるが口頭で報告されている。また同年4月30日には、これらの症例を含んだ15例の症例報告が、文書（薬事法の規程に基づく様式）で厚生省へ報告されている⁹¹。

非加熱製剤による肝炎感染実態の調査について（1987（S62）年4月～6月）

(4) -2) - ii) でも整理したように、フィブリノゲン-ミドリによる肝炎感染の被害実態を調べる調査が1987（S62）年4月～6月の間に実施されている。同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987（S62）年5月8日、同年5月19日、同年6月12日、同年7月14日の計4回の報告が為されている。

しかし、実際にはこれらの報告症例数が過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

⁸⁹ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答(2)』によれば、これは支店内で記載されたものと推定されている。

⁹⁰ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書によると、報告書の中では4例が報告されているが、ここで3例となっている差は不明

⁹¹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

図表 4-41 フィブリノゲン - ミドリによる肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数

年月日	報告症例数 ⁹²	実際の把握症例数 ⁹³
①1987 (S62) 年 5月8日	39軒 57例 (4月28日時点)	39軒 57例 (4月28日時点)
②1987 (S62) 年 5月19日	45軒 65例 (5月15日時点)	62軒 89例 (5月15日時点)
③1987 (S62) 年 6月12日	47軒 71例 (6月10日時点)	74軒 109例 (5月29日時点)
④1987 (S62) 年 7月14日 (最終)	41軒 74例	74軒 112例 (6月18日時点)

この表より、1987 (S62) 年 5月 19日の第2回中間報告以降、実際に把握している症例数よりも少ない数を厚生省に報告している事実を確認することができる。なお、これらの集計結果が記載された資料には「発現総数 47軒 74症例で報告いたします。」という記述を確認することができる。

加熱製剤による肝炎感染実態の調査⁹⁴について (1987 (S62) 年 4月～1992 (H4) 年 12月)

加熱製剤に関する調査は、1987 (S62) 年 4月 21日から提供した治験品に関する調査と、同年 6月 11日から提供した市販品に関する調査の2つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて1987 (S62) 年 11月 5日、1988 (S63) 年 4月 5日、同年 5月 6日の計3回なされている。

しかし、これらの報告症例数も過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

図表 4-42 加熱製剤による肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数

年月日	報告症例数 ⁹⁵	実際の把握症例数
①1987 (S62) 年 11月5日	3例	11例 ⁹⁶ (418人リスト ⁹⁷ によると30例)
②1988 (S63) 年 4月5日	11例	—
④1988 (S63) 年 5月6日 (最終)	34例 (846症例中)	(418人リスト ⁹⁸ によると100例以上)

ミドリ十字は、1987 (S62) 年 11月 5日に、加熱製剤による肝炎感染症例数として3例という報告を行っている。しかし、“秘”と記載された「フィブリノゲンHT-ミドリ対処の件」(1987 (S62) 年 11月 10日) という資料によれば、1987 (S62) 年 11月 5日時点で11例の非A非B型肝炎の発生を把握していることが明らかになっている。すなわち、第1回中間報告の3例という報告は過少報告

⁹² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4～7

⁹³ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-6

⁹⁴ 治験品に関する調査も含む。

⁹⁵ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8～10

⁹⁶ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-7

⁹⁷ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

⁹⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

だったことになる。

また、ミドリ十字が把握していた症例一覧表（いわゆる 418 人リスト）を基に、当時把握していたであろう症例数を整理すると、第 1 回中間報告が為された 1987（S62）年 11 月 5 日時点で 30 例、最終報告が為された 1988（S63）年 5 月 6 日時点では 100 例以上の情報を把握していたことが確認できる。入手した情報の内容にもよるので一概には判断できないが、少なくとも過少な報告が為されていたことは事実であると言える。

なお、1988（S63）年下期から 1992（H4）年 12 月にかけて合計 38 例の肝炎発現が確認されているが、これについては 3) - i) でも整理した通り、「昭和 63 年から平成 5 年までフィブリノゲン HT（乾燥加熱）の肝炎発現が 38 例あり、その取扱いについて議論したが、63 年当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する（薬事法での 30 日報告等）義務はない。」であり、その論法を取り厚生省への報告は今回行わない。」⁹⁹という理由から、国への報告は行われていない。これについては、H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書の中で「フィブリノゲン製剤によるウイルス性肝炎は薬事法に基づく報告義務（情報入手から 30 日以内に報告）の対象ではなく、厚生省から個別・具体的な指示があった場合に報告すべきものと当時のミドリ十字は認識しており」と記載されている点からも推察できる。

当該製薬企業による過少報告の理由の推察

これらの過少報告の理由について、H13.3.26 ウェルファイド社報告書および H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書の中では、次のような理由が推察されている。

- ・ 適応外使用であるフィブリン糊の使用例を報告しなかった
 - ① 本来の効能・効果ではないフィブリン糊については、用法・用量も異なるため、同一の集計処理をすべきではないとの判断から対象外とした可能性がある
 - ② 本剤が適応外使用であるフィブリン糊として多数使用されていることが問題と考えた可能性がある
- ・（非加熱製剤に関する調査において）集計対象とした 1986（S61）年 7 月より早い時期の投与例は報告しなかった可能性がある
- ・ 報告期限内に報告されなかった症例は報告対象としなかった可能性がある
- ・ 報告内容が不十分な症例や詳細情報が不明なままの症例は、該当期間内の報告であっても除外した可能性がある
- ・ フィブリノゲン製剤との因果関係が疑わしい症例を除外した可能性がある

一方、加熱製剤に関する第 1 回中間報告については、1987（S62）年 11 月 5 日時点で詳細情報を入手済みで、かつ輸血等の併用がない例に限定して 11 例中 3 例を報告した可能性がある、と推察している¹⁰⁰。

また、1988（S63）年下期～1992（H4）年 12 月までの 38 例に関して報告しなかった理由は、既に述べた通りである。ただしその一方で、フィブリノゲン HT-ミドリの承認許可に際して、厚生省

⁹⁹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-9

¹⁰⁰ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

から使用後 6 ヶ月間の肝炎発言有無の調査・報告が求められていることをミドリ十字が認識していたことも事実であり¹⁰¹、厚生省に対して報告を行うという意識で調査を実施していたことは明らかである。

¹⁰¹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-5

イ) 国への報告に関する考察

以上の事実整理の下、国への報告に関する問題点について考察する。

把握した感染情報の国（厚生省）への迅速かつ正確な報告が為されなかった点

フィブリノゲンミドリによる集団肝炎感染の情報は、1986（S61）年9月22日の静岡のC医院の例を初めとして、早くから支店より上がってきていたことが確認されている。しかし、「本4症例については厚生省へ報告する方向で検討して行きたい」と記された1987（S62）年2月23日の青森のD市立病院の報告ですら、実際に厚生省に報告されたのが（厚生省からの質問を受けて開催された）同年4月8日の打ち合わせの場であるなど、国への報告は極めて不十分な状態にあったと言える。

当時、薬事法上では肝炎等の感染症の報告義務が課されていなかったとは言え、安全性を重視して「疑わしきは報告する」という意識を持つことができていなかった点は、製薬企業として問題があったと考えられる。

これは、非加熱製剤および加熱製剤に関する製剤使用例調査での過少報告に関しても同じことが言える。安全性を最優先し、考えられうる最悪の規模の被害実態を報告する意識を持つことで、肝炎感染被害の重大さに目が向けられ、被害の拡大を抑制することができたかもしれない。

なお、過少報告の問題については、フィブリン糊による肝炎発症数を報告しないという姿勢も問題であったと考える。報告内容に含めなかった理由の一つとして、適応外使用であるフィブリン糊として多数使用されていることが問題と考えたことを挙げているが、自らの販売活動内容に一因がある適応外使用の実態を問題視して報告しないという意思決定は、製薬企業の姿勢として問題があったと言わざるをえない。

報告の要否を検討した際の評価基準が保存されていない点

収集した多数の症例について、国へ報告するかどうかを判断する評価基準が残されていないことが明らかになっている¹⁰²。報告後の説明責任等も考慮すれば、一貫した判断を下すための明確な評価基準や様式を定めておく必要性があったと考えられる。

¹⁰² H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5に「平成4年（1992年）12月以前に関しては、個々の感染症症例について重篤性や予測性等の評価に基づいて厚生省報告の要否を検討した記録は現存しておらず、当時は評価方法や評価結果を記録する様式も定まっていなかったものと思われる」

ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供

市販後に国内外から収集した危険性情報は、企業内部で適切な情報処理・管理を経た後、関係各所に迅速かつ正確に伝達されなければならない。

本節では、医療機関ならびに医療従事者への情報提供のあり方について検証を行う。