

に対するインパクトを確定するリスク・ベネフィット評価までのプロセスを含む。それは、一般に図表 3-47 のような「時間経過」と「知識レベル」の蓄積との関係がある。

図表 3-48 シグナル検出から因果関係や社会に与えるインパクトの確定まで

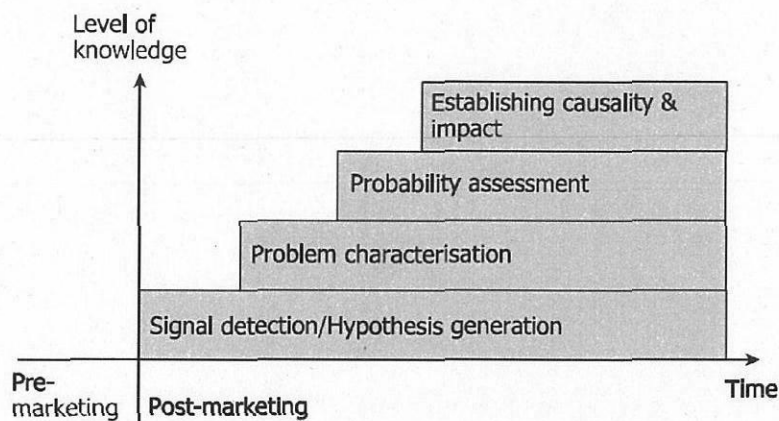


Figure . From hypothesis to harm-benefit evaluation; knowledge versus time

出所) Lindquist M. Seeing and Observing in International Pharmacovigilance. the Uppsala Monitoring Centre 2003. p. 34

すなわちシグナルは、個別や一連の症例報告から認識されることが多いが、探索的な研究さらには大規模なランダム化比較試験によっても検出される。その後、シグナルの特徴付け (characterization) と評価(assessment)の段階に入るが、その段階では定型的な方法論は存在しない。リスクに応じた研究方法により、評価・検証が行われるべきである。

基本的に、「医薬品リスクマネジメント」は、リスク最小化計画(risk minimization)と、pharmacovigilance から成る。しかし、ICH-E2はこのうち、リスク最小化計画を記していない。この理由は不明である。単に「本ガイドラインは、リスクに関する情報提供(risk communication)等、医薬品のリスクを低減するための方法については記載しない。」と、あるだけである。

このため、EU と米国での ICH-E2 にもとづくガイダンスや具体的活動などを参考に日本のあるべき姿を論ずることとなる。

## 2) 1979 (S54) 年改正薬事法に定める規制権限（報告命令、緊急命令、回収等）行使の実態

厚生大臣は 1979 (S54) 年改正薬事法により、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のためには、製造承認内容の変更、販売の一時停止、回収等の命令を行う権限を有していたが、本薬害肝炎事件においては、1987(S62)年の青森の集団肝炎感染事件の発生後も、1988年6月に緊急安全性情報の配布指示を行うまで、それらの権限は行使されなかった。この点について、早期にこれらの規制権限を厚生大臣が行使していれば、更なる被害拡大を防止できたのではないかとの観点から、ひとつの争点となっていた。

本節では、厚生省がフィブリノゲン製剤による薬害肝炎発生を認識してから、緊急安全性情報の配布指示を行うまでの経緯を確認し、その規制権限の行使状況の検証を行う。

### i) 1979 (S54) 年改正薬事法に定められた規制権限の概要

1960 (S35) 年に制定された薬事法では、厚生大臣に対し、医薬品製造業者の監督のため以下の権限が与えられていた。

- ・ 立入検査 (第 69 条)
- ・ 廃棄 (第 70 条)
- ・ 検査命令 (第 71 条)
- ・ 改善命令 (第 72 条)
- ・ 管理者等の変更命令 (第 73 条)
- ・ 許可の取消し (第 75 条)

その後、1979 (S54) 年の薬事法改正により、厚生大臣には上記権限に加え下記の規制権限も追加されることとなった。

図表 3-49 1979 (S54) 年改正薬事法に定められた規制権限<sup>103</sup>

<p>(緊急命令)</p> <p>第 69 条の 2</p> <p>厚生大臣は、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具による<u>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ときは、医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具の製造業者、輸入販売業者若しくは販売業者又は薬局開設者に対して、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の販売又は授与を一時停止することその他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための応急の措置を採るべきことを命ずることができる。</u></p> <p>第 70 条</p> <p>第 70 条第 1 項中「又は不良な原料」を「、第 74 条の 2 第 1 項の規定により製造又は輸入の承認を取り消された医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具又は不良な原料」に改め、「廃棄」の下に「<u>回収</u>」を加え、同条第 2 項中「廃棄させ」の下に「、若しくは<u>回収させ</u>」を加える。</p> <p>⇒厚生大臣又は都道府県知事は、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具を業務上取り扱う者に対して、第 43 条第 1 項の規定に違反して貯蔵され、若しくは陳列されている医薬品若しくは医療用具、同項の規定に違反して販売され、若しくは授与された医薬品若しくは医療用具、第 44 条第 3 項、第 55 条 (第 60</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>103</sup>薬事法の一部を改正する法律 (昭和 54 年 10 月 1 日法律第 56 号) (薬務公報第 1097 号) 厚生省薬務局 1979(S54)年 10 月 11 日 (東京乙 B104)

条、第 62 条及び第 64 条において準用する場合を含む。)、第 56 条 (第 60 条及び第 62 条において準用する場合を含む。)、第 57 条第 2 項 (第 60 条及び第 62 条において準用する場合を含む。)若しくは第 65 条に規定する医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具、第 74 条の 2 第 1 項の規定により製造又は輸入の承認を取り消された医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具又は不良な原料又は不良な原料若しくは材料について、廃棄、回収その他公衆衛生上の危険の発生を防止するに足りる措置を採るべきことを命ずることができる。

②厚生大臣又は都道府県知事は、前項の規定による命令を受けた者がその命令に従わないとき、又は緊急の必要があるときは、当該職員に、同項に規定するものを廃棄、若しくは回収させ、又はその他の必要な処分をさせることができる。

(承認の取消し等)

第 74 条の 2

厚生大臣は、製造又は輸入の承認を与えた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具が第 14 条第 2 項各号のいずれかに該当するに至ったと認めるときは、その承認を取り消さなければならない。

2 厚生大臣は、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の製造又は輸入の承認を与えた事項の一部について、保健衛生上の必要があると認めるに至ったときは、その変更を命ずることができる。

3 厚生大臣は、前 2 項に定める場合のほか、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の製造又は輸入の承認を受けた者が次の各号のいずれかに該当する場合には、その承認を取り消し、又はその承認を与えた事項の一部についてその変更を命ずることができる。

1 第 14 条の 2 第 1 項又は第 14 条の 3 第 1 項の規定により再審査又は再評価を受けなければならない場合において、定められた期限までに必要な資料の全部若しくは一部を提出せず、又は虚偽の記載をした資料を提出したとき。

2 製造又は輸入の承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具を、正当な理由がなく引き続き 3 年間製造し、又は輸入していないとき。

4 医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の製造業者又は輸入販売業者が第 1 項又は前項の規定により製造又は輸入の承認を取り消されたときは、当該品目に係る製造又は輸入の許可は、取り消されたものとみなす。

また、上記改正に伴い、厚生省薬務局から各都道府県知事宛てに出された「薬事法の一部を改正する法律の施行について」では、以下のとおり、その具体内容も例示されている。

図表 3-50 1979 (S54) 年改正薬事法に関する通知<sup>104</sup>

#### 第 5 監督に関する事項

##### 1 緊急命令

(1) 医薬品等による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため、今回の改正より、厚生大臣は医薬品等の製造業者、販売業者等に対して、医薬品等の販売又は授与の一時停止その他の応急措置を採るべきことを命ずることができることとされたところであり、この緊急命令に関する規定が新たに設けられた趣旨を踏まえ、将来この規定が発動される事態に至った場合には、迅速かつ、確実に命令が履行されるよう、関係者への周知徹底を図りたいこと。

(2) 医薬品等の販売、授与の一時停止のほか応急の措置の具体的内容としては、例えばドクターレター等による医師等に対する緊急の情報伝達の指示、広報機関を利用した一般への PR の指示等が考えられること。

##### 2 回収命令

(1) 不良医薬品等については、従来、廃棄のほか公衆衛生上の危険の発生を防止するに足る措置の解釈運用として回収措置を講じてきたところであるが、今回の改正によりこれを法律上明記すると共に、不良医薬品等にとどまらず、承認を取り消された医薬品等についても、回収を命じることができることとしたこと。

<sup>104</sup>薬事法の一部を改正する法律の施行について (昭和 55 年 4 月 10 日薬発第 483 号厚生省薬務局長から各都道府県知事宛て) (薬務公報第 1118 号) 厚生省薬務局 1980(S55)年 5 月 11 日 (東京乙 B169)

(2) 不良医薬品、承認を取り消された医薬品等の廃棄、回収等については、今回の改正の趣旨を関係者に周知徹底されたいこと。

このように、1979 (S54) 年の薬事法改正以降、厚生大臣は、医薬品等による保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するために必要であれば、当該医薬品の販売又は授与の一時停止 (第 69 条の 2)、ドクターレター等による医師等に対する緊急の情報伝達の指示、広報機関を利用した一般への PR の指示等の緊急命令、製造 (輸入) 承認内容の変更命令 (第 74 条の 2)、廃棄・回収命令 (第 70 条)、を行うことが可能となっていた。

ii) 1987(S62)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 型肝炎発生に際した緊急命令、回収等の規制権限の行使実態

① 集団感染事件発生から加熱製剤承認前まで

1987 (S62) 年、厚生省は青森県三沢市の A 医院より、フィブリノゲン製剤投与により肝炎が発生した旨の報告を受けた。

この第一報を受けた日付について、「厚生省」というフッターの付いた紙に記された 1987 (S62) 4 月 15 日付の「フィブリノゲン製剤の取扱いについて (案)」という書類では、「本年 1 月、肝炎発生 (?) 報告が青森県 (●●病院産婦人科で 3 例、A 医院で 8 例中 7 例) から報告され、現在安全課より当病院宛モニター報告用紙を送付すると共に、ミドリ十字に対し、事実関係の詳細につき調査を指示」と記されており、1 月には第一報を入手していたものと推察される。

ただし、2002 (H14) 年の「フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書」(厚生労働省) では、「青森県三沢市の A 医院における肝炎の集団発生に関して旧厚生省が最初に情報を入手した時期については、昭和 62 (1987) 年 1 月と記載されている文書があるが、同医院に残されている旧厚生省への連絡に関する最も古い記録は昭和 62 (1987) 年 3 月 24 日のものであった。聞き取り調査の結果、同日以前の連絡について具体的な日付等を特定できる記憶を有する者はおらず、A 医院における肝炎集団発生について、旧厚生省が第一報を受けた日等を特定するには至らなかった。」とされており、厚生省の第一報入手の明確な日付は明らかになっていない。

その後、厚生省は 4 月 8 日にミドリ十字に事情説明を求め、翌 9 日、ミドリ十字に対し、肝炎発症患者の現状調査および疑いのあるロットの全国調査・報告を指示。4 月 15 日には、非加熱フィブリノゲン製剤を自主回収させること、および早期に加熱製剤へ切り替えさせることで被害の拡大を防ぐ方針を策定した。

厚生省による上記指示を受け、旧ミドリ十字は 5 月 8 日から 7 月 14 日にかけて、4 回に渡り非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告を実施。5 月 26 日に行われた血液製剤

評価委員会は、当該報告を踏まえ、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、加熱製剤販売時には医療機関への関係情報提供による注意喚起、及び納入医療機関及び投与患者の追跡調査を行うよう要求した。厚生省はこの評価委員会の結論を受け、旧ミドリ十字に対し、発売後の肝炎発生について継続的に追跡調査（月1回以上医療機関を訪問し、使用患者に当たっては継続6ヶ月間）を実施し報告することを指示した。

## ② 加熱製剤承認後

厚生省の指示により、同年6月11日の加熱フィブリノゲン製剤の販売開始以後、旧ミドリ十字は患者に対する追跡調査結果を実施。厚生省は11月5日に加熱フィブリノゲン製剤による3例の肝炎発症の報告を受け、翌1988（S63）年4月5日には8例（前報告における3例含む）、5月6日には17例（前報告における8例含む）の肝炎発症の報告を受けた。

この報告を受け、5月12日に行われた血液製剤評価調査会はフィブリノゲンHT・ミドリについて審議を行い、翌13日、厚生省は旧ミドリ十字に対し、①肝炎感染例の教例はフィブリノゲン・HTミドリが原因と考えられること、②使用例全例の追跡調査が必要等の審議結果を伝達した。

そして、青森集団肝炎感染事件の報告を受けてから1年以上経過した6月2日、厚生省はミドリ十字に対し、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した。これを受け、6月6日、旧ミドリ十字は全納入医療機関に対し、緊急安全性情報と謹告の配布を開始し、6月23日に緊急安全性情報の配布が完了した。

経緯の詳細は下表のとおりである。

図表 3-51 フィブリノゲン製剤による肝炎発生後の厚生省の対応

年	月日	当該医薬品の製造承認
1986 (S61)	9月	ミドリ十字への副作用報告（静岡） 静岡県清水市の産婦人科から旧ミドリ十字静岡支店に対し、胎盤早期剥離3例に非加熱フィブリノゲン製剤を使用後、3例とも血清肝炎が発生し、同製剤が原因と思われるとの苦情→支店から本社に報告・照会するも本社回答せず
	11月	ミドリ十字への副作用報告（広島） 広島県の産婦人科から旧ミドリ十字広島支店に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与2例中2例に肝炎発症との苦情→支店から本社に報告・照会
	9月以降	ミドリ十字への副作用報告（青森） 青森県三沢市の産婦人科医院において、非加熱フィブリノゲン製剤投与8例中7例に非A非B型肝炎発症。2例目発症時点で院長から旧ミドリ十字青森支店に報告
1987 (S62)	1月	（青森県三沢市の産婦人科医院、厚生省へ副作用報告） ※医院側の記録なし 厚生省薬務局安全課、青森県三沢市の産婦人科医院から、非加熱フィブリノゲン製剤投与8例中7例に肝炎発症との電話連絡を受ける（のち、全例発症との報告）