

が必要になったが、厚生省の指示の遅れもあり当該調査が進まなかったこと。

このように再評価結果の公示が遅れた場合、例え当該医薬品の有効性・安全性に疑問が持たれていたとしても、その結果が公示されるまでは当該医薬品の有効性は否定されず、患者に対し使用され続けることとなる。これは患者の生命・健康を守るという観点で望ましい状態とはいえない。

そのため、いつまでも再評価が長引き、危険性のある医薬品が使われ続けることを阻止するためにも、①再評価指定にあたり、その終了期限を予め規定しておく、②評価結果内示後の企業の反証期間に期限を設けるといった施策を検討すべきではないか。

③ 再評価制度全般について

まず、再評価に至る前史と概況について、その一部は、安全性対策に関与するスタッフの数との関係を含めて述べる。

日本では、1967(S42)年の「基本方針」で医療用医薬品と一般用医薬品の区別が導入された。また、新薬については要求水準が高くなった。一方、すでに市販されている医薬品の有効性についても同様に審査すべきだという考えが生じた。このこの経緯は米国と同じである。

1971(S46)年の薬効問題懇談会答申により再評価制度がスタートした。その後の、医薬品数をしめしたのが、下の2つの表である。

図表 3-58 医療用医薬品再評価結果

医療用医薬品再評価結果(品目数)					
	そのまま	一変	なし	整理	total
第1次(～'67.9.30)	11,098	7,330	1,116	305	19,849
'73-95(41回)					
第2次('67-80.3.31)	105	1,579	42	134	1,860
'88-96(14回)					
subtotal	11,203	8,909	1,158	439	21,709
新再評価					
'90-99(16次)	592	2,407	53	361	3,413

出所) 田中克平.医療用医薬品の見直し制度(再審査,再評価および GPMS)について. Current Therapy 1999; 17(6):984-9

図表 3-59 再評価の前史

再評価の前史	
第1次 再評価	～1967.9.30 通知41回 (1973-1995.9)
約10万	: 1967 (S42) 9.30前に承認されていた製品
約3万	: 再評価の対象
	(約7万は、それ以前に流通のなくなっているもの等で再評価の申請をしなかった)
約2万	: 再評価にあたりさらに約1万が自主的に撤退

出所) 津谷喜一郎. 日本に薬はいくつあるか?. 第 17 回臨床薬理富士五湖カンファレンス「臨床薬理の新たな展開」, 富士吉田, 2002.8.22, 臨床薬理の新たな展開—第 17 回臨床薬理富士五湖カンファレンス—. 昭和大学医学部第二薬理学教室, 2003. p. 54-81 より一部改変

ここからわかることは、それまでは流通されないなどあいまいな形態で承認されたものとして存在していた約 10 万の医薬品が約 2 万に減じたことである。

フィブリノーゲンが申請されたのが 1961 年、承認されたのが 1964 年であるから、いかに多くの医薬品が承認されていた中のフィブリノーゲンであったかが理解できよう。

一方、その数の医薬品の安全対策を行うスタッフの数は不明である。おそらく約 10 人、一桁の数だったかもしれない。p. 53 の図表 3-22 にある審査担当と安全性担当のスタッフ数の経緯の表を見てみよう。安全課が 20 人のスタッフ数として製薬第二課から独立したのが 1974(S49)年、製薬第一課 18 人、製薬第二課 11 人として、製薬課が 2 つに分離したのが 1971(S46)年、その製薬課のスタッフ数は今回の調査では 1969(S44)年以降しか判明せず 24 人であった。ここから先の推測をしたものである。

1988(S63)年 5 月から新再評価の評価作業がスタートしている。だが、そのうちの定期的再評価制度は、やや機械的・形式的で得られたシグナルに対する薬剤疫学的対応という学術的なシステムが見られない。

臨時の再評価としては、xx x 年に脳代謝循環改善薬が、また 1991 年に漢方製剤が再評価指定された。双方とも有効性に対する疑問から始まったものである。前者は、多くの脳代謝循環改善薬がプラセボをコントロールにしたランダム化比較試験で有効性を立証できず、市場から撤退した。再評価制度が有効に働いたものである。一方、後者の漢方製剤は指定された 8 処方のうち 5 処方は 20 年近くたっても未だ結果が公表されていないなど、その進捗は遅延している。

こうした状況において、1997(H9)年には、厚生省の研究会で再評価制度のあり方自体についての議論がなされた。(内容を調査中)

だが、その議論は中断されたままとなっている。

医薬品の社会的な必要性、要求される安全性・有効性の水準は時代とともに変化するものであることを考慮すると、再評価制度とは別に副作用・感染症報告、文献報告等を起点として、厚生労働省が効能等の変更や必要な研究を企業に指示できる法的権限を設定するといった対策も考えうる。欧米においては、市販後の医薬品に関しては、リスクマネジメントでもって安全性を確保するという流れにある。市販後においても、重大なシグナルが検出された際には、最も適した方法で安全性を検証するというICH E2Eに基づいた計画と、同時にリスクを如何に最小化するかといった市場介入策を講じることが重要である。

このような時代にあっては再評価制度は、特に大きなリスクを抱える薬剤についての、リスク・ベネフィットバランスが市販直後からどのように変化しているかを評価する制度に改めるべきであろう。詳しくは提言で述べる。

4) 適応外使用についての行政の動きの実態

i) フィブリノーゲンの適応外使用の実態

① フィブリノーゲン製剤の製造販売本数

フィブリノーゲン製剤の年間製造本数の平均は、1960年代後半は1万9000本であったが、1970年代前半に4万4000本、1970年代後半に6万1000本、1980年代前半に7万1000本と増加を続け、1987(S62)年には非加熱製剤及び加熱製剤併せて約8万1000本に達している。

三菱ウェルファーマ社の報告にあった推定使用量および1症例あたりの平均使用本数(静注2.16本、糊1.17本)をもとに試算すると、同製剤の投与患者数は1970年代前半に2万1000人、1970年代後半に2万8000人、1980年代前半に3万2000人、1987(S62)年には非加熱製剤及び加熱製剤併せて3万3000人であったと推定される。

なお、フィブリノーゲン製剤の製造本数については、厚生省薬務局生物製剤課が編集及び発行を行っている「血液事業の現状(昭和52年版)」に、1966(S41)年以降の製造量が記載されており、遅くとも同年以降は厚生省も把握していたものと考えられる。

図表 3-60 推定使用量と推定投与患者数、厚生労働省調査によって投与の年月について回答があった元患者数の投与年別の内訳 (2008(H20)年12月12日までの回収)

使用方法	推定使用量(非加熱+加熱)			推定投与患者数(*1)			投与が判明した患者数(*3)
	合計	静注	糊	合計	静注	糊	合計
1964(S39)年	539	539	0	249	249	0	0
1965(S40)年	13,135	13,135	0	6,081	6,081	0	4
1966(S41)年	12,387	12,387	0	5,734	5,734	0	3
1967(S42)年	23,692	23,692	0	10,968	10,968	0	5
1968(S43)年	23,603	23,603	0	10,927	10,927	0	12
1969(S44)年	22,410	22,410	0	10,375	10,375	0	14
1970(S45)年	33,115	33,115	0	15,331	15,331	0	14
1971(S46)年	35,581	35,581	0	16,472	16,472	0	18
1972(S47)年	47,384	47,384	0	21,937	21,937	0	15
1973(S48)年	49,742	49,742	0	23,028	23,028	0	25
1974(S49)年	56,323	56,323	0	26,075	26,075	0	34
1975(S50)年	63,046	63,046	0	29,187	29,187	0	35
1976(S51)年	57,619	57,619	0	26,675	26,675	0	48
1977(S52)年	88,980	88,980	0	41,194	41,194	0	65
1978(S53)年	48,491	48,491	0	22,449	22,449	0	87
1979(S54)年	47,302	47,302	0	21,899	21,899	0	157
1980(S55)年	56,100	56,100	0	25,972	25,972	0	254
1981(S56)年	58,900	56,100	2,800	28,365	25,972	2,393	296
1982(S57)年	65,300	56,100	9,200	33,835	25,972	7,863	437
1983(S58)年	67,800	56,100	11,700	35,972	25,972	10,000	749
1984(S59)年	69,000	56,100	12,900	36,997	25,972	11,025	1,231
1985(S60)年	73,000	56,100	16,900	40,416	25,972	14,444	1,578
1986(S61)年	76,500	56,100	20,400	43,407	25,972	17,435	2,233
1987(S62)年	58,300	42,800	15,500	33,061	19,814	13,247	2,606
1988(S63)年	11,200	8,200	3,000	6,360	3,796	2,564	1,457
1989(H1)年	9,900	9,900	0	4,583	4,583	0	137

使用方法	推定使用量(非加熱+加熱)			推定投与患者数 (*1)			投与が判明した患者数 (*3)
	合計	静注	糊	合計	静注	糊	合計
1990 (H2)年							85
1991 (H3)年							70
1992 (H4)年							28
1993 (H5)年							21
1994 (H6)年	2,470	2,470	0	1,143	1,143	0	4
1995 (H7)年	1,390	1,390	0	643	643	0	
1996 (H8)年	2,820	2,820	0	1,305	1,305	0	
1997 (H9)年	681	681	0	315	315	0	
1998 (H10)年	1,554	1,554	0	719	719	0	
1999 (H11)年	2,350	2,350	0	1,087	1,087	0	
2000 (H12)年	2,474	2,474	0	1,145	1,145	0	
2001 (H13)年	3,741	3,741	0	1,731	1,731	0	
2002 (H14)年以降	[問合中]	[問合中]	[問合中]				
小計	1,186,829	1,094,429	92,400	585,637	506,666	78,971	11,722
返品	-7,700	-7,700	0	-3,565	-3,565	0	0
合計	1,179,129	1,086,729	92,400	582,072	503,101	78,971	11,722

注) *1: 三菱ウェルファーマ社からの平均使用量の報告(静注 2.16本、糊 1.17本)をもとに試算し、小数点以下を切り捨て
*2: 網掛け部分は今回推計として追加した期間(旧ウェルファイド社の推計は1980(S55)年～1993(H5)のみが対象)
*3: 投与が判明した患者数については、厚生労働省調査による2008(H20)年12月12日時点のデータを使用している。

出所) 三菱ウェルファーマ社(旧ウェルファイド社)報告書[n]肝炎発生数等に関する報告(2001(H13)年5月18日)、フィブリノゲン製剤の納入先医療機関に関する調査(厚生労働省、現在も回答を回収中である)を基に作成

② フィブリノゲン製剤の適応となる症例数

ア) 先天性低フィブリノゲン血症

先天性低フィブリノゲン血症の患者数を記載予定

イ) 後天性低フィブリノゲン血症

東京地裁の事実認定では、「昭和40年代における後天性低フィブリノゲン血症の発症頻度は1000分娩ないし2000分娩に1回、1産科施設当たり1年に1回あるかないか」であり、「昭和50年代後半に超音波診断装置が普及するなど医療環境の変化により、その発症数は激減したといわれている。」とされている。

そして、国内の年平均の出生数は、1960年代後半の178万人から、1970年代前半には202万人にまで増加したものの、その後は1970年代後半に177万人、1980年代前半に152万人、1980年代後半には134万人へと減少している。

これらを元に試算すると、1960年代後半～1970年代前半(昭和40年代)における後天性低フィブリノゲン血症の患者数は800人から2000人であり、以降はさらに減少していた

ものと考えられる。

③ 適応外使用の状況

以上のことから、1970年代前半では、適応疾患の患者数の10～20倍程度の患者に対して、フィブリノゲン製剤が使用されていたものと推定される。そして、出生数の減少、および後天性低フィブリノゲン血症の発症率が低下した1980年代に入っても、同製剤の製造本数は増加しており、本来の適応以外に対する同製剤の使用は増加していたものと考えられる。

ii) 厚生省による適応外使用の把握状況と施策の推移

① フィブリノゲン製剤の適応外使用について

フィブリノゲン製剤の適応外使用に関しては、1987(S62)年6月25日の第50回血液用剤再評価調査会にて了承された調査報告書内に、「これらの報告から（研究班注；加熱製剤の再評価時に提出された臨床試験の報告10報を指す）、本来の適応以外に用いられていることがうかがわれ、この点についての指導も必要」との記載が存在している。

そして、翌1988(S63)年6月2日、厚生省薬務安全課長は、ミドリ十字に対し、フィブリノゲンHT・ミドリの添付文書改訂と緊急安全性情報配布の指示にあたり、添付文書冒頭に下記内容を赤字赤枠で追記するよう指示を行った。

非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用にあたっては、適応を十分に考慮すると共に、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと。

また、厚生省の指示に基づきフィブリノゲンHT・ミドリの全納入施設に配付・伝達された緊急安全性情報においても、適応疾患に限った利用を促すべく、下記内容が記述されている。

2. 適応対象の確認について

先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲンが著しく低下している場合に限りて使用すること。本剤の承認された効能・効果は「低フィブリノゲン血症の治療」であり、先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲンが著しく低下している場合にのみその是正を目的として投与される薬剤であります。本剤の使用決定に際しては添付文書の記載にご留意いただき、患者治療上本剤の使用が有益か否かを十分考慮の上、やむを得ぬ場合にのみ予め患者側によく説明し、必要最少限量をご使用いただくようお願いいたします。

② 適応外使用全般について

医薬品の適応外使用に関する薬務行政が関与した取り組みは、1995(H7)年の厚生科学特

別研究「特定疾患調査研究事業に係わる医薬品の適応外使用に関する調査研究」により開始された。その後、調査研究により適応外使用実態の把握が行われ、その成果を受けて様々な施策が実施されてきた。一連の調査研究・施策の流れは下表の通りである。

図表 3-61 厚生労働省が関与した適応外使用に関する調査研究および施策の流れ

年	調査研究、施策	内容
1995	・厚生科学特別研究「特定疾患調査研究事業に係わる医薬品の適応外使用に関する調査研究」 (主任研究者：高野謙二)	難治疾患、稀少疾患における適応外使用の実態とエビデンスに関する調査研究が行われた。
1996	・厚生科学特別研究・政策的研究部門、特定疾患に関する緊急研究班 「特定疾患の医薬品の適応外使用調査研究」 (主任研究者：野崎貞彦)	
1997	・薬務局研究開発振興課「特定疾患の医薬品の適応外使用についての調査」 ・厚生科学研究 オーフアンドラッグ開発研究事業「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」 (主任研究者：津谷喜一郎)	
1998	・財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業(第4分野) 稀少疾患治療等の開発に関する研究 「難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」開始 (主任研究者：津谷喜一郎, ~2000) ・厚生科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」 (主任研究者：大西鐘壽, ~2000)	広い疾患領域にわたる適応外使用の実態とエビデンスに関する調査研究が行われた。小児領域に特化した調査研究も並行して実施された。
1999	・厚生省医薬局審査管理課、健康政策局研究開発振興課通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて(医薬審第104号、通称2課長通知)	文献的情報に基づく効能追加が可能となった。
2001	・厚生労働科学研究補助金 医療技術評価総合研究事業「医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究」 (主任研究者：川合眞一, ~2003)	前研究の継続研究として、各疾患領域別にエビデンス研究が行われた。
2002	・薬事法改正による治験範囲の拡大 ・「大規模治験ネットワーク構想」に基づく「全国治験活性化3ヵ年計画」スタート	医師主導による治験実施が可能となった。
2003	・日本医師会治験促進センター設立	効能追加を目的とした医師主導型治験の計画が開始。
2004	・厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」(医政局長、医薬局長合同の私的懇談会) 発足	適応外使用となる抗がん剤併用療法のリストアップとエビデンス研究が開始された。

出所) 辻香織, 津谷喜一郎. エビデンスから見た適応外使用の妥当性. EBM ジャーナル 2006; 7 (3) : 10

その後の動き、特に1999年の2課長通知の効果について調査して記述予定

iii) 小考（未定稿）

フィブリノゲン製剤は製造承認以降、適応疾患である低フィブリノゲン血症の推定患者数を大幅に上回る人数に投与可能な量が製造されてきた。このことから本来の適応以外の患者に対する投与が普及・常態化していたものと推察される。

医薬品の投与に関しては医師の裁量が認められており、医師が最善の治療を行うために、適応外の患者に対しても医薬品を投与することを薬務行政が禁止するものではない。そのため、フィブリノゲン製剤の適応外使用がなされていたことについて薬務行政の責を問うことはできないであろう。

ただし、適応外使用が普及・常態化しつつある際には、①副作用等の問題がある場合にはその適応外使用を禁止し被害拡大を防ぐため、また②その使用方法が有効な場合には、より広く普及させるためにも、製薬企業に当該疾患も効能・効果に含めたいうえで一部変更承認申請を行わせることが望ましい。

そしてそのためには、製薬企業に対し、適応外使用も含め医薬品の使用状況を確認・収集させるよう指導していくことが必要となる。このような取組は、製薬企業の負担は大きくなるものの、薬害発生時に当該医薬品による被害の範囲を明確にするうえでも有効と考えられ、薬害の再発防止策のひとつとして検討してもよいのではないだろうか。

または、製薬企業が出資して NGO などを設立して、活動の自主性を持たせた上で、上記の機能をも足ることも考えてよいであろう。そのさい、現在、一定の活動をしている、日本医師会治験促進センターとの関係の整理が必要となろう。

5) GMP 査察の実態

i) GMP 制度の変遷

現在、日本では医薬品製造業者に対し GMP (Good Manufacturing Practice) を遵守することが求められている。これは原材料の入庫から、製品の製造・加工、出荷に至るまでのすべての過程で、製品が適切かつ安全に作られ、一定の品質が保証されるように、事業者が遵守する必要のある基準のことである。

GMP は 1962(S87)年にアメリカが「連邦食品・医薬品・化粧品法」内に「薬品の製造規範 (GMP) に関する事項」として制定したのが始まりである。その後、WHO (世界保健機関) がアメリカの GMP を基に WHO-GMP を作成し、1969(S44)年に加盟国に対して医薬品貿易において GMP に基づく証明制度を採用・実施するよう勧告した。

日本はこの勧告を受け、1976(S51)年より「医薬品の製造および品質管理に関する基準」に基づく行政指導を開始し、その後、1980(S55)年に厚生省令として公布、1994(H6)年には省令改正により医薬品製造の必要要件となり、さらに 2005(H17)年には製造販売の承認要件となった。

これら GMP に係る国内制度の変遷は以下の通りである。

図表 3-62 GMP に係る制度の変遷

年	月	概要
1976 (S51)	4月	「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」(通知)を行政指導として実施。
1980 (S55)	9月	薬事法改正(昭和54年10月公布)に伴い、従来行政指導で実施されてきた内容のうち、医薬品製造所における医薬品の試験検査の実施方法、医薬品製造管理者の義務の遂行のための配慮事項等の管理面に係る事項について、製造業者の遵守事項として、「医薬品の製造管理及び品質管理規則」(GMP省令)を定める。また、医薬品製造所の構造設備面に係る事項を、製造業の許可要件である「薬局等構造設備規則」(構造設備規則)に追加。
1994 (H6)	4月	薬事法改正(平成5年4月公布)により、GMP省令への適合を製造業の許可要件とする。 輸入販売業者が遵守すべき輸入管理及び品質管理業務に関わる事項を定めた基準として、「輸入医薬品及び医療用具の品質確保に関する基準」(通知)を実施。
1995 (H7)	4月	薬事法施行令の改正(平成6年12月公布)により、医薬品(生物学的製剤等を除く。)の製造業許可の権限(許可要件であるGMP省令への適合性の調査(GMP調査)の権限を含む。)を厚生大臣から都道府県知事に委任。
1997 (H9)	4月	ワクチンや血液製剤等の生物学的製剤等の管理について、製造業者が遵守すべき上乗せ基準として、「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準」(通知)及び「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」(通知)を実施。
	10月	GMP省令の改正(平成9年9月公布)により、「生物学的製剤等に係る製造管理及び品質管理の基準」(通知)の内容をGMP省令に上乗せ規定として追加。製造業の許可要件とする。
1999 (H11)	4月	「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」(通知)の内容を「薬局等構造設備規則」(省令)に追加(平成11年4月公布)。製造業の許可要件となる。
	8月	輸入販売業の許可要件として「医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則」(GMP1省令)(平成11年6月公布)を定める。
2000 (H12)	4月	地方自治法の改正に伴い都道府県が実施するGMP調査が機関委任事務から法定受託事務になる。
2001 (H13)	1月	地方厚生局の設置により、生物学的製剤等のGMP調査を厚生労働省から地方厚生局に移管。

年	月	概要
2004 (H16)	4月	医薬品医療機器審査センター、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、財団法人医療機器センターの3機関を統合し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構を設置。これに伴い、生物学的製剤等のGMP調査を厚生労働大臣が独立行政法人医薬品医療機器総合機構に委託（地方厚生局より移管）。
2005 (H17)	4月	薬事法の改正（平成14年4月公布）により製造販売承認制度が導入されたことに伴い、製造販売承認前及び承認後5年ごとのGMP調査を承認要件化する。また、外国製造所に対してもGMP省令を適用。GMPⅠ省令を廃止。また、あわせてGMP省令を改正。

ii) 薬害肝炎事件に関連する製造業者へのGMP査察の実態

1975(S50)年以降の旧ミドリ十字及び日本製薬の血液分画製造施設に対するGMP実地調査（以下「GMP調査」という。）¹⁴⁷の実施状況について、厚生労働省（医薬食品局及び地方厚生局（以下「厚生局」という。）、関係都道府県（大阪府、京都府、東京都、千葉県）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）の調査によると、記録により確認できる実施時期、調査実施者¹⁴⁸は以下のとおりである。

図表 3-63 旧ミドリ十字の血液分画製造施設に対する GMP 実地調査の実施状況

① オサダノ工場

	実施時期	実施調査	主たる調査実施者
厚生局設置以前	1994(H6) 9月	品目追加に係るGMP調査	京都府
	1995(H7) 3月	同上	同上
	1998(H10) 2月	製造業許可更新に係るGMP調査	厚生省
		11月	薬事監視としてのGMP調査
	1999(H11) 10月	同上	同上
	2000(H12) 7月	同上	同上
厚生局設置以降	2001(H13) 2月	同上	近畿厚生局
		11月	製造業許可申請に係るGMP調査
	2002(H14) 2月	薬事監視としてのGMP調査、 製造業許可申請に係るGMP調査	同上
		11月	同上
	2003(H15) 9月	品目追加等に係るGMP調査	同上
	2004(H16) 1月	同上	同上
機構設置以降	2004(H16) 9月	同上	医薬品医療機器総合機構
		12月	同上
	2005(H17) 10月	同上	同上
	2006(H18) 7月	薬事監視としてのGMP調査	同上
	2007(H19) 7月	製造業許可更新及び承認一部変更申請に係るGMP調査	同上
	2008(H20) 5月	承認一部変更申請に係るGMP調査	同上
11月		同上	同上

② 淀川工場

	実施時期	実施調査	主たる調査実施者
厚生局設置以前	1976(S51) 9月	薬局等構造設備規則への適合状況のみのGMP調査	厚生省
	1995(H7)末～ 1998(H8)7月	品目追加に係るGMP調査	大阪府
		同上	同上
	1997(H9) 8月	同上	厚生省
	1998(H10) 11月	薬事監視としてのGMP調査	同上
	1999(H11) 10月	同上	同上
	2000(H12) 7月	同上	同上
厚生局設置以降	2001(H13) 5月	品目追加に係るGMP調査	近畿厚生局
		7月	製造業許可申請に係るGMP調査
	2002(H14) 2月	薬事監視としてのGMP調査	同上
		11月	同上
	2003(H15) 10月	同上	同上
機構設置以降	2004(H16) 9月	品目追加に係るGMP調査	医薬品医療機器総合機構

図表 3-64 日本製薬の血液分画製造施設に対する GMP 実地調査の実施状況

(1) 成田工場

	実施時期	実施調査	主たる調査実施者
厚生局設置以前	1996(H8)	1月 薬事監視としてのGMP調査	千葉県
		3月 製造業許可更新に係るGMP調査	同上
		8月 品目追加に係るGMP調査	同上
	1997(H9)	12月 薬事監視としてのGMP調査	厚生省
	1998(H10)	9月 同上	同上
	1999(H11)	11月 同上	同上
	2000(H12)	10月 同上	同上
厚生局設置以降	2001(H13)	2月 製造業許可更新及び品目追加に係るGMP調査	関東信越厚生局
		12月 薬事監視としてのGMP調査	同上
	2003(H15)	11月 同上	同上
機構設置以降	2004(H16)	10月 同上	医薬品医療機器総合機構
	2005(H17)	7月 製造業許可更新に係るGMP調査	同上
	2006(H18)	4月 品目追加に係るGMP調査	同上
	2008(H20)	6月 薬事監視としてのGMP調査	同上

(2) 大阪工場

	実施時期	実施調査	主たる調査実施者
厚生局設置以前	2000(H12)	7月 薬事監視としてのGMP調査	厚生省
機構設置以降	2005(H17)	8月 同上	医薬品医療機器総合機構

iii) 小考

(4) 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) 血友病患者のC型肝炎感染状況の把握とその分析

i) 厚生省による状況把握実態

血友病患者のC型肝炎感染状況については、1989(H1)年の「平成元年度 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書」(主任研究者 山田兼雄)、および 1990(H2)年の「平成2年度 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書」(同上)において厚生省に対し報告されている。

各報告書に記載されている血友病患者のC型肝炎感染状況は以下の通りである。

図表 3-65 平成元年度 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書の概要

症例	C型肝炎感染状況
血友病 A : 137 例 血友病 B : 20 例 フォンウイレブランド病 : 15 例 第Ⅷ因子欠乏症 : 1 例 計 209 例	149 例 (71.3%) が抗 HCV 抗体陽性
加熱処理またはその他のウイルス不活性化処理製剤のみを用いて、それ以前のウイルス不活性化未処理製剤を用いていないバージンケース 血友病 A : 14 例 血友病 B : 1 例 計 15 例	血友病 A の 4 例(28.6%)が抗 HCV 抗体陽性 (詳細) ・血友病 A の治療製剤であるモノクローナル抗体/Triton x-100 処理のヘモフィルならびに液状加熱処理のヘマーテ P 単独使用例では、抗 HCV 抗体陽性例は見られない。 ・血友病 B の治療製剤である PPSB HT、クリスマシン HT 使用例でも抗 HCV 抗体陽性は見られない。

図表 3-66 平成2年度 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書の概要

症例	C型肝炎感染状況
1985(S60)~1989(H1)年の HIV 感染症例 ・ CDC 分類Ⅳ群 : AIDS 3 例 ・ 同Ⅲ群 : ARC 1 例 ・ 同Ⅱ群 : キャリア 4 例 計 8 例	8 例(100.0%)が C型肝炎抗体陽性
同時期に輸血を頻回に受けた下記症例 ・ 再生不良性貧血 3 例 ・ 急性白血病 6 例 ・ 突発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 1 例 ・ OKT4 欠損症 1 例 計 11 例	36~64%が C型肝炎抗体陽性 ・ 再生不良性貧血 : 陰性 1、陽性 1、seroconversion 1 ・ 急性白血病 : 陰性 2、陽性 2、seroconversion 2 ・ ITP : 陽性 1 ・ OKT4 欠損症 : 陰性 1

これにより、厚生省は、遅くとも 1989(H1)年には、血友病患者の C型肝炎感染状況を把握していたものと考えられる。

ii) 厚生省の対応

「平成2年度 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書」は、上述の検査結果に基づき、「血液製剤のすべてに C 型肝炎に対するスクリーニングを行うことが必須である」としていた。

厚生省は、1993(H5)年の生物学的製剤基準の改正にあたり、血液製剤総則に HBs 抗原、抗 HIV 抗体又は抗 HCV 抗体が陽性の血液は、血液製剤の原料として用いてはならないことを追加しており、血液製剤すべてに C 型肝炎に対するスクリーニングを行わせる対策は行っていた。

ただし、血友病患者の C 型肝炎感染に関する個別の対策は行っていない。

iii) 小考

2) 非加熱クリスマシンによるエイズ感染判明後の対応

i) 厚生省による状況把握実態

エイズに関する知見の進展、および厚生省による実態把握状況については、東京薬害 HIV 訴訟における裁判所の「和解勧告に当たっての所見」において、以下のとおり記されている。

「1982(昭和 57)年 7 月頃以降、米国において、他に基礎的疾患が無く、麻薬常用等の既往もない血友病 A 患者に後にエイズと呼ばれる臨床症状を示す省令が発生していることが公衆衛生局 (PHS)、国立防疫センター (CDC) 等の米国政府機関の調査によって明らかになり、その報告省令数が次第に増加するとともに、その原因が血液又は血液製剤を介して伝播されるウイルスである可能性がかなり高いと判断され、しかも、報告された症例数自体は比較的少ないものの、潜伏期間が長いこととの関係で、多数の潜在的患者がいるものと推測される一方、エイズが致死率の異常に高い疾病であることが明らかになっており、1983 (昭和 58) 年初頭以降、ハイリスクドナーの排除等エイズから血友病患者を守るための方策に関する勧告が米国政府機関から相次いで出されるに至っていたのである。そして、厚生省の当時の主管課である生物製剤課の課長は、1983 (昭和 58) 年初め頃からエイズと血友病に関する情報の収集に努めており、米国における右のような事情を知っていたと認められる。また、同年 6 月、7 月には、エイズの疑いがある供血者から採取された血漿を原料とする製剤につきバクスター社によって自主回収の措置が採られた事実が同社からの報告によって判明しており、同課長は、右の頃には、エイズの原因が血液または血液製剤を介して伝播されるウイルスであるとの疑いを強めていたし、厚生省に設置されたエイズの