

(5) 検証 4 のまとめ

1) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

フィブリノゲンを始めとする血液製剤のウイルス感染に対する開発、製造における問題点は、1) 原材料、2) 製剤の手技とロットの大きさ、3) ウイルス不活化処理とウイルスの混入量とウイルスの遺伝子情報、などである。

本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤は、1962 (S37) 年の承認申請書によると売血の「健康人の血漿を 500L 乃至 1,000L のプールに混入」したものを原料として分画されると記載されている。当時は一回につき 200mL を採血していたことと、血漿は全血の 53%程度であることを考慮すると、1 ロットは 4,500 人～9,000 人分程度をプールして分画していたことになり、貧民街における売血が日常的に行われていたことを考えると、このロットの大きさは原料プールが感染していることを前提にしなければならない。このことは当時のミドリ十字社の内藤良一会長も認めている。さらに、本研究班から田辺三菱製薬に行った質問に対して、「製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となります。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いられた血漿の種類（輸入血又は国内血）などによって変動し、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられます（1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL とし換算した人数）」と回答しており、プールサイズの大きさが肝炎発症の危険性を極めて高いものにしたと推察される。

また、原料の血漿として、1993 (H5) 年 9 月からは国内献血のみを原料として用いているが、それ以前は主として米国から輸入した売血と一部国内売血を用いていたことが製薬企業からの回答でも明らかになっている。輸入血は、ミドリ十字社の子会社である米国アルファ社などが米国貧民街などの採血所で集めたものや、貧民街で他の採血業者が採血したものを購入したものが混合されていると結論できる。当時、売血を行う人たちの感染の状況を鑑みると、殆ど全てのロットの原料血漿に肝炎ウイルス (B 型または C 型ウイルス) が混入していたことは間違いない。また、申請よりはるかに大きなロットを作製する事が常態化していたことが明らかになったが、このことは、当時のミドリ十字社が肝炎の感染に殆ど配慮をしていなかったことを明確に示している。同様に、第Ⅸ因子製剤でもプールした売血由来の血漿を原料にしていたため、フィブリノゲン製剤と同じ状況であったと推測される。

このような原材料の状況から、発売当初からミドリ十字社は血清肝炎の生じる危険があることを認識しており、日本ブラッド・バンクの専務取締役で、後にミドリ十字社の会長になった内藤良一は、血漿分画法を第二次世界大戦直前に米国で学んでいるが、1963 (S38) 年に日本産科婦人科学会雑誌 15 巻 11 号に「乾燥人血漿について私のお詫び」を載せ、乾燥血漿製剤に関して紫外線照射は血漿の肝炎ウイルスを不活化するには 1958 年に Strumia から「殆ど無効」と判決が下されるに至ったことを述べている。また、同文書で「私の罪業と申しますのは、実は私は陸軍軍医学校教官で、戦争直前米国フィラデルフィアにおいて凍結真空乾燥の技術を学んだことが契機となって、この日本における乾燥血漿の製造を開発したことであり、その結果多くの患者さんをこの乾燥血漿によって肝炎に罹らせたことであります。」と述べ、併せて乾燥人血漿による肝炎発生率は英国で 4.5%～11.9%と報告されている、と述べている。それにもかかわらず、ミドリ十字社の前身である日本ブラッドバンク社は 1964 (S39)年に紫外線照射で「不活化」することを条件にフィブリノゲン・BBank の承認を得て発売している。添付文書にも発売当初から「完全不活化を信頼することが出来ない」と記載している。

このように血液製剤による肝炎発症を自らの罪業といいながら、内藤良一雑文集「老 SL の騒音」には、1974 (S49) 年の「創立 24 周年を迎えて」で「輸血の普及（それは当社が最大の貢献をした）に伴って増加した輸血後肝炎が商業輸血銀行の専売のように、すりかえて攻撃され、職業供血者の貧血の問題等々で某商業新聞の執拗なプレスキャンペーンには抗する術もなく、それが昭和 39 年の、保存血液の採血供給は日赤の献血でやるという閣議決定を導いて、我々民営血液銀行は後退のやむなきに至りました。・・・法律よりも幅を利かす行政指導が強く、許認可権が握られているお役所からの要請に対して、当時生まれたばかりの血漿分画製剤の維持を交換条件的な約束事として従わざるを得ませんでした。」と記載している。これらの記載からも、ミドリ十字社の首脳には肝炎発症に関する責任の認識は希薄であったと言わざるを得ない。

感染の可能性を取り除くことは製薬企業の義務であり、その為のウイルス不活化処理の試みが行われてはいるものの、ミドリ十字社などの認識は甘く、企業が独自に不活化の検討を真剣に行った形跡は見当たらない。ようやく、2002 (H14) 年 7 月に厚生労働大臣が発出したフィブリノゲン製剤についての報告命令「ウイルス不活化効果の再検証」に対応して、3 回の報告を遅延したあと 2003 (H15) 年 7 月に報告書を提出している。報告書では、いくつかのウイルスを用いて不活化手法の効果を比較しているが、不活化効果はウイルスによって大きく異なる。HCV と構造が近く HCV のモデルウイルスである BVD と SIN ウイルスの不活化効果を比較してみると、いずれも UV 照射では全く効果がない。UV 照射と界面活性剤である β プロピオラクトン (BPL) 処理を加えると、SIN ウイルスに対しては感染率を 100 万分の 1 にまで減少するものの、BVD ウイルスに対しては 1/160 に減少させるにとどまるデータを示している。このことは、ウイルス分類、膜の有無、粒子径などが類似しているウイルスでも、不活化効果は異なっていることを意味している。なお、現在行われている乾燥加熱と有機溶媒/界面活性剤処理の併用では感染率は 2 万分の 1 以下には低下しているが、これでもまだ完全な不活化ができていないとは言えない。HCV に対する完全な不活化方法については現在も確立していない。原料を献血由来の血漿にすることと相まって感染の確率を低く抑えているのが現実である。

名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学分野の田中靖人准教授らは、僅かに医療機関に保存されていた非加熱製剤と加熱製剤の各 2 ロットから HCV RNA を抽出し、それらの塩基配列を解析しているが、HCV の存在と存在量を測定し、さらには、地域によってウイルスの RNA 配列に違いがあることを根拠に、人種差の観点から含まれるウイルスの由来を考察している。その結果、1986 (S61) 年～1987 (S62) 年に製造されたフィブリノゲン製剤 4 ロット全てに、十分に感染が可能な HCV の存在が確認され、加熱製剤 2 ロット全部にウイルスが確認された。また、いずれのロットのフィブリノゲン製剤中にも複数のクローンが存在することが確認されており、同一ロットに複数のヒト由来の HCV が混入していたことを示している。

このような原料の危険性に対する当時のミドリ十字の認識の欠如あるいは意図的無視については、1977 (S52) 年 12 月に米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の製造承認が取り消されたことが記述されている 1978 (S53) 年 1 月 6 日付の Federal Register や、1979 (S54) 年 4 月に権威ある臨床医学雑誌である JAMA (the *Journal of the American Medical Association*) で売血やプール血漿の危険性を指摘した Ness & Perkins の論文に対するミドリ十字社の対応をみただけで十分把握できる。ミドリ十字社は JAMA の論文は無視し、Federal Register は直ちに入手して、情報収集担当者がその内容を社内に報告し、関係者で回覧したが、会社は全く対応をとらなかった。ウイルス感染の危険性に対して血液製剤製造会社の感受性、責任感があまりに低かったと言わざるを得ない。

2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について

フィブリノゲン製剤と同様に、血液製剤である第Ⅸ因子複合体製剤のウイルス感染に対する開発・製造段階の問題点は、1) 原材料、2) 製剤の手技とロットの大きさ、3) ウイルス不活化処理などである。

本薬害肝炎事件を引き起こした第Ⅸ因子複合体製剤は、大きく分けて以下の3種類を上げることができる。すなわち、ミドリ十字社が1972 (S47) 年から輸入販売を行っていた米国カッター社の「コーナイン」、ミドリ十字社がコーナインと同一の製剤を自社で製造・販売することとなった「クリスマシン」(製造承認取得：1976 (S51) 年)、そして日本製薬が1972 (S47) 年に製造承認を取得した「PPSB-ニチャク」である。このうち、特にクリスマシンとPPSB-ニチャクでは、ともに国内有償採血由来の血漿を原血漿としている。クリスマシンでは、1980 (S55) 年以降、アルファ社から輸入した国外有償採血由来の血漿も原血漿として利用している。このよに、クリスマシンの原料は、同じくミドリ十字社が販売していたフィブリノゲン製剤と同様であり、それが内包する肝炎発症の危険性の高さも等しくあったと言える。PPSB-ニチャクに関しても国内の有償採血由来の血漿を用いており、第Ⅸ因子複合体製剤の原料に問題があった点は明らかである。

一方、製造工程における原料血漿のプールサイズは、クリスマシン、PPSB-ニチャクともに50人以上の血漿を原料血漿としていた。特にPPSB-ニチャクに関しては、1971 (S46) 年8月6日に提出した製造承認申請書で3人分以下の血漿を合わせて原血漿とすることになっていたにもかかわらず、製造承認後の1973 (S48) 年8月29日には原血漿を50人以上とすることを願い出る医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出している。当初の3人分以下という規定は、日本製薬内での規格設定に関する議論の中で「原料血漿の混合を最小限に止めることによって本剤の投与による血清肝炎罹患のおそれを防止することに努めたものである。この処置は、血清肝炎ウイルスを保持する供血者の完全な検査法が確立するまでとする。」という結論から設定されたものであった。この背景を鑑みても、HCVの感染危険性が排除しきれていない中でプールサイズを拡大したことは、肝炎発症の危険性を押し上げた原因の一つであったと考えられる。

原料の問題点、ならびにプールサイズの問題点から、製剤の製造工程でウイルス不活化処理を行うことは極めて重要である。しかし第Ⅸ因子複合体製剤に関しては、クリスマシンもPPSB-ニチャクも、製造承認からしばらくは不活化処理を実施しなかった。たとえばミドリ十字社は、クリスマシンの製造工程における不活化処理として、BPL添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討したものの、第Ⅸ因子が大きく失活することが判明して、結局不活化処理の導入を断念している。その後、クリスマシンでは1985 (S60) 年12月からアルファ社の乾燥加熱処理製剤(クリスマシン-HT)で、またPPSB-ニチャクでは1986 (S61) 年11月の乾燥加熱処理製剤(PPSB-HTニチャク)の製造承認で、加熱処理が導入されている。しかしこれは当時騒がれていたAIDSウイルスに対する感染防止に対応したものであり、肝炎ウイルス感染の危険性は依然として高かったと考えられる。

3) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について

市販後における企業の動向と問題点は、「医療機関への販売方法に関する問題点」「危険性情報等の収集に関する問題点」「危険性情報等の提供に関する問題点」の3つに分けることができる。

当時の医療機関への販売の問題点としては、第一に、一部の医薬情報担当者(プロパー)が承認外

事項であったフィブリン糊の使用法が記載された小冊子を活用して医療機関へ営業活動を行っていた点を挙げることができる。意思から求められた為としているが、このような不適切な利用法を奨励する営業ツールを用いていたことは責められるべきであろう。

また、2001（H13）年8月28日の医薬発939号にて「虚偽の記載をした」と判断された¹²⁸フィブリノゲン製剤のパフレットを用いて、営業販売活動を行っていたことも問題である。パフレットの「特長」という項目には「紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮」という表現があるが、前述のように会社も認識している虚偽であり、当該製剤の安全性を過度に強調するために利用されている。フィブリノゲン製剤の販売に対して、ミドリ十字が組織的且つ積極的な販売戦略をとっていたかどうかは検証できないが、医療機関への危険性情報の適切な提供がされていなかった当時の販売姿勢の責任は問われなければならない。

市販後の危険性情報等の収集は、医薬品の安全性確保の為に極めて重要である。ミドリ十字社の特に国内における感染情報の収集については、重大な問題があったと判断した。副作用得情報の収集はフィブリノゲン製剤のパッケージに同封されたアンケート調査用紙を自発的に意思が投函してくれることに大きく依存していた。当初に2症例戻ってきただけで、使用患者数当りの肝炎発症率は使う患者が増えるとともに低下していくことになり、いかにも安全性が極めて高いという不正確な情報を添付文書に記載している。また、医薬情報担当者から集められた症例報告もメモ的なものから記載は様々であり、患者状況を把握するには不十分であった。自発報告からは当然正確な情報の収集は難しく、肝炎発症被害の実態を完全に把握できたとは言えず、厚労省への報告の遅れ、医療機関へのフィードバックの遅れにつながり、企業の情報収集手段として極めて不適切であった。

加えて、1988（S63）年の3月まで一元的に感染情報を収集・管理する部門を設けなかった点も、企業としての対応を遅くした要因である。当時は営業・開発・研究の各部門に情報収集を行う部署を設置し、情報を収集・管理しており、副作用情報や国内外の最新知見が一元的に収集・管理されず、十分な安全管理の対策がとれなかったと考えられる。たとえばFDAでフィブリノゲン製剤の承認が取り消された1977（S52）年頃には、ミドリ十字社にフィブリノゲン製剤による肝炎発症の報告が入っていたにもかかわらず、それらの情報を総合的に判断した対応をとることはなかった。また、1987（S62）年頃の集団肝炎発症については、1986（S61）年9月に静岡支店から報告された感染情報が、クレーム等が記載される「顧客の声」で上がってきたため、副作用情報を収集・管理する医薬安全室に直接届けられなかったことが判明しており、薬害被害の発生・拡大に影響を与えた。

また、取得した危険性情報等の提供においても、企業の対応における幾つかの問題点が指摘される。特に添付文書における情報提供では、長い間いかにも肝炎の発症が少ないように過度に強調されていた。フィブリノゲン製剤の添付文書の変遷から、フィブリノゲンによる薬害肝炎の発生について、自社のフィブリノゲン製剤の安全性が過度に強調されている点や、危険性に関する情報の提供が不十分であること、適応限定に関する情報の提供が十分でなかったと言わざるを得ない。製薬企業は、自らが供給する医薬品の安全性について責任をもち、危険性情報や使用方法について、医療現場へ適切に情報を提供し、その安全管理について最大限の努力をすることが求められる。添付文書は医薬品に関する基本情報を医療機関や医療人に提供する唯一公的な文書である。今回の教訓を踏まえて添付文書の在り方についても再検討すべきである。

¹²⁸医薬発第939号 2001（H13）年8月28日（東京甲B108）

(6) 提言

本検証から明らかにされた薬害肝炎発生における血液製剤製造会社の責任を鑑みると、まず企業の姿勢が問われなければならない。肝炎ウイルスに感染する危険性を承知しながら、売血を使い続け、あまつさえ血漿プールサイズを拡大して危険性を増大させた。さらにこのような危険性を十分に承知していながら、ウイルス不活化の検討を必死に行おうとせず、危険性の情報を医療側に適切に伝達せずに、使用の責任を医療側に委ねている。肝炎ウイルスの専門家ではない産科医に対する情報提供をみるだけでも明らかであり、薬害被害の拡大に多大なる影響を与えている。

薬害肝炎事件における企業の姿勢を改めて問うことは、薬害再発防止という観点から極めて重要であると考え、製薬企業としてあるべき姿を追求していかなければならない。

このように、企業の意識の向上を問う一方で、製薬企業との関連において薬害再発防止のための医薬品行政の見直しに以下のように提言する。

提言 1：添付文書をより公的な文書に位置づける

現在の添付文書は、承認申請した企業で原案をつくり、新薬の承認審査の段階で医薬品・医療機器総合機構ならびに厚労省審査管理課で内容をチェックし、さらに、薬事食品審議会医薬品分科会の新薬を審査する部会で審議をおこなっており、これまでも準公文書扱いである。しかしながら、市販後は厚労省の主管部署は安全対策課に移行する。市販後に起こる副作用や感染などへの対処は安全対策課の主管事項になり、添付文書の変更及び表現などの指導監督は安全対策課が行うが、責任の所在はあくまで企業にある。一方、米国では添付文書は公文書であり、FDA が一字一句まで手をいれており、監督官庁である FDA が文書全体に責任を負っている。

フィブリノゲンによる薬害肝炎の発症を医療機関が早期に防止し得なかった要因の一つは、添付文書の記載内容とそれに伴う情報伝達であった。企業は自分に都合の良い表現にし、厚労省は人員不足と相まって、内容の精査を行って変更を求めなかったと言わざるを得ない。今後、分子標的薬や生物学的製剤が多数承認されることが予想され、それらの特性から感染や発がん、あるいは重篤な副作用が発生する危険は増加すると予想せざるをえず、それらによる薬害の防止は緊急の課題であり、添付文書による対策が必要であると考えられる。

そこで、添付文書を今以上に公的な文書として位置づけて、厚労省が企業とともに責任を持つことを明確にすることが必要であると判断した。添付文書は、当該医薬品の基本情報をはじめ最新の知見を医療現場に情報伝達する重要なものであり、医薬品の適正使用の基本となる文章である。定期的（例えば年1回）な見直し原案を企業が作成し、最新の客観的知見を反映するよう義務づけ、その内容及び表現については厚生労働省（または総合機構）が監査を行うなど、厚労省も責任を共有し、添付文書は国の承認事項として公文書扱いとする。

ただし、承認されている医薬品数は 12,000 品目を超え、医薬品数でも 1500 種を超える。特に、承認審査から市販後まで一貫した添付文書の取り扱いが必要であり、添付文書を公文書として作成して迅速に最新の情報（特に危険英情報）を加えていくためには、製薬企業との協議も含めて多くの人員が必要である。そのため、公文書として位置づけると同時に、それを実現する体制として十分な人員を確保することを求める。

提言 2：医薬品安全管理者の積極的活用による医薬品の適正使用の推進

本薬害肝炎事件では、当該医薬品の危険性情報について最小限の情報提供しかなかったために、医療現場で感染リスクを十分に認識することができなかった。特に肝臓を専門とする診療科と産婦人科のような使用量の多い診療科における感染に対する情報量に隔たりがあった。

すべての病院に医薬品安全管理責任者をおくことが義務づけられているが、研修会が開催されるなどしているものの、まだ院内における位置づけと医薬品安全管理者に対する医療従事者の意識が定着していない。そこで、医薬品安全管理責任者に権限を付与することにより、医療機関における医薬品安全の責任者として明確に位置づけ、医薬品の安全性確保を推進する。