

当該係長において、「本件は過去のもの」との認識を持った理由をご教示下さい。

F チームの調査については、平成 14 年 8 月 29 日に既に調査報告書が公表されており、報告書関係資料について業務上使用する機会がなかったからです。

質問－64

当該係長と前任者が、「フィブリノゲン由来の肝炎感染に関する患者氏名を含むファイルである」という引継ぎをするような体制は整っていなかったのでしょうか。体制が整っていなかったのであれば、その理由をご教示下さい。

F チームの調査に係る資料が綴られたファイルについて、平成 14 年調査報告書の公表時の監視指導・麻薬対策課係長が、平成 14 年 8 月 29 日に既に当該調査の報告書が公表されていたとして、後任者（当該「前任者」）にその場所と存在についてのみ引継ぎを行ったことから、当該「前任者」から「当該係長」に対しても資料の具体的中身についての引継ぎがなされなかったと考えられます。

質問－65

2004(H16)年 7 月頃、地下倉庫に移したきっかけと目的をご教示下さい。

平成 16 年 7 月頃に行われた人事異動をきっかけに、新たなファイルの保管場所を確保するためです。

(7) マスキング無し資料公開の経緯について

質問－66

B 職員が、自分の執務室内の棚を探した後、地下倉庫の自分の所属する部署の文書が保管されている棚を探しに行き、そこでも発見できなかったとき、さらにその周辺の棚まで探した理由をご教示下さい。

B 職員がマスキング無しの資料を探した理由は質問－76 回答のとおりですが、その際、自分の執務室内及び地下倉庫の自分の所属する部署の文書が保管されている棚から見つからなかったからです。

質問－67

B 職員は、マスキングなし原本を発見後、発見現場から直ちに監視指導・麻薬対策課に電話連絡し、2007(H19)年 10 月 19 日午後、発見の連絡を受けた A 職員が同課職員とともに、地下倉庫へ行き、資料の中身を確認しています(平成 19 年 11 月 30 日付フィブリノゲン資料問題及びその背景に関する調査プロジェクトチーム報告より)。
A 職員が、B 職員に対し、直ちに、当該マスキング無しの資料を地下倉庫から監視指導・麻薬対策課に持ってあがるように指示しなかった理由をご教示下さい。

A 職員の所属する監視指導・麻薬対策課において、当該マスクング無しの資料が必要とはなっていないからです。

質問－68

2007(H19)年 10 月 17 日に、国会議員から厚生労働省に対して提出要求された資料とは具体的に何かをご教示下さい。

「症例一覧表」等の公表時の省内稟議書です。

質問－69

2007(H19)年 10 月 19 日に、フィブリノゲン関係の大臣への説明が行われていますが、大臣の説明要求事項をご教示下さい。

民主党 B 型・C 型肝炎総合対策推進本部からの面会申入れに関する事項です。

質問－70

上記国会議員からの提出要求に基づいて、地下 3 階倉庫で探していた職員(以下 X 職員とする)の所属部署をご教示下さい。

監視指導・麻薬対策課です。

質問－71

X 職員が厚生労働省地下 3 階倉庫で、「マスクング無し」のファイルを発見したのはいつ(年月日)でしたでしょうか。

平成 19 年 10 月 17 日です。

質問－72

X 職員が監視指導課・麻薬対策課所属の職員(以下 A 職員とする)に対し、厚生労働省地下 3 階倉庫で、「マスクング無し」のファイルを発見した旨を報告した理由をご教示下さい。

X 職員は、厚生労働省地下 3 階倉庫で、国会議員から提出要求された「症例一覧表」等の公表時の省内稟議書を探していましたが、その際、「マスクング無し」の資料が綴じられたファイルを発見したからです。

質問－73

A 職員において、「マスクング無し」のファイルの中身を確認するまでもなく、上記国会議員の資料提出要求とは無関係であると判断できた理由をご教示下さい。

「症例一覧表」等の公表時の省内稟議書が上記国会議員の資料提出要求の対象であったため、求められていないものと判断できたからです。

質問－74

2007(H19)年 10 月 19 日に、大臣へのフィブリノゲン関係の説明に同席した職員（以下 B 職員とする）が、大臣への説明後、（大臣がマスクングした資料しか省内には存在しないという認識のようであったので）、他の同席した職員に対して「原本を確認したのか」と聞いている件（平成 19 年 11 月 30 日付フィブリノゲン資料問題及びその背景に関する調査プロジェクトチーム報告より）について B 職員が原本確認の有無を聞いた職員（以下 C 職員とする）の所属部署をご教示下さい。

B 職員は大臣説明後の移動中に近くにいた職員に聞きましたが、具体的に誰に聞いたのかについては、明確な記憶はありません。

質問－75

B 職員が C 職員に対し、「原本確認の有無」を聞いた理由をご教示下さい。

マスクング無しの資料について明確な記憶があったわけではなかったですが、通常ならマスクング無しの原本もあるのではないかと考えたからです。

質問－76

2007(H19)年 11 月 30 日付フィブリノゲン資料問題及びその背景に関する調査プロジェクトチーム報告によると、「B 職員自身は、実名入りの資料があることについて記憶はなく、マスクング無しの資料についても明確な記憶があったわけではなかったが、通常ならマスクング無しの原本もあるのではないかと考え、まず、自分の執務室内の棚を探した後、地下倉庫の自分の所属する部署の文書が保管されている棚を探しに行った。しかしそこでは見つからなかったため、その周辺の棚を探したところ、同倉庫内の監視指導・麻薬対策課の棚にあるのを発見した。B 職員は直ちにその場から同課に電話をし、A職員にその旨を伝えた。」という事実が判明しています。

「実名入りの資料があることについて記憶はなく、マスクング無しの資料についても明確な記憶があったわけではなかった」B 職員が、「通常ならマスクング無しの原本もあるのではないかと考えるに至った理由をご教示下さい。

平成 19 年 10 月 19 日にフィブリノゲン関係の大臣への説明に同席した際に、大臣がマスクングした資料しか省内には存在しないという認識のようであったので、通常はマスクング済みのものがあればマスクング無しのものも存在するのではないかと考えたからです。

質問－77

A職員が、「念のため同課職員とともに、地下倉庫へ行き、資料の中身を確認した」その目的をご教示下さい。

以前に別の部署で患者名等が誤って記入されたまま提出された書類をみたことがある経験から、気になり、中身の確認をしておこうと考えたからです。

質問－78

A職員が、マスクング無しの資料について報告を上げた、上司の所属部署をご教示下さい。

監視指導・麻薬対策課です。

(8) マスクング無し資料の存在についての認識について

質問－79

マスクング無しの資料原本について、2002(H14)年 8 月 29 日当時、フィブリノゲン製剤の投与によるC型肝炎ウイルス感染に関する事実関係を調査するためのチームのメンバーが閲覧可能な状況にあったことから、少なくとも上記メンバーは、マスクング無しの資料原本の存在について認識していたことになります。そうであるにもかかわらず、局長以外の局内の幹部は認識していなかったということは通常ではあり得ないと考えられますがいかがでしょうか。

あり得るといふことであれば、その理由をご教示下さい。

F チームが調査に専念すべく医薬局長の下に特別に設置されたという経緯があり、また、資料公表時における局幹部への F チームの報告がひととおりの概要で行われていたものであったことから、マスクング無し資料の存在について局長以外の局内の幹部は認識していなかったと考えられます。

質問－80

マスクング無しの資料原本について、H14 年報告書作成時には、監視指導・麻薬対策課係長が保管していたにもかかわらず、完成後、「フィブリノゲン製剤の投与による C 型肝炎ウイルス感染に関する事実関係を調査するためのチームが収集した様々な資料がどのような方針で保存・保管されたのかは明確ではない。」「H14 年報告書に関する資料のうち、マスクング無しの資料を含めた報告命令に関する資料については、チーム(フィブリノゲン製剤の投与による C 型肝炎ウイルス感染に関する事実関係を調査するためのチーム)が解散された中で、監視指導・麻薬対策課において保管することとされ、前述の係長が課内の書棚に保管した。」という簡潔な記述にとどまっております。その間の経緯なり背景事情等について必ずしも明確にされていないと思われまます(平成 19 年 11 月 30 日付フィブリノゲン資料問題及びその背景に関する調査プロジェクトチーム報告)。

再発防止へ向けて、これ以上の調査については必要がないという認識でしょうか。

必要が無いとの回答であれば、その理由をご教示下さい。

必要があるとの回答であれば、どのような調査が必要であると感じでしょうか。

厚生労働大臣の命により、「フィブリノゲン資料問題及びその背景に関する調査プロジェクトチーム」が設置され、同調査チームにおいて、できる限りの調査を行い事実関係を確定した上で、省のこの事案についての対処にどのような問題があったのかを解明し、今後の省の薬事行政に資することを

目的として調査が行われ、その結果に係る報告書が作成されました。これに当たり、同調査チームからは、同報告書が調査の結論でありチームの任務も終了したとされたところです。再発防止に向けて薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究班の作業に最大限協力していくこととしています。

質問－81

その後、資料保存方法のあり方について、省内で何らかの議論がなされたのか、現在どのように改善が図られているのかをご教示下さい。

省の文書管理の方針が策定され、医薬食品局においても文書管理の適正な実施に努めています。

【第Ⅸ因子製剤】

(9) PPSB－ニチャク、コーナインの承認について

質問－82

以上の経過は、血友病 B 以外の疾患に対しても承認を与えたという趣旨ですか。

「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」には、先天性あるいは後天性といった限定は何ら付されていないのであるから、先天性及び後天性の両者を含む血液凝固第Ⅸ因子欠乏症のこととして承認されたと解しています。

質問－83

そこで承認を与えられた疾患とはどのようなものでしょうか。
想定されるものを全てご回答下さい。

(質問－82 回答参照)

質問－84

上記“質問－80”で挙げた疾患を「(後天性)血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」という名で総称することは医学的に正しいのでしょうか(そのような総称・分類が医学的になされているのですか。)。
例えば、ICD等の疾病分類において、“質問－80”で挙げた疾患について「(後天性)血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」とされているのでしょうか。

ICD10の疾病分類によれば、「凝固障害、紫斑病及びその他の出血性病態」の中で「D67 遺伝性第Ⅸ因子欠乏症」があります。同時に、ICDでは、「後天性血液凝固因子欠乏症 (Acquired coagulation factor deficiency)」があり、肝疾患やビタミン K 欠乏による血液凝固因子の欠乏を定義しており、この中には第Ⅸ因子の欠乏も含まれると考えています。

質問－85

血友病 B のみの臨床試験資料により、血友病 B 以外の疾患に対する有用性を認めたのはなぜですか。その医学・薬学的根拠、及び、法的根拠をご教示下さい。

現行の薬事法施行規則第 40 条第 2 項は「…当該申請に係る事項が医学薬学上公知であると認められる場合その他資料の添付を必要としない合理的理由がある場合においては、その資料を添付することを要しない。」と定め、承認申請において、「申請に係る事項が医学薬学上公知であると認められる場合」等の合理的理由がある場合においては資料を添付することを要しない場合があることを認めており、医薬品の有効性が「申請に係る事項」であることは明らかであるから、有効性の判断において、医学的、薬学的知見が公知であると認められる場合には、同規定により、資料を添付することを要しないものであるが、このことは、当時においても当てはまり、血友病以外の疾患の効能・効果も適切であると考えたものと推測されます。

第 IX 因子製剤は、その効果が医学的に明らかな補充療法のメカニズムに基づくものであり、その有効性は明らかであり、西ドイツ、スウェーデンなど 10 か国で承認、販売され、広く臨床の現場で使用されていたことからすれば、第 IX 因子製剤の有効性を認める医学的、薬学的知見の公知性は高く、承認申請当時も臨床試験の資料の添付を要しない場合に当たり得るといえたと考えられます。

質問－86

PPSB－ニチヤク、コーナインの症例について、現在の取扱いをご教示下さい。

現在の効能効果の記載においても、先天性・後天性を区別していません。

承認審査においては、効能効果はどのような記載であれ、国際的なガイドライン等の水準で実施された臨床試験により有効性・安全性が確認された疾患を含む範囲において、承認することが原則です。

臨床試験等を踏まえて、対象疾患について効能効果を認めることが原則ですが、小児や患者数が限られる疾患等の臨床試験が困難な疾患への使用を考慮し、科学的に合理的な理由がある場合は、使用上の注意に「〇〇に対する有効性及び安全性は確立していない」等と記載して、一定の注意を促しつつ使用を可能とすることもあります。

(10) PPSB－ニチヤクの効能追加について**質問－87**

これは、具体的にはどのような疾患を適応とするための効能拡大だったのでしょうか。想定されるものを全てご回答ください。

第 IX 因子欠乏以外に、第 II、VII、X 因子欠乏を伴う疾患としては、例えば、日本製薬からの申請資料にあった肝疾患による出血傾向等、各因子の産生低下等による各因子の欠乏が考えられます。

質問－88

臨床試験論文はわずか3本のみであったようですが、これだけの臨床試験で有用性を認めたのはなぜですか。その医学・薬学的根拠、及び、法的根拠をご教示下さい。

PPSBの効能・効果追加承認時における有効性の確認は、当時の要求を満たす資料に基づいて、医学・薬学第1人者である専門家を委員とした中央薬事審議会において行われたと考えられます。

質問－89

コーナインについては、これに対応する効能拡大はされていません。

PPSB－ニチヤクの効能が拡大されたことによって、同じ血液凝固第Ⅸ因子製剤であるコーナインについての効能も拡大されたのでしょうか、されていないのでしょうか。

コーナインの効能・効果は、「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」であり、効能追加はなされていません。

質問－90

PPSB－ニチヤク、コーナインの効能拡大について、現在の取扱いをご教示下さい。

効能効果を追加する場合には、効能効果を検証するために必要な臨床試験が提出されているかどうかを個別に審査することにより判断しています。臨床試験の数は、数の定めはありませんが、対象疾患や臨床試験の目的や特徴に応じて科学的な評価ができることが求められます。また、効能効果の追加に係る承認審査は、各製品ごとに行われるため、ある製品で効能効果が拡大されたことをもって直ちに、他の同種の製剤も効能効果が拡大されることはありません。

(11) 現在の製剤の適応について**1) PPSB－HT「ニチヤク」****質問－91**

現在承認されている血液凝固第Ⅸ因子製剤、PPSB－HT「ニチヤク」の、1986(S61)年承認時の効能効果は「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」とあります。

具体的にはどのような疾患に対するものと認識されていますか。

(血友病B以外の疾患で対象になる疾患があったのでしょうか?)

(昭和47年承認時の) PPSB-ニチヤクの効能効果である「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」と同じと考えられます。

質問－92

同製剤の現在の効能効果は、「血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。」となっています。

具体的にはどのような疾患に対するものと認識されていますか。

(昭和 47 年承認時の) PPSB-ニチヤクの効能効果である「血液凝固第IX因子欠乏症」と同じと考えられます。

質問－93

上記“質問－88、89”の効能効果の意味は、1971(S46)年承認時の効能効果である「血液凝固第IX因子欠乏症」と同じでしょうか。また、仮に異なる場合、どのような経緯で異なるようになったのでしょうか。

対象となる疾患は異なっていないと考えます。

2) クリスマシン－M

質問－94

現在承認されている血液凝固第IX因子製剤であるクリスマシン－M の効能・効果は、「血液凝固第IX因子欠乏患者の出血傾向を抑制する」となっています。

具体的にはどのような疾患に対するものと認識されていますか。

(昭和 51 年承認時の) クリスマシンの効能効果である「血液凝固第IX因子欠乏症」と同じと考えられます。

質問－95

上記“質問－91”は、1971(S46)年承認時の効能・効果である「血液凝固第IX因子欠乏症」と同じでしょうか。また、仮に異なる場合、どのような経緯で異なるようになったのでしょうか。

対象となる疾患は異なっていないと考えます。

(12) 厚生省の認識について

質問－96

厚生省は、この当時(加熱製剤が承認されるころまで(昭和 52 年ころまで)、血液凝固第IX因子製剤、特にクリスマシンは、血友病 B の治療薬という認識でしたでしょうか。

または、その他の後天性疾患にも適応があると考えられていたのでしょうか。

「血液凝固第IX因子欠乏症」には、先天性あるいは後天性といった限定は何ら付されていないので、血友病 B を含む先天性及び後天性の疾患であったと考えます。

質問－97

また、この当時、医療の現場において、クリスマシンが後天性疾患に対して投与されていた実態があったのでしょうか(適応外使用としてではなく、効能・効果の範囲内として)。

クリスマシン等の製剤毎の実態は把握していません。新生児メレナについて「第Ⅸ因子複合体製剤（プロプレックス、クリスマシン、PPSB など）を 10～20 単位/Kg、静脈内に投与するとよい。」（「今日の小児治療指針第 5 版」（昭和 58 年））と当時の治療指針等にも記載があったこと、乳児ビタミン K 欠乏症の治療に使用した実例があったことから、有効性及び有用性は製造承認後も医療現場で認められていたと考えます。

質問－98

上記「質問－94」について、そのような実態があった場合、厚生省はそれを把握されていたのでしょうか。

当時、厚生省がどのように把握していたかはわかりませんが、コーナインや PPSB の承認申請資料には、第Ⅸ因子複合体製剤が新生児の出血性疾患等に有効である旨の海外の文献等が添付されていたことから、第Ⅸ因子複合体製剤がそのような疾患に使用される可能性は把握していたものと思われま

質問－99

肝疾患による出血と新生児出血等は、血液凝固第Ⅸ因子のみならず、第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子も同時に欠乏します。また、その機序はそれぞれ異なり、医学的にこれらを総称して「(後天性)血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」と呼ぶことはありません(少なくとも、現在の ICD-10 において、そのような疾病分類はありません)が、現在の医薬品の承認実務において、「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」という効能・効果に、これらの後天性疾患が含まれるとして承認することがあるのでしょうか。

その有無に関わらず、根拠とともにお示し下さい。

効能効果が、血液凝固第Ⅸ因子欠乏症であれば、先天性のみならず後天性の欠乏症も含むことを意味します。

承認審査においては、効能効果は、どのような記載であれ、国際的なガイドライン等の水準で実施された臨床試験により有効性・安全性が確認された疾患を含む範囲において、承認することが原則です。

臨床試験等を踏まえて、対象疾患について効能効果を認めることが原則ですが、小児や患者数が限られる疾患等の臨床試験が困難な疾患への使用を考慮し、科学的に合理的な理由がある場合は、使用上の注意に「〇〇に対する有効性及び安全性は確立していない」等と記載して、一定の注意を促しつつ使用を可能とすることもあります。

質問－100

HIV の問題が起こっていたにも関わらず、クリスマシンの使用が続けられましたが、この件に関してはどのような認識をお持ちでしたか。

昭和 60 年 12 月 17 日に「クリスマシン HT」（加熱製剤）が輸入承認されています。

(13) 国内製造に切り換える場合の取扱いについて

質問－101

血液製剤の場合、製造方法が全く同一であるとしても、原材料である血漿等が異なれば、当然感染等の危険性も異なってくると考えられますが、当時、このような点について検討されましたか。

検討されていない場合、承認された根拠をご教示下さい。

クリスマシンとコーナインの同等性については、ミドリ十字が承認申請した製剤（クリスマシン）の製法は、クリスマシンの製造方法と比較すれば明らかなおり、米国等の外国で使用されていた製剤（コーナイン）の製法と同等のものであり、両者の同等性は明らかとの考え方で承認されました。

質問－102

上記“質問－98”の点に関連して、現在における取扱いをご教示下さい。

現在は、国際的なガイドライン等に基づき、生物学的製剤については、製品ごと（製造所毎）に個々に品質に関するデータやウイルス安全性等を評価し、製法変更であっても臨床試験を求めることもあります。GMP において、製造所毎に製造工程のバリデーション、製造工程の妥当性等を評価します。

ii) A医院からの手紙

20-2

Date

厚生省事務局 安全課
医薬品副作用情報室 三沢 様

早速、書類をお送りいただきまして、ありがとうございます。
遅くなりましたが、医薬品副作用報告書をお送り致します。

昭和61年9月以降、アイブリーゲンを投与した8例の全例が
肝炎に罹患しました。2例目が発症した時点で、アイブリーゲンの
発症原因とみえ、ミドリ十字に対し、肝炎発症の報告を致しました。
アイブリーゲン投与の3例目の患者からは、1ヶ月検診時に、向流検査として
GOT、GPTの高位を認め、以後、徐々に肝炎発症に。7例目までは
全員、[redacted] 病院へ紹介入院しました。

[redacted] 病院、内科部長、[redacted] 医師によると、"Non-A, Non-B
肝炎の、院内感染の疑いあり" とのこと(昭和61年12月)、
本院で、昭和61年9月1日～12月20日迄に出生した産婦130人に
"肝炎の検査に来院されたか(検査科指示)" とのハガキを出し
41名受診。12月21日以降、出生の産婦が、1ヶ月検診に来院した
全例、及び本院の全職員の向流検査：GOT、GPT、ZTTは、
異常値の人は、1例ありませんでした。
以上のことから、肝炎の感染源は、アイブリーゲン、または、向流と
思われます。

患者及びご家族からは、医療事故であるとの苦情もあり、
それに対し、ミドリ十字は、"輸血をしてることはあり、また、アイブリー
ゲンは、肝炎の危険性にはあり得ると、使用説明書にも書いてあり、
お氣を毒には、たまたま、肝炎が感染しただけ" との見解があります。
その後、本年2月2日投与したアイブリーゲンは、ミドリ十字が、
"安全であるが、おグロブリンも併用し欲しい" とのこと、
止血のため、追加投与使用したため、やはり肝炎を患い、患者は、
現在、[redacted] 病院に入院中があります。

命線に際し、止血には常に細心の注意を払っておりながら、
 当地域は、輸血の入手が困難なところから、赤血球濃厚液と
 輸血した患者の事例とを比較し、前者は、2時間以上要して
 送られて来たもの。一刻も早く止血させるために、フィブリノーゲン
 使用したものである。

血流凝固剤の両方以上、肝炎の発症は、ある程度覚悟しており
 ます。8例中、本人が発症、BPS 発症率100%は、高率と
 考え、また、他の医療機関に於いて、多発するものと思われるもの
 医薬品副作用と見做す。ここに届出致します。

APR. 15 1987

[Redacted]

医師 [Redacted]

追記

使用したフィブリノーゲンのLOT番号は、別紙の
 [Redacted] 因事からの納入明細書表に載せてあります。当院では、
 常時、冷蔵庫に、フィブリノーゲン10本を、ストックしてあります。
 使用準備は、ほぼ1日以内の間に、黄色のペンシリンに換わります。
 肝炎発症の恐れ、見られます。

本院開業以来、10年間、昨年9月迄の間は、肝炎発症の連絡の
 入ったことは、1例のみです。フィブリノーゲンの使用に、おとがら、記憶にあり
 ません。

5/12に、本院の
 昭和60年、生年数、497名

フィブリノーゲン使用総量	96g
保存血	99単位
赤血球濃厚液	11単位
* 肝炎の報告	なし

昭和61年産 生年数、463名

9月1日：肝炎発生までの以前の

フィブリノーゲン使用量	65g
保存血	49単位
赤血球濃厚液	18単位
* 肝炎の報告	なし

肝炎発生後
 フィブリノーゲン使用量 40g (全例肝炎発)

ワイリール納入明細

月	日	数	ロット番号	
6	21	5	6761A (1本)	6761B (4本)
	23	5	6761B	
7	26	5	6762B	
8	21	5	6762B	ワイリール 使用日
	25	5	6764A	↓
	29	5	6764A	
				異常なし → 8月31日 (5本)
9	1	5	6766A	異常なし No.1 9月17日 (5本)
	18	5	6760A	
	19	5	6766A (3本)	6767A (2本)
				No.2 9月25日 (5本)
10	3	5	6764A (4本)	6767A (1本)
	24	10	6768B (7本)	6769B (3本)
				No.3 10月2日 (5本)
				No.4 10月24日 (10本)
				No.5 11月15日 (5本)
11	15	5	6769B (1本)	道品 → 6772Aに交換 (10本)
				No.6 12月13日 (5本)
12	15	5	6769B (4本)	
	18	5	6771B (1本)	6769B (4本)
				No.7 12月16日 (5本)
				No.8 2月2日 (5本) ←
			現在 6772A が 4本 在庫	
			6764Aは 8月31日に使用済みを見直し 安全?	
			9月18日 納入の 6760A と 10月3日 納入の 6764Aは	

商社株式会社
他の LOT 番号と併用しては可能か大司。

第4章 薬害肝炎の発生・拡大に対する血液製剤製造会社の責任

(1) 企業担当者に対するインタビュー調査

分担研究者：坂田 和江（薬害肝炎九州訴訟原告）

堀内 龍也（日本病院薬剤師会 会長）

1) 平成 21 年度の検証方針

今年度、研究班では、昨年度の文献及び企業への質問による調査だけでは明らかにしきれなかった項目について、企業および当時の関係者へのインタビューを実施し、その詳細を検証した。インタビューは「1987(S62)年の青森集団感染事件での企業の対応と問題点」および「第Ⅸ因子複合体製剤に関する企業の問題点」の2つの項目を中心に行われた。

以下、それぞれの項目について、今年度の検証結果を示す。

2) 1987(S62)年の青森集団感染事件での企業の対応と問題点

i) 昨年度の検証結果の確認

既存の文献資料等から明らかになった、青森で発生したフィブリノゲンによる集団感染に対する当時の旧ミドリ十字社の対応は、以下の通りである⁴¹。

図表 4-1 集団肝炎発症に関連した旧ミドリ十字社の動き

年月日	事象
1986(S61)年 9月22日	静岡県 C 医院で3例にフィブリノゲンを使用し、3例に血清肝炎が発生したことが「顧客の声」にて報告される。
1986(S61)年 (秋頃)	青森県 A 医院より医薬品卸のセールスに「フィブリノゲンで肝炎らしきものあり、旧ミドリ十字社に文献を持参させよ」との連絡あり。 旧ミドリ十字社が文献、「使用上の注意」等を A 医院に持参。その後、年内 2～3 回医院訪問するも、医師と面会ができなかったこともあり、特段の指示・要望等は出ず。
1986(S61)年 11月17日	広島県 B 総合病院で 9～10 月にかけて、2 例にフィブリノゲン使用。2 例とも肝炎になった旨、「顧客の声」で報告される（11月21日、営業本部・営業推進部が受け付け）。
1987(S62)年 1月8日	青森県 A 医院より旧ミドリ十字社に調査依頼あり。
1987(S62)年 1月9日	旧ミドリ十字社担当者が患者確認のため青森県 A 医院を訪問。
1987(S62)年 1月13日	旧ミドリ十字社担当者が青森県 A 医院を再度訪問。内容の把握と、文献・能書等による学術的説明を実施。
1987(S62)年 1月20日	青森県 A 医院分の「副作用報告」を医薬安全室が受け付け→社内回覧。
1987(S62)年 2月13日	1986(S61)年より 2 例の肝炎発生が起こった件で、青森県 D 市立病院を旧ミドリ十字社担当者が訪問。
1987(S62)年 2月23日～26日	青森県 D 市立病院の肝炎発生報告を医薬安全室が受け付け。
1987(S62)年 2月27日	学術部長発支店長宛「緊急業務連絡」。“青森支店で黄疸、肝炎が多数例に発現したとの報告があるので、関連 8 ロットで同様の例がないかを至急調査する”旨を指示。
1987(S62)年 3月2日～26日	2月27日の緊急業務連絡を受けた報告書が学術部に FAX 送付。名古屋支店より 2 例（2 施設）、宇都宮支店から 1 例（1 施設）、仙台支店から 1～2 例、広島支店から 7 例（2 施設）の肝炎報告あり（いずれも詳細は不明）。

⁴¹ 昨年度報告書より再掲。表中の病院名の記号等もそのまま転用している。

年月日	事象
1987(S62)年 3月26日	当局よりフィブリノゲン－ミドリ（非加熱）投与後の肝炎事故多発について調査指示（安全課：医薬品副作用情報室）。
1987(S62)年 4月8日	厚生省安全課から呼出しあり。青森県D市立病院の肝炎3例を報告、青森県A医院についても調査中と報告。早急に調査を実施し、報告をするようにとの指導を受けた。
1987(S62)年 4月9日	フィブリノゲン物流→卸への出庫を停止。 監視指導課、安全課、生物製剤課より、肝炎の発症した患者の現状と肝炎の型を早急に調査すべきとの指導を受けた。
1987(S62)年 4月16日	厚生省3課会議（安全課・生物製剤課・監視指導課）に呼出しあり。今後の方針・対処・具体策の説明を求められ、厚生省としての考え方、ならびに指導を受ける。
1987(S62)年 4月17日	旧ミドリ十字社支店長会議で「フィブリノゲン回収、治験品提供」を説明。同時に厚生省と協議しながら、具体的行動の準備。
1987(S62)年 4月18日	医薬安全室長発の連絡メモにて、1986(S61)年7～12月納入病医院における肝炎発症の有無の調査実施を支店へ指示。
1987(S62)年 4月20日	フィブリノゲン全面回収開始。 安全課医薬品副作用情報室と打合わせ。調査報告には時間がかかると思われるが、4月27、28日頃の間中間報告を求められた。
1987(S62)年 4月21日	フィブリノゲンHT治験品の提供開始。
1987(S62)年 5月8日	「フィブリノゲン－ミドリの事故報告について（第1回中間報告）」を厚生省に提出。
1987(S62)年 5月19日	「フィブリノゲン－ミドリの事故報告について（第2回中間報告）」を厚生省に提出。
1987(S62)年 6月12日	「フィブリノゲン－ミドリの事故報告について（第3回中間報告）」を厚生省に提出。
1987(S62)年 7月14日	「フィブリノゲン－ミドリの事故報告について（第4回最終報告）」を厚生省に提出。
1987(S62)年 11月5日	「フィブリノゲンHT－ミドリの肝炎調査報告（第1回中間報告）」を厚生省に提出。
1988(S63)年 2月12日	謹告「フィブリノゲンHT－ミドリ使用に際してのお願い」配布開始。
1988(S63)年 4月5日	「フィブリノゲンHT－ミドリの肝炎調査報告（第2回中間報告）」を厚生省に提出。
1988(S63)年 5月6日	「フィブリノゲンHT－ミドリの肝炎調査報告（第3回最終報告）」を厚生省に提出。
1988(S63)年 6月6日	緊急安全性情報の配布開始。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙9

H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12

この旧ミドリ十字社の動きについて、平成20(2008)年度の検証では、「被害情報の収集における問題点」および「情報の報告・提供における問題点」の2つの視点から問題点を抽出した。

被害情報の収集における問題点としては、会社内に一元的に情報を取り扱う部門が存在しなかった点や、情報取り扱い体制が十分でなかった点、さらに企業に安全性を確保する意識が希薄であったことを指摘した。

一方、情報の報告・提供における問題点としては、国への報告に関して、自社医薬品について安全性を担保する意識が希薄なために正確な報告がされなかった点や、医療機関への情報提供において、添付文書による危険性情報の提供が弱かった点、加熱製剤の安全性が過剰に強調されていた点などを指摘した。

ii) 今年度の検証結果

集団肝炎感染について、既存の文献資料から得られるもの以外の情報を求め、2009(H21)年10月13日付で田辺三菱製薬に文書で質問を行うとともに、当時の旧ミドリ十字社の関係者へのインタビュ

ューを実施した。インタビューでは、当時、開発部門や営業部門、さらには副作用情報を扱う部門の担当者であった3名に直接面接して情報を収集した。面接は複数の班員によって行われ、記録担当者も同席した。

以下、文書による企業への質問および当時の関係者に対するインタビューによって新たに得られた事項を整理する。なお、全体の質問項目とそれに対応する回答内容の一覧は、別途章末に記載する。

① 集団肝炎感染発生に関する被害情報の収集について

1986(S61)年9月以降、各地の支店からフィブリノゲン製剤を使用した症例において、肝炎発症例の報告が複数例なされたが、1987(S62)年2月27日に、緊急業務連絡が出されるまで、実態調査をはじめとしたフィブリノゲン製剤による肝炎感染の可能性を前提とした対応は取られなかった。

集団感染の発生が当時の厚生省に発覚し、非加熱製剤の回収に踏み切った1987(S62)年4月以降においても、企業による感染に対する調査体制は明らかに不十分であった。

旧ミドリ十字社は、非加熱製剤および加熱製剤による肝炎の発症実態に関する調査を実施したが、各地から寄せられる調査結果の厚生省に対する報告は、副作用情報の取り扱いを担っていた医薬安全室が担当した。厚生省から、より早く確実な情報を入手して報告するようという強い指導があったにもかかわらず、当時の医薬安全室の人員体制が2名体制だったことが既存の文献資料により判明している。全国一斉で短期間に実施した肝炎調査を担うには不十分な体制であったことが、昨年度の検証作業の中から問題点として指摘された。

さらに今回のインタビューを通じて、同調査は、実質的に医薬安全室長1人で対応をしていたことが確認された。また、集団肝炎感染時の情報伝達の流れについては、4月9日の厚生省の指示を東京事務所が受けたあと、大阪本社に電話で連絡し、大阪本社の学術部・医薬安全室が全支店に対して発症例を調べて副作用報告書（イエローカード）にまとめるように通達し、その結果をそのまま東京事務所に送り、東京事務所の薬事担当者から厚生省に報告したと回答している。これらのことは、医薬品の副作用、感染に対する旧ミドリ十字社の意識が低く、厚生省から早急に確実な調査をするように強く指示されていたにもかかわらず、全く不十分な調査・分析体制しかとっていなかったことを鮮明に示している。

② 集団肝炎感染発生に関する国への報告について

集団肝炎感染が発生した当時のミドリ十字社では、生物学的製剤による感染は副作用ではなく事故であるため報告する必要がないとの認識の下に、死亡例などの極端な症例でなければ厚生省に報告しないという方針であったことが、インタビューを通じて確認された。

実際に、青森における集団感染発生以前に、1986(S61)年9月に静岡から、同年11月には広島から、それぞれ非加熱製剤を利用した患者における肝炎発症が旧ミドリ十字本社に報告されているが、これらの感染報告が直ちに厚生省に届けられることはなかった。これについて同社は、文書による回答の中で、「感染症については報告義務が無かったことと肝炎の発生とフィブリノゲン製剤との因果関係が明確でなかったことによると思われます」という理由を述べている。

すなわち、副作用等の企業にとって不利益な情報について、同社は、厚生省に報告する義務がなければ自主的な報告はしないという方針であったこと、及び製剤との因果関係が明確にならない限りは報告しないことが明らかであり、厚生省に対する報告に極めて消極的だったと言える。

また、集団感染発生を受けた被害実態の調査では、旧ミドリ十字社が症例数を実際に把握したよりも少なく厚生省に報告していたことが、既存資料等から判明している。この過少報告については、厚生労働省の報告書や昨年度の検証成果の中で問題点として指摘されているが、今年度のインタビューによって、その理由が、同社が因果関係が極めて明確なものしかを報告しなかったためであることが判った。厚生省から報告を指示されている状況下においても、副作用等の不利益な情報については、限定的にしか明らかにしようとしないう旧ミドリ十字社の体質が浮き彫りになった。

集団感染発生当時、副作用報告について企業から厚生省に報告する決まりがなかったことは厚生省の責任でもあるが、過少報告の問題と併せて、報告の遅れ・不徹底が被害の拡大につながった可能性は否定できない。被害実態に関する情報収集の重要性に対する認識の乏しさという問題とともに、こうした情報の収集・提供における問題点が、昨年度の検証結果に引き続いて確認された。

図表 4-2 集団肝炎発症における企業の過少報告の実態

	年月日	報告症例数	実際の把握症例数
非加熱製剤	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】	<u>41軒 74例</u>	<u>74軒 112例</u> (6月18日時点)
加熱製剤	①1987(S62)年【11月5日】	<u>3例</u>	<u>11例</u> (418人リストによると30例)
	②1988(S63)年【4月5日】	11例	—
	③1988(S63)年【5月6日】	<u>34例</u> (846症例中)	(418人リストによると <u>100例以上</u>)

③ 旧ミドリ十字社の見舞金支払いについて

旧ミドリ十字社からのフィブリノゲン製剤投与患者に対する見舞金支払いの事実を確認するため、「支払い時期」「支払い対象」「(見舞金のやり取りに関する)文書の有無」を質問した。

これについて田辺三菱製薬は、「ミドリ十字社が直接的にフィブリノゲン製剤を投与された方々に見舞金を支払ったことはないと思われまして」と述べた上で、「ただし、フィブリノゲン製剤を使用した医療機関から、金員支払の強い要請があり、主に営業上の配慮などから医療機関に対し金員を支払い、これが患者様に渡ったことはあるようです」と回答した。

この回答からは、旧ミドリ十字社が支払ったのは、医療機関の金員要求に対する営業面での配慮によるものであり、患者へ直接見舞金を支払った訳ではなく、結果的に患者に渡ったにしても同社は関与しておらず、患者に対する責任を認め謝罪をしたものでもないとする後継会社の意向が伺える。しかし、営業面での配慮かどうかは別として、同社が非加熱及び加熱製剤による感染患者に見舞金を支

出したことは、本回答でも認めている事実である。回答が問題とする、直接払ったかどうかは大きな問題ではない。一般的にどの部署がどのような経過で支払ったものであっても、会社として何ら非もなく被害者の金員要求に応えることはありえないことである。いずれにしても、見舞金支払いは、同社において事を穏便におさめたいとの思惑が働いた結果によるものである事は否定し得ないと思われる。

今回の回答では、旧ミドリ十字社が患者に直接払っていないので、理由及び経過は不明であると回答して、取り交わした書面が存在したかどうかについて明らかにしなかったため、その詳細を確認できなかった。

旧ミドリ十字社による見舞金支払いの事実を今回一部明らかにすることができたが、直接患者に対応するのではなく、患者に配慮しようとする良心的な医療機関の要求に営業上の配慮としてだけ対応した同社の姿勢が、被害の過少報告とあいまって、原因の究明や被害の拡大防止を阻害した原因のひとつになったといえる。

④ 医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わりについて

昨年度の報告書において、当時のフィブリノゲン製剤は旧ミドリ十字社の全売り上げの約 0.5%～3%程度しか占めておらず、薬価でもプラズマネートやグロブリンの方が高い水準にあり、企業内においてフィブリノゲン製剤が積極的な販売促進対象となっていなかった可能性を指摘した。

これに対し、営業部門の担当者はインタビューにおいて、フィブリノゲン製剤がリスクを伴う難しい製剤であり、肝炎発症の可能性も添付文書に記載されており、売上も少なかったため、積極的に売り込む方針はなかった、と述べている。さらにそんな薬を大量に使った医師に責任があるとも述べている。しかし、一方で全ての営業担当者にその方針が徹底されなかった可能性があり、地方によっては医師に対して積極的な販売促進の活動が行われていたという報告もある。

また、そのような難しい位置付けの製剤の製造から撤退する判断ができなかった理由として、「必要としている患者がいること」や、血液製剤、特に「凝固因子製剤を手がける製薬企業として、フィブリノゲン製剤を保有しておきたかったという研究所の強い意向」があったことが挙げられた。旧ミドリ十字社が研究開発力を中心に業績を伸ばしてきた企業であるため、社内における研究所の発言力が強かったと推察され、営業部門や医薬安全室等から寄せられる副作用報告が過少評価されていた可能性も考えられる。

⑤ 医療現場での安易な使用について

営業部門の担当者に対するインタビューでは、医師の安易な使用も問題であるとの認識が示された。

フィブリノゲン製剤は、限られた緊急の条件下でのみ使用される非常に難しい製剤であり、1974(S49)年に改定された「国で審査され承認された」添付文書には、15～20%の肝炎発生の危険性が述べられていた。そのような製剤であるにもかかわらず、医師側では製剤投与による患者のリスク／ベネフィットを正確に判断できず、患者に説明しなかったことも、薬害被害を拡大させた原因の一つであると同担当者は主張した。青森の連続発生を起こした医療機関にも、「どうしてもっと早く使用を中止しなかったのか」と話したと述べている。

3) 第Ⅸ因子複合体製剤に関する企業の問題点

i) 昨年度の検証結果の確認

昨年度の検証から抽出された第Ⅸ因子複合体製剤の問題点を、旧ミドリ十字社のクリスマシンおよび日本製薬のPPSB-ニチャクについて、それぞれ整理する。

旧ミドリ十字社のクリスマシンについては、売血由来の危険性の高い原料血漿を使用した問題や、ウイルス不活化処理が実施されていなかった問題、および製造工程において50人分以上の血漿を原料血漿としていた問題が抽出された。開発・製造段階の問題点が、原料血漿の危険性などによることが同社のフィブリノゲン製剤と似ていると指摘できる。

一方、日本製薬のPPSB-ニチャクについては、売血由来の危険性の高い原料血漿を使用した問題や、ウイルス不活化処理が実施されていなかった問題に加え、製造承認後にプールサイズを拡大した問題が抽出された。特にプールサイズについては、1971(S46)年に提出した製造承認申請書で、安全性を加味して3人分以下の血漿を合わせて原血漿とするとしていたにもかかわらず、製造承認後の1973(S48)年にプールサイズを50人分以上合わせたものとする一部変更承認申請が提出されており、安全性の面で問題があったと指摘した。

ii) 今年度の検証結果

第Ⅸ因子複合体製剤について、既存の文献資料から得られるもの以外の情報を求め、2009(H21)年10月13日付で田辺三菱製薬(旧ミドリ十字社)および日本製薬に文書で質問を行った。同質問に対し、田辺三菱製薬からは同年11月13日付で、日本製薬からは同年11月12日付で回答を得た。また、各企業の担当者と口頭で質疑応答を行う機会を、田辺三菱製薬については同年12月1日、日本製薬については2010(H22)年1月26日に、それぞれ設けた。

以下、文書および口頭による質疑によって新規で得られた主要な回答内容を整理する。なお、全体の質問項目とそれに対応する回答内容の一覧は、別途章末に整理する。

① 承認時の問題について

田辺三菱製薬は、コーナインの当初の承認申請に際し、「血液凝固第Ⅸ因子先天性欠乏症(血友病B)及び凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅹ因子の先天性欠乏症並びにそれら因子の後天性欠乏から来るほかの出血性疾患の治療」との適応を申請したと回答している。ただし、訴訟において厚労省から証拠提出されたコーナインの申請書にはその版はなく、上記適応名で申請がなされたかは確認できていない。また、その点を措くとしても、審査自体は、「血液凝固第Ⅸ因子先天性欠乏症(血友病B)」という適応名に対して行われている。一方、PPSB-ニチャクについては、「血友病B患者に対して注射し、血漿中の第Ⅸ因子を補い、血友病性出血を止血する」との適応名で承認申請を行っている。したがって、旧ミドリ十字社・日本製薬共に、当初は、先天性の血液凝固第Ⅸ因子欠乏症、すなわち血友病Bのみを適応とする承認申請を行っていたことは明らかである。治験資料も、血友病Bの症例のもののみとなっている。

しかしその後、中央薬事審議会の調査会で審議される中で、「先天性」をはずした「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」との適応名に差し換えられ、同名で承認がなされた。「先天性」の語をはずして「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」に差し換えた経過について、企業は今回の質問に対し、2社ともに、厚生省の

指示であると回答している。

また、日本製薬は、治験資料の追加提出に関する質問に対し、「当社は血友病 B 以外の疾患を適応に考えていなかったと思われますので、血友病 B 以外の疾患の臨床試験は実施しておらず、その追加提出も求められなかったことから、提出しなかったものと考えられます」と回答している。治験資料の追加等は一切なく、適応名だけの変更、しかも「先天性」の文字をはずしたというだけで、これをもって後天性疾患や、第Ⅱ，第Ⅷ，第Ⅸ因子欠乏を伴う新生児出血症や肝疾患にまで適応が拡大されたというのは疑問である。

また、このように明確な根拠もなく、あやふやな手続で適応を拡大して承認したかのような外形を作ってしまったことが、その後の不適切な使用につながった可能性があり、問題視すべきである。薬害 C 型肝炎訴訟の名古屋地裁判決では、血液凝固第Ⅸ因子製剤についての責任論の中で、血液凝固第Ⅸ因子欠乏症の治療以外の止血を目的としたケースや、重篤な出血を伴うなど治療上不可欠の場合に該当しないケースにも投与されたことを指摘し、適応でない患者にも製剤が広く投与されて被害を拡大させた点で企業の責任を追及したが、この根本の原因は、上記のようなあやふやな適応拡大の手続・承認にあったと言える。

そもそも、治験を行っていないにもかかわらず、単に「先天性」の語の有無だけで後天性疾患等に対しても適応があるかどうかを判断することは不可能である。加熱製剤であるクリスマシン-HT 及び PPSB-HT「ニチャク」の承認当初の適応名は、いずれも「血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者の出血傾向の抑制」であり、「先天性」の語は付されておらず、血友病 B のみと限定もされていない。しかし、これに後天性疾患等が含まれるかという点について、田辺三菱製薬は「含まれていた」と認識している（三菱ウェルファーマ（株）「HIV 事件に関する最終報告書」88 頁以下）一方で、日本製薬は「先天性の血友病 B が適応症である」と研究班の質問に対して回答している。このように、治験も行わずに不明瞭な適応拡大の手続・承認を行ったことで、同じ適応名でありながら 2 社の認識が異なるという状況が生じたのであり、その後の被害が拡大した可能性は問題視すべきである。

この点については、このような手続きで承認した厚生省の責任は重大である。一方、企業も、厚生省に言われたからと、治験もせずに申請書を差し換え、企業独自に有効性や安全性を確認していない疾患について適応を取得して製造・販売を行った企業の責任も重く、製薬企業の倫理として許されることだったのかについて反省の必要があると考えられる。

② PPSB—ニチャクの製造工程におけるプールサイズについて

日本製薬が製造承認を得た PPSB—ニチャクの開発・製造段階の問題点として、製造承認後にプールサイズを「3 人分以下」から「50 人以上」へと拡大する一部変更承認申請を行ったことが、昨年度の検証にて指摘された。今年度、これについて、実際の製造段階におけるプールサイズを尋ねたところ、約 2,000 人分の血漿を用いていたことが、文書による回答で明らかになった。

実際の工程で、申請した 50 人分をはるかに超える 2,000 人分という規模で製造を行っており、国内の有償採血という原材料そのものの危険性や、十分なウイルス不活化処理を実施できていなかった状況とを併せて考えれば、感染の危険が大幅に高まったことは間違いない。

③ クリスマシンに関し、加熱製剤承認後に非加熱製剤を継続して販売していたことについて

旧ミドリ十字社は、加熱製剤の承認後も、非加熱製剤を一斉回収せず、さらに非加熱製剤の販売を