
薬害肝炎の検証および再発防止検討研究班

企業関連の検証

2009年 3月 8日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

1. 1987(S62)年青森集団感染事件

1)概要

集団肝炎発症に関連したミドリ十字社の動き

年	月日	事象
1986年 (S61)	9月22日	静岡県C医院から3例の肝炎発症が「顧客の声(*)」で報告される。(*・顧客のクレーム等が記載される報告書)
	(秋頃)	青森県A医院から、フィブリノゲン-ミドリによる肝炎発症の疑いが医薬品卸のセールスを通じて届けられる。
	11月17日	広島県B総合病院から2例の肝炎発症が「顧客の声」で報告される。
1987年 (S62)	1月8日	青森県A医院よりミドリ十字社に調査依頼。
	1月9日	患者確認のために担当者を青森県A医院に派遣。
	1月13日	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。
	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、社内回覧。
	2月13日	1986(S61)年より2例の肝炎発症が起こった件で、青森県D市立病院をミドリ十字社担当者が訪問。
	2月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。
	2月27日	学術部長から支店長へ「緊急業務連絡」。青森の発症例を受け、同様事例の有無を各支店に調べるよう指示。
	3月2日 ~26日	緊急業務連絡を受けた報告書が、名古屋・宇都宮・仙台・広島各支店から、学術部へFAXで送付される。
	3月26日	当局より非加熱製剤投与後の肝炎事故多発について調査指示(担当:厚生省 安全課 医薬品副作用情報室)
	4月8日	厚生省安全課から呼出し。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。

年	月日	事象
1987年 (S62)	4月9日	フィブリノゲン-ミドリ、物流→卸への出庫を停止。
	4月16日	厚生省3課会議(安全課・生物製剤課・監視指導課)から呼出し。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および指導を受ける。
	4月17日	支店長会議で「フィブリノゲン回収、治験品提供」を説明。
	4月18日	医薬安全室長発の連絡メモにて、1986(S61)年7月~12月納入病医院での肝炎発症有無の調査を、支店へ指示。
	4月20日	フィブリノゲン-ミドリ、全面回収開始。
	4月21日	フィブリノゲンHT(加熱製剤)の治験品提供開始。
	5月8日	フィブリノゲン-ミドリの第1回中間報告を厚生省に提出。
	5月19日	フィブリノゲン-ミドリの第2回中間報告を厚生省に提出。
	6月12日	フィブリノゲン-ミドリの第3回中間報告を厚生省に提出。
	7月14日	フィブリノゲン-ミドリの第4回最終報告を厚生省に提出。 非加熱製剤における41施設74例の肝炎発症を報告。
1988年 (S63)	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)を厚生省に提出。 加熱製剤における3例の肝炎発症を報告。
	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」の配布開始。
	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)を厚生省に提出。
	5月6日	フィブリノゲンHT-ミドリの肝炎調査報告(最終)を厚生省に提出。 加熱製剤における34例の肝炎発症を報告。
	6月6日	緊急安全性情報の配布開始。

集団肝炎発症における企業の問題 ～①被害情報の収集における問題点～

主な問題点	当時の状況	考察
<p>一元的に情報を取り扱う部門が存在しなかった問題</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 集団感染事件が起こった1987(S62)年当時は、<u>営業・開発・研究の3部門それぞれで危険性情報を収集する組織を構築し、活動していた。</u> ■ 情報収集部門が一元化されたのは、1988(S63)年3月に医薬情報部が組織されるまで待たなくてはならない。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>情報収集部門が一元化されていないため、危険なロットが流通して全国で集団感染が発生するような状態に陥った時、情報の集約が遅れて迅速な対応がとれない。</u> ■ たとえば1986(S61)年の静岡県C医院からの肝炎発症報告は、クレーム等を記載する「顧客の声」で報告されている。少なくとも、副作用報告の収集を担当していた医薬安全室へ直接情報が届けられることはなかったと推察される。
<p>情報取り扱い体制の構築が十分でなかった問題</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1988(S63)年2月まで、副作用情報の取り扱いを担っていた<u>医薬安全室は、実質的に1名の担当者で組織されていた。</u> ■ ミドリ十字社は、1987年4月以降、非加熱製剤および加熱製剤による肝炎発症実態調査を実施しており、その際の担当は医薬安全室だった。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全国一斉で短期間に実施した肝炎調査を担うには、<u>医薬安全室の体制は不十分</u>であり、収集した情報の整理や評価が十分に遂行できなかった可能性がある。(企業自らも、当時の体制の不十分さについて言及している。)
<p>安全性の追求に関する意識が欠如していた問題</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1987(S62)年1月20日に、青森県A医院における副作用報告書を回覧し、投与8例中7例で肝炎が発生したという実態を把握した。しかし、関連ロットによる類似事例の収集に至るには、<u>同年2月27日の緊急業務連絡の配布まで待たなくてはならない。</u> ■ 1987(S62)年2月26日に、青森県D市立病院における副作用報告書を回覧し、「本4症例については厚生省に報告する方向で検討して行きたい」と記載されているにも関わらず、<u>実際に報告したのは同年4月8日での口頭報告が初めてであった。</u> ■ 静岡・広島の事例も発生直後に報告がされていない。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ <u>集団感染事件の全体を通じて、企業の対応が遅いことは明白である。製薬企業として安全性を追求する意識が十分でなかった</u>と言わざるをえない。 ■ 生物学的製剤による感染を副作用ではなく事故として認識し、厚生省に報告する必要がないとする当時の方針は、上がってくる情報の重要性の判断にマイナスの影響を与えたと考えられる。 ■ なお、静岡・広島 of 事例が遅れた理由について、企業は「感染症については報告義務がなかったことと肝炎の発生とフィブリノゲン製剤の因果関係が明確でなかったことによる」と推察している。

集団肝炎発症における企業の問題 ～②情報の報告・提供における問題点～

主な問題点		当時の状況	考察																										
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">国への報告</p> <p>安全性の追求に関する意識の欠如により、正確な報告が為されなかった問題</p>	<p>■ 非加熱製剤および加熱製剤における、製剤使用例調査において、過少報告が為された。</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>年月日</th> <th>報告症例数</th> <th>実際の把握症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>①1987(S62)年【5月8日】</td> <td>39軒 57例 (4月28日時点)</td> <td>39軒 57例 (4月28日時点)</td> </tr> <tr> <td>②1987(S62)年【5月19日】</td> <td>45軒 65例 (5月15日時点)</td> <td>62軒 89例 (5月15日時点)</td> </tr> <tr> <td>③1987(S62)年【6月12日】</td> <td>47軒 71例 (6月10日時点)</td> <td>74軒 109例 (5月29日時点)</td> </tr> <tr> <td>④1987(S62)年【7月14日】</td> <td>41軒 74例</td> <td>74軒 112例 (6月18日時点)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>年月日</th> <th>報告症例数</th> <th>実際の把握症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>①1987(S62)年【11月5日】</td> <td>3例</td> <td>11例 (418人リストによると30例)</td> </tr> <tr> <td>②1988(S63)年【4月5日】</td> <td>11例</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>③1988(S63)年【5月6日】</td> <td>34例 (846症例中)</td> <td>(418人リストによると100例以上)</td> </tr> </tbody> </table>	年月日	報告症例数	実際の把握症例数	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】	41軒 74例	74軒 112例 (6月18日時点)	年月日	報告症例数	実際の把握症例数	①1987(S62)年【11月5日】	3例	11例 (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】	34例 (846症例中)	(418人リストによると 100例以上)	<p>■ 企業側は過少報告の理由として「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」 「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」などと推察している。</p> <p>■ またヒアリングの中では、投与時期と調査時期のずれなどにより、詳細調査が困難な事例があったことについて言及している。</p> <p>■ 詳細情報が取得できないなどの事情があったにせよ、自己判断によって不十分なままの報告内容とした点は、安全性を最優先して考えられる最悪の規模の被害実態を報告し、被害拡大の防止に努めるという意識が欠如していることを現している。</p>
	年月日	報告症例数	実際の把握症例数																										
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】	41軒 74例	74軒 112例 (6月18日時点)																											
年月日	報告症例数	実際の把握症例数																											
①1987(S62)年【11月5日】	3例	11例 (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】	34例 (846症例中)	(418人リストによると 100例以上)																											
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">医療機関への情報提供</p> <p>添付文書による危険性情報の提供が弱かった問題</p> <p>加熱製剤の安全性が過渡に強調されていた問題</p>	<p>■ フィブリノゲンHT - ミドリ(加熱製剤)の添付文書内には、赤字で「使用の決定に際しては、患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益を考慮すること」と記載されていた。</p> <p>■ フィブリノゲンHT - ミドリ(加熱製剤)のパンフレットには、「60℃、96時間加熱により・・(中略)・・病原ウイルスによる感染の危険性を低減化しました。」と記載されていた。</p>	<p>■ 集団肝炎ウイルス感染の事例を製薬企業が把握しており、非加熱製剤の回収をした直後であったことを考慮すれば、肝炎発症の危険性を伝える記載としては具体性に乏しい。</p> <p>■ 知見が確立していない時代とは言え、非加熱製剤による肝炎発症が問題になっている中では、過渡に安全性を強調し、不活化効果のない加熱製剤の使用を促進するかのよう記載は問題である。</p>																											

2. フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点

フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における企業の問題

主な問題点		当時の状況	考察
(ヒト血漿) 原材料	売血由来の危険性の高い原料血漿を使用した問題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1993(H5)年9月30日製造以降のロットで国内献血に切り替えられるまでは、米国のアルファ社を中心に、<u>輸入した売血由来の原料血漿が用いられていた。</u> ■ 当時の製剤に含まれるHCVの遺伝子型の解析によって、加熱製剤にもHCVが混入し、それらのロットによって感染した患者がいたことが判明した。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 当時の肝炎発症の様々な報告(雑誌JAMAのNess & Parkinsの論文など)で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点などからも、企業が危険性を十分認識できたと言える。 ■ <u>危険性の高い原材料を長い間使い続けたことの問題点</u>は指摘せざるをえない。
ロットの大きさ 製剤の手法と	プール血漿が大きくウイルス混入の危険性が極めて高かった問題	<ul style="list-style-type: none"> ■ プール血漿の大きさは、承認申請書では「500L乃至1,000Lのプールに混入」であったが、企業の回答によると、「通常2,000Lから8,000L程度」へと拡大されており、<u>採血した人数に換算すれば最大で2万人程度になる。</u>(なお、拡大時期は不明となっている。) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原料血漿そのものが売血を主としており、献血と比して危険性が高いにも関わらず、申請よりもプールの大きさを大幅に大きくしていたことは、製剤の安全の考え方に逆行している。 ■ <u>ほとんど全てのロットで混入が起こっていたと考えられ、薬害発生の最大の原因</u>である。
ウイルス不活化処理	十分な不活化を施さずに販売した問題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 当時の役員である内藤良一氏の著作物などから、フィブリノーゲンBBankの製造承認を取得した1964(S39)年頃には、<u>原材料や製造工程の危険性を認識していたと考えられる。</u> ■ しかしミドリ十字社は、1958(S33)年のStrumiaの論文で既に無効と判定されていた紫外線照射処理を施しただけで販売している。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原材料や製造工程の危険性を認識しているのであれば、<u>企業には十分なウイルス不活化処理を行うことが求められる。</u> ■ しかしミドリ十字社は、当時既に<u>無効と判定されていた紫外線照射処理のみで販売しており、安全性を最重視するという観点から、責任を問われなければならない</u>と言える。

クリスマシンの開発・製造段階における企業の問題

主な問題点		当時の状況	考察
原材料 (ヒト血漿)	売血由来の危険性の高い原料血漿を使用した問題	<ul style="list-style-type: none"> 1976(S51)年12月の製造承認時から、国内有償採血由来血漿を原血漿としており、1980(S55)年以降は国内有償採血由来の血漿とともに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いる。 原血漿については、国内外ともにドナースクリーニングを実施している。(ただし抗HCV抗体検査は1992(H4)年からの実施となっている。) 	<ul style="list-style-type: none"> ドナースクリーニングは製造承認時から実施されている。 しかし原材料はフィブリノゲン製剤に用いたものと同じ血漿であり、肝炎発症の危険性は高かったと推定される。
製剤の 手技と ロットの 大きさ	50人以上の血漿を原料血漿としていた問題	<ul style="list-style-type: none"> 製造工程において、50人以上の血漿を集めて原血漿としていた。 さらにそれを分画し、100人以上の血漿に相当する原画分から最終バルクを作っていた。 	<ul style="list-style-type: none"> 原材料の危険性を考慮すれば、プールサイズの大さは問題である。
ウイルス 不活化 処理	ウイルス不活化処理が実施されていなかった問題	<ul style="list-style-type: none"> 1985(S60)年12月に、アルファ社から乾燥加熱処理を施したクリスマシン-HTを輸入・販売するまで、クリスマシンについてウイルス不活化処理は実施されていない。 たとえば1976(S51)年12月の製造承認後の1978(S53)年に、ミドリ十字社内で、B型肝炎ウイルス感染リスク低減のためBPL添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討しているが、第Ⅸ因子が大きく失活することから、ウイルス不活化処理としては不適當であると判断している。 	<ul style="list-style-type: none"> クリスマシンでは、第Ⅸ因子が失活するという理由でBPL処理が見送られ、ウイルス不活化処理が行われていない時期が1985(S60)年まで続いている。 SD処理が開始される1993(H5)年までは十分なウイルス不活化処理が行われていたとは言いがたく、肝炎発症の危険性は高かったと言える。

PPSB-ニチャクの開発・製造段階における企業の問題

主な問題点		当時の状況	考察
(ヒト血漿) 原材料	売血由来の危険性の高い原料血漿を使用した問題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 国内4箇所の採漿所で採取された有償の血漿をPPSB-ニチャクの原料血漿として用いていた。 ■ 1990(H2)年の9月で原料血漿の採取をやめており、以後、献血由来の血漿を用いている。 ■ PPSB-ニチャクの製造当初からドナースクリーニングを実施しており、1990(H2)年6月から、供血者に対しELISA法による抗HCV抗体検査も開始している。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ミドリ十字社のクリスマシンと同様に、特にHBVに 関係したドナースクリーニングは実施されている。 ■ しかし国内の有償採血を原料として用いている時点で、<u>HCVに感染する危険性は高かった</u>と言える。
ロットの 大きさ	製造承認後にプールサイズを拡大した問題	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1971(S46)年8月6日に提出したPPSB-ニチャクの製造承認申請書では、<u>製造方法として3人分以下の血漿を合わせて原血漿とすること</u>となっていた。 ■ 企業内で規格設定について議論した資料には、「原料血漿の混合を最小限に止めることによって…(中略)…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。」という記載を認めることができる。 ■ しかし製造承認後の1973(S48)年8月29日には、<u>原血漿を50人以上合わせたものにする</u>との一部変更承認申請を出しており、それが認められてプールサイズは拡大された。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 一部変更承認申請当時のドナースクリーニングはIAHA法であるが、これはHCVへの感染危険性を排除できるものではない。 ■ また、日本製薬からの回答によれば、実際のプールサイズは1977(S52)年頃に400L程度であり、1人あたり0.2Lの採血血漿量で換算すれば、<u>約2000人分の血漿を用いていた</u>とのことである。 ■ 肝炎発症の危険性を最小限に抑えるために3人以下の血漿を原料とするとしていたことを鑑みれば、<u>プールサイズの拡大はそのまま肝炎ウイルス感染の危険性拡大につながった</u>と判断できる。また実際の工程では50人をはるかに超える2000人分の血漿を用いており、危険性は極めて高かったと言える。
不活化処理 ウイルス	ウイルス不活化処理が実施されていなかった問題	<ul style="list-style-type: none"> ■ クリスマシン同様、<u>製造承認直後からしばらくウイルス不活化処理が行われていない</u>。 ■ 1986(S61)年11月に、65°C96時間の乾燥加熱処理を施すPPSB-HTニチャクの医薬品製造承認が取得され、初めて不活化処理が試みられた。 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 有償採血を用い、原料血漿のプールサイズも拡大した状況下であったにもかかわらず、<u>十分な不活化処理を行わなかった時点で、肝炎ウイルス感染の危険性は高いものであった</u>と言える。