

資料3

2008年11月11日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

検証4：薬害肝炎の発生・拡大に関する医薬品供給事業者の動き

アウトプット・イメージ

～ 目 次 ～

(1)	検証項目の全体像と本日の検討内容.....	3
(2)	検証項目	5
1)	当該医薬品の開発・製造段階における問題点について.....	5
i)	フィブリノゲン製剤の開発の経過	6
ii)	用いた原材料（ヒト血漿）の変遷とその添付文書への記載.....	7
iii)	用いたウイルス不活化処理の変遷と処理方法ごとの経年製造本数	10
iv)	製造工程の変遷.....	20
v)	原材料及びウイルス不活化処理の妥当性に関する考察.....	27
2)	医療機関及び医療従事者への添付文書による情報提供について.....	29
i)	当該医薬品に関する添付文書の改訂実態.....	30
ii)	添付文書に関する考察.....	48
(3)	検証 4 のまとめ	49

(1) 検証項目の全体像と本日の検討内容

当該医薬品による薬害肝炎の発症とウイルス感染患者拡大、ウイルス感染に関する監督官庁への報告、とりわけ患者情報の医療機関並びに患者本人への情報提供に関しては製薬企業が第一義的に責任を負うべきものである。そこで、特に製薬企業に焦点を合わせて、その実態とともに薬害肝炎が発生・拡大した原因について検証する。

検証の視点は、以下の3つの項目に大別して行う。

- 1) 当該医薬品の開発・製造段階における問題点
- 2) 当該医薬品の市販段階における企業の動向と問題点
- 3) 肝炎感染発生に対する企業の対応と問題点

上記視点に基づいて、検証項目を次ページのように整理した。各項目についてその妥当性責任等を検証する必要がある。

11月11日の検討会では、下記の問題点について議論の論点と資料を提示する。

1) 当該医薬品の開発・製造段階における問題点

- i) フィブリノゲン製剤の開発の経過
- ii) 用いた原材料（ヒト血漿）の変遷とその添付文書への記載
- iii) 用いたウイルス不活化処理の変遷と処理方法ごとの経年製造本数
- iv) 製造工程の変遷

2) 当該医薬品の市販段階における企業の動向と問題点

- iii) 市販後の危険性情報の提供
 - ① 医療機関及び医療従事者への添付文書による情報提供

*図表 4-1 における点線枠囲み部が該当する

図表 4-1 検証4における検証項目の全体像

1) 当該医薬品の開発・製造段階における問題点	
i) フィブリノゲン製剤の開発の経過	<input type="checkbox"/> (開発経過を整理・把握する)
ii) 用いた原材料(ヒト血漿)の変遷とその添付文書への記載	<input type="checkbox"/> どのような原材料を用いて当該医薬品を製造していたか <input type="checkbox"/> 製造工程変更時等において、原材料の危険性をどのように認識し、どう対応(改善)していたか <input type="checkbox"/> 原材料の危険性に関する認識を構築するための情報収集体制はどのようなものだったか <input type="checkbox"/> 原材料の変遷を添付文書にどう記載していったか
iii) 用いたウイルス不活化処理の変遷と処理方法ごとの経年製造本数	<input type="checkbox"/> どのようなウイルス不活化処理を用いて当該医薬品を製造していたか <input type="checkbox"/> ウイルス不活化処理は外国と比較してどのような違いがあったか <input type="checkbox"/> 製造工程変更時等において、ウイルス不活化効果をどのように認識し、どう対応していたか <input type="checkbox"/> 不活化効果の認識を構築するための情報収集体制はどのようなものだったか <input type="checkbox"/> 処理方法ごとの経年製造本数の実態はどうだったのか
iv) 製造工程の変遷	<input type="checkbox"/> (当該医薬品の製造工程の変遷を整理・把握する)
2) 当該医薬品の市販段階における企業の動向と問題点	
i) 当該医薬品の医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わり	<input type="checkbox"/> 製薬企業の営業担当者は医療関係者に対してどのような販売を行っていたか
ii) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取り扱い	① 国内における感染情報の収集と対応 <input type="checkbox"/> 市販後調査においてどのような手法を用いていたか <input type="checkbox"/> 収集した情報を十分に処理・管理できる体制だったか ② 海外における危険性情報の収集と処理 <input type="checkbox"/> 特に米国FDAの動向をどのように認識し、そしてどう対応したか <input type="checkbox"/> 海外の情報を収集・処理・対応できるような体制を組んでいたか
iii) 市販後の危険性情報の提供	① 医療機関及び医療従事者への添付文書による情報提供 <input type="checkbox"/> 添付文書の改訂はどのような変遷をたどったのか <input type="checkbox"/> 使用法や危険性情報を医療現場へ適切に指示・警告できていたか ② 医薬情報担当者(プロパー)による医師・薬剤師等に対する情報提供 <input type="checkbox"/> 医薬情報担当者(プロパー)は、当該医薬品に関して医療現場にどのような情報を提供していたか <input type="checkbox"/> 医薬情報担当者(プロパー)の人数はどれくらいか、どのような体制を組んでいたか <input type="checkbox"/> 正しい使用法や危険性情報を適切に提供できていたのか ③ 規制当局への報告 <input type="checkbox"/> 規制当局への報告は妥当なものだったか
3) 肝炎感染発生に対する企業の対応と問題点	
i) 被害実態の把握方法と経年的発症患者数の把握	<input type="checkbox"/> 感染患者数の推定・評価は妥当だったか
ii) 国への報告ならびに社内意思決定の実態	<input type="checkbox"/> 知りえた感染実態等の情報を適切に国へ報告したか <input type="checkbox"/> 国への報告に際しての意志決定プロセスならびにその決定内容はどのようなものだったか
iii) 医療機関への情報提供	<input type="checkbox"/> 医療機関への緊急安全性情報や告知情報等の提供は適切なものだったか
iv) 患者に対する情報提供	<input type="checkbox"/> 肝炎感染発生の実態を患者へ適切に提供していたか、その妥当性は
v) 対象医薬品の回収作業	<input type="checkbox"/> 回収作業の実績はどのようなものだったか <input type="checkbox"/> 回収作業に不備はなかったか
上記1)～3)の検証結果を踏まえた検証4の結論	

(2) 検証項目

1) 当該医薬品の開発・製造段階における問題点について

本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤では、売血の「血漿を 500L 乃至 1,000L のプールに混入して」、その原料から分画される。当時は一回 200mL を採血していたので 1 ロットは 2,500 人から 5,000 人分をプールして分画していたことになる。したがって、殆ど全てのロットに肝炎ウイルス（B 型または C 型ウイルス）は混入していたと推定される。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ので同様な状況が推測される。従って、ドナースクリーニングやウイルス不活化処理によって肝炎感染リスクを回避する手法がとられている。しかし、このような原材料の危険性もしくはウイルス不活化処理に関する医薬品供給事業者の認識が甘く、結果として十分な安全性対策がとられなかった結果、薬害被害が拡大したのではないかという観点から、当該医薬品における肝炎発生の危険性及びウイルス不活化効果に関する認識が、重要な争点となる。

本節では、フィブリノゲン製剤ならびに第IX因子製剤において、まず用いられた原材料の変遷の経時的な事実関係を整理する。次いで、変遷の各時点における、原材料の危険性に関する医薬品供給事業者の認識を既存資料等から確認し、整理する。同様の工程をウイルス不活化処理についても行い、ウイルス不活化処理の変遷と、その効果に関する事業者の認識の実態を整理する。

これらのデータから当該医薬品供給事業者が、十分な情報、危険性の認識に基づいて適切な開発・製造（・輸入）を行っていたかを検証すると共に、再発防止のために現在の対策が十分かどうか検討する。

i) フィブリノゲン製剤の開発の経過

当該医薬品の対象となるフィブリノゲン製剤について、その開発の経過を整理する。

なお、原材料の変更やウイルス不活化処理による細かい変遷については、ii) およびiii) で触れるため、ここでは名称変更等の主な変遷のみの記載にとどめている。

図表 4-2 ミドリ十字によるフィブリノゲン製剤の開発に係る主な変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	日本ブラッドバンクの「フィブリノーゲン—BBank」製造承認取得
1964(S39)年 10月24日	ミドリ十字社は、社名変更に伴い、「フィブリノーゲン—ミドリ」に販売名変更
1976(S51)年 4月	ミドリ十字社は、生物学的製剤基準名の変更に伴い、販売名を「フィブリノゲン—ミドリ」(非加熱製剤)に変更(→再評価対象から除外される原因となる)
1987(S62)年 4月20日	非加熱フィブリノゲン製剤「フィブリノゲン—ミドリ」の回収開始の同日、「フィブリノゲン HT—ミドリ」(以下「加熱フィブリノゲン製剤」という)の承認申請
1998(H10)年 4月1日	ミドリ十字社は吉富製薬株式会社と合併して吉富製薬株式会社となり、販売名を「フィブリノゲン HT—ヨシトミ」に変更
2000(H12)年 4月1日	ウェルファイド株式会社に社名変更したため、販売名を「フィブリノゲン HT—Wf」に変更

ii) 用いた原材料（ヒト血漿）の変遷とその添付文書への記載

当該医薬品の製造段階で用いられた原材料について、各医薬品ごとにその変遷を整理する。なお、添付文書への記載については、後述する『医療機関及び医療従事者への添付文書による情報提供』内で確認を行う。

① フィブリノゲン製剤の原材料

時期	概要
1973(S48)年 6月	韓国の緑十字社から原料血漿を輸入開始（1974年（昭和49）年9月まで）
1974(S49)年 9月	カナダのコンティネンタル・ファーマ社から原料血漿を輸入開始
1977(S52)年 9月	大韓民国の緑十字社により製造された乾燥人フィブリノゲン・バルク末の、原画分としての使用が承認される
1978(S53)年 11月	米国のアルファ社から原料血漿を輸入開始
1980(S55)年	大韓民国の緑十字社で製造された原画分の使用停止。 米国アルファ社からの輸入血漿のみから13ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により3ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1981(S56)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により9ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1982(S57)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから4ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により9ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1983(S58)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから4ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により14ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1984(S59)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により14ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1985(S60)年 月	米国アルファ社からの輸入血漿のみから8ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1986(S61)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから7ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により12ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1987(S62)年 月	米国アルファ社からの輸入血漿のみから5ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により1ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1993年(H5)年 12月27日	献血由来のフィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）発売。製造方法はフィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）と同じであるが、原料血漿を日本赤十字社から供給された国内献血由来血漿に切り替え。 同時に、医療機関に対してフィブリノゲン HT-ミドリの在庫の有無を確認し、在庫があれば返品または交換を申し入れ（返品数に関する記録なし。）。
1994(H6)年 8月12日	フィブリノゲン HT-ミドリ（加熱+SD処理）製造承認取得。 60℃72時間の乾燥加熱処理に加え、SD処理を実施したもの。 原料血漿は、当初ロットより国内献血由来。