

薬害肝炎検証・検討委員会「最終提言」について

【概要】

- 1 薬害肝炎検証・検討委員会は、薬害肝炎訴訟和解時の基本合意等に基づき設置。
(平成20年5月)
 - 委員会では、薬害肝炎事件の検証と再発防止のための医薬品行政のあり方に関する検討を行うこととされた。(座長：寺野彰 獨協医科大学学長(当時))
- 2 委員会の最終年度である22年度に、「第一次提言」を基礎にその後の審議結果を加え、2年間の到達点を全体として「最終提言」が取りまとめられた。平成22年4月28日公表。
 - (1) 委員会では、「最終提言」までに「中間とりまとめ」(平成20年7月31日)、「第一次提言」(平成21年4月30日)を取りまとめ。
 - (2) 委員会では、厚生労働省(医薬食品局)・PMDA職員に対するアンケート調査及び第三者監視・評価組織に関して、それぞれワーキングチームを設置して検討。
 - (3) 薬害肝炎事件の検証作業については、「薬害肝炎の検証及び再発の防止に関する研究」の研究班(研究代表者：堀内龍也 社団法人日本病院薬剤師会会長)で実施。研究班では、事件当時の行政及び製薬企業担当者へのヒアリング、医療関係者の意識調査、被害実態調査を含めて検証を実施。
- 3 第23回委員会(平成22年3月30日開催)が最終回。

薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）の概要

（薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会）

厚生労働省医薬食品局

〔ゴシック体：「第一次提言」から新たに加わった点（★は主なもの）〕

第1 はじめに

- 委員会は、薬害肝炎事件の検証と再発防止のための医薬品行政の見直し等について提言することを目的に設置。
- 開催経過：平成20年5月から平成22年3月まで23回開催。
- 構成：第1次提言を基礎に平成21年度の審議結果を追加。

第2 薬害肝炎事件の経過から抽出される問題点

- 薬害肝炎事件の経過の中から、今後の再発防止の観点から抽出される問題点を整理。〔※第1次提言と同じ〕
 - (1) フィブリノゲン製剤に関する経過関連
 - (2) 第Ⅸ因子製剤に関する経過関連
 - (3) 上記製剤を通じた事実関係
平成21年度は新たに以下の検証を実施し、問題点を整理（ ）
 - (1) 事件当時の行政及び製薬企業担当者へのヒアリング
 - (2) 医療関係者の意識調査（医師アンケート、医師インタビュー）
 - (3) 被害者実態調査（患者調査、遺族調査）

第3 これまでの主な制度改正等の経過〔※第1次提言と同じ〕

- 医薬品行政のこれまでの主な制度改正等について整理。
 - ・ 薬事法改正等の経過関係
 - ・ 医薬品行政組織の変遷関係

第4 薬害防止のための医薬品行政等の見直し【詳細別紙参照】

- 薬害の再発防止のための医薬品行政等の抜本的見直しを提言。
 - (1) 基本的な考え方
 - ① 医薬品行政に携わる者に求められる基本精神及び法の見直し、
 - ② 医薬品行政に係る行政機関の体制とこれに携わる人材の育成、
 - ③ 薬害教育・医薬品評価教育、④ 薬害研究資料館の設立、
専門家の育成と薬剤疫学研究等の推進（★）

(2) 臨床試験・治験

(3) 承認審査

① 安全性・有効性の評価、審査手続、審議の中立性・透明性等（★）、③ 添付文書、④ 再評価

(4) 市販後安全対策等

① 情報収集体制の強化、得られた情報の評価（新たなリスク管理手法の導入（ ）等）、リスクコミュニケーションの向上のための情報の積極的かつ円滑な提供と患者・消費者の関与（ ）、④ 副作用情報の本人への伝達や情報公開の在り方、⑤ 適正な情報提供及び広告による医薬品の適正使用、⑥ GMP調査、⑦ GVP、GQP調査、⑧ 個人輸入

(5) 医療機関における安全対策、(6) 健康被害救済制度

(7) 専門的な知見を有効に活用するための方策

(8) 製薬企業に求められる基本精神等（ ）

第5 医薬品行政を担う組織の今後の在り方【詳細別紙参照】

- 医薬品行政組織についての議論を整理（ ）
 - ・ 医薬品行政組織の一元化（国か独立行政法人か）などの論点を中心に議論。今年度は、職員に対するアンケート調査を実施。
 - ・ 最終的には国が責任を負う形とすることなど、組織の形態にかかわらず、医薬品行政組織の望ましい在り方を指摘。
第三者監視・評価組織の創設（ ）
 - ・ 薬害の発生及び拡大を未然に防止するため、医薬品行政に関わる行政機関の監視及び評価を行い、適切な措置を取るよう提言等を行う「第三者組織」の設置が必要。

第6 おわりに

- 提言実現のため、医薬品行政に関する総合的な基本法の制定を検討する必要があるとの意見があり、これも考慮されるべき。

提言の基本的考え方

①理念と責務

1. 医薬品行政の本来の使命は国民の生命と健康を守ることであり、予防原則に立脚した迅速な意思決定が不可欠
2. 薬害は、既に製薬企業や行政が把握していたリスク情報の不十分な伝達やその情報を不当に軽視したこと、また、行政が入手していた情報の評価を誤り、規制の意思決定を行わなかったことに本質的な問題があることに留意
3. 薬事法に関係者の薬害再発防止のための責務等を明記

提言の基本的考え方

②組織・人材

1. 予防原則等に立脚した組織文化の形成のため、国民の生命及び健康を最優先にするとの立場に立った上で、将来にわたる人材育成と組織及び活動に対する透明性が確保できるシステムを構築
2. 専門性、高い倫理観、現場感覚等の資質を備える人材育成、特に、薬剤疫学や生物統計学など医薬品評価の専門家を育成。薬剤疫学的研究を促進するための財政的基盤の整備と支援(公的基金など)が必要。
3. 承認審査や安全対策にも業務量等に見合った人員の確保と適切な配置、能力が発揮できる環境の確保が必要
4. 厚生労働省・総合機構と関係分野の人事交流や就業制限などの在り方を常に点検し、必要な見直しを行うべき。ただし、製薬企業出身者の就業制限などの在り方については、これまでの薬害事件の経緯をふまえた慎重な検討と対応が必要
5. 地方自治体を含む医薬品行政の体制の強化

提言の基本的考え方

③教育、コミュニケーション

1. 薬害問題や医薬品の評価についての専門教育のみならず、初等中等教育や消費者教育の観点からの生涯学習として薬害を学ぶことについての検討の必要性
2. 大学の医学部・薬学部・看護学部教育において、薬害問題や医薬品評価に関して学ぶカリキュラムを増やすなど、医療に従事することになる者の医薬品に対する認識を高める教育を行う必要がある。
3. 幅広く社会の認識を高めるため、薬害に関する資料の収集、公開等を恒常的に行う仕組み(いわゆる薬害研究資料館)を設立

第三者監視・評価組織の創設

1 目的、特性

(目的)薬害の未然防止を目的として、医薬品行政機関とその活動に対して監視及び評価を行う。

(特性)独立性、専門性、機動性

2 権能、具体的権限

(権能)医薬品安全行政の「全般」、「個別医薬品」の安全性に関し、行政機関に対して監視・評価を行い、薬害防止のために適切な措置を取るよう提言等を行う。

(具体的権限)

- ①厚生労働省・PMDAから定期的に医薬品の安全に関する情報の報告を受ける。
- ②行政機関に対する資料提出命令。行政機関を通じ製薬企業や医療機関等から情報を収集。
- ③収集した情報に基づき医薬品の安全性を評価。
- ④監視・評価の結果に基づき行政機関に対し提言等。→行政機関は適切な対応を講じた上結果を報告。

第三者監視・評価組織の創設

3 第三者組織の位置付け

(形態・設置場所)独立した委員によって構成される合議体(委員会・審議会)

- ・中立公正な立場から厳正に監視・評価を行うため、厚生労働省から独立した組織が望ましい。
- ・早急な実現が困難であれば、当面、厚生労働省に設置することを強く提言。この場合、独立確保のため、既存の審議会等とは異なる仕組みが必要。(例:委員の人選手続、任命、事務局の設置部局(例:大臣官房に設置)等)

4 委員及び事務局

【構成人数・メンバー】

薬害被害者、市民(医薬品ユーザー)、医師、薬剤師、医薬品評価専門家、法律家、医薬品製造技術専門家、マネジメントシステム専門家、倫理専門家、薬剤疫学専門家、など委員長を含めて10名ないしそれ以下。

【その他】

- ・総理大臣あるいは厚生労働大臣による任命。公募制を含めた人選手続き。
- ・委員は自ら審議事項を発議することが可能。1~2名は常勤をすることが望ましい。
- ・適切な規模・人材を有する事務局を持つ。

上記のほか、第三者組織の仕組み、規模能力などをさらに発展・充実させていくことが必要であり、例えば、発足3年ごとにより良い第三者組織の在り方を不断に検討していくことが必要などとされている。

アンケート調査結果について

1 アンケート調査について

【対象】： 合計795名（そのうち回答者は430名 回答率54%）
厚生労働省医薬食品局の職員 158名
総合機構の職員（役員、職員、嘱託等） 637名

【期間】： 平成21年11月18日（水）から12月11日（金）

【内容】： 第一次提言の内容全般、及び 使命感と資質を備えた人材の育成・確保、 のような人材が能力を発揮できる環境の整備や組織の文化の醸成、 などに関連する事項について

2 回答状況について

医薬品行政組織については、国の組織とすべきであるという意見、とそうでない意見の双方が存在。
厚生労働省と総合機構の関係について

- ・役割分担が不明確。
- ・総合機構職員が行政の考え方を分かっていない。 厚生労働省職員
- ・厚生労働省の方向性により、科学的とは言えない観点から覆されることへの懸念 総合機構職員

人事異動について

- ・厚生労働省内の短期間での異動が専門性を損なう。
 - ・総合機構内での異動の少なさや専門性を生かした人事配置を要求
 - ・総合機構の幹部ポストの多くが厚生労働省の出向者によってしめられ、総合機構プロパー職員の管理職登用が狭く、厚生労働省から短期間総合機構に出向し厚生労働省に戻るという管理職異動の在り方が問題。
- 医療現場や研究機関、企業、患者団体等外部との交流や専門性を高める研修の充実
長時間勤務で専門性が発揮できない。人員不足が原因であるが、一部の人に仕事集中している現状もあり、マネジメントの問題を指摘。

総合機構では新人採用が業務効率を下げているとあり、計画的な採用が必要。魅力ある職場にするため待遇等を改善する必要。

○職を賭して異議を唱える人材の保護の仕組み、職員の声を反映する調査の実施。

○ 臨床試験・治験

1. 治験以外の臨床試験と治験を一貫して管理する法制度の整備を視野に入れた検討を継続すべき。その際、被験者の権利を明確に規定すべきである。
2. 臨床研究に関する情報は、公共の財産とも言うべき側面があり、公正さを確保するためにも、登録の義務付けや登録内容と開示範囲の一層の拡大が必要である。
3. 政府による臨床研究に対する財政支援を増大させる必要があり、特に、希少疾病に関する研究については、薬剤疫学研究等の促進とともに、公的基金の設立による支援が検討されるべきである。

○ 承認審査体制

1. 承認審査の透明性を確保することにより承認審査の安全性を確保する必要。
2. 承認審査の専門性を高め、効率的な承認手続とすることなどにより、医薬品の迅速な承認を目指しつつ、一方で、科学的な判断を基礎として、慎重な承認審査を行う必要。

(透明性) 承認審査の透明性を図るため、薬事・食品衛生審議会での承認に係る審議や資料を公開することを含め、審議会の公開等の在り方を見直すべき。

サリドマイド等社会的に関心の高い医薬品について、審査報告書を公開してパブリックコメントを求めた後、分科会で審議した例があり、このような取組にならうべき。

(安全確保) 審査等を担当する厚生労働省・PMDAの人的資源の確保

(迅速化) PMDAでの審査終了から厚生労働省の審議会等の手続に要する期間短縮 等

○ 再評価制度の見直し、新たなリスク管理手法の導入

○ 医薬品の開発段階から、市販後に想定されるリスクを特定し、薬剤疫学的手法を取り入れた「新たなリスク管理」手法（仮称「リスク最小化計画実施制度」）を速やかに導入すべき。

1. 承認審査の段階から、企業に対し、市販後のリスク管理の手法等を定めた計画の提出を求め、承認時にその重点項目等の内容を公表
2. リスク管理手法には、市販後調査の実施、添付文書等情報提供の徹底、販売制限等などの適切な手法を組み合わせる実施。
3. 公正な第三者の立場にある専門家が参加する外部専門家による委員会が計画をアドバイスする等の方法も検討されるべき
4. 電子レセプト等のデータベースを活用し、副作用等の発生に関しての医薬品使用者母数の把握等により、安全対策の効果を評価できる情報基盤の整備を進めるべき
5. 副作用・感染症報告等を起点として、効能効果等の承認内容の変更や必要な試験の実施を製薬企業に指示する手続等を明確化 等

○ 添付文書の承認時における位置づけの見直し

1. 添付文書を承認の対象とするなど承認時の位置づけを見直し、公的な文書として行政の責任を明確化。
2. 承認審査時点以降も必要に応じ速やかに、かつ、定期的に最新の知見を添付文書に反映することを義務付け。

○ リスクコミュニケーション

- 患者に対する副作用情報の普及・啓発や適正使用の推進のため、患者とのリスクコミュニケーションを円滑に実施する体制を構築すべき

1. 迅速かつ広範な「患者向医薬品ガイド」の提供(PMDA)、医療機関での交付
2. 患者への情報発信の強化と提供媒体の充実
3. 患者とのリスクコミュニケーションを担当する部署への人員配置
4. 患者からの副作用報告制度の創設
5. 国民の声を行政に反映する機能として、「苦情解決部門」を設置
6. 予防原則に立脚して、副作用等のグレー情報の段階で、市民や医療関係者に早期の情報を提供するウェブサイトの創設
7. 製薬企業の営利目的による不適切な情報提供や広告の指導監督等

○ 未承認薬の特例的使用の枠組み

- 患者数が極めて少ない等により承認申請が進まない国内未承認薬が適正に使用されるための「コンパッショネート・ユース」等の人道的医薬品使用手続の国内導入等例外的使用システムを構築すべき。ただし、かえって薬害を引き起こすことにならないよう慎重な検討と制度設計が必要

○ 個人輸入の管理等監視指導の強化等

1. 個人輸入される未承認医薬品のデータベース化・公表、副作用情報の注意喚起や未承認医薬品の広告等への監視・取締の強化、リスクが高い医薬品等の個人輸入する医師等の登録、副作用情報の収集その他安全対策の充実強化等
2. インターネットを通じた未承認薬の個人輸入に関する規制の強化
3. GMP調査を行う者の人材確保、地方自治体のGMP調査の充実、GVP、GQP調査を行う地方自治体の薬事監視員の資質向上や人数の確保等に係る国の配慮

○ がん等の特殊疾病医薬品における救済制度の在り方の検討

1. 救済制度の積極的なPR等更なる周知徹底
2. がんその他の特殊疾病医薬品の救済の対象範囲について検討するなど、救済の在り方を検討する必要

参考資料

薬害肝炎事件の検証

薬害肝炎事件の経過から抽出される問題点

(平成21年度の検証作業の概要)

1 事件当時の行政及び製薬企業担当者へのヒアリング

【行政】：青森集団感染事件及び418リストに関する行政対応に焦点。当時の厚生省担当者へのヒアリング等を実施。

- ・1987（昭和62年）の青森集団感染について、当時の厚生省担当者が三沢市の産婦人科医院から副作用報告を受けた時期は不明確。
- ・副作用報告や集団感染事例への対応のスピードや医療現場での実態把握、速やかなリスク情報の提供が不十分。

【企業】：青森集団感染事件に焦点。田辺三菱製薬の関係者へのヒアリング等を実施。

- ・1986（昭和61）年当時、感染症の報告義務がなかったことなどから青森集団感染の前の感染報告が直ちに厚生省になされなかったほか、製剤による肝炎発症の実態調査では、実際に把握した症例数よりも少ない症例数を厚生省に報告。
- ・実態調査を担当する医薬安全室では、実質的に室長1人の体制であり、情報収集及び調査の体制が不十分である可能性。

2 医療関係者の意識調査

【医師アンケート】：50歳以上の医師（産科等）を対象にインターネットアンケートによる調査を実施。※回収数103

- ・多くの医師がフィブリノゲン製剤の有用性を認めているほか、経験則による医療を実施。
- ・一方、企業から医師への情報提供が少なく、血液製剤による肝炎感染のリスク、重篤性の認識が低い。

【医師インタビュー】：フィブリノゲン製剤の使用に関して、5人の産科医からインタビューを実施。

- ・フィブリノゲン製剤の使用に肯定的な医師からも、安易に製剤を使用してきた時期がある旨が確認された。
- ・フィブリノゲン製剤が使用されていた当時、同製剤による肝炎感染の危険性、重篤性の認識が十分でなく、情報の伝達・共有方法に問題があった。

3 被害者実態調査

薬害肝炎訴訟原告団・同弁護団の協力を得て調査票に基づく調査を実施。※回収数：880（患者）54（遺族）

- ・身体的精神的健康度を示すQOLでは、心の健康の8項目中7項目で国民標準値より低値（患者調査）
- ・肝硬変・肝がんの人は、医療費、介護保険、障害年金に関する恒久対策要望が多い（患者調査）
- ・遺族の恒久対策要望は、肝炎の専門病院増（医療体制の確立）が薬害根絶に続いて多い（遺族調査） 等

- ・被害の可能な限りの回復を図るため、各分野にわたる恒久対策の迅速な確立と実施が急務。
- ・今後絶対に薬害が起きない社会にする、という要望が首位であることを真摯に受け止めるべき。

各承認時の薬事行政の問題

	製造承認された製剤名	承認申請理由	問題
1964(S39) 6月	「フィブリノーゲン-Bbank」 製造承認	(新規申請)	<p>■ 医薬品の有効性と安全性を審査するための資料としてエビデンスの水準が極めて低い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 申請時の臨床試験資料について、2箇所以上の医療機関における60以上の症例、かつ2箇所以上の専門学会での発表との規定を形式上は満たしていたが、他社の医薬品を用いた症例や試験の詳細が記載されていないものなど、臨床研究の基本を満たしていないものが含まれていた。
1964(S39) 10月	「フィブリノーゲン-ミドリ」 製造承認	日本ブラッドバンクからミドリ十字への社名変更に伴う名称変更 (名称以外不変)	<ul style="list-style-type: none"> ● (変更は名称のみ。かつ上記製剤の製造承認から4ヶ月弱しか経過しておらず、その間の審査基準の変更もなし＝臨床試験資料の提出は未必須)
1976(S51) 4月	「フィブリノーゲン-ミドリ」 製造承認	生物学的製剤基準の変更に伴う販売名変更 (名称以外不変)	<p>■ 1964年承認時に比べ承認審査基準は厳格化されていたが、臨床試験資料の再提出要請・審査を行わなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 「フィブリノーゲン-Bbank」の承認審査から12年経過し、製造承認申請時の必要書類の拡充や、臨床試験資料での必要症例数や試験方法の規定が厳しくなっていた。ただし、「名称変更の場合には過去に承認処分を行ったものの本質を変更するものではないため添付資料は省略する」旨の通知に基づき、臨床試験資料の再提出は求めなかった。
1987(S62) 4月	「フィブリノーゲン-HT-ミドリ」 製造承認	加熱製剤への切替	<p>■ 肝炎発生の追跡調査の行政指導が付されたのみで、限られた症例数による臨床試験資料に基づき短期間で承認された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 承認審査は7症例の臨床試験資料に基づき10日間で行われた。うち、6症例は経過観察期間が1週間であった。 ● 青森県での非加熱製剤による集団肝炎感染事件により、代替製剤への移行が喫緊の課題となっていた時期であり、短期間での審査とならざるを得なかった事情があったとはいえ、副作用情報の継続報告を承認条件として付することなく、上記行政指導のみで承認がなされた。

非加熱フィブリノゲン製剤に関する動き

年	月日	出来事
1986 (S61)	9月	静岡県の産婦人科、旧ミドリ十字静岡支店へ副作用報告(3例)
	11月	広島県の産婦人科、旧ミドリ十字広島支店へ副作用報告(2例)
	9月以降	青森県三沢市の産婦人科医院、旧ミドリ十字青森支店へ副作用報告(7例)
1987 (S62)	1月又は3月24日	青森県三沢市の産婦人科医院、旧厚生省へ副作用報告 本年度のヒアリング調査でも明確な時期は判明せず
	4月7日	厚生省薬務局安全課、生物課、旧ミドリ十字に副作用について問合せ
	4月8日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局安全課に説明 厚生省は早急な調査・報告を行うよう指導
		旧ミドリ十字、薬務局生物製剤課に説明
	4月9日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、当面の対応を指示 ①肝炎発症患者の現状調査 ②疑いのあるロットの全国調査の結果の逐次報告 ③青森県下の集団感染に関連する4人の医師のコメントの入手・報告 ④加熱製剤のサンプル提供方法の提示 ⑤マスコミの動きへの注意
4月15日	青森県三沢市の産婦人科医院、厚生省に医薬品副作用報告書を提出 当時の厚生省職員は手紙の内容記憶なし	
	厚生省薬務局、非加熱フィブリノゲン製剤の取扱いにつき、①旧ミドリ十字による非加熱製剤の自主回収、非加熱製剤承認までの治験品無償配布、②4月20日加熱製剤承認申請、同月30日承認等のスケジュールを検討。	

年	月日	出来事
1987 (S62)	4月17日、18日	三沢市の非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎集団感染の報道
	4月18日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の自主回収迅速化を指示
	4月20日	旧ミドリ十字、各支店長に対し非加熱製剤の回収等指示
		旧ミドリ十字、加熱フィブリノゲン製剤製造承認申請
	4月22日	加熱フィブリノゲン製剤の治験品提供開始
	4月30日	中央薬事審議会血液製剤調査会、加熱フィブリノゲン製剤の審議
		厚生大臣、加熱フィブリノゲン製剤の製造承認 厚生省安全課と旧ミドリ十字、①血液製剤投与後の患者の不利益はやむをえないとの文献はないか、②現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献はないか等協議
	5月8日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告(第1回・累計57例) 以降、5/19、6/12、7/14の第4回報告までに累計74例 (旧ミドリ十字社内報告では累計112例)
5月20日	旧ミドリ十字、非加熱フィブリノゲン製剤の承認整理届提出	
5月26日	血液製剤評価委員会、肝炎へのフィブリノゲン-ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくだすとともに、加熱製剤の取扱い方針を策定(加熱製剤使用患者の追跡調査等)	

加熱フィブリノゲン製剤に関する動き

年	月日	出来事
1987 (S62)	6月11日	加熱フィブリノゲン製剤販売開始 旧ミドリ十字、厚生省の指示に基づき、各支店に対し加熱製剤の市販後調査を指示
	10月	旧ミドリ十字松本支店、加熱製剤の投与患者3名全員の肝炎発症を本社に報告
	11月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に加熱製剤投与後の肝炎発症例3例を報告
	11月10日	旧ミドリ十字常務会にて、加熱製剤による肝炎発症の社内報告は11例であるが、厚生省へは3例報告したことを報告
	12月23日	旧ミドリ十字松本支店、加熱製剤の投与患者4名全員の肝炎発症を本社に報告
1988 (S63)	2月12日	旧ミドリ十字、医療機関・薬局に対し、加熱フィブリノゲン製剤の使用に関する謹告を配付
	4月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例8例を報告
	5月6日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症調査報告(573例中17例)
	5月12日	血液製剤評価委員会、上記調査報告に基づき対応方針検討

年	月日	出来事	
1988 (S63)	5月20日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、血液製剤評価調査会の審議結果を伝達 ①肝炎感染例の数例はフィブリノゲン-HTミドリが原因と考えられる。 ②使用例全例の追跡調査が必要 ③NANB肝炎発症情報の医師への伝達と製品返却促進が必要 (「回収という手続きを取ると問題が大きくなるので、安全性と有効性の問題から使用する医師が少なくなり自然に消滅するようなパターンが一番望ましい」) 等	
	5月23日	厚生省薬務局生物製剤課、(財)日本母性保護医協会理事から意見聴取	
	5月24日	厚生省薬務局生物製剤課、日本産科婦人科学会幹事長から意見聴取	
	6月2日	厚生省薬務局安全課長、ミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の添付文書改訂と緊急安全性情報配布を指示	
	6月6日	旧ミドリ十字、緊急安全性情報と謹告の配布開始	
	6月23日	緊急安全性情報の配布完了	
	7月7日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、緊急安全性情報配布完了と在庫回収状況(在庫6,199本中2,557本回収;回収率41.2%)等を報告	

薬事行政の問題

① 集団感染事件発生から加熱製剤承認前まで

- 1987(S62)年当時の薬務行政の権限
 - (保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認める場合)
製造承認内容の変更、販売の一時停止、回収等の命令
 - ドクターレターの配布や広報機関を利用したPRの指示
- 集団感染発生の事実認識後の対応
 - ミドリ十字に対し、自主回収および加熱製剤への切替指示

② 加熱製剤承認後

- 加熱製剤による肝炎発症例の第一報受領から、添付文書の改訂と緊急安全性情報の配布指示までに7ヶ月が経過。
 - 第1報: 1987(S62)年11月5日(3症例)
 - 第2報: 1988(S63)年4月5日(8症例)
 - 第3報: 1988(S63)年5月6日(17症例)
 - 添付文書改訂及び緊急安全性情報の配布指示:
1988(S63)年6月2日
- ミドリ十字社内では11例の社内報告があったにも関わらず第一報で3例しか厚生省へ報告せず。また12月に発生した新たな症例を即座に報告せず第二報、第三報が翌4月、5月となった。

国民の健康と自らの規制権限の影響度を考慮したうえで、薬害が懸念される事態発生時の、規制権限の展開ステップおよび発動条件を予め定めておくべきだったのではないか。

一義的にはミドリ十字の責任があると考えられるが、同製剤の危険性が認識されていたことを考慮すると、第一報が入った後、厚生省からミドリ十字に対し、報告の徹底をより強く支持することもできたのではないか。

③ 規制権限行使の全般について

- ミドリ十字による非加熱フィブリノゲン製剤の自主回収、加熱フィブリノゲン製剤の回収後、回収された製剤は廃棄処分されていたため、後年の調査が困難となった。

問題発生により回収に至った医薬品については、薬務行政がその回収品を検査するとともに、その時点の知見では検査・判断できない場合には、後年検査できるよう企業に一定量を管理・保存させる取組も必要ではないか。

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市立病院の肝炎発症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・広島の各支店から、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。 <u>非加熱製剤</u> 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。 <u>加熱製剤</u> 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。 <u>加熱製剤</u> 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

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、<u>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。</u>
<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、<u>副作用情報の取り扱いを担当していた医薬安全室は、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。)</u>
<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、<u>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、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、「<u>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</u>」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と言わざるをえない。</u> ■ 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・広島の事例が遅れた理由について、企業は「<u>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</u>」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																											
国への報告 医療機関への 情報提供	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	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <table border="1"> <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"> <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)	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。
	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)																												
添付文書による危険性情報の提供が弱かった問題 加熱製剤の安全性が過渡に強調されていた問題	<ul style="list-style-type: none"> 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「<u>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</u>」と記載されていた。 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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、<u>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</u>。 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生が問題になっている中では、<u>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</u>かのような記載は問題である。 																												

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
原材料 (<u>売血由来</u>)	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、<u>米国のアルファ社を中心に、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、<u>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> <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は指摘せざるをえない。</u>
	製剤の手法とロットの大きさ	<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、採血した人数に換算すれば最大で2万人程度になる。(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<u>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> <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である。</u>
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、<u>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、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、<u>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と言える。</u>
	効果が不明確な不活化処理方法を行っていた問題	<ul style="list-style-type: none"> SD処理を除く不活化処理のうち、その不活化効果の有効性が明確になっているものはない。 ウイルス不活化効果の再検証に関する三菱ウェルファーマ社の報告書では、<u>BPL処理についても、HCVのモデル代替ウイルスによって結果が大きく異なることが判明した。</u> 	<ul style="list-style-type: none"> フィブリノゲン製剤の原材料や製造工程の問題点を鑑みれば、<u>効果のない(もしくは効果の不明確な)不活化処理を用いていたことは、薬害被害拡大の原因の一つであったと言える。</u>