

200838079A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀内 龍也

平成 21(2009)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀内 龍也

平成 21(2009)年 3 月

目次

I 総括研究報告書

- 薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究 4
研究代表者 堀内龍也(日本病院薬剤師会会長)

II 分担研究報告書

1. 薬害肝炎の発生・拡大に関する薬務行政の責任 17
研究分担者 : 津谷喜一郎(東京大学大学院薬学系研究科)、磯部哲(獨協大学法学部)
2. 薬害肝炎に対する血液製剤製造会社の責任 25
研究代表者 堀内龍也(日本病院薬剤師会会長)
3. 当該医薬品による肝炎発症の危険性及び肝炎の重篤性に関する知見の進展と
医療現場への伝達状況 31
研究分担者 高木均(群馬大学医学系研究科)

研究班員

	氏名	所属	主担当
主任研究者	堀内 龍也	(社) 日本病院薬剤師会会長	全体統括 製薬企業関連の検証
分担研究者	磯部 哲	獨協大学法学部 准教授	行政法からみた検証 情報伝達と対策の検証
	高木 均	群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学 准教授	使用・発症実態 医療側の検証
	津谷 喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学 特任教授	行政関連の検証 使用・発症実態

研 究 報 告

Ⅰ 総括研究報告書

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究

研究代表者 堀内龍也(日本病院薬剤師会会長)

研究要旨

本研究では、薬害肝炎事件の事実経過を整理し、薬害肝炎を拡大させた要因と行政、製薬企業、医療現場の薬害肝炎に対する責任について検証した。

薬害肝炎拡大の実態、薬害肝炎の発生・拡大に関する薬務行政の動き、薬害肝炎の発生・拡大に関する医薬品供給事業者の動き、フィブリノゲン製剤及び血液凝固第IX因子製剤による肝炎感染の危険性及び肝炎の重篤性に関する知見の伸展と医療現場への伝達状況、薬事・医事・感染法令等、関連施策の内容及び制定の経緯とその問題点を既存の各種資料を通して検証するとともに再発防止のための提言を提示した。具体的には①「安全第一」の思想と施策の普及、②評価手法の見直しと薬事行政における安全管理体制の強化：ICH-E2E との調和と「医薬品リスクマネジメント」の導入、③医薬品情報の円滑な伝達・提供、④医薬品評価教育－薬剤疫学と薬害教育強化－、⑤添付文書をより公的な文書に位置づける、⑥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、⑦医学的知見の学際的監視・伝達機構の構築、これらの7つの提言を「薬害肝炎の検証および再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」において、中間報告書として提示した。

A. 研究目的

本研究は、フィブリノゲン製剤及び血液凝固因子第IX因子製剤によるC型肝炎の発生及び被害拡大の経過と原因等の実態を客観的かつ科学的に整理・検証し、「薬害肝炎の検証および再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」等において、再発防止策を検討するための基礎資料を作成することを目的とした。

B. 研究方法

薬害肝炎事件において原告と国が和解したことに伴い、平成20年1月15日に基本合意書が取

り交わされた。その合意に基づき、「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」が設置された。その委員会の下に、第三者の立場で薬害肝炎事件の経過を詳細に明らかにし、その上で薬害肝炎の起こった真相を究明して、行政、製薬企業、医療現場それぞれの諸問題と責任を明らかにして、検討会に資料を提供することを目的に、「薬害肝炎事件の検証研究班」が設置された。

本研究班では問題になったフィブリノゲン製剤が1964(S39)年に発売されてから45年が経過していることによる検証の困難さが伴うものの、極力科学的かつ客観的に検証する事を旨とした。また、単に責任の所在を明らかにするだけでなく、肝炎被害者が身体的、精神的、経済的、社会的にどのような被害を受けたかについても検証し、患者の観点からも被害の実態を明らかにし、被害者救済に関する内容も検証課題とした。

本年度の研究班の実質的活動は半年間に過ぎなかったため、本年度の検証は、一部製薬企業に質問書による回答を求め、事情聴取も行ったが、主として様々な資料、文献などを基に検証を行った。これら資料の収集・整理、図表の作成などについては主として野村総合研究所があたった。研究班は13回の班会議を開催し、その間をメーリングリストによる意見交換を頻繁に行いながら検証を進めた。

検証事項として、1. 薬害肝炎の発生及び拡大の経過、2. 薬害肝炎拡大と被害の実態、3. 薬害肝炎の発生・拡大に関する薬務行政の責任、4. 薬害肝炎に対する血液製剤製造会社の責任、5. 肝炎発症の危険性及び肝炎の重篤性に関する知見の進展と医療現場への伝達を設定した。

これらの検証項目についての検証結果及びそれから得られた薬害防止のための対策案を中間まとめとした。なお、被害者の被害および被害者救済に関しては次年度の主な検討課題とする予定である。

本研究では、繰り返されてきた薬害を防止するために、薬害肝炎事件の検証を多方面から行ってきた。今年度の研究では、行政、製薬企業、医療現場の別に、問題となり得る時点・トピックス毎に問題点を設定し、主として様々な報告書や文献、企業からの回答などの資料から当時の状況を検証し、薬害肝炎を生じ、拡大させた要因と行政、企業、医療現場の責任について検証を行った。

薬害肝炎の発生から45年が経過しており、薬害エイズ事件などの教訓なども踏まえて行政、製薬企業の医薬品安全および情報伝達体制・倫理観、医療現場の医療安全に対する体制は大きく進んではいるが、依然未解決の問題について対策案として提示した。ここで指摘している責任とは、法的な責任を指すものではなく、医療倫理、企業倫理、国民の立場に立つ行政のあり方から指摘していることを注記しておく。

なお、本年度は、主としてフィブリノゲン製剤に焦点をあてて検証を行ったが、第IX因子製剤についても、一定の検証を行った。検証の詳細は別途「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究(中間報告書)」として、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へ提示している。

C. 研究結果

薬害肝炎事件の事実経過

検証作業の前提として、当薬害肝炎事件の事実経過を整理した。

フィブリノゲン製剤は、1962(S37)年10月に、(株)日本ブラッドバンク（後のミドリ十字）により製造承認が申請され、2年後の1964(S39)年6月、日本における初めてのフィブリノゲン製剤（『フィブリノーゲン・BBank』）の製造が承認された。

第IX因子製剤については、1972(S47)年に、日本製薬(株)の非加熱濃縮第IX因子製剤『PPSBーニチヤク』が製造承認され、(株)ミドリ十字は非加熱濃縮第IX因子製剤『コーナイン』の輸入販売を開始している。ミドリ十字社の非加熱濃縮第IX因子製剤『クリスマシン』は、1976(S51)年に製造承認され、1977(S52)年に販売が開始されている。

フィブリノゲン製剤が製造承認された1964(S39)年には、駐日アメリカ大使であったエドウィン・ライシャワー氏がアメリカ大使館前で大腿を刺され負傷し、この時に受けた輸血が元で肝炎に罹るといふ事件が起きている。この事件が契機となり、日本における輸血用血液の売血廃止など、日本の医療制度に大きな影響を与えている（ライシャワー駐日米大使襲撃事件）。

なお、「フィブリノーゲン・BBank」の製造承認に先立ち、1964(S39)年8月21日に、当時頻用されていた保存血を献血により確保することが閣議決定されている。これは、ライシャワー事件や、1950年代後半頃から供血者貧血や輸血後肝炎患者が頻発するようになったことを受けての決定であるが、血漿分画製剤については言及されなかった。

このように、輸血等による肝炎の発症は古くから知られていたが、B型肝炎ウイルスが発見されたのは1968(S43)年のことである。C型肝炎ウイルスは1988(S63)年まで同定されていないものの、1974(S49)年には、A型肝炎ウイルスもB型肝炎ウイルスも関与しないと考えられる肝炎の存在が専門誌に示唆され、専門誌で「C型肝炎 (hepatitis type C)」と呼称されているものもあった。

1977(S52)年、米国では、大量のプール血漿から分画されたフィブリノゲン製剤に（B型）肝炎の発症の危険性が高いこと、フィブリノゲン製剤の臨床効果が疑わしいこと、クリオプレシピート製剤など代替治療が可能、等を理由として監督官庁である食品医薬品局（FDA ; Food and Drug Administration）によりフィブリノゲン製剤の製造承認が取消されている。

なお、1971(S46)年には、1967(S42)年9月以前に承認されたすべての医療用医薬品に対する見直しが始まっている（第一次再評価）。評価は順番に行われ、血液製剤の再評価対象の指定は1978(S53)年に行われた。しかし、フィブリノゲン製剤については、1976(S51)年に「フィブリノーゲン」から「フィブリノゲン」に販売名変更の承認申請がされているために、新しい医薬品とみなされて1967(S42)年以前に承認された医薬品として扱われずに、再評価対象から除外されている。

1979(S54)年には薬事法が改正され、「再評価制度導入」、「企業の副作用報告義務化」、「緊急命令・回収命令規定」などが新設された。それにより、フィブリノゲン製剤が、1984(S59)年に再評価に指定された（第二次再評価）。特に、後天性低フィブリノゲン血症の有効性についての審査が

開始された。これに対し、産科婦人科領域の学会は、後天性低フィブリノゲン血症の適応を残すよう求めたものの、臨床研究で有効性を確認することができず、1998(H10)年に適応を「先天性血液凝固因子欠乏症」に限定された。なお、この第二次再評価についても、対象として指定されてから、結論が出るまでに、14年を要しており、結果として有効性の認められない疾患への利用が野放しになった問題点が指摘されている。

一方、1987(S62)年、青森県三沢市の産婦人科医から厚生省に、フィブリノゲン製剤で妊婦が肝炎に連続感染したことが報告された。1985(S60)年に製薬企業は不活化処理方法の変更を行ったものの、企業は一部変更承認申請を提出せず、したがって、厚生省が処理方法変更の事実を認識していなかったという問題があった。

1987(S62)年4月、ミドリ十字社は、非加熱フィブリノゲン製剤『フィブリノゲン・ミドリ』の自主回収を開始するとともに、加熱処理をした『フィブリノゲンHTーミドリ』(以下『加熱フィブリノゲン製剤』という)の承認を受け、連続して供給を行っている。しかしながら、同年9月にミドリ十字社は加熱製剤によっても肝炎に感染した症例を厚生省に報告している。再評価には長時間を要したにもかかわらず、この加熱フィブリノゲン製剤については、1987(S62)年4月20日に承認申請され、同30日には承認されている。10日間という異例の早さでの承認であり、十分な審査が行われたのか疑問視する指摘もある。

加熱フィブリノゲン製剤から肝炎発症症例の報告を受け、1988(S63)年、厚生省はミドリ十字社に対し緊急安全性情報の配布、加熱製剤の返品等を指示した。献血由来製剤に切り替えたのはそれから4年(1993(H5)年12月)を経てからであり、従来品の返品または献血由来製剤との交換を開始している。

このような経過でフィブリノゲン製剤に関連する肝炎が広がったとの指摘があり、2002(H14)年10月、被害者が原告となり、東京、大阪、福岡、名古屋、仙台の地方裁判所に損害賠償を求めて提訴した。2006(H18)年6月21日、大阪地方裁判所で最初の薬害肝炎訴訟に対する判決が言い渡され、第一次訴訟原告13名中9名について、国および企業の損害賠償責任が認められた。その後の各地裁判決に対して原告・被告双方とも控訴したが、2007(H19)年12月23日に至り、福田康夫首相(当時)が「全員一律救済」の方針を示し、そのための「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」(薬害肝炎特措法)が2008(H20)年1月11日に国会で成立した。この法律では、薬害肝炎被害に対する政府の責任と薬害再発防止のための「最善かつ最大の努力」が明記された。この法律に基づき、1月15日には厚生労働大臣と原告・弁護団との間で基本合意書が締結され、和解が成立した。

2002(H14)年12月には、厚生労働省に対しフィブリノゲン製剤納入先医療機関名の開示を求める請求があったが、この時は見送られている。一部開示の決定に対する異議申し立てがなされ、情報公開審査会への諮問を経て、2年後の2004(H16)年12月に納入先リストが公表されたが、情報の開示が迅速に行われなかったことについての問題が指摘されている。

国と原告の間で締結された基本合意書には、「国（厚労省）は、事件の検証を第三者機関において行うとともに、命の尊さを再認識し、薬害ないし医薬品による健康被害の再発防止に最善、最大限の努力を行うことをあらためて確約する。」と記載されており、当研究班での検証作業はこの合意に基づき実施されている。薬害肝炎に関連する年表を以下に示す。

図表 薬害肝炎事件に関する事実経過

年	月	行政の動向	製薬企業の動向	国内の知見・動向	海外の知見・動向
1951	S26	3	株日本ブラッドバンク(後のミドリ十字)が日本初の血液銀行として設立		
1956	S31		ペニシリン製剤の使用上の注意通知	ペニシリンショック	
1961	S36		現行薬事法施行、国民皆保険体制実施	サリドマイド奇形性報告	米国：副作用報告システム
1962	S37		薬務局「医薬品製造指針 1962年版」サリドマイド販売中止・回収		米国：キーフォーバー・ハリス法
		10	株日本ブラッドバンクがフィブリノーゲン製剤の製造承認を申請		
1963	S38		厚生省、血清肝炎調査研究班設置	サリドマイド事件訴訟開始	米国：GMPによる製造・品質管理 WHOの医薬品の安全対策決議 オーストラリア抗原（後にHBs抗原と判明）発見
1964	S39	3			ライシャワー駐日米大使襲撃事件 大使は輸血で肝炎に感染
		6	【9日】株日本ブラッドバンクの『フィブリノーゲン-BBank』製造承認	【9日】株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	
		8	【21日】「保存血液」（輸血用血液）の献血推進を閣議決定		
		10		【28日】「日本ブラッドバンク」が「ミドリ十字」に社名変更 【24日】ミドリ十字社は、社名変更に伴い、販売名変更→『フィブリノーゲン-ミドリ』に	
1965	S40	11頃	血漿の輸入開始 『フィブリノーゲン-ミドリ』製造承認の一部変更承認手続きを経ずに、ウイルス不活化処理法として従来の紫外線照射処理に加えBPL処理を追加実施		WHOモニタリングシステム決議
1966	S41		副作用調査会発足		米国：処方箋薬再評価
1967	S42		厚生省医薬品の製造承認に関する基本方針 クロロキンの副薬・要指示薬指定 副作用モニター制度発足	クロロキンによる視力障害	
1968	S43				B型肝炎ウイルス発見
1970	S45		キノホルム販売中止、使用見合わせ 薬効問題懇談会設置	<スモン事件>	
1971	S46			スモン事件訴訟開始 クロロキン事件訴訟開始	
		12	第1次再評価開始 (1967年9月以前に承認された医療用医薬品のすべてが対象)	B型肝炎対策としてHBs抗原スクリーニングの予備検査を実施	
1972	S47	4	【22日】日本製薬㈱の非加熱濃縮第IX因子製剤 『PPSB-ニチャク』製造承認 株ミドリ十字の非加熱濃縮第IX因子製剤『コーサイン』輸入承認		
		6	厚生省、難治性の肝炎調査研究班設置		
		7		【10日】『コーサイン』（ミドリ十字）輸入販売開始	
1973	S48	5	厚生省、血液問題研究会を設置		A型肝炎ウイルス発見
		8		【29日】『PPSB-ニチャク』承認事項一部変更承認申請 これまでは、3人分以下の血漿を合わせたものを原料としていたところ、50人分以上の血漿を合わせたもの利用に変更	

年	月	行政の動向	製薬企業の動向	国内の知見・動向	海外の知見・動向	
1974	S49			サリドマイド事件和解	Alfred Prince が A 型肝炎ウイルスも B 型肝炎ウイルスも関与しないと考えられる肝炎の存在を示唆した論文で「C 型肝炎」(英語原文では "hepatitis type C") と呼称	
		5		厚生省の指導に基づき、フィブリノゲン製剤の添付文書を改訂 BPL 処理に関する記述を削除		
		6	【5 日】『PPSB・ニチヤク』承認事項一部変更承認 製造方法の原料血漿の拡大について一部変更承認			
		7		【4 日】『PPSB・ニチヤク』承認事項一部変更承認申請 「肝疾患の凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」について効能効果の追加申請		
1975	S50				WHO が「血液および血液製剤に関する勧告」を決議 →無償献血を基本とする国内血液事業の推進を要請	
		4		【24 日】『PPSB・ニチヤク』訂正願書提出 申請にかかる追加効能効果を「凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ)欠乏に基づく出血」に基しかえ		
		5	【2 日】『PPSB・ニチヤク』効能追加承認			
1976	S51		厚生省、難治性肝炎研究班内に非 A 非 B 型肝炎分科会設置			
		4		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)		
		5	【22 日】ミドリ十字の非加熱濃縮第Ⅸ因子製剤『クリスマシン』(米国売血使用) 製造承認申請		米国 FDA、フィブリノゲン製剤の再評価開始	
	12	【27 日】『クリスマシン』製造承認				
1977	S52			【5 日】『クリスマシン』製造販売開始		
		12			【7 日】米国 FDA がフィブリノゲン製剤の承認を取消す (肝炎感染の危険性、フィブリノゲン製剤の臨床効果が疑わしいこと、代替治療の存在等を理由として)	
1978	S53		回が映画「肝硬変成因究明の軌跡」を作成・推薦		海外で非 A 非 B 型肝炎のチンパンジー感染実験成功相次ぐ	
		1		【30 日】米国 FDA のフィブリノゲン製剤承認取消の情報を社内で回覧する →1978 年 1 月 6 日付「Federal Register」Vol.43.No4		
		3		厚生省薬務局長松下康蔵が西ミドリ十字の副社長に就任		
		10	第 1 次再評価の最終指定 (1967 年 9 月以前に承認された医療用医薬品を対象としたため、最終的にフィブリノゲン製剤は指定されず)			
1979	S54			スモン事件和解		
		9	薬事法改正 再評価制度導入、企業の副作用報告義務化、緊急命令・回収命令規定を新設等		国立予防衛生研究所の安田純二、著書「血液製剤」で FDA によるフィブリノゲン製剤の承認取消に言及	
1981	S56				西独で液状加熱第Ⅷ因子製剤承認、販売開始	
1983	S58			<兼害エイズ事件>		
		5			リスボンで欧州評議会開催エイズ対策との関連で、売血由来の血漿や血液凝固因子製剤の輸入を回避すること等を決議 米国 FDA、メーカーに対し、血液製剤の加熱処理を勧告(AIDS 問題)	

年	月	行政の動向	製薬企業の動向	国内の知見・動向	海外の知見・動向	
	6	【13日】厚生省「エイズの実態把握に関する研究班」発足			で)	
1984	S59	6	【6日】フィブリノゲン製剤につき、再評価基礎資料提出を指示(第二次再評価)			
		9		【6日】フィブリノゲン製剤の再評価基礎資料提出 (FDAの承認取消に関する資料を含む)		
		厚生省「エイズ調査検討委員会」を組織				
1985	S60	1	【31日】旧中央薬事審議会血液用剤再評価調査会(以下「再評価調査会」という)は、非加熱フィブリノゲン製剤について再評価の必要があると判断			
		3	エイズ検討委員会、日本人患者第一号を認定			
		7	厚生省、国内外各社からの加熱第Ⅷ因子製剤の製造申請を一括承認			
		8		【7日】BPL処理した製剤の最終ロットを製造 【21日】厚生省に製造承認の一部変更承認申請を出さないまま、ウイルス不活化法(の処理方法)をBPL処理から「抗HBsグロブリン添加法」に無断で変更し、製造開始		
		10	【1日】非加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定 厚生省、血液対策事業室設置			
		12	カッター社の加熱第Ⅸ因子製剤『コーナインHT』輸入承認 【17日】ミドリ十字の加熱第Ⅸ因子製剤『クリスマスHT』輸入販売承認			
1986	S61	2		【1日】非加熱フィブリノゲン製剤の再評価申請		
		2~11	国内外各社の加熱第Ⅸ因子製剤承認			
		7	厚生省、血液製剤使用適正化ガイドライン策定			
1987	S62				<薬害クロイツフェルトヤコブ(CJD)病事件> 青森県三沢市の産婦人科医が、「製剤で妊婦が肝炎に連続感染した」と厚生省に報告 (1月か3月かは争いのあるところ)	
		1 (or3)				
		2	【12日】再評価調査会が「後天性低フィブリノゲン血症」の有効性につき審議開始			
		3	【24日】非加熱製剤による肝炎の集団発生(86年9月~87年4月)を報告した青森県三沢市の医師に報告を求める(医院への聴き取りによる) 【26日】厚生省は、ミドリ十字社に対し、青森県下の肝炎事故に関する調査を指示			
		4		【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 【22日】加熱製剤の治験薬の提供開始		
			【30日】ミドリ十字の加熱フィブリノゲン製剤『フィブリノゲンHT-ミドリ』製造承認 旧中央薬事審議会血液製剤調査会が加熱製剤を審議、同日、厚生省は加熱製剤を承認			
5		【20日】非加熱製剤を承認整理				
		【26日】厚生省血液製剤評価委員会が、非加熱製剤について報告された肝炎症例を検討				
	6	【25日】中央薬事審議会血液製剤再評価調査会、非加熱フィブリノゲ				

年	月	行政の動向	製薬企業の動向	国内の知見・動向	海外の知見・動向
		ン製剤の適応を先天性疾患に限定することを提示			
		厚生省、「新血液事業推進検討委員会」設置			
	7	【2日】厚生省は、再評価調査会の審議結果をミドリ十字社に伝達(内示)			
	8		【12日】内示に対する反論を提出		
	9		厚生省に対し、『フィブリノゲン HT-ミドリ』による肝炎感染例を報告	【25日および10月1日】産科婦人科領域の団体は、厚生省に「後天性低フィブリノゲン血症」の適応を残すよう求める要望書を提出	
	11	「血液製剤の国内自給を促進し、血液凝固因子製剤を献血血液により完全に供給できる体制を早急に確立」と衆・参の社会労働委員会で決議	【5日】加熱製剤使用による肝炎発症例3例を厚生省に報告		
1988	S63			クロロキン事件和解	米国のワクチンの製造会社カイロングループ、C型肝炎ウイルスゲノムのクローニングに一部成功
	5	【12日】厚生省血液製剤評価委員会は、緊急安全性情報の配布、加熱製剤の返品等を決定			
	6	【2日】ミドリ十字社に対し、緊急安全性情報配布等を指示	【6日】『フィブリノゲン HT-ミドリ』の緊急安全性情報の配布を開始		
	12	【23日】エイズ予防法成立(1989.2.17施行)			
1989	H1	C型肝炎抗体検査開始		薬害エイズ事件訴訟開始	
1990	H2	厚生省、「新血液事業推進検討委員会」第2次報告			
		採血基準改正、売血業者完全撤退			
	3		抗HCV抗体ドナースクリーニングの予備検査を実施		
	11	【1日】厚生省、加熱フィブリノゲン製剤を再評価対象に指定			
1991	H3		【1日】加熱フィブリノゲン製剤再評価申請		
	9			日本赤十字が国内献血を原料に高濃縮製剤の製造を開始	
	12		SD処理及び乾燥加熱処理を組み合わせた製剤(SD処理製剤)を用いた臨床試験を開始(平成5(1993)年4月まで)		
1992	H4				米国アルファ社(ミドリ十字社の原料血漿の輸入元)は、抗HCV抗体ドナースクリーニングを開始
1993	H5		加熱製剤の原料血漿を献血由来に切り替え	遺伝子組替えの血液凝固因子製剤、米国から輸入開始	
				新三種混合(MMR)ワクチン訴訟開始 <ソリブジン事件>	
	7		【9日】SD処理製剤の承認事項の一部変更を申請		
	12		【27日】献血由来製剤を発売し、従来品の返品又は献血由来製剤との交換を開始		
				ソリブジン事件示談	
1994	H6		最終製剤についてHCVのNAT陰性確認試験を開始		
	8	【12日】厚生省は、SD処理製剤を承認			
	12		【15日】ミドリ十字社、8月に承認を得たSD処理追加の加熱製剤『フィブリノゲンHT-ミドリ』販売開始し、従来品の献血由来製剤との交換を開始		
1995	H7		【23日】再評価調査会は、「後天性低フィブリノゲン血症」の有用性を確認するとともに、「後天性低フィブリノゲン血症」の有用性についてミドリ十字社に資料提出を指示		
1996	H8			薬害エイズ事件和解 薬害CJD訴訟開始	
1997	H9		【17日】厚生省に再評価に関する「後天性低フィブリノゲン血症」の臨床試験を断念することを報告		

年	月	行政の動向	製薬企業の動向	国内の知見・動向	海外の知見・動向	
1998	H10	3				
		4	【12日】厚生省は再評価結果を公表し、効能・効果は「先天性低フィブリノゲン血症」のみに限定	【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		
		5		吉富製薬株式会社は、原料血漿について、HIV、HBV、HCVに関するミニプール NAT 陰性確認試験を開始		
2000	H12	4		【1日】吉富製薬は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		
		11	厚生省内に「肝炎対策プロジェクトチーム」を設置 「肝炎対策に関する有識者会議」を開催（5か月間）			
2001	H13	3	厚生科学特別研究事業「非加熱血液凝固因子製剤を使用した血友病以外の患者における肝炎ウイルス感染に関する調査研究」（「13年調査」）開始（～H14.11）	【7日】ウェルファイド社、過去に実施したフィブリノゲン製剤による肝炎症例調査結果（肝炎・肝障害発生件数＝108件）の再確認と報告書		
			【19日】旧ウェルファイド社宛て報告命令（フィブリノゲン製剤の製造・使用・肝炎発生の各状況、販売方法等）			
				【26日】ウェルファイド社、報告命令に対する回答 ⇒肝炎・肝障害発生件数＝363件		
			【30日】「肝炎対策に関する有識者会議」報告書策定			
		5		【18日】ウェルファイド社、納入先医療機関等に対する調査結果の提出		
	10		【1日】ウェルファイド株式会社は三菱東京製薬株式会社と合併し、三菱ウェルファーマ株式会社に社名変更			
2002	H14			薬害 CJD 訴訟和解		
		3		ニュース JAPAN・シリーズ「検証・C型肝炎」で「C型肝炎ウイルス混入」を報道		
		8	【29日付】厚生労働省「フィブリノゲン製剤による C型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書」			
		10		東京地裁で13名・大阪地裁で3名が薬害肝炎訴訟を提起		
	12		【26日】元大阪 HIV 薬害訴訟原告団の家西梧・衆議院議員（当時）が、厚生労働省に対し、フィブリノゲン製剤納入先医療機関名の開示を求める			
2003	H15			新三種混合（MMR）ワクチン和解		
		1	【24日】2002年12月の医療機関名の開示請求に対し、「開示・不開示の審査に時間を要するため」として、開示決定の延期を通知			
		2	【24日】行政文書開示決定通知書にて、「医療機関名の公表については不開示とする」と通知し、医療機関名を黒塗りして開示			
		4		福岡地裁へ10名提訴		
				【18日】元大阪 HIV 薬害訴訟原告団の家西梧・元衆議院議員、2月24日の「不開示」に対し、行政不服審査法に基づく不服申し立て		
		5		仙台地裁へ提訴		
		6		名古屋地裁へ提訴		
	7	【28日】不服申し立てについて、厚生省より情報公開審査会に諮問				
2004	H16	2	【20日】異議（不服）申し立てを受け、内閣府情報公開審査会が厚生労働省に対して医療機関名を開示するよう答申 →先天性疾患等他に治療薬がない疾病に対してやむを得ず使用した	【26日】元大阪 HIV 薬害訴訟原告団の家西梧衆議院議員（当時）、「フィブリノゲン製剤納入医療機関の公表等を求める要望書」を厚生労働省（坂口大臣）に提出		

年	月	行政の動向	製薬企業の動向	国内の知見・動向	海外の知見・動向
		医療機関等を除いて、「生命、健康に対する被害を防止するための必要性はきわめて大きい」として開示すべきという結論を出した			
	4	【16日】開示請求者、医療機関及び三菱ウェルファーマ社に対する開示決定通知書の送付 →医療機関等から異議申し立てがなければ5月13日に開示することを決定			
	5	【13日】27医療機関から異議申し立てがあったため、開示延期を決定			
	6	【29日】「フィブリノゲン製剤納入先公表チーム」を設置	【29日】三菱ウェルファーマ社がフィブリノゲン製剤納入先医療機関リストを厚生労働省に提出		
	12	【9日】厚生労働省がフィブリノゲン製剤納入先リスト公表			
2006	H18			大阪地裁と福岡地裁で結審 大阪地裁で判決言渡 原告・被告双方が控訴し、大阪高裁に係属	
	6				
	8			東京地裁で結審 福岡地裁で判決言渡し 原告・被告双方が控訴し、福岡高裁に係属	
2007	H19			名古屋地裁で結審 東京地裁で判決言渡し 原告・被告双方が控訴し、東京高裁に係属	
	1				
	3			仙台地裁で結審	
	4			名古屋地裁で判決言い渡し 原告・被告双方が控訴し、名古屋高裁に係属	
	7			仙台地裁で判決言い渡し 原告・被告（企業）が控訴し、仙台高裁に係属	
	9			【11日】原告らが大阪高裁に和解上申	
	10	厚生労働省の倉庫から個人情報がマスキングされていない資料（2002年に三菱ウェルファーマ社から報告されたもの）が発見される			
	11	【7日】大阪高裁が和解勧告、外添厚生労働大臣と原告らが面談		【7日】大阪高裁が和解勧告、外添厚生労働大臣と原告らが面談	
	12	【4日】外添厚生労働大臣と原告らが2回目の面談		【4日】外添厚生労働大臣と原告らが2回目の面談	
		【20日】外添厚生労働相が同側の新たな修正案を発表 ⇒原告団は「全員一律救済の政治決断は得られなかった」として、和解協議を中止する意向を表明		【13日】大阪高裁が、本件紛争の全体的解決のためには、原告らの全員・一律・一括の和解金の要求案が望ましいのではないかと考えるが、五地裁の判決内容・結果に反する要求であり、被告らの格段の譲歩のない限り、和解件子案としては提示しないことにした旨の所見を出して、1987年4月～88年6月の感染者の日本の責任を認める内容の和解案を提示	
		【23日】福田首相が、原告団の要求である被害者全員一律救済を議員立法で実現する方針を発表		【25日】原告らが福田内閣総理大臣と面談	
2008	H20				
	1	【11日】『薬害肝炎救済法案』成立（特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第Ⅲ因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法）			
		【15日】国と原告とで基本合意書締結		【15日】国と原告とで基本合意書締結	
	2	大阪高裁と福岡高裁で国と原告との和解成立		大阪高裁と福岡高裁で原告と国との和解成立	
		大阪地裁で国と原告との和解成立		大阪地裁で原告と国との和解成立	
		福岡地裁で国と原告との和解成立		福岡地裁で原告と国との和解成立	

年	月	行政の動向	製薬企業の動向	国内の知見・動向	海外の知見・動向
	3	東京高裁で国と原告との和解成立 仙台高裁で国と原告との和解成立 名古屋高裁で国と原告との和解成立		東京高裁で原告と国との和解成立 仙台高裁で原告と国との和解成立 名古屋高裁で原告と国との和解成立	

D. 考察

再発防止のための対策案①：「安全第一」の思想と施策の普及

薬事行政の基本精神、基本方針、基本構造に、薬害を繰り返す要因が一部存在する可能性がある。現在の薬事行政においては、品質、有効性、安全性、の順に記述されることが多い。一方、世界的には、quality, safety, efficacy の順である。医薬品においても「安全第一」(Do no harm, 人を害すな)の思想を普及させるべきである。日本においても、国際的な調和の観点からも、すべての薬事行政の文書において、品質、安全性、有効性の順に記載すべきである。

その薬事行政に携わる者は、命の尊さを心に刻み、高い倫理観を持って、医薬品の安全性と有効性の確保に全力を尽くすことが必要である。

現行の薬事法では、製造承認審査、一部変更承認、販売後調査、副作用報告制度等、数々の安全対策の仕組みが設けられており、それぞれについての制度設計ないし運用上の問題点等は本報告書でも随時指摘したところであるが、そもそもこうした制度の目的は、究極的には、防げるはずの薬害を適切に予防する点にある。しかしながら、薬害 C 型肝炎の発生・被害の拡大という事実は、安全第一の思想の下で、リスク・ベネフィットのバランスの評価がなされてこなかった、結局のところ予防への行政の取り組みが十分でなかったことを示している。

予防という観点からは、行政にはたとえば必要な情報は自ら調査収集し、必要な対応を積極的にとるといふ姿勢が求められていたといふべきである。また、「万全の市販後安全対策を備えておくことが薬害を最小限にとどめることとなる」という視点から、一方ではリスクを最小化し、他方ではそのリスクの検出と大きさを実際に観測し、有効性とのバランスにおいて適正に評価できる研究デザインが必要であり、案 2 で述べる「医薬品リスクマネジメント計画」(仮称)が立てられるべきである。そこには、薬剤の対象となる疾病の性格などに応じたリスク・ベネフィット評価の考え方も取り入れられるべきである。

再発防止のための対策案②：医薬品評価教育—薬剤疫学と薬害教育の強化—

大学の医学部・薬学部教育において、医薬品評価に関して学ぶ場を増やし、またカリキュラムが強化されるべきである。また卒業教育・生涯教育もなされるべきである。

日本では、臨床薬理学教育は治験の活性化のポリシーのもとに、いくつかの医学部や薬学部で講座が新たに開設され、日本臨床薬理学会による認定治験コーディネータ (clinical research coordinator : CRC) 認定制度も全部で 1,006 人 (2009.3.1 現在) となっている。またエビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine : EBM) の世界的な潮流の中で、特に論文の批判的吟味がなされるようになった。さらに、システマティックレビューや診療ガイドラインなどの「2

次研究」も一定の発展を見ている。

一方で、薬剤疫学に関する教育は立ち遅れている。大学の医学部や薬学部教育において、正式な薬剤疫学に関する講座はごく少数である。専門家を育てるためにも大学における教育体系を早急に見直す必要がある。また卒業教育プログラムを各種学会や師会と協力して開発することが望まれる。さらに大学院コースも設置し、総合的な安全対策の専門家を早急に育てることが必要である。

教育の対象として、日本の薬剤師の薬剤疫学に対する潜在的能力が開発されるべきであろう。日本では、医療技術の高度化と医薬分業を背景として、医療の現場に必要な薬学的専門知識と技能を有する薬剤師の養成へのニーズが高まり、薬学教育 6 年制度が 2006(H18)年から始まった。そこでは、医薬品を使用した後に発生した有害事象の研究に疫学を適用し、薬物と有害事象の関連を究明することから発展してきた薬剤疫学こそ、新しい薬学教育で養成される薬剤師にとって、医療現場で遭遇する問題をエビデンスに基づいて解決し、患者によりよい医療を提供していく上で必要不可欠な学問分野であると考えられる。

つぎに日本の薬害教育について述べる。2002(H14)年 3 月の「薬害ヤコブ病和解確認書」には、以下の記載が盛り込まれた。「厚生労働大臣は我が国で医薬品等による悲惨な被害が多発していることを重視し、その発生を防止するため、医学、歯学、薬学、看護学等の教育の中で過去の事件を取り上げるなどして医薬品の安全性に対する関心が高められるよう努めるものとする。」

以後、毎年文部科学省が、全国の医・歯・薬・看護系大学における「薬害教育」の実態を調査し、その結果を報告している。それによれば、実際に「全国薬害被害者団体連絡協議会」（薬被連）から被害者を講師として大学に派遣して、被害者の声を通した医学・薬学分野における薬害教育は、一定の成果をみせている。

さらに多くの大学で、この種の教育がなされるべきである。そこでは、薬害の自然科学的要因、社会的要因、薬害被害者の体験や心情など教育プログラムに含まれるべきである。

製薬企業においても、予防原則に基づいた対応ができるように企業のトップを含めすべての職員に対して「教育訓練」の一部として薬害教育がなされるべきである。

また厚生労働省や PMDA においても、狭い意味での医薬品評価に携わる者のみでなく、広く種々の医療技術の評価に関係するもの、さらに薬害は社会的要因も関係するところから、より多くの職員に対しての教育がなされるべきである。

再発防止のための対策案③：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。

II 分担研究報告書

平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究 分担研究報告書

1. 薬害肝炎の発生・拡大に関する薬務行政の責任

研究分担者：津谷喜一郎(東京大学大学院薬学系研究科)、磯部哲(獨協大学法学部)

A. 研究目的

1. 製造承認の際の審査について、2. 再評価について、3. 添付文書について、4. 情報分析伝達体制について、5. その他薬事行政全般について、の 5 つの領域に分けて、薬害肝炎事件当時の行政の責任に関する検証を行った。

B. 研究方法

当時の事実を検証するためには、裁判で用いられた各種資料(弁護団提供資料を含む)、厚労省提供資料等、原則として既存文献を紐解き再整理することにより検証を行った。また、再発防止策を検討するにあたっては、他の薬害事件の検証資料や、既存の薬務行政に対する提言等も参考にしている。

C. 研究結果

i) 製造承認の際の審査について

① 有効性審査

1962(S37)年 10 月にフィブリノーゲン-BBank の製造承認が申請され、1964 年(S39)年 6 月に承認されたが、当時の承認が当時の水準や現在の水準からみて妥当なものであったかどうかは、科学的推論の当時の状況と、日米比較の観点から、なお研究中である。しかし、審査に用いられた臨床研究資料が、当時の承認基準をおおむね満たしているとは言えるものの、現在の水準で見ると、研究デザイン、臨床資料、症例の経過観察などが不十分であることは明らかである。

現在では、以下を含むいくつかの施策により有効性に関する質の高いエビデンスが要求されるようになっている。

- ・ 1967(S42)年「医薬品の製造承認時の基本方針」による「精密かつ客観的な臨床試験資料」の

要求

- ・ 1996(H8)年の改正薬事法にもとづく「医薬品の臨床試験の実施基準」(Good Clinical Practice : GCP) による倫理的・科学的質の保証
- ・ 2004(H16)年の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の設立等、審査体制の強化

② 安全性審査

当時の承認条件として、安全性に関する審査基準は明示されてはいなかった。しかし、当時の薬事法の基本精神からいっても、十分な審査をすべきであった。

その点、当時の申請に用いられた安全性に関する情報の記載は、現在の水準からみると不十分であった。また審査において安全性を系統的に評価する手法もできていなかった。特に、売血による血漿由来の血液製剤に対する感染の危険性に対する認識、情報収集体制は不十分であったと言わざるを得ない。実際、審査期間中であった 1963(S38)年に、当時の日本ブラッドバンク社の専務取締役・内藤良一氏は日本産科婦人科学会雑誌 1963 ; 15 (11) に、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(S33)年に Strumia から「殆ど無効」と判決が下されるに至った、ことなどを述べているが、この情報が行政によって使われた模様はない。

現在は、以下のような制度が構築され、市販後調査も強化されているものの、一旦承認されると企業は最優先で情報収集と情報伝達に努力しているとは必ずしもいえない状況にある。また行政も、従来は画一的に企業が行う、使用成績調査や特定使用成績調査で安全対策が十分であるかのようにしてきた点に問題がある可能性がある。

- ・ 生物由来製剤に対して下記の基準が制定され、ウイルスに対する混入の防止と感染防止・情報収集制度ができています。(ただし、実効性については議論する必要があります。)
 - (1) 生物由来原料基準 (2002(H14)改正・通知)
 - (2) 血漿分画製剤のウイルス安全対策について (2003(H15)年) (関係課長通知)
- ・ 感染症については以下の報告制度が構築されている。
 - (1) 副作用・感染症報告制度 (1996(H8)年薬事法改正)
製薬企業、医師・歯科医師・薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について厚生労働大臣への報告を義務付け
 - (2) 感染症定期報告制度 (2002(H14)年薬事法改正)
製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的(半年ごと)に厚生労働大臣に報告することを義務付け
- ・ 市販後研究(調査)の重視
生物由来製剤に限らず、医薬品一般において承認時の症例数は限られたものであり、頻度の小さい副作用を見つけるには十分とはいえない。また小児や高齢者が含まれないなどの問題がある。したがって市販後研究(調査)の重要性が認識され、施策がとられた。1980(S55)年からの再審査制度、2001(H13)年からの市販直後調査が主である。後者では市販後の初期段階