

(2) 前回報告書の11頁に記載されている「フィブリノゲン-ミドリ(非加熱)」の肝炎発生状況調査について、調査対象期間を「昭和61年7月～昭和62年4月」とした経緯及び理由を明らかにすること。

また、この調査の発端となったと考えられる青森県における昭和61年の肝炎集団感染等に関連して、旧株式会社ミドリ十字が行った調査等の経緯をすべて明らかにすること。

1) 調査対象期間を「昭和61年7月～昭和62年4月」とした経緯及び理由

旧厚生省指示による肝炎調査を通達した医薬安全室長発の連絡メモ(資料2-(2)-1)によれば、1986年7月～12月納入病医院を調査対象として肝炎発症の有無を調査するよう支店へ指示しているが、調査対象期間については特に指定していない。一方、「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)」(5月31日付報告書資料1-(4)-7)では、その「まとめ」において、「昭和61年7月以後昭和62年4月の間に使用されたフィブリノゲンに関して、第1回～第4回報告において74件の事故症例を報告した。」としている。

弊社では、この「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)」の記載をもって調査対象期間を「昭和61年7月～昭和62年4月」と報告したが、その経緯や理由を示す資料は残っていない。

そこで、この点について当時の関係者(社長、東京支社長、薬事課長、営業本部長、学術部長、医薬安全室長、スペシャリスト室担当者4名の計10名)を対象に聞き取り調査を行った。その結果、いずれの者も知らないまたは覚えていないとのことであったが、「1986年7月～12月納入病医院を調査対象にしたのは、問題とされたロットを中心に絞り込んだ調査を計画したからではなかったか」と推定する者が2名いた。また、3名から「調査対象期間について当局から指示・指導を受けたか、少なくとも了解は得ていると思う」との発言が得られたが、自身で指示・指導・了解を得たとする者はなかった。

2) 青森県における昭和61年の肝炎集団感染等に関連して、旧株式会社ミドリ十字が行った調査等の経緯

現在弊社に残っている資料は限られているので、これに当時の関係者への聞き取り調査結果を加味して以下のとおり報告する(別紙9に時系列に整理した)。

- ① 昭和61年(1986年)秋頃(時期は明確でない)、青森県のA医院から医薬品卸のセールスを通じてミドリ十字の医薬情報担当者(MR)に、「フィブリノゲンで肝炎らしきものがあり、ミドリ十字に文献を持参させよ」という連絡を受け、文献及び「使用上の注意」等を医院の事務長に持参したのが、青森県における肝炎集団感

染を認識した最初のものである。その後、年内に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、ミドリ十字に対し特段の指示はなく、問題にされることもなかった。なお、最近の新聞報道では、「院長は2人目が発症した11月、製造元のミドリ十字に『相次いで肝炎患者が出た』と報告した」とされているが、11月時点でミドリ十字が報告を受けたとの当時の記録は残っていない。

- ② 昭和62年(1987年)1月8日になって、A医院より調査依頼があり、同9日患者確認のため学術課長及び担当MRが訪問し、具体的な状況が明らかになった。医師から聴取した事項に基づき、担当MRが同17日に医薬品等副作用報告書(8名中7名の肝炎発症を報告したもの)を作成し、同20日には本社の関連部門に回覧されている(資料2-(2)-2)。
- ③ この時点までに、ミドリ十字の広島支店は、広島県のB総合病院で昭和61年(1986年)9月~10月にかけて2例の肝炎発症があった旨の情報を得て、同年11月に本社営業推進部に報告している(資料2-(2)-3)。また、静岡支店の担当MRが、静岡県のC医院においてフィブリノゲン使用症例3例に血清肝炎が発生した旨を昭和61年(1986年)9月に本社に報告している(ただし、弊社に残っている当該報告書は、翌年4月14日に静岡支店から医薬安全室にFaxされたものであるが、昭和61年(1986年)9月時点で、本報告書が副作用処理部門である医薬安全室に回付されたかどうかは確認できなかった)(資料2-(1)-1)。なお、広島B総合病院及び静岡C医院の事例については、今回連絡の取れた当時の関係者に聞き取り調査したが、いずれも具体的な記憶がなく、詳細を確認することができなかった。
- ④ 昭和62年(1987年)2月13日頃に、青森県のD市立病院において昨年来2例の肝炎発症があった旨の情報を青森支店が得、同23日、合計4例の肝炎発症に関する医薬品副作用報告書を作成し、同26日から本社内で回覧された。この際本社では、「連続して発現している点、製品に問題有りと思われるが品質管理部の調査をお願いします。他支店での発生についても調査して、本4症例については厚生省へ報告する方向で検討して行きたい」とコメントしている(資料2-(2)-4)。なお、このD市立病院の肝炎症例をミドリ十字が実際に厚生省へ報告したのは、口頭では4月8日である。文書では4月30日となっている(資料2-(2)-5)が、提出した報告書の写しは確認できていない。
- ⑤ 上記を受けて昭和62年(1987年)2月27日付け学術部長発の緊急業務連絡により、「青森支店で黄疸、肝炎が多数例発生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されたい」と指示した(資料2-(2)-6)。その結果、上記の4施設と一部重複するが、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)の合計11~12例の肝炎又はその疑いの報告が本社になされている(資料2-(2)-7)。

なお、詳細を聴取するため、これらの報告者に聞き取り調査を行ったが、具体的

な記憶がある者はいなかった。

- ⑥ 青森県の肝炎集団発生等の状況につき、ミドリ十字が厚生省にどのような報告をし又は協議を行ったかは必ずしも明らかではない。平成14年(2002年)5月31日厚生労働省開示資料129頁及び1079頁には、昭和62年(1987年)1月に厚生省が肝炎発生について青森から報告を受けていることを示唆する記載があるが、このことに関連する記録は弊社には残っていない。しかし、ミドリ十字は昭和62年(1987年)3月26日に厚生省安全課より青森県の肝炎事故多発に関連して全国調査をするよう指示を受けており(4月19日提出資料・別紙1-12)、また、昭和62年4月8日には安全課から呼出しを受け、D市立病院で肝炎が3例(資料2-(2)-4では4例となっているが、この症例数の差の理由は不明)発生していることを報告し、B医院については調査中であることを伝えている。翌日には、監視指導課、安全課、生物製剤課から、肝炎についての調査と報告の指示を受け、更にその後の厚生省からの指導、協議を経て4月20日のフィブリノゲン回収に至ったものと思われる(資料2-(2)-8)。なお、昭和62年(1987年)4月20日付の学術部長から各支店長宛の書面には、「肝炎発生報告は青森県の発生8例以外出ていない。現在、全国で調査中である」旨の記述があるが(資料2-(2)-9)、当該記述内容と残されている資料から推定された上述の経緯との整合性については、当時の学術部長への聞き取り調査でも明らかにならなかった。
- ⑦ ミドリ十字は、4月18日に肝炎調査開始の指示を出し(資料2-(2)-1)、その結果を「フィブリノゲンの事故報告について」として、同年5月8日を初回とし、同年7月14日の最終報告まで4回にわたり、厚生省に報告した(5月31日報告資料1-(4)-4~7)。
- ⑧ なお、肝炎集団発生の原因につき社内で検討したことを示す資料は存在しなかったが、原因調査の必要性をコメントしている資料が残されている(資料2-(2)-4)。そのため、当時の製造関係者10名、研究関係者11名、学術部関係者6名、東京支社関係者2名及び社長の計30名を対象とし、βプロピオラクトン処理から抗HBsグロブリン添加への製法変更が肝炎集団発生の原因と考えたか、他の要因も含めて原因について社内検討が行なわれたことがあるか、原因について厚生省に報告したことがあるか等の聞き取り調査を行った。その結果、βプロピオラクトン処理から抗HBsグロブリン添加への製法変更が肝炎集団発生の原因と考えた者はなく、社内で肝炎集団発生の原因について検討を行ったと記憶している者もいなかった。また、原因について厚生省に報告したとする者もいなかった。

2002年8月9日付 報告書

2. 肝炎報告例関係

(1) 平成14年7月16日付け報告書の21頁に記載の現在貴社が把握しているフィブリノゲン製剤投与後の肝炎等の発生例418例について、

① 旧厚生省又は厚生労働省へ文書により報告を行ったものとは行ってないものの別(文書により報告を行ったものについては、各発生例の報告年月日及び薬事法の規定に基づく報告であるのか否かの別を含む。)を明らかにすること。

なお、薬事法の規定に基づき旧厚生省又は厚生労働省へ文書により報告を行ったものについては、当該報告の際に提出した医薬品副作用症例票、医薬品副作用・感染症症例票又はそれに相当するものをすべて再提出すること。

② 旧厚生省への報告の要否を検討した経緯を調査し、結果を報告すること。

なお、報告に当たっては、旧厚生省への報告について、貴社内部での検討に関する社内文書を併せて提出すること。

①について

平成14年7月16日付け報告書の21頁に記載したフィブリノゲン製剤投与後の肝炎等の発生例418例について、別紙2の症例一覧表に「文書による報告日」の欄を設けて、報告した年月日を記載した。その際、薬事法で感染症報告が義務付けられた平成9年4月以降に報告した症例、及び平成9年3月以前に薬事法の規定に基づく副作用報告の様式を用いて自主的に報告した症例は「薬事法」の欄に、昭和62年の厚生省指示に基づき事故報告(平成14年5月31日報告の資料1-(4)-4~7)又は肝炎調査報告(平成14年5月31日報告の資料1-(4)-8~10)として報告した症例は「S62年指示」の欄に年月日を記入した。なお、昭和62年の指示に基づく報告に関しては、非加熱製剤の肝炎74例のうち16例と、加熱製剤の肝炎34例のうち19例の計35例については詳細情報が明らかでなく特定不能のため、症例一覧表の報告日の欄に反映することができなかった。

また、平成9年4月以降に薬事法の規定に基づき旧厚生省又は厚生労働省へ文書により報告を行ったもの、及び平成9年3月以前に薬事法の規定に基づく様式で報告したものについては、当該報告の際に提出した医薬品副作用症例票、医薬品副作用・感染症症例票、医薬品の研究報告調査報告書又はそれに相当するものを、資料2-(1)-1として、別紙2の症例一覧表の症例番号を付して添付した。

そのうち、昭和62年(1987年)4月30日に報告した15症例(症例番号:58A、61A、67A、70A、74A、79A、80A、83A、86A、93A、103A、104A、106A、116A、126A)、及び昭和63年2月5日に報告した2症例(症例番号:258A、259A)については、当時のミドリ十字は薬事法の規定に基づく様式による報告を行ったものの、厚生省の指示(資料2-(1)-2)により事故報告ないし肝炎調査報告に差し替えたものと思われる。

この指示の理由を記載した記録は見い出せないが、当時は薬事法では、肝炎等の感染症の報告を課していなかったことから、報告様式や報告期限（情報入手から30日以内）の明確な薬事法の規定に基づく報告ではなく、行政指導に基づく一時的な事故報告ないし肝炎調査報告として提出するよう指示されたものと考えられる。

当時の薬事法が感染症症例の報告を義務付けていなかったことは、平成9年の改正薬事法の施行に際して発出された厚生省薬務局長通知（薬発第421号、平成9年3月27日）において、「今回の主な改正点は、①（中略）、②血液製剤のHIV（エイズウイルス）による汚染のような事例を的確かつ迅速に把握するため、新たに医薬品の使用によるものと疑われる感染症を報告対象としたこと、③（中略）の3点である。」と記載されていることから明らかである。

②について

別紙2の症例一覧表の418例のうち、個々の症例について重篤性や予測性等の評価に基づいて厚生省報告の要否を検討している平成4年（1992年）12月以降の社内文書を、症例番号を付して資料2-(1)-3として提出する。なお、評価記録のある症例は別紙2の症例一覧表の最右欄に○印を付して示した。

平成4年（1992年）12月以前に関しては、個々の感染症症例について重篤性や予測性等の評価に基づいて厚生省報告の要否を検討した記録は現存しておらず、当時は評価方法や評価結果を記録する様式も定まっていなかったものと思われる。したがって、個々の症例に関して厚生省への報告の要否を検討した経緯は不明である。しかしながら、厚生省への報告に関する記述のある資料（肝炎等の症例の内容を記録した用紙への書き込みや集計表、あるいは会議記録等）が若干残されていることから、これらの資料から判明する範囲で検討の経緯を以下に記す。

1) 青森県のD市立病院での肝炎発症を報告した「医薬品等副作用報告書」（資料2-(1)-4)

この資料は、平成14年7月16日報告の資料2-(2)-4)として提出済みのものであるが、本店の意見欄に「他支店での発生についても調査して、本4症例については厚生省へ報告する方向で検討して行きたい。」との記載がある。

その後の検討経緯は、平成14年7月16日報告の28頁に記載したとおり、昭和62年（1987年）2月27日付緊急業務連絡により全支店に調査が指示されている（7月16日報告の資料2-(2)-6）。4月8日には厚生省へ口頭で、青森県のA医院の症例とともに調査中であること及び広島で発生があることを報告し、当局からより早く確実な情報入手し報告するよう指示を受けている（7月16日報告の資料2-(2)-8）。さらに、4月20日には、4月27～28日頃には中間報告を行うよう指示を受け（資料2-(1)-5）、4月30日に文書（薬事法の規定に基づく様

式)で、青森県のA医院、広島県のB総合病院の症例とともに計15症例の報告を行っている。この15症例については厚生省の指示により、5月8日に事故報告として差し替えられていることは前述のとおりである。

ii) フィブリノゲン肝炎発生調査集計 '87.6.18 (資料2-(1)-6)

この資料は昭和62年(1987年)に旧厚生省からミドリ十字が指示された非加熱のフィブリノゲン製剤の肝炎発生状況調査の昭和62年(1987年)6月18日現在の集計結果と思われる。この表によれば、その時点までに74軒の医療機関から112例の肝炎症例数の情報が寄せられていたことが窺える。しかしながら、表の下欄外には「厚生省当局への第4回報告(最終)作成中であるが、発現総数47軒74症例で報告いたします。」と記入されている。

肝炎例数調査に使用した調査票は現在一部しか残っていないため、報告対象としなかった症例の内容を確認することができず、そのため、集計表の症例数と報告書の症例数に違いが生じた理由は必ずしも明確ではないが、平成13年3月26日付で厚生労働大臣宛に報告したとおり、適応外のフィブリン糊としての使用例や集計対象とした昭和61年(1986年)7月より早い時期の投与例、あるいはフィブリノゲン製剤との因果関係が疑わしい症例等を除外して報告したことによるものと思われる。

iii) フィブリノゲンHT-ミドリ対処の件(1987.11.10)(資料2-(1)-7)及びフィブリノゲンHT肝炎例('87.11.6)(資料2-(1)-8)

「フィブリノゲンHT-ミドリ対処の件」と題する文書には、昭和62年(1987年)11月5日現在11例の肝炎が発生し、うち3例を厚生省に11月6日(注:5日の誤記と思われる)に報告(資料2-(1)-13)したことが記載されている。この11例とは「フィブリノゲンHT肝炎例('87.11.6)」に記載されている症例一覧表と同一と考えられる。この症例一覧表は、加熱製剤の提供開始から約半年後の昭和62年(1987年)11月6日付であり、日付の下に“営”と書かれていることから、当時の営業本部内で作成されたものと思われる。11症例について、年齢・性別、用量、因果関係、輸血の有無、施設名、ロット番号をまとめてあり、昭和62年11月5日付の「フィブリノゲンHT-ミドリの肝炎調査報告(平成14年5月31日報告の資料1-(4)-8)」で厚生省へ肝炎症例として報告した3例は、番号に丸印をつけて示してある。

この11症例については、施設名や患者情報等が揃っていることから、現存する資料の中に対応する症例の詳細情報を見出すことができたので、その概要を以下に示す。

No	詳細情報の記入日	患者	製剤・用量	輸血	摘要	厚生省への文書による報告日
1)	1987.10.2	女	非加熱製剤 1987.4.30、5.28に各1g、 加熱製剤 7.17、8.8、9.3に各1g	記入 無し	非加熱製剤の使用前の3.23に、 HBsAg(-)、 HBsAb(+)	報告無し
2)	1987.7.15	男	非加熱製剤 1987.6.16に3g、 加熱製剤 6.30に2g、7.7に1g	記入 無し	医師はフィブリノゲンHT よりもL-7が原因としている。	報告無し
3)	1987.8.5	女	加熱製剤 1987.6.23に1g	無し		1987.11.5
4)	1987.10.2	男	加熱製剤 1987.7.13~7.18に1日 1g、計6g	有り	1987.3.31に輸血を受けている。	1988.4.5
5)	1987.9.27	女	加熱製剤 1987.6.18に3g	無し		1987.11.5
6)	1987.	女	加熱製剤 1987.5.18に1g	有り	詳細情報記入の月日は不詳	1988.4.5
7)	1987.	女	加熱製剤 1987.5.25に3g	有り	詳細情報記入の月日は不詳	1988.4.5
8)	1987.9.25	女	加熱製剤 1987.8.11に2g	無し		1987.11.5
9)	1988.4.8	女	加熱製剤 1987.9.10に2g	無し	1987.10.20に、追跡 調査で肝炎有り、詳細 情報無し ^(注1)	1988.5.6
10)	1988.1.8	女	加熱製剤 1987.9.3に1g	無し	1987.10.20に、追跡 調査で肝炎有り(37 歳)、詳細情報無し ^(注1)	1988.2.5 ^(注2) 1988.4.5
11)	1988.1.8	女	加熱製剤 1987.9.1に1g	有り	1987.10.20に、追跡 調査で肝炎有り(投与 量:2g)、詳細情報は無 し ^(注1)	1988.2.5 ^(注2) 1988.4.5

注1) 資料2-(1)-14

注2) 1988.2.5に一旦は薬事法の規定に基づく様式による症例報告を行ったものを、1988.4.5の肝炎調査報告に差し替えたようである。

表中のNo. 1)、2)の症例については、加熱製剤に先立って非加熱のフィブリノゲン製剤が投与されている。さらに、1)では非加熱製剤の投与前にB型肝炎抗体が陽性であり、2)では担当医は本剤よりも他の医薬品が原因としていることから、この2例については厚生省への報告対象としなかったものと考えられる。

1)と2)以外の9例は、文書により厚生省に報告されているが、加熱製剤としての最初の報告(昭和62年11月5日付)に盛り込まれた症例は、その時点で詳細情報を入手済みで、かつ輸血等の併用がない例に限定して3)、5)及び8)の3症例のみとしたものと考えられる。残りの6例は、昭和63年4月5日付又は同年5月6日付で報告している。この調査結果についての厚生省での審議結果を昭和63年5月20日に伝達を受けているが、その際にミドリ十字からは「現在製造を中止している事、今後製造する予定も無いことを正式な見解として伝えた。」ことが記録されている(資料2-(1)-15)。