

検証4:薬害肝炎に対する血液製剤製造会社の責任

アウトプット・イメージ

－ 目 次 －

(1) はじめに.....	3
(2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について.....	5
1) フィブリノゲン製剤の概要.....	8
2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点.....	15
i) 原材料（ヒト血漿）の問題点.....	15
ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点.....	21
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	23
(3) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について.....	38
1) 第IX因子複合体製剤の概要.....	39
2) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点.....	44
i) 原材料（ヒト血漿）の問題点.....	44
ii) 製造の手技とロットの大きさの問題点.....	45
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	46
(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について.....	47
1) 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.....	49
2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い.....	59
i) 通常時.....	59
ii) 集団肝炎感染発生時.....	80
3) 市販後の危険性情報の提供.....	98
i) 国への報告.....	98
ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供.....	105
iii) 患者に対する情報提供.....	136
(5) 検証4のまとめ.....	136

(1) はじめに

フィブリノゲン製剤などのウイルス混入薬剤が製造され、感染の危険性について十分な情報が医師、患者に伝達されることなく、患者に投与され、その結果として血液製剤による肝炎が多数の患者に発症した。このような肝臓のウイルス感染に関する企業の問題意識は希薄であり、監督官庁への報告も不十分になった。さらに、感染および肝炎発症についての情報が医療機関並びに患者本人へ十分に伝達されなかった。これらの問題については、指導・監督官庁である厚生労働省・医薬品総合機構の責任とともに、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、製薬会社の血液製剤の開発製造、販売、情報収集と報告の実態と製薬会社の問題意識、薬害肝炎の発生・拡大が起こった原因と責任について検証する。

上記視点に基づき、本検証 4 では、問題を大きく「製剤の開発・製造段階の問題点」と「市販後の企業の問題点」の 2 つに分けた。前者に関しては、本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤と第Ⅸ因子複合体製剤のそれぞれについて、その原材料・ロットの大きさ・ウイルス不活化処理などの問題点を検証する。また後者に関しては、肝炎感染の危険性に関連する情報について、企業がどのような情報を収集し、どのように取扱い、そして国や医療機関等へどのように報告したか、検証する。

1) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

i) 用いた原材料の危険性はどの程度のものであったか？

- ・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？ 危険性の高い有償採血を原料としていたのではないか？
- ・製造承認申請時を含めた各時点において、企業はその危険性をどのように認識していたか？

ii) 製造工程（ロットの大きさ等）に問題がなかったか？

- ・多人数の原料血漿をプールする製造工程を経ることで、ウイルスの混入可能性が高まっていたのではないか？

iii) ウイルス不活化処理に問題はなかったか？

- ・ウイルス不活化処理のためにどのような処理方法を実践していたか？
- ・BPL 処理を含め、各処理方法は有効だったのか？
- ・各処理方法の有効性について企業はどのような認識でいたか？

2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について

i) 用いた原材料の危険性はどの程度のものであったか？

- ・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？ 危険性の高い有償採血を原料としていたのではないか？
- ・製造承認申請時を含めた各時点において、企業はその危険性をどのように認識していたか？

ii) 製造工程（ロットの大きさ等）に問題がなかったか？

- ・ 多人数の原料血漿をプールする製造工程を経ることで、ウイルスの混入可能性が高まっていたのではないか？
- iii) ウイルス不活化処理に問題はなかったか？
- ・ 原料および製法に問題が有るにもかかわらず、不活化処理を実施しなかったのではないか？
 - ・ 各処理方法の有効性について企業はどのような認識でいたか？
- 3) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について
- i) 当該医薬品の販売の仕方ならびに医療機関とのかかわり方に問題がなかったか？
- ・ 営業体制の組み方および販売手法に問題はなかったか？
 - ・ 用いていた営業ツールは適切なものだったか？
- ii) 市販後の危険性情報の収集および取り扱いに問題はなかったか？
- ・ 国内の危険性情報の収集は十分な手法／体制の下に行われていたか？
 - ・ 海外を含めた最新情報を収集／取扱いできていたか？ 特に米国 FDA が 1977 (S52) 年にフィブリノゲン製剤を承認取消しにした際、企業としてどのような対応をとったか？
 - ・ 収集した情報に対する対応は製薬企業として十分なものであったか？
 - ・ 集団肝炎感染発生時、十分な体制を組んで情報収集に当たることができたか？
 - ・ 集団肝炎感染被害の実態把握の手法は妥当だったか？
- iii) 市販後の危険性情報を国・医療機関・患者等へ報告／提供する際に問題はなかったか？
- ・ 肝炎感染情報の国への報告は適正だったか？ 特に集団肝炎感染発生時の被害実態の報告は過小報告だったのではないか？
 - ・ 医療機関への情報提供手段である添付文書の記載内容は適切だったか？
 - ・ 医薬情報担当者による医療機関ならびに患者への情報提供は適切に行われたか？
 - ・ 集団肝炎感染発生時、その情報が的確に医療機関へと伝達され、被害拡大を抑制できたか？
 - ・ 危険性が高いと判断された製剤の回収は円滑に実施されたか？

(2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

フィブリノゲンを始めとする血液製剤のウイルス感染に対する開発、製造における問題点は、1) 原材料、2) 製剤の手技とロットの大きさ、3) ウイルス不活化処理とウイルスの混入量とウイルスの遺伝子情報、などである。

本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤は、1962 (S37) 年承認申請書によると売血の「血漿を 500L 乃至 1,000L のプールに混入」したものを原料として分画される。当時は一回につき 200mL を採血していたことと、血球成分を除外して血漿を得ることを鑑みると、1 ロットは 4,500 人～9,100 人分程度をプールして分画していたことになる。さらに、本研究班から田辺三菱製薬に行った質問に対して、2008 (H20) 年 12 月 19 日に「製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となります。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いられた血漿の種類（輸入血又は国内血）などによって変動し、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられます（1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL として換算した人数）」との回答がなされている。

また、原料血漿中の献血と売血の割合については、1993 (H5) 年 9 月からは国内献血のみを原料として用いているが、それ以前は売血を用いていた。1979 (S54) 年以前の資料は残されていないものの、当時の状況からして、大部分は輸入血であったと推察される。1980 (S55) 年から 1987 (S62) 年までに製造されたロットでは、約 40%が輸入血のみを原料とし、残りの約 60%は輸入血と国内売血の混合となっている。1987 (S62) 年から 1992 (H4) 年 10 月までのロットでは輸入血と国内売血の混合、輸入血のみのロット、国内血のみのロットが混在している。なお、輸入血とは、ミドリ十字社の子会社である米国アルファ社などが米国貧民街などの採血所で集めたもの及び貧民街で他の採血業者が採血したものを購入したものの混合であると結論できる。当時、売血を行う人たちの感染の状況を合わせて判断すると、殆ど全てのロットの原料血漿に肝炎ウイルス (B 型または C 型ウイルス) が混入していたことは間違いない。また、申請よりはるかに大きなロットを作製する事が常態化していたことが明らかになったが、このことは、当時のミドリ十字社が肝炎の感染に殆ど配慮をしていなかったことを明確に示している。同様に、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ため、同様な状況であったと推測される。

このような原材料の状況から、発売当初からミドリ十字社は血清肝炎の生じる危険があることを認識しており、日本ブラッド・バンクの専務取締役で、血漿分画法を第二次世界大戦直前に米国で学んだ内藤良一は、1963 (S38) 年に日本産科婦人科学会雑誌 15 巻 11 号に「乾燥人血漿について私のお詫び」を載せ、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 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。また、同文書で「私の罪業と申しますのは、実は私は陸軍軍医学校教官で、戦争直前米国フィラデルフィアにおいて凍結真空乾燥の技術を学んだことが契機となって、この日本における乾燥血漿の製造を開発したことであり、その結果多くの患者さんをこの乾燥血漿によって肝炎に罹らせたことでもあります。」と述べ、併せて乾燥人血漿による肝炎発生率は英国で 4.5%～11.9%と報告されている、と述べている。それにもかかわらず、1964 (S39)年に紫外線照射で「不活化」することを条件にフィブリノゲン-BBank の承認を得て発売しているのである。添付文書にも発売当初から「完全不活化を信頼することが出来ない」と記載している。このように血液製剤による肝炎発症を自らの罪業といいながら、内藤良一雑文集「老 SL の騒音」には、1974 (S49) 年の「創立 24 周年を迎えて」で「輸血の普及 (それは当社

が最大の貢献をした)に伴って増加した輸血後肝炎が商業輸血銀行の専売のように、すりかえて攻撃され、職業供血者の貧血の問題等々で某商業新聞の執拗なプレスキャンペーンには抗する術もなく、それが昭和 39 年の、保存血液の採血供給は日赤の献血でやるという閣議決定を導いて、我々民営血液銀行は後退のやむなきに至りました。・・・法律よりも幅を利かす行政指導が強く、許認可権が握られているお役所からの要請に対して、当時生まれたばかりの血漿分画製剤の維持を交換条件的な約束事として従わざるを得ませんでした。」と記載している。これらの記載からも、ミドリ十字社の首脳には肝炎感染に関する責任の認識は希薄であったと言わざるを得ない。

感染の可能性を可及的に減少させることは製薬企業の義務であり、その為のウイルス不活化処理の試みが行われてはいるものの、ミドリ十字社などの認識は甘く、会社独自で不活化の検討を真剣に行った形跡は見当たらない。ようやく、2002 (H14) 年 7 月に厚生労働省医薬局が発出したフィブリノゲン製剤についての報告命令「ウイルス不活化効果の再検証」に対応して、3 回の遅延報告のあと 2003 (H15) 年 7 月に報告書を提出している。報告書では、いくつかのウイルスを用いて各手法の不活化効果を比較しているが、不活化効果はウイルスによって大きく異なる。HCV のモデル代替ウイルスである BVD と SIN ウイルスの不活化効果を比較してみると、いずれも UV 照射では全く効果がないが、UV 照射とβプロピオラクトン (BPL) 処理では、SIN に対しては 100 万分の 1 にまで減少するものの、BVD に対しては 1/160 に減少させるだけであったとされている。これは、ウイルス分類、膜の有無、粒子径などが類似しているウイルスでもあっても、その不活化効果は異なっていることを意味し、したがって、現段階でも HCV に対する不活化効果については明確にはなっていない。なお、現在行われている乾燥加熱と有機溶媒/界面活性剤処理の併用では感染率は 2 万分の 1 以下には減少しているが、これでもまだ完全な不活化ができていないといえない。

事実、名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学分野の田中靖人准教授らは、非加熱製剤と加熱製剤の各 2 ロットから HCV RNA を抽出し、PCR で RNA を増幅した後に RNA をクローニングして、それらの塩基配列を解析しているが、HCV の存在と存在量を測定し、さらには、地域によるウイルスの RNA 配列の違いから含まれるウイルスが何処から来たものか、人種差の観点から考察している。その結果、1986 (S61) 年～1987 (S62) 年に製造されたフィブリノゲン製剤 4 ロット全てに、大量の、十分に感染が可能な HCV の存在が確認され、加熱製剤中にも 2 ロット全部にウイルスが確認された。また、いずれのロットのフィブリノゲン製剤中にも複数のクローンが存在することが確認された。このことは同一ロットに複数のヒト由来の HCV が混入していることを意味している。

このような原料の危険性に対する当時のミドリ十字の認識の欠如あるいは意図的無視については、1977 (S52) 年 12 月の米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の製造承認取り消しが記述されている 1978 (S53) 年 1 月 6 日付の Federal Register や、1979 (S54) 年 4 月に権威ある臨床医学雑誌である JAMA (the *Journal of the American Medical Association*) で売血やプール血漿の危険性を指摘した Ness & Perkins の論文に対するミドリ十字社の対応をみただけで十分な認識を得ることができる。ミドリ十字社は JAMA の論文は無視している。また Federal Register は直ちに入手して、情報収集担当者がその内容を社内報告および関係者で回覧したが、会社は全く対応をとらなかった事が明らかになっている¹。ウイルス感染の危険に対して血液製剤製造会社の感受性、責任感があまりに低

¹ 同対応について、企業は「FDA は承認取消し理由に B 型肝炎ウイルスの伝播リスクがクリオプレシペレートより高いことをあげているものの、この時点で、旧ミドリ十字では逆受身赤血球凝集 (RPHA) 法で B 型肝炎ウイルスのスクリーニングを行っていたこと」、「当時米国で上市されていた製剤と異なり、旧ミドリ十字の製剤 (非加熱) には、

かったと言わざるをえない。

これらの問題点について、実態を整理して問題の要点を検討する。

紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的に β プロピオラクトン処理が施されていたこと」「当時入手していた肝炎報告数が少なかったこと」を理由に特段の調査検討が行われなかった、推察している。これについては、(4)-2)-i)-②の「海外における危険性情報の収集と対応」で詳しく説明する。

1) フィブリノゲン製剤の概要

フィブリノゲン製剤について、その製造・販売に渡る経時的概要を整理する。なお、原材料の変更やウイルス不活化処理に関する概要は(2) - 2)に記載する。

① フィブリノゲン製剤

ア) 概要

フィブリノゲン製剤は、低フィブリノゲン血症の治療に効能・効果を持つとして1964(S39)年に厚生大臣に承認されたヒト血漿から分画精製した製剤である。

フィブリノゲンは血液凝固因子の一つであり、出血の際に他の血液凝固因子(トロンビン)の作用によってフィブリンとなって、血管の損傷部に積み重なって糊状となり止血機能を発揮する。健康人の血漿中に200mg~400mg/100mlほど含まれているのが通常であるが、この濃度が100mg/100ml以下になると、いわゆる「低フィブリノゲン血症」となり出血傾向が強くなる。「低フィブリノゲン血症」には先天性のものと後天性のものがあり、前者では「無フィブリノゲン血症」「低フィブリノゲン血症」「異常フィブリノゲン血症」、後者ではDIC(播種性血管内凝固症候群)や産後の大出血などに起因して、血漿中のフィブリノゲン濃度が低下する場合は該当する。

図表4-1には、ミドリ十字社が製造・販売していたフィブリノゲン製剤について、その名称の変遷を示す。

図表 4-1 ミドリ十字によるフィブリノゲン製剤の変遷

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

また図表4-2に、ミドリ十字社が製造・販売していたフィブリノゲン製剤の経年製造本数を、ウイルス不活化処理方法ごとに示した。

1964(S39)年10月から発売された非加熱フィブリノゲンの製造本数は毎年増加し、1977(S52)年、1984(S59)年には年間9万本に及んでいる。一人当たりの使用量は1~3本であるので、2本使用したと仮定すると4万5千人に投与されたことになる。1987(S62)年から加熱製剤に不活化方法が変わったにもかかわらず、1987(S62)年~1988(S63)年にかけて製造本数が激減している。これは1987(S62)年に発覚した青森の集団肝炎感染が報道されたことや非加熱製剤を回収したことと、1988(S63)年に緊急安全性情報の配布とともに加熱製剤も回収したことで、医療機関に感染の危険について認識された結果と考えられる。

また 1994 (H6) 年にウイルス不活化処理方法が SD 処理に変わった後もフィブリノゲン製剤の製造数は変化せず、1991 (H3) 年以降は殆ど変わらずに、1987 (S62) 年までの 1/40 にまで減少している。これは 2002 (H14) 年 6 月 17 日に日本産科婦人科学会の中野仁雄会長 (当時) が厚生労働省医薬局長に回答しているように、日赤を中心とした血液供給体制の整備が進んだことや、産科 DIC (播種性血管内凝固症候群) の発生予防に有効である蛋白分解酵素阻害剤などの開発により、フィブリノゲン製剤の使用量が減少していったことの現れであると考えられる²。

図表 4-2 フィブリノゲン製剤の各製剤における経年製造本数 (ウイルス不活性化方法ごと)

	製造数量(本)					製剤
	非加熱	加熱	加熱・ 献血	SD・ 献血	合計	
1964 (S39)年	539				539	・フィブリノーゲン-BBank (～10月) ・フィブリノーゲン-ミドリ (10月24日～)
1965 (S40)年	13,135				13,135	・フィブリノーゲン-ミドリ
1966 (S41)年	12,387				12,387	
1967 (S42)年	23,692				23,692	
1968 (S43)年	23,603				23,603	
1969 (S44)年	22,410				22,410	
1970 (S45)年	33,115				33,115	
1971 (S46)年	35,581				35,581	
1972 (S47)年	47,384				47,384	
1973 (S48)年	49,742				49,742	
1974 (S49)年	56,323				56,323	
1975 (S50)年	63,046				63,046	
1976 (S51)年	57,619				57,619	・フィブリノーゲン-ミドリ (～4月) ・フィブリノーゲン-ミドリ (4月～)
1977 (S52)年	88,980				88,980	・フィブリノーゲン-ミドリ
1978 (S53)年	48,491				48,491	
1979 (S54)年	47,302				47,302	
1980 (S55)年	63,811				63,811	
1981 (S56)年	64,773				64,773	
1982 (S57)年	57,271				57,271	
1983 (S58)年	79,118				79,118	
1984 (S59)年	90,299				90,299	
1985 (S60)年	63,166				63,166	
1986 (S61)年	84,464				84,464	
1987 (S62)年	26,329	54,646			80,975	・フィブリノーゲン-ミドリ (～4月) ・フィブリノーゲン HT-ミドリ (6月～) ³
1988 (S63)年		13,627			13,627	・フィブリノーゲン HT-ミドリ
1989 (H1)年		4,554			4,554	
1990 (H2)年		0			0	
1991 (H3)年		2,066			2,066	
1992 (H4)年		1,033			1,033	
1993 (H5)年		2,226	1,625		3,851	
1994 (H6)年			824	1,135	1,959	
1995 (H7)年				1,390	1,390	
1996 (H8)年				2,820	2,820	
1997 (H9)年				681	681	
1998 (H10)年				1,554	1,554	・フィブリノーゲン HT-ミドリ (～3月) ・フィブリノーゲン HT-ヨシトミ (4月～)

² 2002 (H14) 年 7 月 9 日 厚生労働省「フィブリノーゲン製剤に係る C 型肝炎に関する関係学会等への照会結果について (中間公表)」

³ フィブリノーゲン HT-ミドリの治験品は 4 月から提供している。

1999 (H11)年			2,350	2,350	・フィブリノゲン HT-ヨシトミ
2000 (H12)年			2,474	2,474	・フィブリノゲン HT-ヨシトミ (～3月) ・フィブリノゲン HT-Wf (4月～)

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 別紙 1

H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 4

イ) 開発・製造過程

日本ブラッド・バンク（後のミドリ十字）のフィブリノゲン製剤として、「低フィブリノーゲン血症の治療」を効能又は効果とし、初めて製造承認申請された「フィブリノーゲン-BBank」について、その開発・製造過程を示す。なお、以降のフィブリノゲン製剤の製造工程の変遷については、原材料について 2) - i) で、プール血漿の大きさについて 2) - ii) で、不活化処理の変遷について 2) - iii) で、それぞれ整理する。

1962 (S37) 年 10 月 17 日に提出されたフィブリノーゲン-BBank の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は図表 4-3 のとおりである。製造承認申請書には 500~1,000L の血漿を材料とすると記載されているが、実際の製造においては 1 ロット毎に変動しており、2,000L~8,000L（通常 1 万人~2 万人から採血）の血漿を用いると、本研究班からの質問に田辺三菱製薬が回答している。

日本ブラッド・バンク社は 1964 (S39) 年に社名をミドリ十字社と社名を変更したことに伴い、1964 (S39) 年 9 月 29 日に「フィブリノーゲン-ミドリ」に名称変更を申請し承認されたが、これは名称のみの変更である。

続いて、1976 (S51) 年 3 月、フィブリノーゲンの一般名がフィブリノゲンと変更されたことに伴い「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認を申請し、4 月に承認された。この単なる名称変更により、再評価対象から外れた。当時このような名称変更で再評価から除外された例はない。

また 1987 (S62) 年 4 月 20 日には、加熱処理製剤である「フィブリノゲン HT-ミドリ」の製造承認を申請し、承認されている。

図表 4-3 フィブリノーゲン-BBank の医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	フィブリノーゲン-BBank
成分及び分量又は本質	<ul style="list-style-type: none"> 人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの(フィブリノーゲン) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌ろ過した後小分し、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中凝固性蛋白 1 g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	<ul style="list-style-type: none"> 血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の血色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。 採血後 3 週間以内に遠心分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯ぶねに浸して溶解し、溶解した血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入して冷蔵庫より取り出し後 8 時間以内に下記の分画に附する。 分画 I の分離 <ul style="list-style-type: none"> PH7.2、$\Gamma/2=0.14$、温度-2~-2.5℃、蛋白濃度 5.1%~5.6%でエタノール濃度を 8%にして、コーン分画 I を血漿から分離する。即ち血漿の温度を-2℃に下げながら、53.3%の冷エタノール(血漿 1Lにつき 176ml)と適当な PH 調整に必要な酢酸緩衝液を噴流管から添加する。沈殿した分画 I は高速遠心分離器で温度-2℃、毎分 1,500ml の割合で分離する。 分画 I の精製 <ul style="list-style-type: none"> 分離された分画 I のペーストを、アミノ酢酸を含む 6.5%エタノール中に完全に懸濁した後、-2~-4℃で遠心かけ、混在するグロブリン類を抽出分離する。得られたペーストを再度クエン酸塩緩衝液 (0.05M、PH6.35、エタノール濃度 6.5%) に懸濁し、不純分を一層よく抽出分離する。 溶液の調製

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 遠心分離によって得られたペーストを更に、エタノールを含まない上記クエン酸塩緩衝液に溶解し、除菌濾過する。 この時の溶液の蛋白濃度は約 4%であるが、正確には除菌濾過液の一部を採って凝固性蛋白質含有量を測定し、分注量を決定する。 ・ 他方、大部の濾過液は直ちに、無菌的に紫外線照射を行う。 <p>分注・凍結・乾燥</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 決定された分注量で、紫外線照射されたフィブリノーゲン溶液を滅菌ガラス瓶に小分けし、円筒状に凍結し、凍結後速かに真空乾燥し、真空密栓する。(後略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラムないし 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療

② フィブリン糊

ア) 概要

フィブリン糊とは、フィブリノゲンにトロンビンなどの複数の薬剤を配合して糊状にし、出血箇所の閉鎖、骨折片の固定、末梢神経や微小血管の吻合、腱接着や腱縫合の補強、臓器創傷部の接着などに利用されたものである。ただし薬事法上で承認された使用法ではないため、適応外使用に該当する。

診療科別の使用状況は、2001(H13)年5月18日付ウェルファイド社報告書によると、外科が最も多く、以下、心臓(血管)外科、脳(神経)外科、整形外科、産婦人科・産科・婦人科の順である。また使用疾患では、図表4-4に示したように、肝臓癌等の肝切除面の止血が最も多かった⁴。

図表 4-4 フィブリン糊として使用した診療科と主な使用疾患・用途

診療科名	アンケート回答枚数	主な使用疾患・用途(件数、複数回答あり)
外科	156 枚	肝臓癌等の肝切除面の止血(28件)、大動脈瘤(16件)、胃癌、胃潰瘍等の手術時(11件)、肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止(9件)、気胸に対する胸膜接着(8件)、腸管吻合(4件)、胆石除去(結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法)(3件)等
心臓(血管)外科	37 枚	腹部又は胸部大動脈瘤の手術時(13件)、心筋梗塞・狭心症に対するバイパス手術時(7件)、弁膜症・弁置換術(6件)、先天性心疾患の手術時(4件)、人工血管のプレクロッティング(1件)等
脳(神経)外科	37 枚	脳出血等の脳血管障害の手術時(10件)、脳腫瘍の手術時(8件)、硬膜接着(5件)、髄液漏れの防止(5件)等
整形外科	24 枚	骨折等(6件)、骨接合(3件)、骨移植(3件)等
産婦人科、産科、婦人科	21 枚	子宮癌・子宮筋腫等の手術時(5件)等
泌尿器科	15 枚	腎結石等の尿路結石除去(結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法)(13件)等
内科	12 枚	気胸に対する胸膜接着(2件)等
胸部外科	9 枚	心臓バイパス術(1件)、弁置換術(1件)等
救急部	8 枚	食道静脈瘤(2件)、気胸に対する胸膜接着(1件)等
呼吸器(内)科	7 枚	気胸に対する胸膜接着(5件)、肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止(3件)等
呼吸器外科	6 枚	気胸に対する胸膜接着(1件)、気管瘻(1件)等
消化器科、胃腸科	5 枚	肝生検(2件)、胃癌・胃潰瘍等の手術時(1件)等。
口腔外科	5 枚	口腔腫瘍の手術時(2件)、口腔形成術(1件)等
消化器外科	5 枚	肝臓癌等の肝切除面の止血(3件)等

その他に、小児外科、麻酔科が各4枚、耳鼻咽喉科、循環器(内)科、皮膚科が各3枚、形成外科2枚、眼科、歯科、小児科が各1枚、その他の診療科4枚、診療科名未記載4枚。

出所) H13.5.18 ウェルファイド社報告書 p.5

⁴ ウェルファイド社がフィブリノゲン製剤の納入先に実施したアンケート調査の結果。

イ) 製造工程

フィブリン糊は適応外使用のため、医薬品製造承認申請書における記載がない。そのため、ミドリ十字社が発行したフィブリン糊に関する 2 種類の小冊子を参考に、その製造工程を記載する。なお参考とした 2 種類の小冊子とは「フィブリノゲン－ミドリ、トロンビン－ミドリをもってする組織・臓器接着法」(1981 (S56) 年 9 月版) と「手術用接着剤としてのフィブリノゲン－ミドリ、トロンビン－ミドリの応用」(1982 (S57) 年版) である。

図表 4-5 フィブリン糊の製法

準備する薬剤とその数量	フィブリノゲン－ミドリ：1 瓶中凝固性蛋白 1g 含有 トロンビン－ミドリ：1 瓶中㊟トロンビン 500 単位含有 コンクライト－Ca：㊟塩化カルシウムの 0.5M 液 アプロチニン注射液：10,000KIE/ml 注射用蒸留水：日本薬局方品
調製方法	【A 液】 ・フィブリノゲン－ミドリを注射用蒸留水を加えて溶解する。 【B 液】 ・トロンビン－ミドリにコンクライト－Ca、注射用蒸留水、アプロチニン注射液を混合したものを加え、溶解トロンビン液を作成する。
使用方法	【重層法】 ・接着面にフィブリノゲン液を最初に塗布しておいて、あとでその上からトロンビン液を塗布する方法。 【混合法】 ・接着面にフィブリノゲン液とトロンビン液を予め容器の中で混ぜておき、これを直ちに組織に塗布する方法。
適用範囲	<ul style="list-style-type: none"> ・硬膜接着 ・神経吻合 ・微小血管吻合 ・血管縫合の保全 ・外傷性鼓膜欠損の閉鎖 ・代用血管の封鎖および縫合部位の保全 ・肝臓破壊、肝試験切開部および胆嚢切開部の接着 ・腎臓部分切除、腎臓破壊および前立腺切除時の創傷処置 ・腸吻合の保全 ・裂皮膚弁の接着 ・骨および軟骨部創傷腔の閉鎖（特に出血の危険性のある患者） ・軟骨および骨部接着 ・腱縫合の補強 ・気胸時の胸膜の接着 ・出血の恐れのある場合、抜歯後歯槽封鎖 ・コラーゲン線維束を用いる扁桃窩の封鎖時（特に出血の危険性のある患者） ・熱傷患者の遊離植皮術

出所) 「フィブリノゲン－ミドリ、トロンビン－ミドリをもってする組織・臓器接着法」(1981 (S56) 年 9 月版)
「手術用接着剤としてのフィブリノゲン－ミドリ、トロンビン－ミドリの応用」(1982 (S57) 年版)

2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

① フィブリノゲン製剤の原材料の変遷

当該医薬品の製造段階で用いられた原材料の変遷は図表 4-6 の通りである。殆どは子会社である米国アルファ社から輸入しており、初期には韓国やカナダからも輸入している。

1980 (S55) 年から 1987 (S62) 年 4 月の最終出荷分までのロットの約 40%が輸入血のみを原料とし、約 60%が輸入血と国内売血を混合している。1987 (S62) 年 5 月から 1992 (H4) 年 10 月製造分までは、輸入血と国内売血の混合ロット、輸入血のみのロット、国内血のみのロットが混在している。1993 (H5) 年 9 月以降はすべて国内献血原料を使用し、現在に至っている⁵。

図表 4-6 フィブリノゲン製剤の原材料の変遷 (1994 (H6) 年まで)

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	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	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。

⁵ H20.12.12 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (1)』

時期	概要
1993 (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°C72 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。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12-13
H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

なお、参考資料として、1993 (H5) 年 9 月 30 日製造のロットより原料血漿を国内献血に切り替えたことを示す製造記録を下図に示す。1 ロットの製造本数も 974 本と大幅に少なくなっている。

図表 4-7 国内献血に切り替わる前のロットの製造記録

(製造記録簿 No. 4-105)

M-01

品名	製造本数 (a)	製造本数 (b)	検査本数 (c)	製造本数に対する検査本数 (c/a) × 100 = %	製造責任者	検査責任者
フィブリノゲン HT-ミドリ	1015 本	1016 本	977 本	96.1 %		
規格	1 号					
製造番号	F028-HT					
製造年月日	1992年10月1日					

年月日	工程名称	仕 組 数	不良品・不適合品	前 来 高 数	工 程 別 数
1992.10.1	調 型			584	
1992.9.30	分注準備				
1992.10.1	分注・連結	分注数 260 本/1	工程別不良品 1700 本	1016	
1992.10.1	分注確認			1,016	
1992.10.2	乾燥・乾燥 (真空乾燥)	1016 本	1 本	1015	
1992.10.5	検体採取	1015 本	1 本	1014	
1992.10.5	加熱処理 (110°C/1)	1014 本	0 本	1014	
1992.10.9	全数検査	1014 本	4 本	1010	
1992.10.12	検体採取 (60°C/72)	1010 本	20 本	990	
1992.10.20	国家検定受け	990 本	13 本	977	
1993.1.6	国家検定合格			977	
1993.1.12	全数検査 (真空乾燥)	977 本	0 本	977	
1993.1.13	検 査	977 本	0 本	977	
1993.1.14	包装確認			977	
1993.1.14	検 査 品	977 本	3 本	974	
1993.1.19	出 荷			974	

特記事項:
0 改訂添付文書 使用 10 回目 (高齢者への投与の記載追加)

図表 4-8 国内献血に切り替わった後のロットの製造記録

代 理 店 通 信 自 己 倉 庫 工 場 (札幌製薬)
(通商省No. 生-105)

資料5-3
M-01

品名	石川4号-HT(前記)	理論製造本数	(a) 1,671 本	製剤製造責任者	
規格	1g	製造本数	(b) 1,667 本	製剤管理責任者	
製造番号	TRF001HT	包装本数	(c) 1,627 本		
製造年月日	1993年9月30日	製造本数に対する包装本数	(d) $\frac{1627}{1667} \times 100 = 97.6\%$		

年月日	工程名称	仕掛数	不良品・不合格品	出来数	工程責任者
1993.9.30	製 製			167	
1993.9.29	分注準備				
1993.9.30	分注・凍結	667	工程除外数量 1700 ml 工程除外本数 4 本	(b) 1667 本	
1993.9.30	分注確認			1667 本	
1993.10.1	乾燥・再凍 (真空乾燥機)	1667 本	1 本	1666 本	
1993.10.4	検体採取	1666 本	1 本	1665 本	
1993.10.4	加熱処理 (F1421)	1665 本	1 本	1664 本	
1993.10.11	全数検査	1664 本	4 本	1660 本	
1993.10.11	検体採取 (658HLL)(50ml)	1660 本	検取D 20 本	1640 本	
1993.10.28	国家検定受け	1640 本	検取D 10 本	1627 本	
1993.12.16	国家検定合格			1627 本	
1993.12.22	全数検査 (真空乾燥機)	1627 本	0 本	1627 本	
1993.12.23	加 装	1627 本	0 本	(a) 1627 本	
1993.12.24	包装確認			1627 本	
1993.12.24	最終検査	1627 本	検取D 2 本	1625 本	
1993.12.27	出 荷			1625 本	

特記事項:
f.m.

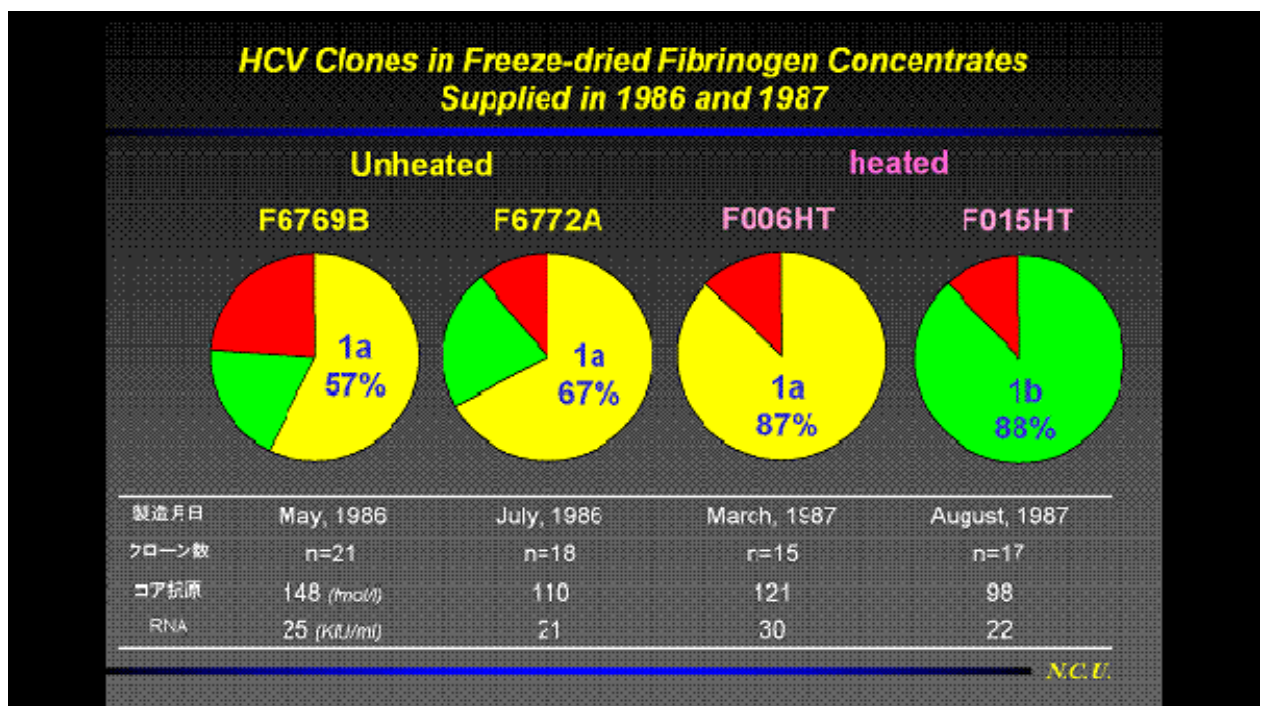
② フィブリノゲン製剤中の HCV 遺伝子の分析による証明と同一ロット投与による感染の証明

本来製造された薬剤について、特に血液製剤や遺伝子工学的に製造された薬剤については、ロットによる問題を追跡可能にするために、全ロットを保存しておくべきであるが、ミドリ十字社は全てを回収して直ちに全てを廃棄処分してしまった。したがって、製剤は殆ど残っておらず、ロット毎に問題点を追跡することは極めて困難である。辛うじて医療機関が保存していた数少ない4ロットについて、名古屋市立大学の田中靖人准教授らは HCV 遺伝子解析により全てのロットに感染に十分な HCV が混入していることを証明し、さらにそのロットを投与された感染患者の血中から同一の遺伝子型 HCV の存在を証明して、フィブリノゲンによる感染を証明している。2003 (H15) 年の肝臓学会における田中准教授らの発表「Fibrinogen 製剤による HCV 感染の証明」の要約を下記に示す。

4ロット (非加熱製剤2ロット、加熱製剤2ロット) のフィブリノゲン製剤と、それらのロットのフィブリノゲン製剤の投与を受けた13人の患者のそれぞれから HCV RNA を抽出し、PCR で増幅して全ロットに HCV の存在を確認した。

HCV の遺伝子型の分布には地域差があり、アメリカでは 1a 型が多いのに対し、日本では 1a はほとんど認められず、1b が 70-80% を占めている。そこで、フィブリノゲン製剤、患者のそれぞれの検体をクローニングし、塩基配列を決定し分子進化学的に遺伝子型を解析したところ、フィブリノゲン製剤には、プール血漿より生成されるため、図表 4-12 のように、複数の遺伝子型のクローンが含まれていること、3ロットでは米国に多い 1a 型が多数を占めており、これらのロットが輸入血由来である事を示している。さらに、これらのロットのうち2ロットを投与された患者血漿から投与されたロットと同じ遺伝子型が同定された。このことは加熱フィブリノゲン製剤からも C 型肝炎に感染したことを強く示唆するものである。

図表 4-9 4つのロット内に含まれる genotype の割合



出所) 長谷川泉、田中靖人、加藤孝宣、折戸悦朗、溝上雅史

また、全ロットに複数の HCV クローンの遺伝子型が存在していることから、原料血漿がプールされていることも明らかとなっている。

上記 4 つのロットに関する製造本数、原材料 (国内／海外)、418 リスト中の肝炎報告例数などは、次表の通りである。感染製剤はこの 4 ロット全体で 16,937 本が使用されたと推定できるので、平均一人 2 本使用したと仮定すると 8,500 人ほどが感染したことになる。肝炎の報告は 19 人に過ぎないが、感染患者のうち発症率が 0.22% に過ぎないことになり、このことも肝炎報告例数が実情を反映しておらず、感染患者の掌握が不十分であった事を示している。

図表 4-10 4 つのロットに関する製造本数・原材料・肝炎報告例数

製造番号 ⁶	製造年月日	出荷本数			推定 使用量	原材料 ⁷ (日米)	肝炎報告例 数
		サブロット A	サブロット B	合計			
6769	1986/5/10	2,294	2,304	4,598	4,109	日米	7
6772	1986/6/24	2,299	2,186	4,485	3,700	米	4
F006HT	1987/3/31	社内試験	4,512	-	4,512	日米	4
F015HT	1987/7/15	-	-	4,616	4,616	日米	4

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書

H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

⁶ 非加熱製剤である製造番号 6769 および 6772 は、A または B のサブロットがついていたが、同一原料由来であるため、同一ロットとしてまとめて整理している。また F006HT は治験品である。

⁷ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

③ 原材料（ヒト血漿）の問題点に関する考察

売血由来の危険性の高い原料血漿を用いている点

当該フィブリノゲン製剤の原材料は、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、韓国の緑十字社、カナダのコンティネンタル・ファーマ社等の海外企業から輸入した売血由来の原料血漿が用いられている。そのため、原料血漿そのものが献血と比して危険性が高い。実際に、当時のフィブリノゲン製剤に含まれるHCVの遺伝子型の解析によって、同製剤によってHCVに感染した患者がいたことが明らかになっている。

1979（S54）年4月の雑誌JAMA（*the Journal of the American Medical Association*）に投稿されているNess & Perkinsの論文中で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点を鑑みれば、その危険性を認識することは可能であったと言え、このような危険性の高い原材料を用いていたことは問題であったと言える。

ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点

① フィブリノゲン製剤の製造における手技とロットの大きさについて

フィブリノゲン製剤は、プールされた原料血漿から Cohn の分画法に基づき分画が行われ、フィブリノゲン製剤が製造されていた。製造工程におけるプール血漿について事実整理を行う。

1962 (S37) 年のフィブリノーゲン-BBank の承認申請書によると、1 ロットの大きさについて、「血漿は 500L 乃至 1,000L のプールに混入し」という記載が為されている。当時は一回につき 200mL を採血していたことと、血球成分を除外して血漿を得ることを鑑みると、1 ロットは 4,500 人～9,100 人分程度をプールして分画していたことになる。

なお、H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』によると、製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となるとされている。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いた血漿の種類（輸入血又は国内血）等により変動するものの、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられている⁸。

⁸ 企業からの回答によれば、1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL として概算した人数である。

② 製剤の手技とロットの大きさの問題点に関する考察

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点

プール血漿の大きさは、1962 (S37) 年のフィブリノーゲン-BBank の承認申請書にある「500L 乃至 1,000L のプールに混入」および、H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』による「通常 2,000L から 8,000L 程度」であり、採血した人数に換算すれば最大で 2 万人程度になると考えられる。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が、さらに、プールの大きさを大きくするほど汚染の可能性が高まることは常識であり、如何にプールを小さくするかが問われていたにもかかわらず、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するものであり、ミドリ十字社に血液製剤に関する安全の認識が欠如していたと断じざるを得ない。米国がクリオプレシピテートに向かった方向と逆を向いていたことを示している。名古屋市立大学の田中靖人准教授らの「Fibrinogen 製剤による HCV 感染の証明」(2003 (H15) 年発表) などと併せて考えれば、ほとんど全てのロットで混入が起きていたと考えられ、薬害発生の最大の原因であると言わざるを得ない。

iii) ウイルス不活化処理の問題点

① 製造承認段階における危険性の認識ならびにウイルス不活化処理の検討

肝炎ウイルスが混入している危険性のある製剤には、混入したウイルスの不活化処理を検討することが重要である。ここでは、i) および ii) で整理された原材料ならびに製造工程の問題点を踏まえつつ、当時のミドリ十字社が製造承認（販売開始）段階にその危険性をどう認識していたかを整理する。併せて、その認識に基づいてどのような不活化処理を選択したかを整理する。

フィブリノーゲン-BBank の製造承認がされた 1964 (S39) 年頃の企業の認識を表す資料として、当時の同社の役員であった内藤良一氏の著作物に着目する。具体的には『輸血後肝炎と戦う』(内藤良一、*MEDICAL POSTGRADUATES* 1963; vol.1, No.7; 17-29)⁹や『乾燥人血漿について私のお詫び』(内藤良一、*日本産科婦人科学会雑誌* 1963; vol.15, No.11; 1-4)¹⁰である。

このうち、前者の『輸血後肝炎と戦う』では、「乾燥人血漿は肝炎（同種血清黄疸）の virus を含むことがあります。」(p.19)、「乾燥人血漿の製造では、主としてそれに含まれる同種赤血球凝集素（ α 、 β ）を希釈する目的で、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合することになっており、100 個のうち 1 個の分のみが virus を含んでいても全体を汚染することになる」(p.20) といった記述を認めることができる。すなわち、原料の危険性ならびにプール血漿の危険性を十分に認識していたということになる。

また『乾燥人血漿について私のお詫び』では、「私の罪業と申しますのは・・・(中略)・・・この日本における乾燥血漿の製造を開発したことであり、その結果多くの患者さんをこの乾燥血漿によって肝炎に罹らせたこととあります」という記述も認めることができる。

このように、企業は製造承認段階から肝炎感染の危険性を十分に認識している。そしてこの危険性を回避する手段のひとつとして、加熱人血漿蛋白液の採用を主張している。特に『乾燥人血漿について私のお詫び』では、紫外線照射によるウイルスの不活化が 1958 (S33) 年に Strumia によって「殆んど無効」と判定された事実を先に引用した上で、加熱人血漿蛋白液を導入したプラスマネート-BBank のアピールを行っている。

ただし、加熱処理は凝固因子の蛋白変性を起こさないことが求められる。前出のプラスマネートは、人血漿蛋白のうち安定性の高いアルブミン等の混合溶液を 60°C10 時間加熱して製造したものである。同様の処理をフィブリノーゲン製剤の製造過程で導入することは難しかったと考えられ、1964 (S39) 年にフィブリノーゲン-BBank が製造承認された際、不活化処理として紫外線処理が採用された理由もそこにあると考えられる。なお、それらを裏付ける表現として、1993 (H5) 年にミドリ十字中央研究所が作成した『GB-0999 の物理的・化学的性状』¹¹に、「当初、フィブリノーゲンが熱に対して極めて不安定なたん白質であることから β -プロピオラクトン及び紫外線照射処理が行われていた」という記述を認めることができる。また 1973 (S48) 年に内藤良一氏が記したミドリ十字社の調査研究録には「加熱不能の蛋白性製剤のウイルス殺滅のためのベータ-プロピオラクトンと紫外線併用処理と、その効果のモニター手段としてバクテリオファージの応用¹²」という記述が残されている。

⁹ 東京地裁 丙 A215

¹⁰ 東京地裁 甲 A148

¹¹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(8)-1

¹² H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(1)-2

② ウイルス不活化処理の変遷

製造承認当時の危険性の認識および不活化処理の検討内容は①のようなものであった。これらを背景としつつ、1964（S39）年6月9日に製造承認を与えられたフィブリノーゲン-BBank では、ウイルス不活化処理として紫外線照射処理を採用した。

それ以降のフィブリノーゲン製剤全般に係る不活化処理の発売以来の変遷を、H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書を参考に以下に整理した。

図表 4-11 フィブリノーゲン製剤のウイルス不活化処理の変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	フィブリノーゲン-B.Bank 製造承認 紫外線照射処理
1964(S39)年 または 1965(S40)年 頃	紫外線照射に加え、βプロピオラクトン処理を実施。 βプロピオラクトン処理の実施開始時期は明確ではないが、1965（S40）年11月の添付文書にはβプロピオラクトン処理が記載されている。
1972(S47)年 7月	旧ミドリ十字にて電気泳動法による HBs 抗原スクリーニング開始
1977(S52)年 6月	旧ミドリ十字における HBs 抗原スクリーニング法を RPHA 法に変更
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。 この時点でアルファ社では HBs 抗原スクリーニング（RIA 法）を実施している。
1978(S53)年 9月	最終バルクでの HBs 抗原否定試験開始
1981(S56)年 3月	最終製剤（小分け品）での HBs 抗原否定試験開始
1985(S60)年 5月	アルファ社にて抗 HIV 抗体スクリーニング開始
1985(S60)年 11月	紫外線照射+βプロピオラクトン処理の最終ロットを製造し、物流入庫。以後、βプロピオラクトンが入手不能になったため、βプロピオラクトン処理に代えて抗 HBs グロブリンを添加
1986(S61)年 7月	アルファ社にて GPT スクリーニング開始
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体、GPT スクリーニング開始
1987(S62)年 4月30日	フィブリノーゲン HT（加熱）製造承認 60℃96時間の乾燥加熱処理
1987(S62)年 6月11日	フィブリノーゲン HT（加熱）発売
1988(S63)年 9月	ミドリ十字にて抗 HTLV-I 抗体スクリーニング開始
1992(H4)年 2月	アルファ社にて抗 HCV 抗体スクリーニング開始
1994(H6)年 1月	アルブミンを除く全ての血漿分画製剤について最終製剤（小分け品）にて HCV 核酸増幅試験開始（アルブミンは 1994.11 より開始）。HCV RNA が検出されないことを確認して出荷する。
1994(H6)年 8月12日	フィブリノーゲン 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
1994(H6)年 12月15日	フィブリノーゲン HT-ミドリ（加熱+SD 処理）発売。医療機関に対してフィブリノーゲン HT-ミドリ（加熱）の在庫の有無を確認し、在庫があれば交換を申し入れた（返品数に関する記録なし）。
1996(H8)年 4月	全ての血漿分画製剤について、最終製剤（小分け品）にて HIV-1 酸増幅試験開始

1997(H9)年	日本赤十字社において、RHA 法によるバルボウイルス B19 抗原スクリーニング開始
1997(H9)年 9 月	全ての血漿分画製剤について最終製剤（小分け品）にて HAV 幅試験開始
1996(H9)年 10 月	全ての血漿分画製剤について最終製剤（小分け品）にて HBV 核酸増幅試験開始
1998(H10)年 5 月	吉富製薬（1998.4 にミドリ十字と吉富製薬が合併）において、原料血漿について HIV-1、HBV、HCV に関するミニプール核酸増幅試験開始

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.10-14

また、フィブリノゲン製剤の主たる原材料供給先であるミドリ十字、米国アルファ社および日本赤十字社におけるドナーの HCV、HBV、HAV、HIV に関するスクリーニング方法の変遷を、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書を参考に以下に整理した。

図表 4-12 HCV に関するドナースクリーニング

時期	概要
1985(S60)年 5月	アルファ社にて GPT によるドナースクリーニング開始 (471U を超えるものを排除)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にて GPT によるドナースクリーニング開始 (正常上限値の 2 倍以上を排除)
1988(S63)年 3月	旧ミドリ十字における GPT による排除基準を正常上限値に改訂
1989(H1)年 12月	日本において抗 HCV 抗体検査試薬許可 日本赤十字社にて抗 HCV 抗体ドナースクリーニング開始
1990(H2)年 3月	日本において抗 HCV 抗体検査試薬発売 旧ミドリ十字にて抗 HCV 抗体ドナースクリーニングの予備検査実施
1990(H2)年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1992(H4)年 1月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における抗 HCV 抗体検査開始
1992(H4)年 2月	アルファ社にて抗 HCV 抗体ドナースクリーニング開始
1992(H4)年 4月	米国で FDA が分画用原料血漿への抗 HCV 抗体ドナースクリーニング実施を勧告
1992(H4)年 12月	献血由来のフィブリノゲン HT-ミドリ (加熱) 発売
1998(H10)年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿について HCV に関するミニプール NAT 開始

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.15

図表 4-13 HBV に関するドナースクリーニング

時期	概要
1971(S46)年 12月	旧ミドリ十字にて HB s 抗原ドナースクリーニングの予備検査開始
1972(S47)年 7月	旧ミドリ十字にて電気泳動法による HB s 抗原ドナースクリーニング開始
1977(S52)年 6月	旧ミドリ十字における HB s 抗原ドナースクリーニング法を RPHA 法に変更
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における HB s 抗原検査開始 (検査法不明)
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。この時点でアルファ社は HB s 抗原ドナースクリーニングを RIA 法にて実施していた。
1985(S60)年 5月	アルファ社にて GPT によるドナースクリーニング開始 (471U を超えるものを排除)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にて GPT によるドナースクリーニング開始 (正常上限値の 2 倍以上を排除)
1988(S63)年 3月	旧ミドリ十字における GPT による排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2)年 7月	(旧ミドリ十字採漿センター閉鎖)

時期	概要
1993(H5)年 12月	献血由来のフィブリノゲン HT-ミドリ (加熱) 発売
1998(H10)年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿について HBV に関するミニプール NAT 開始

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

図表 4-14 HAV に関するドナースクリーニング

時期	概要
1985(S60)年 5月	アルファ社にて GPT によるドナースクリーニング開始 (471U を超えるものを排除)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にて GPT によるドナースクリーニング開始 (正常上限値の 2 倍以上を排除)
1988(S63)年 3月	旧ミドリ十字における GPT の排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2)年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1993(H5)年 12月	献血由来のフィブリノゲン HT-ミドリ (加熱) 発売

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

図表 4-15 HIV に関するドナースクリーニング

時期	概要
1982(S57)年 12月	アルファ社にてドナーに対して HIV に関する検診を開始
1985(S60)年 3月	FDA が抗 HIV 抗体試薬を許可
1985(S60)年 5月	アルファ社にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニング開始
1985(S60)年 9月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングの予備検査
1986(S61)年 2月	日本にて抗 HIV 抗体試薬輸入承認
1986(S61)年 4月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始 (ただし 3 ヶ月ごと)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始 (採漿ごと)
1987(S62)年 9月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における抗 HIV 抗体検査開始
1987(H2)年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1998(H10)年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿について HIV-1 に関するミニプール NAT 開始

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.13

③ ウイルス不活化処理の変更時点における企業の認識

ウイルス不活化処理の変更点において、企業がどのような経緯・認識で処理方法を変えたかを

H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書より整理する¹³。なお、本節内の「アンケート調査」もしくは「聞き取り調査」とは、報告書中に記載のある、1988（S63）年以前にミドリ十字に入社した社員を対象とした調査をさす。

ア) 紫外線照射処理

導入経緯

三菱ウェルファーマ社からの回答書にも明らかなように、紫外線照射には不活化効果はない。ウイルス不活化の目的で紫外線照射を導入する根拠となった情報や、検討の経緯や対象としたウイルス等に関する資料は残っていない。しかし、紫外線照射処理導入の際には、下記 2 点の情報等が参考にされたことが想像される。

- ・ MINIMUM REQUIREMENTS : Dried Fibrinogen (Human) (2nd revision, NIH, October 1, 1954)
 - ・ 製法欄に「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトン又は人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」と記載されている。
- ・ 米国カッター社製のフィブリノゲン製剤の製法に関する情報
 - ・ フィブリノゲン-BBank が製造承認された 1964（S39）年当時にフィブリノゲン研究・製造に関与していた社員からの聞き取り調査において、当時の米国カッター社のフィブリノゲン製剤には紫外線照射が施されていたことを承知していた旨の発言があった¹⁴。

処理条件設定根拠

処理条件（波長 2537Å の紫外線を 1 ジュール/ml 照射）の設定根拠に関する資料は残されていないが一般的に DNA を切断して滅菌に使用する波長である。

実施状況

製造記録が残されている 1980（S55）年以降、1987（S62）年 4 月に非加熱製剤の製造を中止するまで、フィブリノゲン製剤には紫外線照射処理が行われている。また、製造記録が残っていない 1979（S54）年以前のフィブリノゲンの製造工程においても、当該医薬品事業者の調査結果から、紫外線照射処理されていたものと判断できる。

イ) βプロピオラクトン処理

導入経緯

βプロピオラクトン処理導入の検討は、1965（S40）年 5 月 19 日付ミドリ十字社内の技術研究指令第 207 号によって開始されたと推定される。この技術研究指令では、βプロピオラクトン処理

¹³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

¹⁴ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18

導入の目的について、「注射用フィブリノーゲンは世界的に、血清肝炎伝染源であるとの疑念をもたれている現状に鑑みて、現行の紫外線照射のほかにベータ・プロピオ・ラクトンの添加を試みたい」と述べられている。

また、同年 11 月 11 日付の調査記録（旧ミドリ十字の研究業績集）である「注射用フィブリノーゲンの B.P.L 処理法の検討」には、「B.P.L が Virus の不活化に極めて効果的であるといわれてから LoGrippe には 1954 年以来数回に亘る報告があり、我国でも市田、鈴木等の報告（1963）があります。」と記されている。

実際、これらの報告には、「BPL 処理した血漿を輸血した場合、肝炎の発生が少ない」「BPL と紫外線照射を併用した血漿を 430 人に注射したが、全て肝炎の発生をみなかった」といった記載がある。

なお、1965（S40）年 11 月改訂の添付文書には、 β プロピオラクトン処理を施していることが明記されている¹⁵。

処理条件設定根拠

不活化の指標としては、上記研究調査録では「現在のところ肝炎 Virus の生死を確かめる方法がないので、B.P.L の殺菌効果を検べる対照菌として Aero. Aerogenes を用いました。Aero. Aerogenes は米国 NIH の紫外線照射基準において対照菌として定められている菌株で、…（後略）…」と述べられており、Aerobacter Aerogenes を用いている。

また、厚生労働大臣の報告命令（2002（H14）年 6 月 18 日）に対する三菱ウェルファーマ社からの回答書（2003（H15）年 7 月 25 日）では、次表のように、HCV 代替モデルウイルスを指標に感染率が大きく減少するデータを示している¹⁶。数値が大きいほど不活化効果が大きく、数値が 1 大きくなるとウイルスの感染価が 10 分の 1 になることを示している（例：2.0 は 10^2 （=100）分の 1 である）。

ただし、HCV 代替モデルウイルスである BVD と SIN は、UV+BPL 処理の効果が大幅に異なるので、HCV に対する効果については現段階で明確でないとわざるをえない。

¹⁵ ただし、実際にどの製造ロットから BPL 処理が施されたかを判断する資料はない。

¹⁶ 『命令書（厚生労働省発医薬第 0618053 号）の 1 の (1)、(3) 及び (4) に対するご報告』（2003（H15）年 7 月 25 日、三菱ウェルファーマ社）

図表 4-16 ウイルス不活化処理の妥当性等に関する検証結果 ～ウイルス不活化法とその効果～

製法	製造時期	HIV-1	BHV	BVD	EMC	CPV	SIN
UV	1964(S39)年 ～1965(S40)年	≧4.6	0.0	0.0	0.0	0.0	(0.0) *1
UV+BPL	1965(S40)年 ～1985(S60)年	≧7.3	2.0	2.2 (約 1/160)	5.0	2.6	6.2 *1 (約 1/160 万)
UV+HBIG *2	1985(S60)年 ～1987(S62)年	(≧4.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0) *1
DH	1987(S62)年 ～1994(H6)年	≧6.5	1.5	1.8 (約 1/63)	≧5.9	0.0	3.8 *1 (約 1/6300)
DH+SD *3	1994(H6)年 ～現在	≧11.9	≧4.4	≧4.9 (約 1/8 万)	≧6.0	1.4	NE

注) UV : 紫外線照射

*1. : 分画 I (エタノール分画) 工程の試験は実施せず

BPL : βプロピオラクトン処理

*2. : 抗 HBs グロブリン添加工程の試験は実施せず

HBIG : 抗 HBs グロブリン添加

*3. : 今回の試験結果ではない

DH : 乾燥加熱

() : 抗 HBs グロブリン添加工程は評価不能であるため参考値

SD : 有機触媒/界面活性剤処理

NE : 実施せず

≧ : 十分な不活化効果によりウイルス量が検出限界以下である

出所) 『命令書 (厚生労働省発医薬第 0618053 号) の 1 の (1)、(3) 及び (4) に対するご報告』 (2003 (H15) 年 7 月 25 日)

βプロピオラクトンが入手不能となった理由

1985 (S60) 年にβプロピオラクトンが入手不能となった理由について、社員に対するアンケート調査等から以下のように推測している。

- ・ 本品 (βプロピオラクトン) には発がん性があるので、供給メーカーが製造販売を中止したいと連絡してきた、あるいは製造販売を中止した。
- ・ ミドリ十字社にβプロピオラクトンを供給していた国内の会社の工場の、発がん性を理由にミドリ十字社向けに包装を小分けする作業を拒否した。ミドリ十字社も発がん性を考慮して使用を止めた。

なお H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書には、「βプロピオラクトンは、水溶液中で速やかに分解されて最終製剤には残留しないため、現在でも日米欧の一部メーカーの血液製剤やワクチン製造に使用されている。」と記載されている。

βプロピオラクトン処理に代えて抗 HBs グロブリン添加処理を実施した理由

フィブリノゲン製剤に抗 HBs グロブリンを添加した理由あるいは根拠を示す直接的な資料は見当たらない。なお、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書では、「血液製剤中の抗 HBs 抗体価と B 型肝炎ウイルスの不活化」(1984 (S59) 年 1 月 7 日) というミドリ十字社の調査研究録が参考にされた可能性があるかと推察している。(当該調査研究録の要旨を以下に記す)

ミドリ十字社調査研究録の要旨 (1984 (S59) 年 1 月)

血漿分画に用いる原料血漿は RPHA あるいは RIA 法による HBs 抗原スクリーニングを受けているが、測定法の検出限度の問題から、調整された製剤は、肝炎感染の危険性が皆無であるとはいえない。当社の血漿分画製剤にはパストリゼーションあるいは、βプロピオラクトン処理と紫外線照射の併用処理が行われているが、コンコエイト、クリスマシンといった不安定な製剤に関しては不活化処理はとられていない。

先般、オランダ赤十字の Brummelhuis らが、HBs 陽性血漿から製造した血漿分画製剤に、抗 HBs グロブリンを終濃度で 0.4IU/ml となるように添加したところ、チンパンジーにおける B 型肝炎感染を抑制したとの報告を行った。この方法は不安定な第Ⅷ、第Ⅸ因子製剤に対して、魅力的な方法と考えられたため、当社製剤の現状を知るために、各種製剤の抗 HBs 抗体価の測定を行った。

その結果、コンコエイトで 0.45~1.80IU/ml、静注用免疫グロブリン製剤で 0.113~0.23IU/ml、フィブリノゲン及びトロンビンで 0.028IU/ml であり、クリスマシンからは検出されなかった。クリスマシンに抗 HBs グロブリンを添加する方法は、本剤のリスクを減らす上で良好な方法と考えられた。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書

これに加え、製薬企業内で実施されたアンケート調査では、「抗 HBs グロブリン添加を行った根拠を知っていた」という回答が 6 名からあったものの、いずれも B 型肝炎対策を目的としていると

回答している。したがって、当時のミドリ十字社では、B型肝炎ウイルスを念頭に置いた不活化処理の検討を行っていたと考えられる。

βプロピオラクトン処理および抗HBsグロブリン添加処理に関する当時の認識

βプロピオラクトン処理と紫外線照射との併用効果について、当時のミドリ十字社では「ウイルス不活化はパーフェクトと迄は行かないが、かなり有効であると云われている。」¹⁷と認識していた模様である。

一方、抗HBsグロブリン添加によるB型肝炎ウイルス防止効果については、Brummelhuisらの報告に基づき、βプロピオラクトン処理に匹敵するB型肝炎防止効果を期待していたと想定されている¹⁸。

実施状況

βプロピオラクトン処理が開始された時期は不明であるが、旧ミドリ十字社では、1964年（昭和39年）～1965年（昭和40年）に開始されたものと推測されている。その後、1985年（昭和60年）8月まで、本処理が行われていた。

また抗HBsグロブリン添加は、1985（S60）年8月に開始され、1987（S62）年2月まで行われた。

ウ) 乾燥加熱処理

導入経緯

紫外線照射等に比べて、特にHIVに対してより確実な不活化処理をおこなうことを目的として、Rouzioux¹⁹、Dietz²⁰ら、Rosenberg²¹らの報告を根拠として乾燥加熱処理の検討を開始している。以下に検討の経緯を示す。

図表 4-17 乾燥加熱処理の検討経緯

時期	検討内容
1985（S60）年2月～1986（S61）年11月	各種モニターウイルスを用いて加熱処理条件の設定について検討
1985（S60）年4月	技術研究計画を発行し、正式に開発を開始
1986（S61）年11月	本加熱処理条件におけるAIDSウイルス不活化実験を実施
1986（S61）年3月～1987（S62）年3月	物理的・化学的性状分析
1986（S61）年5月～1987（S62）年3月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1986（S61）年6月～1987（S62）年2月	加速試験を実施
1987（S62）年1月～1987（S62）年3月	苛酷試験を実施
1986（S61）年6月～1987（S62）年2月	急性毒性試験の実施
1986（S61）年9月～1987（S62）年4月	亜急性毒性試験を実施
1986（S61）年7月～1986（S61）年10月	一般薬理試験を実施
1986（S61）年12月～	外科・救急領域にて臨床試験開始

¹⁷ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(6)-7

¹⁸ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

¹⁹ Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272,1985

²⁰ Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

²¹ Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

時期	検討内容
1987 (S62) 年 1 月～	産婦人科領域にて臨床試験開始
1987 (S62) 年 2 月～1987 (S62) 年 3 月	薬理作用に関する試験を開始

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.26

なお、指標としたウイルスは以下の 6 つである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Chikungunya virus (CHV)
- ・ Sindbis virus (SV)
- ・ Mumpus virus (MV)
- ・ Herpes simplex virus (HSV)
- ・ Vaccinia virus (Va)

処理条件

人フィブリノゲンのウイルス不活化のための乾燥加熱処理法が検討され、処理条件が次のように設定された。

- | | |
|---|--|
| { | <ul style="list-style-type: none"> ・ 安定剤 : フィブリノゲン 2% に対しシュークロース 3.2% 添加 ・ 加熱湿度 : 60°C ・ 加熱時間 : 96 時間以上 |
|---|--|

実施状況

加熱処理による製剤は、1987 (S62) 年 3 月に最初のロットが製造され、1994 (H6) 年 6 月に最終のロットが製造されている。

エ) SD 処理

導入経緯

ニューヨーク血液センターが開発した、SD 処理が施された血液製剤では B 型及び C 型肝炎の発症が報告されていないとの情報を得て、SD 処理の導入を検討開始している。

指標としたウイルスは「Vesicular stomatitis virus (VSV)」「Sindbis virus (SV)」「Echo virus」「Human Immunodeficiency Virus (HIV)」の 4 種類である。以下に検討の経緯を示す。

図表 4-18 SD 処理の検討経緯

時期	検討内容
1988 (S63) 年 7 月～1989 (H 元) 年 3 月	フィブリノゲンにおけるウイルス不活化効果についての検討を実施
1988 (S63) 年 10 月～1988 (S63) 年 12 月	添加剤選定の検討
1989 (H 元) 年 1 月～1993 (H5) 年 2 月	物理的・化学的性状分析を実施
1989 (H 元) 年 2 月～1991 (H3) 年 3 月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1989 (H 元) 年 2 月～1989 (H 元) 年 9 月	加速試験の実施
1989 (H 元) 年 5 月～1992 (H4) 年 7 月	添加剤 (塩酸アルギニン) の影響を検討
1989 (H 元) 年 5 月～1989 (H 元) 年 11 月	一般薬理試験を実施
1989 (H 元) 年 6 月～1990 (H2) 年 12 月	急性毒性試験 (マウス、ラット) を実施

時期	検討内容
1989 (H元) 年 6月～1990 (H2) 年 12月	急性毒性試験 (カニクイザル) を実施
1989 (H元) 年 7月～1989 (H元) 年 11月	抗原性試験を実施
1989 (H元) 年 7月～1989 (H元) 年 10月	薬理作用の検討を実施
1991 (H3) 年 12月～1993 (H5) 年 4月	臨床試験を実施

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.29

条件設定

人フィブリノゲンのウイルス不活化のために SD 処理法を検討し、処理条件を次のように設定している。(■字はマスキングが施されていた箇所)

Solvent : ■%リン酸-トリ-n-ブチル (TNBP)

Detergent : ■%ポリソルベート 80 (Tween80)

処理時間 : 6 時間

処理温度 : 30℃

実施状況

SD 処理による製剤は、1994 (H6) 年 9 月に最初のロットが製造されている。

④ 処理方法ごとの経年製造本数

ウイルス不活化処理方法ごとの経年製造本数について、事実経過を以下に整理する。

図表 4-19 フィブリノゲン製剤の生産本数(*1)と納入医療機関数(*2)

製剤 暦年	フィブリノゲン製剤 (非加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱・献血)		フィブリノゲン製剤 (加熱+SD)	
	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数
1980年 (昭和55年)	49,255(*3)	2,775						
1981年 (昭和56年)	64,773	2,682						
1982年 (昭和57年)	57,271	2,684						
1983年 (昭和58年)	79,118	2,721						
1984年 (昭和59年)	90,299	2,718						
1985年 (昭和60年)	63,166	2,577						
1986年 (昭和61年)	84,464	2,579						
1987年 (昭和62年)	26,329	955	54,646	2,167				
1988年 (昭和63年)		7	13,627	1,209				
1989年 (平成元年)		2	4,554	295				
1990年 (平成2年)			0	228				
1991年 (平成3年)			2,066	154				
1992年 (平成4年)			1,033	143				
1993年 (平成5年)			2,226	67	1,625	2		
1994年 (平成6年)				1	824	77	1,135	5
1995年 (平成7年)				2		8	1,390	61
1996年 (平成8年)							2,820	52
1997年 (平成9年)							681	56
1998年 (平成10年)							1,554	61
1999年 (平成11年)							2,350	53
2000年 (平成12年)							2,474	74
計	514,675	6,194	78,152	2,347	2,449	79	12,404	172

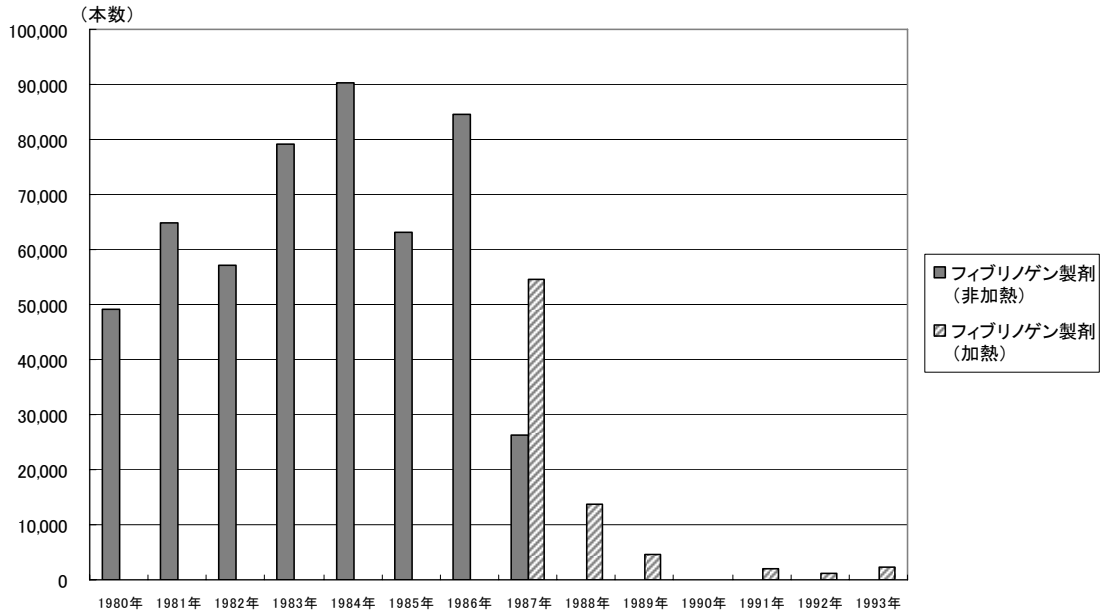
(*1) 製造記録より集計

(*2) 代理店からの電算データに基づく。昭和55年以降の全納入医療機関数は、6523軒

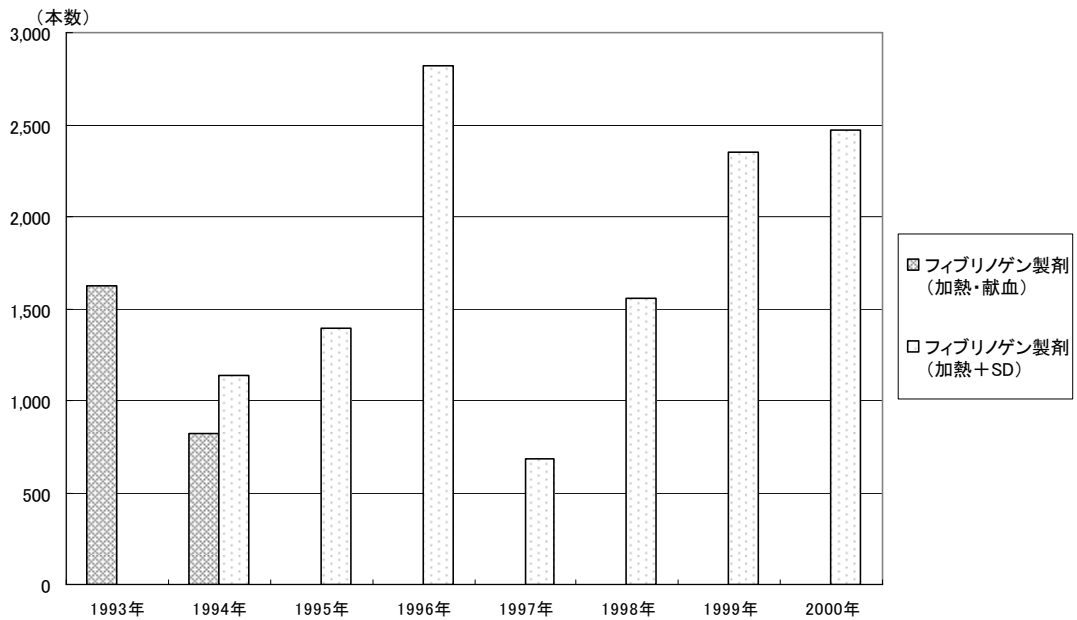
(*3) 5月出荷分から

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書

図表 4-20 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1980(S55)年～1993(H5)年9月）



図表 4-21 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1993(H5)年10月～2000(H12)年）



出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書

⑤ ウイルス不活化処理に関する問題点（考察）

製造承認段階から肝炎感染の危険性を認識しながら十分な不活化を施さずに販売した点

当時の役員である内藤良一氏の著作物を見ても明らかな通り、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、その原材料ならびに製造工程の危険性を企業は認識していたものと考えられる。それゆえ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ていた。しかしミドリ十字社（当時の日本ブラッド・バンク社）は、Strumia の 1958 (S33) 年の論文により当時既に無効であると判定されていた紫外線照射処理を施しただけであった。内藤良一氏が当時『乾燥人血漿について私のお詫び』に書いているように、加熱処理が肝炎ウイルスを不活化すると考えていたとすれば、少なくとも加熱処理の導入に成功するまではフィブリノゲン製剤の導入は見送るべきであったと言える。加熱による蛋白変性により同処理の導入は難しかったことが推察されるものの、製薬企業として安全性を最重視すべきという観点からすれば、当時有効であると考えていた不活化処理を導入しないままに製剤を販売した事実は問題であったと言わざるをえない。

効果が明確になっていない不活化処理方法を用いていた点

1964 (S39) 年のフィブリノーゲン-BBank 製造承認時から実施されていた紫外線照射を始めとして、1965 (S40) 年頃からの β -プロピオラクトン処理、1985 (S60) 年からの抗 HBs グロブリン添加処理、1987 (S62) 年からの加熱処理、1994 (H6) 年からの SD 処理が、ウイルス不活化処理として実施されている。しかし、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。

不活化処理の効果については、厚生労働省医薬局が 2002 (H14) 年 7 月に、当時の三菱ウェルファーマ社に対してウイルス不活化効果の再検証に関する報告命令を発出している。翌 2003 (H15) 年 7 月に三菱ウェルファーマ社から提出された報告書によると、 β -プロピオラクトン処理についても、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。

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、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。

(3) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について

フィブリノゲン製剤と同様に、血液製剤である第IX因子複合体製剤のウイルス感染に対する開発・製造段階の問題点は、1) 原材料、2) 製剤の手技とロットの大きさ、3) ウイルス不活化処理などを挙げることができる。

本薬害肝炎事件を引き起こした第IX因子複合体製剤は、大きく分けて以下の3種類を上げることができる。すなわち、ミドリ十字社が1972(S47)年から輸入販売を行っていた米国カッター社の「コーナイン」、ミドリ十字社がコーナインと同一の製剤を自社で製造・販売することとなった「クリスマシン」(製造承認取得:1976(S51)年)、そして日本製薬が1972(S47)年に製造承認を取得した「PPSB-ニチャク」である。このうち、特にクリスマシンとPPSB-ニチャクでは、ともに国内有償採血由来の血漿を原血漿としている。クリスマシンでは、1980(S55)年以降、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利用している。このように、クリスマシンの原料は、同じくミドリ十字社が販売していたフィブリノゲン製剤と同様であり、それが内包する肝炎感染危険性の高さも等しくあったと言える。PPSB-ニチャクに関しても国内の有償採血由来の血漿を用いており、第IX因子複合体製剤の原材料に問題があった点は明らかである。

一方、製造工程における原料血漿のプールサイズは、クリスマシン、PPSB-ニチャクともに50人以上の血漿を集めて原血漿としていた。特にPPSB-ニチャクに関しては、1971(S46)年8月6日に提出した製造承認申請書で3人以下の血漿を合わせて原血漿とすることになっていたにもかかわらず、製造承認後の1973(S48)年8月29日には原血漿を50人以上とすることを願ひ出る医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出している。当初の3人以下という規定は、日本製薬内での規格設定に関する議論の中で「原料血漿の混合を最小限に止めることによって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。この処置は、血清肝炎ウイルスを保持する供血者の完全な検査法が確立するまでとする。」という結論から設定されたものであった。この背景を鑑みても、HCVの感染危険性が排除しきれていない中でプールサイズを拡大したことは、肝炎感染の危険性を押し上げた原因の一つであったと考えられる。

原料自体の問題点、ならびにプールサイズの問題点から、製剤の製造工程でウイルス不活化処理を行うことは非常に重要であると言える。しかし第IX因子複合体製剤に関しては、クリスマシンもPPSB-ニチャクも、製造承認からしばらくは不活化処理を実施しなかった。たとえばミドリ十字社は、クリスマシンの製造工程における不活化処理として、BPL添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討したものの、第IX因子が大きく失活することが判明して、結局不活化処理の導入を断念している。その後、クリスマシンでは1985(S60)年12月からアルファ社の乾燥加熱処理製剤(クリスマシン-HT)で、またPPSB-ニチャクでは1986(S61)年11月の乾燥加熱処理製剤(PPSB-HTニチャク)の製造承認で、加熱処理が導入されている。しかしこれは当時騒がれていたAIDSの問題に対応したものであり、肝炎感染の危険性は依然として高かったと考えられる。

第IX因子複合体製剤に関しても、フィブリノゲン製剤同様に、原材料・プールサイズ・不活化処理のそれぞれについて、肝炎感染の危険性を高める問題点が有った。以下、これらの問題点について、既存資料からその実態を整理していく。これらの事実整理に基づき、当時のミドリ十字社ならびに日本製薬が十分な情報や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検討するための材料とする。

1) 第IX因子複合体製剤の概要

① クリスマシン

ア) 概要

ミドリ十字社は、「血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病 B）」に効能・効果を持つ製剤として、アメリカのカッター社が製造していた「コーナイン」の輸入を 1971（S46）年 9 月 8 日に申請した。

血液凝固第IX因子欠乏症は、血液凝固第IX因子の不足により血液の凝固異常を示す症状であり、先天性のものと後天性のものが存在する。コーナインは、輸入申請当初は先天性に限定した効能・効果が記載されていた。しかし 1972（S47）年 3 月の輸入承認申請書差換えを通じ、効能・効果が「血液凝固第IX因子欠乏症」に改められた状態で、同年 4 月に輸入承認されている。

1976（S51）年 5 月 22 日には、ミドリ十字社は非加熱第IX因子複合体製剤を自社製造すべく、「クリスマシン」の製造承認を申請している。クリスマシンはコーナインと同一の製剤であり、1976（S51）年 12 月 27 日に製造承認が出されている。

1985（S60）年 12 月にはアルファ社の加熱処理製剤である「クリスマシン HT」の輸入販売承認が出されている。クリスマシン HT の輸入・販売は 1991（H3）年 12 月まで続けられており、そして 1993（H5）年 9 月以降は、SD 処理が施された「クリスマシン-M」が販売されている。

図表 4-22 コーナインおよびクリスマシンの変遷

時期	概要
1971(S46)年 9月8日	米国カッター社が製造する第IX因子複合体製剤「コーナイン」の輸入承認申請
1972(S47)年 3月28日	ミドリ十字社は、厚生大臣に対して「コーナイン」の輸入承認申請書の訂正・差換え願いを提出（→効能又は効果の内容が「血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病 B）」から「血液凝固第IX因子欠乏症」に改められる、などの変更あり）
1972(S47)年 4月22日	「コーナイン」の輸入承認取得
1976(S51)年 5月22日	「クリスマシン」の製造承認申請 （→備考欄に「本品はコーナインと同一のもの」という記載あり）
1976(S51)年 12月27日	「クリスマシン」の製造承認取得
1985(S60)年 12月	アルファ社の加熱処理製剤である「クリスマシン HT」の輸入販売承認取得 （→クリスマシン HT の輸入・販売は 1991（H3）年 12 月まで続く）
1993(H5)年 3月	SD 処理が施された「クリスマシン-M」の製造承認取得
1993(H5)年 9月	SD 処理が施された「クリスマシン-M」の販売開始

イ) 製造工程

「コーナイン」の輸入承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

ミドリ十字は、1971 (S46) 年 9 月 8 日、「コーナイン」の輸入承認を申請した。申請時の医薬品輸入承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである²²。

図表 4-23 コーナインの医薬品輸入承認申請書における主な記載事項

名称	(一般的名称) 血液凝固第IX因子複合体 (ヒト) (販売名) コーナイン (輸入先販売名) KONYNE
成分及び分量又は本質	本品は、最小の蛋白含量で血液凝固第II、第VII、第IXおよび第X因子を含有する精製人血症分画を凍結乾燥したものである。 本品は第IX因子について標準化されており、製剤1瓶は蛋白質 1.0g 以下を含み、製剤1瓶の第IX因子力価 400 単位※以上 (平均 500±100 単位) であり、蛋白質 1mg 当りの比活性は 0.6 以上である。 また、製剤1瓶中には下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 等張化剤・抗凝固剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方 注射用蒸留水 20ml (アンプル入り) を添付する。 ※第IX因子 (II、VIIまたはXと同様) の1単位は標準正常新鮮血漿 1ml 中に存在する活性として定義されている。力価は第IX因子として調整されている。なぜならば、他の因子 (II、VII、X) の含量は第IX因子含量とほとんど一致することが証明されているからである。
製造方法	製造元の製法による。 輸入先 ・ 国名 アメリカ合衆国 ・ 製造業者名 カッター・ラボラトリーズ インコーポレイティッド 4W/V%クエン酸ナトリウム液加人血漿よりコーン法に従って分画製造する。コーン上清 I 約 1,000l を少量の DEAE セファデックス A-50 に pH6.5~7.0 -3°Cで吸着させる。吸着上清は再度吸着処理を行う。DEAE セファデックスは、洗浄し、次いで pH7.6~7.8 の範囲で塩濃度を次第に増加させながら溶出を行う。第IX因子複合体は青色のセルロプラスミンの次に溶出される。このときのイオン強度は 0.45~0.70 の範囲にあり、4つの因子が II + IX→VII→X 因子の順に溶出されるが、お互いに重なり合っ出る。活性分画は脱塩のち凍結乾燥する。凍結乾燥物の活性を測定した後、等張の塩化ナトリウム・クエン酸ナトリウム緩衝液に溶解し、25 単位/ml の濃度にする。除菌濾過後 1バイアル 500 単位ずつ充填、凍結乾燥する。
用法及び用量	1 容器の内容を添付溶剤に溶解し、溶解後速やかに静脈内になるべく緩徐に注射する。用量は通常 1 回 1~2 瓶とし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子先天性欠乏症 (血友病 B)
備考	医療用 (薬価基準)、包装単位 500 単位 1 瓶

なお、当初の輸入承認申請書には効能又は効果として「血液凝固第IX因子先天性欠乏症 (血友病 B)」と記載されていたが、1972 (S47) 年 3 月 28 日に出された輸入承認申請書の訂正・差換え願いにより、当該項目が「血液凝固第IX因子欠乏症」に変更された状態で、同年 4 月 22 日に輸入承認が出されている。訂正・差換え願いにより、効能又は効果の欄から「先天性」および「血友病 B」という表記が抜かれた形となった。

²² コーナイン承認申請に係る文書一式 1972 (昭和 47) 年 4 月 22 日 厚生省薬務局 p.27 以降 (東京地裁 乙 B81)

「クリスマシン」の製造承認時 [1976 (S51) 年 12 月]

ミドリ十字は、1972 (S47) 年以來、米国カッター社より非加熱第IX因子複合体製剤である「コーナイン」を輸入・販売していたが、1976 (S51) 年 5 月 22 日、非加熱第IX因子複合体製剤を自社製造すべく、「クリスマシン」の製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである²³。

図表 4-24 クリスマシンの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) クリスマシン
成分及び分量又は本質	製剤 1 瓶中、血液凝固第IX因子を正常人血症 1ml 中含有量の 400 倍含み、また下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方注射用蒸留水 20ml を添付する。
製造方法	生物学的製剤基準 (乾燥人血液凝固第IX因子複合体) による。 なお、原材料、原血漿、分画法、最終バルクの調整液、血液凝固第IX因子濃度および分注量はつぎのとおりである。 ①原材料はつぎのいずれかを用いる。 (1) 「保存血液」 (2) 保存血液 2.1.2 (3) 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液 (液状人血漿 2.1.1 を用いて採血したヒト血液) (4) 4w/v%クエン酸ナトリウム液を用い、血球返還採血法により採取し分離したヒト血漿 ②原血漿 50 人分以上の血漿をあつめてこれを原血漿とする。 ③分画方法 原血漿を pH7.0±0.5、液温 2~4℃に調整したのち、少量の DEAE-セファデックス A-50 を加え吸着させる。吸着上清は他の分画に用いる。吸着 DEAE-セファデックスを 0.2M 塩化ナトリウム含有クエン酸塩緩衝液 (pH7.0±0.5) を用いて溶出する。第IX因子含画分を集め、透析による脱塩を行ったのち、凍結乾燥し原画分を得る。分画法を図示すると次のようである。(中略) ④最終バルクの調整液 日本薬局方 塩化ナトリウム 0.75g 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 0.50g 日本薬局方 注射用蒸留水 適量 全量 100ml ⑤最終バルクの血液凝固第IX因子濃度および分注量 最終バルク 1ml 中の血液凝固第IX因子濃度を正常人血漿の 22.5 倍になるように調整し、20ml 宛バイアル瓶に分注、凍結乾燥する。
用法及び用量	1 容器を添付溶剤に溶解し、静脈内に注射。用量は通常 1 回 1~3 瓶とし、手術など必要に応じ適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏症
備考	医療用 (薬価基準)、包装単位 1 瓶 20ml 用 本品は (株) ミドリ十字輸入品「コーナイン」(昭和 47 年 4 月 22 日 (47AM 輸) 第 66 号輸入承認) と同一のものであります。

²³ 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 株式会社ミドリ十字 1986 (昭和 61) 年 2 月 p.37~47 (東京地裁 乙 B93)

② PPSB-ニチヤク

ア) 概要

日本製薬は、非加熱第Ⅸ因子複合体製剤の製造承認申請を 1971 (S46) 年 8 月 6 日に行った。販売名は「PPSB-ニチヤク」、効能又は効果は「血友病 B 患者に対して注射し、血漿中の第Ⅸ因子を補い、血友病性出血を止血する」であった。

その後、1972 (S47) 年 3 月 17 日に医薬品製造承認申請書の全文を差換える旨の訂正願書を提出した。この訂正願書を通じ、効能又は効果が「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」に改められた状態で、同年 4 月に製造承認されている。

1973 (S48) 年 8 月 29 日、日本製薬は PPSB-ニチヤクの製造方法について、原料血漿のプールサイズをそれまでの「3 人以下」から「50 人以上」に変更するための医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った²⁴。これを受け、1974 (S49) 年 6 月 5 日に厚生大臣から承認が出されている。

また 1974 (S49) 年 7 月 4 日には、PPSB-ニチヤクの効能又は効果を「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」から「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症。肝疾患の凝血因子（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）欠乏に基づく出血。」とするための医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った²⁵。その後、1975 (S50) 年 4 月 24 日、日本製薬は 1974 (S49) 年 7 月 4 日付の医薬品製造承認事項一部変更承認事項の訂正願書を提出し、効能又は効果の欄を「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症。凝血因子（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ）欠乏に基づく出血。」に変更するなどした。これを受け、1975 (S50) 年 5 月 2 日に厚生大臣から承認が出されている。

図表 4-25 PPSB-ニチヤクの変遷

時期	概要
1971(S46)年 8月6日	日本製薬が PPSB-ニチヤクの製造承認申請提出
1972(S47)年 3月17日	日本製薬は、厚生大臣に対して「PPSB-ニチヤク」の医薬品製造承認申請書の差換え願書を提出（→効能又は効果の内容が「血友病 B 患者に対して注射し、血漿中の第Ⅸ因子を補い、血友病性出血を止血する」から「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」に改められるなどの変更あり）
1972(S47)年 4月22日	「PPSB-ニチヤク」の製造承認取得
1973(S48)年 8月29日	医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出（→原料血漿のプールサイズを、それまでの「3 人以下」から「50 人以上」に変更）（→1974 (S49) 年 6 月 5 日に承認取得）
1974(S49)年 7月4日	医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出（→効能又は効果を「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」から「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症。肝疾患の凝血因子（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）欠乏に基づく出血。」に変更承認申請。）
1975(S50)年 4月24日	上記申請に追加する形で変更承認申請を提出し、効能又は効果を「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症。凝血因子（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ）欠乏に基づく出血。」に変更承認申請。（→1975 (S50) 年 5 月 2 日に承認取得）
1986(S61)年 11月	加熱処理製剤である PPSB-HT 「ニチヤク」の製造承認取得

²⁴ 医薬品製造承認事項一部変更承認申請書 1973 年 8 月 29 日 日本製薬（東京地裁 丁 B5 の 1）

²⁵ 医薬品製造承認事項一部変更承認申請書 1974 年 7 月 4 日 日本製薬（東京地裁 丁 B6）

イ) 製造工程

「PPSB-ニチャク」の製造承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

日本製薬は、1971 (S46) 年 8 月 6 日、「PPSB-ニチャク」の製造承認を申請した。申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである²⁶。

図表 4-26 PPSB-ニチャクの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	(一般的名称) (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	ヒトの血漿を燐酸 3 カルシウムで吸着し、その溶出液を低温エタノール分画法 (Cohn 分画法) により処理し得られる分画を溶解しヘパリンを加えた後除菌を施し 10ml 宛分注し、冷凍乾燥後真空封栓した製剤である。 この製剤は血液凝固因子として第IX (PTO) 因子をはじめ第II 因子及び第VII、第X 因子複合体の凝血性グロブリンを含む蛋白である。この製剤は総蛋白量 280±100mg を含む。 この製剤 1 びんの第IX 因子の力価は添付溶解液で溶解したとき 130 単位以上である。但し力価測定は別紙(3)による。 本品は溶解用液として注射用蒸留水 (日本薬局方) 10ml を添付する。
製造方法	1. 原材料 生物学的製剤基準 (液状人血漿) 2.1 を準用する。供血者としては生物学的製剤基準血液製剤総則 1 に準じるほか血清トランスアミナーゼ値によるスクリーニングテスト (Wetzel 法 1963 年) により 40 単位以下でオーストラリア抗原陰性の者を適格者とする。 2. 原血漿 生物学的製剤基準 (人血清アルブミン) 2.2.1 を準用する。 3. 血漿の処理 原血漿を数で示した方法で処理し、処理液 1ml 当り 0.1mg のヘパリンを加える。 4. 上記処理液をミリポアフィルターにより除菌し、最終容器に無菌的に充填、直ちに冷凍真空乾燥し、乾燥終了後、真空施栓する。 (後略)
用法及び用量	容器の内容を添付の注射用蒸留水で 10ml に溶解し、溶解後 1 時間以内に静脈内に注射する。用量は通常 3~8 瓶を用いるが症状により患者の該当凝血因子が必要量に達するまで反復注射する。
効能又は効果	血友病 B 患者に対して注射し、血漿中の第IX 因子を補い、血友病製出血を止血する。
備考	1) 本品の直接の容器又は直接の被包の記載事項は別紙(4)のとおり。 2) 医療用 (薬価基準) 包装単位 (1 瓶 10ml150 単位)

²⁶ PPSB 承認及び一部変更承認文書 1983 (昭和 58) 年 8 月 26 日 厚生省薬務局 p.143 (東京地裁 乙 B100) 血液製剤調査会資料 日本製薬株式会社 作成日不明 (昭和 46 年 8 月 6 日ないし昭和 47 年 4 月 22 日の間) (東京地裁 丁 B4)

2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

① クリスマシン

クリスマシンは、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利用しており、1980（S55）年以降は国内有償採血由来の血漿及びミドリ十字がアルファ社から輸入した国外有償採血由来の血漿を原血漿としている。

これら有償採血のドナースクリーニングでは、国内有償採血については、プラズマセンターでの採血時に医師の問診を行うとともに、1971（S46）年からは供血者に対する HBs 抗原スクリーニングの予備検査、1972（S47）年7月からは CEP 法による HBs 抗原検査、1977（S52）6月からはより感度の高い PHA 法による HBs 抗原検査を行っている。その後、1986（S61）年10月からはプラズマセンターでの採血時に供血者に対する GPT 検査を行い、正常上限値の2倍以上のドナーを排除、1988（S63）年3月以降は正常値以上のドナーを排除している。

また輸入有償採血由来血漿についても、アルファ社は設立当初の1978（S53）年8月から、供血者に対し RIA 法による HBs 抗原検査を行い、1985（S60）年5月からは GPT 検査によるドナースクリーニングを行っている。1992（H4）年からは抗 HCV 抗体検査も導入している。

原料プール血漿に対しても、1978（S53）年8月から HBs 抗原検査を行っている。1992（H4）年1月からは原料プール血漿の抗 HCV 抗体検査を実施している。

このように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が、原料自体はフィブリノゲン製剤自体のそれと同じであり、肝炎感染の危険性は高かったと言える。

② PPSB-ニチャク

日本製薬は国内に4箇所の採漿所（葛飾、墨田、王子、横浜）を保有しており、これら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。なお、日本製薬は1990（H2）年の9月で原料血漿の採取をやめており、以後、日本赤十字社からの献血由来の血漿を用いている。

これらの有償採血のドナースクリーニングとして、日本製薬は PPSB-ニチャクの製造当初から、採血時に肝機能検査を実施し、S-GOT で40単位以上、S-GPT で35単位以上の供血者を排除している。また HBV をスクリーニングする HBs 抗原検査として、製造開始時点から SRID 法（一元免疫拡散法）を、1973（S48）年5月から IAHA 法（免疫粘着赤血球凝集反応法、IA 法）を、1985（S60）年10月からは ELISA 法（固相化酵素抗体法）をそれぞれ導入している。最も古典的な HBs 抗原検査である MO 法（寒天ゲル内免疫拡散法）と比較すると、ELISA 法は5,000倍から1万倍の感度を有するとされる。なお HCV 検査としては、1990（H2）年6月から、供血者に対し ELISA 法による抗 HCV 抗体検査を開始している。

クリスマシンのミドリ十字と同様に、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 HCV に感染する危険性は高かったと言える。

ii) 製造の手技とロットの大きさの問題点

① クリスマシン

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。そしてそれを分画し、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バイアルに分注して、凍結乾燥していた。

② PPSB-ニチャク

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、製造方法として 3 人以下の血漿を合わせて原血漿とすることとなっていた。日本製薬内で規格設定について議論した資料内には、3 人以下の血漿を原料とすることについて「現在供血者の Au 抗原検査並びにトランスアミナーゼ値測定によってもなお本剤の血清肝炎ウイルスの混入を完全に防止できないため、原料血漿の混合を最小限に止めることによって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。この処置は、血清肝炎ウイルスを保持する供血者の完全な検査法が確立するまでとする。」という記載を認めることができる²⁷。

しかし製造承認後の 1973 (S48) 年 8 月 29 日には、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出し、製造方法について原血漿は 50 人以上を合わせたものにするとの変更を願い出ている。これを厚生省が承認したことにより、PPSB-ニチャクのプールサイズは拡大された。

この当時のドナースクリーニングは、1973 (S48) 年 5 月から導入した IAHA 法（免疫粘着赤血球凝集反応法、IA 法）である。しかしこれは HCV への感染危険性を排除できるものではない。肝炎感染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としていたことを鑑みれば、プールサイズの拡大はそのまま肝炎感染危険性の拡大につながったと判断できる。

²⁷ 日本製薬 「本剤規格設定の根拠」（東京地裁 甲 B81）

iii) ウイルス不活化処理の問題点

① クリスマシン

クリスマシンのウイルス不活化処理は、製造承認直後からしばらく行われていない。

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。しかし十分なウイルス不活化効果を得るために必要な条件下では、第Ⅸ因子が大きく失活することが判明したため、ウイルス不活化処理としては不相当であると判断している。

また、1985 (S60) 年 4 月からは、血清肝炎ならびに AIDS の危険性に対する対策として、加熱処理の研究に着手している。同年 9 月までの間に、以下の 5 種のモニターウイルスを用いて加熱処理の実験を行っている。

- Sindbis virus
- Chikungunya virus
- Vesicular stomatitis virus
- Mumps virus
- Herpes simplex virus

実験の結果、60℃で 72 時間の加熱処理を行うことにより全てのモニターウイルスの感染性を失活させられることが強く示唆された。これに基づき、蛋白性状に変化をもたらさない最も高い加熱処理条件であるとして、クリスマシンにおける加熱処理条件として 60℃で 72 時間が適当であると結論づけている。

なお、ミドリ十字は 1985 (S60) 年 12 月から 1991 (H3) 年 12 月までは、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・販売している。また、1993 (H5) 年 3 月には SD 処理を行ったクリスマシン-M の製造承認を得て、同年 9 月より販売している。

このようにクリスマシンについては、第Ⅸ因子が失活するという理由で BPL 処理が見送られており、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いいがたく、肝炎感染の危険性は高かったと判断できる。

② PPSB-ニチャク

PPSB-ニチャクのウイルス不活化処理も、クリスマシン同様に製造承認直後からしばらく行われていない。具体的には、1986 (S61) 年 11 月に、65℃96 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るまで待たなくてはならない。

有償採血を用い、かつ原料血漿のプールも拡大した状況下であったにもかかわらず、十分な不活化処理を行わなかった時点で、肝炎感染の危険性は高いものであったと言える。

(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について

市販後における企業の動向と問題点は、「医療機関への販売の仕方に関する問題点」「危険性情報等の収集に関する問題点」「危険性情報等の提供に関する問題点」の3つに分けることができる。

当時の医療機関への販売の仕方の問題点としては、まず、一部の医薬情報担当者が承認外事項であったフィブリン糊の使用法が記載された小冊子を活用して医療機関への営業活動を行っていた点を挙げるることができる。このような不適切な利用法を奨励する営業ツールを用いていたことは問題である。

また、2001（H13）年8月28日の医薬発939号にて「虚偽の記載をした」と判断された²⁸フィブリノゲン製剤のパンフレットを用いて、営業販売活動を行っていた点も問題である。同パンフレットの「特長」という項目には「紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮」という表現があるが、これを裏付けるデータをミドリ十字は保有しておらず、当該製剤の安全性を過度に強調する結果になっている。フィブリノゲン製剤の販売に対して、ミドリ十字が組織的且つ積極的な販売戦略をとっていたとは判断できないが、医療機関への危険性情報の適切な提供という観点から言っても、当時の販売姿勢には問題があった。

また、市販後の当該医薬品に関する危険性情報等の収集についても問題点が存在した。特に国内における感染情報の収集では、製剤に同封されたアンケート調査用紙もしくは医薬情報担当者という2種類の自発報告に頼る状況であった。自発報告という性格を鑑みても、肝炎感染被害の実態を完全に把握できたとは言えず、製薬企業の情報収集手段として不適切な体制であった。

加えて、一元的に感染情報を収集・管理する部門を設けなかった点も、企業としての対応力を鈍らせたと言える。1988（S63）年の3月になるまで、当時のミドリ十字には、安全性に係る情報を一元的に集約する組織が存在しなかった。代わりに営業・開発・研究の各部門に情報収集を行う部署を設置し、情報を収集・管理していた。副作用情報や国内外の最新知見といった情報が一元的に収集・管理されなかったことにより、安全管理の面で十分な対応力を保持することは難しかったと考えられる。たとえば米国FDAでフィブリノゲン製剤の承認取消しが行われた1977（S52）年は、ミドリ十字社がフィブリノゲン製剤による肝炎感染の自発報告を受け取っていた時期と合致しているが、それらの情報を総合的に判断した対応をとることはなかった。また、1987（S62）年頃の集団肝炎感染では、1986（S61）年9月に静岡支店から上がってきた感染情報が、クレーム等が記載される「顧客の声」で上がってきたため、副作用情報を収集・管理する医薬安全室に直接届けられなかったことが判明している。このように、一元的な情報収集体制を構築していなかったがゆえに対応が不十分となってしまう点は、薬害被害の発生・拡大に影響を与えたと言える。

これらに加えて、取得した危険性情報等の提供においても、企業の対応に問題点があった。特に添付文書における情報提供は、安全性に関する情報が過度に強調されていたり、危険性に関する情報の提供が不十分であるなど、多くの問題点をはらんでいた。製薬企業は、自らが供給する医薬品の安全性について責任をもち、危険性情報や使用方法について、医療現場へ適切に情報を提供し、その安全性管理について最大限の努力をすることが求められる。添付文書は医薬品に関する基本情報を医療機関や医療人に提供する公的な文書である。しかし、添付文書の変遷から、フィブリノゲンによる薬害肝炎の発生について、安全性に関する情報が過度に強調されている点や、危険性に関する情報の提供

²⁸医薬発第939号 2001（H13）年8月28日（東京甲B108）

が不十分であること、適応限定に関する情報の提供が十分でなかったと言わざるを得ない。とりわけ、当時の認識として、医療機関への危険性情報提供の中心的手法が添付文書であったという点を考慮すれば、その影響は大きかったと推察される。

以下、これらの問題点について、既存資料等からその実態を整理していく。これらの事実整理に基づき、当該医薬品の市販後における血液製剤製造会社の動向や対応について検証する。なお、集団肝炎感染のようないわゆる“緊急事態”と呼べる状況に直面した際に、企業がどのような対応をとったかを検証することも重要であると考えられるため、「通常時」と「(1987 (S62) 年頃の) 集団肝炎感染発生時」の2つに分けた検討を行うこととする。また、市販後の企業の動向は製剤ごとに異なるものでもないため、ここではフィブリノゲン製剤と第Ⅸ因子複合体製剤を明確に分けることはしない。

1) 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

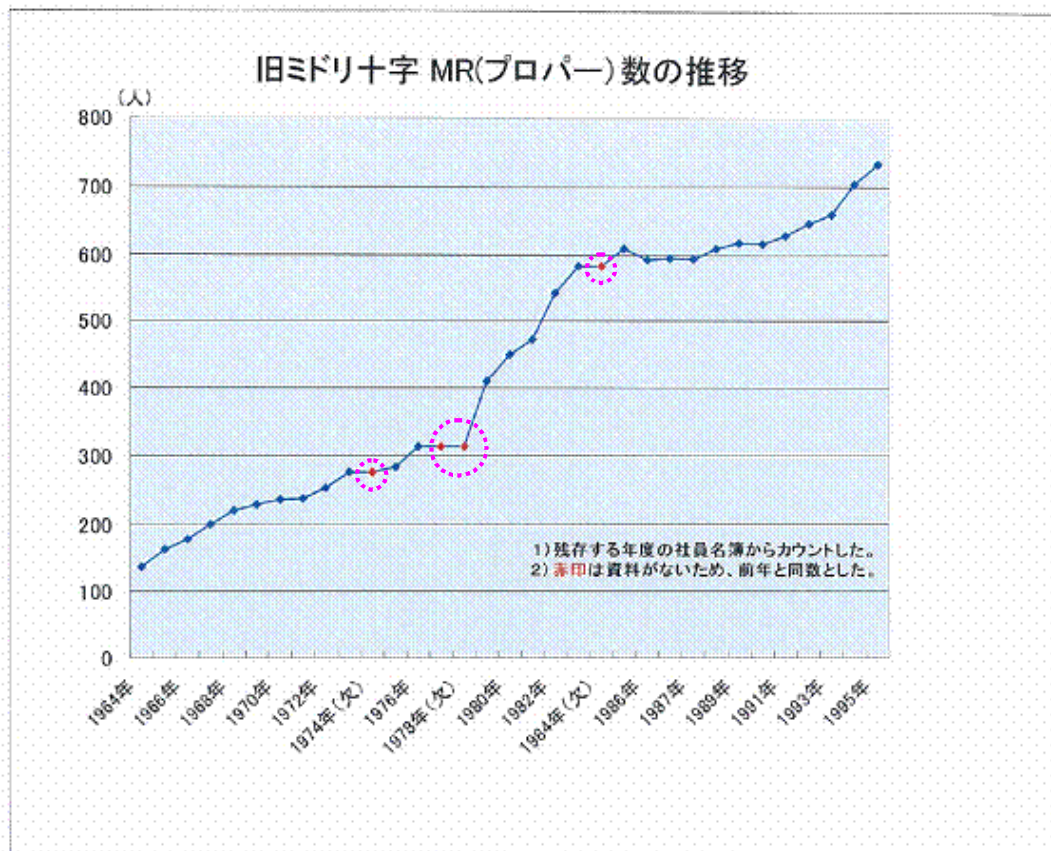
まずは、当該医薬品の医療機関への販売の仕方について、企業の動向を整理する。ここでは、特に営業担当である医薬情報担当者²⁹の動きに着目し、当該医薬品をめぐる医療機関への販売の仕方を整理する。なお、当時の医薬情報担当者の具体的な行動を把握することは困難であるため、ここでは医薬情報担当者で構成される営業体制と、活用していた営業ツールという2つの項目に焦点を当てた検証を行うものとする。

① 営業体制

当時の医薬情報担当者の数を推定したものが下図である。なお推定作業においては、ミドリ十字の社員名簿上の営業部門の人員数から営業管理部門の人員数を除いた数値を、医薬情報担当者の数とみなしている。また、図において点線で枠囲みされた箇所は、資料がないために前年と同数とみなした年次である。

下図より、旧ミドリ十字の医薬情報担当者の数は、フィブリノゲン製剤の製造が開始された1964(S39)年以降、右肩上がりが増大している。

図表 4-27 ミドリ十字の医薬情報担当者数の推移



出所) H20.12.12 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答(1)』

²⁹ プロパー、レップとも呼ばれていた。現在のMRに該当する。以下、資料からの引用箇所等を除き「医薬情報担当者」に統一する。

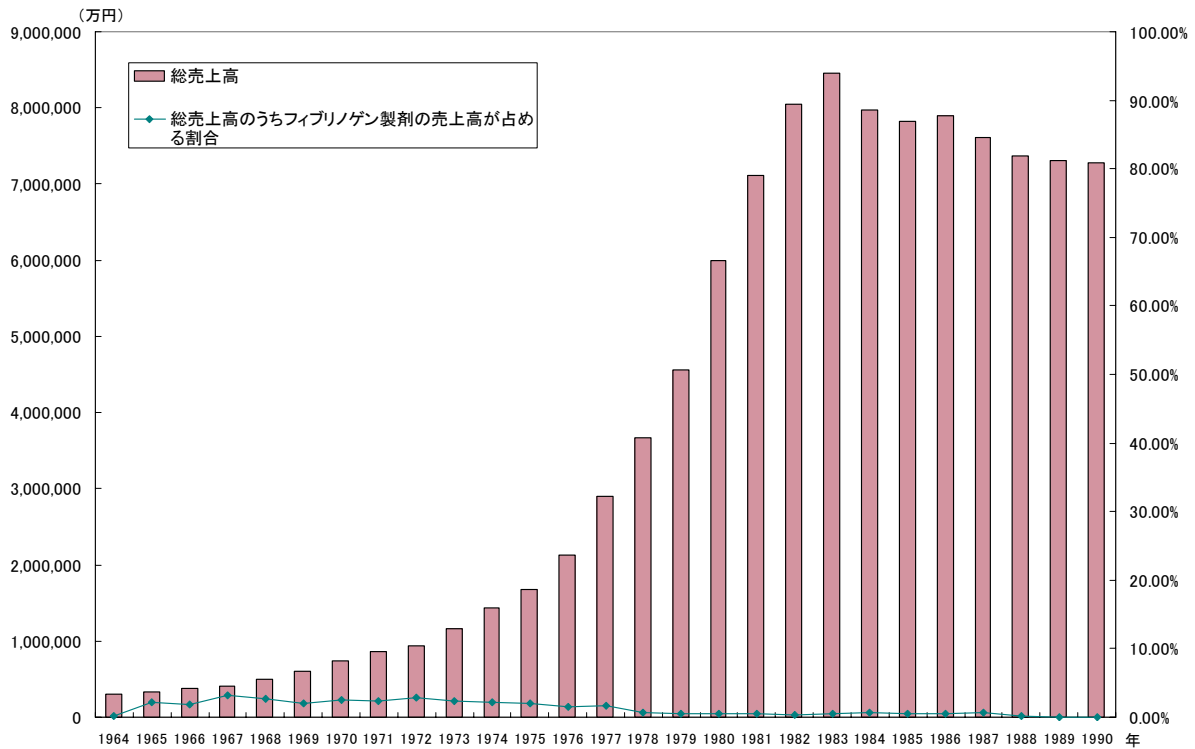
一方、ミドリ十字社における総売上高のうち、フィブリノゲン製剤が占める割合を整理すると以下のようなになる。概ね 2～3%の間を推移しており、当時のミドリ十字社における主要な製剤でなかったと考えると、増大する営業組織の主要営業品目であったとは言いがたい。

図表 4-28 ミドリ十字社における総売上高に占めるフィブリノゲン製剤の売り上げ推移

年	総売上高 (万円)	フィブリノゲン製剤 売上高(万円)	総売上高のうちフィブリノゲン 製剤の売上高が占める割合
1964 (S39) 年	301,646	300	0.09%
1965 (S40) 年	330,831	7,306	2.2%
1966 (S41) 年	374,688	6,890	1.83%
1967 (S42) 年	412,988	13,177	3.19%
1968 (S43) 年	491,790	13,128	2.67%
1969 (S44) 年	601,680	12,464	2.07%
1970 (S45) 年	739,435	18,412	2.49%
1971 (S46) 年	854,169	19,783	2.31%
1972 (S47) 年	943,648	26,346	2.79%
1973 (S48) 年	1,159,170	27,657	2.38%
1974 (S49) 年	1,430,165	31,316	2.18%
1975 (S50) 年	1,670,833	35,054	2.09%
1976 (S51) 年	2,132,472	32,036	1.50%
1977 (S52) 年	2,904,050	50,007	1.72%
1978 (S53) 年	3,676,736	27,252	0.74%
1979 (S54) 年	4,554,364	26,584	0.58%
1980 (S55) 年	5,996,182	27,681	0.46%
1981 (S56) 年	7,116,812	36,402	0.51%
1982 (S57) 年	8,041,368	31,366	0.39%
1983 (S58) 年	8,449,306	43,408	0.51%
1984 (S59) 年	7,968,000	50,046	0.62%
1985 (S60) 年	7,828,700	35,218	0.44%
1986 (S61) 年	7,901,100	46,570	0.58%
1987 (S62) 年	7,608,100	45,396	0.59%
1988 (S63) 年	7,370,800	7,658	0.10%
1989 (H元) 年	7,313,300	2,628	0.03%
1990 (H2) 年	7,279,300	0	-

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

図表 4- 29 ミドリ十字社における全売りに占めるフィブリノゲン製剤の売上げ推移³⁰



出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

³⁰ 計算の条件は以下の通りである。

- ・総売上高については、有価証券報告書、事業報告書等の正式文書を参照した。
- ・フィブリノゲン製剤売上高については、社内に発売当初からの売上実績データが一部を除き現存していないため、データの連続性を重視する観点から、H14.8.9 付厚労省への報告書の製造記録書を基に、当時の生産本数に当時の薬価を掛けることで算出した。
- ・また、生産本数等の記録が全て残っている訳でなく、フィブリノゲン製剤の売上高と同じ指標で比べることができない。
- ・今回記載したフィブリノゲン売上高は計算値であることから、実際の売上高は若干低くなる。

なお、現存するデータから個別の品目売上データならびにその薬価を整理すると、以下のようになる。フィブリノゲン製剤の薬価は 5,560 円～5,620 円の間で設定されている。

図表 4-30 個別の品目別売上データ（現存するデータのみ記載）

単位：万円

	総売上	ウロキナーゼ	輸液	血液製剤	グロブリン	ゲンノグロブリン	プラスマネート	第Ⅷ因子	フィブリノゲン
72'上	443,089	62,859	128,505	174,456	83,196		61,625	9,049	10,872
72'下	500,773	93,416	153,316	171,030	61,997		71,184	11,601	12,245
	943,862	156,275	281,821	345,486	145,193	0	132,809	20,650	23,117
73'上	524,192	101,177	147,017	187,668	77,783		72,640	10,901	12,498
73'下	622,546	129,820	190,142	199,344	77,942		71,772	17,256	14,317
	1,146,738	230,997	337,159	387,012	155,725	0	144,412	28,157	26,815
74'上	694,327	152,603	197,777	239,023	103,167		81,904	20,017	14,349
74'下	760,914	200,475	225,668	229,131	77,126		85,747	22,287	16,259
	1,455,241	353,078	423,445	468,154	180,293	0	167,651	42,304	30,608
75'下	887,875	282,042	248,381	253,951	69,452		99,916	26,815	17,963
76'下	1,176,013	347,584	286,850	434,682	65,014	161,929	101,877	28,548	16,500
77'下	1,656,874	427,321	345,424	769,257	62,005	419,720	144,338	34,217	17,735

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

図表 4-31 個別品目の薬価（上記表中の時期限定）

	1972年	1973年	1974年	1975年	1976年	1977年
グロブリン 150mg1ml	719	?	719	746	746	743
ゲンノグロブリン 50mg1ml	-	-	-	-	1,140	1,140
プラスマネート 5%100ml	2,522	?	2,738	4,480	4,480	4,890
プラスマネート 5%250ml	5,528	?	5,528	9,860	9,860	11,000
抗血友病性グロブリン (AHF) 100単位1瓶	7,070	?	7,070	7,070	7,070	7,070
フィブリノゲン 1g1瓶	5,560	5,560	5,560	5,560	5,560	5,620

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

② 営業ツール

医薬情報担当者が活用していた主な営業ツールを整理する。

ア) フィブリノゲン製剤のパンフレット

2001 (H13) 年 3 月 26 日付のウェルファイド社報告書の中に、参考資料 1 として「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲンーミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版)、参考資料 2 として「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン HTーミドリ」(1987 (S62) 年 6 月版) という 2 種類のパンフレットが掲載されている。

これらのパンフレットの利用目的について、当時の学術部で印刷物作成を担当していた職員は「当時の医療機関に対する情報提供活動は、もっぱら本剤の添付文書が使用されていたと記憶している。いくつかの支店よりパンフレット作成要望があり、それが発端になって作成に取りかかったと記憶している。販売促進を意図したというよりは、むしろ単にツールを整備する意味合いの方が強いものであった」と回答している³¹。

また、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲンーミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) については、1982 (S57) 年 12 月作成の初版の部数が 1 万部であったとの記録が残っている³²。配布先医療機関名や配布数の記録は残されていないが、作成時期やフィブリノゲンーミドリの回収時期を考慮して、1982 (S57) 年 12 月から 1987 (S62) 年 4 月の間で配布していたものと推察されている³³。

なお、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲンーミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) は、一部内容に問題があるとして、2001 (H13) 年 8 月 28 日に厚生労働省から嚴重警告を受けている³⁴。具体的には、「特長」という項目の中に書かれている「また本剤は紫外線照射処理を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮しかつこの処理を行ってもフィブリノゲンーミドリの蛋白活性はそこなわれない。」という記載内容における下線部が問題であるとされ、「虚偽の記載をした」と評価された。これについては、企業自身も「紫外線照射のことでウイルスに対する安全性を強調する意図はなかった」としながらも「当社製剤についての裏づけとなるデータもなく、不適切な記載であった」と述べている³⁵。

以下、パンフレットの該当箇所を貼付する。

³¹ H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16

³² H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16

³³ H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16-17

³⁴ 医薬発第 939 号 2001 (H13) 年 8 月 28 日 (東京甲 B 108)

³⁵ H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.18

図表 4-32 「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年7月版) の問題点

乾燥人フィブリノゲン

フィブリゲン-ミドリ

乾人フィブリノゲン

はじめに

血液の凝固作用は血液凝固因子 (Fibrinogen 因子) の活性化に始まる。内因性凝固系と外因性凝固系 (トロンボプラスチン (凝固因子) の血管内皮入に始まる外因性凝固系の一連の凝固反応因子の活性化) から、凝固にフィブリノゲンがフィブリンとなることにより完了する (図1)。フィブリノゲンは正常血液中に 200~400mg/dl 存在し、凝縮の過程を生じた凝固小塊の崩壊への粘着を引き続き、血液のアルカリ化を起し血栓の溶解・止血機構を担う重要な血液成分で、血中フィブリノゲン値が 70~100mg/dl 以下になると出血傾向をきたします。

フィブリノゲン血症は、生物学的凝固系 (Fibrinogenase) は、生物学的凝固系 (Fibrinogenase) のコラーゲンの分解 (Fibrinogenase) 1) を阻害または失活した。フィブリノゲン血症は、先天性・後天性のフィブリノゲン血症に、circulatory overabundance をきたすことなど、十分な凝固成分の過剰状態が原因です。

フィブリノゲン血症は、凝固系の外科的治療時の出血傾向 (特に脳脊髄) 症例、尿毒症、羊水過多症、常染色体劣性遺伝性、DIC (血管内凝固症候群) や肺動脈血栓症などで観察される。フィブリノゲン血症の発症に際しては、

血液の凝固作用は血液凝固因子 (Fibrinogen 因子) の活性化に始まる。内因性凝固系と外因性凝固系 (トロンボプラスチン (凝固因子) の血管内皮入に始まる外因性凝固系の一連の凝固反応因子の活性化) から、凝固にフィブリノゲンがフィブリンとなることにより完了する (図1)。フィブリノゲンは正常血液中に 200~400mg/dl 存在し、凝縮の過程を生じた凝固小塊の崩壊への粘着を引き続き、血液のアルカリ化を起し血栓の溶解・止血機構を担う重要な血液成分で、血中フィブリノゲン値が 70~100mg/dl 以下になると出血傾向をきたします。

フィブリノゲン血症は、生物学的凝固系 (Fibrinogenase) は、生物学的凝固系 (Fibrinogenase) のコラーゲンの分解 (Fibrinogenase) 1) を阻害または失活した。フィブリノゲン血症は、先天性・後天性のフィブリノゲン血症に、circulatory overabundance をきたすことなど、十分な凝固成分の過剰状態が原因です。

フィブリノゲン血症は、凝固系の外科的治療時の出血傾向 (特に脳脊髄) 症例、尿毒症、羊水過多症、常染色体劣性遺伝性、DIC (血管内凝固症候群) や肺動脈血栓症などで観察される。フィブリノゲン血症の発症に際しては、

特徴

- 少量の注射で十分な止血効果が得られる。
 1. 少量の注射で十分な止血効果が得られる。
 2. 少量の注射で十分な止血効果が得られる。
 3. 少量の注射で十分な止血効果が得られる。

フィブリノゲンの薬理

- フィブリノゲンは血液凝固因子トロンボリンに対する高親和性として働く。トロンボリンの作用を受けてフィブリノゲンがフィブリンを遊離し、フィブリン-モノマーから更にポリマーとなり、フィブリノゲンを作り、最終的にフィブリン (Fibrin stabilizing factor: FSP) と Ca²⁺ が作用して不溶性フィブリン凝塊を形成する。
- フィブリノゲンは、先天性あるいは後天性のフィブリノゲン血症に由来する。遺伝的変異で、血中のフィブリノゲン濃度を高めることにより凝縮した血塊を阻止する。一例に血中のフィブリノゲン濃度が 1mg/ml 以下に下がると出血が起るといわれている。
- 後天性のフィブリノゲン血症は、一次的なフィブリノゲン分解 (fibrinogenolysis) の亢進によるか、あるいは血管内出血の多発の結果として起こる。
- 一次的なフィブリノゲン分解は、フィブリノゲン産生すなわち血液凝固を抑制せず、フィブリノゲン分子自体が分解することにより凝縮した血塊を阻止する。一例に血中のフィブリノゲン濃度が 1mg/ml 以下に下がると出血が起るといわれている。
- フィブリノゲン血症は、血液凝固因子トロンボリン産生すなわち血液凝固を抑制せず、フィブリノゲン分子自体が分解することにより凝縮した血塊を阻止する。一例に血中のフィブリノゲン濃度が 1mg/ml 以下に下がると出血が起るといわれている。

フィブリノゲンの出血性

フィブリノゲンは、血液凝固因子トロンボリン産生すなわち血液凝固を抑制せず、フィブリノゲン分子自体が分解することにより凝縮した血塊を阻止する。一例に血中のフィブリノゲン濃度が 1mg/ml 以下に下がると出血が起るといわれている。

分子量	約 341,000
構成アミノ酸数	約 2,900個
分子重量 (S _{20,0})	7.63S
溶解度 (pH)	2.1
等電点 (pI)	5.8

30℃、5% 酢酸溶液下で不可逆的に白色沈澱を生ずる。

図表 4-33 「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲンHT-ミドリ」(1987 (S62) 年6月版)

乾燥人フィブリノゲン
フィブリノゲンHT-ミドリ
Fibrinogen HT-Green Cross

- 60°C、90時間加熱により殺菌中に注入しているから知らない病原ウイルスによる感染の危険性を低減しました。
- HBs抗原抗体、抗HIV抗体陰性の献血人より得た血液から調製しています。
- 加熱処理によるたんぱく質変性は認められていません。

フィブリノゲンHT-ミドリ インフォームーション	
商品名	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ
学名	Fibrinogen HT-Green Cross
一般名	乾燥人フィブリノゲン
製法	注射用
製造販売元	武蔵野薬業株式会社
製造年月日	昭和58年4月1日
発売年月日	昭和58年6月1日
製造場所	社団法人武蔵野薬業株式会社(大阪府)
日本標準品番号	818343
規格	1瓶 内容：100mg(100ml)注射用蒸留水50ml(20℃)・20ml(20℃)・5ml(20℃)
組成・性状	<p>【組成】 牛乳1瓶中の乾燥人フィブリノゲンは下記のとおりである。 乾燥人フィブリノゲン 1g 安定剤 0.5g 精製水 1.500mg 安定剤 0.5g アミノ酸トリス 500mg 凍結防止剤として、20%濃度のグリセロールを添加する。</p> <p>【性状】 本剤を注射用蒸留水に溶解したとき、ほとんど無色の粉末状の結晶性物質となる。pH:6.0-7.3 凍結防止剤として、20%濃度のグリセロールを添加する。 本剤の凍結防止剤は、凍結防止剤として認められている。凍結防止剤は、凍結防止剤として認められている。</p>
包装・数量	乾燥人フィブリノゲン100mgの注射液
用法・用量	注射用蒸留水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回10-50mgを用いるが、症例により本剤の用量をフィブリノゲンが正常な値を回復するまで変換する。
注意	<p>【1】 一般的な注意 1) 静脈内の血液を介して伝播するウイルス感染症が知られており、使用に際しては必要最小限の注意を怠らざることを要する。 2) 本剤の凍結防止剤は、凍結防止剤として認められている。凍結防止剤は、凍結防止剤として認められている。凍結防止剤は、凍結防止剤として認められている。</p> <p>【2】 副作用 寒熱、発熱があらわれることがある。 【3】 凍結防止剤 1) 凍結防止剤の除去は、凍結防止剤の除去による凝固の危険性を考慮すること。 2) 凍結防止剤の除去は、凍結防止剤の除去による凝固の危険性を考慮すること。 3) 凍結防止剤の除去は、凍結防止剤の除去による凝固の危険性を考慮すること。 4) 他の製剤と混用しないこと。 5) 凍結防止剤の除去は、凍結防止剤の除去による凝固の危険性を考慮すること。</p>
薬理上の注意	<p>1. 貯 法：凍結防止剤をとり除いた後に保存する。 2. 有効期間：凍結防止剤をとり除いた後に保存する。有効期間は、凍結防止剤をとり除いた後に保存する。 3. 性状 凍 結 防止剤をとり除いた後に保存する。 4. 凍結防止剤をとり除いた後に保存する。 5. 凍結防止剤をとり除いた後に保存する。</p>

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 参考資料2

イ) フィブリン糊研究会向け小冊子

ミドリ十字では、フィブリン糊の調製法や使用法について記載した2種類の小冊子を作成している。1つは「フィブリノゲン—ミドリ、トロンビン—ミドリをもってする組織・臓器接着法」(1981 (S56)年9月版)であり、もう1つは「手術用接着剤としてのフィブリノゲン—ミドリ、トロンビン—ミドリの応用」(1982 (S57)年版)である。

これらの資料は、ミドリ十字が1981 (S56)年11月7日に第1回会合を開催したフィブリン糊研究会でのプレゼンテーションを補足する目的で作成されたと報告されている³⁶。一方で、上記研究会の開催以降、研究会以外の医師・薬剤師に本資料を配布し、フィブリン糊の情報提供を行っていたことはあった、とも報告されている³⁷。

これらの資料がフィブリノゲン製剤の販売促進活動のために使われたかどうかの実態は定かでない。参考までに、実態を知るために当時の社員に対する調査を行ったところ(当時の支店長・学術課長・学術課員に対するアンケート(2001 (H13)年4月10日～4月16日実施))、同資料の配布目的について、「フィブリノゲン製剤の販売促進」と回答したのは全体の10%程度であり、「医師からの要望があったから」が73%、「純粋な学術情報提供として」が59%となっていた³⁸。

同調査結果に基づいて、当時のウェルファイド社は、フィブリン糊の販売促進に対する会社の方針について「フィブリン糊を販売促進した可能性は低いと考えられるものの、調査手法の限界から、販売促進について完全に否定し得なかったことは、誠に遺憾である。」³⁹との見解を寄せている。

また、フィブリン糊研究会の内容をまとめた「第2回フィブリン糊研究会記録」が、1983 (S58)年のMedical Postgraduates Supplementに掲載される形でまとめられている。同誌はミドリ十字社の学術部が編集を務め、医学書房が発行したものである。この研究会記録は、フィブリン糊研究会メンバーに対して限定配布されると同時に、参考資料としてミドリ十字社の各支店に配布されている。同記録が各支店でどのように活用されたかを裏付ける資料はないが、フィブリン糊の製剤条件と安定性の検討について書かれた1987 (S62)年の藤原・野口の報告⁴⁰で、参考文献として「(11)フィブリン糊研究会記録小冊子. 医学書房(1983)」という記述があり、少なくともフィブリン糊研究会のメンバー以外の人でも利用できる形で、同記録が流通していることが分かる⁴¹。

ウ) 拡売ニュース

上記営業ツールの他に、「拡売ニュース」と呼ばれるものの存在が明らかになっている。

拡売ニュースは、2001 (H14)年4月5日付の三菱ウェルファーマ社報告書によると、「営業本部学術部門から医薬情報担当者個々に対し、自社関連製品に関する最新の医学・薬学情報(主に新規論文)を提供するために作成されていた資料と推察される」ツールであり、医薬品情報担当者への新規学術論文の紹介や専門医とのコミュニケーション強化の一助としての情報提供という位置づけのものであったと推察される⁴²。

³⁶ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5

³⁷ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5

³⁸ H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.5

³⁹ H13.5.14 ウェルファイド社報告書 p.39

⁴⁰ 藤原良雄, 野口平司. 「フィブリン糊の安定性と使用状況」. 医薬ジャーナル 1987; Vol.23, No.4: 85-8-

⁴¹ 厚生労働省提供資料 「フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルスに関する調査報告書の公表について」 ファイル19-1 「フィブリノゲン製剤の販売状況について (1989.10.27)」

⁴² H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.20

拡売ニュースのバックナンバーの中に、フィブリン網による腎結石捕獲について紹介しているものがあるとされているが、当該拡売ニュースを保有している者は見つかっていない⁴³。

図表 4-34 「拡売ニュース」で紹介があったとされる製品一覧

製品名	一般名	1981(S56)年の効果・効能	承認日
フィブリノゲン-ミドリ	乾燥人フィブリノゲン	低フィブリノゲン血症の治療	1964(S39)年6月
トロンビン-ミドリ	人トロンビン	通常の結紮によって止血困難な小血管、毛細血管および実質臓器からの出血	1961(S36)年4月
AHF-ミドリ	乾燥抗血友病人グロブリン	血友病A患者に対し注射して血漿中第Ⅷ因子を補い、血友病性出血を止血する	1970(S45)年8月
ニューロステイン	メチレンブルー	瞑想神経遮断術を必要とする胃・十二指腸潰瘍の外科的治療並びに広範囲子宮切除術に際しての神経細枝の識別	1975(S50)年8月

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.21

⁴³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.36

③ 医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わりに関する考察

不適切な営業ツールを用いて製剤の販売を行っていた点

一部の医薬情報担当者が、当時の承認外事項であったフィブリン糊の使用法が記載された小冊子を活用して、医療機関への営業活動を実施していた⁴⁴。同冊子は研究会向けの補足資料として作成されたものであり、またミドリ十字が組織的に同冊子を用いた営業活動を奨励していたとは必ずしも言えない。しかし、同研究会の内容をまとめたフィブリン糊研究会記録と合わせて、適応外使用であるフィブリン糊の情報が記載された営業ツールを用いていたこと自体、製薬企業として問題ある行為である。

また、営業用のパンフレットとして活用されていた「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン—ミドリ」(1983 (S58) 年7月版)には、「特長」という項目の中に「紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮」という表現を認めることができる。しかし、これを裏付けるデータをミドリ十字は保有しておらず、当該製剤の安全性を過度に強調した販売活動を行っている。フィブリン糊の小冊子同様、このような虚偽記載のあるパンフレットを用いた販売活動も問題であったと言わざるをえない。

当時のフィブリノゲン製剤はミドリ十字社の全売り上げの約0.5%~3%程度しか占めておらず、薬価でもプラズマネートやグロブリンの方が高い水準にあり、販売数量もそれらの医薬品の方が多かった。以上を鑑みれば、フィブリノゲン製剤は企業内において積極的な販売促進対象とはなっていなかったと考えられる⁴⁵が、このような不適切な営業ツールを用いて販売促進を行っていたことは、製薬企業の販売活動として問題であったと判断せざるをえない⁴⁶。

⁴⁴ H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.5

⁴⁵当時の関係者は「営業本部がフィブリン糊を使用するよう推奨した業務連絡を出したり、販売ノルマを課したとの記憶はない。フィブリノゲン製剤は、全体の売り上げの約0.5%と極めて少なく、主力製品でないため、注力していなかったと思う」というコメントを残している (H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5)

⁴⁶ なお、フィブリン糊に関してミドリ十字が組織的な販売促進活動を行っていたかどうかについて、厚生労働省は「薬事法違反を問うのは困難」という判断をしている。(H13.8.28 厚生労働省医薬局発『フィブリノゲン製剤の使用に伴う肝炎発生に関する虚偽報告等に対する行政措置について』)

2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い

販売の仕方に続き、市販後の製剤に関する危険性情報等の収集について、「通常時」と「集団肝炎感染発生時」に時期を分けて検証を行う。特に「通常時」においては、その情報源を国内外で分けてそれぞれを考察する。

i) 通常時

① 国内における感染情報の収集と対応

国内における情報収集について、特に市販後調査の手法に着目し、情報収集先や情報収集方法の妥当性を検証する。併せて、収集した情報の取り扱いにも着目し、企業内の情報処理体制の実態も整理する。

ア) 調査手法

1986 (S61) 年 2 月に旧厚生省に提出したフィブリノゲンミドリの再評価申請資料には、1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に肝炎発症例が 3 例報告されているという記載がされている。この時期の肝炎発症例に係る報告収集には、「アンケート回答ハガキによる情報収集」と「医薬情報担当者による情報収集」という 2 つの調査手法が用いられていた。

アンケート回答ハガキによる情報収集

フィブリノゲン製剤 1 瓶ごとに「血清肝炎調査票」と題したアンケート回答ハガキが添付されていた⁴⁷。当該医薬品の使用患者が肝炎を発症した際、医師にハガキ内の項目を記入してもらい、直接ミドリ十字本社の担当部署（当時の医薬安全課）に郵送してもらう形式で、肝炎発症例に関する報告を受けていた。

アンケート回答ハガキは、1966 (S41) 年 1 月から各包装に同封されるようになった⁴⁸。導入の経緯は正確には判明していないが、1965 (S40) 年 5 月 19 日付け技術研究指令第 207 号において「(βプロピオラクトン処理の) 実際の効果は今後 3 年間に亘る製品使用病院からの苦情の集積によって求めることになる」と書かれていることや、その開始時期などから、βプロピオラクトン処理のフォローアップの手段として開始されたと考えられている⁴⁹。

このアンケート回答ハガキによる情報収集の実績は、導入直後からの記録が全て残っているわけではないため、総合的に整理することは難しい。しかし、たとえば 1968 (S43) 年 6 月改訂版の添付文書には、「フィブリノーゲンミドリでは 1966 年 1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967 年 10 月終まで 22 カ月間に 30,330 瓶を供給したところ、僅かに 2 例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであつた。フィブリノーゲンミドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発生は経験されていない。」との記載を認めることができる。同記述は、以後の添付文書の改訂に合わせて供給された瓶の数が増大していき、1971 (S46) 年 5 月改訂版では「1970 年末までに 111,310 瓶を供給」、1972 (S47) 年 1 月改訂版では「1971 年末までに 145,990 瓶を供給」と記載されている。その一方で、肝炎発生報告数は 1968 (S43) 年 6

⁴⁷ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

⁴⁸ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.9

⁴⁹ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.9

月改訂版の時と変わらず「僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけ」という記載に留まっている。なお、この2例の肝炎発生報告例が国へ報告されたことを示す資料は存在していないが、田辺三菱製薬から寄せられた H21.1.9 研究班からの質問に対する回答（3）には「添付文書の記載変更を行っていることから考え、当局には報告していたものと推測致します」という認識が示されている。

また、1975（S50）年から1986（S61）年にかけてミドリ十字に届けられた、26枚のアンケート回答ハガキが現存している。この26枚のうち、肝炎または肝機能異常を報告しているものが7枚（うち2枚が輸血非併用例、5枚が輸血併用例）存在している⁵⁰。

以下、参考までに当時のアンケート回答ハガキのコピーを掲載する。

図表 4-35 フィブリノゲン製剤に同封されていたアンケート回答ハガキ

郵便はがき

536-□□

恐縮ながら
30円切手を
お貼り下さ
い。

大阪市城東区中央1-1-47

株式会社 **ミドリ十字**

営業部医薬安全課 宛

血清肝炎調査表			
病 院 名			
科 名			
医 師 名			
患 者 名 (カルテNo.で可)	年 令	才 性 別	性 別
病 名 (症 状)			
既 往 歴 (特 に 肝 疾 患)			
フィブリノゲン- SHU	使用日	月 日 月 日	
	使用量	g	g
輸 血 併 用 例 液 状 血 漿 の 使 用	有 無	月 日 月 日	
		ml	ml
肝 障 害 (血清肝炎と 認められるもの)	発 症 日	月 日 月 日	
	症 状 ・ 経 過		
予防としてのグロブリン- SHU 使用の有無			
		有	無

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(2)-1

医薬情報担当者による情報収集

医師等からフィブリノゲン製剤の使用による肝炎発症報告を受けた医薬情報担当者が、「医薬品副作用報告書」にその内容を記入し、ミドリ十字本社の担当部署に報告する方法である。

こちらの手法による記録も正確なものが残っていないが、1976（S51）年から1985（S60）年までの間に1例の肝炎発症例が報告されたことが判明している⁵¹。すなわち、1986（S61）年2月に提出

⁵⁰ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

⁵¹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

されたフィブリノゲンミドリの再評価申請資料内の3例の肝炎発症例は、この医薬情報担当者によって収集された1例と、アンケート回答ハガキによって収集された2例（輸血非併用）の合計となっている。

以下、参考までに当時の医薬品副作用報告書のコピーを掲載する。

図表 4-36 医薬品副作用報告書

社長	副社長	担当常務	中央研究所長	製造部長	工場長	品質管理部長	開発部長	営業部長	学術広報部長	医薬安全部長	医薬安全部長	
											送付年月日	
											処理年月日	
											File: 医薬安全課	
医薬品副作用報告書 (C)												
報告者 年 月 日										学術部長	店長	
氏名 店 課										①	②	
品名	包装	タラーム	有・無	ロッド	交換	要・不要						
副作用発生年月日	年 月 日	院内における同品使用状況：月平均										
科 医 院 名						医師名						
世 所						科 名	科、職位 ()					
患 者	氏 名						住 所					
	性 別	男・女	年 令	才 (体 重)	kg	職 業						
	患 疾 史 又 は 症 状											
	合併症	無・有 (疾病名)					妊 娠 中 (月)	・ 非	月 経 (中)	・ 非		
既往症						体 質						
使 及 び 使 用 方 法	1回量 ()	1日	回使用	日間	内服・注射・外用							
	食前・食後・食前・朝夕・朝・夜・空腹時・就寝時		使用薬剤 ()									
注 意 事 項	皮下注・筋注・静注・点滴 (速度 ml/分)		注 (分) (使用器具)									
	その他特異な用法 () 手順: (前) (中) (後) (否)											
副 作 用 発 生 状 況	症 状	発現有無	発現時期	程 度	経 過							
	悪 心 ・ 嘔 吐	有 無	投薬後 分									
	悪 心 ・ 嘔 吐	有 無	投薬後 分									
	頭 痛 ・ 眩 暈	有 無	投薬後 分									
	発 熱	有 無	投薬後 分									
	心 悸 亢 進	有 無	投薬後 分									
	胸 部 苦 悶 感	有 無	投薬後 分									
	け ん たい 感	有 無	投薬後 分									
	口 内 異 常 感	有 無	投薬後 分									
	血 管 痛	有 無	投薬後 分									
全 身 痛	有 無	投薬後 分										
経 過 お よ び 処 置												
意 見	医師											
	報告者及び上長											
	本店											
配布ル→ 報告者 (A・B・C)→営業店上長 (A・B・C)→医薬安全課 (B・C)→本店社内回覧 (B・C)→終了後 (B・C)												

なお、肝炎感染に関する国内の最新情報の収集手段としては、上記 2 種類の肝炎発症例取得経路とは別に、論文等から知見を取得する手法も存在する。当時のミドリ十字社では、情報特許室（後に図書室、技術情報室に名称変更）や医薬情報部が当該任務に当たっていた。

なお、これらの部門が具体的にどのような論文を取得していたかは定かでない。ここでは、代わりとして、本薬害事件の当該血液製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染について述べている国内の主な報告を、図表 4-37 に整理する。図表 4-37 より、フィブリノゲン製剤や第 IX 因子複合体製剤に関する肝炎感染の事例報告を確認することができる。

図表 4-37 当該血液製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染についての主な報告

年	出所	内容
1963 (S38)	百瀬和夫（東邦大学）、平塚肇、池田文雄ら『正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症』産婦人科治療 第 7 巻 4 号 398-411 頁	Fibrinogen 療法の副作用の項目に、Fibrinogen はプールされた大量の保存血液から作製され、その中に肝炎 virus を含む危険性が高いといわれている。Rettew(1957)は 3 例の肝炎（うち死亡 1）を報告し、Paxson(1958)は 61 例中 3 例 5%、Pritchard(1958)も 727 例中 37 例 5%、死亡 1 という頻度をあげていることを記載。
1964 (S39)	村上省三（日赤輸血研究所）ら『国際輸血学会議から』日本医事新報 2118 号	ニューヨークの Presbyterian Med. Center の報告で、出血による低フィブリノゲン血症患者にフィブリノゲンを投与して、6 か月生存した症例のうち、黄疸発生率が 14.3%に見られたというものがあつたことを記載。
1964 (S39)	市川洋一（国立予防衛生研究所）「ウイルス肝炎に関する WHO 報告から」日本医事新報 2120 号	血清肝炎（SH）と流行性肝炎（IH）の感染源に関して「輸血及び滅菌されていない各種血液製剤の輸注」があること、無処置の混合血漿は混合数量にも左右されるが、0.12~12.2%と全血よりもはるかに高い発病率を示すこと、フィブリノゲン及び抗血友病性グロブリンは製剤の特質からいっても、混合血漿より感染源の潜在機会が多く、17%という報告があることなどを記載。
1966 (S41)	木本誠二（東京大学）『血清肝炎の予防に関する研究』厚生省医療研究助成補助金による研究班の報告	フィブリノゲン製剤（BPL 製剤）の投与を受けた 6 例の症例のうち 4 例に肝炎の発生が認められ、いずれも輸血を併用していたものの、1 例は家族供血によるものであつたことを報告
1967 (S42)	二之宮景光（東京大学）ら『輸血源よりみた血清肝炎に関する考察』日本輸血学会雑誌 14 巻 4,5,6 号	供血源と肝炎の発生について調査したところ、献血単独輸血で肝炎を発病したものの中にフィブリノゲン製剤の投与が行われていたこと、胸部外科でフィブリノゲン製剤の投与を受けた 6 症例のうち 4 症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
1968 (S43)	二之宮景光（東京大学）ら『手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究』日本輸血学会雑誌 16 巻 4,5,号	東大第 2 外科、胸部外科における輸血後肝炎発生の状況について、フィブリノゲン製剤を投与したものの中で、3 例について発生を認めたとして、さほど出血も甚だしくなく必然性の乏しい 2,3 の症例に対して行われたフィブリノゲン製剤の漫然とした投与は反省すべきものと考えていると述べる。
1978 (S53)	吉利和 翻訳『ハリソン内科学第 8 版』	正常血漿中のフィブリノゲン値は、200mg/dl から 400mg/dl であるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のものと火傷、死屍稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度がかが記載されている。 DIC に対する第 1 の処置は、原因疾患に対するものであり、次の処置は、血液成分の補充であることから、補充療法は、抗凝固療法を行わずに施行すると血液凝固に対してより多くの基質を提供するにすぎず、血液凝固がコントロールされているかどうかを確実に知ることは困難である上、肝炎感染の危険があることから、フィブリノゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。

年	出所	内容
1979 (S54)	安田純一『血液製剤』近代出版	血漿分画製剤について、血液凝固因子の製剤では、プールした血漿に由来する肝炎病原体による汚染の危険が特に大きく、そのため個人由来の血漿または少人数の血漿プールから製造しようとする努力がなされるとの記載があり、また血液凝固因子製剤について、凝固因子製剤の多くがB型肝炎病原体による汚染の危険を有していると記載。 さらにフィブリノゲンの副作用の項目では、フィブリノゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝結をより亢進させることになるので禁忌である、さらにフィブリノゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいので、できれば1人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシビテート（または乾燥抗血友病人グロブリン）を以て代用すべきであるという意見があるとのこと、血液凝固第IX因子製剤の副作用の項目では、肝炎の伝播と血管内凝固の多発とが最大の副作用といえたと述べる。
1980 (S55)	赤羽賢浩（東京都臨床医学総合研究所）ら『チンパンジーを用いたヒト Non-A, Non-B 型肝炎の感染実験—血漿分画製剤（Fibrinogen）による継代感染実験—』肝臓 21 巻 1 号	ヒトに非A非B型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤 10ml を静脈内に接種して経過を観察し、その第1代感染チンパンジーの血清を第2代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第2代感染チンパンジーの血清を第3代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非A非B型肝炎発症を確認したことを記載。
1980 (S55)	麦島秀雄（日本大学板橋病院小児科）ら『血友病患者におけるB型患者について—自験例を中心に—』小児科 21 巻 11 号	HBV 感染率について 18 歳未満の血友病患者を対象にした調査では 87% で、長尾らの 84%、Spero らの 98% とほぼ同率で、成人とほとんど差はなかったことを記載し、今後肝疾患が大きな問題になるであろうことは多くの報告者が指摘していること、我が国では欧米に比べこの問題の解決に対する姿勢が消極的で、現状では回避できない副作用として片付けられる嫌いがあることを述べる。
1981 (S56)	麦島秀雄（日本大学板橋病院小児科）ら『Plasmapheresis と Hemoperfusion により救命し得た血友病 B の HB ウイルスによる劇症肝炎例』臨床血液 22 巻 10 号（甲 A446）	第IX因子製剤を投与した後、HBV による劇症肝炎で昏睡に陥った血友病 B 患者を救命できた症例が記載されており、最近では、高単位第VIII因子、第IX因子製剤の開発により血友病患者の止血管理は一層容易になりつつあるが、その反面、副作用の一つとして肝炎の問題が大きくクローズアップされていることを記載。
1981 (S56)	Zuckerman 著、西岡久壽彌訳『肝炎とウイルス』講談社（原著は 1979 (S54) に刊行）	非A非B型肝炎ウイルス潜在の可能性から、フィブリノゲン、第VIII因子及び第IX因子はなお肝炎発症の高度の危険性を有する製剤と考えるべきであること、非A非B型肝炎ウイルスのスクリーニングが可能になるまで、生命の危険のある患者に対し、濃縮された血液製剤を使用することは制限すべきであることを記載
1982 (S57)	出口克己（三重大学内科）ら『血友病における補充療法の副作用』日本輸血学会雑誌 第 45 巻 5 号	著者らの経験した肝炎発生について、多供血者プール血漿からの F・IV 製剤を使用開始した 1978 年には 5 例（血友病 B 3 例）、1979 年には 3 例（血友病 B 2 例）に認められ、この 2 年間に集中したことを記載し、この成績は、単一供血者からの抗血友病製剤を使用していた頃に比べると、多供血者のプール血漿からの製剤使用後にその発生頻度が増加しており、この傾向がとくに F・IV 製剤で強いとする報告と一致すると述べる。
1983 (S58)	池ノ上克（鹿児島市立病院周産期医療センター）ら『母体の出血傾向出現例に対する治療』周産期医学 13 巻 4 号	産科 DIC の補充療法として従来しばしば用いられてきた fibrinogen 製剤は、血清肝炎を起こす危険性が高いことから最近では避ける傾向にあると記載。
1983 (S58)	吉原みな子（国立予防衛生研究所）『供血者の選択に必要な検査』Medical Technology 11 巻 7 号	直近 3 年間の非 A 非 B 型肝炎発症率の上昇の原因の一つに、平均輸血量とくに血液成分輸血（血液成分製剤）の増加があると思われること、加熱人血漿蛋白及びアルブミンは輸血後肝炎の原因になりにくい、血漿、特にグロブリン製剤、フィブリノゲン、凝固性剤などは輸血後肝炎と大いに関連があり、これらの製剤の使用量急増は、非 A 非 B 型肝炎の増加の一端を担っているかもしれないと記載。

年	出所	内容
1983 (S58)	清水勝（東京都立駒込病院）『血液凝固異常と輸血』医学と薬学 9 巻 1 号	アメリカでは肝炎発症の危険性が高いことおよびフィブリノゲン製剤のみを投与する適応症例が先天性のフィブリノゲン異常症や欠乏症を除いてありうるかという問題提起もあり、最近では製造が中止されていること、凝固第Ⅳ因子複合体については、プール血漿から作られるため、肝炎発症の危険性が非常に高いことを記載。
1984 (S59)	横井泰（東京大学）ら『凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について』日本輸血学会雑誌 30 巻 5 号	東大胸部外科教室において、濃縮凝固因子製剤の投与を試みた結果、肝機能障害例の多発をみたことから、その追跡調査を行った報告であり、肝炎発生率は、凝固因子製剤と輸血併用の場合 57%、凝固因子製剤のみの利用の場合 33%、輸血のみの場合 2%であったこと、凝固因子製剤別の肝炎発生率は、フィブリノゲン製剤 57%、クリスマシン 82%、AHF（乾燥抗血友病人グロブリン）88%、クリオブリン 60%、コンコエイト 40%となったが 2 剤以上併用した症例が多いため、ある凝固因子製剤の肝炎発生率の高さは併用されることの多かった他剤による可能性があることを記載した上で、凝固因子製剤投与における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以降教室では凝固因子製剤投与に関してきわめて慎重に対処することとしていると述べる。
1988 (S63)	堀之内寿人（宮崎医科大学）ら『熱処理フィブリノゲン製剤によると思われる非 A 非 B 型肝炎の 1 例』日本消化器病学会雑誌 85 巻 8 号	1987 (S62)年 4 月の加熱フィブリノゲン製剤単独投与の単独投与による非 A 非 B 型と思われる肝炎感染を報告し、熱処理した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため、適応範囲を厳密にする必要があると述べる。
1989 (H1)	井上憲昭（長野県厚生連富士見高原病院）ら『加熱処理フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン HT（ミドリ））による非 A 非 B 型肝炎の 5 例』日本内科学会雑誌 78 巻 5 号	1987（昭和 62）年 9 月から 11 月の間に 5 名全員（うち 2 名は輸血併用）が感染したことを報告し、現在行われている 60℃96 時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨を指摘。
1990 (H2)	大久保進（関西医科大学）ら『血友病患者ならびに人血漿分画製剤における C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体の検討』日本輸血学会雑誌 36 巻 4 号	関西医科大学付属病院の第 1 内科で診療している血友病患者 38 例（血友病 A33 例、血友病 B5 例）の血漿又は血清を対象として抗 HCV 抗体検査をしたところ、抗 HCV 抗体陽性率は、血友病 A 患者では 33 例中 28 例（84.8%）、血友病 B では 5 例中 5 例（100%）だったことを記載し、輸血よりも、多人数分の血漿を原料とする濃縮凝固因子製剤が HCV の感染源として考えられると述べる
1993 (H5)	泉信一（旭川医科大学）ら『C 型慢性肝炎経過中に急性肝不全症状を呈した Acute on chronic の一例』日本消化器病学会 90 巻臨時増刊号	フィブリノゲン製剤の単独投与により、その 1 か月後から肝機能障害異常が出現し、以後、C 型慢性活動性肝炎と診断されたことを報告。
2003 (H15)	長谷川泉（名古屋市立大学）ら『血液 Fibrinogen 製剤による HCV 感染の検討』肝臓 44 suppl (2) p169, A430	1986~1987 年に製造されたフィブリノゲン製剤中に HCV の混入が確認され、過熱製剤中にも HCV が確認されたこと、それらのフィブリノゲン製剤中に HCV 1a, 1b, 2b のそれぞれ複数の clone が確認されたこと、特定のフィブリノゲン製剤を投与された 4 人の HCV 遺伝子解析を行ったところ、3 人がフィブリノゲン製剤中の HCV clone の遺伝子配列(1a)と高い相同性が認められ、フィブリノゲン製剤による HCV 感染が強く示唆されたことおよび生体内で HCV 1a clone のみが持続感染していた機序は genotype-specific RTD-PCR からウイルス量の違いによることが示唆されたことなどを記載。

イ) 市販後調査を支える情報取り扱い体制

1977 (S52) 年以降の、医薬品の安全性・有効性等に関する情報収集及び提供体制の変遷を、以下に整理する。

1977 (S52) 年から 1988 (S63) 年にかけて、現在の「製造販売後安全管理の基準 (いわゆる GVP)」に基づく安全管理統括部門のような、全社を統括するような部署は存在しなかった。営業・開発・研究の各部門において、それぞれ安全性・有効性に関する情報を収集し、関係部門で回覧などする体制をとっていた。具体的には、営業部門において医薬安全課 (後に医薬安全室に名称変更) が、主として医療機関からの副作用自発報告の収集と、旧厚生省への報告業務を担当していた。また開発部門において、薬効再評価室 (後に資料整備室、再審査業務室等に名称変更) が、主として医薬品再評価あるいは医薬品再審査に係る業務を担当していた。そして研究部門において、情報特許室 (後に図書室、技術情報室に名称変更) が情報収集を行っていた。

その後、1987 (S62) 年 10 月に、旧厚生省において設置された「医薬品の使用成績調査の実施方法に関する研究班 (本間班)」の第 1 回会議が開催されている。このように医薬品の市販後調査の重要性が広く認識されていく中で、1988 (S63) 年 3 月に、営業本部の医薬安全室と開発本部の再審査業務室を統合して、社長直轄の独立部門である医薬情報部が設置されている⁵²。

以上の流れを、当時所属していた人員数とともに整理したものが次の表になる。なお、開発部門並びに研究部門所属人数中の業務配分は不明となっている。また、情報収集に携わった人数が分かっている場合には () 内に記載されている。

図表 4-38 1977 (S52) 年から 1988 (S63) 年 3 月までの情報収集体制の変遷

年	法規制等	社内体制		
		営業部門	開発部門	研究部門
1977	S52	営業部 医薬安全課←1名	開発部 薬効再評価室←1名	中央研究所 情報特許室←9名
1978	S53		開発部 資料整備室←2名	
1979	S54		開発部 開発第5課←3名	
1980	S55	改正薬事法施行(4月) ・再審査制度導入 ・副作用報告義務化		
1981	S56	営業本部 学術部 医薬安全課←1名	開発本部 開発第1部第2課←3名	研究本部 中央研究所 情報特許室←8名
1982	S57			研究本部 中央研究所 図書室←8名
1983	S58	営業本部 学術部 医薬安全室←2名		
1985	S60		開発本部 開発第1部	研究本部 中央研究所 技術情報室←7名
1987	S62	本間研究班 第1回会議開催(10月)	研究開発本部 開発部門 薬事部←10名 再審査業務室←(6名)	研究開発本部 中央研究所 研究管理部 技術情報室←5名 図書室←3名
1988	S63		医薬情報部(3月)←15名(8名)	

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2
H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

⁵² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.1-2

この当時の情報源は、医療機関、研究機関、国内外の医学・薬学専門雑誌、各国の政府刊行物、各種の文献データベース、海外の子会社などであったと推察される。ただし、情報源の種類や調査頻度、情報の評価方法や管理についての明確な規定はなかったようである⁵³。

続いて、1988（S63）年3月の医薬情報部設置以降の情報取扱い体制について、その変遷を以下に整理する。

医薬情報部の設置後、1993（H5）年4月には、「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準（以下、GPMSP）」に則った「市販後調査業務手順書」を作成・施行している。これにより、副作用情報・文献情報・学会情報・海外での措置情報等について、収集・評価・対応の決定に関する手順と体制が明確化され、市販後医薬品の安全対策を統括する市販後調査管理部門が整備された。この「市販後調査業務手順書」は、その後のGPMSPの改定や省令化、薬事法改正の都度、改訂を重ねている。

また、1998（H10）年4月には、ミドリ十字と吉富製薬合併に際し、市販後調査管理部門として医薬情報本部が設置されている。この基本的な体制は、2001（H13）年10月に、三菱東京製薬とウエルファイドが合併して三菱ウエルファーマとなった際にも踏襲されている。

図表 4-39 1988（S63）年から2001（H13）年までの情報収集体制の変遷

年	法規制等	社内体制			備考
		組織	社内規程	監視体制	
1988	S63	GPMSP案公表(11月)	医薬情報部を設置(3月)		
1991	H3	GPMSP薬務局長通知			
1993	H5	GPMSP施行	市販後調査業務手順書を作成・施行	市販後調査業務手順書中に自主点検の実施を規定	
1994	H6	改定GPMSP施行			
1996	H8			医薬情報部内にGPMSP監査室を新設	
1997	H9	薬事法改正 ・感染症報告義務化 ・省令に基づく新GPMSP施行	1993(H5)年の手順書に、感染症報告に関する規定を明文化するなど整備		
1998	H10		医薬情報本部を設置し、4部2室体制をとる	合併新会社としての市販後調査業務手順書を整備	吉富製薬とミドリ十字が合併し、吉富製薬となる
2000	H12		3部1室に集約	医薬情報本部外に信頼性保証部GPMSP保証室を設置	ウエルファイドに社名変更
2001	H13		医薬情報本部に3部からなる市販後調査管理部門を設置	合併新会社の市販後調査業務手順書を整備	2000(H12)年の体制を合併後も維持
					ウエルファイドと三菱東京製薬が合併し、三菱ウエルファーマとなる

出所) H14.5.31 三菱ウエルファーマ社報告書 p.2

⁵³ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

ウ) 国内における感染情報の収集と対応に関する考察

自発報告に頼る情報収集手法しかとっていなかった点

集団肝炎感染が発生する以前の、1985（S60）年頃までの情報収集手法は、アンケート調査と医薬情報担当者による調査の2種類であった。

ただしこれらはいわゆる自発報告であり、当時の自発報告が今日ほどには活発でなかったことを踏まえれば、感染情報の収集手法として十分であったとは言いがたい。実際に、1985（S60）年度に旧厚生省に報告された副作用症例は全体で1,986件（副作用モニター医療機関からの報告803件、企業報告1,183件）であり、これは2000（H12）年度の副作用報告数27,623件（医療機関などから5,297件、企業報告22,326件）と比べて低い水準となっている⁵⁴。

また、2002（H14）年までの調査の過程で企業が把握していた418人リストの患者の内、BPL処理が施されていた1985（S60）年頃までに、30例の肝炎等の報告症例があったことが判明している⁵⁵。この事実からも、1985（S60）年時点で自発報告から取得していた3例（輸血併用のパターンを含めれば8例）という数値が、感染実態よりもかなり少ない数値だったことが分かる。

アンケート用紙が同封されているとしても、それが医師の下に届く前に廃棄される可能性があること等も考慮すれば、アンケート調査と医薬情報担当者による調査という、自発報告に頼った情報収集手法のみをとっていた当時のミドリ十字の対応には、問題があったと言わざるをえない。

なお、このような自発報告に頼っていたにもかかわらず、ミドリ十字は添付文書内に製剤の供給数と肝炎発生報告数を記載している。1968（S43）年6月改訂版の添付文書には「30,330瓶を供給したところ、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の報告を受けただけ」と記されており、1972（S47）年1月版では「145,990瓶を供給しているが、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知をうけただけであった」と、報告が当初の2例だけでいかにも安全性がますます高まっているがごときの記載になっている。自発報告の性格を鑑みれば、医療機関への主要な情報提供手法である添付文書に、過度に安全性を強調するような記述を行ったことは問題である。

症例報告の解釈において危機意識が不足していた点

アンケート調査と医薬情報担当者による調査を通じて、1975（S50）年から1986（S61）年にかけて3例（輸血併用例を含めれば8例）の症例報告が為されている。症例数としては少ないが、輸血非併用の発症がある時点で、当該医薬品による肝炎感染の危険性を疑うべきであったと考えられる。

そもそも自発報告という手法の性質を鑑みれば、報告された症例が実態の一部にすぎないことは容易に想像される。またフィブリノゲン製剤が輸血と併用される場合が多く、医師が輸血によって肝炎が発症したと判断して報告しなかったケースも相当数存在したものと考えられる。製薬企業として、これらの点にも思いを至らせるべきであった。

以上のことから、当時のミドリ十字における3例（輸血併用例を含めれば8例）の症例報告への解釈には、問題があったと考える。安全性を追求すべき製薬企業として、その危機意識に不十分さが認められる。

情報取扱い体制の構築が十分でなかった点

⁵⁴ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

⁵⁵ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

1988 (S63) 年の3月になるまで、当時のミドリ十字には、安全性に係る情報を一元的に集約する組織が存在しなかった。代わりに営業・開発・研究の各部門に情報収集を行う部署を設置し、情報を収集・管理していた。副作用情報や、国内外の最新知見といった情報が一元的に収集・管理されなかったことにより、安全管理の面で十分な対応力を保持することは難しかったと考えられる。

実際に、1987(S62)年4月頃にフィブリノゲン－ミドリによる集団肝炎感染が問題視された当時、営業部門の医薬安全室には2名しか担当職員がいなかった。これにより、全国から集まってくる感染情報の収集・管理に対応しきれなかったという評価を、企業自らがくだしている⁵⁶。

また図表4・37より、フィブリノゲン製剤や第Ⅸ因子複合体製剤に関連した肝炎感染を報告する論文等を確認することができるが、これらの情報に基づいて各種製剤の回収等が検討・決断されることはなかった。情報特許室等が最新の論文を収集する任務を負っていたものの、それが実際のアクションに結びつかなかった点は、情報の収集・取扱体制に不備があったことを意味している。

また、全国から収集した症例情報類には一連の番号が付与されておらず、受付台帳等も存在していなかったことが分かっている。組織や人数のみならず、情報管理に関する社内規定の甘さも問題であったと言える⁵⁷。

これらを総合すれば、当時のミドリ十字において、情報取扱い体制の構築全般に問題があったと言える。

⁵⁶ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.7

⁵⁷ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.11

② 海外における危険性情報の収集と対応

国内における感染情報の収集に引き続き、海外の情報収集先や情報収集方法の妥当性について検証する。

検証の視点として、まずは海外の個別の感染例に触れることが可能であったかどうか注目する。この直接的な情報収集に加えて、「論文の収集」「海外の規制当局の動向確認」という2つの手法が考えられるので、これらを加えた3つの項目を中心に見ていくこととする。

ア) 海外の症例の収集

当時の情報源として、海外の個別の症例を把握していたという事実は、既存の資料等からは認められない。

イ) 海外の論文の収集

当時のミドリ十字は、様々な時点において海外の論文を収集し、フィブリノゲン製剤に関する各種情報を取得している。

フィブリノゲン製剤の製造承認時には、海外で販売されていたフィブリノゲン製剤について、ウイルスや細菌の不活化方法としての紫外線照射法に関する情報を収集している。具体的には、米国 NIH の“Minimum Requirements: Dried Fibrinogen (Human) (2nd Revision, NIH, October 1, 1954)”の情報である。なお、紫外線照射に関する情報としては、上記情報とは別に、米国カッター社のフィブリノゲン製剤が紫外線照射を施していたという情報を取得している。これは、当時カッター社に研修に行っていたミドリ十字社員によってもたらされたものである⁵⁸。この社員は、1962 (S37) 年頃、血漿分画技術の習得のため、カッター社に半年間派遣されていたとの記録が残っている⁵⁹。

フィブリノゲン製剤の販売後は、再評価申請のために収集された論文や、添付文書内に新たに参考資料として追加された論文などが収集されている。たとえば、1975 (S50) 年 11 月作成の添付文書の使用上の注意には、「アメリカにおいては本剤の使用により、15~20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、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とを秤量すべきであるとされている。」と記載されている。この記述の基となった論文は“AMA Drug Evaluations, 2ed, p.118. AMA Department of Drugs, 1973”であると添付文書内に記されている⁶⁰。

こうした海外の論文を、どのような体制でどこから収集していたかについて、詳細を判別する資料は少ないが、その情報源については、国内の情報収集について記載した通り、1988 (S63) 年まで、医療機関、研究機関、国内外の医学・薬学専門雑誌、各国の政府刊行物、各種の文献データベース、海外の子会社などから収集していたと推察されている⁶¹。ただし、情報源の種類や調査頻度、情報の評価方法や管理についての明確な規定はなかったと考えられている⁶²。

また、海外情報の情報源としては、現在一般的に行われているオンライン検索が想定されるが、このような検索システムは、1976 (S51) 年の JOIS による Medline の導入まで待たなければならない。Medline 以前は、海外雑誌の定期購入による情報チェックやインデックスメディクス（文献索引集）

⁵⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

⁵⁹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.16

⁶⁰ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.32

⁶¹ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

⁶² H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

の閲覧による二次検索が主流であったという回答が得られているが、当時の具体的な情報収集体制に関する資料が残っていないため、その詳細は不明であるとされている⁶³。なお、1980年代前半頃には、海外雑誌で NEJM、JAMA、ランセット、サイエンス、ネイチャー、ブリティッシュ・メディカル、ブラッド等の主要雑誌が定期購読されていた記録が残っている、との回答を得ている⁶⁴。

参考までに、フィブリノゲン製剤の危険性について述べている主な海外論文を、以下にリストアップする。これらを含めた海外論文を、ミドリ十字が把握できていたかどうかは判断できない。

図表 4-40 フィブリノゲン製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染についての主な報告

年	出所	内容
1957 (S32)	James H. Graham ら 『POSTOPERATIVE HYPOFIBRINOGEN EMIA Diffuse Intravascular Thrombosis after Fibrinogen Administration』The New England Journal of Medicine 257 巻 3号	従来、フィブリノゲンは先天性及び後天性フィブリノゲン血症状態を改善するために使用されており、その使用による合併症は、当時まで肝炎発生のみであったが、著者がフィブリノゲンを投与した後、術後低フィブリノゲン血症を生じて広汎な血管内フィブリン沈着及びこれによる内臓梗塞が生じた症例があったことを報告。
1963 (S38)	Cronberg (Sweden) 『フィブリノゲンにより感染する肝炎』	フィブリノゲン製剤を投与した 49 例の患者のうち、15 例に肝炎発生したこと、そのうち 6 例は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害の薬剤を服用したことがなかったこと、15 例すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いことを記載
1963 (S38)	『Physicians' Desk Reference』Medical Economics	紫外線照射処理を行ったフィブリノゲン製剤について、肝炎ウイルスの存在は確定的な弊害であると考えられるべきであり、同製剤の使用を控えるべきであると警告
1971 (S46)	David M. C. Sutton (USA) ら 『Intravascular coagulation in abruptio placentae』 Am. J. Obstet. Gynecol. 109 巻 4号	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノゲンを投与することは、血清肝炎を伝播するリスクがかなり高く、線維素溶解を一層亢進させ、凝固障害が悪化する可能性があることから、適切ではないことを記載。
1974 (S49)	L.F.Barker ら 『Transmission of viral hepatitis, type B, by plasma derivatives』	フィブリノゲン製剤による肝炎感染について、1948 (S23)年に Janeway が、1 ロットあたり 2000 例までのドナーからの血液から成る血漿プールから調整したフィブリノゲンを投与した 43 例のレシピエントに於いて、肝炎が 10%に発現したことを報告したこと、1957 (S32)年に Skinner は、フィブリノゲン製剤を投与した 17 例中 6 例に肝炎が発生したと発表したこと、1965 (S40)年に Phillips は 78 例中 11 例、1966 (S41)年に Anderson らは 394 例中 34 例、Mainwaring らは 9 例中 5 例、1969 (S44)年に Boeve らは 32 例中 10 例の発生を報告していることを記載。また、第IX因子複合体濃縮製剤について、これらの投与を受けたレシピエントにB型肝炎ウイルスを感染するという記載があることを記載。 これらの報告を受けて、フィブリノゲン、抗血友病因子及び第IX因子複合体を肝炎伝播の危険性の高い製剤に分類し、その使用を臨床上決定する際には肝炎リスクを考慮に入れなくてはならないと警告

⁶³ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

⁶⁴ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

年	出所	内容
1975 (S50)	A. J. Zuckerman『ウイルス肝炎』	1965(S40)年に Mosley が、血液及び血液製剤を、その受血者に起こる輸血後肝炎の危険度にしたがって分類し、“平均的な危険”として新鮮血および1人の供血者からの血漿をあげ、“高度に危険”なものとしてはプールされた血漿、フィブリノーゲン、抗血友病グロブリンをあげたこと、米国の2つの大学病院における輸血に関連した肝炎の中で、フィブリノーゲンを輸血された人の比率が全血を輸血されて肝炎になった患者の35倍も多いという数字を引用していること、1966(S41)年3月から1970(S45)年1月までに、フィブリノーゲンの投与を受けた80名の心血管系術後患者のうち15人(19%)が肝炎となり3人(4%)が肝炎で死亡していることなどを記載。 また、Faria と Fiumara(1972)は開心術の術中術後に凝固因子製剤第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子の投与を受けた患者について、処置を受けた9人の患者のうち6人までは黄疸性肝炎を起こし、7番目の患者は無黄疸性の肝炎を発症し、他方、凝固因子の投与を受けなかった22人の中には僅か1人が肝炎となったにすぎなかったと報告していることを述べる。
1976 (S51)	J. H. Hoofnagle (USA)ら『The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products』The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 88巻1号	HBsAg が陽性であるか陰性であるかにかかわらずなく、“高リスク”の血漿製剤(フィブリノーゲン、抗血友病因子、第Ⅳ因子濃縮製剤)は、なお肝炎を発生させ得るものと見なされるべきであること、HBsAg 陽性反応が稀にしかみられないフィブリノーゲンに、感染症を示すことが繰り返し証明されていることから、フィブリノーゲンの HBsAg の状態(陰性であるか、陽性であるか)は、その感染力を十分に反映しているとはいえないこと、第Ⅸ因子濃縮製剤は、驚くほど高い割合の患者で感染性を示すことが明らかにされていることなどを記載。
1982 (S57)	R. J. Gerety (USA)ら『Plasma derivatives and Viral hepatitis』TRANSFUSION 22巻5号	ウイルス性肝炎は、血漿由来製剤の静脈内持続注入後に現われる最も重要な副作用のひとつであること、高リスク製剤であるフィブリノーゲン、抗血友病因子(第Ⅷ因子濃縮製剤、AHF)及び第Ⅸ因子製剤(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ複合体)について、心臓手術を受けこれらの製品の投与を受けた8例の患者全てに Non-A、non-B 型肝炎が現れたのに対し、145例の対照ではこれが現れたのは4例であったことなどを記載。
1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky『Coagulation defects in pregnancy』Obstetrics	プールした血液から調整した濃縮フィブリノーゲンは、肝炎及び AIDS 感染のリスクがより高いほか、血管内凝固を悪化させるとの見解もあると記載。

ウ) 海外の規制当局の動向確認

本節では、特にフィブリノーゲン製剤の承認取り消しを行った米国 FDA (Food and Drug Administration、以下 FDA) の動向確認を中心に事実整理をしていく。

FDA は、人フィブリノーゲンの肝炎伝搬の危険性が高いことや、単一単位血漿由来のクリオプレシピテートを代替品として使用し得ることから、1977(S52)年12月7日にフィブリノーゲン製剤の承認を取り消している。この事実は1978(S53)年1月6日付 Federal Register で告示されている⁶⁵。

ミドリ十字は、この1978(S53)年1月6日付 Federal Register を添付した資料を、1978(S53)年1月30日付で社内回覧している。参考までに、以下に当該 Federal Register の本文と、社内回覧資料を貼付する。

同社内回覧資料にもあるように、社内の関係部署において当該 Federal Register の回覧が行われたが、この社内回覧後も、フィブリノーゲン製剤に関する特段の対応はとられなかった。これについては、

⁶⁵ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.1

以下の3つの理由から行動をとらなかったと、H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書内で推察されている⁶⁶。

- ①FDA は承認取消し理由にB型肝炎ウイルスの伝播リスクがクリオプレシピテートより高いことをあげているが、この時点で、旧ミドリ十字では逆受身赤血球凝集（RPHA）法でB型肝炎ウイルスのスクリーニングを行っていたこと。
- ②当時米国で上市されていた当該製剤と異なり、旧ミドリ十字の製剤（非加熱）には、紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的にβプロピオラクトン処理が施されていたこと。
- ③当時入手していた肝炎報告数が少なかったこと。

⁶⁶ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.4

[Docket No.77N-0409]

Fibrinogen (Human)

_____ of Licenses⁶⁷

AGENCY. Food and Drug Administration.

ACTION. Notice.

SUMMARY. This document announces that all licenses issued for the manufacture of the biological product fibrinogen (human) were revoked as of December 7, 1977. and the sale, barter, or exchange of fibrinogen (human) by any manufacturer was prohibited as of that date. This action was taken at the request of the licensed manufacturers because the effectiveness of fibrinogen (human) is questionable and other products that carry lower risks of transmitting hepatitis may be used in its place. The Commissioner further gives notice that fibrinogen (human) already sold delivered by the manufacturer may not be resold after July 1, 1978.

DATES. Effective date of revocation of all licenses for the manufacture of fibrinogen (human) was December 7, 1977. Existing stocks of fibrinogen (human) were prohibited from sale, barter, or exchange by the manufacturer as of that date. Fibrinogen (human) in distribution as of that date is prohibited from sale, barter, or exchange by owners or custodians after July 1, 1978.

FOR-FURTHER-INFORMATION CONTACT

Michael L.Hooton or Al Rothschild Bureau of Biologics (HPB-820). Food and Drug Administration, Department of Health, Education, and Welfare, 8800 Rockville Pike, Bethesda Md 20014;301-443-1920.

SUPPLEMENTARY INFORMATION

The Commissioner of Food and Drugs revoked product licenses issued to Merck Sharp & Dohme Division of Merck & Co. Inc. establishment license No.2; Cutter Laboratories, Inc. establishment licenses No.8; E.R. Squibb & Sons, Inc. establishment license No.52; Bureau of Laboratories, Michigan. Department of Public Health establishment license No.99; and Travenol Laboratories, Inc. Hyland Division establishment license No.140, for the manufacture of fibrinogen (human) and prohibited the sale, barter, or exchange of fibrinogen (human) by the manufacturers as of December 7, 1977.

Fibrinogen is the component of blood that forms clots. Deficiencies or abnormalities of fibrinogen, whether hereditary or acquired, may lead to poor blood clotting and abnormal bleeding.

Fibrinogen (human) is a biological product that has been licensed since 1947. The product has been recommended for treating patients who are bleeding and have low fibrinogen levels and for prophylaxis in patients with abnormally low fibrinogen levels when a major stress to the blood

⁶⁷ 空欄部分は資料からの判読が不能だった箇所である。

coagulation system is anticipated. Because the human homeostatic process consists of a series of complex vascular and biochemical reactions, fibrinogen level alone is not always a valid measure of appropriate therapy. In most cases where the administration of fibrinogen is indicated, many abnormalities exist and simple infusion of fibrinogen will not produce normal coagulation. For this reason, the clinical effectiveness of fibrinogen (human) is difficult to assess, and there are few valid indications for its use.

Fibrinogen (human) is prepared from plasma pooled from a large number of donors. Heat treatment to inactivate hepatitis B virus in fibrinogen (human) will adversely affect the potency of the product. For these reasons, fibrinogen (human) administration is associated with a higher risk of transmitting hepatitis B than products derived from single units of plasma. In those few clinical cases in which fibrinogen replacement is deemed necessary by the attending physician, cryoprecipitated antihemophilic factor (human) and other products prepared from single units of plasma may be used as a source of fibrinogen. This will diminish the hepatitis risk.

The Advisory Panel for Review of Blood and Blood Derivatives, established pursuant to §601.25 (21 CFR 601.25), therefore recommended that fibrinogen (human) be withdrawn from the marketplace and that other products, such as cryoprecipitated antihemophilic factor (human), be used as a source of fibrinogen in the few clinical cases in which such therapy is indicated. In response to the panel's recommendations, all licensed manufactures of fibrinogen (human) requested that their licenses be revoked and waived the opportunity for a hearing pursuant to §601.5(a) (21 CFR 601.5(a)).


Accordingly, the Commissioner announces the revocation, effective December 7, 1977, of all product licenses for the manufacture of fibrinogen (human). To facilitate the orderly transition by physicians, hospitals, and blood banks from the use of fibrinogen (human) to other appropriate products used for treatment of clotting problems, and pursuant to section 351(a) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262(a)), the Commissioner is hereby giving notice that fibrinogen (human) which has already been sold and delivered by licenses may be resold through July 1, 1978, or the expiration date whichever is earlier.

Dated: December 27, 1977.

Joseph P. Hoe.

Associate Commissioner for Compliance.

図表 4-41 1978 (S53) 年 1 月 30 日付の社内回覧資料

調査研究録 (社外秘)		整理 No.	619-6
表題	FDA, 人フィブリノゲンの認可取消し, 販売禁止		<input type="radio"/> 関連技術研究計画 No. <input type="radio"/> 第 〇 回の報告 <input type="radio"/> その他
内容	1978年1月6日付 Federal Register 1:よれば, 1977年12月7日付で FDAは人フィブリノゲンの認可を取消し, 販売を禁止した。 この措置はフィブリノゲンの効果や疑問であり 所産伝播の危険性が高いこと, single donor 由来の cryoprecipitated AHF 等の代替品もあること, 全製法業者の希望によりとられたものである。 この 猶予期間として Cutter Labs., Traventil Labs. 等の Licensees に対して販売, 引当した製品については 1978年7月10日まで有効期間の いずれか, 早くまで再販可能である。		
報告者	情報特許室	1978年 1月30日記	
1	企業部長 (社外秘)	専務 (社外秘)	取締役
2	研究部	品質部	
3	経理部 (社外秘)	経理部 (社外秘)	
4	製造部 (社外秘)	総務部 (社外秘)	
5	購買部	情報室 (所長)	最終回覧 (所長)
Index Term	Key Word.		情報特許室受付印
FIBR	Fibrinogen (human)		
FDA	FDA		
調査研究録 (社外秘)			調研 file. 1978. 27. 1978 日

(注) 回覧順: 報告者→川島長→情報特許室 (受付)→上記回覧順序→最終回覧 (出当長・所長)
 一回編: 情報特許室 (出)

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 1

また、2002（H14）年に、厚生労働省が直接 FDA に聞いた証言によると、以下の2点が確認されている⁶⁸。

- ① リスク評価は主に B 型肝炎の感染の危険性に基いており、1975（S50）年に初めて報告された非 A 非 B 型肝炎についてはリスクデータが十分に蓄積されていなかった。
- ② 当時、米国で販売されていたフィブリノゲン製剤には、製造工程における紫外線照射処理、BPL 処理等のウイルス不活化処理は行われていなかった⁶⁹。

ただし上記①について、当時 FDA でフィブリノゲン製剤の承認取消しに関わったバーカー博士の証言や意見書⁷⁰などでは、フィブリノゲン製剤の肝炎感染危険性の検討範囲内に、B 型肝炎に加えて非 A 非 B 型肝炎も含まれていたことが主張されている。同意見書によると、たとえばバーカー博士らが関わった 1976（S51）年の論文では、非 A 非 B 型肝炎の存在を理由に、フィブリノゲン製剤等を肝炎感染の危険性の高い製剤であると判断したことが示されている。

なお、この FDA の承認取消しに関するミドリ十字の認識については、1978（S53）年 1 月 30 日付の回覧資料以外に、次の 2 点の資料で確認をすることができる。一つ目は、1984（S59）年 9 月 6 日に旧厚生省にフィブリノゲン—ミドリの再評価基礎資料を提出した際の、「諸外国における措置一覧表」欄における「FDA はフィブリノゲンの販売を’77 年 12 月 7 日付で禁止した。（理由）人フィブリノゲンは肝炎伝搬の危険性が高く、又 single donor 由来の cryoprecipitated antihemophilic factor (human) を代替品として使用し得ることから禁止。」という記載である⁷¹。また二つ目は、当時のミドリ十字の社員がどのような認識をしていたかに関する 2002（H14）年のアンケート調査である。この調査によると、1984（S59）年までに米国での承認取消しに関連して社内で安全対策等を検討したことがあるとした者はいないとされている⁷²。

続いて、FDA による製造承認取消しに対してミドリ十字社以外の主体がどのような対応を見せたかについて、以下に整理する。

1979（S54）年、国立予防衛生研究所の血液製剤部長である安田純一氏が、その著書⁷³において、米国におけるフィブリノゲン製剤の承認取消し等の状況を次のように記載している⁷⁴。すなわち、「わが国では特に産科における出血に対してフィブリノゲンが賞用され、医師から血液センターへの要求の 1 つに、「（注文後 15 分以内でフィブリノゲンが入手できること（そうでないと患者の生命にかかわる）」ということが含まれていたようである。ところが、アメリカでは 1947 年以来与えられていた Fibrinogen (Human) の製造承認を 1977 年に一切廃止した。その理由はフィブリノゲンの効果は疑わしく、また、フィブリノゲンより肝炎伝播の危険性の少ない他の製剤、たとえば 1 人の供血者由来

⁶⁸ H14.8.29 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』 p.14-15

⁶⁹ 一方で、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書の p.36 に記載されているように、乾燥人フィブリノゲンに関する米国 NIH の基準（“Minimum Requirements: Dried Fibrinogen (Human) (2nd Revision, NIH, October 1, 1954)”）に、「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトン又は人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」との記載が為されているのも事実である。

⁷⁰ バーカー博士意見書（要旨）（東京地裁 甲 A303）

⁷¹ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2

⁷² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.34

⁷³ 安田純一. 血液製剤. 近代出版, 1979.

⁷⁴ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

の Cryoprecipitated Antihemophilic Factor (Human) によって代替し得るといふことらしい。なお、わが国では基準に収載されているフィブリン膜もアメリカではすでに国の管理の対象からはずされている。(172 頁 23 行～32 行)」という記載と、「フィブリノゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝血をより充進させることになるので禁忌である。さらにフィブリノゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいので、できれば 1 人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシピテート（または乾燥抗血友病人グロブリン）を以て代用すべきであるという意見がある。わが国では、第Ⅷ因子の供給が乾燥濃縮製剤の形で行われるようになる分だけクリオプレシピテートや乾燥抗血友病人グロブリンがしようされなくなるであろうから、フィブリノゲンの供給源をそちらに切り替えることを考慮してよい。ただし、ロットの形での検定が行われる点では、現行の乾燥人フィブリノゲンのほうが便利であり、たとえば RIA のような鋭敏な術式による HBs 抗原の試験を小分製品に対して義務付けたうえで、現行の製剤の製造をなお許しておくという行き方も考えられる。(176 頁 10 行～22 行)」という記載である。

1982 (S57) 年の国立予防衛生研究所における生物学的製剤検定協議会の議事録⁷⁵では、B 型肝炎感染の恐れで FDA は取り消しているが、日本の製剤はレトロスペクティブにみて 1980 (S55) 年以降のものは HBs 抗原について全部陰性なので大丈夫ではないか、という評価を認めることができる。

また 1979 (S54) 年 4 月の雑誌 JAMA (the *Journal of the American Medical Association*) に投稿されている Ness & Perkins の論文では、米国 FDA でのフィブリノゲン製剤の製造承認取消について説明しつつ、売血やプール血漿の危険性を指摘している。参考までに、以下に該当箇所の翻訳を掲載する。

一方、FDA の取り消しを受けたドイツ・フランス・イギリスの動きを、H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書を参考に整理する。

ドイツでは、1977 (S52) 年以前からフィブリノゲン製剤が発売されており、その後も販売が継続されている。フランスでは、1956 (S31) 年にフィブリノゲンが政令で指定する血液製剤に追加された後、少なくとも 1986 (S61) 年・1989 (H 元) 年・1992 (H4) 年にフィブリノゲン製剤が販売されていたことを示す資料があり、その後も販売が継続されている。またイギリスについては、フィブリノゲン製剤が 1980 (S55) 年および 1993 (H5) 年のイギリス薬局方に記載されている、としている⁷⁶。

⁷⁵ H14.8.29 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』 参考資料 53

⁷⁶ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.4

〔参考〕 Ness&Perkins. Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement. *JAMA* 1979; vol241, No.16; 1690-1,⁷⁷

〔題名〕

フィブリノゲン補充の確かな供給源としてのクリオプレシピテート

ポール・M・ネス医学博士

ハーバート・A・パーキンス医学博士

〔本文〕

FDA 生物製剤部局が最近行った商業的フィブリノゲン製剤の承認取消しは、3つの重要な事実を根拠としている。すなわち、(1)大規模プール血漿の分画によってつくられるフィブリノゲン製剤は肝炎伝播の高度の危険をもたらすこと、(2)先天的あるいは後天的フィブリノゲン欠乏症の患者のほとんどは補充療法を必要としないこと、そして、(3)フィブリノゲン補充は他の血液成分によって達成できること、である。〔中略〕

コメント

商業的フィブリノゲン製剤の連邦許認可取消しの主な理由は、肝炎伝播の高度の危険性にある。この危険性はいくつかの問題から生じた。すなわち、(1)大規模プールのドナー血漿を用いること、(2)売血ドナーを用いていること、(3)B型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成立していないこと、(4)非A非B型肝炎を排除することが現在不可能であること、そして、(5)フィブリノゲン製剤が（肝炎ウイルスの不活化のために必要な）60度の加熱に耐え得ないこと、である。フィブリノゲン製剤による輸血後肝炎の発生率は算定困難であるけれども、商業的フィブリノゲン製剤の投与を受けた患者の少なくとも25%は肝炎に罹患したであろう、そしてこの数値は他の商業的凝固因子濃縮製剤の使用で報告されている75%の高さに及ぶかもしれないのである。

〔中略〕

フィブリノゲン補充を要する患者に投与されるクリオプレシピテートからの肝炎感染の危険性は不明であるが、その危険性は商業的フィブリノゲン製剤からの危険性よりも確実に小さいし、おそらく全血輸血からの危険性よりも小さい。それゆえ、我々は、フィブリノゲンを補充する必要性は個々の患者により慎重に評価されるべきこと、そしてフィブリノゲンの使用が必要となったときは単ドナーのクリオプレシピテートを用いるべきことを勧告する。

⁷⁷ 「Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement」 *JAMA* Vol.241 No.16 （東京地裁 甲 A314）

エ) 国外における感染情報の収集と対応に関する考察

危険性に関する情報が十分に存在しながらも対応がとれなかった点

1996 (H8) 年の薬事法改正を受けて、外国で保健衛生上の危害の発生等の防止装置（製造・販売の中止、回収等）がとられた場合、その報告を義務化することになった。換言すれば、それ以前には外国措置に関する報告義務が製薬企業に課されていなかった時代だったということになる⁷⁸。

しかし、1978 (S53) 年 1 月 6 日付の Federal Register の存在や、1979 (S54) 年 4 月の雑誌 JAMA (the *Journal of the American Medical Association*) に投稿されている Ness & Perkins の論文の中で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点を鑑みれば、その危険性を認識し、何らかの対応をとることは十分可能であったと言える。

海外の情報取得体制が不十分であったと推察される点⁷⁹と併せて考察すれば、社内回覧までしておきながら何らかの対応をとらなかったことは問題と言わざるをえない。

危険性に関する情報が一元的に収集・管理されていなかった点

FDA の承認取消しが行われた 1977 (S52) 年は、ミドリ十字が肝炎の自発報告を受け取っていた時期と重なっている⁸⁰。仮に FDA の承認取消しだけの情報で何らかの対応をとることができなかったとしても、同時期に国内で肝炎発症例の報告が上がってきていたのであれば、やはり何らかの対応・検討を行うべきであったと言える。

情報収集体制が営業・開発・研究の 3 部門に分かれていたことにより、海外の情報収集を行う部署と、国内の副作用報告を収集する部署間での情報共有が円滑に行かなかった可能性を考慮すれば、安全性に関する情報を一元的に収集・管理・分析できる体制が作れていなかったという点が、問題だったと考えられる。

⁷⁸ H14.8.29 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』 参考資料 147

⁷⁹ H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』で「GPMSP 体制が確立していなかった当時は、海外の感染性情報収集を専門とするチームなどは、特に組織されていなかったと推測されます。」との回答を得ている。

⁸⁰ H14.8.29 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』 参考資料 125 の p.3 によれば、1976 (S51) 年～1985 (S60) 年の 10 年間で把握していたとされる自発報告 3 例のうち、2 例（うち 1 例は B 型肝炎）は 1977 (S52) 年に、残す 1 例は 1982 (S57) 年に報告されたものであることが分かっている。

ii) 集団肝炎感染発生時

続いて、集団肝炎感染発生時における被害実態（感染情報等）の把握について整理を行う。具体的には、集団肝炎感染の発覚から、フィブリノゲンーミドリ（非加熱）の回収および加熱製剤の治験品の配布、さらに被害実態の調査にかけてその経緯を整理する。

① 被害実態の把握に関する整理

ア) 集団肝炎感染発生以降の自発報告による被害実態の把握

肝炎感染に関する情報は、1986（S61）年の秋頃から認識され始めている。以下、医療機関ごとに報告された内容等について整理する。なお医療機関名は、H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書の記載に準拠する。

静岡県 C 医院

1986（S61）年 9 月 22 日に静岡支店の医薬情報担当者が、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「顧客の声」報告書に記している。同報告書の「2.顧客の苦情・クレーム内容」という欄には「胎盤早期剥離 3 例に対しフィブリノーゲンを使用したのが 3 例共血清肝炎が発生した。血液は使用していないのでフィブリノゲンの為と思われる。今後この様な事が発生しない為の予防法はないものか」と記載されている。また同報告書については、支店内の関係者による回覧確認印とともに、「製品を処理するための報告で回答不必要. 9/26」という記載を認めることができる。この内、後者の「回答不必要」という記載は、1986（S61）年 9 月 26 日に支店内で記載されたものであると推察されている⁸¹。参考までに、当該資料のコピーを図表 4-42 に貼付する。

広島県 B 医院

1986（S61）年の 11 月 17 日に、「顧客の声」報告書にて、広島県の B 総合病院で同年 9 月～10 月にかけて 2 例の肝炎発症があったことが報告されている。報告の受け取り先はミドリ十字本社の営業本部・営業推進部であるが、医薬安全室長も同報告を確認していることが回覧確認印により分かっている。

⁸¹ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答（2）』

図表 4-42 静岡支店からの『顧客の声』報告書（1986（S61）年9月22日）

67年 4月14日 午後 5時 0分15秒*リテラ シス*社製

資料2-(1)-1
製品と処理するまでの書
で回答不要。 9/22

様式 2： この報告書は区分2（当社製商品に対する苦情・クレーム）用

1/12 静岡 → 医薬安全室 [redacted] 様

報告とします。

「顧客の声」報告書（区分2）

1986年 9月22日

製造製名： フィブリン 製造番号： 6759A 14 静岡支店、報告者 [redacted]

2. 顧客の苦情・クレーム内容（具体的に、資料（本体、セット、瓶針等）は必ず添付すること）

胎盤早期剥離 3例に於てフィブリン（使用）
3例中 2例は出血が発生し、血液は使用
しなかった。フィブリンの為と思われ、今後の検査
等も発生しない等の予防法はない。

3. 上記に対する報告者の意見

どの例も発生した時は不明だが、3例とも出血と認められた。
血液が出血発生し、出血は本を得たと思いましたが
3例の発生は29.と認められた。

（調査・報告期待日： 61年10月9日）

4. 上記に対する上長の意見

胎盤早期剥離の高率でフィブリンの2例（経産婦の2例）
と増えた。出血は他の産科最速同様出血の多い
出血の数は出血は認められず。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-1⁸²

⁸² 当該資料は、青森での集団肝炎発生後の1987（S62）年4月14日に、静岡支店からミドリ十字本社の医薬安全室にファックスされたものである。この資料が1986（S61）年9月時点で副作用処理部門であるミドリ十字本社の医薬安全室に回付されたかどうかは、2002（H14）年の聞き取り調査でも確認することができていない。

青森県 A 医院

1986 (S61) 年の秋頃、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」という連絡が入っている。同連絡を受けて文献や「使用上の注意」を持参した後も、年内に 2~3 回訪問しているが、医師と面会できなかつたこともあり、ミドリ十字に対して特段の指示・要望は出されなかつた。

この A 医院からは、翌 1987 (S62) 年の 1 月 8 日に調査依頼が入っており、1 月 9 日に患者確認のため学術課長及び医薬情報担当者が訪問している。1 月 13 日にも再訪し、これらの訪問を通じて医師から聴取した事項に基づき、医薬情報担当者が 1 月 17 日付の医薬品等副作用報告書を作成している。報告書内では「投与 8 例中 7 例発症」と記載されており、1 月 20 日付で医薬安全室が受け付け、社内回覧を行っている。参考までに、同報告書の写しを図表 4・43 に貼付する。

青森県 D 市立病院

1987 (S62) 年 2 月 13 日頃に、青森県 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ている。これについては、2 月 23 日付で合計 4 例の肝炎発症に関する医薬品等副作用報告書が作成されており、2 月 26 日に医薬安全室が受け付け社内回覧を行っている。この際、ミドリ十字では「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」というコメントを同報告書内に記載している。

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、文書では 4 月 30 日となっている⁸³。

⁸³ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-5

上記 4 病院における肝炎発生報告を受け、ミドリ十字は、1987 (S62) 年 2 月 27 日付け学術部長発の緊急業務連絡を出している。同連絡により、各支店長に対し、「青森支店よりフィブリノゲン投与後、黄疸、肝炎が多数の症例に発現したとの報告があり、各支店においても同様の例がないかを至急調査されたい。」という指示が出されている。この連絡を受け、上記 4 病院と一部重複するが、名古屋支店より 2 例 (2 施設)、宇都宮支店より 1 例 (1 施設)、仙台支店より 1~2 例、広島支店より 7 例 (2 施設。うち 2 例は 1986 (S61) 年に報告済み) の肝炎感染またはその疑いの報告がなされている。

イ) 集団肝炎感染に関する厚生省とのやりとり

こうして各地から肝炎感染の情報が集められていく中、ミドリ十字は 1987 (S62) 年 3 月 26 日に、厚生省の安全課から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いる。

同年 4 月 8 日には安全課から呼び出しを受け、4 月 8 日ならびに 4 月 9 日に厚生省にて説明を行っている。この時ミドリ十字は青森県 D 市立病院の肝炎 3 例⁸⁴を報告し、青森県 A 医院についても調査中であると報告している。また、厚生省側から「肝炎の発症した患者の現状を調べること」などを指導されている。

加えて同年 4 月 16 日に安全課、監視指導課、生物製剤課の 3 課合同による調査進捗状況のヒアリングが実施されており、これらのやりとりを踏まえ、1987 (S62) 年 4 月 20 日にフィブリノゲン—ミドリの全面自主回収を開始した。なお、同日付の学術部長から各支店長宛の書面には、対応回答に不一致がないようにという前置きがあった上で「肝炎発生報告は青森県の発生 8 例以外でない。現在全国で調査中である。」という記載が為されている⁸⁵。

ウ) フィブリノゲン HT—ミドリ (加熱製剤) の提供

フィブリノゲン—ミドリの全面自主回収に合わせて、加熱製剤であるフィブリノゲン HT—ミドリの治験品の提供が 1987 (S62) 年 4 月 21 日から開始されている。同製剤は、同年 4 月 30 日に製造承認が取得されており、同年 6 月 11 日には市販が開始されている⁸⁶。

エ) ミドリ十字による肝炎調査の開始 (非加熱製剤について)

ミドリ十字は、厚生省の口頭指示に基づき、フィブリノゲン—ミドリ (非加熱) による肝炎感染の実態調査を行った。同調査については、1987 (S62) 年 4 月 18 日付医薬安全室長発の連絡メモにて各支店に指示を出している。調査対象は 1986 (S61) 年 7 月~12 月納入の病医院であり、1986 (S61) 年 7 月から 1987 (S62) 年 4 月までにフィブリノゲン—ミドリを投与された患者について、肝炎発症の有無を調査している。なお、同文書には「肝炎発症有と報告されたものについては詳細を調査して厚生省当局へ報告することの指示を受けています」と記載されており、これまでの自発報告による調査との相違点が明らかにされている⁸⁷。

同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987 (S62) 年 5 月 8 日、同年

⁸⁴ 1987 (S62) 年 2 月 23 日付の医薬品等副作用報告書では、合計 4 例の肝炎発症となっている。両数値の整合性がとれていないことについては、H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書の中でも「不明」としている。

⁸⁵ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-9

⁸⁶ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 9

⁸⁷ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-1

5月19日、同年6月12日、同年7月14日の計4回の報告が為されている。以下に各調査の報告内容をまとめる⁸⁸。

図表 4-44 フィブリノゲン - ミドリ（非加熱）による肝炎発症の調査結果

年月日	報告症例数
①1987（S62）年 5月8日	39軒 57例
②1987（S62）年 5月19日	45軒 65例
③1987（S62）年 6月12日	47軒 71例
④1987（S62）年 7月14日（最終）	41軒 ⁸⁹ 74例

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4~7

オ) ミドリ十字による肝炎調査の開始（加熱製剤について）

非加熱製剤であるフィブリノゲン-ミドリと同様に、加熱製剤であるフィブリノゲン HT-ミドリについても、肝炎発症の有無を調査している。フィブリノゲン HT-ミドリに関する調査は、1987（S62）年4月21日から提供した治験品に関する調査と、同年6月11日から提供した市販品に関する調査の2つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて1987（S62）年11月5日、1988（S63）年4月5日、同年5月6日の計3回なされている。以下に各調査の報告内容をまとめる⁹⁰。

図表 4-45 フィブリノゲン HT - ミドリ（加熱）による肝炎発症の調査結果

年月日	報告症例数
①1987（S62）年 11月5日	3例
②1988（S63）年 4月5日	11例 (新規追加8例)
③1988（S63）年 5月6日（最終）	34例 (846症例中)

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8~10

カ) フィブリノゲン HT-ミドリの回収後の被害実態の把握（1992（H4）年12月まで）

加熱製剤においても非A非B型肝炎の発症が確認されたことから、ミドリ十字は1988（S63）年6月6日に緊急安全性情報を配布するとともに、フィブリノゲン HT-ミドリの返品を医療機関に促

⁸⁸ 同調査における報告内容については、過少報告であったことが明らかになっている。実際の把握数と報告内容との乖離については、次節の「3) ii) 国への報告ならびに社内意思決定の実態」で詳しくみる。

⁸⁹ 第3回中間報告においては47施設であったが、最終報告時に整理した結果41施設となったもの。(出所) H14.8.29 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』 p.24)

⁹⁰ 同調査における報告内容については、非加熱製剤の時と同様に過少報告であったことが明らかになっている。実際の把握数と報告内容との乖離については、次節の「3) ii) 国への報告ならびに社内意思決定の実態」で詳しくみる。

した。

なお、同製剤の回収後も、フィブリノゲン HT-ミドリによる肝炎発症の調査は自主的に続けられており、1992 (H4) 年 12 月まで調査が行われている。なお、1992 (H4) 年までとなっている理由は、急安全性情報の配布や納入先の限定等により肝炎発生率が 1990 (H2) 年頃から激減し、1992 (H4) 年には自発報告の 1 例のみとなった為、1993 (H5) 年からは全症例調査を中止し、自発報告による情報収集に切り替えた為である⁹¹。

この 1992 (H4) 年 12 月までの調査過程において、前節で示した 1988 (S63) 年 5 月 6 日の最終報告以降も、肝炎の発現例が把握されている。しかし、この間に把握された症例は厚生省に報告されていない。これについては、『フィブリノゲン-HT (SD 処理) 治験薬の継続提供、及びフィブリノゲン-HT (乾燥加熱) の肝炎事故報告の処理についての社内打合せ』(1994 (H6) 年 2 月 10 日作成) という資料に、「昭和 63 年から平成 5 年までフィブリノゲン-HT (乾燥加熱) の肝炎発現が 38 例あり、その取扱いについて議論したが、63 年当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する(薬事法での 30 日報告等)義務はない。」であり、その論法を取り厚生省への報告は今回行わない。」という記載が残されている。

キ) 2001 (H13) 年以降における被害実態の再集計

2001 (H13) 年 3 月 26 日に、フィブリノゲン製剤と肝炎・肝障害について、ウェルファイド社が厚生労働省に把握している症例数を報告している。これは、当時のウェルファイド社に現存する資料(1977 (S52) 年以降の自発報告を含む) から、集計対象期間を限定せず、肝炎あるいは肝障害の可能性のある症例のすべてを、フィブリノゲン製剤との因果関係の程度にかかわらず、新たにデータ入力して集計した調査結果である。同調査結果によると、非加熱製剤による症例数が計 163 例、加熱製剤による症例数が計 200 例、加熱製剤+SD 処理による症例数が 0 例となっており、合計で 363 例の症例が把握されている⁹²。

また、2001 (H13) 年の 3 月から 4 月にかけて、新たに医療機関等の協力を得て、肝炎発生状況のアンケート調査を実施している。このアンケート調査から詳細情報が新たに得られた 48 例と、アンケートとは無関係の自発報告 4 例の合計 52 例が、2001 (H13) 年 3 月以降平成 14 年 5 月までに新たに収集された被害実態となっている。

なお、この 2 種類の症例に加えて、1986 (S61) 年 9 月 22 日にミドリ十字の静岡支店から上がってきた「顧客の声」の中の 3 症例を加えたものが、いわゆる 418 人リストとなっている。

ク) 被害実態の把握に関する調査内容一覧

以上、時系列に沿った形で被害実態の把握に関する概要を整理した。

これらの内容について、集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動き、集団肝炎感染発生に関連する自発報告の収集状況、ならびに集団肝炎感染発生以降の当該製薬企業による調査内容を整理したものを、それぞれ以下に示す。

⁹¹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-10

⁹² H13.3.26 ウェルファイド社報告書 別添

図表 4-46 集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動き

年月日	事象
1986 (S61) 年 9月22日	静岡県 C 医院で 3 例にフィブリノゲンを使用し、3 例に血清肝炎が発生したことが「顧客の声」にて報告される。
1986 (S61) 年 (秋頃)	青森県 A 医院より医薬品卸のセールスに「フィブリノゲンで肝炎らしきものあり、ミドリ十字に文献を持参させよ」との連絡あり。 旧ミドリ十字が文献、「使用上の注意」等を A 医院に持参。その後、年内 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、特段の指示・要望等は出ず。
1986 (S61) 年 11月17日	広島県 B 総合病院で 9 月~10 月にかけ、2 例にフィブリノゲン使用。2 例とも肝炎になった旨、「顧客の声」で報告される (11 月 21 日、営業本部・営業推進部が受け付け)
1987 (S62) 年 1月8日	青森県 A 医院よりミドリ十字に調査依頼あり。
1987 (S62) 年 1月9日	ミドリ十字担当者が患者確認のため青森県 A 医院を訪問。
1987 (S62) 年 1月13日	ミドリ十字担当者が青森県 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。
1987 (S62) 年 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付け→社内回覧。
1987 (S62) 年 2月13日	1986 (S61) 年より 2 例の肝炎発生が起こった件で、青森県 D 市立病院をミドリ十字担当者が訪問。
1987 (S62) 年 2月23日~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付け。
1987 (S62) 年 2月27日	学術部長発支店長宛「緊急業務連絡」。“青森支店で黄疸、肝炎が多数例に発現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する”旨を指示。
1987 (S62) 年 3月2日~26日	2 月 27 日の緊急業務連絡を受けた報告書が学術部に FAX 送付。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) の肝炎報告あり (いずれも詳細は不明)。
1987 (S62) 年 3月26日	当局よりフィブリノゲン—ミドリ (非加熱) 投与後の肝炎事故多発について調査指示 (安全課：医薬品副作用情報室)
1987 (S62) 年 4月8日	厚生省安全課から呼出しあり。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。早急に調査を実施し、報告をするようにとの指導を受けた。
1987 (S62) 年 4月9日	フィブリノゲン物流→卸への出庫を停止。 監視指導課、安全課、生物製剤課より、肝炎の発症した患者の現状と肝炎の型を早急に調査すべきとの指導を受けた。
1987 (S62) 年 4月16日	厚生省 3 課会議 (安全課・生物製剤課・監視指導課) に呼出しあり。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、ならびに指導を受ける。
1987 (S62) 年 4月17日	ミドリ十字支店長会議で「フィブリノゲン回収、治験品提供」を説明。同時に厚生省と協議しながら、具体的行動の準備。
1987 (S62) 年 4月18日	医薬安全室長発の連絡メモにて、1986 (S61) 年 7 月~12 月納入病医院における肝炎発症の有無の調査実施を支店へ指示。
1987 (S62) 年 4月20日	フィブリノゲン全面回収開始。 安全課医薬品副作用情報室と打合わせ。調査報告には時間がかかると思われるが、4 月 27、28 日頃の間報を求められた。
1987 (S62) 年 4月21日	フィブリノゲン HT 治験品提供開始
1987 (S62) 年 5月8日	「フィブリノゲン—ミドリの事故報告について (第 1 回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 5月19日	「フィブリノゲン—ミドリの事故報告について (第 2 回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 6月12日	「フィブリノゲン—ミドリの事故報告について (第 3 回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 7月14日	「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)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 11月5日	「フィブリノゲン HT—ミドリの肝炎調査報告 (第 1 回中間報告)」を厚生省に提出。

年月日	事象
1988 (S63) 年 2月12日	謹告「フィブリノゲン HTーミドリ使用に際してのお願い」配布開始。
1988 (S63) 年 4月5日	「フィブリノゲン HTーミドリの肝炎調査報告 (第2回中間報告)」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 5月6日	「フィブリノゲン HTーミドリの肝炎調査報告 (第3回最終報告)」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 6月6日	緊急安全性情報配布開始。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙9
H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12

図表 4-47 集団肝炎感染発生に関連する自発報告の収集状況 (1987 (S62) 年の緊急業務連絡まで)

時期		概要		手法		備考
年	月日	場所	症例数	媒体	報告先	
1986 (S61)	9月22日	静岡 C医院	3例 (3例中)	顧客の声	不明	
	11月17日	広島 B医院	2例	顧客の声	営業本部・営業推進部 →医薬安全室	
1987 (S62)	1月17日	青森 A医院	7例 (8例中)	医薬品等 副作用報告書	医薬安全室	
	2月23日	青森 D市立病院	4例	医薬品等 副作用報告書	医薬安全室	
	3月2日	名古屋支店	2例 (2施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月2日	宇都宮支店	1例 (1施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月4日	仙台支店	1~2例	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月9日	広島支店	7例 (2施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告。 一部、1986 (S61) 年 11月17日付報告と重複。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-1 など

図表 4-48 集団肝炎感染発生以降の当該製薬企業による調査内容

	調査①	調査②	調査③	調査④
対象製剤	フィブリノゲンミドリ (非加熱)	フィブリノゲン HT (治験品) (加熱のみ)	フィブリノゲン HT-ミドリ (市販品) (加熱のみ)	全製剤 (加熱+SD 処理の現行製剤を含む)
調査対象期間	1986 (S61) 年 7 月～ 1987 (S62) 年 4 月	1987 (S62) 年 4 月～ 1987 (S62) 年 9 月	1987 (S62) 年 6 月～ 1992 (H4) 年 12 月	限定せず
調査実施期間	1987 (S62) 年 4 月～ 1987 (S62) 年 6 月	1987 (S62) 年 4 月～ 不明	1987 (S62) 年 6 月～ 1992 (H4) 年 12 月	2001 (H13) 年 3 月～ 2001 (H13) 年 4 月
調査方法	調査対象期間の納入先を医薬情報担当者が訪問し、レトロスペクティブに肝炎発症状況を調査し、肝炎発症の実数を記録	使用症例の使用後 3 ヶ月間の経過を調査し、使用症例と肝炎発症の実数を把握	使用された症例を把握し、プロスペクティブに 6 ヶ月間、追跡調査し、使用症例と肝炎発症の実数を把握	使用経験のある医師を対象に、使用症例数と肝炎発生数をアンケート調査し、肝炎発生率と発生概数を推定
1987 (S62) 年、 1988 (S63) 年 当時の報告	1987 (S62) 年 5 月 8 日「第 1 回中間報告」→15 例 1987 (S62) 年 5 月 19 日「第 2 回中間報告」→10 例 1987 (S62) 年 6 月 12 日「第 3 回中間報告」→15 例 1987 (S62) 年 7 月 14 日「第 4 回最終報告」→18 例 計、詳細調査不能の 16 例を含め、41 施設から肝炎 74 例	1987 (S62) 年 11 月 5 日「肝炎調査報告」→3 例 1988 (S63) 年 4 月 5 日「肝炎調査報告」→累積 11 例 1988 (S63) 年 5 月 6 日「肝炎調査報告(最終)」→計、調査症例数 846 例中 肝炎 34 例 (うち、非 A 非 B 型肝炎として、1988 (S63) 年 6 月の緊急安全性情報に 14 例が紹介された)	—	
厚生労働大臣の報告命令に基づく報告 (2001 (H13) 年、 2002 (H14) 年)	2001 (H13) 年 3 月 26 日 上記の調査対象期間以外の自発報告例を含め、非加熱製剤全体として、 静注 138 例 糊 25 例 計 163 例 (製剤特定不能の 1 例を含む)	2001 (H13) 年 3 月 26 日 1988 (S63) 年 5 月 6 日報告以後の症例や上記の調査実施期間以外の自発報告例を含め、加熱製剤全体として、 静注 161 例 糊 39 例 計 200 例 2001 (H13) 年 5 月 18 日 ③について、再集計を行い、肝炎発生率を静注で 12.71%、糊としての使用で 1.04%と推定	2001 (H13) 年 5 月 18 日 肝炎発生概数 静注 8,051 例 糊 474 例 計 8,525 例と推定 2002 (H14) 年 3 月 4 日 肝炎発生概数 静注 9,409 例 糊 1,185 例 計 10,594 例と推定	

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.11

② 集団肝炎感染発生時の被害実態の把握方法に関する考察

一元的に情報を取扱う部門が存在していなかった点

(4) -2) - i) と同様に、製剤の安全性に関する情報が単一の組織によって一元的に管理されていなかった点は、肝炎感染発生時においても問題であったと言える。

当時の情報収集部門は、1988 (S63) 年 3 月に医薬情報部が組織されるまで、営業・開発・研究の 3 部門で情報収集部門を組織していた。このような状況では、特に危険なロットが流通して全国で一斉に肝炎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、迅速な対応がとれないなどの弊害が生まれると考えられる。

たとえば 1986 (S61) 年 9 月 22 日に静岡支店から上がってきた感染情報は、クレーム等が記載される「顧客の声」の中で報告されており、少なくとも直接医薬安全室へと情報が届けられることはなかったと推察される。なお、静岡の事例と同様に「顧客の声」で肝炎感染例が報告された 1986 (S61) 年 11 月 17 日の広島の場合では、営業本部・営業推進室が情報を受けた後、医薬安全室を含めた関係各所で回覧をしていることが確認されている。

情報取扱い体制の構築が十分でなかった点

1988 (S63) 年 2 月まで副作用情報の取扱いを担っていた医薬安全室は、当時 2 名の担当で調査等を実施していた。そのため、1987 (S62) 年 4 月～6 月の間に実施された非加熱製剤（フィブリノゲンミドリ）による肝炎感染実態調査、ならびに 1987 (S62) 年 4 月から実施された加熱製剤による肝炎感染実態調査⁹³で収集された情報を取扱うには、人数が不足していたと考えられる⁹⁴。実際にウェルファイド社も、2001 (H13) 年 9 月 27 日の報告書の中で「全国一斉に、しかも短期間に実施した肝炎調査（非加熱・加熱）では、業務量の急増によ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」という当時の関係者の発言を載せ、当時の体制の不十分さに言及している⁹⁵。

また、収集した情報の管理に関する社内規程が欠如していた点も問題であったと言える。たとえば収集された症例情報に一連の番号が振られていないなど、情報の整理・評価の際に支障をきたす管理体制だったことが分かっている⁹⁶。これは人数不足もその一因と考えることができるが、感染情報等の受付・評価・報告および保存に関する社内規程が作成されていなかったことは、一元的な情報管理体制ができていなかったことも相まって、問題を大きくさせた可能性がある。

市販後調査業務に係る社内監視体制に不備があった点

感染症情報等の処理が適正に実施されているかどうかを監視する社内体制が備わっていなかった点も、問題であったと言える。

たとえば 1987 (S62) 年 4 月 20 日付けで学術部長から各支店長宛に出された書面には、対応回答に不一致がないようにという前置きがあった上で「肝炎発生報告は青森県の発生 8 例以外でない。現在全国で調査中である。」という記載が為されていた。1986 (S61) 年には静岡ならびに広島から、1987 (S62) 年 3 月には名古屋・宇都宮・仙台からも肝炎感染の疑いがあるとの情報が入ってきてい

⁹³ 4 月から実施されたのは治験品であり、市販品の調査は 6 月からである。

⁹⁴ H13.9.27 ウェルファイド社報告書 p.4

⁹⁵ H13.9.27 ウェルファイド社報告書 p.3

⁹⁶ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.11

たにもかかわらず、このような不適切な表現を用いて調査・回収業務に当たっていたことは、問題であったと言える。

安全性の追求に関する意識が欠如していた点

上記のような社内情報管理体制の構築不備等の影響があるが、発生した事象全体を通じて、企業の対応が遅いことが伺える。

たとえば、1987（S62）年1月20日に青森県A医院における医薬品等副作用報告書を回覧し、投与8例中7例で肝炎発生という実態を把握したにもかかわらず、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ければならない。また1987（S62）年2月26日に、青森県D市立病院に関する医薬品等副作用報告書を回覧した際、同報告書には「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かかわらず、実際に厚生省に報告したのは同年4月8日での口頭報告が最初となっている⁹⁷。

また既に説明した通り、1987（S62）年4月20日付けで学術部長から各支店長宛に出された書面では、その時点で既に各支店から肝炎発症例が報告されていたにもかかわらず、青森の肝炎発症例しか言及していない。これは、最新の肝炎感染状況を正確に共有するという意識が欠けている行為である。

薬害被害の拡大を防ぐためには、迅速な医薬品利用の停止が求められることを考慮すれば、製薬企業として安全性を迫及する意識が十分でなかったと言わざるをえない。

⁹⁷ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.28

[参考資料]

2007年10月時点の田辺三菱製薬における安全性管理体制について、同社から得た回答を記す⁹⁸。

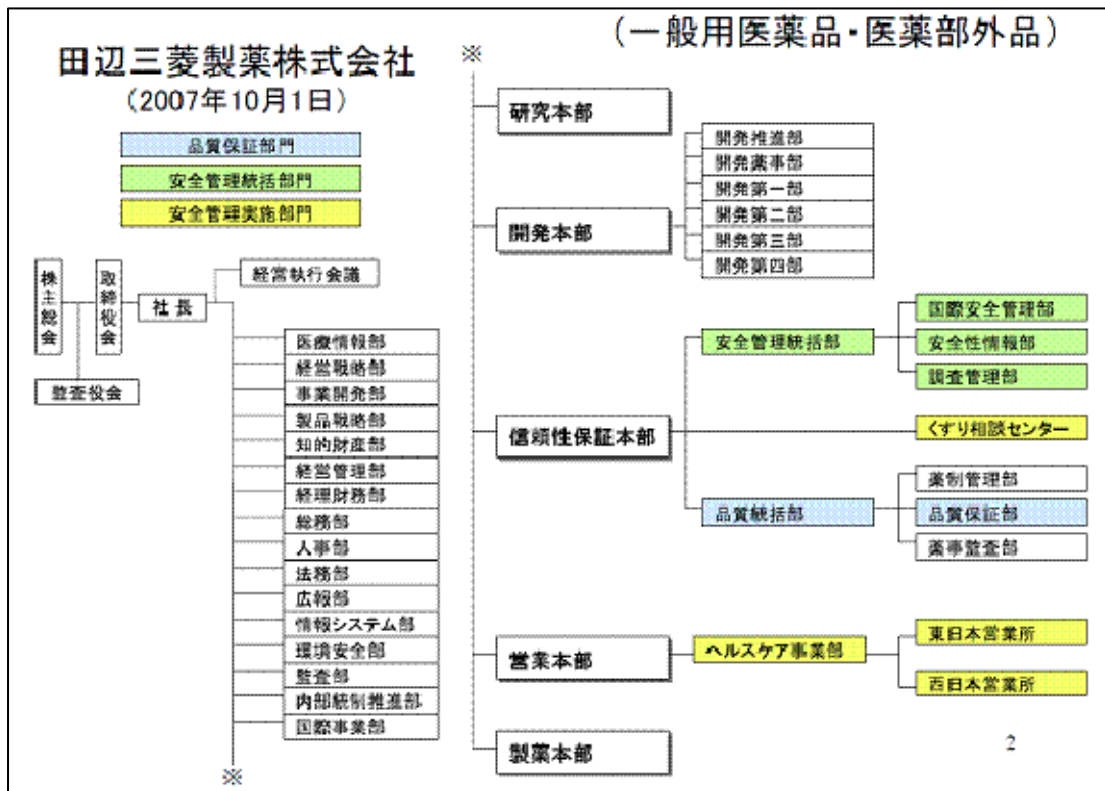
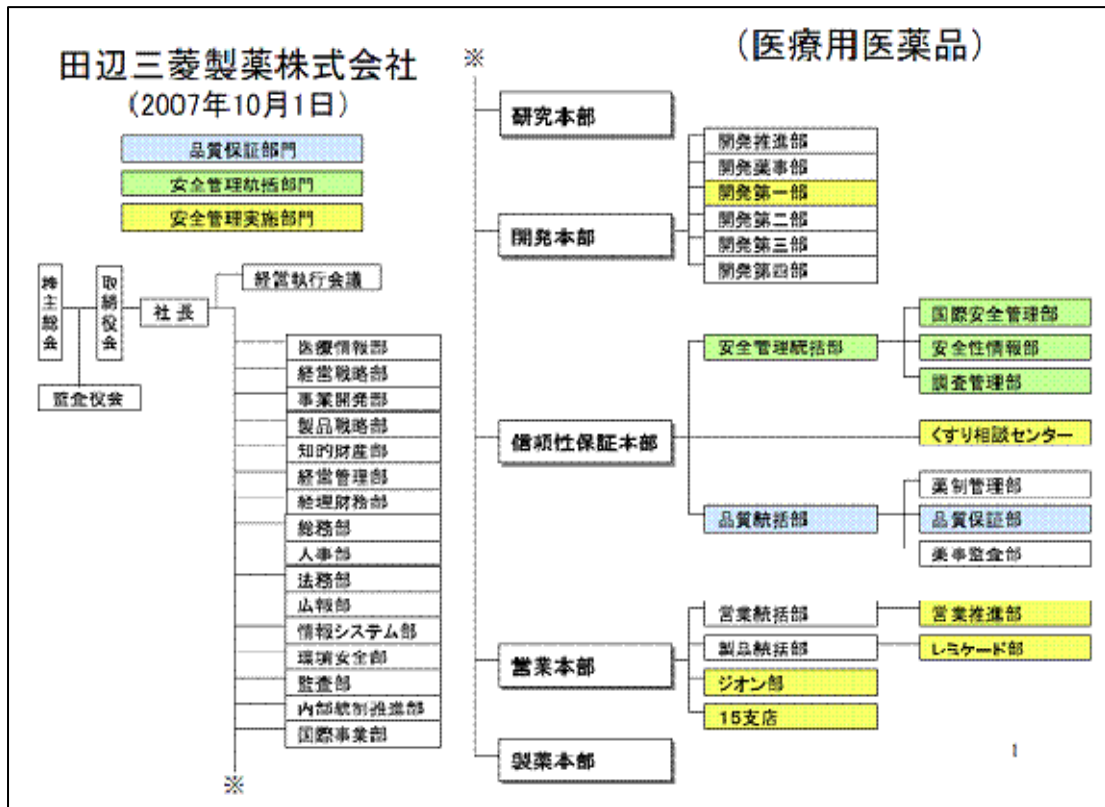
安全性確保に関する方針

薬事法では副作用等の安全性情報を収集報告することを定めており（第77条の3）、この他に再審査（第14条4の4）、再評価（第14条4の6）などの医薬品（医療用・一般用）、医薬部外品、化粧品、医療機器などの製造販売承認保持者が実施すべき事項が規定され、更に具体的な行動規範は薬事法施行規則、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（以下「GVP」省令）、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（以下「GPSP」）などの関連法規、行政通知に定められている。

田辺三菱製薬では、GVP及びGPSPの実施主体として安全管理統括部を設置し「管理部門」としている。また、情報の収集・伝達等の医療機関と直接に接する業務は、営業本部内の部・支店を単位として「実施部門」を設置している。市販後の臨床試験は、GCPに準拠しなければならないことより開発部門に業務を委託するため、試験単位ごとに「実施部門」として取り扱っている。参考までに、組織図を以下に貼付する。

⁹⁸ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答（2）』

図表 4- 49 田辺三菱製薬の組織図 (2007年10月1日時点)

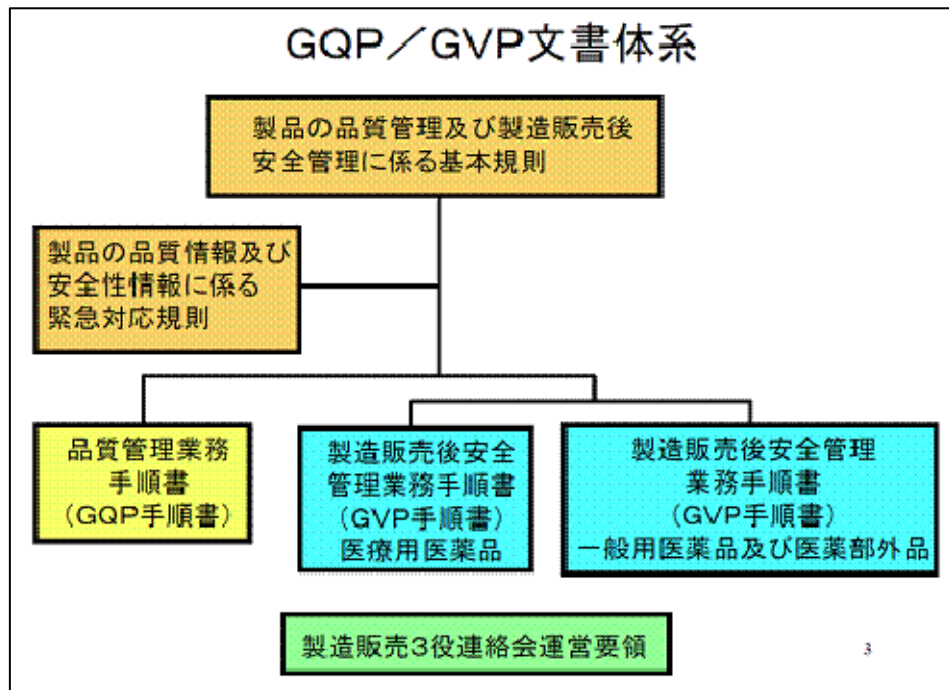


出所) H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

業務実施にあたっては、法令に従って手順書・細則を設置して業務を遂行するとともに記録を残す。業務従事者に対しては教育・評価し、一連の業務の遵守状況は社内第三者組織の薬事監査部による自己点検を実施し、不備の事項があれば逐次改善している。

業務遂行の適正性は、大阪府健康福祉部薬務課の立入り調査及び再審査申請医薬品に係る医薬品医療機器総合機構による適合性調査において問題ないことが確認されている。

図表 4- 50 GQP/GVP 文書体系



出所) H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

国内の安全性情報に関する情報収集体制について

収集対象の情報は以下の通りである。

- ・ 医療関係者からの情報（自発報告、製販後の調査・試験）
- ・ 学会報告・文献報告その他研究報告に関する情報
- ・ 厚生労働省・医薬品医療機器総合機構及びその他の行政機関からの情報
- ・ 外国政府・外国法人からの情報
- ・ 品質保証部門からの情報
- ・ 一般使用者からの情報
- ・ 他の製造販売業者等からの情報
- ・ 上記以外の弁護士等の者からのその他の安全管理情報

収集した情報はすべて安全管理統括部に集約し、すべての情報をデータベースに登録している。その上で、案件ごとに、副作用の重篤性、添付文書など既に公開している安全性情報からの予測性、薬剤との因果関係を評価し、法令に照らして緊急報告、集積報告の要否を判断し、定められた期限内に医薬品医療機器総合機構に報告する。また、集積した副作用については定期的に新たな安全確保措置が必要であるかを検討し、必要と判断した場合には規定に従って医薬品医療機器総合機構に相談している。評価の過程では、随時医学専門家の意見を聴取し、調査や措置に反映させている。

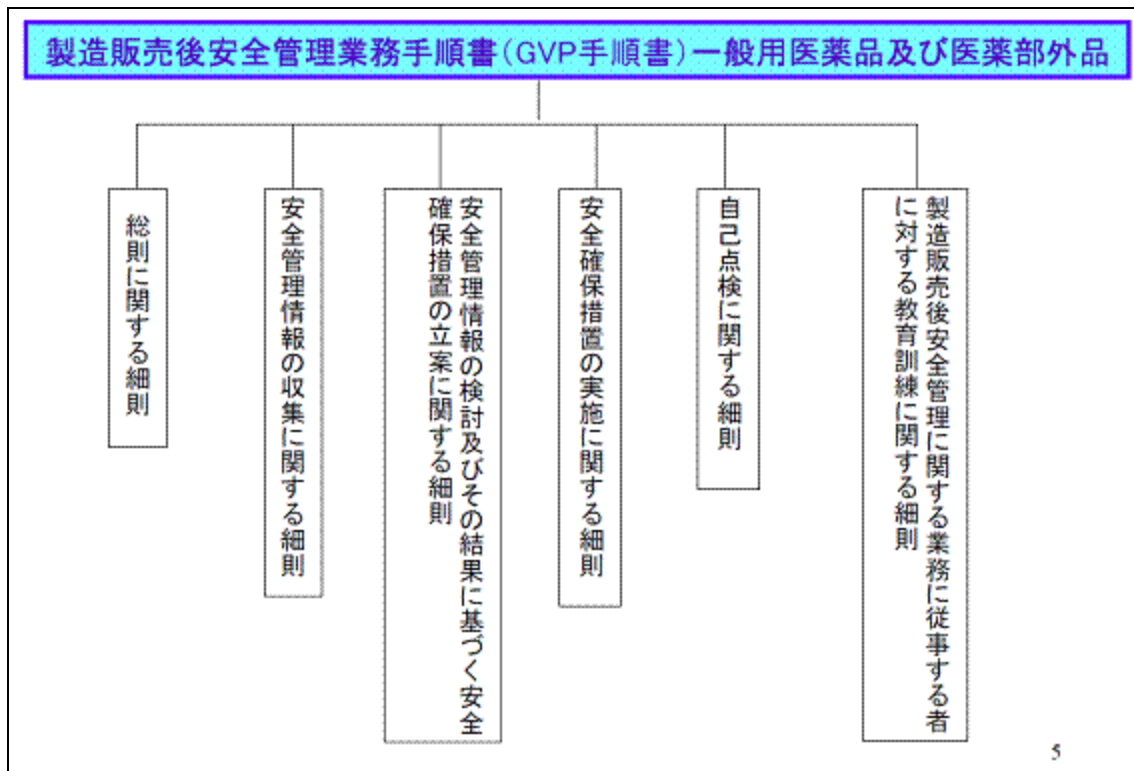
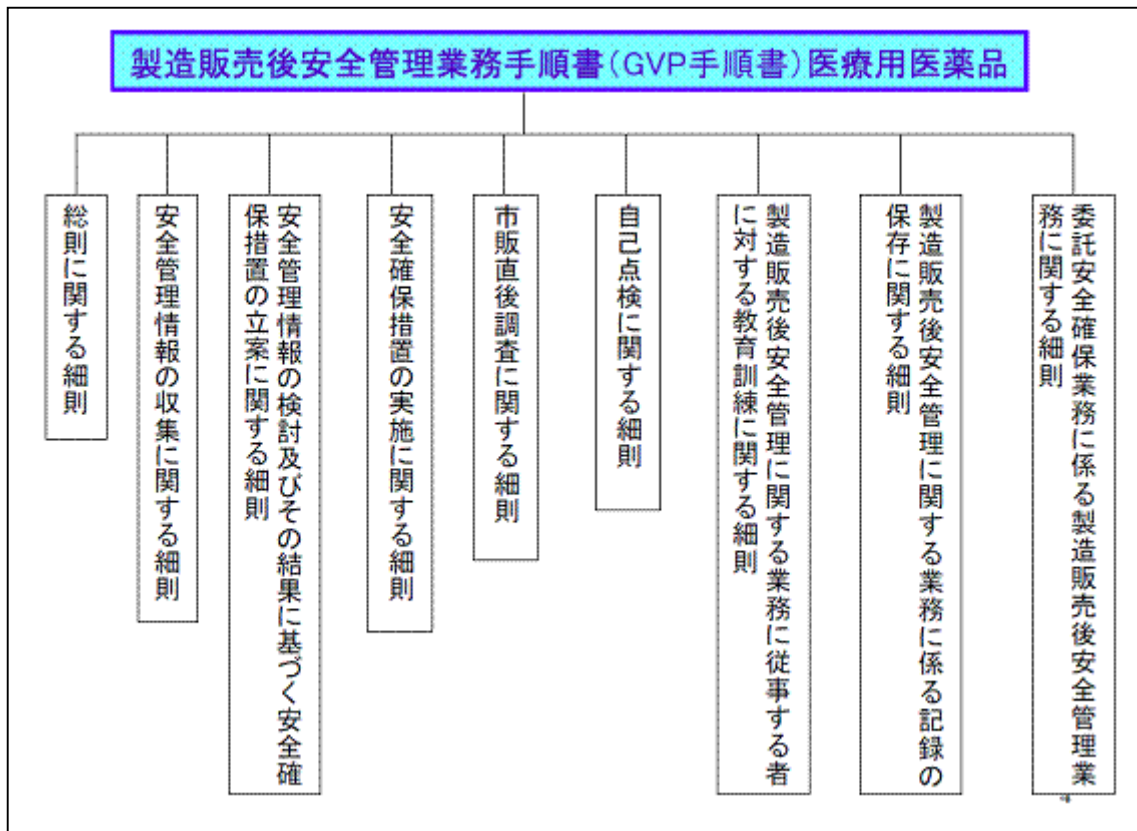
収集した情報の取り扱いに関しては、GVP に準拠した社内体制を構築している。安全管理部門は営業部門から独立させ、信頼性保証本部に設置した安全管理統括部を充てている。同部は業務機能によって国際安全管理部、安全性情報部、調査管理部と分けられている。業務の手順を標準化するために、GVP に準拠した手順書・細則を制定し、その遵守状況は社内の第三者組織である薬事監査部による自己点検によって確認し、不備があれば都度改善している。収集した安全性情報は上記手順によって評価されている。

また、新たに安全確保のための措置を講ずる際には、添付文書の改訂を始め、自主的な注意喚起資材を作成して、主に MR を通じて、補完的にダイレクトメールを使用して医療現場に情報提供し、適正使用をお願いしている。

海外の安全性情報に関する情報収集体制について

海外の規制当局からの情報は、日本医薬情報センターの「JAPIC Daily Mail」を利用して、毎日情報を収集し、田辺三菱製薬の製品に関連する事例があれば国内での対応の是非を評価し、法令に準じて医薬品医療機器総合機構に報告するなどの対応をしている。

図表 4-51 GVP 手順書



出所) H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

集団感染などの緊急事態が発生した際の対応方針について

既に述べた GVP に準拠した手順書・細則において、「安全確保措置の実施に関する基準」として以下の種類の安全確保措置を規定している。

- ・ 製造販売の停止あるいは中止、製品の回収、廃棄
- ・ 限定販売
- ・ 用法・用量、効能・効果、処方変更等の一部変更承認の申請
- ・ 「緊急安全性情報」の配布
- ・ 「使用上の注意」又はその他添付文書の関連箇所の改訂
- ・ 「お知らせ文書」の配布
- ・ 薬事法上の規制区分の変更又は新規指定の申請
- ・ 薬事法、同法施行規則及び通知等に基づく当該情報の厚生労働大臣への報告
- ・ 安全管理情報の継続収集
- ・ 特定使用成績調査又は製造販売後臨床試験の実施

このうち、販売の停止・中止、製品の回収・廃棄及び限定販売については、実施に際して適正かつ迅速に対応する必要があるため、総括製造販売責任者を委員長とする「緊急対応委員会」の指導の下に、関係部門が連携し、役割分担を明確にして実施することになっている。

3) 市販後の危険性情報の提供

i) 国への報告

① 通常時

本節では、収集した危険性情報の国への報告について、当時の体制や制度について事実整理を行う。なお、集団肝炎感染が発生した 1987 (S62) 年～1988 (S63) 年における緊急時の対応については、次節の②の中で整理・考察することとする。

当時のミドリ十字における情報取り扱い体制や収集した情報は、(4) - 2) - i) で整理した通りである。また、青森での集団肝炎感染が問題となった 1987 (S62) 年以前における、製薬企業から国への副作用報告の制度の変遷は、以下に整理した通りである。

図表 4-52 製薬企業や医療機関からの厚生省への副作用報告制度の変遷

年月	主な出来事
1965 (S40) 年	WHO による国内モニター制度の確立勧告 WHO 第 18 回総会にて、医薬品の副作用に関する事例を系統的に収集評価するため、国内モニター制度の速やかな確立を加盟各国に対して勧告 ⁹⁹
1967 (S42) 年 3 月	国内の副作用モニター制度開始 大学病院、国立病院 192 箇所をモニター病院に指定し、医薬品副作用事例を報告するよう協力を依頼。 モニター施設に対し、毎年調査依頼文書と医薬品副作用調査票用紙を予め送付しておき、モニター施設勤務医が、医薬品副作用を経験した場合に厚生省宛てに副作用報告書を送付するシステム。 ¹⁰⁰
1967 (S42) 年 9 月 13 日	行政指導による新開発医薬品に関する製薬企業からの副作用報告制度開始 医薬品製造承認申請者に対し、新開発医薬品の承認後少なくとも 2 年間 (1971 (S46) 年に 3 年間に延長) の副作用報告を要求。 ¹⁰¹
1971 (S46) 年	製薬企業からの副作用報告制度の医薬品全般への拡大 製薬企業に対し、新開発医薬品以外の医薬品についても、医療機関等から医薬品の未知又は重篤な副作用の報告を受けたときは自ら調査し厚生省に報告することを要求。 ¹⁰²
1974 (昭 49) 年	国は、サリドマイド訴訟の「確認書」において、新医薬品承認の厳格化、副作用情報システム、医薬品の宣伝広告の監視など、医薬品安全性強化の実効をあげることを確約。 ¹⁰³
1978 (S53) 年	薬局モニター制度を開始 各都道府県から推薦のあった薬局をモニター施設とし、一般用医薬品、化粧品等の副作用情報を収集。 収集情報は「薬局モニター情報」としてフィードバック。 ¹⁰⁴
1979 (S54) 年	国は、スモン訴訟の「確認書」において、新医薬品承認時の安全確認、医薬品の副作用情報の収集、薬害防止に必要な手段をさらに徹底して講ずるなど行政上最善の努力を重ねることを確約。 ¹⁰⁵
1979 (S54) 年	薬事法改正

⁹⁹ 厚生省 50 年史 p.1067 (東京甲 A187)

¹⁰⁰ 厚生省 50 年史 p.1067、東京判決 判例時報 1975 号 p.91～92 (東京甲 A187)

¹⁰¹ 「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」(昭和 42 年薬発第 645 号薬務局長通知) p.1067 (東京甲 A187) (東京甲 B23、乙 B87)

¹⁰² 東京判決 判例時報 1975 号 p.91、東京甲 B64 逐条解説薬事法 (抜粋) p.66

¹⁰³ サリドマイド裁判第 1 編総括 (抜粋) (東京甲 B54)

¹⁰⁴ 東京判決 判例時報 1975 号 p.91

¹⁰⁵ 薬害スモン全史第 3 巻運動編 (東京甲 B 65)

年月	主な出来事
1980 (S55) 年	薬事法に基づく副作用報告の義務化 薬事法改正に伴い、医薬品製造業者に対し、追跡調査を含め、医薬品の安全性等に関する情報を積極的に収集すべきことを定める法令通達が出される。 「薬事法の一部を改正する法律の施行について」(甲 B110, p.605,616) 「医薬品の製造管理及び品質管理規則」(甲 B110, p.236,239) 「医薬品の製造管理及び品質管理規則並びに薬局等構造設備規則の一部を改正する症例等の施行について」(甲 B110, p.634, 641~642)
1996 (H8) 年	薬事法改正
1997 (H9) 年	薬事法に基づく感染症報告、外国措置報告の義務化 ・医薬品等による副作用報告を法律に明記することに加え、感染症等の発生報告を義務化 ・外国で保健衛生上の危害の発生等の防止装置(製造・販売の中止、回収等)がとられた場合の報告を義務化 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度
2003 (H15) 年	医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の薬事法制化

② 集団肝炎感染発生時

集団肝炎感染発生時に、把握した被害実態をミドリ十字が国（厚生省）へ正確かつ適切に報告していたかについて、その実態を整理する。

ア) 把握した被害実態の国への報告に関する事実整理

1987（S62）年3月までの自発報告について

1986（S61）年9月22日に静岡のC医院から「顧客の声」報告書の形式で上がってきた肝炎感染報告3例について、同報告書内では、報告者が「3例の発生は多いと思われます」と記載している。また上長の意見として「他の店で最近同様なことがあったかどうか教えていただければと思います」と書かれてもいる。しかし同報告書には、「製品を処理するための報告で回答不必要. 9/26」という記載がなされて¹⁰⁶おり、医薬安全室に届けられたかどうか、また国へ報告されたかどうか不明である。

1987（S62）年2月23日に青森のD市立病院から上がってきた肝炎感染報告は、医薬品等副作用報告書の中に「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」とのコメントが為されている。しかし、実際に報告が行われたのは、同年4月8日の厚生省との打合せである。この際には、口頭で3例¹⁰⁷の報告が為されている。同打合せ内では、1986（S61）年11月17日の広島の本B医院の報告と、1987（S62）年1月17日の青森の本A医院の報告も、「調査中」という形ではあるが口頭で報告されている。また同年4月30日には、これらの症例を含んだ15例の症例報告が、文書（薬事法の規程に基づく様式）で厚生省へ報告されている¹⁰⁸。

非加熱製剤による肝炎感染実態の調査について（1987（S62）年4月～6月）

(4) -2) - ii) でも整理したように、フィブリノゲン-ミドリによる肝炎感染の被害実態を調べる調査が1987（S62）年4月～6月の間に実施されている。同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987（S62）年5月8日、同年5月19日、同年6月12日、同年7月14日の計4回の報告が為されている。

しかし、実際にはこれらの報告症例数が過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

¹⁰⁶ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答(2)』によれば、これは支店内で記載されたものと推定されている。

¹⁰⁷ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書によると、報告書の中では4例が報告されているが、ここで3例となっている差は不明

¹⁰⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

図表 4-53 フィブリノゲン - ミドリによる肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数

年月日	報告症例数 ¹⁰⁹	実際の把握症例数 ¹¹⁰
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 (最終)	41軒 74例	74軒 112例 (6月18日時点)

この表より、1987 (S62) 年 5月 19日の第2回中間報告以降、実際に把握している症例数よりも少ない数を厚生省に報告している事実を確認することができる。なお、これらの集計結果が記載された資料には「発現総数 47軒 74症例で報告いたします。」という記述を確認することができる¹¹¹。

加熱製剤による肝炎感染実態の調査¹¹²について (1987 (S62) 年 4月～1992 (H4) 年 12月)

加熱製剤に関する調査は、1987 (S62) 年 4月 21日から提供した治験品に関する調査と、同年 6月 11日から提供した市販品に関する調査の2つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて1987 (S62) 年 11月 5日、1988 (S63) 年 4月 5日、同年 5月 6日の計3回なされている。

しかし、これらの報告症例数も過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

図表 4-54 加熱製剤による肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数

年月日	報告症例数 ¹¹³	実際の把握症例数
①1987 (S62) 年 11月5日	3例	11例 ¹¹⁴ (418人リスト ¹¹⁵ によると30例)
②1988 (S63) 年 4月5日	11例	—
④1988 (S63) 年 5月6日 (最終)	34例 (846症例中)	(418人リスト ¹¹⁶ によると100例以上)

ミドリ十字は、1987 (S62) 年 11月 5日に、加熱製剤による肝炎感染症例数として3例という報告を行っている。しかし、“秘”と記載された「フィブリノゲンHT-ミドリ対処の件」(1987 (S62) 年 11月 10日) という資料によれば、1987 (S62) 年 11月 5日時点で11例の非A非B型肝炎の発生

¹⁰⁹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4～7

¹¹⁰ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-6

¹¹¹ 1987 (S62) 年 7月 14日に報告した「41軒 74症例」と数値が異なるのは、報告の直前に整理を行った結果、47軒ではなく41軒であったことが判明したためである。

¹¹² 治験品に関する調査も含む。

¹¹³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8～10

¹¹⁴ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-7

¹¹⁵ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

¹¹⁶ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

を把握していることが明らかになっている。すなわち、第1回中間報告の3例という報告は過少報告だったことになる。

また、ミドリ十字が把握していた症例一覧表（いわゆる418人リスト）を基に、当時把握していたであろう症例数を整理すると、第1回中間報告が為された1987（S62）年11月5日時点で30例、最終報告が為された1988（S63）年5月6日時点では100例以上の情報を把握していたことが確認できる。入手した情報の内容にもよるので一概には判断できないが、少なくとも過少な報告が為されていたことは事実であると言える。

なお、1988（S63）年下期から1992（H4）年12月にかけて合計38例の肝炎発現が確認されているが、これについては3）－i）でも整理した通り、「昭和63年から平成5年までフィブリノゲンHT（乾燥加熱）の肝炎発現が38例あり、その取扱いについて議論したが、63年当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する（薬事法での30日報告等）義務はない。」であり、その論法を取り厚生省への報告は今回行わない。」¹¹⁷という理由から、国への報告は行われていない。これについては、H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書の中で「フィブリノゲン製剤によるウイルス性肝炎は薬事法に基づく報告義務（情報入手から30日以内に報告）の対象ではなく、厚生省から個別・具体的な指示があった場合に報告すべきものと当時のミドリ十字は認識しており」と記載されている点からも推察できる。

当該製薬企業による過少報告の理由の推察

これらの過少報告の理由について、H13.3.26 ウェルファイド社報告書およびH14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書の中では、次のような理由が推察されている。

- ・ 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
 - ① 本来の効能・効果ではないフィブリン糊については、用法・用量も異なるため、同一の集計処理をすべきではないとの判断から対象外とした可能性がある
 - ② 本剤が適応外使用であるフィブリン糊として多数使用されていることが問題と考えた可能性がある
- ・（非加熱製剤に関する調査において）集計対象とした1986（S61）年7月より早い時期の投与例は報告しなかった可能性がある
- ・ 報告期限内に報告されなかった症例は報告対象としなかった可能性がある
- ・ 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

一方、加熱製剤に関する第1回中間報告については、1987（S62）年11月5日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11例中3例を報告した可能性がある、と推察している¹¹⁸。

また、1988（S63）年下期～1992（H4）年12月までの38例に関して報告しなかった理由は、既

¹¹⁷ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-9

¹¹⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

に述べた通りである。ただしその一方で、フィブリノゲン HT-ミドリの承認許可に際して、厚生省から使用後 6 ヶ月間の肝炎発言有無の調査・報告が求められていることをミドリ十字が認識していたことも事実であり¹¹⁹、厚生省に対して報告を行うという意識で調査を実施していたことは明らかである。

¹¹⁹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-5

イ) 国への報告に関する考察

以上の事実整理の下、国への報告に関する問題点について考察する。

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点

フィブリノゲンミドリによる集団肝炎感染の情報は、1986 (S61) 年 9 月 22 日の静岡の C 医院の例を初めとして、早くから支店より上がってきていたことが確認されている。しかし、「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」と記された 1987 (S62) 年 2 月 23 日の青森の D 市立病院の報告ですら、実際に厚生省に報告されたのが(厚生省からの質問を受けて開催された)同年 4 月 8 日の打ち合わせの場であるなど、国への報告は極めて不十分な状態にあったと言える。

当時、薬事法上では肝炎等の感染症の報告義務が課されていなかったとは言え、安全性を重視して「疑わしきは報告する」という意識を持つことができていなかった点は、製薬企業として問題があったと考えられる。

これは、非加熱製剤および加熱製剤に関する製剤使用例調査での過少報告に関しても同じことが言える。たとえば加熱製剤による肝炎発症の第 1 回調査結果報告 (1987 (S62) 年 11 月 5 日) では、11 例の症例を把握しておきながら、企業自らの判断で輸血併用例を除外し、3 例のみの報告としている。また 1988 (S63) 年下期から 1992 (H4) 年 12 月までに把握した 38 例の肝炎発症例も、当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でない」という考えを示した上で、厚生省への報告を避けている。安全性を最優先し、考えられうる最悪の規模の被害実態を報告することで、被害拡大の防止に努めようという意識が欠如していたことは明白である。

なお、過少報告の問題については、フィブリン糊による肝炎発症数を報告しないという姿勢も問題であったと考える。報告内容に含めなかった理由の一つとして、適応外使用であるフィブリン糊として多数使用されていることが問題と考えたことを挙げているが、自らの販売活動内容に一因がある適応外使用の実態を問題視して報告しないという意思決定は、製薬企業の姿勢として問題があったと言わざるをえない。

報告の要否を検討した際の評価基準が保存されていない点

収集した多数の症例について、国へ報告するかどうかを判断する評価基準が残されていないことが明らかになっている¹²⁰。報告後の説明責任等も考慮すれば、一貫した判断を下すための明確な評価基準や様式を定めておく必要性があったと考えられる。

¹²⁰ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5 に「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」

ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供

市販後に国内外から収集した危険性情報は、企業内部で適切な情報処理・管理を経た後、関係各所に迅速かつ正確に伝達されなければならない。

本節では、医療機関ならびに医療従事者への情報提供のあり方について検証を行う。

① 通常時

ア) 添付文書による情報提供

フィブリノゲン製剤ならびに第Ⅸ因子製剤の添付文書について、その内容の変遷を整理する。

フィブリノゲン製剤の添付文書の変遷

フィブリノゲン製剤（フィブリノーゲン-BBank）販売当初の添付文書のコピーを図表 4-55 に整理する。これを基にしつつ、以降の変遷を整理する。

図表 4-55 フィブリノーゲン-ミドリの製造承認申請段階における添付書類（案）

フィブリノーゲン-BBank

● ALBUMIN
● ALPHA₁ GLOBULIN
● ALPHA₂ GLOBULIN
● BETA GLOBULIN
● FIBRINOGEN (Fibrin Foam, Fibrin Film)
● GAMMA GLOBULIN

フィブリノーゲン-BBank は健康人血漿から分割し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本品は紫外線照射を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。

フィブリノーゲン-BBank は、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に早期胎盤剥離に伴って起る重症な出血を予防する。

人血液凝固機構に於けるフィブリノーゲンの役割

```

    Plasma factor + Platelet → Thromboplastin
    Thromboplastin + Calcium ions → Thrombin
    Prothrombin → Thrombin
    Thrombin + Fibrinogen → Fibrin
    
```

これらのすべての物質及び反応は血液凝固のために必要不可欠で且それらの中のどのひとつでも存在しないか、又減少するときは出血性疾患が起り、フィブリノーゲンの欠乏又は減少は凝血機構に重要な危機をもたらすものである。

成分及び分量又は本質

フィブリノーゲン-BBank は人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの（フィブリノーゲン）40%以上を含む非変性蛋白であつてその溶液を除菌濾過し紫外線照射を施した後小分けし、容器に入つたまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中容量 1 瓶、溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50 ml を添付。

- 1 -

1963.2.21

フィブリノーゲンの欠乏

急性フィブリノーゲン欠乏症が死亡の原因になることが近年認識をひろめつゝある。それらの死亡は血液凝固作用の激減によつて生じる。フィブリノーゲン欠乏症による死亡の或るものは急性胎盤早期剥離を伴う複雑化分娩の際に起る⁽¹⁾。急性フィブリノーゲン欠乏症は長期の子宮内胎児死亡、羊水血栓症、膈膜手術時強度手術侵襲及びその術後、碎切除に関連した手術及び動物実験では過度の組織破壊等の実例がすでに多く報告されている。この状態の原因には2つの可能性がある。

即ち

①胎盤や腫、又は他の止血性物質が循環血中に入ること⁽⁷⁾—そのため循環血漿中のフィブリノーゲンの拡散沈降を起させその遂血液を非凝固化する。

②フィブリン凝固の形成を阻止するフィブリノリジンの血漿中相当量の存在⁽⁸⁾⁽⁹⁾。極端なフィブリノーゲン値の低下は悪性貧血、骨髄性白血病、赤血球過多症、前立腺癌腫転移の結果としての一般的な骨髄腫及び他の骨髄病、壞血病、B₂欠乏症、広範囲の火傷・伝染病・悪性腫瘍、腸管の吸収機構等においてすでに認められている。それらの状態に於けるフィブリノーゲン欠乏原因は不明であるが先天性フィブリノーゲン欠乏症は全く稀である。胎盤早期剥離の5~10%においてフィブリノーゲン欠乏症が発生し、出血による急性死の危険が存在する(Reid, Weiner)。

フィブリノーゲン置換療法

最近までフィブリノーゲンの補充乃至置換を可能とした手段は血漿か全血の注射のみであつた。胎盤早期剥離に際してのフィブリノーゲンの激減については、大量の血液がしばしば血液の凝固力を還元せしめるため要求された。

1949年 Maloney, Egan 及び Gorman が胎盤早期剥離の治療に人血漿から得た Cohn の分画 I (フィブリノーゲンを含む) を使つて治療効果をあげたことを報告した⁽¹⁰⁾。

Weiner, Reid 及び Roby もこの分画⁽¹⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾ を使用した経験を續いて報告し Sawitsky と Plotkin⁽¹¹⁾ も精製フィブリノーゲンの使用経験を報告した。改訂された分画法に依るフィブリノーゲン .BBank は人血漿より分離されたもので特殊の救命的フィブリノーゲン治療を可能とする。

J. A. M. A. (Jan 2, 1954) の論説によれば後天性フィブリノーゲン欠乏症のあることが認められ、精製フィブリノーゲンの注入により妊娠時の制御不能の出血治療に対する合理的な治療に到達でき、これらの場合に於けるフィブリノーゲン値の早急な回復の価値が強調された。又多数の研究者がフィブリノーゲンの価値と凝固機構の復元についての大量輸血の価値を証明した。

Reid は胎盤早期剥離の激烈な場合には血液の凝固力復元か他の如何なる外科的手術の試みよりも優先すべきだと考えている。羊水血栓症症候群においては血液フィブリノーゲンの復元は以前無手段と考えられていた条件に対して治療手段を与えた。長期の胎児死亡については凝固機構の変化が現われたとき即刻入院治療が遅滞なく行われるよう血液についての反復的な検査が行われることが望ましい⁽¹²⁾。

ファイブリノーゲン BBank の臨床応用

1. ファイブリノーゲン欠乏症による胎盤早期剥離

ファイブリノーゲン欠乏症が検出され胎盤剥離が特に激烈な場合にファイブリノーゲンの置換療法を行う。

Weiner, Reid 及び Roby はこの凝固機構の欠陥がファイブリノーゲンの濃度と、プロトロンビンの活性度の減少及び循環ファイブリノリジンの存在によつて、胎盤早期剥離を一層悪化させるによるものであるとした。ファイブリノーゲン及び血液の置換療法は基本的に重要なことである。

しかし、分娩前に激烈な徴候を認めることは困難である。そのため早期剥離のすべての場合に血漿ファイブリノーゲン値を含む血液凝固能検査が行なわれることが提案されている。一般に血漿ファイブリノーゲンの値が 50mg % 以下の場合には危険であり、ファイブリノーゲン 治療が即刻行われるべきである。

2. 広範囲な外科的処置

胸膈外科、肺外科及び他の外科、外傷に関連したファイブリノーゲン欠乏症の治療では適応を普遍的に法則化することはできない。

しかし、それらの処置途上凝固の欠陥が現われたときは、その欠陥の本質を確かめる検査に必ず血漿ファイブリノーゲン値の測定を含めて行わねばならない。100mg % 以下のファイブリノーゲン値が見出された時にはファイブリノーゲンの注輸に重大な考慮を配らねばならない。

3. 先天性又は後天性慢性低ファイブリノーゲン症

これ等の稀な状態に於いては、ファイブリノーゲンは激しい出血性現象の予防効果の却るに必要な血漿ファイブリノーゲン値を示すものである。

用法及び用量

注射液蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3g 乃至 8g を用いるが、症状により受注者の血漿ファイブリノーゲン値が正常となるまで反復する。

1. ファイブリノーゲン BBank の常用量

急性線維素減少症に

産婦人科領域における余病と関連して、線維素減少症が起つた場合、通常推奨されるファイブリノーゲン BBank の常用量は 2～6g の静注である。

しかし、患者の状態によつては更に多量投与を必要とする場合もある。

ファイブリノーゲンを補充する場合は、常に hemostasis に関する臨床的な検討、すなわち血液凝固、線維素溶解及びファイブリノーゲン値に関する検査を行い検討されるべきである。

先天的フィブリノーゲン減少症及び後天的なフィブリノーゲン血症に
 このような凝固素障減少症的な状態の場合に投与するフィブリノーゲン-BBankの
 量は、患者の医学的な状態や、プラズマ・フィブリノーゲン値によって考慮されるべ
 きである。

2. フィブリノーゲン-BBankの使い方

注意：
 フィブリノーゲン-BBank
 は紫外線照射を施して
 あるが、この方法による
 滅菌は必ずしも全ウイル
 ススーワン原血漿中に同
 種血清肝炎ウイルスの
 接触汚染があつたとした
 らそのウイルスをも含
 む一の完全不活性化を信
 頼することが出来ない。



① 蒸留水を空温一値し37°C
 以下に保つておく。両頭針の
 片方より挿入部をはがし蒸
 留水 Ambot(瓶)に挿し込
 む。



② 両頭針の他の一方の保護
 紙をはがし蒸留水 Ambot
 (瓶)を逆さにしてその針を
 フィブリノーゲン-BBank
 瓶に挿し込む。瓶内の真空
 が蒸留水を引込む。



③ 溶液が完全にフィブリノー
 ゲン-BBank瓶に移り終つた
 時フィブリノーゲン-BBank
 瓶から両頭針とAmbot(瓶)を
 一緒にしてフィブリノーゲン
 -BBank 瓶内に真空を残すよ
 う注意しながらとりはずす。



④ 空気針を挿し込んで真
 空を放り完全に溶解する
 迄フィブリノーゲン-BBank
 瓶をゆるく振り回す。



⑤ 空気針を底部まで挿し込
 み更に注射セットの撻つき
 針を挿し込む。空気の通路
 を開き瓶を適当な高さに吊
 りさげる。先端受接器を患
 者の静脈への針に装着する。

保存ならびに有効期間

1. 貯蔵法 10°C以下
-2°C乃至10°Cの温度に保存する。
2. 有効期間 食出の日から3年間
製造の月から3年間
3. 溶解後速に使用しなければならない。

包 装

ファイブリノーゲン -BBank 1g入 (品番 243)
50ml 日局 注射用蒸留水 (溶解液) 添付
再溶液化用同頭針・通気針・特製注射セット付

参 考 文 献

1. Weiner, A. E.; Reid, D.E.; Roby, C.C. : Incoagulable Blood in Severe Premature Separation of the Placenta : A Method of Management, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
2. Reid, D.E.; Weiner, A.E.; Roby, C.C.; Diamond, L.K. : Maternal Afibrinogenemia Associated with Long-Standing Intrauterine Fetal Death, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
3. Reid, D. E.; Weiner, A.E.; Roby, C.C. : Intravascular Clotting and Afibrinogenemia, the Presumptive Lethal Factors in the Syndrome of Amniotic Fluid Embolism, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
4. Mathy, J.; et al. : Hémorragies Graves au cours d'Interventions Thoraciques por Incoagulabilité Sanguine due á la Fibrinolyse. Mem. de l'Acad. de Chir. 1950, 34 & 35:977.
5. Ratnoff, O. D. : Studies on a Proteolytic Enzyme in Human Plasma, J. Clin. Invest., May 1952.
6. Hidalgo, John; Fowell, A.H.; Ralls, R. J. : Effect of Tissue Damage on the Plasma Fibrinogen Level, Surg, Gyn. & Obs., Dec. 1952.
7. Page, E. W.; Fulton, L. D.; Glendening, M. D. : The Cause of the Blood Coagulation Defect Following Abruptio Placentae, Am. J. of Obs. & Gyn., May 1951.
8. Wintrobe, M. M. : Clin. Hematology, P., 782-783, Lea & Febiger, Philadelphia, 1951.
9. Weiner, A. E.; Reid, D.E.; Roby, C.C. : Coagulation Defects Associated with Premature Separation of the Normally Implanted Placenta, Am. J. of Obs. & Gyn., Aug. 1950.

10. Maloney, W.C.; Egan, W. J.; Gorman, A.J. : Acquired Afibrinogenemia in Pregnancy, N.E. Jour. of Med., Apr. 14, 1949.
11. Sawitsky, Arthur; Plotkin, David : From a paper presented at Am. Assn. of Blood Banks meeting, Chicago, Oct. 17-20, 1953.
12. From editorial : Acquired Afibrinogenemia in Pregnancy, J.A.M.A., Jan. 2, 1954.
13. Schneider, C.L. : Rapid Estimation of Plasma Fibrinogen Concentration and Its Use as a Guide to Therapy of Intravascular Defibrination, Am. J. of Obs. & Gyn., July 1952.



製造発売元

株式会社 日本ブラッド・バンク

本店 大阪市城東区洲生町3丁目1番地
 支店 東京・名古屋・神戸・京都・福岡・仙台
 出張所 札幌・長岡・高松
 営業所 東京新宿・東京神田・大阪道修町
 名古屋京町・小倉・金沢・新潟

(1963-2製)

主に医療現場への指示・警告に関連する箇所について、各時点でのどのような改訂が行われたかを以下の年表にまとめる。併せて、添付文書の改訂のきっかけとなった事象についても、主だったものを表中に整理する。

図表 4-56 旧ミドリ十字によるフィブリノーゲン製剤の添付文書の変遷¹²¹

添付文書作成時期	主な添付文書の変遷および関連事象の動向
1963(S38) 年 2 月	承認時における添付文書（フィブリノーゲン-BBank） 【2. フィブリノーゲン BBank の使い方】 「注意：フィブリノーゲン-BBank は紫外線照射を施してあるが、この方法による滅菌は必ずしも全ウイルス一万一原血漿中に同種血清肝炎ウイルスの接触汚染があったとしたらそのウイルスをも含む一完全不活性化を信頼することができない。」
1964(S39) 年 6 月	〔関連事象〕 フィブリノーゲン-BBank 製造承認
1965(S40) 年 2 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） ・名称の変更（フィブリノーゲン-BBank→フィブリノーゲン-ミドリ） ・「プラスマ・フィブリノーゲン値の測定法」を追記
1965(S40) 年 11 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） 【フィブリノーゲン注射による血清肝炎】 「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注し、フィブリノーゲン-ミドリにもβ-プロピオ・ラク톤の処理並びに紫外線照射により殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。」・・・① 「内外多数の文献により血清肝炎の予防にガンマ・グロブリンが有効であることが実証されている。初回に0.25～0.30ml/kg（成人でグロブリン-ミドリ約15ml）、1ヵ月後に同量再注射がほぼ完全な予防手段と認められている。」・・・②
1966(S41) 年 12 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） ・使い方の項で写真を図に変更 など
1968(S43) 年 6 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） 【フィブリノーゲン注射による血清肝炎】 ・1965年(昭和40年)11月の記載に続けて、以下の記載を追加。 「しかし Anderson によれば Cohn の低温エタノール分画法によって製造し、紫外線照射を施したものは肝炎発症率はきわめて小さく、また、罹患してもその症状は重篤でないことが報告されている。」・・・(a) 「フィブリノーゲン-ミドリでは 1966年(昭和41年)1月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967年終まで22ヶ月間に30,330瓶を供給したところ、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであった。」・・・(b) 「フィブリノーゲン-ミドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発生は経験されていない。」・・・(c)
1970(S45) 年 4 月 21 日	〔関連事象〕 第 167 号 各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬務局監視課長通知 副作用が少なく安全である旨の過大な強調、臨床報告例と称して承認内容以外の効能または効果を列挙すること、等を不適正な表示として例示し、添付文書の指導取締りを行うように通知。
1971(S46) 年 5 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） 【用法および用量】 1968年(昭和43年)6月まで『用法および用量』と書かれた項目において「先天的フィブリノーゲン減少症および後天的無フィブリノーゲン血症に」と書かれていた箇所を一部組みなおし。新たに『効能・効果』という項目を設け、その中に「低フィブリノーゲン血症の治療」という1行が記載されている。なお、『用法および用量』には引き続き「先天性または後天性低フィブリノーゲン症」記載。

¹²¹ 重要事項を太字で表記している。

添付文書作成時期	主な添付文書の変遷および関連事象の動向
1971(S46) 年 11 月	<p>添付文書改訂（フィブリノーゲン—ミドリ）</p> <p>【フィブリノーゲン注射による血清肝炎】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1968年(昭和43年)6月の記載(b)の追加部分を以下のように変更 「フィブリノーゲン—ミドリでは1966年1月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1970年末までに111,310瓶を供給しているが、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであった。」
1972(S47) 年 1 月	<p>添付文書改訂（フィブリノーゲン—ミドリ）</p> <p>【フィブリノーゲン注射による血清肝炎】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1965年(昭和40年)11月の記載①の部分を以下のように変更。 「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注しフィブリノーゲン—ミドリはウイルス性肝炎感染の危険を防止するため、供血者の血清についてオーストラリア抗原及び抗体を寒天ゲル内沈降反応を利用する交叉電気泳動法によって検し、オーストラリア抗原陽性のものを除外してある。更に、β-プロピオ・ラク톤の処理並びに紫外線照射による殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。」 ・また、1971（昭和46）年11月改訂部分を以下のように変更。 「フィブリノーゲン—ミドリでは1966年1月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1971年末までに145,990瓶を供給しているが、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであった。」
1973(S48) 年 1 月	<p>〔関連事象〕厚生省薬務局細菌製剤課がミドリ十字に対し添付文書の改訂を指導</p> <p>添付文書に副作用が少なく安全である旨を過大に強調するなど不適正な表示、不正確な表現が見られるとして、1970年（昭和45年）の通知に基づき指導。</p>
1974(S49) 年 5 月	<p>指導をうけて添付文書の全面改訂（フィブリノーゲン—ミドリ）</p> <p>【前文】</p> <p>「フィブリノーゲン—ミドリは生物学的製剤基準乾燥人フィブリノーゲンに基づき健康人血漿（供血者の血清についてオーストラリア抗原および抗体を寒天ゲル内沈降反応を利用する交叉電気泳動法によって検し、オーストラリア抗原陽性のものを除外してある。）から分画し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本剤は紫外線照射を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。フィブリノーゲン—ミドリは、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に胎盤早期剥離に伴って起こる重症な出血を防御する。」</p> <p>【使用上の注意1.】</p> <p>「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患することがある。」</p>
1974(S49) 年 11 月	<p>添付文書改訂（フィブリノーゲン—ミドリ）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・性状の追加：pH6.8±0.5（厚生省承認規格pH6.0～7.3）、0.9%生理食塩水に対する浸透圧比約1
1975(S50) 年 11 月	<p>添付文書全面改訂（フィブリノーゲン—ミドリ）</p> <p>【使用上の注意1.】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1974年（昭和49年）5月の【使用上の注意】欄に以下のように追記。 「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患することがある。アメリカにおいては本剤の使用により15～20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、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とを秤量すべきであるとされている。」
1976(S51) 年 3 月 3 日	<p>〔関連事象〕「フィブリノーゲン—ミドリ」の製造承認申請（昭和51年4月30日承認）</p> <p>生物学的製剤基準におけるフィブリノーゲン製剤の呼称が「人血漿フィブリノーゲン」から「乾燥人フィブリノーゲン」に変更されたことに伴い、「販売名」「用法及び用量」「効能または効果」欄の字句を「フィブリノーゲン」から「フィブリノーゲン」に変更するため。</p>
1977(S52) 年 9 月	<p>添付文書全面改訂（フィブリノーゲン—ミドリ）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・昭和51年3月29日の厚生省指示に従って記載様式を改訂 <p>【使用上の注意】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ [1. 一般的注意] 「血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。アメリカにおいては本剤の使用により、15～20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、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とを秤量すべきであるとされている。」
1980(S55) 年 11 月	<p>添付文書改訂（フィブリノーゲン—ミドリ）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・住所変更
1981(S56) 年 1 月	<p>添付文書改訂（フィブリノーゲン—ミドリ）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「副作用」の項に「悪寒、発熱」を追記 など

添付文書作成時期	主な添付文書の変遷および関連事象の動向
1982(S57)年9月	添付文書改訂（フィブリノゲンミドリ） ・「取扱い上の注意事項」「フィブリノゲンミドリの使い方」を改訂
1982(S57)年11月	添付文書改訂（フィブリノゲンミドリ） ・「フィブリノゲンミドリの使い方」②の図を変更 ・住所変更
1985(S60)年8月7日	〔関連事象〕 BPL 製剤の製造終了、紫外線照射処理と抗 HBs グロブリン添加処理の併用開始
1985(S60)年8月	添付文書全面改訂（フィブリノゲンミドリ） 【性状】 「本剤はウイルス不活化のため紫外線照射処理をしてあるが、そのためにたん白活性はそこなわれていない。」
1985(S60)年8月	添付文書改訂（フィブリノゲンミドリ） ・履歴の追記
1987(S62)年4月20日	〔関連事象〕 加熱製剤「フィブリノゲン HT-ミドリ」の製造承認申請 （4月30日承認）
1987(S62)年5月	「フィブリノゲン HT-ミドリ」添付文書作成 【前文】 「フィブリノゲン HT-ミドリは、HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対し 60℃、96 時間の加熱処理がなされている。本加熱処理によりマーカーとして用いた、各種病原ウイルスはいずれも検出限界以下になっている。」・・・① 「本剤は人血漿たん白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの（フィブリノゲン）を 50%以上含む非変性たん白であって、先天性低フィブリノゲン血症（機能異常症を含む）等、フィブリノゲン値が著しく低下している患者の是正に使用される。」・・・② 【使用上の注意】： ・〔（1）一般的注意〕 「肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与とし、十分な観察を行うこと。〔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〕」（注；〔 〕内は赤字で記載）・・・① 「本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症（機能異常症を含む）等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に投与すること。」・・・②
1987(S62)年6月	添付文書改訂（フィブリノゲン HT-ミドリ） 【前文】 ・1987（昭和 62）年 5 月の【前文】の①と②の文言の間に以下の文言を追加。 「しかし、他の加熱処理凝固因子製剤で非 A 非 B 肝炎の発症が報告されているので、本剤の使用に際しては後記『使用上の注意』に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである。」
1987(S62)年7月	添付文書改訂（フィブリノゲン HT-ミドリ） 【前文】 「しかし、加熱処理凝固因子製剤で非 A 非 B 肝炎の発症が報告されているので、本剤の使用に際しては後記『使用上の注意』に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである。」 など
1987(S62)年12月	添付文書改訂（フィブリノゲン HT-ミドリ） ・取扱い上の注意における規制区分の変更
1988(S63)年6月	添付文書改訂（フィブリノゲン HT-ミドリ） 【冒頭】 ・添付文書の冒頭に赤字かつ赤枠で下記内容を記載。 「非 A 非 B 型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」 【前文】 ・加えて、1987〔昭和 62〕年 6 月改訂の【前文】の箇所をさらに改訂。 「しかし、非 A 非 B 型肝炎については、いまだ原因ウイルスが同定されておらず、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである」

添付文書作成時期	主な添付文書の変遷および関連事象の動向
1991(H3) 年 1 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・添加物記載要領に基づく改訂 ・注射用蒸留水→注射用水に変更 など
1991(H3) 年 1 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・日本標準商品分類番号の変更 ・文献請求先の変更
1992(H4) 年 2 月	〔関連事象〕アルファ社にて抗 HCV 抗体スクリーニング開始
1992(H4) 年 8 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【使用上の注意】 「高齢者への投与：一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」
1993(H5) 年 10 月	添付文書新規作成 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【前文】 「本剤は、HBs 抗原・抗 HIV 抗体・抗 ATL 抗体陰性で、また、ALT (GPT) 値、抗 HCV 抗体をスクリーニングした健康な献血者のプール血漿より分離精製し、更に、病原性ウイルスからの感染を防ぐ目的で、製造工程において 60℃、96 時間の加熱処理を施した製剤である。」 「しかし、非 A 非 B 型肝炎については、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては、後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上、必要不可欠の患者に使用すべきである。」
1994(H6) 年 8 月 12 日	〔関連事象〕フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱+SD 処理) 製造承認取得
1994(H6) 年 10 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・一変承認 (ウイルス不活化法変更等) に伴う改訂
1995(H7) 年 8 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【前文】 「本剤は、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングした健康な献血者の血漿を原料として製造されている。本剤はウイルス不活化を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル (TNBP) / ポリソルベート 80 処理及び 60℃、72 時間の加熱処理を施しているが、ウイルス等の感染性を完全には否定できない。」
1996(H8) 年 11 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・「一般的注意」「慎重投与」「妊婦への投与」の項にヒトパルボウイルス B19 に関する注意喚起の記載を追記。
1998(H10) 年 3 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・再評価結果公示に伴う効能・効果、用法・用量の改訂 など
1998(H10) 年 4 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ヨシトミ) ・合併に伴う社名変更 (ミドリ十字→吉富製薬へ)
1999(H11) 年 10 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ヨシトミ) ・冒頭に血漿分画製剤のリスクとベネフィットを勘案して、必要最小限の使用にとどめる趣旨の文言を記載
2000(H12) 年 4 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン-ミドリ HT-Wf) ・社名変更に伴う改訂
2001(H13) 年 10 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン-ミドリ HT-Wf) ・重要な基本的注意の項に「HIV、HBV 及び HCV について核酸増幅検査を行っている」旨を追記。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 2 など

第Ⅷ因子製剤（コーナインならびにクリスマシン）の添付文書の変遷

コーナインの輸入申請時における「使用上の注意等の案」、ならびに販売当初のクリスマシンの添付文書のコピーを貼付する。これを基にしつつ、以降の変遷を整理する。

図表 4-57 コーナインの輸入申請時における「使用上の注意等の案」

使用上の注意等の案	
1.	血液凝固障害を伴う病型の肝疾患には禁忌である。
2.	50単位/ml以上の濃度に溶解して投与してはならない。
3.	過量投与を行わないこと。第Ⅷ因子は注入後の半減期が長い。くり返し投与すると一般に血中濃度は引続き増加する。特に第Ⅱ因子と第Ⅴ因子が増加する。患者の第Ⅱ因子、第Ⅴ因子および第Ⅷ因子を注意深く調べることなく使用すると、不必要に高い血中濃度を生じる。
4.	血清肝炎ウイルスによる汚染の程度はわかっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予期される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。
5.	本品の急速注入により、まれに、一過性の発熱、悪寒、頭痛、顔面紅潮のみられることがある。

出所) コーナイン承認申請に係る文書一式 1972 (S47) 年 4 月 (東京乙 B81)

図表 4-58 販売当初のクリスマシンの添付文書

日本標準商品分類	816343 (血漿分画製剤)
----------	-----------------

乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (品番 226)
血液凝固第IX因子含量 20倍/ml

血友病 B 治療剤

クリスマシン® Christmassin®

血友病 B は Biggs 氏 (1952) の観察した最初の患者の名前をとって Christmas 病ともいわれ、また本症の欠乏凝固因子である第IX因子が Plasma Thromboplastin Component と称されることから PTC 欠乏症とも呼ばれる。

血友病 B の病因は血漿中の凝固因子である第IX因子 (Plasma Thromboplastin Component, Christmas Factor) の欠乏によるものである。

血友病 B の出血に対する治療は第IX因子の補給が第一義でありクリスマシンの使用によって、ある期間持続的な止血効果が得られる。またそれによって、循環障害を伴う大量血漿注入を避けることができる。

本 質

クリスマシンは、HBs 抗原陰性 (HAI法) の新鮮プール血漿から調製された乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤で、第IX因子 (Christmas Factor) のほか第II因子 (Prothrombin), 第VII因子 (Proconvertin) および第X因子 (Stuart Factor) を含み、生物学的製剤基準が規定する規格に適合したものである。

組 成・性 状

クリスマシンは、白色の乾燥製剤であって、1 瓶中には血液凝固第IX因子を正常人血漿 1ml 中含量の400倍含み、また下記添加剤を含有する。

等張化剤	日本薬局方	塩化ナトリウム	150mg
安定剤	日本薬局方	クエン酸ナトリウム	100mg

溶剤として、日本薬局方 注射用蒸留水20ml (バイアル入り) が添付してある。

本剤を添付溶解液で溶解したとき、pH6.4~7.4で無色ないし淡黄色のほとんど透明な液剤となる。その0.9%生理食塩水に対する浸透圧比は約1である。

本剤は防腐剤を含有していない。

クリスマシンの蛋白含有量は極めて少量で、新鮮血漿の1/10相当分をわずかに50mlの液量で投与が可能であり、含有蛋白量はわずかに1g程度である。

- 1 -

本剤はトロンビンを含有せず、かつ、トロンボプラスチン様活性、抗補体作用ならびに降圧作用もなく、抗A凝集素および抗B凝集素の含有率は1:32またはそれ以下であるので臨床的に全く影響を与えない。

作 用

- (1) 欠乏因子を止血水準にまで高めるためには、血漿注入では非常に大量を要するので、その効果は制限される。一方過量注入による循環血液量の過多 (hypervolemia) 一脳浮腫、肺水腫、心臓障害などの危険が伴う。
クリスマシンは血漿に比べ約1/6の蛋白量となっており、このような危険はなく、しかも第IX因子量の上昇は注輸後15~30分でピークに達し、24時間以上持続し止血効果が得られる。
- (2) 抜歯、口腔内手術に際しては異常出血を防止し、健康人と同様の経過で手術の成功をみる。
- (3) 口腔内出血には著明な止血効果を認め、関節・筋肉出血では血腫、腫脹、疼痛の速やかな消失、軽快を認め、血尿は速やかに正常化する。
- (4) 部分トロンボプラスチン時間、全血凝固時間、カルシウム再加時間などは急速に正常化または正常値近くに補正され、多くは24時間以上持続する。

適 応 症

血液凝固第IX因子欠乏症

用 法・用 量

1 容器を添付溶剤(20ml)に溶解し、静脈内に注射する。

用量は通常1回1~3瓶とし、手術など必要に応じ適宜増減する。

溶解に際して

1. 添付の溶剤(20ml)を室温まで加温すると、すみやかに溶解するが、決して40°C以上に加温してはならない。
2. 過度のあわ立ちを防ぐために溶剤は静かに加え、粉末が溶解し終るまで、時々瓶をゆるく振り動かす。通常2分以内に溶解する。このとき瓶中の空気を流出させないようにする。

使用上の注意

1. 一般的注意

- (1) 血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
血友病患者で反復注射を受けるものではHBs抗体の生成と免疫の成立により

慢性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当高率にB型肝炎の罹患があるとの報告がある(Faria, R.⁽⁹⁾ et al. 1972)。

- (2) 間隔をおいた輸注によりアナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行うこと。
- (3) 頻回輸注した場合ときに患者の血清中に血液凝固因子に対するインヒビターが発生するおそれがあるので観察を十分に行うこと。

2. 副作用

- (1) 過敏症 ときに、発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等の症状があらわれることがある。
- (2) その他 ときに、悪寒、腰痛があらわれることがある。

3. 適用上の注意

- (1) 投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので慎重に投与すること。
- (2) 溶解時に沈殿の認められるものを投与してはならない。また一度溶解したものは1時間以内に使用すること。
- (3) 他の製剤と混注しないこと。

4. その他

- (1) 本剤はチメロナールその他の防腐剤を含有していないので溶解後は速やかに使用し、残液を保存して再使用してはならない。
- (2) アメリカで次の1例が報告されている。
9才の少年、真正赤血球増加症、肝機能不全による血液凝固障害を併発、第V因子19%、第VII因子+第X因子5.7%、第IX因子53%、第II因子48.3%、第VIII因子87%、凍結血漿、新鮮血漿の輸注はなんら症状を改善しなかった。人血液凝固第IX因子複合体2瓶(40ml)を5分以上かけて静注したところ、患者は両足の痠痺感を訴え全身に及び、ついで興奮状態となり、ジフェニルヒドラミン25mgを静注。突然意識不明、血圧測定不能。エピネフリンとヒドロコルチゾンを静注し、外部から数分間の心臓マッサージを試みた。その結果E.C.G.は洞性頻脈を示したが他に異常なく回復。他の19名の患者に計314瓶の人血液凝固第IX因子複合体を投与し、なんらの副作用を見なかった(Fdell, S., New Engl. J. Med., Sep 2, 1971)。この1例報告に徴し、Weinrebらは、つぎのように適用上の注意を与えている。
- (3) 予期しない副作用防止のため、人血液凝固第IX因子複合体投与前その試験的小量を静注し、異常がなければ全量を極めて緩徐に静注することが望ましい(Weinreb, et al.; New Engl. J. Med., 285 (20), 1151, 1971)。

取扱い上の注意事項

貯 法：凍結をさけ10°C以下に保存する。

有効期間：自家試験合格の日から1年間

包 装

クリスマシン・1瓶 (品番 226)

添付品・溶剤：日本薬局方 注射用蒸留水 20ml(バイアル入)

参 考 文 献

- 1) Biggs, R. et al.: Christmas disease. A condition previously mistaken for haemophilia, Brit. Med. J., 2, 1378-1382, 1952.
- 2) Biggs, R. and Macfarlane, R.G.: Treatment of haemophilia and other coagulation disorders, Philadelphia, Davis, 1966.
- 3) Faria, R., et al.: Hepatitis B associated with Konyne. New Engl. J. Med. 287: 358-359, 1972.
- 4) Tishkoff, G.: Prothrombin complex to treat Factor VIII inhibition. New Engl. J. Med., 292(14), 754-755, 1975.
- 5) 吉矢久人ら：第IX因子濃縮製剤の血友病Bに対する凝固補正効果, 新薬と臨床, 21, 799-804, 1972.
- 6) 大西英利, 枳山正徳ら：血友病B患者の出血管理における Chromatographic DEAE adsorbed prothrombin complexの使用経験, 三重医学, 15, (3), 181-191, 1971.
- 7) 吉岡慶一郎ら：血友病B患児に対する濃縮第IX因子製剤の効果, 小児科臨床, 24, (8), 2713-2714, 1971.
- 8) 下野 勉ら：第IX因子製剤を用いて行った血友病B患児の歯科的治療例について, 小児歯科学雑誌, 9, (2), 190-196, 1971.
- 9) 高橋正彦, 村田健二郎ら：第IX因子欠乏症の2症例, 小児科診療, 35, 297-302, 1972.
- 10) 川部汎康ら：血友病B患者に対する濃縮第IX因子製剤輸注効果について, 診療と新薬, 8, (12), 35-37, 1971.

製造発売元



株式会社

三 ド リ + 三

大阪市城東区中央1-1-47

(1977年7月作成)

— 4 —

出所) 血友病B治療剤クリスマシン Christmassin 1977 (S52) 年7月 (東京丙B47)

図表 4-59 旧ミドリ十字による第Ⅸ因子製剤の添付文書の変遷

添付文書作成時期	主な添付文書の変遷および関連事象の動向
1971(S46) 年 9 月	<p>コーナイン輸入承認時における使用上の注意等の案</p> <p>「4. 血清肝炎ウイルスによる汚染の程度はわかっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予期される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。」</p>
1972(S47) 年 3 月	<p>〔関連事象〕 輸入承認申請書の差替願いをミドリ十字が提出</p> <p>・上記「使用上の注意等の案」を削除し、「用法及び用量」の項目に「本剤の投与により、血清肝炎がおこることがある」と記載。</p>
1972(S47) 年 4 月	<p>添付文書作成（コーナイン）</p> <p>・コーナインの輸入承認に伴う添付文書作成。</p> <p>・添付文書の内容は、上記差替願いのとおり。</p>
1977(S52) 年 7 月	<p>添付文書作成（クリスマシン）</p> <p>・クリスマシンの製造承認に伴う添付文書作成。</p> <p>【1. 一般的注意】</p> <p>「血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。血友病患者で反復注射を受けるものでは HB s 抗体の生成と免疫の成立により顕性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当高率に B 型肝炎の罹患があるとの報告がある (Faria,R.(3) et al. 1972)」</p>
1982(S57) 年 10 月	<p>添付文書改訂（クリスマシン）</p> <p>・包装の項に追加。</p>
1984(S59) 年 11 月	<p>添付文書改訂（クリスマシン）</p> <p>【(1). 一般的注意】</p> <p>「血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。」</p>

出所) 各添付文書資料等より作成

第IX因子製剤（PPSB-ニチャク）の添付文書の変遷

販売当初のPPSB-ニチャクの添付文書のコピーを貼付する。これを基にしつつ、以降の変遷を整理する。

図表 4-60 販売当初のPPSB-ニチャクの添付文書

乾燥人血液凝固第IX因子複合体
ビービー エスピー
PPSB-ニチャク

PPSB-NICHIYAKU

● **本質及び成分**
 本剤は供血者選択においてオーストラリア抗原陰性で且肝機能検査として S-GOTで/40単位未満、S-GPTで35単位未満、(いずれも Reitman-Frankel 法による Karmen 単位)の人の血液から分離した血漿を原料とし、Soulier らの方法に弊社が開発した方法を加えて製造したものである。
 すなわち血漿を核酸カルシウムで吸着し、その溶出液を低温エタノール分画法 (Cohn分画法) に準じて処理し得られた画分を溶解し、ヘパリンを加えた後除菌をほどこし10ml/瓶分注して冷凍乾燥後真空封栓した製剤である。なお血清肝炎罹患のおそれを最少限に止めるため原料血漿の混合を3人分に止め、個々に処理する方法をとっている。
 この製剤は血液凝固因子として第IX(PTC)因子をはじめ第II因子及び第VII、第X因子複合体の凝血性グロブリンを含む蛋白であり、この製剤1びんあたりの純蛋白質量は280±100mgで、第IX因子の力価は添付溶解液 (日局)注射用蒸留水で溶解したとき、正常人血清1mlの200倍である。

● **適応症**
 血液凝固第IX因子欠乏症による出血を止血する目的に用いる。
 注：血液凝固第IX因子欠乏症には先天性欠乏症 (血友病B) と後天性欠乏症 (原発疾患により二次的に発生する欠乏症) がある。

● **用法及び用量**
 添付の溶解液 (日局)注射用蒸留水 10mlで溶解し、溶解後1時間以内に静脈内に注射する。用量は普通1回1-6びんを用いるが、患者の第IX因子量の減少の程度と年齢に応じて適宜増量する。

● **使用上の注意**
 1. 本剤の投与により、ときに血清肝炎があらわれることがある。血清肝炎の予防には、本剤の注射後ガンマグロブリンを体重 kg当り 25-30mgを筋肉内に注射し、更に1ヵ月後同量を筋肉に注射することがかなり効果的である。
 2. 本剤の投与により一過性の悪寒、発熱、頭痛、顔面紅潮等の症状があらわれることがある。
 3. 本剤は他の製剤と混合投与しないこと。

● **貯法及び有効期間**
 1. 10℃以下に保存すること。
 2. 有効期間は自家試験合格の日より1年である。

● **包装**
 P P S B - ニチャク 1瓶
 添付品 (日局) 注射用蒸留水10ml 1瓶

製 造 **日本製薬株式会社**
 東京都江東区社丹1丁目14番1号
 販 売 **武田薬品工業株式会社**
 大阪市東区道修町2丁目27番地

出所) 「PPSB-ニチャク」印刷物見本台紙 1972 (S47) 年 6月 1日 (東京丁B16)

図表 4-61 日本製薬による第Ⅸ因子製剤の添付文書の変遷

添付文書作成時期	主な添付文書の変遷および関連事象の動向
1972(S47) 年 6 月	<u>添付文書作成 (PPSB－ニチヤク)</u> 【使用上の注意】 「1. 本剤の投与により、ときに血清肝炎があらわれることがある。血清肝炎の予防には、本剤の注射後ガンマグロブリンを体重 kg 当り 25～30mg を筋肉内に注射し、更に 1 ヶ月後同量を筋肉に注射することがかなり効果的である。」
1977(S52) 年 10 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・組成・性状、使用上の注意、取扱い上の注意を改訂。
1979(S54) 年 3 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・貯法を改訂。
1981(S56) 年 12 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・有効期間など改訂。
1983(S58) 年 10 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・薬効・薬理など改訂。
1984(S59) 年 5 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・組成・用法・用量など改訂。

出所) 各添付文書資料等より作成

イ) 医薬情報担当者による情報提供

医療現場に情報を提供する主体として、添付文書以外に、医薬情報担当者の存在の大きさを認めることができる。本節では、当時の医薬情報担当者がどのような危険性情報を医療現場に提供していたかについて、検証する。なお、当時の医薬情報担当者の具体的な行動を把握することは困難であるため、ここでは医薬情報担当者が利用していた営業ツールに焦点を当てた検証を行うものとする。

医薬情報担当者が活用していた主な営業ツールは、(4) -1) で整理された通りである。ここでは、それぞれに記載されている危険性情報に着目し、整理を行う。

フィブリノゲン製剤のパンフレット

現存する 2 種類のパンフレットのうち、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン—ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) には、当時の添付文書と類似した「使用上の注意」が記載されている。

■使用上の注意

1. 一般的注意

血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
アメリカにおいては本剤の使用により、15~20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、使用の決定に際して患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益とを秤量すべきであるとされている。

2. 適用上の注意

- (1) 生物学的製剤基準「血液製剤総則 6 に規定する輸血用器具」、すなわちディスプレイザブル輸血セット及び輸液セット基準(昭和 45 年 8 月厚生省告示第 301 号)に適合するセット(ろ過器、点滴筒等を具備し、各種試験に適合して密封包装されており、1 回のみ使用される)を用いること。
- (2) 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、心悸亢進または血管内凝固による栓塞を起こすおそれがあるのでゆっくり注入すること。
- (3) 溶解時に沈殿の認められるものを投与してはならない。また一度溶解したものは 1 時間以内に使用すること。
本剤はチメロサルその他の防腐剤を含有していないので溶解後は速やかに使用し、残液を保存して再使用してはならない。
- (4) 他の製剤と混注しないこと。
- (5) 電解質補液の輸注等により脱水等の体液異常を改善した後に点滴静注することが望ましい。

ただし、1982 (S57) 年 11 月改訂版の添付文書に書かれている「2.副作用 悪寒、発熱があらわれることがある。」の文章は、同パンフレットの中には記載されていない。

また、同パンフレットの「特長」という項目内には、同製剤の安全性に関して、3 つの特長が記載されている。すなわち「1. 少量の注輸で十分な止血効果が得られる」「2. 短時間でフィブリノゲン量を是正する」「3. HBs 抗原、発熱性物質の排除」である。

この内、(4) -1) でも述べたが、3 番の HBs 抗原・発熱性物質の排除について説明している文章

において、虚偽記載が認められている。具体的には、「また本剤は紫外線照射処理を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮しかつこの処理を行ってもフィブリノゲンミドリの蛋白活性はそこなわれない。」という記載の下線部がそれに該当する。

また、同箇所前半部の「本剤は紫外線照射処理を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない」に関して、当時の科学的知見でそれを言うことができたか、2001（H13）年4月4日付けで厚生労働省から報告命令が出ている。これに対し、2001（H13）年4月19日付で、ウェルファイド社は「当時学術部で印刷物作成を担当していた1名（現職）に確認したところ、『紫外線照射を施してあるから無菌で発熱性物質を含まない、との意味の記載ではなく、紫外線照射処理を施している上に、（無菌試験や発熱試験に適合している）無菌で発熱性物質を含まない、との並記の意味で記載したと記憶している』とのことであった。」と回答している。

一方、もう1つのパンフレットである「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲンHTミドリ」（1987（S62）年6月版）では、「フィブリノゲンHTミドリ インフォメーション」という項目で、添付文書とほぼ同内容の情報提供が為されている。具体的には、組成・性状、効能・効果、用法・用量、使用上の注意、取扱い上の注意などが記載されている。このうち、使用上の注意などに書かれている文章は、1987（S62）年5月作成の添付文書と同じ内容である。

また、同パンフレットの表紙には、以下の3項目が箇条書きで表記されている。

- ・ 60℃、96 時間加熱により製剤中に迷入しているかも知れない病原ウイルスによる感染の危険性を低減化しました。
- ・ HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体陰性の健康人より得られた血漿から調製しています。
- ・ 加熱処理によるたん白変性は認められていません。

フィブリン糊研究会向け小冊子

(4) -1) でも説明しているように、ミドリ十字では、フィブリン糊の調製法や使用法について記載した2種類の小冊子を作成している。1つは「フィブリノゲンミドリ、トロンビンミドリをもってする組織・臓器接着法」（1981（S56）年9月版）であり、もう1つは「手術用接着剤としてのフィブリノゲンミドリ、トロンビンミドリの応用」（1982（S57）年版）である。

これらの資料はフィブリン糊の調製法や使用法を伝えるための資料であり、危険性情報については、基本的に当時のフィブリノゲンミドリの添付文書に記載されている内容と同じか、それよりも簡単に記載された内容のものとなっている。たとえば、使用上の注意の中に、フィブリノゲンミドリ（1981（S56）年1月改訂版）で記載されている「一般的注意」の項目は書かれていないし、また副作用については、「肝臓：ウイルス性肝炎があらわれることがある」とだけ記載されている。

拡売ニュース

拡売ニュースの原本を確認することはできていない。なお、フィブリン網について記載されている当該拡売ニュースを持っている職員は、(4) -1) でも記載した通り把握されていない。

ウ) 医療機関に対する通常時の情報提供に関する考察

添付文書内で安全性に関する情報が過度に強調されていた点

1970 (S45) 年の「医療用医薬品の添付文書記載要領行政指導—記載上の留意事項」(厚生省薬務局監視課長通知)によれば、添付文書において、副作用が少なく安全である旨を過大に強調することは不適正であるとされている。しかし、当該フィブリノゲン製剤においては、販売当初の段階から、添付文書の中に過度に安全性が強調されている表現を認めることができる。

たとえば、1968 (S43) 年 6 月改訂分から 1972 (S47) 年 1 月改訂分までの添付文書には、肝炎発症に関する市販後調査の結果が記載されている。これは、1966 年 (S41) 年 1 月以降に各バイアルの包装にアンケートハガキを同封し、自主的に投函されたものを市販後調査として集計したものである。1968 (S43) 年 6 月改訂版の添付文書には「各包装ごとにアンケート回収はがきを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967 年 10 月まで 22 ヶ月間に 30,330 瓶を供給したところ、僅かに 2 例の黄疸(肝炎)発生の報告を受けただけであった。フィブリノーゲン-ミドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発症は経験されていない。」と記されており、1972 (S47) 年 1 月版では「1971 年末までに 145,990 瓶を供給しているが、僅かに 2 例の黄疸(肝炎)発生の告知をうけただけであった」と報告が当初の 2 例だけで、いかにも安全性がますます高まっているがごときの記載になっている。アンケートハガキが使用医師に必ずしも届いているはずはなく、自発報告による市販後調査の結果が肝炎発症の実態を捕捉できているとは考えにくい上、添付文書の改訂につれて、母数となる供給瓶数が増加していく点を鑑みれば、当該フィブリノゲン製剤の安全性が不当に強調されていたと言わざるを得ない。また血清肝炎の予防に関して、同年の添付文書にはグロブリン-ミドリを初回 25-30mg/kg、1 ヶ月後に同量再注射がほぼ完全な予防手段とみとめられていると記載されている。

また、フィブリノゲン HT-ミドリ(加熱製剤)の添付文書では、「本加熱処理によりマーカーとして用いた、各種病原ウイルスはいずれも検出限界以下になっている。」という記載がなされている。仮に、当時の加熱処理では不活化効果が低いという認識がなかったとしても、フィブリノゲン-ミドリ(非加熱製剤)によって集団肝炎感染が発生した直後であったという状況を鑑みれば、過熱処理による当該フィブリノゲン製剤の安全性を過度に強調する結果となり、添付文書の表現として不適切であったと言える。

ほかにも、販売当初から用いられてきた「健康人血漿」という表現等、安全性に関する情報が過度に強調されている表現がある。

発売当初から肝炎発症の危険性は十分に予測されていたにも関わらず、安全性を強調し、感染情報を主体的に収集しようと努力すらしないうで、医薬品の危険性に関する情報を適切に医療現場へ提供できなかつた点は、重要であると言わざるを得ない。

危険性に関する添付文書の情報が十分でない点

当該医薬品は血液製剤であり、大量のプール血漿を用いる製造工程を経ている点などを鑑みれば、ウイルス混入の危険性は否定できるものではない。したがって、その製造工程、特に用いた原材料やウイルス不活化処理に関する記述を記載することは、当該医薬品の安全性ならびに危険性を医療現場へ伝える上で、必要不可欠なものであると考えられる。

しかし、当該医薬品の添付文書の中にはそれらの記載が不十分であった。

使用上の注意に「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患する事がある。アメリカにおいて本剤

の使用により、15~20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、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とを秤量すべきであるとされている」と極めて客観的に記されている。

この記載は、米国 FDA がフィブリノゲン製剤の承認取り消しをした 1977 (昭和 52) 年以降も、1985 年版でも同様な記載になっている。1) - v) で掲載した Ness&Perkins. “Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement” (*JAMA* 1979; vol241, No.16; 1690-1) では「肝炎感染の頻度は明らかではないが、少なくとも 25%はあるだろう。他の血液凝固製剤と同等に 75%に及ぶ可能性がある。」と記載されている。

たとえば、原料血漿を国内献血由来のものに切り替えた 1993 (H5) 年 10 月以前の添付文書では、原料血漿が売血由来であることや、どこから調達してきたものか等について、明確な記述がなされていない。また、危険性の大きさに直接影響すると考えられるプール血漿の大きさなどに関する情報も記述がされていない。

添付文書内で適応限定に関する情報提供が十分できていない点

また、製薬企業は、当該医薬品の危険性を鑑みれば、適応外使用を可能な限り阻止し、肝炎発生の被害拡大を防ぐ必要もあった。しかし当該医薬品の添付文書においては、適応外使用に関する記述も、必ずしも十分であったとは言えないという指摘も一部に存在する。

たとえば、1985 (S60) 年 8 月以前の添付文書では、使用上の注意における一般的注意の中に、投与すべき患者の症状が書かれていない。患者の具体的な症状については、1987 (S62) 年 5 月に改訂された添付文書から、「本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症 (機能異常症を含む) 等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に投与すること」と書かれるようになっている。

実際に適応外使用が広く行われ、感染が拡大した実態等を鑑みれば、企業として添付文書による十分な情報提供ができていなかった可能性がある。

ただし、適応範囲の表記方法を工夫しても、医師の裁量が守られている範囲もあり、かつ、患者にとっての最善を考える医師に対し、適応の範囲を強制するのは困難である場合もある。当時は *EBM* (*Evidence Based Medicine*, 根拠に基づく医療) の概念が乏しく、医師の裁量が現在より広く活用されていたため、現在では、再評価等により誤った治療と判断されているものでも、当時の医師の裁量で行われていたものは他にも多く存在する。医薬品の危険性情報の伝達は、緊急安全性情報 (ドクターレター) による周知をはじめとして、改善はなされてきてはいるものの、現場の医師への徹底を図るにはさらに工夫が必要となり、医薬品の危険性に関する情報をいかに正確に伝えるかが重要になる。

医薬情報担当者が不適切な営業ツールを用いていた点

医薬情報担当者が医療機関に持参していたパンフレットは、「副作用」の項目がかかれていないなど、危険性情報を提供する資料としては不十分なものであった。

特に「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) については、虚偽記載箇所に加え、紫外線照射の効果を過大に評価させるような表現も見られるなど、適切な情報提供がなされていなかったとすることができる。

また、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン HT-ミドリ」(1987 (S62) 年 6 月版) について

も、非加熱製剤による集団肝炎発生が疑われていた直後に、加熱処理の効果を過度に強調しているかのような表現が見られる点がある。たとえば表紙に記載されている「60℃、96 時間加熱により製剤中に迷入しているかも知れない病原ウイルスによる感染の危険性を低減化しました」という表現などは、加熱処理による非A非B型肝炎ウイルスの不活化について確実な知見が存在しなかった中で、集団肝炎感染が発生した直後のものとしては不適切であったと考えられる。

フィブリン糊の小冊子についても、(4) -1) で考察した通り承認外事項が記載されたものであり、営業用ツールとして用いられていた可能性がある時点で問題であると言える。

一方で、パンフレットの利用目的について、当時の学術部で印刷物作成を担当していた職員が「当時の医療機関に対する情報提供活動は、もっぱら本剤の添付文書が使用されていたと記憶している。いくつかの支店よりパンフレット作成要望があり、それが発端になって作成に取りかかったと記憶している。販売促進を意図したというよりは、むしろ単にツールを整備する意味合いの方が強いものであった」と回答している¹²²。この回答からも明らかな通り、医療現場への危険性情報の提供については、パンフレット等よりも添付文書に注目した議論を行う方が、より重要であると考えられる。

とは言え、既に述べたように、パンフレット等においても適切な危険性情報の提供ができていなかったのは事実である。添付文書に関する考察と合わせて考えれば、医療現場への危険性情報の提供が適切になされていたとは言いがたい。

¹²² H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16

② 集団肝炎感染発生時

集団肝炎感染発生時に調査等で把握した被害実態を、医療機関にどのように伝えていたかについて、情報提供手法の種類に沿って、その実態を整理する。

ア) 集団肝炎感染発生時の医療機関への危険性情報等の提供実態

添付文書による情報提供

把握した被害実態の添付文書による情報提供は、(4) -2) - i) で整理したとおりである。

たとえば、1987 (S62) 年4月にフィブリノゲン-ミドリを回収した後の1987 (S62) 年5月作成の加熱剤の添付文書では、(1) 一般的注意の欄に、「肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与とし、十分な観察を行うこと。[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]」(注；[]内は赤字で記載) という記載が為されている。

また、緊急安全性情報が出された1988 (S62) 年6月作成の加熱剤の添付文書では、冒頭に枠囲みで「非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」という記載が加えられている。

医薬情報担当者による情報提供

1987 (S62) 年4月に、医療機関向け、ならびに代理店向けに、フィブリノゲン-ミドリの回収に関するお願いをそれぞれ作成・配布している。同文書には「このたび青森県にて本剤を使用した患者に急性肝炎が発症したとの報告がありました」との記載が為されている¹²³。また、医療機関向けの文書には「なお人道上の立場から、緊急時の出血に対しては、加熱処理剤フィブリノゲン HT の治験品をご提供致しますので、ご要望の節は弊社学術課員までお申し付け下さい」とも記載されている¹²⁴。なお、治験品の提供は全てミドリ十字が直接行い代理店は一切介さない、との方針が示されている¹²⁵。

フィブリノゲン-ミドリの回収後に、医薬情報担当者が医療機関へと持参したフィブリノゲン HT -ミドリのパンフレットについては、(4) -1) ならびに (4) -3) - ii) - ①で説明している通りである。その表紙には、「60℃、96時間加熱により製剤中に迷入しているかも知れない病原ウイルスによる感染の危険性を低減化しました。」という記載が為されていた。

なお、1987 (S62) 年の10月¹²⁶および12月に、ミドリ十字の松本支店から『フィブリノゲン HT 肝炎発症の件』という報告が2度為されている。同報告には、フィブリノゲン HT-ミドリを利用した2病院において肝炎が発生したことが記されている。以下、2病院をE医院およびF医院とし、その動向を整理する。

¹²³ フィブリノゲン-ミドリ販売中止ならびに回収についてのお願い 1987 (S62) 年4月 (東京丙B53)

¹²⁴ フィブリノゲン-ミドリ販売中止ならびに回収についてのお願い 1987 (S62) 年4月 (東京丙B52)

¹²⁵ H14.8.29 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』添付資料77

¹²⁶ 報告内容は1987 (S62) 年10月時点の内容だが、同年10月31日の打合せについて記載されていることから、本社への報告自体は11月以降に行われたものと推察される。

図表 4-62 1987 (S62) 年の松本支店からの報告に関する動向整理

1987 (S62) 年 9 月、E 医院において産婦人科の患者 3 名にフィブリノゲン HT—ミドリを投与したところ、投与した 3 名全員の肝炎発症が確認された。3 名とも非 A 非 B 型肝炎の肝炎症状を示しており、うち 2 名は血液及び他の血液製剤の使用がなかった。

連絡を受けた医薬情報担当者が、同年 10 月 21 日に E 医院を訪問し医師と面談した。医師からは「病院の不祥事のようなことですので他には言わないで下さい。他の病院でもこのような例があるのか教えてほしい」とのコメントを得た。なお、この訪問について本報告書作成者は「当社に対する叱責はありませんでした」との評価を記載している。

しかし、E 医院の内科の医師より「肝炎発生の件を問題にしている」との報告を受けたため、同年 10 月 31 日に再度 E 医院を訪問している。この訪問で面談した上記内科医より「今回の 3 例の肝炎の発症の原因はフィブリノゲン—HT が強く疑われる。メーカーとして本剤の PR には慎重を期してもらいたい。」とのコメントを得る。この訪問については「特に当社に対しての叱責はありませんでしたが、要望として今回のような例で患者の予後がどうなるのか、全国ほかでの症例を教えてほしい、とのことでありました」という記載が報告書内に残されている。

一方、同年 10 月下旬に F 医院にてフィブリノゲン HT を投与された患者が、肝機能障害で経過観察ののち、同年 12 月 17 日に非 A 非 B 型肝炎の疑いで入院している。この事実を知った E 医院の内科医から、「前回 E 医院で 3 例の肝炎があったとき、他の病医院に対し肝炎発症のこと知らせるよう示唆したにもかかわらず、F 医院のところでもかさねて発症した。これはメーカーの過失である。このままなんの対応もとらなければ今後本件が問題となった場合厚生省でもマスコミでもことの経過をオープンにする」という叱責および要望が医薬情報担当者に寄せられている。また、同日に訪れた F 医院からも「なぜ E 医院での例をしらせなかったのか」という叱責を受けている。

これを受け、再度フィブリノゲン HT の納入先・使用先に対し使用上の注意を徹底するため、支店内の対応として、支店長と学術課長が管内の得意先を直接訪問している。またこれ以外の新たな緊急なる病・医院の発注に対して、卸よりの納品時に「使用上の注意」の yellow カードを添付するようになっている。

出所) H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-4

謹告で始まる文書（1988（S62）年2月）

加熱製剤による肝炎感染の実態が報告され始めた1988（S63）年2月に、「謹告」で始まる文書が各医療機関に配布されている。

図表 4-63 謹告で始まる文書（1988（S63）年2月）

資料1-(3)-4

謹告

®フィブリノゲンHT-ミドリ 使用に際してのお願い

フィブリノゲンHT-ミドリには肝炎発症の可能性があります。

フィブリノゲンHT-ミドリはHBs抗原陰性、抗HIV抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対して60℃、96時間の加熱処理が施されています。しかし、非A非B肝炎に関しましては、未だ原因ウイルスが同定されておらずその不活化効果も十分確認することができないために、フィブリノゲンHT-ミドリには非A非B肝炎の発症する可能性があります。

従いまして、フィブリノゲンHT-ミドリご使用に際しましては添付文書「使用上の注意」に明記されている如く、その使用が治療上必要不可欠であることを、患者の肝炎発症のリスクと本剤による治療上の必要性において十二分にご考慮の上、ご使用の可否をご決定いただきたくお願い致します。

また、ご使用の可能性のある患者には事前にフィブリノゲンHT-ミドリ投与による肝炎発症のリスクを説明していただくようお願い致します。

なお、フィブリノゲンHT-ミドリの承認された効能・効果は、「低フィブリノゲン血症の治療」であり、先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲン値が著しく低下している場合に、その是正を目的として必要最少限の投与とし、投与後は十分な経過観察をお願い致します。

1988年2月
株式会社 **ミドリ十字**

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(3)-4

緊急安全性情報（1988（S63）年6月）

1988（S63）年2月に「謹告」で始まる文書が各医療機関に配布されたが、その後も非A非B型肝炎の発症が報告されたため、当局との協議の結果、緊急安全性情報が出された¹²⁷。謹告「フィブリノゲンHT-ミドリに関するお知らせとお願い」とともに、対象全医療機関に配布した。1988（S63）年6月6日～10日の間に、フィブリノゲンHT-ミドリの全納入施設に当たる2,428施設に配布・伝達が実施されている。なお、当該業務遂行には、営業本部が実施責任部門としてあたっている。

図表 4-64 緊急安全性情報（1988（S63）年6月）

The image shows a Japanese emergency safety information leaflet. At the top right, it is labeled '資料1-(3)-5' and dated '昭和63年6月'. The main title is '緊急安全性情報' (Emergency Safety Information). The subject is 'フィブリノゲンHT-ミドリによると思われる非A非B型肝炎の発症について' (Regarding the occurrence of non-A, non-B hepatitis thought to be caused by Fibrinogen HT-Midori). The manufacturer is '株式会社 三ドリ十字' (San-dori Jūji Co., Ltd.). The text begins with a notice of improvement in safety and a commitment to high standards. It then states that while the product is safe, a non-A, non-B hepatitis outbreak was reported, leading to a review of safety. Two key points are highlighted in boxes: 1. The outbreak was linked to the product, and while the risk is low, medical institutions should monitor patients. 2. The product should only be used in patients with normal fibrinogen levels.

資料1-(3)-5
昭和63年6月

緊急安全性情報

フィブリノゲンHT-ミドリによると思われる
非A非B型肝炎の発症について

株式会社 **三ドリ十字**

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。
弊社製品につきましては、平素より格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

フィブリノゲンHT-ミドリは60℃、96時間の乾燥加熱処理を行い、病原性ウイルスの不活化を図ってきましたが、本剤の投与によると思われる非A非B型肝炎の発症が報告されておりますことから、今回さらに安全性確保のため、以下の2点についてなお一層のご高配をいただきたく重ねてお願い申し上げます。

敬 具

1. フィブリノゲンHT-ミドリの投与によると思われる非A非B型肝炎の発症について
本剤は非A非B型肝炎の発症の危険性があるため、医療機関のご協力を得て本剤使用後の肝炎発現について追跡調査を継続して行っていました。その結果、846症例(407施設)の報告のうち、本剤の投与によると思われるか、又は可能性を否定出来ない非A非B型肝炎14症例の発現が報告されました。従いまして、添付文書の冒頭に次のように追記する改訂を行いましたので、十分ご留意下さいますようお願いいたします。

非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用にあたっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最少量とし、十分な観察を行うこと。

2. 適応対象の確認について
先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲンが著しく低下している場合に限って使用すること。

¹²⁷ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

特許第4009499号

本剤の承認された効能・効果は「低フィブリノゲン血症の治療」であり、先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲンが著しく低下している場合にのみその是正を目的として投与される薬剤であります。本剤の使用決定に際しては添付文書の記載にご留意いただき、患者治療上本剤の使用が有益か否かを十分考慮の上、やむを得ぬ場合にのみ予め患者側によく説明し、必要最少用量をご使用いただくようお願いいたします。なお本剤を使用した場合には投与後、十分な経過観察を行い、肝機能等に異常が現われた場合は、すみやかに適当な処置を取るようにお願いいたします。

フィブリノゲンHT-1Fの効能・効果

低フィブリノゲン血症の治療

なお今後は非A非B型肝炎の発現状況調査を本剤使用症例全例について実施したいと存じますので、弊社担当者の調査訪問の折には何卒、ご協力賜りますようお願い申し上げます。また、肝機能異常等が現われた場合には弊社または弊社支店までご一報賜りますようお願い申し上げます。

弊社連絡先 株式会社 **三ドリ十字** 医薬情報部

〒541 大阪市中央区今橋1丁目3番3号

電話 (06) 2 2 7 - 4 8 3 5

イ) 対象医薬品の回収作業

医療機関に製剤の危険性を伝える手段として、対象医薬品の回収作業がある。

ミドリ十字が行った回収作業について、1987（S62）年4月のフィブリノゲン－ミドリの回収、ならびに1988（S63）年のフィブリノゲン HT－ミドリの回収の実態を整理する。

図表 4-65 フィブリノゲン－ミドリの回収

回収等を実施するに至った背景

青森県で本剤を使用した患者に非A非B型肝炎と考えられる急性肝炎が多発したことを契機として、当局との協議の上、肝炎の実態調査を実施すると共に、販売中止・回収することとした。

回収等の対象医療機関

過去3年間のフィブリノゲン－ミドリ全納入先を対象としている。理由は、当該医薬品の有効期限が3年間であったためである。

実施方法

全対象病医院の薬剤部又は医師に「案内状：フィブリノゲン－ミドリ販売中止ならびに回収についてのお願い」を持参して説明すると共に、院内在庫品の回収への協力を依頼した。

また、全取引代理店に対して「謹告：フィブリノゲン－ミドリの販売中止及び回収のお願い」を持参して説明し、ミドリ十字物流センターへの返送を依頼した。

その上で、厚生省の了解のもと、人道上の立場から緊急時の出血に対して必要とされる施設へは加熱製剤の治験品を提供した。

回収等に係る社内体制

営業本部が実施責任部門として業務遂行に当たっている。まず、1987（S62）年4月9日に、各支店に対して準備体制の整備等を指示すると共に、当日をもって当該医薬品の出荷を停止した。その後、支店長会議を開催して当該業務遂行方法の徹底を図り、同年4月20日から回収等の措置を開始している。なお、5月の連休を控え、病医院における緊急出血患者に対応するため、各支店に休日緊急配送体制整備を指示し、各地域に緊急連絡者を指名した上で、代理店にも事前連絡を行っている。

回収対象本数、回収率等

回収対象本数、回収された本数、回収率・交換率については記録が現存しないために、いずれも不明である。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

図表 4-66 フィブリノゲン HT-ミドリの返品依頼措置

返品依頼を実施するに至った背景

フィブリノゲン HT-ミドリについて実施していた使用症例の追跡調査の結果、非A非B型肝炎の発症が報告された。このためミドリ十字は、1988（S63）年2月に当該医薬品の使用について各医療機関に「謹告：フィブリノゲン HT-ミドリ使用に際してのお願い」を配布し、肝炎発症の危険性を注意喚起すると同時に、事前に患者に肝炎発症リスクを説明するよう依頼している。しかしその後も非A非B型肝炎の発症が報告されたため、厚生省との協議の結果、緊急安全性情報の配布と共に、適正使用を促すことを目的として、医療機関に返品を依頼することとした。

返品依頼の対象医療機関

フィブリノゲン HT-ミドリの全納入施設である 2,428 施設を対象とした。

実施方法

1988（S63）年6月6日、緊急安全性情報と、謹告「フィブリノゲン HT-ミドリに関するお知らせとお願い」を対象全医療機関に配布した。併せて、医療機関の在庫を確認し、特に中小病院ならびに開業医（なかでも産婦人科病医院）の在庫品については、可能な限り返品を依頼した。返品不能の場合は、その理由の報告を求めている。

さらに万全を期すため、未返品の医療機関在庫及び代理店在庫品に対して肝炎発生に伴い改訂した添付文書を製品個装ケースに貼付した。

返品依頼に係る社内体制

営業本部が実施責任部門として業務遂行に当たった。1988（S63）年6月1日に各支店に対し趣旨および準備体制の整備等を説明・指示し、同年6月6日に返品依頼措置を開始した。同年7月7日には「フィブリノゲン HT の緊急安全性情報配布及び製品の在庫縮小状況についての報告書」を厚生省薬務局安全課長、監視指導課長、生物製剤課長宛に提出し、緊急安全性情報の配布や返品依頼措置の結果を報告した。

確認された医療機関在庫本数と返却された本数

確認された医療機関在庫本数は 6,199 本である。このうち 2,557 本が返品されており、返品率は 41.2%であった。なお、返品に応じられないとする医療機関の主な理由は「緊急時に必要」「先天性低フィブリノゲン血症の患者がいる」「医局、薬審の結論待ち」「病院内での手続き上、直ちに返品に応じることができない」などであった。またこれら返品に応じなかった医療機関が、その後に返品に応じたかどうかは記録に残っておらず、不明である。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7-8

ウ) 医療機関への情報提供に関する考察

以上の事実整理の下、医療機関への情報提供に関する問題点について考察する。

添付文書による危険性情報の提供が弱かった点

(4) -2) - i) でも考察したとおり、添付文書による肝炎発生状況およびその危険性の伝達は十分でなかったと考えられる。特にフィブリノゲンミドリ（非加熱製剤）を回収した直後のフィブリノゲン 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」と記載されているものの、製薬企業が集団肝炎感染の発生を把握していることを鑑みれば、その記載内容は肝炎感染の危険性を伝えるに際して具体性に乏しい表現であると言わざるを得ず、医療現場へ危険性を警告するには不十分なものであったとすることができる。

加熱製剤のパフレットによって安全性を過度に強調している点

フィブリノゲン HT-ミドリのパンフレットについては、(4) -1) ならびに (4) -3) - ii) で考察したとおり、加熱製剤の安全性を過度に強調していると思われる表現が認められる。表紙に記載された「60℃、96 時間加熱により製剤中に迷入しているかも知れない病原ウイルスによる感染の危険性を低減化しました。」という表現は、知見が確立していない中とは言え、非加熱製剤による肝炎発生が問題になっている中では控えるべき表現であり、問題だったと言える。

他機関での発症例に関する情報伝達できていない点

1987 (S62) 年 10 月～12 月の松本支店からの報告書によると、E 医院での発症例について他の医療機関に知らせよう求められていたにもかかわらず、それを行わないまま F 医院での肝炎発症が確認され、両医院の医師から叱責を受けていることが確認できる。

肝炎調査の過程で収集された発症例を、迅速に周辺医療機関で共有することができなかった点は問題であると言える。特に F 医院での投与は 1987 (S62) 年 10 月下旬のことであり、ミドリ十字から加熱製剤に関する初めての肝炎調査結果が報告される同年 11 月 5 日よりも前であったことを鑑みれば、医療機関間での迅速な情報共有によって投与を防げた（少なくとも十分に患者の便益と危険性を比較考量した上での投与につながられた）可能性は高い。

緊急安全性情報の配布までに時間がかかっている点

加熱製剤に関する肝炎調査の結果、1987 (S62) 年 11 月 5 日にはミドリ十字が 11 例の肝炎発生例を把握していたことは事実である。しかし、その後も肝炎発生例が収集されていたにもかかわらず、1988 (S63) 年 2 月に出されたものは「謹告：フィブリノゲン HT-ミドリ使用に際してのお願い」であり、回収を促すものではなかった。その 4 ヶ月後に緊急安全性情報が出されていることを考慮すれば、2 月から 6 月までのリードタイムは不要であったと考えられる。

iii) 患者に対する情報提供

肝炎発生の危険性が認識されていた中で、患者に対してどのような情報提供がなされていたかについて、その事実を整理する。

① 通常時

1987 (S62) 年に限らず、企業から患者に対して、自社製品に関する情報提供を行っていたかどうかを判断する資料はないとされている。なお H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』では、「現存する資料がなく、実態は不明ですが、当該製品は医療用医薬品ですので、従前より患者・家族へは医療関係者を通じての情報提供を旨としておりますので、直接企業から患者・家族への情報提供は行わなかったと考えます」と記載されている。

② 集団肝炎感染発生時

1988 (S62) 年 2 月に医療機関に配布された「謹告：フィブリノゲン HT-ミドリ使用に際してのお願い」に併せて、使用する患者（もしくは家族）に対して肝炎罹患リスクを説明の上、投与の了解を取っていただくための用紙を配布した、という記録が残っている¹²⁸。また、同謹告文の中には、「ご使用の可能性のある患者には事前にフィブリノゲン HT-ミドリ投与による肝炎発症のリスクを説明していただくようお願い致します。」と記載されている。以下にその用紙のコピーを添付する。

図表 4-67 フィブリノゲン HT-ミドリの使用に関する患者説明用の用紙

_____ 先生

私は治療上フィブリノゲンHT-ミドリの使用が必要であること
及びその使用により非A非B肝炎発症の可能性のあることの説
明を受け了承しました。

_____ 年 月 日

自署： _____ ⑧

代理者： _____ ⑧

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

(5) 検証 4 のまとめ

※検証 4 全体を総括する。

¹²⁸ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12