

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時間加熱により製剤中に侵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しました。
- HBs抗原抗体、抗HIV抗体陰性の献血者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	1瓶 内容：100mg 注射用蒸留水50ml(20℃) 20ml(20℃) 20ml(20℃)
性状	<p>【性状】</p> <p>本剤は凍結乾燥した乾燥した粉末、ほとんど無色の粉末を密封容器に包装したものである。ほとんどの場合、わずかに混濁した液体となる。</p> <p>pH: 6.0-7.3</p> <p>凍結方法は、約1 (生産量に応じて異なる) 時間、約10°C以下(凍結温度)で凍結し、約1時間、約-20°C以下(凍結温度)で凍結する。</p>
包装・数量	100mg 100mg 注射用蒸留水50ml(20℃) 20ml(20℃) 20ml(20℃)
用法・用量	<p>【用法・用量】</p> <p>本剤は凍結乾燥した乾燥した粉末を密封容器に包装したものである。ほとんどの場合、わずかに混濁した液体となる。</p> <p>凍結方法は、約1 (生産量に応じて異なる) 時間、約10°C以下(凍結温度)で凍結し、約1時間、約-20°C以下(凍結温度)で凍結する。</p>
注意	<p>【注意】</p> <p>本剤は凍結乾燥した乾燥した粉末を密封容器に包装したものである。ほとんどの場合、わずかに混濁した液体となる。</p> <p>凍結方法は、約1 (生産量に応じて異なる) 時間、約10°C以下(凍結温度)で凍結し、約1時間、約-20°C以下(凍結温度)で凍結する。</p>
効用	<p>【効用】</p> <p>本剤は凍結乾燥した乾燥した粉末を密封容器に包装したものである。ほとんどの場合、わずかに混濁した液体となる。</p> <p>凍結方法は、約1 (生産量に応じて異なる) 時間、約10°C以下(凍結温度)で凍結し、約1時間、約-20°C以下(凍結温度)で凍結する。</p>
副作用	<p>【副作用】</p> <p>本剤は凍結乾燥した乾燥した粉末を密封容器に包装したものである。ほとんどの場合、わずかに混濁した液体となる。</p> <p>凍結方法は、約1 (生産量に応じて異なる) 時間、約10°C以下(凍結温度)で凍結し、約1時間、約-20°C以下(凍結温度)で凍結する。</p>
禁忌	<p>【禁忌】</p> <p>本剤は凍結乾燥した乾燥した粉末を密封容器に包装したものである。ほとんどの場合、わずかに混濁した液体となる。</p> <p>凍結方法は、約1 (生産量に応じて異なる) 時間、約10°C以下(凍結温度)で凍結し、約1時間、約-20°C以下(凍結温度)で凍結する。</p>
保存法	<p>【保存法】</p> <p>本剤は凍結乾燥した乾燥した粉末を密封容器に包装したものである。ほとんどの場合、わずかに混濁した液体となる。</p> <p>凍結方法は、約1 (生産量に応じて異なる) 時間、約10°C以下(凍結温度)で凍結し、約1時間、約-20°C以下(凍結温度)で凍結する。</p>
承認番号	<p>【承認番号】</p> <p>本剤は凍結乾燥した乾燥した粉末を密封容器に包装したものである。ほとんどの場合、わずかに混濁した液体となる。</p> <p>凍結方法は、約1 (生産量に応じて異なる) 時間、約10°C以下(凍結温度)で凍結し、約1時間、約-20°C以下(凍結温度)で凍結する。</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