

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