

厚生省への報告は今回行わない。」⁴⁵という理由から、国への報告は行われていない。

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
- ・ (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⁴⁶。

⁴⁵ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-9

⁴⁶ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

イ) 医療機関への危険性情報等の提供実態

紙面による情報提供

紙面による医療機関への情報提供として、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。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、当局との協議の結果、緊急安全性情報が出された⁴⁷。この緊急安全性情報は謹告「フィブリノゲンHTー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され、1988 (S63) 年 6 月 6 日～10 日の間に、フィブリノゲンHTー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。

また、1987 (S62) 年 4 月にフィブリノゲンーミドリを回収した後の 1987 (S62) 年 5 月作成の加熱製剤の添付文書では、(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 月作成の加熱製剤の添付文書では、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、フィブリノゲンー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⁴⁸。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、加熱処理製剤フィブリノゲン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⁴⁹。

また、フィブリノゲンーミドリの回収後に、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ーミドリのパンフレットにの表紙には、「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。

③ 1986 (S61)年以降の副作用情報の収集、伝達における問題点

企業の情報収集に関しては、以下のような問題があったと言える。

まず、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

⁴⁷ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

⁴⁸ フィブリノゲンー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)

⁴⁹ フィブリノゲンー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)

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⁵⁰。

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。

次に、行政への報告に関しては以下のような問題があったと言える。

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。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意識を持つことで、肝炎感染被害の重大さに目が向けられ、被害の拡大を抑制することができたかもしれない。

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。

最後に、医療現場への情報伝達に関する問題点として、以下のことが言える。

まず、添付文書による危険性情報の提供が弱かったことがいえる。特にフィブリノゲンHT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言える。また、加熱製剤のパフレットには、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。

また、緊急安全性情報の配布までに時間がかかっていることも問題として挙げられる。

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例の肝炎発症例を把握していたことは事実である。しかし、その後も肝炎発症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。

⁵⁰ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.28

3) 医療現場・学会の認識および対応について

i) 『今日の治療指針』および産科学系教科書の記載

この項目では、臨床の現場で広く用いられている『今日の治療指針』（医学書院）の記述の変遷から、医療現場における認識の変遷を検証する。まず、主にフィブリノゲン製剤の使用が多かったと考えられる産科出血および血液凝固不全の項目を中心に、治療法としてフィブリノゲン製剤を用いるという記述があるものを以下の表に抜粋する。これによると、1966(S41)年以降、フィブリノゲン製剤が産科出血の治療薬として挙げられていることが分かる（文献 5-26-2 以降）。その一方で、1980(S55)年になってようやく凝固因子欠乏症の項目に、血液製剤による肝炎の危険性が述べられている（文献 5-26-49）。しかしながらその記載内容は、「肝炎はまず避けられないが、自覚症状の無い軽症が多い」となっており、当時の医療現場では、肝炎は軽症で治まることが多い疾患として認識されていたことが伺える。また、1982年には凝固因子欠乏症の項目に「無線維素原血症、ビタミン K 依存因子の欠乏症ではそれぞれ乾燥ヒトフィブリノゲン、乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体も用いられるが、肝炎の危険は大きい。」との記載がある（文献 5-26-57）。もっとも、これまでに述べてきたように、血液製剤による肝炎感染の危険性の報告はこれらの記述が見られる以前から存在しており、フィブリノゲン製剤が血液製剤である以上、肝炎感染の危険性があることは、以前から認識されていたと考えられる。しかしながら肝炎の感染率および予後の重篤性が軽視されてきたため、肝炎に関する記載が見られる時期が、このように遅れたのではないかと考えられる。また、これらの記述が見られるようになってからも、肝炎が重篤な疾患であるという認識は薄かったのではないかと考えられる。

なお、本書におけるフィブリノゲン製剤を用いた治療の記述では、昭和 40 年代前半（1965~1970）は、フィブリノゲンの投与について、注意点は挙げられていないが、1970 (S45)年版では、産科と血液凝固不全の項目において、フィブリノーゲン、トランサミン、トラジロールによる治療について、「止血してしまったら早めに止める」との記載があり（文献 5-26-11）、これ以降 1971 (S46)年版には「凝固が良好になったら中止し過剰に投与してはならない」（文献 5-26-13）、1971 (S46)年版には前置胎盤、常位胎盤早期剥離の項目に、「凝固が良好になった場合は中止し過剰に使用してはならない」等の記述があり、過量投与に対する注意を喚起している。しかしながらこれらの記載は、1973 (S48)年版の凝固因子欠乏症（含血友病）の項目に「無フィブリノゲン血症には全血輸血と濃縮フィブリノゲン製剤の輸注が行われるが、後者の反復輸注は患者血液中に抗体を生ぜしめることがあるので注意を要する」との記載がある（文献 5-26-19）ことや、最新産科学 異常編（文光堂）（1981 (S56)）の低線維素原血症の項目の治療の項に「止血したら速やかに線維素原や抗プラスミン剤の投与を中止する。血管内血液凝固を助長するからである。」との記載があることから考えて、肝炎感染の危険性を主に考慮した記述とは考えにくい。

また、『今日の治療指針』と同様に、産科学の教科書の記載も当時の専門家の認識を示しているものと考えられるため、当時の現場の認識を知るにあたっては重要な指標となる。『最新産科学 異常編』（文光堂）は 1949 (S29)年に初版が出版され、現在も改定が行われている産科学の代表的な教科書である。この教科書における産科出血に関する記載について後表にまとめる。記載の変遷から分かるとおり、フィブリノゲン製剤の投与は 1993 (H5)年の改定第 19 版に至るまで推奨されている一方で、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性についての記述はない。このことから、当時、肝炎の感染率および肝炎の予後の重篤性に関する認識が産科領域ではなされていなかったことが伺え