

iv) 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 年 2 月 10 日) (資料 2-(1)-9)

この資料は、平成 6 年 (1994 年) 2 月 8 日に開催された会議の議事録として作成されているが、「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。」と記載されている。

資料 2-(1)-10 は上記の平成 6 年 (1994 年) 2 月 8 日の会議に用いられた資料と推定されるが、その中には、「昭 62:3 月の青森県下でのフィブリノゲンによる肝炎多発事件を契機とした本剤使用による“ウイルス性肝炎”についての当局*の扱いは一貫して、“感染症であり、薬剤成分による副作用ではない”との見解が示されていた。*安全課、生物製剤課、監視指導課」と記されており、厚生省の感染症報告に関する見解及びこれを踏まえた当時のミドリ十字の認識を端的に表していると考えられる。

すなわち、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、そのため、昭和 63 年の緊急安全性情報の配布以後は報告の機会を逸したままに、肝炎症例が集積していったものと思われる。このことは、15 例の症例一覧表を添付した昭和 63 年 5 月 6 日付の報告以後も、次の報告の準備として 34 例までの症例一覧表 (資料 2-(1)-11) が作成されていることから推察される。

なお、この議事録の下 2 行には「しかし、今回のドクターからの副作用報告 (肝機能障害) は厚生省に対して 30 日報告することにする。」との記載がある。この症例は別紙 2 の症例番号 405A に相当すると思われるが、市販後調査管理部門である医薬情報部において平成 6 年 (1994 年) 1 月 31 日に厚生省報告を行うことを決定し (資料 2-(1)-3 の症例番号 405A)、2 月 4 日に発送 (資料 2-(1)-12)、2 月 9 日には報告を完了 (資料 2-(1)-1 の症例番号 405A) しており、この会議 (2 月 8 日開催) で厚生省報告の要否を決定したものではない。この症例については翌平成 7 年に HCV-RNA 陽性との追加情報が入手され、平成 7 年 12 月 18 日に「ウイルス性肝炎」として改めて厚生省へ報告している (資料 2-(1)-1 の症例番号 405A)。さらに付言すれば、平成 9 年の薬事法改正に先立って、この時期以降新たに入手したウイルス性肝炎等の感染症情報を薬事法の規定に基づく様式を用いて厚生省報告を行っており、その報告書の写しは資料 2-(1)-1 に含まれている。

(2) 昭和 62 年及び昭和 63 年に旧株式会社ミドリ十字が、旧厚生省からの指示を受けて実施した「フィブリノゲン—ミドリの事故報告」及び「フィブリノゲンHT—ミドリの肝炎調査報告」のそれぞれについて、以下の事項を明らかにすること。

① 「フィブリノゲン—ミドリの事故報告」及び「フィブリノゲンHT—ミドリの肝炎調査報告」を取りまとめるに際して、本社から支店等の医薬情報担当者等へ発出した指示の方法（文書による指示であるか口頭による指示であるかの別）及びその内容（特に下記の事項に係るもの）

- ・調査対象とした医療機関、患者及びロットの特定方法
- ・支店等の医薬情報担当者等による調査対象とした医療機関に対する肝炎発生の有無の確認方法及び確認頻度

② 肝炎発生の有無に関して支店等の医薬情報担当者等から本社へ報告した報告書の様式

③ 肝炎発生状況（発生の有無、発生数等）についての医療機関からの症例報告に対して、旧株式会社ミドリ十字として肝炎発症例又は肝炎非発症例と判定した際の評価基準（評価基準をあらかじめ定めていなかった場合には評価の方法及びその理由）

①-1 「フィブリノゲン—ミドリの事故報告」について

・指示の方法

昭和 62 年（1987 年）4 月 17 日に支店長会議で説明した上で、同年 4 月 18 日付「フィブリノゲン—ミドリの回収について」と題する文書（資料 2-(2)-1）で営業本部長から各支店長へ指示している。また、同日付で医薬安全室長から連絡メモを発している（資料 2-(2)-2）。さらに、同年 4 月 20 日付「フィブリノゲン対策（その 3）」（資料 2-(2)-3）として一連の作業の概要及びそれぞれの具体的対応について業務連絡している。

調査の終了に当たっては、「フィブリノゲン調査再確認について」（資料 2-(2)-9）を昭和 62 年 6 月 20 日付で各支店に連絡している。

・指示の内容

上記の 3 つの文書（資料 2-(2)-1、2-(2)-2、2-(2)-3）によれば、昭和 61 年（1986 年）7 月から 12 月の納入先 1860 施設を対象に調査を行っている。

患者及びロットの特定方法等については上記の文書中に記載がないため詳細は不明であるが、当時の副作用報告の担当者への聞き取り調査結果及び現存する個別症例に関する資料から次のように推定される。

すなわち、医薬情報担当者（MR）が納入先医療機関を訪問し、「フィブリノゲン—ミドリ調査票」（資料 2-(2)-1 の 3 枚目）への記入を医師に依頼し、肝炎発症ありの場合には直ちに医薬安全室宛連絡する。医薬安全室からは、MR へ

「医薬品等副作用報告書」（平成14年7月16日報告の資料2-(2)-2の様式）の提出と、肝炎調査用に作成したと思われる追加記入用紙（平成14年5月31日報告の資料1-(4)-1の2、3枚目）への記入を医師に依頼するよう指示し、患者を特定したものである。

ロット番号については、当該医療機関へフィブリノゲン製剤を納入した代理店から、納入日やロット番号に関する情報（資料2-(2)-4を例示）を得て、医師等から得られた投与日の情報と照合して推定したものである。

①-2 「フィブリノゲンHT-ミドリの肝炎調査報告」について

乾燥加熱のフィブリノゲンHTについては、昭和62年4月～6月に提供した治験品と、6月に発売した市販品とでは、調査方法が異なるため、治験品と市販品に分けて記載する。

[治験品]

・指示の方法

上記①-1の非加熱製剤に関する調査とともに、昭和62年（1987年）4月17日に支店長会議で説明した上で、昭和62年（1987年）4月18日付「フィブリノゲン-ミドリの回収について」と題する文書（資料2-(2)-1）で営業本部長から各支店長へ指示している。さらに、昭和62年（1987年）4月20日付「フィブリノゲン対策（その3）」（資料2-(2)-3）として一連の作業の概要及びそれぞれの具体的対応について業務連絡している。

・指示の内容

昭和62年4月20日からの非加熱製剤の回収に際して、要望があった医療機関に対しては加熱処理の治験品を提供し、使用した症例について「フィブリノゲンHT（治験品）臨床試用調査表」（資料2-(2)-1の13、14枚目）への記入を依頼している。

患者及びロットは、上記の「フィブリノゲンHT（治験品）臨床試用調査表」への記載をもって特定したと考えられる。

[市販品]

・指示の方法

昭和62年（1987年）6月11日付「フィブリノゲンHT-ミドリ使用症例の継続フォロー調査実施について」と題する文書（資料2-(2)-5）で指示している（関連資料：資料2-(2)-10）。

また、調査開始から約1年後と約2年後に、「フィブリノゲンHT使用症例の追跡調査、再徹底のこと」（昭和63年7月21日付、資料2-(2)-6）、及び「フィブリノゲンHT使用症例調査を再度徹底のこと」（平成元年3月13日付、資

料 2-(2)-7) を業務連絡している。

なお、肝炎発現の有無に関する追跡調査は、平成 4 年末をもって終了することを平成 4 年 (1992 年) 12 月 3 日付の連絡メモ (資料 2-(2)-8) で医薬情報部長から支店長へ連絡している。

指示の内容

MR は、製剤が投与された段階で患者及びロットを医師や薬剤部等の協力を得て特定し、症例各々について 1 か月毎に 6 か月間フォローし、「フィブリノゲン HT-ミドリ肝炎調査記録用紙」(資料 2-(2)-5 の 3 枚目) に記録する。調査中に、肝炎の発生をみた場合は直ちに医薬安全室に連絡をとり指示を受ける。

連絡を受けた医薬安全室は MR に対し、「フィブリノゲン HT-ミドリ症例調査表」(平成 14 年 5 月 31 日報告の資料 1-(4)-3 の 2、3 枚目) への記入を医師に依頼するよう指示したと思われる。

- ② 肝炎の発生の有無に関して支店等の医薬情報担当者等から本社へ報告した報告書の様式は、非加熱製剤については「フィブリノゲン-ミドリ調査票」(資料 2-(2)-1 の 3 枚目)、加熱の治験品については「フィブリノゲン HT (治験品) 臨床試用調査票」(資料 2-(2)-1 の 13、14 枚目)、加熱の市販品については「フィブリノゲン HT-ミドリ肝炎調査記録用紙」(資料 2-(2)-5 の 3 枚目) であった。
- ③ 肝炎発生状況 (発生の有無、発生数等) についての医療機関からの症例報告に対して、ミドリ十字として肝炎発症例又は肝炎非発症例と判定した際の評価基準は残っていない。また、当時の担当者への聞き取り調査でも、あらかじめ評価基準は定めておらず、専ら医師の診断によっていたとのことであった。

3. 再評価関係

フィブリノゲン製剤の再評価に関連して、再評価の指定から申請、調査会審議並びに結果の内示及び告示に至るすべての過程において、旧株式会社ミドリ十字として対応を検討した経緯及び実際に講じた対応を調査し、その結果を報告すること。

フィブリノゲン製剤の再評価の指定から結果の告示に至る過程の詳細を別紙 3 に示す。以下、ミドリ十字が対応を検討した経緯及び実際に講じた対応を中心に、その要点を述べる。

昭和 59 年 (1984 年) 6 月 6 日にフィブリノゲン-ミドリ (非加熱) の再評価基礎資料提出の指示を受け、同年 9 月 6 日、ミドリ十字は再評価基礎資料を厚生省に提出し

ノゲン製剤を販売中と思うが、その製剤の添付文書を要望する」との要望があり、ミドリ十字に調査の指示がなされている（資料4-2）。ミドリ十字では、ドイツのAlpha GmbH、米国のニューヨーク事務所及びAlpha UKに調査を指示し、資料を取り寄せている。

ドイツからの資料としては、ベーリング社のHaemocompletan HSの添付文書とその英訳が残されている（資料4-3）。

またニューヨーク事務所からの資料（資料4-4）には、1977年12月27日付で米国のフィブリノゲン製剤の承認取消しを通知したFederal Register Vol.43, No.4, 1131-1132 (1978)と関連文献及び資料が添付されている。

さらに、Alpha UKからの資料（資料4-5）には、ドイツを除くヨーロッパ各国でのフィブリノゲン製剤の販売状況について調査した内容が示され、1995年時点ではイタリアでイムノ社、ISI社、Farma-Biagini社が販売していることが報告されている。イタリアでの承認効能は次の2点である。

① フィブリノゲンの完全欠乏症・部分欠損症

② 手術・産科領域の合併症及び癌による出血

5) 本年に入って弊社が入手した海外におけるフィブリノゲン製剤の販売状況に関する資料を資料4-6~8として添付する(本年4月19日付で提出した資料を除く)。

5. 製造・販売数量等関係

過去に製造したフィブリノゲン製剤のすべてのロットについて、ロットごとの製造数量、販売数量及び推定使用数量を調査し、その結果を報告すること。

弊社に記録が残っているフィブリノゲン製剤のすべてのロットについて、ロットごとの製造年月日、製造数量（工場から物流センターへの出荷数量）、工場から物流センターへの出荷年月日、廃棄処分数量及び推定使用数量を別紙4に示す。

医療機関への販売数量に関しては、ロットごとの記録がないため不明である。

ロットごとの製造年月日、出荷数量、出荷年月日については、製造記録（資料5-1~4）を根拠とした。廃棄処分数量については、「フィブリノゲン-ミドリ（非加熱）の廃棄処理実施報告-完了報告-」（資料5-5）、乾燥加熱処理製剤（非献血）の廃棄に関する明細表（資料5-6）及び「献血由来品の廃棄明細」（資料5-7）を根拠とした。

推定使用数量に関しては、非加熱製剤については（出荷数量-廃棄数量）とした。

乾燥加熱処理製剤（非献血）は、昭和63年（1988年）6月の緊急安全性情報配布時と平成5年（1993年）12月の乾燥加熱処理製剤（献血）発売時の2回、返品、交

換を行っている。このうち、緊急安全性情報配布時の返品 2,557 本については廃棄に関する記録を見い出せなかった。また、乾燥加熱処理製剤（献血）発売時の市場からの返品分 229 本については、上記のように廃棄の記録があるが、物流センター在庫分の廃棄記録はない。そのため、実際の廃棄数量は 229 本以上であったと推定されるが、出荷数量から廃棄記録のある 229 本を引いたものを推定使用数量とした。

乾燥加熱処理製剤（献血）については、廃棄そのものの記録は残っていないが、「献血由来品の廃棄明細」（資料 5-7）に記載の 1,114 本が廃棄されたものとみなし、使用数量を推定した。

なお、「フィブリノゲン・ミドリ（非加熱）の廃棄処理実施報告—完了報告—」（資料 5-5）には、開発部門長の指示により厚生省がん研究班の研究用材料として 1,000 本が物流センターに保管されている旨の記載がある（本報告書の日付は 1988 年 9 月 16 日）。この件に関し、指示をした本人に聞き取り調査を行ったが、指示そのものについての記憶がないとのことであった。しかしながら、この 1,000 本は 1988 年 10 月 31 日に物流センターから淀川工場に送付されている（資料 5-8）。送付を受けた淀川工場においてどのように処理したかは不明であるが、既に廃棄処理された約 51,000 本同様、廃棄処理された可能性が考えられる。

また、同資料には 41,997 本が市場より回収された旨記載されているが、この本数は、市場から回収された本数＋物流センターでの在庫本数の誤りであると考えられる。すなわち、ロット 6779 から 6783 までの 5 ロットは工場からの出荷本数（合計 21,755 本）がそのまま廃棄されており、これら 5 ロットは、ミドリ十字からは一切出荷されなかったものと推定される。

今回の調査で、昭和 39 年（1964 年）度以降の製造数量等を記載した資料（資料 5-9）を見い出したので添付する。

以上

品名:フィブリノゲン-ミドリ

製造番号	製造年月日	出荷本数	出荷本数	出荷本数	出荷年月日	廃棄処分	推定使用	
		(サブロットA)	(サブロットB)	合計(V)		数量(V)	数量(V)	
6662	1980/1/17			2174	1980/5/22	0	2174	
6663	1980/1/25			2016	1980/6/4	0	2016	
6664	1980/2/9			1174	1980/6/23	0	1174	
6665	1980/2/20			2174	1980/7/2	0	2174	
6666	1980/2/27			1555	1980/7/4	0	1555	
6667	1980/3/7			2161	1980/7/17	0	2161	
6668	1980/3/21			2163	1980/8/1	0	2163	
6669	1980/4/1			2153	1980/8/20	0	2153	
6670A,B	1980/4/16	2173	2176	4349	1980/8/27	0	4349	
6671A,B	1980/5/21	2162	1635	3797	1980/9/24	0	3797	
6672A,B	1980/6/6	2174	2184	4358	1980/10/6	0	4358	
6673A,B	1980/6/13	2164	1971	4135	1980/10/17	0	4135	
6674A,B	1980/7/2	2173	2183	4356	1980/10/29	0	4356	
6675A,B	1980/7/17	2174	2097	4271	1980/11/10	0	4271	
6676A,B	1980/8/8	2174	2181	4355	1980/12/8	4	4351	
6677A,B	1980/8/19	2174	1890	4064	1980/12/19	0	4064	
				小計	49255	(1980年度)	4	49251

6678A,B	1980/9/12	2173	1888	4061	1981/1/19	1	4060	
6679A,B	1980/10/3	2170	2183	4353	1981/2/13	1	4352	
6680A,B	1980/11/12	2170	2100	4270	1981/3/23	0	4270	
6681A,B	1980/12/16	2173	2081	4254	1981/4/21	0	4254	
6682A,B	1981/1/20	2170	2183	4353	1981/5/13	0	4353	
6683A,B	1981/2/13	2173	2159	4332	1981/5/27	3	4329	
6684A,B	1981/3/4	2167	2185	4352	1981/6/15	0	4352	
6685A,B	1981/4/9	2173	2185	4358	1981/7/20	0	4358	
6686A,B	1981/4/21	2171	1337	3508	1981/7/27	0	3508	
6687A,B	1981/5/13	2281	2294	4575	1981/8/19	0	4575	
6688A,B	1981/6/17	2173	2183	4356	1981/9/18	0	4356	
6689A,B	1981/7/10	2167	887	3054	1981/10/9	2	3052	
6690A,B,C	1981/7/21	2169	2175	5804	1981/10/30	1	5803	
6691A,B	1981/8/27	2274	2285	4559	1981/12/4	0	4559	
6692A,B	1981/9/17	2287	2297	4584	1981/12/23	0	4584	
(6690A,B,C)のC:1460V)				小計	64773	(1981年度)	8	64765

製造番号	製造年月日	出荷本数 (サブロットA)	出荷本数 (サブロットB)	出荷本数 合計(V)	出荷年月日	廃棄処分 数量(V)	推定使用 数量(V)
6693A,B	1981/10/8	2290	2288	4578	1982/1/8	0	4578
6694A,B	1981/10/28	2160	2178	4338	1982/2/8	0	4338
6695A,B	1981/11/19	2168	2182	4350	1982/3/1	1	4349
6696A,B	1981/12/16	2161	1872	4033	1982/3/24	4	4029
6697A,B	1982/1/21	2154	2179	4333	1982/5/7	0	4333
6698A,B	1982/2/19	2170	2154	4324	1982/6/9	0	4324
6699A,B	1982/3/11	2174	2184	4358	1982/6/28	0	4358
6700A,B	1982/4/8	2174	2061	4235	1982/7/21	1	4234
6701A,B	1982/4/22	2177	2179	4356	1982/7/28	3	4353
6702A,B	1982/5/20	2149	1693	3842	1982/9/1	0	3842
6703A,B	1982/6/10	2172	2187	4359	1982/9/8	1	4358
6704A,B	1982/6/24	2163	2182	4345	1982/9/27	2	4343
6705A,B	1982/8/27	2177	2183	4360	1982/12/3	1	4359
			小計	55811	(1982年度)	13	55798

6706A,B	1982/9/22	2176	1667	3843	1983/1/10	6	3837
6707A,B	1982/10/6	2182	1653	3835	1983/2/2	0	3835
6708A,B	1982/10/27	2179	1877	4056	1983/2/16	1	4055
6709A,B	1982/11/17	2182	2415	4597	1983/2/23	1	4596
6710A,B	1982/12/7	2180	2061	4241	1983/3/14	2	4239
6711A,B	1983/1/13	2294	2297	4591	1983/4/12	2	4589
6712A,B	1983/1/28	2183	1415	3598	1983/5/9	1	3597
6713A,B	1983/2/10	2177	1387	3564	1983/5/30	3	3561
6714A,B	1983/2/18	2537	2184	4721	1983/5/18	6	4715
6715A,B	1983/3/9	2294	2304	4598	1983/6/15	9	4589
6716A,B	1983/4/13	2179	2069	4248	1983/7/6	2	4246
6717A,B	1983/4/26	2285	2292	4577	1983/8/10	3	4574
6718A,B	1983/5/18	2053	2063	4116	1983/9/9	3	4113
6719A,B	1983/5/25	2294	2305	4599	1983/8/22	3	4596
6720A,B	1983/6/14	2190	2198	4388	1983/9/5	3	4385
6721A,B	1983/7/15	2224	2249	4473	1983/10/7	14	4459
6722A,B	1983/8/25	2294	2305	4599	1983/11/4	13	4586
6723A,B	1983/9/22	2291	2303	4594	1983/12/9	4	4590
			小計	77238	(1983年度)	76	77162