

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³⁵。

以上の流れを整理したものが次の表になる。

図表 4-28 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	開発部 薬効再評価室	中央研究所 情報特許室
1978	S53		開発部 資料整備室	
1979	S54		開発部 開発第5課	
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	開発本部 開発第1部第2課	研究本部 中央研究所 情報特許室
1982	S57			研究本部 中央研究所 図書室
1983	S58	営業本部 学術部 医薬安全室		
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
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 再審査業務室	研究開発本部 中央研究所 研究管理部 技術情報室 図書室
1988	S63		医薬情報部(3月)	

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2

³⁵ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.1-2

また、これらの情報取扱い部門における担当者の人数は、以下のような推移をとる。

○情報取扱い部門の人数推移を掲載予定（企業からの回答待ち中）

- ・ なお、1987（S62）年～1988（S63）年2月までの医薬安全室における所属人数は2名であった³⁶。また医薬情報部は、設置直後8名が所属している。

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³⁷。

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、三菱東京製薬とウェルファイドが合併して三菱ウェルファーマとなった際にも踏襲されている。

図表 4-29 1988（S63）年から2001（H13）年までの情報収集体制の変遷

³⁶ H13.9.27 ウェルファイド社報告書 p.4

³⁷ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答（2）』

年	法規制等	社内体制			備考
		組織	社内規程	監視体制	
1988	S63	GPMS案公表(11月)	医薬情報部を設置(3月)		
1991	H3	GPMS薬務局長通知			
1993	H5	GPMS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GPMS施行			
1996	H8				医薬情報部内にGPMS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GPMS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	医薬情報本部内に、GPMS自己点検室を設置
2000	H12		3部1室に集約		医薬情報本部外に信頼性保証部GPMS保証室を設置
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
					吉富製薬とミドリ十字が合併し、吉富製薬となる
					ウェルファイドに社名変更
					ウェルファイドと三菱東京製薬が合併し、三菱ウェルファーマとなる

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2

また、この当時の情報取扱い部門における担当者の人数は、以下のような推移をとる。

○1988 (S63) 年～1998 (H10) 年における推移を掲載予定 (企業からの回答待ち中)

- ・ 1998 (H10) 年4月に吉富製薬とミドリ十字が合併した時には、医薬情報本部 (市販後調査管理部門) に55名が所属している。
- ・ その後、ウェルファイドに社名を変更した2000 (H12) 年4月時点では、医薬情報本部に53名が所属している。さらにかつてのGPMS自己点検室から組織された信頼性保証部 (監視部門) には、別途3名が所属している。
- ・ さらにウェルファイドと三菱東京製薬が合併した2001 (H13) 年10月には、医薬情報本部に81名、信頼性保証部に7名が所属している³⁸。

³⁸ 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』別紙1

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³⁹。

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⁴⁰。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。

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。特に、自発報告という手法のそもそもの性質を考慮すれば、報告された症例が実態の一部にすぎないという点に思いを至らせるべきだったと言える。

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。

情報取扱い体制の構築が十分でなかった点

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⁴¹。

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

³⁹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

⁴⁰ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

⁴¹ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.7

ったと言える⁴²。

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
うことができる。

⁴² 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。

※海外の個別感染例について触れていたかについて、企業からの回答待ち中。

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⁴³。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⁴⁴。

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⁴⁵。

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⁴⁶。ただし、情報源の種類や調査頻度、情報の

⁴³ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

⁴⁴ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.16

⁴⁵ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.32

⁴⁶ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答 (2)』

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⁴⁷。

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カス（文献索引集）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⁴⁸。なお、1980 年代前半頃には、海外雑誌で NEJE、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⁴⁹。

ウ) 海外の規制当局の動向確認

本節では、特にフィブリノ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⁵⁰。

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。

⁴⁷ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答 (2)』

⁴⁸ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答 (2)』

⁴⁹ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答 (2)』

⁵⁰ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.1

[Docket No.77N-0409]

Fibrinogen (Human)

_____ of Licenses⁵¹

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

⁵¹ 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.