

緊急安全性情報（1988（S63）年6月）

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たが、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¹²⁷。謹告「フィブリノゲンHT-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した。1988（S63）年6月6日～10日の間に、フィブリノゲンHT-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。なお、当該業務遂行には、営業本部が実施責任部門としてあたっている。

図表 4-64 緊急安全性情報（1988（S63）年6月）

資料1-(3)-5
昭和33年6月

緊急安全性情報

フィブリノゲンHT-ミドリによると思われる
非A非B型肝炎の発症について

株式会社 **三ドリ十字**

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。
弊社製品につきましては、平素より格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

フィブリノゲンHT-ミドリは60℃、96時間の乾燥加熱処理を行い、病原性ウイルスの不活化を図ってきましたが、本剤の投与によると思われる非A非B型肝炎の発症が報告されておりますことから、今回さらに安全性確保のため、以下の2点についてなお一層のご高配をいただきたく重ねてお願い申し上げます。
敬 具

1. フィブリノゲンHT-ミドリの投与によると思われる非A非B型肝炎の発症について
本剤は非A非B型肝炎の発症の危険性があるため、医療機関のご協力を得て本剤使用後の肝炎発現について追跡調査を継続して行っていました。その結果、846症例(407施設)の報告のうち、本剤の投与によると思われるか、又は可能性を否定出来ない非A非B型肝炎14症例の発現が報告されました。従いまして、添付文書の冒頭に次のように追記する改訂を行いましたので、十分ご留意下さいますようお願いいたします。

非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用にあたっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最少量とし、十分な観察を行うこと。

2. 適応対象の確認について
先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲンが著しく低下している場合に限って使用すること。

¹²⁷ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

特許第4000919号

本剤の承認された効能・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が著しく低下している場合にのみその是正を目的として投与される薬剤であります。本剤の使用決定に際しては添付文書の記載にご留意いただき、患者治療上本剤の使用が有益か否かを十分考慮の上、やむを得ぬ場合にのみ予め患者側によく説明し、必要最少用量をご使用いただくようお願いいたします。なお本剤を使用した場合には投与後、十分な経過観察を行い、肝機能等に異常が現われた場合は、すみやかに適当な処置を取るようにお願いいたします。

フィブリノゲンHT-1Fの効能・効果

低フィブリノゲン血症の治療

なお今後は非A非B型肝炎の発現状況調査を本剤使用症例全例について実施したいと存じますので、弊社担当者の調査訪問の折りには何卒、ご協力賜りますようお願い申し上げます。また、肝機能異常等が現われた場合には弊社または弊社支店までご一報賜りますようお願い申し上げます。

弊社連絡先 株式会社 **三ドリ十字** 医薬情報部

〒541 大阪市中央区今橋1丁目3番3号

電話 (06) 2 2 7 - 4 8 3 5

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(3)-5

イ) 対象医薬品の回収作業

医療機関に製剤の危険性を伝える手段として、対象医薬品の回収作業がある。

ミドリ十字が行った回収作業について、1987（S62）年4月のフィブリノゲン－ミドリの回収、ならびに1988（S63）年のフィブリノゲン HT－ミドリの回収の実態を整理する。

図表 4-65 フィブリノゲン－ミドリの回収

回収等を実施するに至った背景

青森県で本剤を使用した患者に非A非B型肝炎と考えられる急性肝炎が多発したことを契機として、当局との協議の上、肝炎の実態調査を実施すると共に、販売中止・回収することとした。

回収等の対象医療機関

過去3年間のフィブリノゲン－ミドリ全納入先を対象としている。理由は、当該医薬品の有効期限が3年間であったためである。

実施方法

全対象病医院の薬剤部又は医師に「案内状：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」を持参して説明すると共に、院内在庫品の回収への協力を依頼した。

また、全取引代理店に対して「謹告：フィブリノゲン－ミドリの販売中止及び回収のお願い」を持参して説明し、ミドリ十字物流センターへの返送を依頼した。

その上で、厚生省の了解のもと、人道上の立場から緊急時の出血に対して必要とされる施設へは加熱製剤の治験品を提供した。

回収等に係る社内体制

営業本部が実施責任部門として業務遂行に当たっている。まず、1987（S62）年4月9日に、各支店に対して準備体制の整備等を指示すると共に、当日をもって当該医薬品の出荷を停止した。その後、支店長会議を開催して当該業務遂行方法の徹底を図り、同年4月20日から回収等の措置を開始している。なお、5月の連休を控え、病医院における緊急出血患者に対応するため、各支店に休日緊急配送体制整備を指示し、各地域に緊急連絡者を指名した上で、代理店にも事前連絡を行っている。

回収対象本数、回収率等

回収対象本数、回収された本数、回収率・交換率については記録が現存しないために、いずれも不明である。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

図表 4-66 フィブリノゲン HT-ミドリの返品依頼措置

返品依頼を実施するに至った背景

フィブリノゲン HT-ミドリについて実施していた使用症例の追跡調査の結果、非A非B型肝炎の発症が報告された。このためミドリ十字は、1988（S63）年2月に当該医薬品の使用について各医療機関に「謹告：フィブリノゲン HT-ミドリ使用に際してのお願い」を配布し、肝炎発症の危険性を注意喚起すると同時に、事前に患者に肝炎発症リスクを説明するよう依頼している。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、厚生省との協議の結果、緊急安全性情報の配布と共に、適正使用を促すことを目的として、医療機関に返品を依頼することとした。

返品依頼の対象医療機関

フィブリノゲン HT-ミドリの全納入施設である 2,428 施設を対象とした。

実施方法

1988（S63）年6月6日、緊急安全性情報と、謹告「フィブリノゲン HT-ミドリに関するお知らせとお願い」を対象全医療機関に配布した。併せて、医療機関の在庫を確認し、特に中小病院ならびに開業医（なかでも産婦人科病医院）の在庫品については、可能な限り返品を依頼した。返品不能の場合は、その理由の報告を求めている。

さらに万全を期すため、未返品の医療機関在庫及び代理店在庫品に対して肝炎発生に伴い改訂した添付文書を製品個装ケースに貼付した。

返品依頼に係る社内体制

営業本部が実施責任部門として業務遂行に当たった。1988（S63）年6月1日に各支店に対し趣旨および準備体制の整備等を説明・指示し、同年6月6日に返品依頼措置を開始した。同年7月7日には「フィブリノゲン HT の緊急安全性情報配布及び製品の在庫縮小状況についての報告書」を厚生省薬務局安全課長、監視指導課長、生物製剤課長宛に提出し、緊急安全性情報の配布や返品依頼措置の結果を報告した。

確認された医療機関在庫本数と返却された本数

確認された医療機関在庫本数は 6,199 本である。このうち 2,557 本が返品されており、返品率は 41.2%であった。なお、返品に応じられないとする医療機関の主な理由は「緊急時に必要」「先天性低フィブリノゲン血症の患者がいる」「医局、薬審の結論待ち」「病院内での手続き上、直ちに返品に応じることができない」などであった。またこれら返品に応じなかった医療機関が、その後に返品に応じたかどうかは記録に残っておらず、不明である。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7-8

ウ) 医療機関への情報提供に関する考察

以上の事実整理の下、医療機関への情報提供に関する問題点について考察する。

添付文書による危険性情報の提供が弱かった点

(4) -2) - i) でも考察したとおり、添付文書による肝炎発生状況およびその危険性の伝達は十分でなかったと考えられる。特にフィブリノゲンミドリ（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することができる。

加熱製剤のパフレットによって安全性を過度に強調している点

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) で考察したとおり、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。

他機関での発症例に関する情報伝達できていない点

1987 (S62) 年 10 月～12 月の松本支店からの報告書によると、E 医院での発症例について他の医療機関に知らせよう求められていたにもかかわらず、それを行わないまま F 医院での肝炎発症が確認され、両医院の医師から叱責を受けていることが確認できる。

肝炎調査の過程で収集された発症例を、迅速に周辺医療機関で共有することができなかった点は問題であると言える。特に F 医院での投与は 1987 (S62) 年 10 月下旬のことであり、ミドリ十字から加熱製剤に関する初めての肝炎調査結果が報告される同年 11 月 5 日よりも前であったことを鑑みれば、医療機関間での迅速な情報共有によって投与を防げた（少なくとも十分に患者の便益と危険性を比較考量した上での投与につながられた）可能性は高い。

緊急安全性情報の配布までに時間がかかっている点

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 例の肝炎発生例を把握していたことは事実である。しかし、その後も肝炎発生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。

iii) 患者に対する情報提供

肝炎発生の危険性が認識されていた中で、患者に対してどのような情報提供がなされていたかについて、その事実を整理する。

① 通常時

1987 (S62) 年に限らず、企業から患者に対して、自社製品に関する情報提供を行っていたかどうかを判断する資料はないとされている。なお H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』では、「現存する資料がなく、実態は不明ですが、当該製品は医療用医薬品ですので、従前より患者・家族へは医療関係者を通じての情報提供を旨としておりますので、直接企業から患者・家族への情報提供は行わなかったと考えます」と記載されている。

② 集団肝炎感染発生時

1988 (S62) 年 2 月に医療機関に配布された「謹告：フィブリノゲン HT-ミドリ使用に際してのお願い」に併せて、使用する患者（もしくは家族）に対して肝炎罹患リスクを説明の上、投与の了解を取っていただくための用紙を配布した、という記録が残っている¹²⁸。また、同謹告文の中には、「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。」と記載されている。以下にその用紙のコピーを添付する。

図表 4-67 フィブリノゲン HT-ミドリの使用に関する患者説明用の用紙

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

(5) 検証 4 のまとめ

※検証 4 全体を総括する。

¹²⁸ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12