

を把握していることが明らかになっている。すなわち、第1回中間報告の3例という報告は過少報告だったことになる。

また、ミドリ十字社が把握していた症例一覧表（いわゆる418人リスト）を基に、当時把握していたであろう症例数を整理すると、第1回中間報告が為された1987（S62）年11月5日時点で30例、最終報告が為された1988（S63）年5月6日時点では100例以上の情報を把握していたことが確認できる。入手した情報の内容にもよるので一概には判断できないが、少なくとも過少な報告が為されていたことは事実である。

なお、1988（S63）年下期から1992（H4）年12月にかけて合計38例の肝炎発現が確認されているが、これについては3）－i）でも整理した通り、「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。」¹¹⁷という理由から、国への報告は行われていない。これについては、H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書の中で「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社は認識しており」と記載されている点からも推察できる。

当該製薬企業による過少報告の理由の推察

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
 - ① 本来の効能・効果ではないフィブリン糊については、用法・用量も異なるため、同一の集計処理をすべきではないとの判断から対象外とした可能性がある
 - ② 本剤が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可能性がある
- ・（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¹¹⁸。

また、1988（S63）年下期～1992（H4）年12月までの38例に関して報告しなかった理由は、既

¹¹⁷ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-9

¹¹⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

に述べた通りである。ただしその一方で、フィブリノゲンHTーミドリの承認許可に際して、厚生省から使用後6ヶ月間の肝炎発言有無の調査・報告が求められていることをミドリ十字社が認識していたことも事実であり¹¹⁹、厚生省に対して報告を行うという意識で調査を実施していたことは明らかである。

¹¹⁹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(2)-5

イ) 国への報告に関する考察

以上の事実整理の下、国への報告に関する問題点について考察する。

安全性の追求に関する意識の欠如により正確な報告が為されなかった問題

フィブリノゲンミドリによる集団肝炎発症の情報は、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。

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。たとえば加熱製剤による肝炎発症の第 1 回調査結果報告(1987 (S62) 年 11 月 5 日)では、11 例の症例を把握しておきながら、企業自らの判断で輸血併用例を除外し、3 例のみの報告としている。また 1988 (S63) 年下期から 1992 (H4) 年 12 月までに把握した 38 例の肝炎発症例も、当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でない」という考えを示した上で、厚生省への報告を避けている。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ことで、被害拡大の防止に努めようという意識が欠如していたことは明白である。

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。

報告の要否を検討した際の評価基準が保存されていない問題

収集した多数の症例について、国へ報告するかどうかを判断する評価基準が残されていないことが明らかになっている¹²⁰。報告後の説明責任等も考慮すれば、一貫した判断を下すための明確な評価基準や様式を定めておく必要性があったと考えられる。

¹²⁰ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5 に「平成 4 年(1992 年)12 月以前に関しては、個々の感染症症例について重篤性や予測性等の評価に基づいて厚生省報告の要否を検討した記録は現存しておらず、当時は評価方法や評価結果を記録する様式も定まっていなかったものと思われる」

ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供

市販後に国内外から収集した危険性情報は、企業内部で適切な情報処理・管理を経た後、関係各所に迅速かつ正確に伝達されなければならない。

本節では、医療機関ならびに医療従事者への情報提供のあり方について検証を行う。

① 通常時

ア) 添付文書による情報提供

フィブリノゲン製剤ならびに第Ⅸ因子製剤の添付文書について、その内容の変遷をまとめる。

フィブリノゲン製剤の添付文書の変遷

フィブリノゲン製剤（フィブリノーゲン-BBank）販売当初の添付文書のコピーを 図表 4- 57 に整理する。これを基にしつつ、以降の変遷をまとめる。

図表 4- 57 フィブリノーゲン-ミドリの製造承認申請段階における添付書類（案）

フィブリノーゲン-BBank

● ALBUMIN
● ALPHA₁ GLOBULIN
● ALPHA₂ GLOBULIN
● BETA GLOBULIN
● FIBRINOGEN (Fibrin Foam, Fibrin Film)
● GAMMA GLOBULIN

フィブリノーゲン-BBank は健康人血漿から分割し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本品は紫外線照射を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。

フィブリノーゲン-BBank は、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に早期胎盤剥離に伴って起る重症な出血を予防する。

人血液凝固機構に於けるフィブリノーゲンの役割

```

    Plasma factor + Platelet → Thromboplastin
    Thromboplastin + Calcium ions → Thrombin
    Prothrombin → Thrombin
    Thrombin + Fibrinogen → Fibrin
    
```

これらのすべての物質及び反応は血液凝固のために必要不可欠で且それらの中のどのひとつでも存在しないか、又減少するときは出血性疾患が起り、フィブリノーゲンの欠乏又は減少は凝血機構に重要な危機をもたらすものである。

成分及び分量又は本質

フィブリノーゲン-BBank は人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの（フィブリノーゲン）40%以上を含む非変性蛋白であつてその溶液を除菌濾過し紫外線照射を施した後小分けし、容器に入つたまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中容量 1 瓶、溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50 ml を添付。

- 1 -

1963. 2. 21