

年	月日	当該医薬品の製造承認
	4月8日	<p>旧ミドリ十字、厚生省薬務局安全課に説明。厚生省は早急な調査・報告を行うよう指導。 旧ミドリ十字は、厚生省薬務局安全課に以下を報告。 ①副作用の発生状況について調査中であり、内容判明次第副作用報告を提出すること、 ②疑わしい8ロットについて全国の副作用発症状況を調査中であり、調査後報告まで2週間が必要であること、 ③使用上の注意に肝炎について記載しており過去に問題になったケースはないこと それに対し、厚生省は早急に調査を実施し、報告するよう指導を実施。</p> <p>旧ミドリ十字、薬務局生物製剤課に説明。 旧ミドリ十字は、厚生省薬務局生物製剤課に、上記と同様の説明を実施。厚生省は、医師からの副作用報告の提示を要求。</p>
	4月9日	<p>厚生省、旧ミドリ十字に対し、当面の対応を指示 厚生省薬務局監視指導課、安全課、生物製剤課、旧ミドリ十字に対し、以下の指示を実施 ①肝炎発症患者の現状調査。特に肝炎の型に関する早急の調査 ②疑いのあるロットの全国調査の結果の逐次報告 ③青森県下の今回の件に関連のある4人の医師のコメントの入手・報告 ④加熱製剤のサンプルの提供方法の提示 ⑤マスコミの動きに十分注意する</p>
	4月15日	<p>青森県三沢市A医院、厚生省に対し医薬品副作用報告書を提出 1986(S61)年9月以降にフィブリノゲン製剤を投与した8例全例において肝炎が発症した旨の医薬品副作用報告書を提出。</p> <p>厚生省薬務局、非加熱フィブリノゲン製剤の取扱いにつき、①旧ミドリ十字による非加熱製剤の自主回収、加熱製剤承認までの治験品無償配布、②4月20日加熱製剤承認申請、同月30日承認等のスケジュールを検討。 「フィブリノゲン製剤については、AIDSウイルス及び肝炎ウイルスに対して完全な安全性が確保されているとは言い難く、又薬剤の特質から今後発生の可能性も100%否定し得ないことから早急に加熱製剤への切替を行う必要がある」として、以下の方針を検討。 1. 4月23日以降、非加熱製剤の自主回収開始 2. 加熱製剤の4月20日承認申請、4月30日承認 3. 自主回収から加熱製剤上市までの間の加熱製剤の治験用として無償供給 4. 承認後の検定に要する期間を最小限にするよう配慮(検定申請5月初め、上市6月初め) 5. 治験用サンプルの提供の必要性に関する文書提出指示と治験用サンプルの使用成績の報告指示</p>
	4月17日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、自主回収と加熱製剤治験用サンプルの提供方針の書類を提出 ⁴
	4月18日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の自主回収迅速化を指示 ⁵
	4月30日	<p>中央薬事審議会血液製剤調査会、加熱フィブリノゲン製剤の審議 厚生大臣、加熱フィブリノゲン製剤の製造承認 厚生省安全課と旧ミドリ十字、①血液製剤投与後の患者の不利益はやむをえないとの文献はないか、②現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献はないか等を協議</p>
	5月8日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告(第1回・累計57例) ⁶ ※調査対象は昭61年7月～昭62年4月投与例
	5月19日	同上第2回報告(累計65例) ⁷

4 フィブリノゲン-ミドリの自主的回収およびフィブリノゲンHT-ミドリ治験用サンプルの提供について 株式会社ミドリ十字取締役社長 1987(S62)年4月17日(東京乙B13)

5 フィブリノゲン-ミドリの回収について 株式会社ミドリ十字営業本部長 1987(S62)年4月18日(東京乙B14)

6 フィブリノゲン-ミドリの事後報告について(第1回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年5月8日(東京乙B24)

7 フィブリノゲン-ミドリの事後報告について(第2回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年5月19日(東京乙B25)

年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月26日	血液製剤評価委員会、肝炎へのフィブリノゲン-ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくだすとともに、加熱製剤の取扱い方針を策定 ⁸ 1. 評価委員会検討結果 (1) 今回の調査報告によれば、フィブリノゲン-ミドリにより発症したものであろうと考えられる症例も見られる。 (2) 本剤による肝炎の発症は避けて通れない問題であり、必要止むを得ない場合に限って使用すべきである。 (3) 従って、安全性の観点から本剤の適応を明確にするための指導を行うとともに、使用上の注意を改訂する必要がある、併せてこれらの情報を提供し注意喚起すること。(本剤は既に自主回収済みである。) (4) 加熱製剤は非加熱製剤に比べ好ましいが、nonAnonB型肝炎については未解明の部分もあり、加熱製剤についても上記指導・措置を準用し、併せて情報の収集、提供に努める必要がある。 (5) なお、今回報道された事例については、肝炎発症要因のひとつである薬剤使用による感染、即ちフィブリノゲン-ミドリの関与を否定できない。 2. 加熱製剤に対する今後の取扱い方針 (1) 安全性の観点から適応を明確にするための行政指導を行う。 (2) 使用上の注意は最終結論までの間はその方向に沿ったものに改訂する。 (3) 関係の情報を医療機関に提供し注意喚起する。 (4) 納入医療機関に月1回以上訪問し、加熱製剤使用患者のフォローを行う。
	5月27日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、フィブリノゲン HT-ミドリの販売時の方針を報告 旧ミドリ十字は、フィブリノゲン HT-ミドリの販売に当たり、①「使用上の注意」について当局と共同で対処すること、②肝炎発症の可能性、及び必要患者以外には使用しない旨の添付文書へ記載すること、③使用患者に対する追跡調査(月1回以上医療機関を訪問し、使用患者は継続6ヶ月間)を行うこと、を厚生省に対して報告
	6月11日	旧ミドリ十字、厚生省の指示に基づき、各支店に対し、加熱フィブリノゲン製剤の市販後調査(投与患者の6か月間継続調査)を指示 ⁹
	6月12日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告(第3回・累計71例) ¹⁰
	6月25日	第50回血液用剤再評価調査会 乾燥人フィブリノゲンに関する調査報告書を了承 ¹¹
	7月14日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告(第4回・累計74例) ¹² ※社内報告は112例であった ¹³
	11月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例3例を報告 ¹⁴
1988 (S63)	4月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例8例を報告 ¹⁵
	5月6日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症調査報告(573例中17例) ¹⁶

⁸ 評価委員会検討結果 厚生省 1987(S62)年5月26日(東京乙 B28)

⁹ フィブリノゲン HT-ミドリ使用症例の継続フォロー調査について 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年6月1日(東京乙 B31)

¹⁰ フィブリノゲン-ミドリの事後報告について(第3回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年6月12日(東京乙 B26)

¹¹ (東京甲 B40、乙 B52)

¹² フィブリノゲン-ミドリの事後報告について(第4回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年7月14日(東京乙 B27)

¹³ (東京甲 B17)

¹⁴ フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1987(S62)年11月5日(東京乙 B32)

¹⁵ フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1988(S63)年4月5日(東京乙 B33)

¹⁶ フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1988(S63)年5月6日(東京乙 B34)

年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月12日	血液製剤評価委員会、上記調査報告に基づき対応方針を検討
	5月20日	<p>厚生省、旧ミドリ十字に対し、血液製剤評価調査会の審議結果を伝達¹⁷</p> <p>厚生省は、血液製剤評価調査会の審議結果として以下を伝達。 ①肝炎感染例の数例はフィブリノゲン-HT ミドリが原因と考えられる。 ②使用例全例の追跡調査が必要。 ③加熱による医師の同製剤の肝炎感染リスクに対する見方の確認が必要。 ④NANB 肝炎発症情報の医師への伝達、およびその際の製品返却促進が必要。（「回収という手続きを取ると問題が大きくなると考えるので、安全性と有効性の問題から使用する医師が少なくなり自然に消滅するようなパターンが一番望ましい」） ⑤調査会としては、DIC の治療におけるフィブリノゲンの使用は考えられないこと。 ⑥先天性低フィブリノゲン血症への使用は有意義であり、今後も提供を続ける必要がある。 ⑦日母の問題については厚生省から使用の適正について説明する。</p> <p>伝達の後、旧ミドリ十字より厚生省に対し、フィブリノゲン-HT ミドリの製造中止を正式に伝達。それに伴い、製造中止による使用者側の混乱防止策、肝炎発症患者への補償対策、安全な代替製剤の開発・提供方法とその可能時期、先天性低フィブリノゲン血症患者への対処、マスコミ・国会対応について双方で議論を実施。ただし結論は出ず、早期に再度話し合いを行うこととした。</p>
	5月23日	厚生省薬務局生物製剤課、(財)日本母性保護医協会理事から意見聴取
	5月24日	厚生省薬務局生物製剤課、日本産科婦人科学会幹事長から意見聴取
	6月2日	<p>厚生省薬務局安全課長、ミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の添付文書改訂と緊急安全性情報配布を指示¹⁸</p> <p>添付文書には、冒頭に下記内容を赤字赤枠で追記することを指示。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 5px auto;"> <p>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共に、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと。</p> </div>
	7月7日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、緊急安全性情報配布完了と在庫 6199 本中 2557 本回収(回収率 41.2%)等を報告

1987(S62)年の青森集団感染事件の発生時点において、厚生大臣は、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、製造承認内容の変更、販売の一時停止、回収等の命令を行うことが薬事法上認められていた。また、当該権限に関し、ドクターレターの配布や広報機関を利用した PR の指示といった具体内容も厚生省薬務局通知にて示されていた。

しかし、厚生省は非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎集団感染発生の事実を認識した後、ミドリ十字に対しそれらの規制権限を行使することはなく、自主回収および加熱製剤への切替を指示したのみであった。

この点については、①承認取消しや緊急命令・回収命令等が企業に与える影響度を考慮し、それらの権限行使は、血液製剤評価委員会により肝炎発生と非加熱製剤の因果関係が明らかにされるまで待つ、②しかしその間の被害拡大を抑えるために自主回収を進めておく、という考え方に基づき採られたものと解釈することもできるが、既存資料からでは当時の意図まで把握することはできない。

ただし、薬務行政としては、国民の健康、そして自らの規制権限の影響度を考慮したうえで、このように薬害が懸念される事態が発生した際に、規制権限の展開ステップおよび発動条件を予め定めておくことは、迅速な対応、および国民・企業への透明性を確保するうえでも有用と考えられる。

¹⁷ フィブリノゲン-HT に起因する NA,NB 肝炎の事故報告に関する審議結果 株式会社ミドリ十字 1988(S63)年 5 月 20 日 (東京乙 B35)

¹⁸ フィブリノゲン HT:ミドリの肝炎調査報告添付文書の変更及び緊急安全性情報の配布について 厚生省薬務局安全課長 1988(S63)年 6 月 2 日 (東京乙 B36)

なお、今回の検証の過程において、厚生省が、青森集団感染事件が報道される前に、ミドリ十字に対しマスコミの動きに注意するよう指示をしていたこと、また社会問題化した後、血液製剤投与後の患者の不利益は止むを得ないことを示した文献や、現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献がないかをミドリ十字と協議していたことが明らかになった。

これは、問題が顕在化し自らの規制・監督の責を問われることを防ぐ動きと見られかねないものである。薬務行政には、薬害が懸念される事態が発生した際には、こういった対策ではなく、まず国民の健康・安全確保に必要な対策に尽力することが期待される。

加熱製剤への切替後、同製剤でも肝炎が発生した旨の報告を受け、1988(S63)年6月2日、厚生省はミドリ十字に対し、添付文書の改訂と緊急安全性情報の配布を指示した。

しかし、厚生省がミドリ十字から第一報を受けた1987(S62)年11月5日からは既に7ヶ月が経過していた。

この間の厚生省の動きを確認すると、11月5日に肝炎発症例の第一報(3症例)を受領した後、翌1988(S63)年4月5日に第二報(8症例)、5月6日に第三報(17症例)を受領し、5月12日の血液製剤評価委員会にて対応方針を検討したうえで、6月2日の緊急安全性情報配付指示へと至っていた。

ここで、第一報と第二報との間には5ヶ月間の空白が存在する。そしてその間、ミドリ十字では、11例の肝炎発症の社内報告が存在していたが厚生省へは3例のみ報告したと常務会で報告されており、また12月23日に新たに4例の肝炎発症がおきていたにも関わらず、厚生省には即座にその旨が報告されなかった。この点に関しては、一義的にはミドリ十字に責任があると考えられるが、同製剤による肝炎の危険性が認識されていたことを考慮すると、第一報が入った後、厚生省からミドリ十字に対し、報告の徹底をより強く指示することもできたものと考えられる。

薬害肝炎事件では、非加熱フィブリノゲン製剤はミドリ十字により自主回収され、加熱フィブリノゲン製剤も肝炎発生が明らかになった後、在庫回収が行われた。

そして、回収された製剤がミドリ十字により廃棄処分されていたために、後年、同製剤への肝炎ウイルス混入有無やウイルスの詳細に関する試験を行おうにも、製剤の発見自体が困難となってしまった。

このような事態を防止するためにも、なんらかの問題が発生し回収に至った医薬品については、薬務行政がその回収品を検査するとともに、その時点の知見では検査・判断できない場合には、後年検査できるよう企業に一定量を管理・保存させるといった取り組みも必要ではないかと考えられる。