

2009年1月15日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

## **検証4:薬害肝炎に対する血液製剤製造会社の責任(案)**

アウトプット・イメージ

－ 目 次 －

(1) はじめに.....	3
(2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について.....	4
1) フィブリノゲン製剤の概要.....	6
2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点.....	13
i) 原材料（ヒト血漿）の問題点.....	13
ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点.....	18
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	20
(3) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について.....	30
1) 第IX因子複合体製剤の概要.....	31
2) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点.....	34
i) 原材料（ヒト血漿）の問題点.....	34
ii) ウイルス不活化処理の問題点.....	35
(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について.....	36
1) 当該医薬品の医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わり.....	37
2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い.....	44
i) 通常時.....	44
ii) 集団肝炎感染発生時.....	61
3) 市販後の危険性情報の提供.....	79
i) 国への報告.....	79
ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供.....	86
iii) 患者に対する情報提供.....	118
(5) 検証4のまとめ.....	119

## **(1) はじめに**

フィブリノゲン製剤などのウイルス混入製品の製造と、その結果として血液製剤による薬害肝炎の発症とウイルス感染患者の拡大、ウイルス感染に関する監督官庁への報告、さらに患者情報の医療機関並びに患者本人への情報提供等については、指導・監督官庁である厚生労働省・医薬品総合機構の責任とともに、製薬企業が第一義的に責任を負うべきものである。そこで、特に製薬企業に焦点を合わせて、製薬会社の実態と薬害肝炎の発生・拡大の原因と責任について検証する。

## (2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

フィブリノゲンを始めとする血液製剤のウイルス感染に対する開発、製造における問題点は、1) 原材料、2) 製剤の手技とロットの大きさ、3) ウイルス不活化処理とウイルスの混入量とウイルスの遺伝子情報、などが問題になる。

本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤は、売血の「血漿を 500L 乃至 1,000L のプールに混入」(1962 (S37) 年承認申請書より) したものを原料として分画される。当時は一回 200mL を採血していたので 1 ロットは 2,500 人から 5,000 人分をプールして分画していたことになる。さらに研究班から田辺三菱製薬に行った質問状に対して、2008 (H20) 年 12 月 19 日に当該会社から、「製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となります。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いられた血漿の種類(輸入血又は国内血)などによって変動し、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられます(1 人当たりの採血量を輸入血 600mL, 国内血 200mL として換算した人数)」と回答されている。また、原料血漿の献血と売血の割合の推移については、1993 (H5) 年 9 月からは国内献血のみを原料として用いているが、それ以前は売血を用いていたと考えられる。1979 (S54) 年以前の資料は残されていないが、大部分は輸入血と推定される。1980 (S55) 年から 1987 (S62) 年までのロットの約 40%が輸入血のみを原料とし、約 60%は輸入血と国内売血の混合、さらに、1987 (S62) 年から 1992 (H4) 年 10 月までのロットは輸入血と国内売血の混合、輸入血のみのロット、国内血のみのロットが混在している。輸入売血はアルファ社などが採血所で集めたもの及び貧民街で採血業者が採血したものを購入したものの混合であると推測される。当時の売血を行う人たちの感染の状況を合わせて判断すると、殆ど全てのロットの原料血漿に肝炎ウイルス(B型またはC型ウイルス)が混入していたことは間違いない。申請のロットより大きなロットを作製する事を常態にしていたことが明らかになったが、このことは、当時のミドリ十字が肝炎の感染に配慮していなかったことを示している。第Ⅸ因子製剤でもプールした売血由来の血漿を原料にしていたので同様な状況が推測される。

このような状況から、発売当初から血清肝炎の生じる危険があることをミドリ十字は認識しており、添付文書にも記載している。従って、製薬企業には感染の可能性を少しでも減少させる為の努力が義務であり、ウイルス不活化処理の試みが行われてはいる。しかし、このようなウイルス不活化処理に関するミドリ十字などの認識が甘く、会社独自で不活化の検討を真剣に行った形跡は見当たらない。厚生労働省医薬局は 2002 (H14) 年 7 月にフィブリノゲン製剤についての報告命令(ウイルス不活化効果の再検証)を発出しており、3 回の遅延報告のあと、2003 (H15) 年 7 月に報告書を提出している。報告書に記されている表によると、不活化効果はウイルスによって大きく異なるが、報告書にある「各年代におけるウイルス不活化法とその効果」によると HCV のモデル代替ウイルスである BVD と SIN ウイルス不活化に対する結果として、両ウイルスで差があるものの、UV 照射では全く効果がないこと、UV 照射とβプロピオラクトン(BPL)処理で BVD に対しては 1/160 に減少させるだけであったが、SIN に対しては 100 万分の 1 にまで減少するとされている。したがって、ウイルスの分類、膜の有無、粒子径など類似ウイルスでも効果が異なり、現段階でも HCV に対する不活化効果については明確ではない。ただし、現在行われている乾燥加熱と有機溶媒/界面活性剤処理の併用では感染率は 2 万分の 1 以下には減少しているが、まだ完全とはいえない。

事実、名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学分野の田中靖人准教授らは、非加熱製剤と加熱製剤の各 2 ロットから HCV RNA を抽出して PCR で RNA を増幅した後に RNA をクローニングして、

それらの塩基配列を解析することにより、HCV の存在と存在量を測定し、さらに、地域によるウイルスの RNA 配列の違いから含まれるウイルスが何処から来たものか考察している。その結果、1986 (S61) 年～1987 (S62) 年に製造されたフィブリノゲン製剤 4 ロット全てに大量の十分に感染が可能な HCV の存在が確認され、加熱製剤中にも 2 ロット全部にウイルスが確認された。また、いずれのフィブリノゲン製剤中にも複数のクローンが存在することが確認された。このことは同一ロットに複数のヒト由来の HCV が混入していることを意味している。

こういった原料の危険性を踏まえると、当時のミドリ十字がその危険性を認識できたかという点が重要になる。これについては、例えば 1977 (S52) 年 12 月の米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の製造承認取り消しに関する記述がなされた 1978 (S53) 年 1 月 6 日付の Federal Register の存在や、1979 (S54) 年 4 月の雑誌 JAMA (the *Journal of the American Medical Association*) に投稿されている Ness & Perkins の論文中で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点を鑑みれば、その危険性を認識することは可能であったと考えられる。同 Federal Register については、情報収集担当者がその内容を確認して社内に報告し、関係者に回覧されたものの特段の調査検討を行わなかったという事実が明らかになっているが、血液製剤製造会社として何らかの対応をとるべきであった。

以下、これらの問題点について、既存資料等からその実態を整理していく。これらの事実整理に基づき、当時のミドリ十字が十分な情報や危険性の認識に基づいて適切な開発・製造・輸入を行っていたかを検証すると共に、再発防止のために現在の対策が十分かどうか検討する。

---

<sup>1</sup> 同対応について、企業は「FDA は承認取消し理由に B 型肝炎ウイルスの伝播リスクがクリオプレシピテートより高いことをあげているものの、この時点で、旧ミドリ十字では逆受身赤血球凝集 (RPHA) 法で B 型肝炎ウイルスのスクリーニングを行っていたこと」、「当時米国で上市されていた製剤と異なり、旧ミドリ十字の製剤 (非加熱) には、紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的に  $\beta$  プロピオラクトン処理が施されていたこと」「当時入手していた肝炎報告数が少なかったこと」を理由に特段の調査検討が行われなかった、推察している。これについては、(4)-2)-i)-②の「海外における危険性情報の収集と対応」で詳しく説明する。

## 1) フィブリノゲン製剤の概要

当該医薬品の対象となるフィブリノゲン製剤について、その概要を整理する。なお、原材料の変更やウイルス不活化処理に関する概要は(2) - 2) で触れる。

以下、フィブリノゲン製剤およびフィブリン糊についてそれぞれ概要を述べる。

### ① フィブリノゲン製剤

#### ア) 概要

※フィブリノゲン製剤に関する簡単な解説を掲載予定

図表 4-1 ミドリ十字によるフィブリノゲン製剤の変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	日本ブラッドバンクの「フィブリノーゲン—BBank」製造承認取得
1964(S39)年 10月24日	ミドリ十字社は、社名変更に伴い、「フィブリノーゲン—ミドリ」に販売名変更
1976(S51)年 4月	ミドリ十字社は、生物学的製剤基準名の変更に伴い、販売名を「フィブリノゲン—ミドリ」(非加熱製剤)に変更(→再評価対象から除外される原因となる)
1987(S62)年 4月20日	非加熱フィブリノゲン製剤「フィブリノゲン—ミドリ」の回収開始の同日、「フィブリノゲン HT—ミドリ」(以下「加熱フィブリノゲン製剤」という)の承認申請
1998(H10)年 4月1日	ミドリ十字社は吉富製薬株式会社と合併して吉富製薬株式会社となり、販売名を「フィブリノゲン HT—ヨシトミ」に変更
2000(H12)年 4月1日	ウェルファイド株式会社に社名変更したため、販売名を「フィブリノゲン HT—Wf」に変更

図表 4- 1 フィブリノゲン製剤の各製剤における経年製造本数（ウイルス不活性化方法ごと）

	製造数量（本）					製剤
	非加熱	加熱	加熱・ 献血	SD・ 献血	合計	
1964 (S39)年	539				539	・フィブリノーゲン-BBank（～10月） ・フィブリノーゲン-ミドリ（10月24日～）
1965 (S40)年	13,135				13,135	・フィブリノーゲン-ミドリ
1966 (S41)年	12,387				12,387	
1967 (S42)年	23,692				23,692	
1968 (S43)年	23,603				23,603	
1969 (S44)年	22,410				22,410	
1970 (S45)年	33,115				33,115	
1971 (S46)年	35,581				35,581	
1972 (S47)年	47,384				47,384	
1973 (S48)年	49,742				49,742	
1974 (S49)年	56,323				56,323	
1975 (S50)年	63,046				63,046	
1976 (S51)年	57,619				57,619	・フィブリノーゲン-ミドリ（～4月） ・フィブリノーゲン-ミドリ（4月～）
1977 (S52)年	88,980				88,980	・フィブリノーゲン-ミドリ
1978 (S53)年	48,491				48,491	
1979 (S54)年	47,302				47,302	
1980 (S55)年	63,811				63,811	
1981 (S56)年	64,773				64,773	
1982 (S57)年	57,271				57,271	
1983 (S58)年	79,118				79,118	
1984 (S59)年	90,299				90,299	
1985 (S60)年	63,166				63,166	
1986 (S61)年	84,464				84,464	
1987 (S62)年	26,329	54,646			80,975	・フィブリノーゲン-ミドリ（～4月） ・フィブリノーゲン HT-ミドリ（6月～） <sup>2</sup>
1988 (S63)年		13,627			13,627	・フィブリノーゲン HT-ミドリ
1989 (H1)年		4,554			4,554	
1990 (H2)年		0			0	
1991 (H3)年		2,066			2,066	
1992 (H4)年		1,033			1,033	
1993 (H5)年		2,226	1,625		3,851	
1994 (H6)年			824	1,135	1,959	
1995 (H7)年				1,390	1,390	
1996 (H8)年				2,820	2,820	
1997 (H9)年				681	681	
1998 (H10)年				1,554	1,554	・フィブリノーゲン HT-ミドリ（～3月） ・フィブリノーゲン HT-ヨシトミ（4月～）
1999 (H11)年				2,350	2,350	・フィブリノーゲン HT-ヨシトミ
2000 (H12)年				2,474	2,474	・フィブリノーゲン HT-ヨシトミ（～3月） ・フィブリノーゲン HT-Wf（4月～）

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 別紙 1

出所) H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 4

<sup>2</sup> 治験品は 4 月から提供している。

## イ) 製造工程

各製剤の製造工程の変遷を整理する。

### 「フィブリノーゲン-BBank」[1964 (S39) 年 6 月]

日本ブラッド・バンク (後のミドリ十字) は、1962 (S37) 年 10 月 17 日、「フィブリノーゲン-BBank」を「効能又は効果」を「低フィブリノーゲン血症の治療」として製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

図表 4-2 フィブリノーゲン-BBank の医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	フィブリノーゲン-BBank
成分及び分量又は本質	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) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌ろ過した後小分けし、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である 1 瓶中凝固性蛋白 1g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の血色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。 採血後 3 週間以内に延伸分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯ぶねに浸して溶解し、溶解した血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入して冷蔵庫より取り出し後 8 時間以内に下記の分画に附する。(以下略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラムないし 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・人血漿フィブリノーゲン基準案</li> <li>・米国 NIH 基準</li> <li>MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human)</li> <li>・(同上和訳) 乾燥人フィブリノーゲン基準. 訳</li> </ul> <p>その他、Fibrinogen 臨床例総括表、および臨床試験資料として以下 6 文献を提出。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症 (百瀬和夫ら)</li> <li>② Fibrinogen の使用経験 (品川信良ら)</li> <li>③ Fibrinogen 使用経験 (岩谷宏ら)</li> <li>④ フィブリノーゲンの使用経験 (村上文夫)</li> <li>⑤ フィブリノーゲン-BBank の使用経験 (徳沢邦輔)</li> <li>⑥ 先天性無フィブリノーゲン血症の一例 (土屋与之ら)</li> </ol>

「フィブリノーゲン-ミドリ」 [1964 (S39) 年 10 月]

ミドリ十字は、1964 (S39) 年 9 月 29 日、「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認を申請した。申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

図表 4-3 フィブリノーゲン-ミドリの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	(一般的名称) 人血漿フィブリノーゲン (販売名) フィブリノーゲン-ミドリ
成分及び分量又は本質	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) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌濾過した後小分し、容器に入ったまま真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中凝固性蛋白 1g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の血色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。採血後 3 週間以内に遠心分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯ぶねに浸して溶融し、溶融した血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入して冷蔵庫より取り出し後 8 時間以内に下記の分画に附する。(以下略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラム乃至 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療
備考	本品は昭和 39 年 6 月 9 日 (39E) 第 69 号で製造承認された「フィブリノーゲン-BBank」の名称のみを「フィブリノーゲン-ミドリ」に変えるもので、その他事項はすべて「フィブリノーゲン-BBank」と全く同一のものであります。

「フィブリノゲン-ミドリ」 [1976 (S51) 年 4 月]

ミドリ十字は、1976 (S51) 年 3 月 3 日、「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認を申請した。申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

図表 4-4 フィブリノゲン-ミドリの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	(一般名称) 乾燥人フィブリノゲン (販売名) フィブリノゲン-ミドリ
成分及び分量又は本質	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(フィブリノゲン) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌濾過した後小分し、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中下記を含む。 凝固性蛋白 1g 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 588mg 安定剤 日本薬局方 ブドウ糖 1600mg 溶剤として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	生物学的製剤基準(乾燥人フィブリノゲン)による。なお、原材料、分画法、最終バルクおよび乾燥はつぎのとおりである。 ①原材料はつぎのいずれかを用いる。 (1) 「保存血液」 (2) 保存血液 2.1.2 (3) 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液(液状人血漿 2.1.1 を用いて採血したヒト血液) ②分画方法(略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラム乃至 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノゲン血症の治療
備考	本品は昭和 39 年 10 月 24 日(39E) 第 80 号で製造承認を受けたものでありますが、販売名が、旧・生物学的製剤基準の「人血漿フィブリノーゲン」にもとづいて「フィブリノーゲン-ミドリ」となっていたものを、新・生物学的製剤基準の「乾燥ヒトフィブリノゲン」にもとづいて「フィブリノゲン-ミドリ」に変更したため、また、この際、「用法及び用量」、「効能又は効果」各欄中の「フィブリノーゲン」の字句についても「フィブリノゲン」に改めたく申請に及んだものであります。上記以外の事項は既承認と全く同一であります。尚、本件承認受理後は、速やかに既承認品目の製造承認の整理届を提出します。

「フィブリノゲン HT-ミドリ」 [1987 (S62) 年 4 月]

ミドリ十字は、1987 (S62) 年 4 月 20 日、「フィブリノゲン HT-ミドリ」の製造承認を申請した。申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである<sup>3</sup>。

図表 4-5 フィブリノゲン HT-ミドリの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	(一般的名称) 乾燥人フィブリノゲン (販売名) フィブリノゲン HT-ミドリ
成分及び分量又は本質	本品は 1 容器中、下記を含有する凍結乾燥性注射剤である。 凝固性たん白質 1g 安定剤 日本薬局方 精製白糖 1600mg 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 588mg 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 92mg  添付 溶剤 日本薬局方 注射用蒸留水 50ml
製造方法	生物学的製剤基準 (乾燥人フィブリノゲン) による。なお、原材料、分画方法、最終バルクおよび乾燥はつぎのとおりであり、原料となる血液は AIDS 及び ATL 抗体検査を行い、陰性のもののみを使用する。ただし、輸入原料の場合は AIDS 抗体検査で、陰性のものを使用する。 ① 原材料は生物学的製剤基準 (加熱人血漿たん白) 2.1 を準用する。 ② 分画法 (略) ③ 最終バルク、乾燥及び加熱 原画分 (原画分は輸入品の「乾燥人フィブリノゲン・バルク末」を以て充当することができる。) を精製白糖、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウムを含む液を用いて溶解して最終バルク液を調整し、分注、凍結乾燥、減圧施栓の後、60～62°、96 時間以上加熱し小分け製品とする。
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3g ないし 8g を用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノゲン血症の治療

<sup>3</sup> 厚生省提供資料 「旧薬務職員を対象とするアンケート調査結果等の公表について」 医薬局保有行政文書 ファイル 4.承認書関係資料 8 番 『医薬品製造承認について (62E 第 1479 号・1987.4.30)』

## ② フィブリン糊

※フィブリン糊に関する簡単な解説を掲載予定

## 2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点

### i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

#### ① フィブリノゲン製剤の原材料の変遷

当該医薬品の製造段階で用いられた原材料について、その変遷を整理したものが次の表である。

図表 4-6 フィブリノゲン製剤の原材料の変遷（1994（H6）年まで）

時期	概要
1973(S48)年 6月	韓国の緑十字社から原料血漿を輸入開始（1974年（昭和49）年9月まで）
1974(S49)年 9月	カナダのコンティネンタル・ファーマ社から原料血漿を輸入開始
1977(S52)年 9月	大韓民国の緑十字社により製造された乾燥人フィブリノゲン・バルク末の、原画分としての使用が承認される
1978(S53)年 11月	米国のアルファ社から原料血漿を輸入開始
1980(S55)年	大韓民国の緑十字社で製造された原画分の使用停止。 米国アルファ社からの輸入血漿のみから13ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により3ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1981(S56)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により9ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1982(S57)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから4ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により9ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1983(S58)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから4ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により14ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1984(S59)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により14ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1985(S60)年 月	米国アルファ社からの輸入血漿のみから8ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1986(S61)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから7ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により12ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1987(S62)年 月	米国アルファ社からの輸入血漿のみから5ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により1ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1993年(H5)年 12月 27日	献血由来のフィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）発売。製造方法はフィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）と同じであるが、原料血漿を日本赤十字社から供給された国内献血由来血漿に切り替え。 同時に、医療機関に対してフィブリノゲン HT-ミドリの在庫の有無を確認し、在庫があれば返品または交換を申し入れ（返品数に関する記録なし。）。
1994(H6)年 8月 12日	フィブリノゲン HT-ミドリ（加熱+SD処理）製造承認取得。 60℃72時間の乾燥加熱処理に加え、SD処理を実施したもの。 原料血漿は、当初ロットより国内献血由来。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12-13

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

なお、参考資料として、1993 (H5) 年 9 月 30 日製造のロットより原料血漿を国内献血に切り替えたことを示す製造記録を下図に示す。1 ロットの製造本数も 974 本と大幅に少なくなっている。

図表 4-7 国内献血に切り替わる直前のロットの製造記録

代表製造自己記録書 (花柳製剤)

M-01

(標準書 No. 生105)

品名	理論製造本数 (a)	製造本数 (b)	包装本数 (c)	製造本数に対する包装本数	製剤別製造責任者	製造管理責任者
アブリゲンHT-21	1015 本	1016 本	977 本	$\frac{(c)}{(b)} \times 100 = 96.1\%$		
規格						
製造番号						
製造年月日						

年月日	工程名称	仕掛数	不良品・不合格品	出来高数	工程責任者
1992.10.1	調製	58.4 本		58.4 本	
1992.9.30	分注準備				
1992.10.1	分注・凍結	分注量 36.0 ml/本	工程除外数 1700 ml 工程除外本数 4 本	1016 本	
1992.10.1	分注確認			1,016 本	
1992.10.2	乾燥：菌種 (真空度検査)	1016 本	1 本	1015 本	
1992.10.5	検体採取	1015 本	1 本	1014 本	
1992.10.5	加熱処理 (Filtration)	1014 本	0 本	1014 本	
1992.10.9	全数検査	1014 本	4 本	1010 本	
1992.10.12	検体採取 (HIBARILET 規格 (608HD)(50,ml))	1010 本	検取り 20 本	990 本	
1992.10.30	国家検定受け	990 本	検取り 13 本	977 本	
1993.1.6	国家検定合格			977 本	
1993.1.12	全数検査 (真空度検査)	977 本	0 本	977 本	
1993.1.13	包装	977 本	0 本	(c) 977 本	
1993.1.14	包装確認			977 本	
1993.1.14	参考品	977 本	検取り 3 本	974 本	
1993.1.19	出荷			974 本	

特記事項：  
0改訂添付文書 使用 1ロット目 (高齢者への授与の記載追記)

図表 4-8 国内献血に切り替わった後のロットの製造記録

代 表 製 造 記 録 簿 (総量製法)  
(標準書No. 生-105)

資料5-3  
M-01

品名	<u>ソリゲン-HT(献血)</u>	即給製造本数	(a) 1,671 本	製剤別製造責任者	製造管理責任者
規格	1g	製造本数	1,667 本		
製造番号	TRF001HT	包装本数	1,627 本		
製造年月日	1993年 9月 30日	製造本数に対する包装本数	(c) ×100 = 97.6 % (b)		

年月日	工程名称	仕掛数	不良品・不適合品	出来高数	工程責任者
1993.9.30	調製			617 本	
1993.9.29	分注準備				
1993.9.30	分注・凍結	617 本 分注量 25.8 ml/本	工程除外数量 1.700 ml 工程除外本数 4 本	(b) 1,667 本	
1993.9.30	分注確認			1,667 本	
1993.10.1	乾燥・包装 (真空度検査)	1,667 本	1 本	1,666 本	
1993.10.4	検体採取	1,666 本	1 本	1,665 本	
1993.10.4	加熱処理 (F51/F1/F2)	1,665 本	TC 1 本	1,664 本	
1993.10.11	全数検査	1,664 本	4 本	1,660 本	
1993.10.11	検体採取 (638H.L)(50ml)	1,660 本	採取 20 本	1,640 本	
1993.10.28	国家検定受け	1,640 本	採取 10 本	1,627 本	
1993.12.16	国家検定合格			1,627 本	
1993.12.22	全数検査 (真空度検査)	1,627 本	0 本	1,627 本	
1993.12.23	包装	1,627 本	0 本	(c) 1,627 本	
1993.12.24	包装確認			1,627 本	
1993.12.24	参考品	1,627 本	採取 2 本	1,625 本	
1993.12.27	出荷			1,625 本	

特記事項:  
f2.

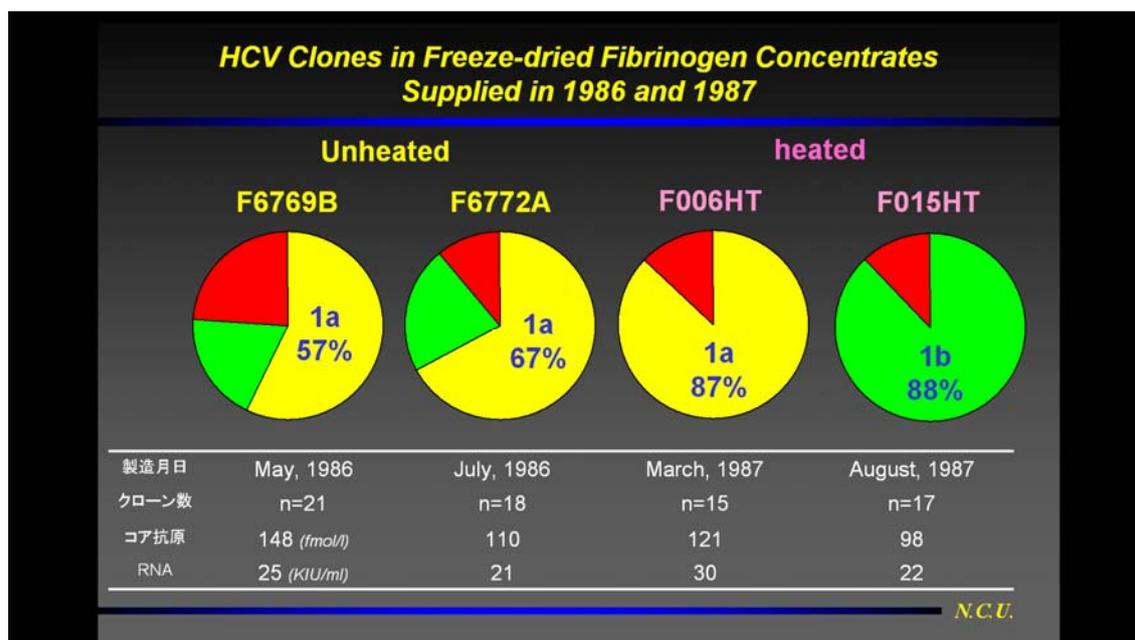
## ② 原材料の遺伝子

名古屋市立大学の田中靖人准教授らによる 2003 (H15) 年の●●学会での発表「Fibrinogen 製剤による HCV 感染の証明」では、下記の通り、残っていた当時のフィブリノゲン製剤のロットからの HCV 感染を証明している。

まず、当時の 4 つのロットのフィブリノゲン製剤と、当時フィブリノゲン製剤の投与を受けた 13 人の患者のそれぞれから HCV RNA を抽出し、PCR で増幅して HCV の存在を確認している。また、フィブリノゲン製剤、患者のそれぞれの検体をクローニングし、塩基配列を決定し分子進化学的に系統関係を解析した結果、当時の非加熱製剤だけでなく加熱製剤にも HCV が存在したことを確認している。

HCV の遺伝子型の分布には地域差があり、たとえば、アメリカでは 1a 型が多いのに対し、日本では 1a はほとんど認められず、1b が 70-80% を占めている。上記研究の結果、フィブリノゲン製剤には、プール血漿より生成されるためか、いくつかの genotype のクローンが含まれていることが明らかになっている。(製剤の各ロットには 3 つの異なる genotype が図に示す比率で含まれることが判明している。)

図表 4-9 4 つのロット内に含まれる genotype の割合



出所) 長谷川泉、田中靖人、加藤孝宣、折戸悦朗、溝上雅史

以上より、当時のフィブリノゲン製剤に HCV が存在し、患者はその製剤 (含加熱製剤) で感染していることが明らかになっている。

また、各ロットの HCV クローンの遺伝子型の分布を見ると、いくつかの型が存在していることから、原料血漿がプールされていることや、原材料をプールすることによって、さまざまな地域の HCV が製剤に混入していたことも明らかとなっている。

### ③ 原材料（ヒト血漿）の問題点に関する考察

#### 売血由来の危険性の高い原料血漿を用いている点

当該フィブリノゲン製剤の原材料は、1993（H5）年9月30日製造以降のロットで国内献血に切り替えられるまでは、米国のアルファ社を中心に、韓国の緑十字社、カナダのコンティネンタル・ファーマ社等の海外企業から輸入した売血由来の原料血漿が用いられている。そのため、原料血漿そのものが献血と比して危険性が高い。また、実際に、当時のフィブリノゲン製剤に含まれるHCVの遺伝子型の解析により、感染していることが明らかになっている。

1979（S54）年4月の雑誌JAMA（*the Journal of the American Medical Association*）に投稿されているNess & Perkinsの論文中で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点を鑑みれば、その危険性を認識することは可能であったと言え、このような危険性の高い原材料を用いていたことは問題であったと言える。

## ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点

### ① フィブリノゲン製剤の製造における製剤の手技とロットの大きさについて

フィブリノゲン製剤の製造では、プールされた原料血漿から分画が行われ、フィブリノゲン製剤が製造されていた。以下、製造工程におけるプール血漿について事実整理を行う。

1962 (S37) 年のフィブリノゲン-BBank の承認申請書によると、1 ロットの大きさについて、「血漿は 500L 乃至 1,000L のプールに混入し」という記載が為されている。当時は 1 回 200mL を採血していたので、1 ロットには 2,500 人から 5,000 人分をプールして分画していたことになる。

なお、H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答 (2)』によると、製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となるとされている。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いた血漿の種類（輸入血又は国内血）等により変動するものの、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられている<sup>4</sup>。

---

<sup>4</sup> 企業からの回答によれば、1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL として概算した人数である。

## ② 製剤の手技とロットの大きさの問題点に関する考察

プール血漿の大きさは、1962 (S37) 年のフィブリノーゲン-BBank の承認申請書にある「500L 乃至 1,000L のプールに混入」および、H20.12.19 田辺三菱提供資料『「お訊ね」に対する回答 (2)』による「通常 2,000L から 8,000L 程度」というものであり、採血した人数に換算すれば最大で 2 万人程度になると考えられている。原料血漿そのものが献血と比して危険性が高いことも問題であるが、そのプールの大きさゆえにウイルス混入の危険性が極めて高くなっていると言することができる。

名古屋市立大学の田中靖人准教授らの「Fibrinogen 製剤による HCV 感染の証明」(2003 (H15) 年発表) などと併せて総合的に考えれば、ほとんど全てのロットで混入が起こっていたと考えられ、薬害発生の最大の原因の一つであり、企業の製造工程に問題があったと言わざるを得ない。

iii) ウイルス不活化処理の問題点

① ウイルス不活化処理の変遷

図表 4-10 フィブリノゲン製剤のウイルス不活化処理の変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	フィブリノーゲン-B.Bank 製造承認 紫外線照射処理
1964(S39)年 または 1965(S40)年頃	紫外線照射に加え、βプロピオラクトン処理を実施。 βプロピオラクトン処理の実施開始時期は明確ではないが、1965.11の添付文書にはβプロピオラクトン処理が記載されている。
1972(S47)年 7月	旧ミドリ十字にて電気泳動法による HBs 抗原スクリーニング開始
1977(S52)年 6月	旧ミドリ十字における HBs 抗原スクリーニング法を RPHA 法に変更
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。 この時点でアルファ社では HBs 抗原スクリーニング (RIA 法) を実施している。
1978(S53)年 9月	最終バルクでの HBs 抗原否定試験開始
1981(S56)年 3月	最終製剤 (小分け品) での HBs 抗原否定試験開始
1985(S60)年 5月	アルファ社にて抗 HIV 抗体スクリーニング開始
1985(S60)年 11月	紫外線照射+βプロピオラクトン処理の最終ロットを製造し、物流入庫。以後、βプロピオラクトンが入手不能になったため、βプロピオラクトン処理に代えて抗 HBs グロブリンを添加
1986(S61)年 7月	アルファ社にて GPT スクリーニング開始
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体、GPT スクリーニング開始
1987(S62)年 4月30日	フィブリノゲン HT (加熱) 製造承認 60°C96時間の乾燥加熱処理
1987 (S62) 年 6月11日	フィブリノゲン HT (加熱) 発売
1988(S63) 年 9月	ミドリ十字にて抗 HTLV-I 抗体スクリーニング開始
1992(H4) 年 2月	アルファ社にて抗 HCV 抗体スクリーニング開始
1994(H6) 年 1月	アルブミンを除く全ての血漿分画製剤について最終製剤 (小分け品) にて HCV 核酸増幅試験開始 (アルブミンは 1994.11 より開始)。HCV RNA が検出されないことを確認して出荷する。
1994(H6) 年 8月12日	フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱+SD 処理) 製造承認取得。 60°C72時間の乾燥加熱処理に加え、SD 処理を実施したものの原料血漿は、当初ロットより国内献血由来
1994(H6)年 12月15日	フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱+SD 処理) 発売。医療機関に対してフィブリノゲン HT-ミドリ (加熱) の在庫の有無を確認し、在庫があれば交換を申し入れた (返品数に関する記録なし)。
1996(H8) 年 4月	全ての血漿分画製剤について、最終製剤 (小分け品) にて HIV-1 核酸増幅試験開始
1997(H9) 年	日本赤十字社において、RHA 法によるバルボウイルス B19 抗原スクリーニング開始
1997(H9) 年 9月	全ての血漿分画製剤について最終製剤 (小分け品) にて HAV 核酸増幅試験開始
1996(H9) 年 10月	全ての血漿分画製剤について最終製剤 (小分け品) にて HBV 核酸増幅試験開始
1998(H10) 年 5月	吉富製薬 (1998.4 にミドリ十字と吉富製薬が合併) において、原料血漿について HIV-1、HBV、HCV に関するミニプール核酸増幅試験開始

以上が、フィブリノゲン製剤全般に係る不活化処理の変遷をまとめたものである。

引き続き、特にドナースクリーニングの方法の変遷について、フィブリノゲン製剤の主たる原材料供給先である旧ミドリ十字、米国アルファ社および日本赤十字社におけるドナーのスクリーニング方法に関する変遷を示す。

図表 4-11 HCVに関するドナースクリーニング

時期	概要
1985(S60) 年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61) 年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63) 年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTによる排除基準を正常上限値に改訂
1989(H1) 年 12月	日本において抗HCV抗体検査試薬許可 日本赤十字社にて抗HCV抗体ドナースクリーニング開始
1990(H2) 年 3月	日本において抗HCV抗体検査試薬発売 旧ミドリ十字にて抗HCV抗体ドナースクリーニングの予備検査実施
1990(H2) 年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1992(H4) 年 1月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における抗HCV抗体検査開始
1992(H4) 年 2月	アルファ社にて抗HCV抗体ドナースクリーニング開始
1992(H4) 年 4月	米国でFDAが分画用原料血漿への抗HCV抗体ドナースクリーニング実施を勧告
1992(H4) 年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売
1998(H10) 年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿についてHCVに関するミニプールNAT開始

図表 4-12 HBVに関するドナースクリーニング

時期	概要
1971(S46)年 12月	旧ミドリ十字にてHBs抗原ドナースクリーニングの予備検査開始
1972(S47) 年 7月	旧ミドリ十字にて電気泳動法によるHBs抗原ドナースクリーニング開始
1977(S52) 年 6月	旧ミドリ十字におけるHBs抗原ドナースクリーニング法をRPHA法に変更
1978(S53) 年 8月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿におけるHBs抗原検査開始(検査法不明)
1978(S53) 年 8月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。この時点でアルファ社はHBs抗原ドナースクリーニングをRIA法にて実施していた。
1985(S60) 年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61) 年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63) 年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTによる排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2) 年 7月	(旧ミドリ十字採漿センター閉鎖)
1993(H5) 年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売
1998(H10) 年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿についてHBVに関するミニプールNAT開始

図表 4-13 HAVに関するドナースクリーニング

時期	概要
1985(S60) 年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61) 年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63) 年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTの排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2) 年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1993(H5) 年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売

図表 4-14 HIVに関するドナースクリーニング

時期	概要
1982(S57) 年 12月	アルファ社にてドナーに対してHIVに関する検診を開始
1985(S60) 年 3月	FDAが抗HIV抗体試薬を許可
1985(S60) 年 5月	アルファ社にて抗HIV抗体ドナースクリーニング開始
1985(S60) 年 9月	旧ミドリ十字にて抗HIV抗体ドナースクリーニングの予備検査

1986(S61) 年 2 月	日本にて抗 HIV 抗体試薬輸入承認
1986(S61) 年 4 月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始(ただし 3 ヶ月ごと)
1986(S61) 年 10 月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始(採漿ごと)
1987(S62) 年 9 月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における抗 HIV 抗体検査開始
1987(H2) 年 7 月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1998(H10) 年 5 月	旧吉富製薬にて原料血漿について HIV-1 に関するミニプール NAT 開始

## ② ウイルス不活化処理の変更時点における企業の認識

ウイルス不活化処理の変遷の整理につづいて、各変更点において、企業がどのような経緯・認識で処理方法を変えたかを整理する<sup>5</sup>。

### ア) 紫外線照射処理

#### 導入経緯

紫外線照射導入の検討を開始する根拠となった情報や、検討の経緯に関する資料は残っていない。しかし、導入の検討を開始する根拠となった情報については、関連資料等から、次の 2 点であった可能性がある。

- MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human) (2nd revision, NIH, October 1, 1954)
  - ・ 製法欄に「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトン又は人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」と記載されている。
- 米国カッター社製のフィブリノゲン製剤の製法に関する情報
  - ・ 聞き取り調査において、フィブリノゲン—BBank が製造承認された 1964 (S39) 年当時にフィブリノゲン研究・製造に関与していた者から、当時の米国カッター社のフィブリノゲン製剤には紫外線照が施されていたことを承知していた旨の発言が得られている。

なお、検討の経緯及び指標としたウイルス等の種類に関しては、関連資料がなく、アンケート調査や聞き取り調査においても情報が得られなかったため不明となっている。

#### 設定根拠

処理条件(波長 2537Å の紫外線を 1 ジュール/ml 照射)の設定根拠に関する資料は残されていない。また、アンケート調査聞き取り調査においても情報が得られず、不明となっている。

#### 実施状況

製造記録が残されている 1980 (S55) 年以降、1987 (S62) 年 4 月に非加熱製剤の製造を中止するまで、フィブリノゲン製剤には紫外線照射処理が施されている。また、製造記録が残っていない

<sup>5</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

1979 (S54) 年以前のフィブリノゲンの製造工程においても、当該医薬品事業者の調査結果から、紫外線照射処理が実施されていたものと判断することができる。

## イ) $\beta$ プロピオラクトン処理

### 導入経緯

$\beta$ プロピオラクトン処理の導入検討は、1965 (S40) 年 5 月 19 日付の技術研究指令第 207 号によって開始されたと推定される。この技術研究指令では、 $\beta$ プロピオラクトン処理導入検討の目的について、「注射用フィブリノーゲンは世界的に、血清肝炎伝染源であるとの疑念をもたれている現状に鑑みて、現行の紫外線照射のほかにベータ・プロピオ・ラクトンの添加を試みたい」と述べられている。

また、同年 11 月 11 日付の調査記録（旧ミドリ十字の研究業績集）である「注射用フィブリノーゲンの B.P.L 処理法の検討」には、「B.P.L が Virus の不活化に極めて効果的であるといわれてから LoGrippe には 1954 年以来数回に亘る報告があり、我国でも市田、鈴木等の報告（1963）があります。」と、 $\beta$ プロピオラクトン処理の導入検討を開始する根拠となった情報について示唆している。

これらの報告では、「BPL 処理した血漿を輸血した場合、肝炎の発生が少ない」「BPL と紫外線照射を併用した血漿を 430 人に注射したが、全て肝炎の発生をみなかった」といったことが述べられており、 $\beta$ プロピオラクトン処理の導入検討を開始する根拠となったものと判断できる。

なお、実際に 1965 (S40) 年 11 月改訂の添付文書には、製造工程において  $\beta$ プロピオラクトン処理を施していることが明記されている。

### 設定根拠

不活化の指標では、ウイルスではなく、細菌である *Aerobacter aerogenes* を用いている。この細菌を指標とした根拠について、上述した研究調査録では「現在のところ肝炎 Virus の生死を確かめる方法がないので、B.P.L の殺菌効果を検べる対照菌として *Aero. Aerogenes* を用いました。*Aero. Aerogenes* は米国 NIH の紫外線照射基準において対照菌として定められている菌株で、…（攻略）…」と述べられている。

### $\beta$ プロピオラクトンが入手不能となった理由

1985 (S60) 年に  $\beta$ プロピオラクトンが入手不能となった理由について、当該医薬品事業者がアンケート調査等から推測した結果は以下のようなものである。

- 本品（ $\beta$ プロピオラクトン）には発がん性があるということで、供給メーカーが製造販売を中止したいと連絡してきた、あるいは製造販売を中止した。
- 旧ミドリ十字に  $\beta$ プロピオラクトンを供給していた国内の会社において、旧ミドリ十字向けに包装を小分けする作業を、本品の発がん性を理由に会社内の工場が拒否した。旧ミドリ十字も発がん性を考慮して使用を止めた。

なお、 $\beta$ プロピオラクトンは、水溶液中で速やかに分解されて最終製剤には残留しないため、

現在でも日米欧の一部メーカーの血液製剤やワクチン製造に使用されている。

#### βプロピオラクトン処理に代えて抗 HBs グロブリン添加処理を実施した理由

フィブリノゲン製剤に抗 HBs グロブリンを添加した理由あるいは根拠を示す直接的な資料は見当たらない。しかしながら、「血液製剤中の候 HBs 抗体価と B 型肝炎ウィルスの不活化」(1984(S59)年 1 月 7 日) という調査研究録を参考にすると、1985 (S60) 年に βプロピオラクトンが入手できなくなった際に、その代替手段として検討されたことが推察できる。(上記調査研究録の要旨を以下の枠内に記す)

#### 調査研究録の要旨

血漿分画に用いる原料血漿は RPHA あるいは RIA 法による HBs 抗原スクリーニングを受けているが、測定法の検出限度の問題から、調整された製剤は、肝炎感染の危険性が皆無であるとはいえない。当社の血漿分画製剤にはパストリゼーションあるいは、βプロピオラクトン処理と紫外線照射の併用処理が行われているが、コンコエイト、クリスマシンといった不安定な製剤に関しては不活化処理はとられていない。

先般、オランダ赤十字の Brummelhuis らが、HBs 陽性けっしょうから製造した血漿分画製剤に、抗 HBs グロブリンを終濃度で 0.4IU/ml となるように添加したところ、シンパンジーにおける B 型肝炎感染を抑制したとの報告を行った。この方法は不安定な第 VIII、第 IX 因子製剤に対して、魅力的な方法と考えられたため、当社製剤の現状を知るために、各種製剤の抗 HBs 抗体価の測定を行った。

その結果、コンコエイトで 0.45～1.80IU/ml、静注用免疫グロブリン製剤で 0.113～0.23IU/ml、フィブリノゲン及びトロンビンで 0.028IU/ml であり、クリスマシンからは検出されなかった。クリスマシンに抗 HBs グロブリンを添加する方法は、本剤のリスクを減らす上で良好な方法と考えられた。

これに加え、製薬企業内で実施されたアンケート調査では、「抗 HBs グロブリン添加を行った根拠を知っていた」と回答した 6 名が、いずれも B 型肝炎対策を目的としていると回答している。

#### βプロピオラクトン処理および抗 HBs グロブリン添加処理に関する当時の認識

βプロピオラクトン処理と紫外線照射との併用効果について、当時のミドリ十字は「ウィルス不活化はパーフェクトと迄は行かないが、かなり有効であると云われている。」<sup>6</sup>と認識していた模様である。

一方、抗 HBs グロブリン添加による B 型肝炎ウィルス防止効果については、Brummelhuis らの報告に基づき、βプロピオラクトン処理に匹敵する B 型肝炎防止効果を期待していたと想定されている<sup>7</sup>。

<sup>6</sup> H14.5.31 三菱ウエルファーマ社報告書 資料 2-(6)-7

<sup>7</sup> H14.5.31 三菱ウエルファーマ社報告書 p.24

## 実施状況

$\beta$ プロピオラクトン処理が開始された時期は不明であるが、旧ミドリ十字では、1964年（昭和39年）～1965年（昭和40年）に開始されたものと推測されている。その後、1985年（昭和60年）8月まで、本処理が行われていた。

また抗HBsグロブリン添加は、1985（S60）年8月に開始され、1987（S62）年2月まで行われた。

## ウ) 乾燥加熱処理

### 導入経緯

紫外線照射等に比べて、特にHIVに対してより確実な不活化処理をおこなうことを目的として、Rouzioux<sup>8</sup>、Dietz<sup>9</sup>ら、Rosenberg<sup>10</sup>らの報告を根拠として乾燥加熱処理の検討を開始している。以下に検討の経緯を示す。

図表 4-15 乾燥加熱処理の検討経緯

時期	検討内容
1985（S60）年2月～1986（S61）年11月	各種モニターウィルスを用いて加熱処理条件の設定について検討
1985（S60）年4月	技術研究計画を発行し、正式に開発を開始
1986（S61）年11月	本加熱処理条件におけるAIDSウィルス不活化実験を実施
1986（S61）年3月～1987（S62）年3月	物理的・化学的性状分析
1986（S61）年5月～1987（S62）年3月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1986（S61）年6月～1987（S62）年2月	加速試験を実施
1987（S62）年1月～1987（S62）年3月	苛酷試験を実施
1986（S61）年6月～1987（S62）年2月	急性毒性試験の実施
1986（S61）年9月～1987（S62）年4月	亜急性毒性試験を実施
1986（S61）年7月～1986（S61）年10月	一般薬理試験を実施
1986（S61）年12月～	外科・救急領域に臨床試験開始
1987（S62）年1月～	産婦人科領域にて臨床試験開始
1987（S62）年2月～1987（S62）年3月	薬理作用に関する試験を開始

なお、指標としたウィルスは以下の6つである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Chikungunya virus (CHV)
- ・ Sindbis virus (SV)

<sup>8</sup> Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272,1985

<sup>9</sup> Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

<sup>10</sup> Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

- Mumpus virus (MV)
- Herpes simplex virus (HSV)
- Vaccinia virus (Va)

#### 処理条件

人フィブリノゲンのウィルス不活化のための乾燥加熱処理法が検討され、処理条件が次のように設定された。

- 安定剤 : フィブリノゲン 2%に対しシュークロース 3.2%添加
- 加熱湿度 : 60°C
- 加熱時間 : 96 時間以上

#### 実施状況

加熱処理による製剤は、1987 (S62) 年 3 月に最初のロットが製造され、1994 (H6) 年 6 月に最終のロットが製造されている。

#### エ) SD 処理

##### 導入経緯

ニューヨーク血液センターが開発した、SD 処理が施された血液製剤ではB型及びC型肝炎の発症が報告されていないとの情報を得て、SD 処理の導入を検討開始している。なお、指標としたウィルスは以下のとおりである。

- Vesicular stomatitis virus (VSV)
- Sindbis virus (SV)
- Echo virus
- Human Immunodeficiency Virus (HIV)

##### 条件設定

人フィブリノゲンのウィルス不活化のために SD 処理法を検討し、処理条件を次のように設定している。(■字はマスキングが施されていた箇所)

Solvent : ■%リン酸トリ-n-ブチル (TNBP)

Detergent : ■%ポリソルベート 80 (Tween80)

処理時間 : 6 時間

処理温度 : 30°C

##### 実施状況

SD 処理による製剤は、1994 (H6) 年 9 月に最初のロットが製造されている。

### ③ 処理方法ごとの経年製造本数

ウイルス不活化処理方法ごとの経年製造本数について、事実経過を以下に整理する。

図表 4-16 フィブリノゲン製剤の生産本数(\*1)と納入医療機関数(\*2)

製剤 暦年	フィブリノゲン製剤 (非加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱・献血)		フィブリノゲン製剤 (加熱+SD)	
	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数
1980年 (昭和55年)	49,255(*3)	2,775						
1981年 (昭和56年)	64,773	2,682						
1982年 (昭和57年)	57,271	2,684						
1983年 (昭和58年)	79,118	2,721						
1984年 (昭和59年)	90,299	2,718						
1985年 (昭和60年)	63,166	2,577						
1986年 (昭和61年)	84,464	2,579						
1987年 (昭和62年)	26,329	955	54,646	2,167				
1988年 (昭和63年)		7	13,627	1,209				
1989年 (平成元年)		2	4,554	295				
1990年 (平成2年)			0	228				
1991年 (平成3年)			2,066	154				
1992年 (平成4年)			1,033	143				
1993年 (平成5年)			2,226	67	1,625	2		
1994年 (平成6年)				1	824	77	1,135	5
1995年 (平成7年)				2		8	1,390	61
1996年 (平成8年)							2,820	52
1997年 (平成9年)							681	56
1998年 (平成10年)							1,554	61
1999年 (平成11年)							2,350	53
2000年 (平成12年)							2,474	74
計	514,675	6,194	78,152	2,347	2,449	79	12,404	172

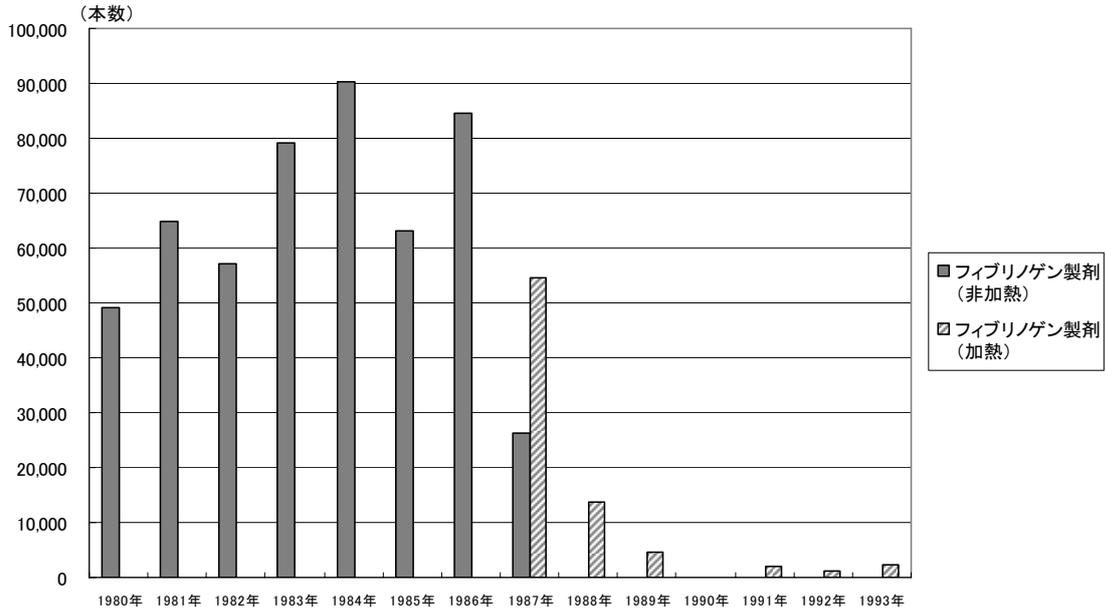
(\*1) 製造記録より集計

(\*2) 代理店からの電算データに基づく。昭和55年以降の全納入医療機関数は、6523軒

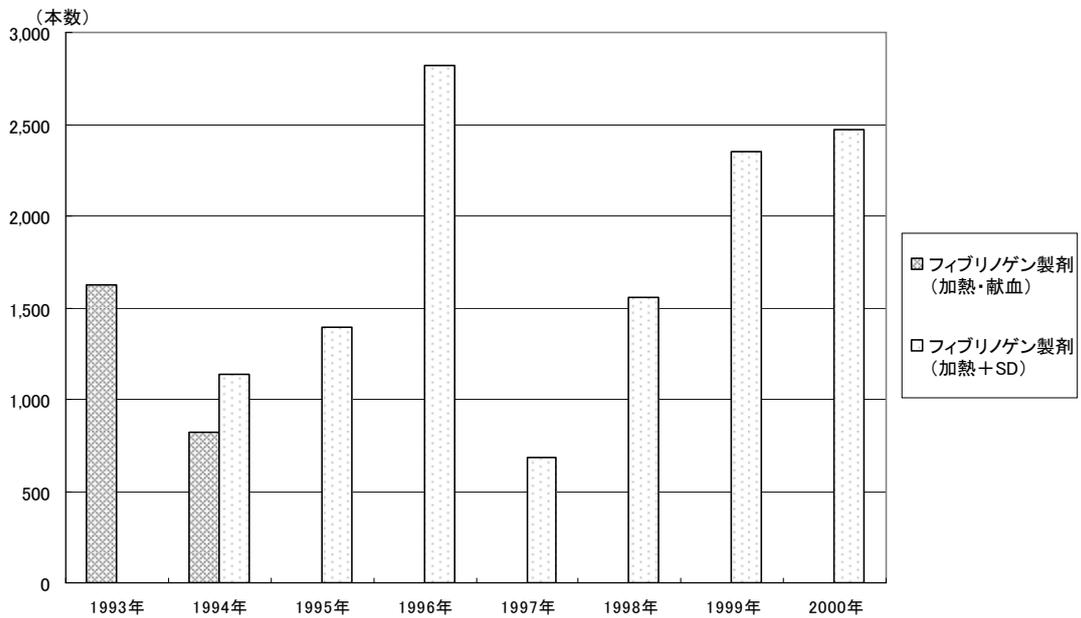
(\*3) 5月出荷分から

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書

図表 4-17 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1980(S55)年～1993(H5)年9月）



図表 4-18 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1993(H5)年10月～2000(H12)年）



出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書

④ ウイルス不活化処理の問題点に関する考察

※考察を記載する。

**(3) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について**

※フィブリノゲン製剤の時と同様、開発・製造段階における問題点を述べる。

1) 第IX因子複合体製剤の概要

① クリスマシン

ア) 概要

※コーナインと併せて、クリスマシンの概要を簡単に説明する。

イ) 製造工程

各製剤の製造工程の変遷を整理する。

「コーナイン」の輸入承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

ミドリ十字は、1971 (S46) 年 9 月 8 日、「コーナイン」の輸入承認を申請した。申請時の医薬品輸入承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである<sup>11)</sup>。

図表 4-19 コーナインの医薬品輸入承認申請書における主な記載事項

名称	(一般的名称) 血液凝固第IX因子複合体 (ヒト) (販売名) コーナイン (輸入先販売名) KONYNE
成分及び分量又は本質	本品は、最小の蛋白含量で血液凝固第II、第VII、第IXおよび第X因子を含有する精製人血症分画を凍結乾燥したものである。 本ピンは第IX因子について標準化されており、製剤1瓶は蛋白質1.0g以下を含み、製剤1瓶の第IX因子力価400単位※以上(平均500±100単位)であり、蛋白質1mg当りの比活性は0.6以上である。 また、製剤1瓶中には下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 等張化剤・抗凝固剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方 注射用蒸留水 20ml(アンプル入り)を添付する。  ※第IX因子(II、VIIまたはXと同様)の1単位は標準正常新鮮血漿1ml中に存在する活性として定義されている。力価は第IX因子として調整されている。なぜならば、他の因子(II、VII、X)の含量は第IX因子含量とほとんどイッチすることが証明されているからである。
製造方法	製造元の製法による。 輸入先 ・ 国名 アメリカ合衆国 ・ 製造業者名 カッター・ラボラトリーズ インコーポレイティッド 4W/V\$クエン酸ナトリウム液加人血漿よりコーン法に従って分画製造する。コーン上清I約1,000lを少量のDEAEセファデックスA-50にpH6.5~7.0-3°Cで吸着させる。吸着上清は再度吸着処理を行う。DEAEセファデックスは、洗浄し、次いでpH7.6~7.8の範囲で塩濃度を次第に増加させながら溶出を行う。第IX因子複合体は青色のセルロプラスミンの次に溶出される。このときのイオン強度は0.45~0.70の範囲にあり、4つの因子がII+IX→VII→X因子の順に溶出されるが、お互いに重なり合っ出る。活性分画は脱塩のち凍結乾燥する。凍結乾燥物の活性を測定した後、等張の塩化ナトリウム・クエン酸ナトリウム緩衝液に溶解し、25単位/mlの濃度にする。除菌濾過後1バイアル500単位ずつ充填、凍結乾燥する。
用法及び用量	1容器の内容を添付溶剤に溶解し、溶解後速やかに静脈内になるべく緩徐に注射する。用量は通常1回1~2瓶とし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子先天性欠乏症(血友病B)
備考	医療用(薬価基準)、包装単位500単位 1瓶

<sup>11)</sup> コーナイン承認申請に係る文書一式 1972(昭和47)年4月22日 厚生省薬務局 p.27以降(東京地裁 乙B81)

「クリスマシン」の製造承認時 [1976 (S51) 年 12 月]

ミドリ十字は、1972 (S47) 年以來、米国カッター社より非加熱第IX因子複合体製剤である「コーナイン」を輸入・販売していたが、1976 (S51) 年 5 月 22 日、非加熱第IX因子複合体製剤を自社製造すべく、「クリスマシン」の製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである<sup>12</sup>。

図表 4-20 クリスマシンの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) クリスマシン
成分及び分量又は本質	製剤 1 瓶中、血液凝固第IX因子を正常人血症 1ml 中含有量の 400 倍含み、また下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方注射用蒸留水 20ml を添付する。
製造方法	生物学的製剤基準 (乾燥人血液凝固第IX因子複合体) による。 なお、原材料、原血漿、分画法、最終バルクの調整液、血液凝固第IX因子濃度および分量はつぎのとおりである。 ①原材料はつぎのいずれかを用いる。 (1) 「保存血液」 (2) 保存血液 2.1.2 (3) 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液 (液状人血漿 2.1.1 を用いて採血したヒト血液) (4) 4w/v%クエン酸ナトリウム液を用い、血球返還採血法により採取し分離したヒト血漿 ②原血漿 50 人分以上の血漿をあつめてこれを原血漿とする。 ③分画方法 原血漿を pH7.0±0.5、液温 2~4℃に調整したのち、少量の DEAE-セファデックス A-50 を加え吸着させる。吸着上清は他の分画に用いる。吸着 DEAE-セファデックスを 0.2M 塩化ナトリウム含有クエン酸塩緩衝液 (pH7.0±0.5) を用いて溶出する。第IX因子含画分を集め、透析による脱塩を行ったのち、凍結乾燥し原画分を得る。分画法を図示すると次のようである。(中略) ④最終バルクの調整液 日本薬局方 塩化ナトリウム 0.75g 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 0.50g 日本薬局方 注射用蒸留水 適量 全量 100ml ⑤最終バルクの血液凝固第IX因子濃度および分量 最終バルク 1ml 中の血液凝固第IX因子濃度を正常人血漿の 22.5 倍になるように調整し、20ml 宛バイアル瓶に分注、凍結乾燥する。
用法及び用量	1 容器を添付溶剤に溶解し、静脈内に注射。用量は通常 1 回 1~3 瓶とし、手術など必要に応じ適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏症
備考	医療用 (薬価基準)、包装単位 1 瓶 20ml 用 本品は (株) ミドリ十字輸入品「コーナイン」(昭和 47 年 4 月 22 日 (47AM 輸) 第 66 号輸入承認) と同一のものであります。 申請の理由: 別紙のとおり

<sup>12</sup> 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 株式会社ミドリ十字 1986 (昭和 61) 年 2 月 p.37~47 (東京地裁 乙 B93)

## ② PPSB-ニチャク

### ア) 概要

※PPSB-ニチャクの概要を簡単に説明する予定。

### イ) 製造工程

「PPSB-ニチャク」の製造承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

日本製薬は、1971 (S46) 年 8 月 6 日、「PPSB-ニチャク」の製造承認を申請した。申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである<sup>13</sup>。

図表 4-21 PPSB-ニチャクの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	(一般的名称) (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	ヒトの血漿を燐酸 3 カルシウムで吸着し、その溶出液を低温エタノール分画法 (Cohn 分画法) により処理し得られる分画を溶解しヘパリンを加えた後除菌を施し 10ml 宛分注し、冷凍乾燥後真空封栓した製剤である。 この製剤は血液凝固因子として第IX (PTO) 因子をはじめ第II 因子及び第VII、第X 因子複合体の凝血性グロブリンを含む蛋白である。この製剤は総蛋白量 280±100mg を含む。 この製剤 1 びんの第IX 因子の力価は添付溶解液で溶解したとき 130 単位以上である。但し力価測定は別紙(3)による。 本品は溶解用液として注射用蒸留水 (日本薬局方) 10ml を添付する。
製造方法	1. 原材料 生物学的製剤基準 (液状人血漿) 2.1 を準用する。供血者としては生物学的製剤基準血液製剤総則 1 に準じるほか血清トランスアミナーゼ値によるスクリーニングテスト (Wetzel 法 1963 年) により 40 単位以下でオーストラリア抗原陰性の者を適格者とする。 2. 原血漿 生物学的製剤基準 (人血清アルブミン) 2.2.1 を準用する。 3. 血漿の処理 原血漿を数で示した方法で処理し、処理液 1ml 当り 0.1mg のヘパリンを加える。 4. 上記処理液をミリポアフィルターにより除菌し、最終容器に無菌的に充填、直ちに冷凍真空乾燥し、乾燥終了後、真空施栓する。 (後略)
用法及び用量	容器の内容を添付の注射用蒸留水で 10ml に溶解し、溶解後 1 時間以内に静脈内に注射する。用量は通常 3~8 瓶を用いるが症状により患者の該当凝血因子が必要量に達するまで反復注射する。
効能又は効果	血友病 B 患者に対して注射し、血漿中の第IX 因子を補い、血友病製出血を止血する。
備考	1) 本品の直接の容器又は直接の被包の記載事項は別紙(4)のとおり。 2) 医療用 (薬価基準) 包装単位 (1 瓶 10ml150 単位)

<sup>13</sup> PPSB 承認及び一部変更承認文書 1983 (昭和 58) 年 8 月 26 日 厚生省薬務局 p.143 (東京地裁 乙 B100) 血液製剤調査会資料 日本製薬株式会社 作成日不明 (昭和 46 年 8 月 6 日乃至昭和 47 年 4 月 22 日の間) (東京地裁 丁 B4)

2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

① クリスマシン

※フィブリノゲン製剤の時と同様、原材料の変遷実態を整理する予定。

② PPSB-ニチヤク

※フィブリノゲン製剤の時と同様、原材料の変遷実態を整理する予定。

ii) ウイルス不活化処理の問題点

① クリスマシン

※フィブリノゲン製剤の時と同様、不活化処理について整理する予定。

② PPSB-ニチヤク

※フィブリノゲン製剤の時と同様、不活化処理について整理する予定。

#### (4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について

市販後における企業の動向と問題点は、「医療機関への販売の仕方に関する問題点」「危険性情報等の収集に関する問題点」「危険性情報等の提供に関する問題点」の3つに分けることができる。

当時の医療機関への販売の仕方の問題点としては、承認外事項であったフィブリン糊の使用法が記載された小冊子や、2001（H13）年8月28日の医薬発939号にて「虚偽の記載をした」と判断された<sup>14</sup>フィブリノゲン製剤のパフレットを用いて、営業販売活動を行っていたという点を挙げるができる。フィブリノゲン製剤の販売に対して、ミドリ十字が組織的且つ積極的な販売戦略をとっていたとは判断できないが、医療機関への危険性情報の適切な提供という観点から言っても、当時の販売姿勢に問題があった点は明白である。

また、市販後の当該医薬品に関する危険性情報等の収集についても問題点が存在した。特に国内における感染情報の収集では、自発報告に頼った情報収集手法しかとらないことによって、被害の実態を完全に把握することができなかった。加えて、一元的に感染情報を収集・管理する部門を設けなかった点も、企業としての対応力を鈍らせたと言える。これは、国内もしくは海外からの情報収集それぞれに陰を落としており、薬害被害の発生・拡大に影響を与えたと考えられる。

加えて、取得した危険性情報等の提供においても、企業の対応に問題点が有った。特に添付文書における情報提供は、安全性に関する情報が過度に強調されていたり、危険性に関する情報の提供が不十分であるなど、多くの問題点をはらんでいた。製薬企業は、自らが供給する医薬品の安全性について責任をもち、危険性情報や使用方法について、医療現場へ適切に情報を提供し、その安全性管理について最大限の努力をすることが求められる。添付文書は医薬品に関する基本情報を医療機関や医療人に提供する公的な文書である。しかし、添付文書の変遷から、フィブリノゲンによる薬害肝炎の発生について、安全性に関する情報が過度に強調されている点や、危険性に関する情報の提供が不十分であること、適応限定に関する情報の提供が十分でなかったと言わざるを得ない。とりわけ、当時の認識として、医療機関への危険性情報提供の中心的手法が添付文書であったという点を考慮すれば、その影響は大きかったと推察される。

以下、これらの問題点について、既存資料等からその実態を整理していく。これらの事実整理に基づき、当該医薬品の市販後における血液製剤製造会社の動向や対応について検証する。なお、集団肝炎感染のようないわゆる“緊急事態”と呼べる状況に直面した際に、企業がどのような対応をとったかを検証することも重要であると考えられるため、「通常時」と「(1987 (S62) 年頃の) 集団肝炎感染発生時」の2つに分けた検討を行うこととする。

※本頁の記載内容は今後の作業過程で詳細に記載する予定。

<sup>14</sup>医薬発第939号 2001（H13）年8月28日（東京甲B108）

## 1) 当該医薬品の医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わり

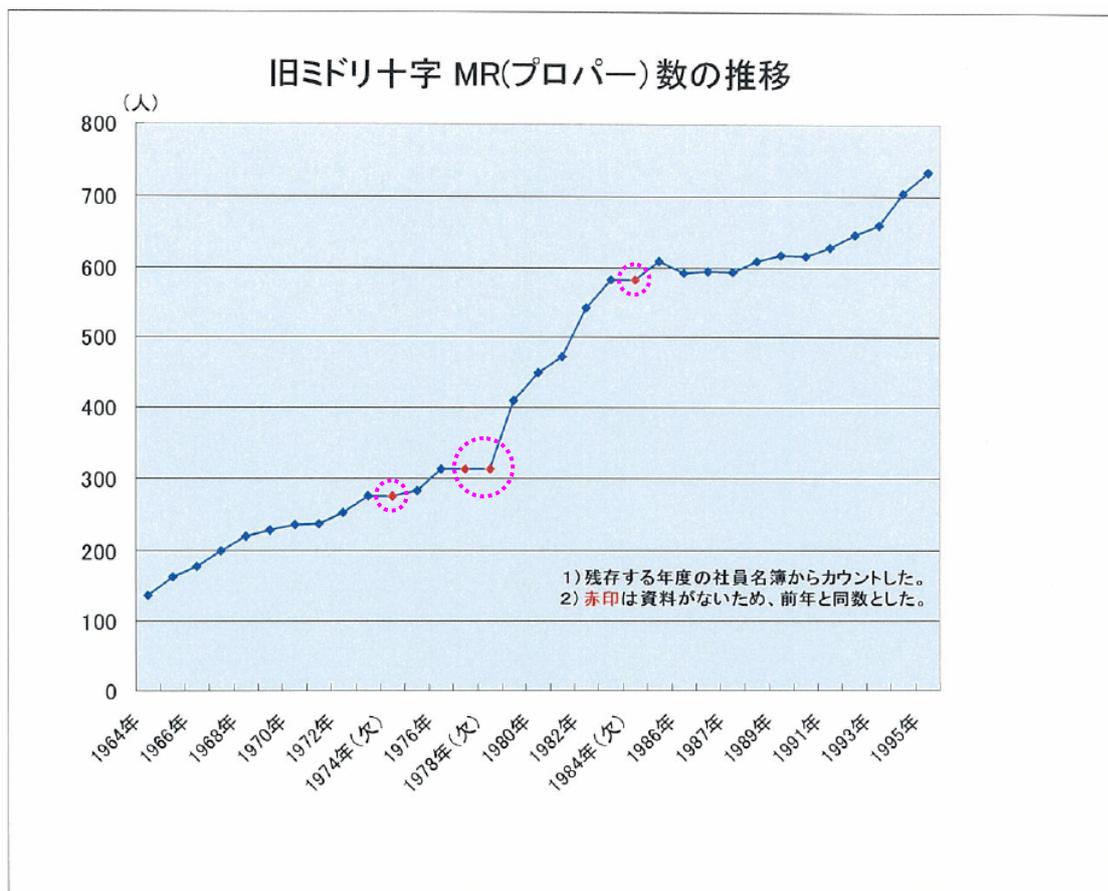
まずは、当該医薬品の医療機関への販売の仕方について、企業の動向を整理する。ここでは、特に営業担当である医薬情報担当者<sup>15</sup>の動きに着目し、当該医薬品をめぐる医療機関への販売の仕方を整理する。なお、当時の医薬情報担当者の具体的な行動を把握することは困難であるため、ここでは医薬情報担当者で構成される営業体制と、活用していた営業ツールという2つの項目に焦点を当てた検証を行うものとする。

### ① 営業体制

当時の医薬情報担当者の数を推定したものが下図である。なお推定作業においては、ミドリ十字の社員名簿上の営業部門の人員数から営業管理部門の人員数を除いた数値を、医薬情報担当者の数とみなしている。また、図において点線で枠囲みされた箇所は、資料がないために前年と同数とみなした年次である。

下図より、旧ミドリ十字の医薬情報担当者の数は、フィブリノゲン製剤の製造が開始された1964(S39)年以降、右肩上がりが増大している。

図表 4-22 ミドリ十字の医薬情報担当者数の推移



出所) H20.12.12 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答(1)』

<sup>15</sup> プロパー、レップとも呼ばれていた。現在のMRに該当する。以下、資料からの引用箇所等を除き「医薬情報担当者」に統一する。

※製薬別の売り上げ推移を重ねたグラフも記載予定。(企業からの回答待ち中)

## ② 営業ツール

医薬情報担当者が活用していた主な営業ツールを整理する。

### ア) フィブリノゲン製剤のパンフレット

2001 (H13) 年 3 月 26 日付のウェルファイド社報告書の中に、参考資料 1 として「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版)、参考資料 2 として「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン HT-ミドリ」(1987 (S62) 年 6 月版) という 2 種類のパンフレットが掲載されている。

これらのパンフレットの利用目的について、当時の学術部で印刷物作成を担当していた職員は「当時の医療機関に対する情報提供活動は、もっぱら本剤の添付文書が使用されていたと記憶している。いくつかの支店よりパンフレット作成要望があり、それが発端になって作成に取りかかったと記憶している。販売促進を意図したというよりは、むしろ単にツールを整備する意味合いの方が強いものであった」と回答している<sup>16</sup>。

また、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) については、1982 (S57) 年 12 月作成の初版の部数が 1 万部であったとの記録が残っている<sup>17</sup>。配布先医療機関名や配布数の記録は残されていないが、作成時期やフィブリノゲン-ミドリの回収時期を考慮して、1982 (S57) 年 12 月から 1987 (S62) 年 4 月の間で配布していたものと推察されている<sup>18</sup>。

なお、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) は、一部内容に問題があるとして、2001 (H13) 年 8 月 28 日に厚生労働省から嚴重警告を受けている<sup>19</sup>。具体的には、「特長」という項目の中に書かれている「また本剤は紫外線照射処理を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮しかつこの処理を行ってもフィブリノゲン-ミドリの蛋白活性はそこなわれない。」という記載内容における下線部が問題であるとされ、「虚偽の記載をした」と評価された。これについては、企業自身も「紫外線照射のことでウイルスに対する安全性を強調する意図はなかった」としながらも「当社製剤についての裏づけとなるデータもなく、不適切な記載であった」と述べている<sup>20</sup>。

以下、パンフレットの該当箇所を貼付する。

<sup>16</sup> H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16

<sup>17</sup> H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16

<sup>18</sup> H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16-17

<sup>19</sup> 医薬発第 939 号 2001 (H13) 年 8 月 28 日 (東京甲 B 108)

<sup>20</sup> H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.18

図表 4-23 「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年7月版) の問題点

を除外してある。また本剤は紫外線照射処理を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発現しかつこの処理を行ってもフィブリノゲンの凝固活性はそこなわれない。このことは凍山の報告により立証されている。

RPHA法によるHbB<sub>s</sub>抗原測定法としてアンチヘパセル<sup>®</sup>を併用しております。

■ フィブリノゲンの薬理

1. フィブリノゲンは高分子分解酵素トロンボリンに対する基質として働く。トロンボリンの作用を受けてフィブリノゲンがフィブリンを産出し、フィブリン・モノマーから更にポリマーとなり、フィブリン塊を作り、最終段階で第XIII因子(Fibrin stabilizing factor; FSF)とCa<sup>2+</sup>が作用し不溶性フィブリン塊を形成する。
  2. フィブリノゲンは先天性あるいは後天性のフィブリノゲン欠乏症に対する補充療法剤で、血液中のフィブリノゲン濃度を高めることにより重要な出血を阻止する。一向に血液中のフィブリノゲン濃度が1mg/ml以下に下がると出血が起こるといわれている。
- 後天性の低フィブリノゲン血症は、一次的なフィブリノゲン分解(fibrinogenolysis)の亢進によるか、あるいは血管内出血の多発の結果として起こる。
- 一次的なフィブリノゲン分解は、フィブリン産生すなわち血液凝固を促さず、フィブリン分子自体が分解するのであるから、通常、血小板の減少や血液凝固因子、凝固因子の消費を伴っていない。出血があるときはプラスミノーゲンの活性化の阻害物質、たとえばε-アミノカプロン酸(EACA)と同時に、血液中のフィブリノゲン濃度を1mg/ml以上に上昇させる量のフィブリノゲンを投与すればよい。
3. 血管内出血の結果として起こる二次的フィブリノゲン欠乏症は、たとえば①胎盤の早期剥離、死に胎盤の子宮内滞留、羊水症候群の産科疾患 ②体外循環装置を用いるような大手術 ③敗血症(特に髄膜炎菌症候群)の場合 ④悪性腫瘍(特に前立腺、肝、腎、結腸、肺癌、肺などの癌) ⑤白血病、不適合輸血時の溶血性輸血反応、紫斑病 ⑥総動脈 ⑦広範囲外傷等において見られる。
- 血液中のフィブリノゲン濃度を1mg/ml以上に上げるために必要なフィブリノゲンの量は、出血の程度や基礎疾患の重篤さによっても異なるが、6~8gの投与をしなければならぬこともある。

■ フィブリノゲンの生化学

フィブリノゲンは肝臓で生成され血中に入り、生体内半減期3~4日で崩壊されるがその過程の詳細については不明である。

フィブリノゲンの物理化学的性状は下記の通りである。

蛋白質組成	: 3~5%の糖質を含む glycoprotein
分子量	: 約 341,000
分子量分布	: 約 2,900個
沈降常数(S <sub>20,w</sub> )	: 7.63 S
固相粘度(η)	: 0.23
等電点	: 2.1
等電点(pI)	: 5.8

56°C, 5分間加熱すると不可逆的に白色沈殿を生ずる。

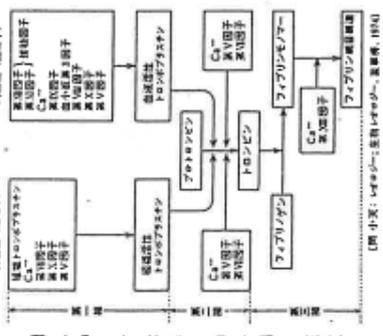
乾燥人フィブリノゲン  
フィブリノゲン-ミドリ

はじめに  
血液の凝固因子は血液凝固因子(Hageman 因子)の系統に始まる内因性凝固系と組織トロンボプラスチン(第III因子)の血管内皮に入らる外因性凝固系の一定の凝固因子が活性化され、最終にフィブリノゲンがフィブリンとなることにより完了します(図1)。

フィブリノゲンは正常人血漿中に200~400mg/dl存在し、血管の閉塞を生じた場合血管の閉口への閉塞に引き続いて血液のアルビンを越えし生体の閉塞・止血機能を果たす重要な血液成分で、血中フィブリノゲン値が70~100mg/dl以下になると出血傾向をきたし時として重症化傾向を及ぼすこととなります。

フィブリノゲン-ミドリは、生物学的製剤 乾燥乾燥人フィブリノゲンに高純度ヒト血液のCohnのメタノール分画(Fraction I)を凍結乾燥させたヒト血液フィブリノゲンで、先天性・後天性低フィブリノゲン血症に対し、circulatory overloading をきたすことなく、十分な有効成分の薬中の使用が可能です。

フィブリノゲン-ミドリは広範囲の外科的投与物の出血傾向(ことに肺手術)、産科領域において日常遭遇する常態性産婦科病、羊水滞留などに起因する大出血、さらにはDIC(血管内凝固症候群)や鎌状細胞症例などで観察される低フィブリノゲン血症の是正に使用されます。



— 特長 —

1. 少量の投与で十分な止血効果が得られる。  
 かりに標準血液量イタツトムの差違が50mg/dlの低フィブリノゲン血症であるとき、これを150mg/dlに上げるためには少なくとも全血2,500mlを輸血しなければならぬ。そしてこのような大量の輸血には、時間がかり、その間にも患者は出血を続け、フィブリノゲンの損失が甚く、しかし、フィブリノゲン-ミドリの投与では、このような場合わずか100mlの量で血中フィブリノゲン濃度を正常値に導くことができる。
2. 短時間でフィブリノゲン濃度を是正する。  
 典型的に起こったフィブリノゲン減少を急速に是正する。
3. HbB<sub>s</sub>抗原、発熱性物質の排除。  
 フィブリノゲン-ミドリは、同血中の血漿について RPHA 法により HbB<sub>s</sub> 抗原性のないもの



## イ) フィブリン糊研究会向け小冊子

ミドリ十字では、フィブリン糊の調製法や使用法について記載した2種類の小冊子を作成している。1つは「フィブリノゲン－ミドリ、トロンビン－ミドリをもってする組織・臓器接着法」(1981 (S56)年9月版)であり、もう1つは「手術用接着剤としてのフィブリノゲン－ミドリ、トロンビン－ミドリの応用」(1982 (S57)年版)である。

これらの資料は、ミドリ十字が1981 (S56)年11月7日に第1回会合を開催したフィブリン糊研究会でのプレゼンテーションを補足する目的で作成されたと報告されている<sup>21</sup>。一方で、上記研究会の開催以降、研究会以外の医師・薬剤師に本資料を配布し、フィブリン糊の情報提供を行っていたことはあった、とも報告されている<sup>22</sup>。

これらの資料がフィブリノゲン製剤の販売促進活動のために使われたかについて、当時の支店長・学術課長・学術課員向けにアンケート(2001 (H13)年4月10日～4月16日実施)に結果が出ている。同資料の配布目的について、「フィブリノゲン製剤の販売促進」と回答したのは全体の10%ほどに過ぎず、「医師からの要望があったから」が73%、「純粋な学術情報提供として」が59%という数値を占めている<sup>23</sup>。

同調査結果に基づいて、当時のウェルファイド社は、フィブリン糊の販売促進に対する会社の方針について「フィブリン糊を販売促進した可能性は低いと考えられるものの、調査手法の限界から、販売促進について完全に否定し得なかったことは、誠に遺憾である。」<sup>24</sup>との見解を寄せている。

## ウ) 拡売ニュース

上記営業ツールの他に、「拡売ニュース」と呼ばれるものの存在が明らかになっている。

拡売ニュースは、2001 (H14)年4月5日付の三菱ウェルファーマ社報告書によると、「営業本部学術部門から医薬情報担当者個々に対し、自社関連製品に関する最新の医学・薬学情報(主に新規論文)を提供するために作成されていた資料と推察される」ツールであり、医薬品情報担当者への新規学術論文の紹介や専門医とのコミュニケーション強化の一助としての情報提供という位置づけのものであったと推察される<sup>25</sup>。

拡売ニュースのバックナンバーの中に、フィブリン網による腎結石捕獲について紹介しているものがあるとされているが、当該拡売ニュースを保有している者は見つかっていない<sup>26</sup>。

---

<sup>21</sup> H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5

<sup>22</sup> H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5

<sup>23</sup> H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.5

<sup>24</sup> H13.5.14 ウェルファイド社報告書 p.39

<sup>25</sup> H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.20

<sup>26</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.36

図表 4-25 「拡売ニュース」で紹介があったとされる製品一覧

製品名	一般名	1981 (S56) 年の効果・効能	承認日
フィブリノゲン-ミドリ	乾燥人フィブリノゲン	低フィブリノゲン血症の治療	1964 (S39) 年 6 月
トロンビン-ミドリ	人トロンビン	通常の結紮によって止血困難な小血管、毛細血管および実質臓器からの出血	1961 (S36) 年 4 月
AHF-ミドリ	乾燥抗血友病人グロブリン	血友病 A 患者に対し注射して血漿中第 VIII 因子を補い、血友病性出血を止血する	1970 (S45) 年 8 月
ニューロステイン	メチレンブルー	瞑想神経遮断術を必要とする胃・十二指腸潰瘍の外科的治療並びに広範囲子宮切除術に際しての神経細枝の識別	1975 (S50) 年 8 月

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.21

### ③ 医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わりに関する考察

#### 不適切な営業ツールを用いて製剤の販売を行っていた点

一部の医薬情報担当者が、当時の承認外事項であったフィブリン糊の使用法が記載された小冊子を活用して、医療機関への営業活動を実施していた<sup>27</sup>。同冊子は研究会向けの補足資料として作成されたものであり、またミドリ十字が組織的に同冊子を用いた営業活動を奨励していたとは言えないものの、不適切な情報が記載された営業ツールを用いた営業が行われたこと自体は、問題であったと言わざるをえない。

また、営業用のパンフレットとして活用されていた「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン—ミドリ」（1983（S58）年7月版）には、「特長」という項目の中に「紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮」という表現を認めることができる。しかし、これを裏付けるデータをミドリ十字は保有しておらず、当該製剤の安全性を過度に強調した販売活動を行っている。フィブリン糊の小冊子同様、このような虚偽記載のあるパンフレットを用いた販売活動も問題であったと言わざるをえない。

当時のフィブリノゲン製剤はミドリ十字の全売り上げの約 0.5%しか占めておらず、企業内において積極的な販売促進対象とはなっていなかったと考えられる<sup>28</sup>が、このような不適切な営業ツールを用いて販売促進を行っていたことは、製薬企業の販売活動として問題であったと判断せざるをえない<sup>29</sup>。

※当該医薬品の薬価推移も含めた、さらなる考察も加える予定。（企業からの回答待ち中）

<sup>27</sup> H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.5

<sup>28</sup>当時の関係者は「営業本部がフィブリン糊を使用するよう推奨した業務連絡を出したり、販売ノルマを課したとの記憶はない。フィブリノゲン製剤は、全体の売り上げの約 0.5%と極めて少なく、主力製品でないため、注力していなかったと思う」というコメントを残している（H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5）

<sup>29</sup> なお、フィブリン糊に関してミドリ十字が組織的な販売促進活動を行っていたかどうかについて、厚生労働省は「薬事法違反を問うのは困難」という判断をしている。（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』）

## 2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い

販売の仕方に続き、市販後の製剤に関する危険性情報等の収集について、「通常時」と「集団肝炎感染発生時」に時期を分けて検証を行う。特に「通常時」においては、その情報源を国内外で分けてそれぞれを考察する。

### i) 通常時

#### ① 国内における感染情報の収集と対応

国内における情報収集について、特に市販後調査の手法に着目し、情報収集先や情報収集方法の妥当性を検証する。併せて、収集した情報の取り扱いにも着目し、企業内の情報処理体制の実態も整理する。

#### ア) 調査手法

1986 (S61) 年 2 月に旧厚生省に提出したフィブリノゲンミドリの再評価申請資料には、1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に肝炎発症例が 3 例報告されているという記載がされている。この時期の肝炎発症例に係る報告収集には、「アンケート回答ハガキによる情報収集」と「医薬情報担当者による情報収集」という 2 つの調査手法が用いられていた。

#### アンケート回答ハガキによる情報収集

フィブリノゲン製剤 1 瓶ごとに「血清肝炎調査票」と題したアンケート回答ハガキが添付されていた<sup>30</sup>。当該医薬品の使用患者が肝炎を発症した際、医師にハガキ内の項目を記入してもらい、直接ミドリ十字本社の担当部署（当時の医薬安全課）に郵送してもらう形式で、肝炎発症例に関する報告を受けていた。

アンケート回答ハガキは、1966 (S41) 年 1 月から各包装に同封されるようになった<sup>31</sup>。導入の経緯は正確には判明していないが、1965 (S40) 年 5 月 19 日付け技術研究指令第 207 号において「(βプロピオラクトン処理の) 実際の効果は今後 3 年間に亘る製品使用病院からの苦情の集積によって求めることになる」と書かれていることや、その開始時期などから、βプロピオラクトン処理のフォローアップの手段として開始されたと考えられている<sup>32</sup>。

このアンケート回答ハガキによる情報収集の実績は、導入直後からの記録が全て残っているわけではないため、総合的に整理することは難しい。しかし、たとえば 1972 (S47) 年 1 月改訂版の添付文書には「フィブリノゲンミドリでは 1966 年 1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1971 年末までに 145,990 瓶を供給しているが、僅かに 2 例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであつた。フィブリノゲンミドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発生は経験されていない。」との記載を認めることができる。また、1975 (S50) 年から 1986 (S61) 年にかけてミドリ十字に届けられた、26 枚のアンケート回答ハガキが現存している。この 26 枚のうち、肝炎または肝機能異常を報告しているものが 7 枚（うち 2 枚

<sup>30</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

<sup>31</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.9

<sup>32</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.9

が輸血非併用例、5枚が輸血併用例) 存在している<sup>33</sup>。

以下、参考までに当時のアンケート回答ハガキのコピーを掲載する。

図表 4-26 フィブリノゲン製剤に同封されていたアンケート回答ハガキ

郵便はがき

恐縮ながら  
20円切手を  
お貼り下さ  
い。

5
3
6
-
□
□

大阪市城東区中央1-1-47

株式会社 **ミドリ十字**

営業部医薬安全課 宛

血清肝炎調査表			
病院名			
科名			
医師名	⑤		
患者名 (カルテNo. で可)	年齢	性別	◎ ♂ ♀
病名(症状)			
既往歴(特に肝疾患)			
フィブリノゲン-ミドリ	使用日	月 日 月 日	
	使用量	g	g
輸液 乾燥血液 血液の使用	有 無	月 日 月 日	
		ml	ml
肝障害 (血清肝炎と 認められるもの)	発症日	月 日 月 日	
	症状・経過		
予防としてのグロブリン-ミドリ 使用の有無		有	無

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(2)-1

#### 医薬情報担当者による情報収集

医師等からフィブリノゲン製剤の使用による肝炎発症報告を受けた医薬情報担当者が、「医薬品副作用報告書」にその内容を記入し、ミドリ十字本社の担当部署に報告する方法である。

こちらの手法による記録も正確なものが残っていないが、1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に 1 例の肝炎発症例が報告されたことが判明している<sup>34</sup>。すなわち、1986 (S61) 年 2 月に提出されたフィブリノゲン-ミドリの再評価申請資料内の 3 例の肝炎発症例は、この医薬情報担当者によって収集された 1 例と、アンケート回答ハガキによって収集された 2 例(輸血非併用)の合計となっている。

(※なお、これらを国などへ報告したかどうかについては確認中。企業からの回答待ち。)

以下、参考までに当時の医薬品副作用報告書のコピーを掲載する。

<sup>33</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

<sup>34</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

図表 4-27 医薬品副作用報告書

社長	副社長	担当常務	中央研究所長	製造部長	工場長	品質管理部長	開発部長	営業部長	学術広報部長	医薬安全課長	医薬安全課長
											受付年月日
											処理年月日
											File: 医薬安全課

<b>医薬品副作用報告書 (C)</b>		報告者 氏名	年 月 日 店 課	学術課長 ⑩	店長
----------------------	--	-----------	--------------	-----------	----

品名	包装	クレーン 現品	有・無	ロット	交換 現品	要・不要
副作用 発生年月日	年 月 日	院内における同品使用状況：月平均				
病医院名				医師名		
住 所				科 名	科、職位 ( )	

患 者	氏名	住 所				
	性別	男・女	年齢	才(体重 kg)	職業	
	原疾患 又は症状					
	合併症	無・有(疾病名)		妊娠	中(カ月)・非	月経
	既往症			体 質		

使 及 び 使 用 方 法	1回量 ( ) 1日 ~ 回使用 日間	内服・注射・外用
	食前・食後・食間・朝夕・朝経・空腹時・就寝時	併用薬剤 ( )
	皮下注・筋注・静注・点滴 (速度 ml/分 滴/分)	(使用器具 )
	その他特殊な使い方 ( ) 手術：(前)(中)(後)(否)	

副 作 用 発 生 状 況	症 状	発現有無	発現時間	程 度	経 過
	悪 感・発 熱	有 無	投薬後 分		
	悪 心・嘔 吐	有 無	投薬後 分		
	頭 痛・めまい	有 無	投薬後 分		
	発 熱	有 無	投薬後 分		
	心 悸 亢 進	有 無	投薬後 分		
	胸 部 苦 悶 感	有 無	投薬後 分		
	け ん 怠 い 感	有 無	投薬後 分		
	口 内 異 常 感	有 無	投薬後 分		
	血 管 痛	有 無	投薬後 分		
全 身 痛	有 無	投薬後 分			
その他		投薬後 分			
		投薬後 分			

経 過 お よ び 処 置 そ の 結 果	
医師	
報告者及び上長	
本店	

配布ルート 報告者(A・B・C)→営業店上長(A・B・C)→医薬安全課(B・C)→本店社内回覧(B・C)→終了後(B・C)

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(2)-2

### 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<sup>35</sup>。

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

<sup>35</sup> 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<sup>36</sup>。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<sup>37</sup>。

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**

<sup>36</sup> H13.9.27 ウェルファイド社報告書 p.4

<sup>37</sup> 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

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<sup>38</sup>。

<sup>38</sup> 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<sup>39</sup>。

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<sup>40</sup>。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<sup>41</sup>。

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

<sup>39</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

<sup>40</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

<sup>41</sup> H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.7

ったと言える<sup>42</sup>。

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。

---

<sup>42</sup> 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<sup>43</sup>。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<sup>44</sup>。

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<sup>45</sup>。

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<sup>46</sup>。ただし、情報源の種類や調査頻度、情報の

<sup>43</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

<sup>44</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.16

<sup>45</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.32

<sup>46</sup> 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<sup>47</sup>。

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<sup>48</sup>。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<sup>49</sup>。

#### 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<sup>50</sup>。

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。

---

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

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

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

<sup>50</sup> 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 Licenses<sup>51</sup>

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

<sup>51</sup> 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.

図表 4-30 1978 (S53) 年 1 月 30 日付の社内回覧資料

調査研究録 (社外秘)		整理 No.	619-6
表題	FDA, 人フィブリノゲンの認可取消し, 販売禁止		<input type="radio"/> 関連技術研究計画 No. <input type="radio"/> 本部の報告 <input type="radio"/> その他
内容	1978年1月6日付 Federal Register によれば, 1977年12月7日付で FDAは人フィブリノゲンの認可を取消し, 販売等を禁止した。 この措置はフィブリノゲンの効果と副作用との間であり肝臓伝播の危険性が高いこと, single donor 由来 cryoprecipitated AHF 等の代替品もあること, 全製法業者の希望により認められたものである。 なお, 猶予期間として Cutter Labs., Travertin Labs. 等の Licensees に対し販売, 引当した製剤については 1978年7月1日までの有効期限のいづれか, 早くまで再販可能である。		
報告者	情報特許室	研究部長	1978年1月30日記
会長 社長 副社長 専務 常務 取締役 研究所 品質部 経理部 (経理) 経理部 (経理) 経理部 (経理) 製造部 (製造工場) 総務部 (総務工場)		意見・要望・指示 関係部署 コピー配布済	
公費部 情報室 最終回覧 (担当長) (所長) 回覧情報特許室		情報特許室受付印 三井十字情報特許室 1978. 1. 30 付 調研 file. 1月27, 1978 日	
Index Term	Key Word.		
FIBR FDA	Fibrinogen (human) FDA		

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 1

上記資料にもあるように、社内の関係部署において当該 **Federal Register** の回覧が行われたが、この社内回覧後も、フィブリノゲン製剤に関する特段の対応はとられなかった。これについては、以下の3つの理由から、行動をとらなかったものと推察されている<sup>52</sup>。

- ①FDA は承認取消し理由にB型肝炎ウイルスの伝播リスクがクリオプレシピテートより高いことをあげているが、この時点で、旧ミドリ十字では逆受身赤血球凝集（RPHA）法でB型肝炎ウイルスのスクリーニングを行っていたこと。
- ②当時米国で上市されていた当該製剤と異なり、旧ミドリ十字の製剤（非加熱）には、紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的にβプロピオラクトン処理が施されていたこと。
- ③当時入手していた肝炎報告数が少なかったこと。

また、2002（H14）年に、厚生労働省が直接 FDA に聞いた証言によると、以下の2点が確認されている<sup>53</sup>。

- ①リスク評価は主に B型肝炎の感染の危険性に基づいており、1975（S50）年に初めて報告された非A非B型肝炎についてはリスクデータが十分に蓄積されていなかった。
- ②当時、米国で販売されていたフィブリノゲン製剤には、製造工程における紫外線照射処理、BPL 処理等のウイルス不活化処理は行われていなかった<sup>54</sup>。

なお、この FDA の承認取消しに関するミドリ十字の認識については、1978（S53）年1月30日付の回覧資料以外に、次の2点の資料で確認をすることができる。一つ目は、1984（S59）年9月6日に旧厚生省にフィブリノゲン—ミドリの再評価基礎資料を提出した際の、「諸外国における措置一覧表」欄における「FDA はフィブリノゲンの販売を’77年12月7日付で禁止した。（理由）人フィブリノゲンは肝炎伝搬の危険性が高く、又 single donor 由来の cryoprecipitated antihemophilic factor (human) を代替品として使用し得ることから禁止。」という記載である<sup>55</sup>。また二つ目は、当時のミドリ十字の社員がどのような認識をしていたかに関する 2002（H14）年のアンケート調査である。この調査によると、1984（S59）年までに米国での承認取消しに関連して社内で安全対策等を検討したことがあるとした者はいないとされている<sup>56</sup>。

続いて、FDA による製造承認取消しに対してミドリ十字社以外の主体がどのような対応を見せたかについて、以下に整理する。

1979（S54）年、国立予防衛生研究所の血液製剤部長である安田純一氏が、その著書<sup>57</sup>において、

<sup>52</sup> H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.4

<sup>53</sup> H14.8.29 厚生労働省 『フィブリノゲン製剤による C型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』 p.14-15

<sup>54</sup> 一方で、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書の p.36 に記載されているように、乾燥人フィブリノゲンに関する米国 NIH の基準（“Minimum Requirements: Dried Fibrinogen (Human) (2nd Revision, NIH, October 1, 1954)”）に、「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトン又は人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」との記載が為されているのも事実である。

<sup>55</sup> H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2

<sup>56</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.34

<sup>57</sup> 安田純一. 血液製剤. 近代出版, 1979.

米国におけるフィブリノゲン製剤の承認取消し等の状況を次のように記載している<sup>58</sup>。すなわち、「わが国では特に産科における出血に対してフィブリノゲンが賞用され、医師から血液センターへの要求の1つに、「(注文後 15 分以内でフィブリノゲンが入手できること (そうでないと患者の生命にかかわる)」ということが含まれていたようである。ところが、アメリカでは 1947 年以来与えられていた Fibrinogen (Human) の製造承認を 1977 年に一切廃止した。その理由はフィブリノゲンの効果は疑わしく、また、フィブリノゲンより肝炎伝播の危険性の少ない他の製剤、たとえば 1 人の供血者由来の Cryoprecipitated Antihemophilic Factor (Human) によって代替し得るということらしい。なお、わが国では基準に収載されているフィブリン膜もアメリカではすでに国の管理の対象からはずされている。(172 頁 23 行~32 行)」という記載と、「フィブリノゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝血をより亢進させることになるので禁忌である。さらにフィブリノゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいので、できれば 1 人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシピテート (または乾燥抗血友病人グロブリン) を以て代用すべきであるという意見がある。わが国では、第 VIII 因子の供給が乾燥濃縮製剤の形で行われるようになる分だけクリオプレシピテートや乾燥抗血友病人グロブリンがしようされなくなるであろうから、フィブリノゲンの供給源をそちらに切り替えることを考慮してよい。ただし、ロットの形での検定が行われる点では、現行の乾燥人フィブリノゲンのほうが便利であり、たとえば RIA のような鋭敏な術式による HBs 抗原の試験を小分製品に対して義務付けたうえで、現行の製剤の製造をなお許しておくという行き方も考えられる。(176 頁 10 行~22 行)」という記載である。

1982 (S57) 年の国立予防衛生研究所における生物学的製剤検定協議会の議事録<sup>59</sup>では、B 型肝炎感染の恐れで FDA は取り消しているが、日本の製剤はレトロスペクティブにみて 1980 (S55) 年以降のものは HBs 抗原について全部陰性なので大丈夫ではないか、という評価を認めることができる。

また 1979 (S54) 年 4 月の雑誌 JAMA (the *Journal of the American Medical Association*) に投稿されている Ness & Perkins の論文では、米国 FDA でのフィブリノゲン製剤の製造承認取消について説明しつつ、売血やプール血漿の危険性を指摘している。参考までに、以下に該当箇所の翻訳を掲載する。

一方、FDA の取り消しを受けて欧州各国がその動きに追随したかどうかについて、H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書を参考に、ドイツ・フランス・イギリスの状況を整理する。

ドイツでは、1977 (S52) 年以前からフィブリノゲン製剤が発売されており、その後も販売が継続されている。フランスでは、1956 (S31) 年にフィブリノゲンが政令で指定する血液製剤に追加された後、少なくとも 1986 (S61) 年・1989 (H 元) 年・1992 (H4) 年にフィブリノゲン製剤が販売されていたことを示す資料があり、その後も販売が継続されている。またイギリスについては、フィブリノゲン製剤が 1980 (S55) 年および 1993 (H5) 年のイギリス薬局方に記載されている、としている<sup>60</sup>。

<sup>58</sup> H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

<sup>59</sup> H14.8.29 厚生労働省 『フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』 参考資料 53

<sup>60</sup> H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.4

〔参考〕 Ness&Perkins. Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement. *JAMA* 1979; vol241, No.16; 1690-1,<sup>61</sup>

〔題名〕

フィブリノゲン補充の確かな供給源としてのクリオプレシピテート

ポール・M・ネス医学博士

ハーバート・A・パーキンス医学博士

〔本文〕

FDA 生物製剤部局が最近行った商業的フィブリノゲン製剤の承認取消しは、3つの重要な事実を根拠としている。すなわち、(1)大規模プール血漿の分画によってつくられるフィブリノゲン製剤は肝炎伝播の高度の危険をもたらすこと、(2)先天的あるいは後天的フィブリノゲン欠乏症の患者のほとんどは補充療法を必要としないこと、そして、(3)フィブリノゲン補充は他の血液成分によって達成できること、である。〔中略〕

コメント

商業的フィブリノゲン製剤の連邦許認可取消しの主な理由は、肝炎伝播の高度の危険性にある。この危険性はいくつかの問題から生じた。すなわち、(1)大規模プールのドナー血漿を用いること、(2)売血ドナーを用いていること、(3)B型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成立していないこと、(4)非A非B型肝炎を排除することが現在不可能であること、そして、(5)フィブリノゲン製剤が（肝炎ウイルスの不活化のために必要な）60度の加熱に耐え得ないこと、である。フィブリノゲン製剤による輸血後肝炎の発生率は算定困難であるけれども、商業的フィブリノゲン製剤の投与を受けた患者の少なくとも25%は肝炎に罹患したであろう、そしてこの数値は他の商業的凝固因子濃縮製剤の使用で報告されている75%の高さに及ぶかもしれないのである。

〔中略〕

フィブリノゲン補充を要する患者に投与されるクリオプレシピテートからの肝炎感染の危険性は不明であるが、その危険性は商業的フィブリノゲン製剤からの危険性よりも確実に小さいし、おそらく全血輸血からの危険性よりも小さい。それゆえ、我々は、フィブリノゲンを補充する必要性は個々の患者により慎重に評価されるべきこと、そしてフィブリノゲンの使用が必要となったときは単ドナーのクリオプレシピテートを用いるべきことを勧告する。

<sup>61</sup> 「Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement」 *JAMA* Vol.241 No.16 （東京地裁 甲 A314）

## エ) 国外における感染情報の収集と対応に関する考察

### 危険性に関する情報が十分に存在しながらも対応がとれなかった点

1996 (H8) 年の薬事法改正を受けて、外国で保健衛生上の危害の発生等の防止装置 (製造・販売の中止、回収等) がとられた場合、その報告を義務化することになった。換言すれば、それ以前には外国措置に関する報告義務が製薬企業に課されていなかった時代だったということになる<sup>62</sup>。

しかし、1978 (S53) 年 1 月 6 日付の Federal Register の存在や、1979 (S54) 年 4 月の雑誌 JAMA (the Journal of the American Medical Association) に投稿されている Ness & Perkins の論文で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点を鑑みれば、その危険性を認識し、何らかの対応をとることは十分可能であったと言える。

海外の情報取得体制が不十分であったと推察される点と併せて考察すれば、社内回覧までしておきながら何らかの対応をとらなかったことは問題と言わざるをえない。

※海外の情報取得体制については、「当時の海外情報の収集体制に関する詳細は不明」という回答が 2008 (H20) 年 12 月 19 日に寄せられているが、ひとまず追加的な確認をお願いしているところであり、その回答結果を反映した考察を行う予定。(企業からの回答待ち中)

### 危険性に関する情報が一元的に収集・管理されていなかった点

FDA の承認取消しが行われた 1977 (S52) 年は、ミドリ十字が肝炎の自発報告を受け取っていた時期と重なっている<sup>63</sup>。仮に FDA の承認取消しのみで何らかの対応をとることができなかったとしても、同時期に国内で肝炎発症例の報告が上がってきていたのであれば、やはり何らかの対応・検討を行うべきであったと言える。

情報収集体制が営業・開発・研究の 3 部門に分かれていたことにより、海外の情報収集を行う部署と、国内の副作用報告を収集する部署間での情報共有が円滑に行かなかった可能性を考慮すれば、安全性に関する情報を一元的に収集・管理・分析できる体制が作れていなかったという点が、問題だったと考えられる。

※海外の情報収集を行っていた部門および体制について、詳細な情報入手後に考察を加える予定。(企業からの回答待ち中)

<sup>62</sup> H14.8.29 厚生労働省 『フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』 参考資料 147

<sup>63</sup> H14.8.29 厚生労働省 『フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』 参考資料 125 の p.3 によれば、1976 (S51) 年～1985 (S60) 年の 10 年間で把握していたとされる自発報告 3 例のうち、2 例 (うち 1 例は B 型肝炎) は 1977 (S52) 年に、残す 1 例は 1982 (S57) 年に報告されたものであることが分かっている。

## ii) 集団肝炎感染発生時

続いて、集団肝炎感染発生時における被害実態（感染情報等）の把握について整理を行う。具体的には、集団肝炎感染の発覚から、フィブリノゲンーミドリ（非加熱）の回収および加熱製剤の治験品の配布、さらに被害実態の調査にかけてその経緯を整理する。

### ① 被害実態の把握に関する整理

#### ア) 集団肝炎感染発生以降の自発報告による被害実態の把握

肝炎感染に関する情報は、1986（S61）年の秋頃から認識され始めている。以下、医療機関ごとに報告された内容等について整理する。なお医療機関名は、H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書の記載に準拠する。

#### 静岡県 C 医院

1986（S61）年 9 月 22 日に静岡支店の医薬情報担当者が、静岡県の C 医院においてフィブリノゲン使用症例 3 例に血清肝炎が発生した旨を「顧客の声」報告書に記している。同報告書の「2.顧客の苦情・クレーム内容」という欄には「胎盤早期剥離 3 例に対しフィブリノーゲンを使用したのが 3 例共血清肝炎が発生した。血液は使用していないのでフィブリノゲンの為と思われる。今後この様な事が発生しない為の予防法はないものか」と記載されている。また同報告書については、支店内の関係者による回覧確認印とともに、「製品を処理するための報告で回答不必要. 9/26」という記載を認めることができる。この内、後者の「回答不必要」という記載は、1986（S61）年 9 月 26 日に支店内で記載されたものであると推察されている<sup>64</sup>。参考までに、当該資料のコピーを以下に貼付する。

#### 図表 4-31 静岡支店からの『顧客の声』報告書（1986（S61）年 9 月 22 日）

<sup>64</sup> H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答（2）』

87年 4月14日 午後 5時 8分 ミドリ十字 本館

資料2-(1)-1  
 報告と処理する目的の森  
 で回答不要。

様式 2 : この報告書は区分2 (当社製商品に対する苦情・クレーム) 用で

4/16 静岡 → 医薬安全室 [redacted] 様

報告と処理

「顧客の声」報告書 (区分2)

1986年 9月 22日

静岡 支店, 報告者 [redacted]

1. 連製剤名: ファブツイゲン<sup>TM</sup> 製造番号: 6759A 1<sup>st</sup> / 6760A 2<sup>nd</sup>

2. 顧客名及び同所属機関  
 機関名: [redacted] 住所: 清水市 [redacted] (TEL: [redacted])  
 所属科名: 産婦人科 氏名: [redacted]

3. 顧客の苦情・クレーム内容 (具体的に、資料 (本体, セット, 瓶針等) は必ず添付すること):  
 胎盤早期剝離 3例にファブツイゲンを使用し、  
 3例中 2例は胎盤剝離が原因で発生した。血液は使用  
 していない。ファブツイゲンの為と思われ、今後の検査  
 が必要と発生しない為の予防法はない。

4. 上記に対する報告者の意見  
 この2例は発生原因は不明である。3例は胎盤剝離と関係なく、  
 血液が原因で発生したと見られる。胎盤剝離と関係なく、  
 3例の発生は偶然と見られる。

【回答・報告期待日: 67年 10月 9日】

5. 上記に対する上長の意見  
 胎盤早期剝離は高血圧、不正出血、腰痛、経血過多等、  
 これら増加の傾向が、他の店に最近同様の場合、  
 どの程度か、注意が必要と見られる。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-1<sup>65</sup>

広島県 B 医院

1986 (S61) 年の 11 月 17 日に、「顧客の声」報告書にて、広島県の B 総合病院で同年 9 月～10 月にかけて 2 例の肝炎発症があったことが報告されている。報告の受け取り先はミドリ十字本社の営業本部・営業推進部であるが、医薬安全室長も同報告を確認していることが回覧確認印により分かっている。

<sup>65</sup> 当該資料は、青森での集団肝炎発生後の 1987 (S62) 年 4 月 14 日に、静岡支店からミドリ十字本社の医薬安全室にファックスされたものである。この資料が 1986 (S61) 年 9 月時点で副作用処理部門であるミドリ十字本社の医薬安全室に回付されたかどうかは、2002 (H14) 年の聞き取り調査でも確認することができていない。

#### 青森県 A 医院

1986 (S61) 年の秋頃、青森県の A 医院から医薬品卸のセールスを通じて、ミドリ十字の医薬情報担当者に「フィブリノゲンで肝炎らしきものがあり、ミドリ十字に文献を持参させよ」という連絡が入っている。同連絡を受けて文献や「使用上の注意」を持参した後も、年内に 2~3 回訪問しているが、医師と面会できなかつたこともあり、ミドリ十字に対して特段の指示・要望は出されなかつた。

この A 医院からは、翌 1987 (S62) 年の 1 月 8 日に調査依頼が入っており、1 月 9 日に患者確認のため学術課長及び医薬情報担当者が訪問している。1 月 13 日にも再訪し、これらの訪問を通じて医師から聴取した事項に基づき、医薬情報担当者が 1 月 17 日付の医薬品等副作用報告書を作成している。報告書内では「投与 8 例中 7 例発症」と記載されており、1 月 20 日付で医薬安全室が受け付け、社内回覧を行っている。参考までに、同報告書の写しを以下に貼付する。

#### 青森県 D 市立病院

1987 (S62) 年 2 月 13 日頃に、青森県 D 市立病院において昨年来 2 例の肝炎発症があった旨の情報を青森支店が得ている。これについては、2 月 23 日付で合計 4 例の肝炎発症に関する医薬品等副作用報告書が作成されており、2 月 26 日に医薬安全室が受け付け社内回覧を行っている。この際、ミドリ十字では「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」というコメントを同報告書内に記載している。

なお、この D 市立病院の肝炎症例をミドリ十字が実際に厚生省へ報告したのは、口頭では 4 月 8 日、文書では 4 月 30 日となっている<sup>66</sup>。

---

<sup>66</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-5

図表 4-32 青森県 A 医院での肝炎発生に関する医薬品等副作用報告書 (1987 (S62) 年 1 月 17 日作成)

File : 医薬安全室

社長	研本部長	研究部長	中央所長	研本部長	製造部長	(3工場)工場長	品質管理本部長	品質管理副本部長	開本部長	発本部長	管本部長	薬本部長	学術部長	学SP室長	医薬安全室長	医薬安全室長
(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)	(印)

1987年1月17日

### 医薬品等副作用報告書 (B)

報告者 氏名 青森支店長 1987年1月17日

品名 フィアトリケン 包装 IV クレーム 有 製造番号 6767A 交換要 不要

副作用発現年月日 86年10月以降 この患者の初回使用 10/1 又は 2/3 回目使用 2/2 にて発現 院内における同品使用状況: 最近の月平均 10V

病医院名 青森県 A 医院 所在地 青森県 A 市 医師名 〇〇 科名 外科 科、職位 ( )

患者 氏名 〇〇 性別 男 年齢 〇 才 (体重 kg) 職業 〇〇

原疾患又は症状 出産時の出血 妊娠 中 (第 〇 週) 月経 中

合併症 〇 有 (疾病名 〇〇) 既往症 不明

使用法用量 1回量 (5g) 1日 〇 回使用 日間  
 食前・食後・食間・朝夕・朝食・朝食・空腹時・就寝時・内服・外用・皮下注・筋注・静注・点滴 (速度 ml/分 滴/分)  
 使用点滴セット等器具名 ( 〇〇 )  
 手術: (前) (中) (後) (否) 単独投与・混注: 薬剤名 〇〇

副作用発現状況	発現した症状	発現有無	今回使用開始後の時間	程度	経過
	悪寒または発熱	有 無	使用後 分		
	悪心または嘔吐	有 無	使用後 分		
	頭痛またはめまい	有 無	使用後 分		
	発疹	有 無	使用後 分		
	心臓亢進	有 無	使用後 分		
	胸部苦悶感	有 無	使用後 分		
	けんたい感	有 無	使用後 分		
	口内異常感	有 無	使用後 分		
	血管痛	有 無	使用後 分		
その他	<u>肝機能異常、黄疸</u>	有	使用後 <u>約1ヶ月</u>		

経過および処置の結果 当該で9月よりフィアトリケン使用患者に肝機能が連続して起っており、患者は肝臓治療のため入院し、発症頻度は投与8例中7例発生しており、残り1例は現在検査中。

医師意見 当初輸血による原因も考えられ、フィアトリケン非投与群では肝臓発症は0であり、肝臓発症例は全てフィアトリケン投与しているため疑いは濃厚であり、又、Lot毎に最近の各Lotで発生しているため調査は必要。

報告者及び上長 今までフィアトリケンで連続して肝臓が発症した事例は無い。発症の原因は不明で、今後、Lot毎に別紙添付し、以上。

本 店 〇〇 16767AのLot No. 2の症例は肝臓発症の報告が無く、また、Lot No. 2の報告は現在ありません。

事情聴取は 〇〇 SPの出張依頼あり。

配布ルート 報告者 (A. B) → 営業店上長 (A. B) → 医薬安全室 (B)

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-2

上記 4 病院における肝炎発生報告を受け、ミドリ十字は、1987 (S62) 年 2 月 27 日付け学術部長発の緊急業務連絡を出している。同連絡により、各支店長に対し、「青森支店よりフィブリノゲン投与後、黄疸、肝炎が多数の症例に発現したとの報告があり、各支店においても同様の例がないかを至急調査されたい。」という指示が出されている。この連絡を受け、上記 4 病院と一部重複するが、名古屋支店より 2 例 (2 施設)、宇都宮支店より 1 例 (1 施設)、仙台支店より 1~2 例、広島支店より 7 例 (2 施設。うち 2 例は 1986 (S61) 年に報告済み) の肝炎感染またはその疑いの報告がなされている。

#### イ) 集団肝炎感染に関する厚生省とのやりとり

こうして各地から肝炎感染の情報が集められていく中、ミドリ十字は 1987 (S62) 年 3 月 26 日に、厚生省の安全課から青森県の肝炎事故多発に関連して全国調査をするよう指示を受けている。

同年 4 月 8 日には安全課から呼び出しを受け、4 月 8 日ならびに 4 月 9 日に厚生省にて説明を行っている。この時ミドリ十字は青森県 D 市立病院の肝炎 3 例<sup>67</sup>を報告し、青森県 A 医院についても調査中であると報告している。また、厚生省側から「肝炎の発症した患者の現状を調べること」などを指導されている。

加えて同年 4 月 16 日に安全課、監視指導課、生物製剤課の 3 課合同による調査進捗状況のヒアリングが実施されており、これらのやりとりを踏まえ、1987 (S62) 年 4 月 20 日にフィブリノゲン—ミドリの全面自主回収を開始した。なお、同日付の学術部長から各支店長宛の書面には、対応回答に不一致がないようにという前置きがあった上で「肝炎発生報告は青森県の発生 8 例以外でない。現在全国で調査中である。」という記載が為されている<sup>68</sup>。

#### ウ) フィブリノゲン HT—ミドリ (加熱製剤) の提供

フィブリノゲン—ミドリの全面自主回収に合わせて、加熱製剤であるフィブリノゲン HT—ミドリの治験品の提供が 1987 (S62) 年 4 月 21 日から開始されている。同製剤は、同年 4 月 30 日に製造承認が取得されており、同年 6 月 11 日には市販が開始されている<sup>69</sup>。

#### エ) ミドリ十字による肝炎調査の開始 (非加熱製剤について)

ミドリ十字は、厚生省の口頭指示に基づき、フィブリノゲン—ミドリ (非加熱) による肝炎感染の実態調査を行った。同調査については、1987 (S62) 年 4 月 18 日付医薬安全室長発の連絡メモにて各支店に指示を出している。調査対象は 1986 (S61) 年 7 月~12 月納入の病医院であり、1986 (S61) 年 7 月から 1987 (S62) 年 4 月までにフィブリノゲン—ミドリを投与された患者について、肝炎発症の有無を調査している。なお、同文書には「肝炎発症有と報告されたものについては詳細を調査して厚生省当局へ報告することの指示を受けています」と記載されており、これまでの自発報告による調査との相違点が明らかにされている<sup>70</sup>。

同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987 (S62) 年 5 月 8 日、同年

<sup>67</sup> 1987 (S62) 年 2 月 23 日付の医薬品等副作用報告書では、合計 4 例の肝炎発症となっている。両数値の整合性がとれていないことについては、H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書の中でも「不明」としている。

<sup>68</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-9

<sup>69</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 9

<sup>70</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-1

5月19日、同年6月12日、同年7月14日の計4回の報告が為されている。以下に各調査の報告内容をまとめる<sup>71</sup>。

**図表 4-33 フィブリノゲン - ミドリ（非加熱）による肝炎発症の調査結果**

年月日	報告症例数
①1987（S62）年 5月8日	39軒 57例
②1987（S62）年 5月19日	45軒 65例
③1987（S62）年 6月12日	47軒 71例
④1987（S62）年 7月14日（最終）	41軒 <sup>72</sup> 74例

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4~7

**オ) ミドリ十字による肝炎調査の開始（加熱製剤について）**

非加熱製剤であるフィブリノゲン-ミドリと同様に、加熱製剤であるフィブリノゲン HT-ミドリについても、肝炎発症の有無を調査している。フィブリノゲン HT-ミドリに関する調査は、1987（S62）年4月21日から提供した治験品に関する調査と、同年6月11日から提供した市販品に関する調査の2つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて1987（S62）年11月5日、1988（S63）年4月5日、同年5月6日の計3回なされている。以下に各調査の報告内容をまとめる<sup>73</sup>。

**図表 4-34 フィブリノゲン HT - ミドリ（加熱）による肝炎発症の調査結果**

年月日	報告症例数
①1987（S62）年 11月5日	3例
②1988（S63）年 4月5日	11例 (新規追加8例)
③1988（S63）年 5月6日（最終）	34例 (846症例中)

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8~10

**カ) フィブリノゲン HT-ミドリの回収後の被害実態の把握（1992（H4）年12月まで）**

加熱製剤においても非A非B型肝炎の発症が確認されたことから、ミドリ十字は1988（S63）年6月6日に緊急安全性情報を配布するとともに、フィブリノゲン HT-ミドリの返品を医療機関に促

<sup>71</sup> 同調査における報告内容については、過少報告であったことが明らかになっている。実際の把握数と報告内容との乖離については、次節の「3) ii) 国への報告ならびに社内意思決定の実態」で詳しくみる。

<sup>72</sup> 第3回中間報告においては47施設であったが、最終報告時に整理した結果41施設となったもの。(出所) H14.8.29 厚生労働省 『フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』 p.24)

<sup>73</sup> 同調査における報告内容については、非加熱製剤の時と同様に過少報告であったことが明らかになっている。実際の把握数と報告内容との乖離については、次節の「3) ii) 国への報告ならびに社内意思決定の実態」で詳しくみる。

した。

なお、同製剤の回収後も、フィブリノゲン HT-ミドリによる肝炎発症の調査は自主的に続けられており、1992 (H4) 年 12 月まで調査が行われている。なお、1992 (H4) 年までとなっている理由は、急安全性情報の配布や納入先の限定等により肝炎発生率が 1990 (H2) 年頃から激減し、1992 (H4) 年には自発報告の 1 例のみとなった為、1993 (H5) 年からは全症例調査を中止し、自発報告による情報収集に切り替えた為である<sup>74</sup>。

この 1992 (H4) 年 12 月までの調査過程において、前節で示した 1988 (S63) 年 5 月 6 日の最終報告以降も、肝炎の発現例が把握されている。しかし、この間に把握された症例は厚生省に報告されていない。これについては、『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 (H6) 年 2 月 10 日作成) という資料に、「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。」という記載が残されている。

#### キ) 2001 (H13) 年以降における被害実態の再集計

2001 (H13) 年 3 月 26 日に、フィブリノゲン製剤と肝炎・肝障害について、ウェルファイド社が厚生労働省に把握している症例数を報告している。これは、当時のウェルファイド社に現存する資料(1977 (S52) 年以降の自発報告を含む) から、集計対象期間を限定せず、肝炎あるいは肝障害の可能性のある症例のすべてを、フィブリノゲン製剤との因果関係の程度にかかわらず、新たにデータ入力して集計した調査結果である。同調査結果によると、非加熱製剤による症例数が計 163 例、加熱製剤による症例数が計 200 例、加熱製剤+SD 処理による症例数が 0 例となっており、合計で 363 例の症例が把握されている<sup>75</sup>。

また、2001 (H13) 年の 3 月から 4 月にかけて、新たに医療機関等の協力を得て、肝炎発生状況のアンケート調査を実施している。このアンケート調査から詳細情報が新たに得られた 48 例と、アンケートとは無関係の自発報告 4 例の合計 52 例が、2001 (H13) 年 3 月以降平成 14 年 5 月までに新たに収集された被害実態となっている。

なお、この 2 種類の症例に加えて、1986 (S61) 年 9 月 22 日にミドリ十字の静岡支店から上がってきた「顧客の声」の中の 3 症例を加えたものが、いわゆる 418 人リストとなっている。

#### ク) 被害実態の把握に関する調査内容一覧

以上、時系列に沿った形で被害実態の把握に関する概要を整理した。

これらの内容について、集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動き、集団肝炎感染発生に関連する自発報告の収集状況、ならびに集団肝炎感染発生以降の当該製薬企業による調査内容を整理したものを、それぞれ以下に示す。

<sup>74</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-10

<sup>75</sup> H13.3.26 ウェルファイド社報告書 別添

図表 4-35 集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動き

年月日	事象
1986 (S61) 年 9月22日	静岡県 C 医院で3例にフィブリノゲンを使用し、3例に血清肝炎が発生したことが「顧客の声」にて報告される。
1986 (S61) 年 (秋頃)	青森県 A 医院より医薬品卸のセールスに「フィブリノゲンで肝炎らしきものあり、ミドリ十字に文献を持参させよ」との連絡あり。 旧ミドリ十字が文献、「使用上の注意」等を A 医院に持参。その後、年内 2~3 回医院訪問するも、医師と面会ができなかったこともあり、特段の指示・要望等は出ず。
1986 (S61) 年 11月17日	広島県 B 総合病院で9月~10月にかけて、2例にフィブリノゲン使用。2例とも肝炎になった旨、「顧客の声」で報告される(11月21日、営業本部・営業推進部が受け)
1987 (S62) 年 1月8日	青森県 A 医院よりミドリ十字に調査依頼あり。
1987 (S62) 年 1月9日	ミドリ十字担当者が患者確認のため青森県 A 医院を訪問。
1987 (S62) 年 1月13日	ミドリ十字担当者が青森県 A 医院を再度訪問。内容の把握と、文献・能書等による学術的説明を実施。
1987 (S62) 年 1月20日	青森県 A 医院分の「副作用報告」を医薬安全室が受け→社内回覧。
1987 (S62) 年 2月13日	1986 (S61) 年より2例の肝炎発生が起こった件で、青森県 D 市立病院をミドリ十字担当者が訪問。
1987 (S62) 年 2月23日~26日	青森県 D 市立病院の肝炎発生報告を医薬安全室が受け。
1987 (S62) 年 2月27日	学術部長発支店長宛「緊急業務連絡」。“青森支店で黄疸、肝炎が多数例に発現したとの報告があるので、関連8ロットで同様の例がないかを至急調査する”旨を指示。
1987 (S62) 年 3月2日~26日	2月27日の緊急業務連絡を受けた報告書が学術部にFAX送付。名古屋支店より2例(2施設)、宇都宮支店から1例(1施設)、仙台支店から1~2例、広島支店から7例(2施設)の肝炎報告あり(いずれも詳細は不明)。
1987 (S62) 年 3月26日	当局よりフィブリノゲン-ミドリ(非加熱)投与後の肝炎事故多発について調査指示(安全課:医薬品副作用情報室)
1987 (S62) 年 4月8日	厚生省安全課から呼出しあり。青森県 D 市立病院の肝炎3例を報告、青森県 A 医院についても調査中と報告。早急に調査を実施し、報告をするようにとの指導を受けた。
1987 (S62) 年 4月9日	フィブリノゲン物流→卸への出庫を停止。 監視指導課、安全課、生物製剤課より、肝炎の発症した患者の現状と肝炎の型を早急に調査すべきとの指導を受けた。
1987 (S62) 年 4月16日	厚生省3課会議(安全課・生物製剤課・監視指導課)に呼出しあり。今後の方針・対処・具体策の説明を求められ、厚生省としての考え方、ならびに指導を受ける。
1987 (S62) 年 4月17日	ミドリ十字支店長会議で「フィブリノゲン回収、治験品提供」を説明。同時に厚生省と協議しながら、具体的行動の準備。
1987 (S62) 年 4月18日	医薬安全室長発の連絡メモにて、1986 (S61) 年7月~12月納入病医院における肝炎発症の有無の調査実施を支店へ指示。
1987 (S62) 年 4月20日	フィブリノゲン全面回収開始。 安全課医薬品副作用情報室と打合わせ。調査報告には時間がかかると思われるが、4月27、28日頃の間報を求められた。
1987 (S62) 年 4月21日	フィブリノゲン HT 治験品提供開始
1987 (S62) 年 5月8日	「フィブリノゲン-ミドリの事故報告について(第1回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 5月19日	「フィブリノゲン-ミドリの事故報告について(第2回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 6月12日	「フィブリノゲン-ミドリの事故報告について(第3回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 7月14日	「フィブリノゲン-ミドリの事故報告について(第4回最終報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 11月5日	「フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告(第1回中間報告)」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年	謹告「フィブリノゲン HT-ミドリ使用に際してのお願い」配布開始。

2月12日	
1988 (S63) 年 4月5日	「フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告 (第2回中間報告)」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 5月6日	「フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告 (第3回最終報告)」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 6月6日	緊急安全性情報配布開始。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙9

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12

図表 4-36 集団肝炎感染発生に関連する自発報告の収集状況 (1987 (S62) 年の緊急業務連絡まで)

時期		概要		手法		備考
年	月日	場所	症例数	媒体	報告先	
1986 (S61)	9月22日	静岡 C医院	3例 (3例中)	顧客の声	不明	
	11月17日	広島 B医院	2例	顧客の声	営業本部・営業推進部 →医薬安全室	
1987 (S62)	1月17日	青森 A医院	7例 (8例中)	医薬品等 副作用報告書	医薬安全室	
	2月23日	青森 D市立病院	4例	医薬品等 副作用報告書	医薬安全室	
	3月2日	名古屋支店	2例 (2施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月2日	宇都宮支店	1例 (1施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月4日	仙台支店	1~2例	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月9日	広島支店	7例 (2施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告。 一部、1986 (S61) 年11月17日付報告と重複。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-1など

図表 4-37 集団肝炎感染発生以降の当該製薬企業による調査内容

	調査①	調査②	調査③	調査④
対象製剤	フィブリノゲンーミドリ (非加熱)	フィブリノゲン HT (治験品) (加熱のみ)	フィブリノゲン HTーミドリ (市販品) (加熱のみ)	全製剤 (加熱+SD 処理の現行製剤を含む)
調査対象期間	1986 (S61) 年 7 月～ 1987 (S62) 年 4 月	1987 (S62) 年 4 月～ 1987 (S62) 年 9 月	1987 (S62) 年 6 月～ 1992 (H4) 年 12 月	限定せず
調査実施期間	1987 (S62) 年 4 月～ 1987 (S62) 年 6 月	1987 (S62) 年 4 月～ 不明	1987 (S62) 年 6 月～ 1992 (H4) 年 12 月	2001 (H13) 年 3 月～ 2001 (H13) 年 4 月
調査方法	調査対象期間の納入先を医薬情報担当者が訪問し、レトロスペクティブに肝炎発症状況を調査し、肝炎発症の実数を記録	使用症例の使用後 3 ヶ月間の経過を調査し、使用症例と肝炎発症の実数を把握	使用された症例を把握し、プロスペクティブに 6 ヶ月間、追跡調査し、使用症例と肝炎発症の実数を把握	使用経験のある医師を対象に、使用症例数と肝炎発生数をアンケート調査し、肝炎発生率と発生概数を推定
1987 (S62) 年、1988 (S63) 年当時の報告	1987 (S62) 年 5 月 8 日「第 1 回中間報告」→15 例 1987 (S62) 年 5 月 19 日「第 2 回中間報告」→10 例 1987 (S62) 年 6 月 12 日「第 3 回中間報告」→15 例 1987 (S62) 年 7 月 14 日「第 4 回最終報告」→18 例  計、詳細調査不能の 16 例を含め、41 施設から肝炎 74 例	1987 (S62) 年 11 月 5 日「肝炎調査報告」→3 例  1988 (S63) 年 4 月 5 日「肝炎調査報告」→累積 11 例  1988 (S63) 年 5 月 6 日「肝炎調査報告(最終)」→計、調査症例数 846 例中 肝炎 34 例  (うち、非 A 非 B 型肝炎として、1988 (S63) 年 6 月の緊急安全性情報に 14 例が紹介された)	—	
厚生労働大臣の報告命令に基づく報告 (2001 (H13) 年、2002 (H14) 年)	2001 (H13) 年 3 月 26 日 上記の調査対象期間以外の自発報告例を含め、非加熱製剤全体として、 静注 138 例 糊 25 例 計 163 例 (製剤特定不能の 1 例を含む)	2001 (H13) 年 3 月 26 日 1988 (S63) 年 5 月 6 日報告以後の症例や上記の調査実施期間以外の自発報告例を含め、加熱製剤全体として、 静注 161 例 糊 39 例 計 200 例  2001 (H13) 年 5 月 18 日 ③について、再集計を行い、肝炎発生率を静注で 12.71%、糊としての使用で 1.04%と推定	2001 (H13) 年 5 月 18 日 肝炎発生概数 静注 8,051 例 糊 474 例 計 8,525 例と推定  2002 (H14) 年 3 月 4 日 肝炎発生概数 静注 9,409 例 糊 1,185 例 計 10,594 例と推定	

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.11

## ② 集団肝炎感染発生時の被害実態の把握方法に関する考察

### 一元的に情報を取扱う部門が存在していなかった点

(4) -2) - i) と同様に、製剤の安全性に関する情報が単一の組織によって一元的に管理されていなかった点は、肝炎感染発生時においても問題であったと言える。

当時の情報収集部門は、1988 (S63) 年 3 月に医薬情報部が組織されるまで、営業・開発・研究の 3 部門で情報収集部門を組織していた。このような状況では、特に危険なロットが流通して全国で一斉に肝炎感染が発生するような状態に陥った時、情報の集約が遅れ、迅速な対応がとれないなどの弊害が生まれると考えられる。

たとえば 1986 (S61) 年 9 月 22 日に静岡支店から上がってきた感染情報は、クレーム等が記載される「顧客の声」の中で報告されており、少なくとも直接医薬安全室へと情報が届けられることはなかったと推察される。なお、静岡の事例と同様に「顧客の声」で肝炎感染例が報告された 1986 (S61) 年 11 月 17 日の広島の場合では、営業本部・営業推進室が情報を受けた後、医薬安全室を含めた関係各所で回覧をしていることが確認されている。

### 情報取扱い体制の構築が十分でなかった点

1988 (S63) 年 2 月まで副作用情報の取扱いを担っていた医薬安全室は、当時 2 名の担当で調査等を実施していた。そのため、1987 (S62) 年 4 月～6 月の間に実施された非加熱製剤（フィブリノゲンミドリ）による肝炎感染実態調査、ならびに 1987 (S62) 年 4 月から実施された加熱製剤による肝炎感染実態調査<sup>76</sup>で収集された情報を取扱うには、人数が不足していたと考えられる<sup>77</sup>。実際にウェルファイド社も、2001 (H13) 年 9 月 27 日の報告書の中で「全国一斉に、しかも短期間に実施した肝炎調査（非加熱・加熱）では、業務量の急増により収集した情報の整理や評価が十分に遂行できなかった」という当時の関係者の発言を載せ、当時の体制の不十分さに言及している<sup>78</sup>。

また、収集した情報の管理に関する社内規程が欠如していた点も問題であったと言える。たとえば収集された症例情報に一連の番号が振られていないなど、情報の整理・評価の際に支障をきたす管理体制だったことが分かっている<sup>79</sup>。これは人数不足もその一因と考えることができるが、感染情報等の受付・評価・報告および保存に関する社内規程が作成されていなかったことは、一元的な情報管理体制ができていなかったことも相まって、問題を大きくさせた可能性がある。

### 市販後調査業務に係る社内監視体制に不備があった点

感染症情報等の処理が適正に実施されているかどうかを監視する社内体制が備わっていなかった点も、問題であったと言える。

たとえば 1987 (S62) 年 4 月 20 日付けで学術部長から各支店長宛に出された書面には、対応回答に不一致がないようにという前置きがあった上で「肝炎発生報告は青森県の発生 8 例以外でない。現在全国で調査中である。」という記載が為されていた。1986 (S61) 年には静岡ならびに広島から、1987 (S62) 年 3 月には名古屋・宇都宮・仙台からも肝炎幹線の疑いがあるとの情報が入ってきてい

<sup>76</sup> 4 月から実施されたのは治験品であり、市販品の調査は 6 月からである。

<sup>77</sup> H13.9.27 ウェルファイド社報告書 p.4

<sup>78</sup> H13.9.27 ウェルファイド社報告書 p.3

<sup>79</sup> H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.11

たにもかかわらず、このような不適切な表現を用いて調査・回収業務に当たっていたことは、問題であったと言える。

#### 安全性の追求に関する意識が欠如していた点

上記のような社内情報管理体制の構築不備等の影響があるが、発生した事象全体を通じて、企業の対応が遅いことが伺える。

たとえば、1987（S62）年1月20日に青森県A医院における医薬品等副作用報告書を回覧し、投与8例中7例で肝炎発生という実態を把握したにもかかわらず、関連ロットによる類似事例の収集に至るには、同年2月27日の緊急業務連絡の配布まで待たなければならない。また1987（S62）年2月26日に、青森県D市立病院に関する医薬品等副作用報告書を回覧した際、同報告書には「本4症例については厚生省に報告する方向で検討して行きたい」と記載されているにもかかわらず、実際に厚生省に報告したのは同年4月8日での口頭報告が最初となっている<sup>80</sup>。

薬害被害の拡大を防ぐためには、迅速な医薬品利用の停止が求められることを考慮すれば、製薬企業として安全性を迫及する意識が十分でなかったと言わざるをえない。

---

<sup>80</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.28

[参考資料]

2007年10月時点の田辺三菱製薬における安全性管理体制について、同社から得た回答を記す<sup>81</sup>。

#### 安全性確保に関する方針

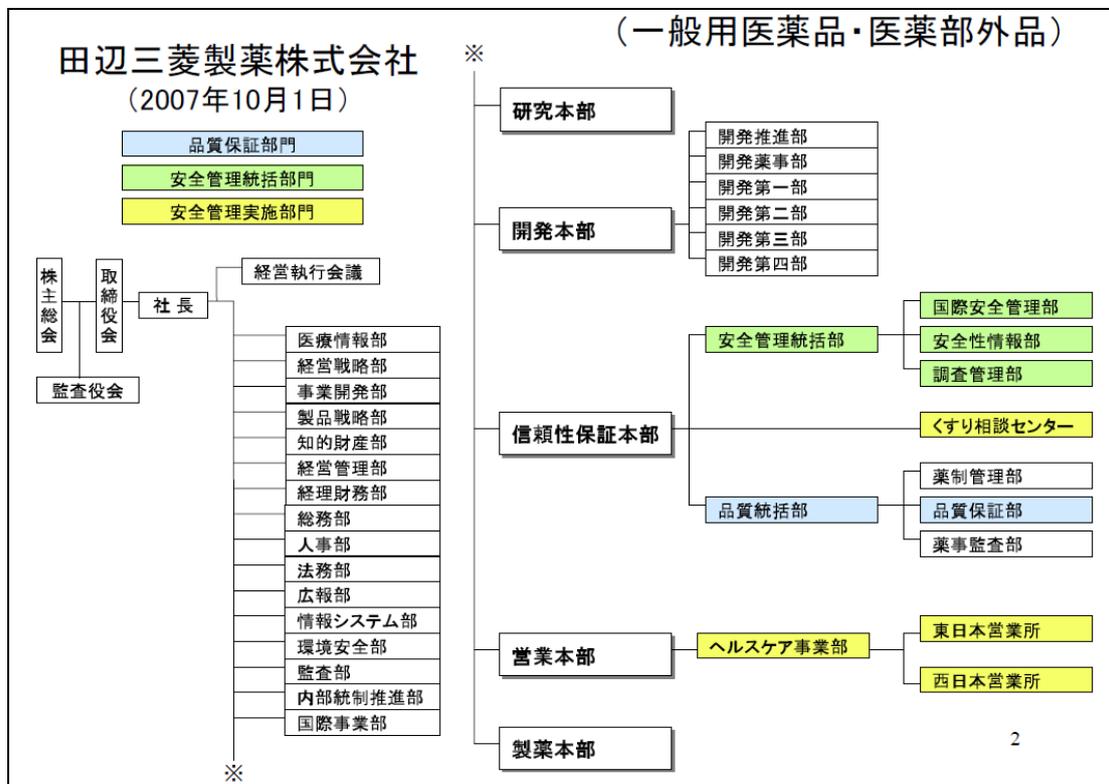
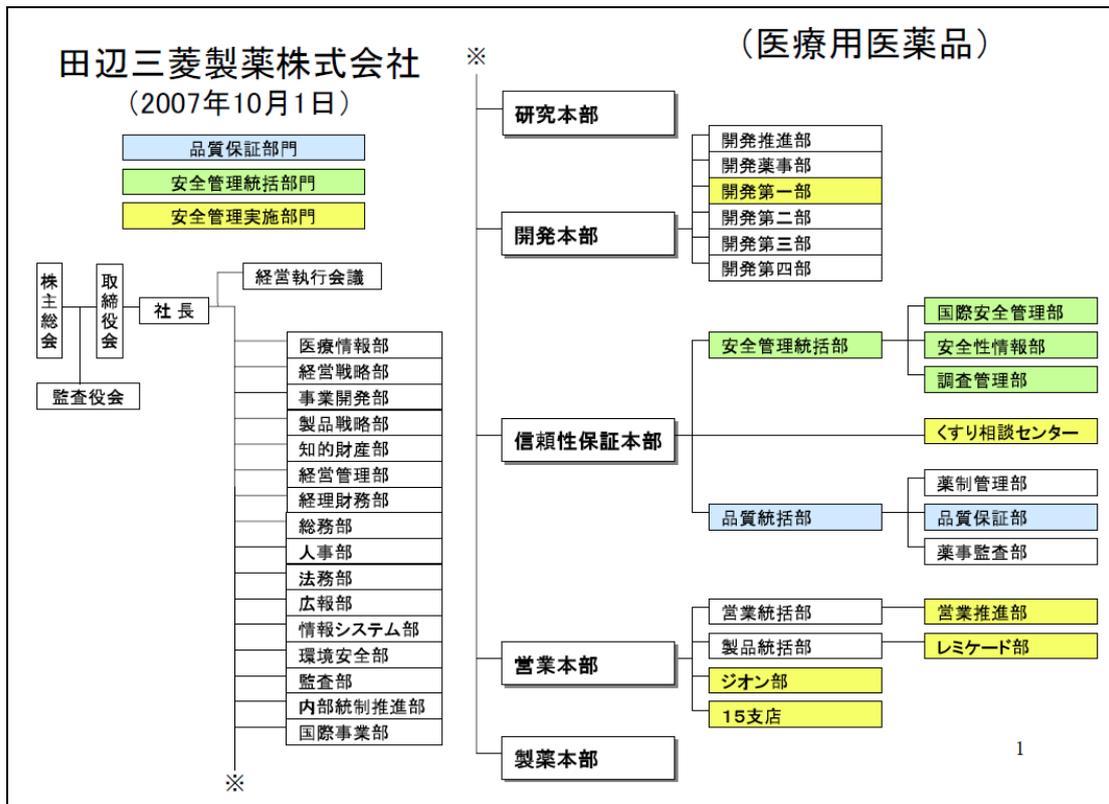
薬事法では副作用等の安全性情報を収集報告することを定めており（第77条の3）、この他に再審査（第14条4の4）、再評価（第14条4の6）などの医薬品（医療用・一般用）、医薬部外品、化粧品、医療機器などの製造販売承認保持者が実施すべき事項が規定され、更に具体的な行動規範は薬事法施行規則、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（以下「GVP」省令）、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（以下「GPSP」）などの関連法規、行政通知に定められている。

田辺三菱製薬では、GVP及びGPSPの実施主体として安全管理統括部を設置し「管理部門」としている。また、情報の収集・伝達等の医療機関と直接に接する業務は、営業本部内の部・支店を単位として「実施部門」を設置している。市販後の臨床試験は、GCPに準拠しなければならないことより開発部門に業務を委託するため、試験単位ごとに「実施部門」として取り扱っている。参考までに、組織図を以下に貼付する。

---

<sup>81</sup> H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答（2）』

図表 4-38 田辺三菱製薬の組織図 (2007年10月1日時点)

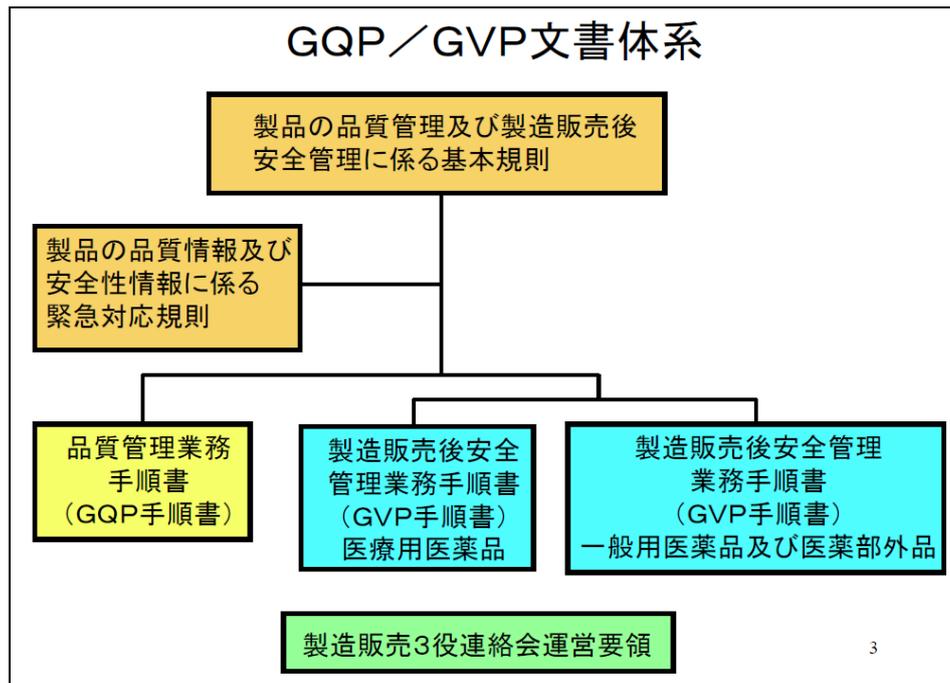


出所) H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答 (2)』

業務実施にあたっては、法令に従って手順書・細則を設置して業務を遂行するとともに記録を残す。業務従事者に対しては教育・評価し、一連の業務の遵守状況は社内第三者組織の薬事監査部による自己点検を実施し、不備の事項があれば逐次改善している。

業務遂行の適正性は、大阪府健康福祉部薬務課の立入り調査及び再審査申請医薬品に係る医薬品医療機器総合機構による適合性調査において問題ないことが確認されている。

図表 4-39 GQP/GVP 文書体系



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

## 国内の安全性情報に関する情報収集体制について

収集対象の情報は以下の通りである。

- ・ 医療関係者からの情報（自発報告、製販後の調査・試験）
- ・ 学会報告・文献報告その他研究報告に関する情報
- ・ 厚生労働省・医薬品医療機器総合機構及びその他の行政機関からの情報
- ・ 外国政府・外国法人からの情報
- ・ 品質保証部門からの情報
- ・ 一般使用者からの情報
- ・ 他の製造販売業者等からの情報
- ・ 上記以外の弁護士等の者からのその他の安全管理情報

収集した情報はすべて安全管理統括部に集約し、すべての情報をデータベースに登録している。その上で、案件ごとに、副作用の重篤性、添付文書など既に公開している安全性情報からの予測性、薬剤との因果関係を評価し、法令に照らして緊急報告、集積報告の要否を判断し、定められた期限内に医薬品医療機器総合機構に報告する。また、集積した副作用については定期的に新たな安全確保措置が必要であるかを検討し、必要と判断した場合には規定に従って医薬品医療機器総合機構に相談している。評価の過程では、随時医学専門家の意見を聴取し、調査や措置に反映させている。

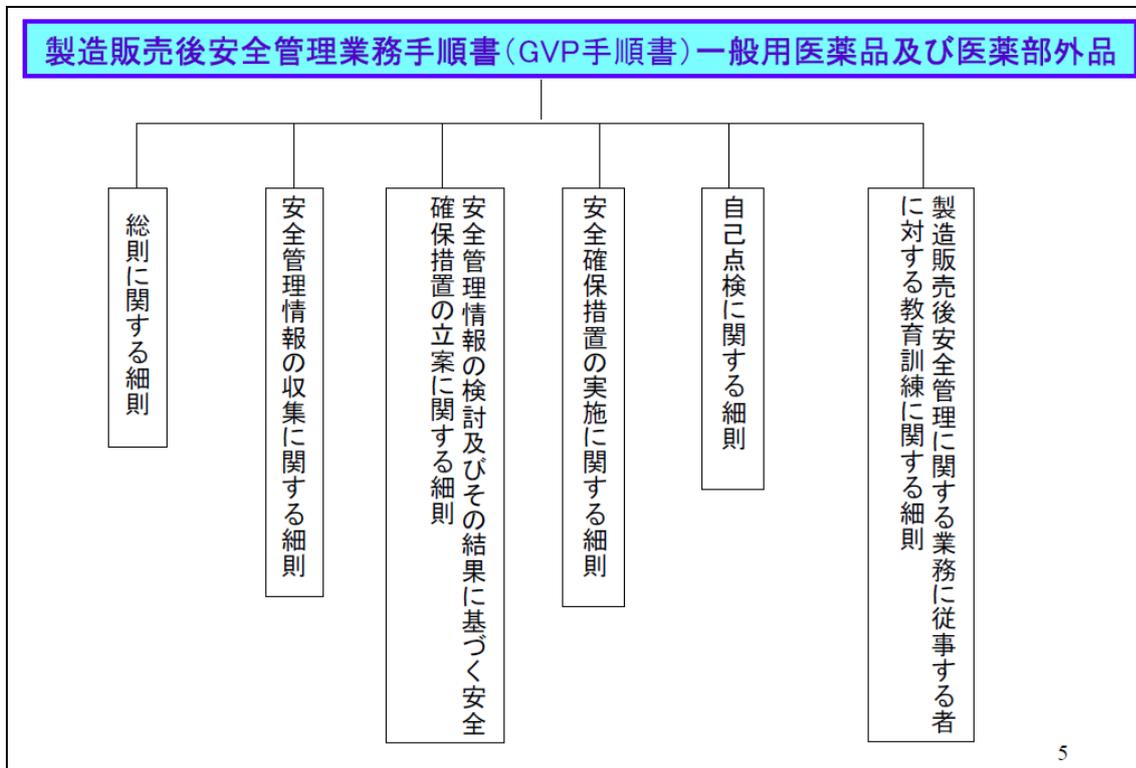
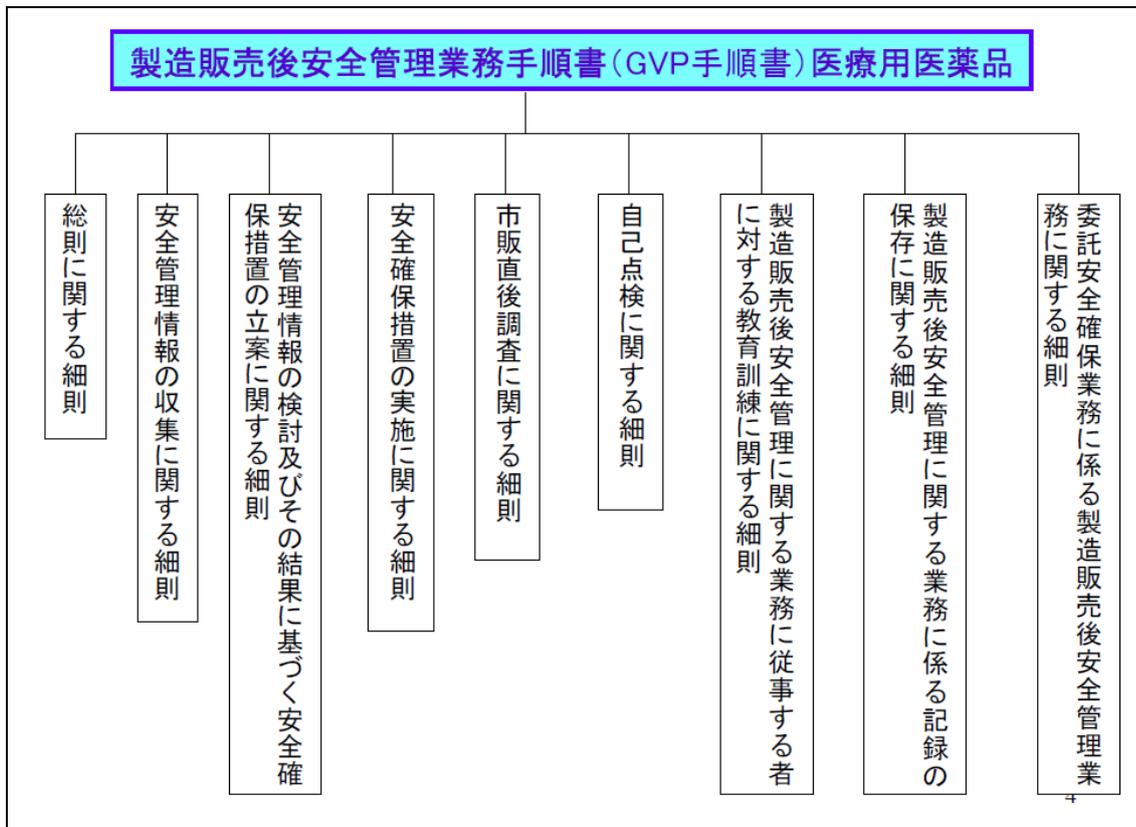
収集した情報の取り扱いに関しては、GVP に準拠した社内体制を構築している。安全管理部門は営業部門から独立させ、信頼性保証本部に設置した安全管理統括部を充てている。同部は業務機能によって国際安全管理部、安全性情報部、調査管理部と区分けされている。業務の手順を標準化するために、GVP に準拠した手順書・細則を制定し、その遵守状況は社内の第三者組織である薬事監査部による自己点検によって確認し、不備があれば都度改善している。収集した安全性情報は上記手順によって評価されている。

また、新たに安全確保のための措置を講ずる際には、添付文書の改訂を始め、自主的な注意喚起資材を作成して、主に MR を通じて、補完的にダイレクトメールを使用して医療現場に情報提供し、適正使用をお願いしている。

## 海外の安全性情報に関する情報収集体制について

海外の規制当局からの情報は、日本医薬情報センターの「JAPIC Daily Mail」を利用して、毎日情報を収集し、田辺三菱製薬の製品に関連する事例があれば国内での対応の是非を評価し、法令に準じて医薬品医療機器総合機構に報告するなどの対応をしている。

図表 4- 40 GVP 手順書



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

### 集団感染などの緊急事態が発生した際の対応方針について

既に述べた GVP に準拠した手順書・細則において、「安全確保措置の実施に関する基準」として以下の種類の安全確保措置を規定している。

- ・ 製造販売の停止あるいは中止、製品の回収、廃棄
- ・ 限定販売
- ・ 用法・用量、効能・効果、処方変更等の一部変更承認の申請
- ・ 「緊急安全性情報」の配布
- ・ 「使用上の注意」又はその他添付文書の関連箇所の改訂
- ・ 「お知らせ文書」の配布
- ・ 薬事法上の規制区分の変更又は新規指定の申請
- ・ 薬事法、同法施行規則及び通知等に基づく当該情報の厚生労働大臣への報告
- ・ 安全管理情報の継続収集
- ・ 特定使用成績調査又は製造販売後臨床試験の実施

このうち、販売の停止・中止、製品の回収・廃棄及び限定販売については、実施に際して適正かつ迅速に対応する必要があるため、総括製造販売責任者を委員長とする「緊急対応委員会」の指導の下に、関係部門が連携し、役割分担を明確にして実施することになっている。

### 3) 市販後の危険性情報の提供

#### i) 国への報告

##### ① 通常時

本節では、収集した危険性情報の国への報告について、当時の体制や制度について事実整理を行う。なお、集団肝炎感染が発生した 1987 (S62) 年～1988 (S63) 年における緊急時の対応については、次節の②の中で整理・考察することとする。

当時のミドリ十字における情報取り扱い体制や収集した情報は、(4) - 2) - i) で整理した通りである。また、青森での集団肝炎感染が問題となった 1987 (S62) 年以前における、製薬企業から国への副作用報告の制度の変遷は、以下に整理した通りである。

図表 4-1 製薬企業や医療機関からの厚生省への副作用報告制度の変遷

年月	主な出来事
1965 (S40) 年	<b>WHO による国内モニター制度の確立勧告</b> WHO 第 18 回総会にて、医薬品の副作用に関する事例を系統的に収集評価するため、国内モニター制度の速やかな確立を加盟各国に対して勧告 <sup>82</sup>
1967 (S42) 年 3 月	<b>国内の副作用モニター制度開始</b> 大学病院、国立病院 192 箇所をモニター病院に指定し、医薬品副作用事例を報告するよう協力を依頼。 モニター施設に対し、毎年調査依頼文書と医薬品副作用調査票用紙を予め送付しておき、モニター施設勤務医が、医薬品副作用を経験した場合に厚生省宛てに副作用報告書を送付するシステム。 <sup>83</sup>
1967 (S42) 年 9 月 13 日	<b>行政指導による新開発医薬品に関する製薬企業からの副作用報告制度開始</b> 医薬品製造承認申請者に対し、新開発医薬品の承認後少なくとも 2 年間 (1971 (S46) 年に 3 年間に延長) の副作用報告を要求。 <sup>84</sup>
1971 (S46) 年	<b>製薬企業からの副作用報告制度の医薬品全般への拡大</b> 製薬企業に対し、新開発医薬品以外の医薬品についても、医療機関等から医薬品の未知又は重篤な副作用の報告を受けたときは自ら調査し厚生省に報告することを要求。 <sup>85</sup>
1974 (昭 49) 年	国は、サリドマイド訴訟の「確認書」において、新医薬品承認の厳格化、副作用情報システム、医薬品の宣伝広告の監視など、医薬品安全性強化の実効をあげることを確約。 <sup>86</sup>
1978 (S53) 年	<b>薬局モニター制度を開始</b> 各都道府県から推薦のあった薬局をモニター施設とし、一般用医薬品、化粧品等の副作用情報を収集。 収集情報は「薬局モニター情報」としてフィードバック。 <sup>87</sup>
1979 (S54) 年	国は、スモン訴訟の「確認書」において、新医薬品承認時の安全確認、医薬品の副作用情報の収集、薬害防止に必要な手段をさらに徹底して講ずるなど行政上最善の努力を重ねることを確約。 <sup>88</sup>
1979 (S54) 年	薬事法改正

<sup>82</sup> 厚生省 50 年史 p.1067 (東京甲 A187)

<sup>83</sup> 厚生省 50 年史 p.1067、東京判決 判例時報 1975 号 p.91～92 (東京甲 A187)

<sup>84</sup> 「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」(昭和 42 年薬発第 645 号薬務局長通知) p.1067 (東京甲 B23、乙 B87)

<sup>85</sup> 東京判決 判例時報 1975 号 p.91、東京甲 B64 逐条解説薬事法 (抜粋) p.66

<sup>86</sup> サリドマイド裁判第 1 編総括 (抜粋) (東京甲 B54)

<sup>87</sup> 東京判決 判例時報 1975 号 p.91

<sup>88</sup> 薬害スモン全史第 3 巻運動編 (東京甲 B 65)

1980 (S55) 年	<p><b>薬事法に基づく副作用報告の義務化</b></p> <p>薬事法改正に伴い、医薬品製造業者に対し、追跡調査を含め、医薬品の安全性等に関する情報を積極的に収集すべきことを定める法令通達が出される。</p> <p>「薬事法の一部を改正する法律の施行について」(甲 B110, p.605,616)</p> <p>「医薬品の製造管理及び品質管理規則」(甲 B110, p.236,239)</p> <p>「医薬品の製造管理及び品質管理規則並びに薬局等構造設備規則の一部を改正する症例等の施行について」(甲 B110, p.634, 641~642)</p>
1996 (H8) 年	薬事法改正
1997 (H9) 年	<p><b>薬事法に基づく感染症報告、外国措置報告の義務化</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・医薬品等による副作用報告を法律に明記することに加え、感染症等の発生報告を義務化</li> <li>・外国で保健衛生上の危害の発生等の防止装置(製造・販売の中止、回収等)がとられた場合の報告を義務化</li> </ul> <p><b>医薬品・医療機器等安全性情報報告制度</b></p> <p>・</p>
2003 (H15) 年	<b>医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の薬事法制化</b>

## ② 集団肝炎感染発生時

集団肝炎感染発生時に、把握した被害実態をミドリ十字が国（厚生省）へ正確かつ適切に報告していたかについて、その実態を整理する。

### ア) 把握した被害実態の国への報告に関する事実整理

#### 1987（S62）年3月までの自発報告について

1986（S61）年9月22日に静岡のC医院から「顧客の声」報告書の形式で上がってきた肝炎感染報告3例について、同報告書内では、報告者が「3例の発生は多いと思われます」と記載している。また上長の意見として「他の店で最近同様なことがあったかどうか教えていただければと思います」と書かれてもいる。しかし同報告書には、「製品を処理するための報告で回答不必要. 9/26」という記載がなされて<sup>89</sup>おり、医薬安全室に届けられたかどうか、また国へ報告されたかどうか不明である。

1987（S62）年2月23日に青森のD市立病院から上がってきた肝炎感染報告は、医薬品等副作用報告書の中に「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」とのコメントが為されている。しかし、実際に報告が行われたのは、同年4月8日の厚生省との打合せである。この際には、口頭で3例<sup>90</sup>の報告が為されている。同打合せ内では、1986（S61）年11月17日の広島B医院の報告と、1987（S62）年1月17日の青森A医院の報告も、「調査中」という形ではあるが口頭で報告されている。また同年4月30日には、これらの症例を含んだ15例の症例報告が、文書（薬事法の規程に基づく様式）で厚生省へ報告されている<sup>91</sup>。

#### 非加熱製剤による肝炎感染実態の調査について（1987（S62）年4月～6月）

(4) -2) - ii) でも整理したように、フィブリノゲン-ミドリによる肝炎感染の被害実態を調べる調査が1987（S62）年4月～6月の間に実施されている。同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987（S62）年5月8日、同年5月19日、同年6月12日、同年7月14日の計4回の報告が為されている。

しかし、実際にはこれらの報告症例数が過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

<sup>89</sup> H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答(2)』によれば、これは支店内で記載されたものと推定されている。

<sup>90</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書によると、報告書の中では4例が報告されているが、ここで3例となっている差は不明

<sup>91</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

図表 4-41 フィブリノゲン - ミドリによる肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数

年月日	報告症例数 <sup>92</sup>	実際の把握症例数 <sup>93</sup>
①1987 (S62) 年 5月8日	39軒 57例 (4月28日時点)	39軒 57例 (4月28日時点)
②1987 (S62) 年 5月19日	45軒 65例 (5月15日時点)	62軒 89例 (5月15日時点)
③1987 (S62) 年 6月12日	47軒 71例 (6月10日時点)	74軒 109例 (5月29日時点)
④1987 (S62) 年 7月14日 (最終)	41軒 74例	74軒 112例 (6月18日時点)

この表より、1987 (S62) 年 5月 19日の第2回中間報告以降、実際に把握している症例数よりも少ない数を厚生省に報告している事実を確認することができる。なお、これらの集計結果が記載された資料には「発現総数 47軒 74症例で報告いたします。」という記述を確認することができる。

加熱製剤による肝炎感染実態の調査<sup>94</sup>について (1987 (S62) 年 4月～1992 (H4) 年 12月)

加熱製剤に関する調査は、1987 (S62) 年 4月 21日から提供した治験品に関する調査と、同年 6月 11日から提供した市販品に関する調査の2つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて1987 (S62) 年 11月 5日、1988 (S63) 年 4月 5日、同年 5月 6日の計3回なされている。

しかし、これらの報告症例数も過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

図表 4-42 加熱製剤による肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数

年月日	報告症例数 <sup>95</sup>	実際の把握症例数
①1987 (S62) 年 11月5日	3例	11例 <sup>96</sup> (418人リスト <sup>97</sup> によると30例)
②1988 (S63) 年 4月5日	11例	—
④1988 (S63) 年 5月6日 (最終)	34例 (846症例中)	(418人リスト <sup>98</sup> によると100例以上)

ミドリ十字は、1987 (S62) 年 11月 5日に、加熱製剤による肝炎感染症例数として3例という報告を行っている。しかし、“秘”と記載された「フィブリノゲンHT-ミドリ対処の件」(1987 (S62) 年 11月 10日) という資料によれば、1987 (S62) 年 11月 5日時点で11例の非A非B型肝炎の発生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

<sup>92</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4～7

<sup>93</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-6

<sup>94</sup> 治験品に関する調査も含む。

<sup>95</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8～10

<sup>96</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-7

<sup>97</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

<sup>98</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

だったことになる。

また、ミドリ十字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と言える。

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。」<sup>99</sup>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<sup>100</sup>。

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-ミドリの承認許可に際して、厚生省

<sup>99</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-9

<sup>100</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

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が認識していたことも事実であり<sup>101</sup>、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。

---

<sup>101</sup> 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。

### 把握した感染情報の国（厚生省）への迅速かつ正確な報告が為されなかった点

フィブリノゲンミドリによる集団肝炎感染の情報は、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と言える。

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。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意識を持つことで、肝炎感染被害の重大さに目が向けられ、被害の拡大を抑制することができたかもしれない。

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点

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<sup>102</sup>。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。

---

<sup>102</sup> 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。



### フィブリノーゲンの欠乏

急性フィブリノーゲン欠乏症が死亡の原因になることが近年認識をひろめつゝある。それらの死亡は血液凝固作用の壊滅によつて生じる。フィブリノーゲン欠乏症による死亡の或るものは急性胎盤早期剥離を伴う複雑化分娩の際に起る。<sup>(1)</sup>急性フィブリノーゲン欠乏症は長期の子宮内胎児死亡、<sup>(2)</sup>羊水血栓症、<sup>(3)</sup>麻痺手術時強度手術侵襲及びその術後、<sup>(4)</sup>痔切除に関連した手術<sup>(5)</sup>及び動物実験では過度の組織破壊等<sup>(6)</sup>の実例がすでに多く報告されている。この状態の原因には2つの可能性がある。

即ち

①胎盤や肺、又は他の止血性物質が循環血中に入ること<sup>(7)</sup>—そのため循環血漿中のフィブリノーゲンの拡散沈降を起させその後血液を非凝固化する。

②フィブリン凝固の形成を阻止するフィブリノリジンの血漿中相当量の存在。<sup>(8)(9)</sup>極端なフィブリノーゲン値の低下は悪性貧血、骨髄性白血病、赤血球過多症、前立腺癌腫転移の結果としての一般的な骨髄破壊及び他の骨髄病、<sup>(10)</sup>壊血病、B<sub>12</sub>欠乏症、広範囲の火傷・伝染病・悪性腫瘍、腸管の吸収損傷等においてすでに認められている。それらの状態に於けるフィブリノーゲン欠乏原因は不明であるが先天的フィブリノーゲン欠乏症は全く稀である。胎盤早期剥離の5~10%においてフィブリノーゲン欠乏症が発生し、出血による急性死の危険が存在する(Reid, Weiner)。

### フィブリノーゲン置換療法

最近までフィブリノーゲンの補充乃至置換を可能とした手段は血漿か全血の注輸のみであつた。胎盤早期剥離に際してのフィブリノーゲンの激減については、大量の血液がしばしば血液の凝固力を復元せしめるため要求された。

1949年 Maloney, Eagan 及び Gorman が胎盤早期剥離の治療に人血漿から得た Cohn の分画 I (フィブリノーゲンを含む) を使つて治療効果をあげたことを報告した。<sup>(10)</sup>

Weiner, Reid 及び Roby もこの分画<sup>(11)(12)(13)</sup>を使用した経験を續いて報告し Sawitsky と Plotkin<sup>(11)</sup>も精製フィブリノーゲンの使用経験を報告した。改訂された分画法に依るフィブリノーゲン-BBankは人血漿より分離されたもので特殊の救命的フィブリノーゲン治療を可能とする。

J. A. M. A. (Jan 2, 1954) の論説によれば後天性フィブリノーゲン欠乏症のあることが認められ、精製フィブリノーゲンの注入により妊娠時の制御不能の出血治療に対する合理的な治療に到達でき、これらの場合に於けるフィブリノーゲン値の早急な回復の価値が強調された。又多数の研究者がフィブリノーゲンの価値と凝固機構の復元についての大量輸血の価値を証明した。

Reid は胎盤早期剥離の激烈な場合には血液の凝固力復元が他の如何なる外科的手術の試みよりも優先すべきだと考えている。羊水血栓症症候群においては血液フィブリノーゲンの復元は以前無手段と考えられていた条件に対して治療手段を与えた。長期の胎児死亡については凝固機構の変化が現われたとき即刻入院治療が遅滞なく行われるよう血液についての反復的な検査が行われることが望ましい。<sup>(13)</sup>

## フィブリノーゲン -BBank の臨床応用

### 1. フィブリノーゲン欠乏症による胎盤早期剥離

フィブリノーゲン欠乏症が検出され胎盤剥離が特に激烈な場合にフィブリノーゲンの置換療法を行う。

Weiner, Reid 及び Roby はこの凝固機構の欠陥がフィブリノーゲンの濃度と、プロトロンビンの活性度の減少及び循環フィブリノリジンの存在によつて、胎盤早期剥離を一層悪化させるによるものであるとした。フィブリノーゲン及び血液の置換療法は基本的に重要なことである。

しかし、分娩前に激烈な徴候を認めることは困難である。そのため早期剥離のすべての場合に血漿フィブリノーゲン値を含む血液凝固能検査が行なわれることが提案されている。一般に血漿フィブリノーゲンの値が50mg %以下の場合には危険であり、フィブリノーゲン 治療が即刻行われるべきである。

### 2. 広範囲な外科的処置

胸膈外科、肺外科及び他の外科、外傷に関連したフィブリノーゲン欠乏症の治療では適応を普遍的に法則化することはできない。

しかし、それらの処置途上凝固の欠陥が現われたときは、その欠陥の本質を確かめる検査に必ずプラスマ・フィブリノーゲン値の測定を含めて行わねばならない。100mg %以下のフィブリノーゲン値が見出された時にはフィブリノーゲンの注輸に重大な考慮を配らねばならない。

### 3. 先天性又は後天性慢性低フィブリノーゲン症

これ等の稀な状態に於いては、フィブリノーゲンは激しい出血性現象の予防効果の維持に必要な血漿フィブリノーゲン値を示すものである。

## 用法及び用量

注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常1回3g乃至8gを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン値が正常となるまで反復する。

### 1. フィブリノーゲン -BBankの常用量

#### 急性線維素減少症に

産婦人科領域における余病と関連して、線維素減少症が起つた場合、通常推奨されるフィブリノーゲン -BBank の常用量は2～6gの静注である。

しかし、患者の状態によつては更に多量投与を必要とする場合もある。

フィブリノーゲンを補充する場合は、常に hemostasis に関する臨床的な検討、すなわち血液凝固、線維素溶解及びフィブリノーゲン値に関する検査を行い検討されるべきである。

先天的フィブリノーゲン減少症及び後天的無フィブリノーゲン血症に

このような纖維素原減少症的な状態の場合に投与するフィブリノーゲン .BBankの量は、患者の医学的な状態や、プラスマ・フィブリノーゲン値によつて考慮されるべきである。

2. フィブリノーゲン .BBank の使い方

注意：

フィブリノーゲン .BBank

は紫外線照射を施してあるが、この方法による滅菌は必ずしも全ウイルス一万一原血漿中に同種血清肝炎ウイルスの接触汚染があつたとしたらそのウイルスをも含む一の完全不活性化を信頼することが出来ない。



① 蒸留水を室温（但し37°C以下）に温める。両頭針の片方より保護紙をはがし蒸留水 Ambot（瓶）に挿し込む。

② 両頭針の他の一方の保護紙をはがし蒸留水 Ambot（瓶）を逆さにしてその針をフィブリノーゲン .BBank 瓶に挿し込む。瓶内の真空が蒸留水を引込む。



③ 溶液が完全にフィブリノーゲン .BBank 瓶に移り終つた時フィブリノーゲン .BBank 瓶から両頭針と Ambot（瓶）を一緒にしてフィブリノーゲン .BBank 瓶内に真空を残すよう注意しながらとりはずす。

④ 空気針を挿し込んで真空を破り完全に溶解する迄フィブリノーゲン .BBank 瓶をゆるく振り回す。

⑤ 空気針を底部まで挿し込み更に注射セットの鑄つき針を挿し込む。空気の通路を開き瓶を適当な高さに吊りさげる。先端受接器を患者の静脈への針に装着する。

### 保存ならびに有効期間

1. 貯蔵法  $10^{\circ}\text{C}$ 以下  
 $-2^{\circ}\text{C}$ 乃至 $10^{\circ}\text{C}$ の温度に保存する。
2. 有効期間 倉出し日から3年間  
製造の月から5年間
3. 溶解後速に使用しなければならない。

### 包 装

ファイブリノーゲン BBank 1g入 (品番 243)  
50ml 日局 注射用蒸留水 (溶解液) 添付  
再溶液化用同頭針・通気針・特製注射輸セット付

### 参 考 文 献

1. Weiner, A. E.; Reid, D.E.; Roby, C.C. : Incoagulable Blood in Severe Premature Separation of the Placenta : A Method of Management, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
2. Reid, D.E.; Weiner, A.E.; Roby, C.C.; Diamond, L.K. : Maternal Afibrinogenemia Associated with Long-Standing Intrauterine Fetal Death, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
3. Reid, D. E.; Weiner, A.E.; Roby, C.C. : Intravascular Clotting and Afibrinogenemia, the Presumptive Lethal Factors in the Syndrome of Amniotic Fluid Embolism, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
4. Mathy, J.; et al. : Hémorragies Graves au cours d'Interventions Thoraciques por Incoagulabilité Sanguine due á la Fibrinolyse. Mem. de l'Acad. de Chir. 1950, 34 & 35:977.
5. Ratnoff, O. D. : Studies on a Proteolytic Enzyme in Human Plasma, J. Clin. Invest., May 1952.
6. Hidalgo, John; Fowell, A.H.; Ralls, R. J. : Effect of Tissue Damage on the Plasma Fibrinogen Level, Surg., Gyn. & Obs., Dec. 1952.
7. Page, E. W.; Fulton, L. D.; Glendening, M. D. : The Cause of the Blood Coagulation Defect Following Abruptio Placentae, Am. J. of Obs. & Gyn., May 1951.
8. Wintrobe, M. M. : Clin. Hematology, P., 782-783, Lea & Febiger, Philadelphia, 1951.
9. Weiner, A. E.; Reid, D.E.; Roby, C.C. : Coagulation Defects Associated with Premature Separation of the Normally Implanted Placenta, Am. J. of Obs. & Gyn., Aug. 1950.

10. Maloney, W.C.; Egan, W. J.; Gorman, A.J. : Acquired Afibrinogenemia in Pregnancy, N.E. Jour. of Med., Apr. 14, 1949.
11. Sawitsky, Arthur; Plotkin, David : From a paper presented at Am. Assn. of Blood Banks meeting, Chicago, Oct. 17-20, 1953.
12. From editorial : Acquired Afibrinogenemia in Pregnancy, J.A.M.A., Jan. 2, 1954.
13. Schneider, C.L. : Rapid Estimation of Plasma Fibrinogen Concentration and Its Use as a Guide to Therapy of Intravascular Defibrination, Am. J. of Obs. & Gyn., July 1952.



製造発売元

株式会社 日本ブラッド・バンク

本店 大阪市城東区瀬生町3丁目1番地  
 支店 東京・名古屋・神戸・京都・福岡・仙台  
 出張所 札幌・横浜・長岡・高松  
 営業所 東京新宿・東京神田・大阪道修町  
 名古屋京町・小倉・金沢・新潟

(1963-2製)

主に医療現場への指示・警告に関連する箇所について、各時点でのどのような改訂が行われたかを以下の年表にまとめる。併せて、添付文書の改訂のきっかけとなった事象についても、主だったものを表中に整理する。

図表 4-44 旧ミドリ十字によるフィブリノゲン製剤の添付文書の変遷

添付文書作成時期	主な添付文書の変遷および関連事象の動向
1963(S38) 年 2 月	承認時における添付文書（フィブリノゲン-BBank） 【2. フィブリノゲン BBank の使い方】 「注意：フィブリノゲン-BBank は紫外線照射を施してあるが、この方法による滅菌は必ずしも全ウイルス一万一原血漿中に同種血清肝炎ウイルスの接触汚染があったとしたらそのウイルスをも含む一の完全不活性化を信頼することができない。」
1964(S39) 年 6 月	〔関連事象〕 フィブリノゲン-BBank 製造承認
1965(S40) 年 2 月	添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリ） ・名称の変更（フィブリノゲン-BBank→フィブリノゲン-ミドリ） ・「プラスマ・フィブリノゲン値の測定法」を追記
1965(S40) 年 11 月	添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリ） 【フィブリノゲン注射による血清肝炎】 「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注し、フィブリノゲン-ミドリにもβ-プロピオ・ラクトンの処理並びに紫外線照射により殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。」・・・① 「内外多数の文献により血清肝炎の予防にガンマ・グロブリンが有効であることが実証されている。初回に 0.25～0.30ml/kg（成人でグロブリン-ミドリ約 15ml）、1 ヶ月後に同量再注射がほぼ完全な予防手段と認められている。」・・・②
1966(S41) 年 12 月	添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリ） ・使い方の項で写真を図に変更 など
1968(S43) 年 6 月	添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリ） 【フィブリノゲン注射による血清肝炎】 ・1965 年(昭和 40 年)11 月の記載に続けて、以下の記載を追加。 「しかし Anderson によれば Cohn の低温エタノール分画法によって製造し、紫外線照射を施したものは肝炎発症率はきわめて小さく、また、罹患してもその症状は重篤でないことが報告されている。」・・・(a) 「フィブリノゲン-ミドリでは 1966 年(昭和 41 年)1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967 年終まで 22 ヶ月間に 30,330 瓶を供給したところ、僅かに 2 例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであった。」・・・(b) 「フィブリノゲン-ミドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発生は経験されていない。」・・・(c)
1970(S45) 年 4 月 21 日	〔関連事象〕 第 167 号 各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬務局監視課長通知 副作用が少なく安全である旨の過大な強調、臨床報告例と称して承認 内容 以外の効能または効果を列挙すること、等を不適正な表示として例示し、添付文書の指導取締りを行うように通知。
1971(S46) 年 5 月	添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリ） 【用法および用量】 1968 年(昭和 43 年)6 月まで『用法および用量』と書かれた項目において「先天的フィブリノゲン減少症および後天的無フィブリノゲン血症に」と書かれていた箇所を一部組みなおし。新たに『効能・効果』という項目を設け、その中に「低フィブリノゲン血症の治療」という 1 行が記載されている。なお、『用法および用量』には引き続き「先天性または後天性低フィブリノゲン症」記載。
1971(S46) 年 11 月	添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリ） 【フィブリノゲン注射による血清肝炎】 ・1968 年(昭和 43 年)6 月の記載(b)の追加部分を以下のように変更 「フィブリノゲン-ミドリでは 1966 年 1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1970 年末までに 111,310 瓶を供給しているが、

	僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであった。」
1972(S47) 年1月	添付文書改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） 【フィブリノーゲン注射による血清肝炎】 ・1965年(昭和40年)11月の記載①の部分を変更に。 「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注しフィブリノーゲン－ミドリはウイルス性肝炎感染の危険を防止するため、供血者の血清についてオーストラリア抗原及び抗体を寒天ゲル内沈降反応を利用する交叉電気泳動法によって検し、オーストラリア抗原陽性のものを除外してある。更に、β-プロピオ・ラクトンの処理並びに紫外線照射による殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。」 ・また、1971（昭和46）年11月改訂部分を以下のように変更。 「フィブリノーゲン－ミドリでは1966年1月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1971年末までに145,990瓶を供給しているが、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであった。」
1973(S48) 年1月	〔関連事象〕厚生省薬務局細菌製剤課がミドリ十字に対し添付文書の改訂を指導 添付文書に副作用が少なく安全である旨を過大に強調するなど不適正な表示、不正確な表現が見られるとして、1970年（昭和45年）の通知に基づき指導。
1974(S49) 年5月	指導をうけて添付文書の全面改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） 【前文】 「フィブリノーゲン－ミドリは生物学的製剤基準乾燥人フィブリノーゲンに基づき健康人血漿（供血者の血清についてオーストラリア抗原および抗体を寒天ゲル内沈降反応を利用する交叉電気泳動法によって検し、オーストラリア抗原陽性のものを除外してある。）から分画し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本剤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－ミドリは、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に胎盤早期剥離に伴って起こる重症な出血を防御する。」 【使用上の注意1.】 「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患することがある。」
1974(S49) 年11月	添付文書改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） ・性状の追加：pH6.8±0.5（厚生省承認規格pH6.0～7.3）、0.9%生理食塩水に対する浸透圧比約1
1975(S50) 年11月	添付文書全面改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） 【使用上の注意1.】 ・1974年（昭和49年）5月の【使用上の注意】欄に以下のように追記。 「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患することがある。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。」
1976(S51) 年3月3日	〔関連事象〕「フィブリノーゲン－ミドリ」の製造承認申請（昭和51年4月30日承認） 生物学的製剤基準におけるフィブリノーゲン製剤の呼称が「人血漿フィブリノーゲン」から「乾燥人フィブリノーゲン」に変更されたことに伴い、「販売名」「用法及び用量」「効能または効果」欄の字句を「フィブリノーゲン」から「フィブリノーゲン」に変更するため。
1977(S52) 年9月	添付文書全面改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） ・昭和51年3月29日の厚生省指示に従って記載様式を改訂 【使用上の注意】 ・ [1. 一般的注意] 「血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。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。」
1980(S55) 年11月	添付文書改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） ・住所変更
1981(S56) 年1月	添付文書改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） ・「副作用」の項に「悪寒、発熱」を追記 など
1982(S57) 年9月	添付文書改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） ・「取扱い上の注意事項」「フィブリノーゲン－ミドリの使い方」を改訂
1982(S57) 年11月	添付文書改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） ・「フィブリノーゲン－ミドリの使い方」②の図を変更

	・住所変更
1985(S60) 年 8月7日	〔関連事象〕 BPL 製剤の製造終了、紫外線照射処理と抗 HBs グロブリン添加処理の併用開始
1985(S60) 年 8月	添付文書全面改訂 (フィブリノゲンミドリ) 【性状】 「本剤はウイルス不活化のため紫外線照射処理をしてあるが、そのためにたん白活性はそこなわれていない。」
1985(S60) 年 8月	添付文書改訂 (フィブリノゲンミドリ) ・履歴の追記
1987(S62) 年 4月20日	〔関連事象〕 加熱製剤「フィブリノゲン HT-ミドリ」の製造承認申請 (4月30日承認)
1987(S62) 年 5月	「フィブリノゲン HT-ミドリ」添付文書作成 【前文】 「フィブリノゲン HT-ミドリは、HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対し 60℃、96 時間の加熱処理がなされている。本加熱処理によりマーカーとして用いた、各種病原ウイルスはいずれも検出限界以下になっている。」・・・① 「本剤は人血漿たん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 (フィブリノゲン) を 50% 以上含む非変性たん白であって、先天性低フィブリノゲン血症 (機能異常症を含む) 等、フィブリノゲン値が著しく低下している患者の是正に使用される。」・・・② 【使用上の注意】: ・〔(1) 一般的注意〕 「肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与とし、十分な観察を行うこと。〔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〕」(注;〔〕内は赤字で記載)・・・① 「本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症 (機能異常症を含む) 等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に投与すること。」・・・②
1987(S62) 年 6月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【前文】 ・1987 (昭和 62) 年 5 月の【前文】の①と②の文言の間に以下の文言を追加。 「しかし、他の加熱処理凝固因子製剤で非 A 非 B 肝炎の発症が報告されているので、本剤の使用に際しては後記『使用上の注意』に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである。」
1987(S62) 年 7月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【前文】 「しかし、加熱処理凝固因子製剤で非 A 非 B 肝炎の発症が報告されているので、本剤の使用に際しては後記『使用上の注意』に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである。」 など
1987(S62) 年 12月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・取扱い上の注意における規制区分の変更
1988(S63) 年 6月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【冒頭】 ・添付文書の冒頭に赤字かつ赤枠で下記内容を記載。 「非 A 非 B 型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」 【前文】 ・加えて、1987〔昭和 62〕年 6 月改訂の【前文】の箇所をさらに改訂。 「しかし、非 A 非 B 型肝炎については、いまだ原因ウイルスが同定されておらず、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである」
1991(H3) 年 1月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・添加物記載要領に基づく改訂 ・注射用蒸留水→注射用水に変更 など
1991(H3) 年 1月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・日本標準商品分類番号の変更 ・文献請求先の変更

1992(H4) 年 2 月	〔関連事象〕 アルファ社にて抗 HCV 抗体スクリーニング開始
1992(H4) 年 8 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【使用上の注意】 「高齢者への投与：一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」
1993(H5) 年 10 月	添付文書新規作成 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【前文】 「本剤は、HBs 抗原・抗 HIV 抗体・抗 ATL 抗体陰性で、また、ALT (GPT) 値、抗 HCV 抗体をスクリーニングした健康な献血者のプール血漿より分離精製し、更に、病原性ウイルスからの感染を防ぐ目的で、製造工程において 60℃、96 時間の加熱処理を施した製剤である。」 「しかし、非 A 非 B 型肝炎については、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては、後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上、必要不可欠の患者に使用すべきである。」
1994(H6) 年 8 月 12 日	〔関連事象〕 フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱+SD 処理) 製造承認取得。
1994(H6) 年 10 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・一変承認 (ウイルス不活化法変更等) に伴う改訂
1995(H7) 年 8 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【前文】 「本剤は、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体及び HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングした健康な献血者の血漿を原料として製造されている。本剤はウイルス不活化を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル (TNBP) /ポリソルベート 80 処理及び 60℃、72 時間の加熱処理を施しているが、ウイルス等の感染性を完全には否定できない。」
1996(H8) 年 11 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・「一般的注意」「慎重投与」「妊婦への投与」の項にヒトパルボウイルス B19 に関する注意喚起の記載を追記。
1998(H10) 年 3 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・再評価結果公示に伴う効能・効果、用法・用量の改訂 など
1998(H10) 年 4 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ヨシトミ) ・合併に伴う社名変更 (ミドリ十字→吉富製薬へ)
1999(H11) 年 10 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ヨシトミ) ・冒頭に血漿分画製剤のリスクとベネフィットを勘案して、必要最小限の使用にとどめる趣旨の文言を記載
2000(H12) 年 4 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン-ミドリ HT-Wf) ・社名変更に伴う改訂
2001(H13) 年 10 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン-ミドリ HT-Wf) ・重要な基本的注意の項に「HIV、HBV 及び HCV について核酸増幅検査を行っている」旨を追記。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 2 など

## 第Ⅸ因子製剤（コーナインならびにクリスマシン）の添付文書の変遷

コーナインの輸入申請時における「使用上の注意等の案」、ならびに販売当初のクリスマシンの添付文書のコピーを貼付する。これを基にしつつ、以降の変遷を整理する。

図表 4-45 コーナインの輸入申請時における「使用上の注意等の案」

### 使用上の注意等の案

1. 血液凝固障害を伴なう病型の肝疾患には禁忌である。
2. 50単位/ml以上の濃度に溶解して投与してはならない。
3. 過量投与を行なわないこと。第Ⅸ因子は注入後の半減期が長い。くり返し投与すると一般に血中濃度は引続き増加する。特に第Ⅸ因子と第Ⅹ因子が増加する。患者の第Ⅱ因子、第Ⅸ因子および第Ⅹ因子を注意深く調べることなく使用すると、不必要に高い血中濃度を生じる。
4. 血清肝炎ウイルスによる汚染の程度はわかっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予期される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。
5. 本品の急速注入により、まれに、一過性の発熱、悪寒、頭痛、顔面紅潮のみられることがある。

出所) コーナイン承認申請に係る文書一式 1972 (S47) 年 4 月 (東京乙 B81)

図表 4-46 販売当初のクリスマシンの添付文書

日本標準商品分類	816343 (血漿分画製剤)
----------	-----------------

乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (品番 226)  
血液凝固第IX因子含量 20倍/ml

血友病 B 治療剤

# クリスマシン® Christmassin®

血友病 B は Biggs 氏 (1952) の観察した最初の患者の名前をとって Christmas 病ともいわれ、また本症の欠乏凝固因子である第IX因子が Plasma Thromboplastin Component と称されることから PTC 欠乏症とも呼ばれる。

血友病 B の病因は血漿中の凝固因子である第IX因子 (Plasma Thromboplastin Component, Christmas Factor) の欠乏によるものである。

血友病 B の出血に対する治療は第IX因子の補給が第一義でありクリスマシンの使用によって、ある期間持続的な止血効果が得られる。またそれによって、循環障害を伴う大量血漿注入を避けることができる。

### 本 質

クリスマシンは、HBs 抗原陰性 (HAI法) の新鮮プール血漿から調製された乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤で、第IX因子 (Christmas Factor) のほか第II因子 (Prothrombin)、第VII因子 (Proconvertin) および第X因子 (Stuart Factor) を含み、生物学的製剤基準が規定する規格に適合したものである。

### 組 成・性 状

クリスマシンは、白色の乾燥製剤であって、1 瓶中には血液凝固第IX因子を正常人血漿 1ml 中含含有量の400倍含み、また下記添加剤を含有する。

等張化剤	日本薬局方 塩化ナトリウム	150mg
安定剤	日本薬局方 クエン酸ナトリウム	100mg

溶剤として、日本薬局方 注射用蒸留水20ml (バイアル入り) が添付してある。

本剤を添付溶解液で溶解したとき、pH6.4~7.4で無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。その0.9%生理食塩水に対する浸透圧比は約1である。

本剤は防腐剤を含有していない。

クリスマシンの蛋白含有量は極めて少量で、新鮮血漿の1/10相当分をわずか50mlの液量で投与が可能であり、含有蛋白量はわずか1g程度である。

- 1 -

本剤はトロンビンを含有せず、かつ、トロンボプラスチン様活性、抗補体作用ならびに降圧作用もなく、抗A凝集素および抗B凝集素の含有率は1:32またはそれ以下であるので臨床的に全く影響を与えない。

## 作 用

- (1) 欠乏因子を止血水準にまで高めるためには、血漿注入では非常に大量を要するので、その効果は制限される。一方過量注入による循環血液量の過多 (hypervolemia) 一脳浮腫、肺水腫、心臓障害などの危険が伴う。  
クリスマシンは血漿に比べ約 $\frac{1}{6}$ の蛋白量となっており、このような危険はなく、しかも第IX因子量の上昇は注輸後15~30分でピークに達し、24時間以上持続し止血効果が得られる。
- (2) 抜歯、口腔内手術に際しては異常出血を防止し、健康人と同様の経過で手術の成功をみる。
- (3) 口腔内出血には著明な止血効果を認め、関節・筋肉出血では血腫、腫脹、疼痛の速やかな消失、軽快を認め、血尿は速やかに正常化する。
- (4) 部分トロンボプラスチン時間、全血凝固時間、カルシウム再加時間などは急速に正常化または正常値近くに補正され、多くは24時間以上持続する。

## 適 応 症

血液凝固第IX因子欠乏症

## 用 法・用 量

1 容器を添付溶剤(20ml)に溶解し、静脈内に注射する。

用量は通常1回1~3瓶とし、手術など必要に応じ適宜増減する。

溶解に際して

1. 添付の溶剤(20ml)を室温まで加温すると、すみやかに溶解するが、決して40°C以上に加温してはならない。
2. 過度のあわ立ちを防ぐために溶剤は静かに加え、粉末が溶解し終るまで、時々瓶をゆるく振り動かす。通常2分以内に溶解する。このとき瓶中の空気を流出させないようにする。

## 使用上の注意

### 1. 一般的注意

- (1) 血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。  
血友病患者で反復注射を受けるものではHBs抗体の生成と免疫の成立により

顕性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当高率にB型肝炎の罹患があるとの報告がある(Faria, R.<sup>(3)</sup> et al. 1972)。

- (2) 間隔をおいた輸注によりアナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行うこと。
- (3) 頻回輸注した場合ときに患者の血清中に血液凝固因子に対するインヒビターが発生するおそれがあるので観察を十分に行うこと。

## 2. 副作用

- (1) 過敏症 ときに、発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等の症状があらわれることがある。
- (2) その他 ときに、悪寒、腰痛があらわれることがある。

## 3. 適用上の注意

- (1) 投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので慎重に投与すること。
- (2) 溶解時に沈殿の認められるものを投与してはならない。また一度溶解したものは1時間以内に使用すること。
- (3) 他の製剤と混注しないこと。

## 4. その他

- (1) 本剤はチメロサルその他の防腐剤を含有していないので溶解後は速やかに使用し、残液を保存して再使用してはならない。
- (2) アメリカで次の1例が報告されている。  
9才の少年、真正赤血球増加症、肝機能不全による血液凝固障害を併発、第V因子19%、第VII因子+第X因子5.7%、第IX因子53%、第II因子48.3%、第VII因子87%、凍結血漿、新鮮血漿の輸注はなんら症状を改善しなかった。人血液凝固第IX因子複合体2瓶(40ml)を5分以上かけて静注したところ、患者は両足の痠痺感を訴え全身に及び、ついで興奮状態となり、ジフェニルヒドラミン25mgを静注。突然意識不明、血圧測定不能。エピネフリンとヒドロコルチゾン静注し、外部から数分間の心臓マッサージを試みた。その結果E.C.G.は洞性頻脈を示したが他に異常なく回復。他の19名の患者に計314瓶の人血液凝固第IX因子複合体を投与し、なんらの副作用を見なかった(Fdell, S., New Engl. J. Med., Sep 2, 1971)。この1例報告に徴し、Weinrebらは、つぎのように使用上の注意を与えている。
- (3) 予期しない副作用防止のため、人血液凝固第IX因子複合体投与前その試験的小量を静注し、異常がなければ全量を極めて緩徐に静注することが望ましい(Weinreb, et al.; New Engl. J. Med., 285 (20), 1151, 1971)。

### 取扱い上の注意事項

貯 法：凍結をさけ10°C以下に保存する。

有効期間：自家試験合格の日から1年間

### 包 装

クリスマシン・1瓶(品番 226)

添付品・溶剤：日本薬局方 注射用蒸留水 20ml(バイアル入)

### 参 考 文 献

- 1) Biggs, R. et al.: Christmas disease. A condition previously mistaken for haemophilia, Brit. Med. J., 2, 1378-1382, 1952.
- 2) Biggs, R. and Macfarlane, R.G.: Treatment of haemophilia and other coagulation disorders, Philadelphia, Davis, 1966.
- 3) Faria, R., et al.: Hepatitis B associated with Konynne. New Engl. J. Med. 287: 358-359, 1972.
- 4) Tishkoff, G.: Prothrombin complex to treat Factor VIII inhibition. New Engl. J. Med., 292(14), 754-755, 1975.
- 5) 吉矢久人ら：第IX因子濃縮製剤の血友病Bに対する凝固補正効果，新薬と臨床，21，799-804，1972.
- 6) 大西英利，榎山正徳ら：血友病B患者の出血管理における Chromatographic DEAE adsorbed prothrombin complexの使用経験，三重医学，15，(3)，181-191，1971.
- 7) 吉岡慶一郎ら：血友病B患児に対する濃縮第IX因子製剤の効果，小児科臨床，24，(8)，2713-2714，1971.
- 8) 下野 勉ら：第IX因子製剤を用いて行った血友病B患児の歯科的治療例について，小児歯科学雑誌，9，(2)，190-196，1971.
- 9) 高橋正彦，村田健二郎ら：第IX因子欠乏症の2症例，小児科診療，35，297-302，1972.
- 10) 川部汎康ら：血友病B患者に対する濃縮第IX因子製剤輸注効果について，診療と新薬，8，(12)，35-37，1971.

製造発売元



株式会社

**三 十 十 字**

大阪市城東区中央1-1-47

(1977年7月作成)

- 4 -

出所) 血友病B治療剤クリスマシン Christmassin 1977 (S52) 年7月(東京丙B47)

図表 4- 47 旧ミドリ十字による第Ⅸ因子製剤の添付文書の変遷

添付文書作成時期	主な添付文書の変遷および関連事象の動向
1971(S46) 年 9 月	<p><u>コーナイン輸入承認時における使用上の注意等の案</u>  「4. 血清肝炎ウイルスによる汚染の程度はわかっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予期される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。」</p>
1972(S47) 年 3 月	<p>〔関連事象〕 <u>輸入承認申請書の差替願いをミドリ十字が提出</u>  ・上記「使用上の注意等の案」を削除し、「用法及び用量」の項目に「本剤の投与により、血清肝炎がおこることがある」と記載。</p>
1972(S47) 年 4 月	<p><u>添付文書作成 (コーナイン)</u>  ・コーナインの輸入承認に伴う添付文書作成。  ・添付文書の内容は、上記差替願いのとおり。</p>
1977(S52) 年 7 月	<p><u>添付文書作成 (クリスマシン)</u>  ・クリスマシンの製造承認に伴う添付文書作成。  <b>【1. 一般的注意】</b>  「血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。血友病患者で反復注射を受けるものでは HB s 抗体の生成と免疫の成立により顕性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当高率に B 型肝炎の罹患があるとの報告がある (Faria,R.(3) et al. 1972)」</p>
1982(S57) 年 10 月	<p><u>添付文書改訂 (クリスマシン)</u>  ・包装の項に追加。</p>
1984(S59) 年 11 月	<p><u>添付文書改訂 (クリスマシン)</u>  <b>【(1). 一般的注意】</b>  「血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。」</p>

出所) 各添付文書資料等より作成

## 第IX因子製剤（PPSB-ニチャク）の添付文書の変遷

販売当初のPPSB-ニチャクの添付文書のコピーを貼付する。これを基にしつつ、以降の変遷を整理する。

図表 4-48 販売当初のPPSB-ニチャクの添付文書

乾燥人血液凝固第IX因子複合体  
ピーピー エスピー  
**PPSB-ニチャク**

**PPSB-NICHIYAKU**

● **本質及び成分**  
本剤は供血者選択においてオーストラリア抗原陰性で且肝機能検査として S-GOTで/40単位未満、S-GPTで35単位未満、(いずれも Reitman-Frankel 法による Karmen 単位)の人の血液から分離した血漿を原料とし、Soulier らの方法に弊社が開発した方法を加えて製造したものである。  
すなわち血漿を磷酸3カルシウムで吸着し、その溶出液を低温エタノール分画法(Cohn分画法)に準じて処理し得られた画分を溶解し、ヘパリンを加えた後除菌をほどこし10mg/宛分注して冷凍乾燥後真空封栓した製剤である。なお血清肝炎罹患のおそれを最少限に止めるため原料血漿の混合を3人分に止め、個々に処理する方法をとっている。  
この製剤は血液凝固因子として第IX(PTC)因子をはじめ第II因子及び第VII、第X因子複合体の凝血性グロブリンを含む蛋白であり、この製剤1びんあたりの総蛋白量は280±100mgで、第IX因子の力価は添付溶解液<(日局)注射用蒸留水>で溶解したとき、正常人血清1mlの200倍である。

● **適応症**  
血液凝固第IX因子欠乏症による出血を止血する目的に用いる。  
注：血液凝固第IX因子欠乏症には先天性欠乏症(血友病B)と後天性欠乏症(原発疾患により二次的に発生する欠乏症)がある。

● **用法及び用量**  
添付の溶解液<(日局)注射用蒸留水>10mlで溶解し、溶解後1時間以内に静脈内に注射する。  
用量は普通1回1～6びんを用いるが、患者の第IX因子量の減少の程度と年齢に応じて適宜増量する。

● **使用上の注意**  
1. 本剤の投与により、ときに血清肝炎があらわれることがある。血清肝炎の予防には、本剤の注射後ガンマグロブリンを体重 kg当り25～30mgを筋肉内に注射し、更に1ヵ月後同量を筋肉に注射することがかなり効果的である。  
2. 本剤の投与により一過性の悪寒、発熱、頭痛、顔面紅潮等の症状があらわれることがある。  
3. 本剤は他の製剤と混合投与しないこと。

● **貯法及び有効期間**  
1. 10℃以下に保存すること。  
2. 有効期間は自家試験合格の日より1年である。

● **包装**  
ピーピー エスピー  
P P S B-ニチャク 1瓶  
添付品(日局)注射用蒸留水10ml 1瓶

製 造 **日本製薬株式会社**  
東京都江東区牡丹1丁目14番1号

販 売 **武田薬品工業株式会社**  
大阪市東区道修町2丁目27番地

出所) 「PPSB-ニチャク」印刷物見本台紙 1972 (S47) 年6月1日 (東京丁B16)

図表 4- 49 日本製薬による第Ⅸ因子製剤の添付文書の変遷

添付文書作成時期	主な添付文書の変遷および関連事象の動向
1972(S47) 年 6 月	<u>添付文書作成 (PPSB－ニチヤク)</u> 【使用上の注意】 「1. 本剤の投与により、ときに血清肝炎があらわれることがある。血清肝炎の予防には、本剤の注射後ガンマグロブリンを体重 kg 当り 25～30mg を筋肉内に注射し、更に 1 ヶ月後同量を筋肉に注射することがかなり効果的である。」
1977(S52) 年 10 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・組成・性状、使用上の注意、取扱い上の注意を改訂。
1979(S54) 年 3 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・貯法を改訂。
1981(S56) 年 12 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・有効期間など改訂。
1983(S58) 年 10 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・薬効・薬理など改訂。
1984(S59) 年 5 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・組成・用法・用量など改訂。

出所) 各添付文書資料等より作成

## イ) 医薬情報担当者による情報提供

医療現場に情報を提供する主体として、添付文書以外に、医薬情報担当者の存在の大きさを認めることができる。本節では、当時の医薬情報担当者がどのような危険性情報を医療現場に提供していたかについて、検証する。なお、当時の医薬情報担当者の具体的な行動を把握することは困難であるため、ここでは医薬情報担当者が利用していた営業ツールに焦点を当てた検証を行うものとする。

医薬情報担当者が活用していた主な営業ツールは、(4) -1) で整理された通りである。ここでは、それぞれに記載されている危険性情報に着目し、整理を行う。

### フィブリノゲン製剤のパンフレット

現存する 2 種類のパンフレットのうち、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン—ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) には、当時の添付文書と類似した「使用上の注意」が記載されている。

#### ■使用上の注意

##### 1. 一般的注意

血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

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。

##### 2. 適用上の注意

(1) 生物学的製剤基準「血液製剤総則 6 に規定する輸血用器具」、すなわちディスプレイザブル輸血セット及び輸液セット基準(昭和 45 年 8 月厚生省告示第 301 号)に適合するセット(ろ過器、点滴筒等を具備し、各種試験に適合して密封包装されており、1 回のみ使用される)を用いること。

(2) 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、心悸亢進または血管内凝固による栓塞を起こすおそれがあるのでゆっくり注入すること。

(3) 溶解時に沈殿の認められるものを投与してはならない。また一度溶解したものは 1 時間以内に使用すること。

本剤はチメロサルその他の防腐剤を含有していないので溶解後は速やかに使用し、残液を保存して再使用してはならない。

(4) 他の製剤と混注しないこと。

(5) 電解質補液の輸注等により脱水等の体液異常を改善した後に点滴静注することが望ましい。

ただし、1982 (S57) 年 11 月改訂版の添付文書に書かれている「2.副作用 悪寒、発熱があらわれることがある。」の文章は、同パンフレットの中には記載されていない。

また、同パンフレットの「特長」という項目内には、同製剤の安全性に関して、3 つの特長が記載されている。すなわち「1. 少量の注輸で十分な止血効果が得られる」「2. 短時間でフィブリノゲン量を是正する」「3. HBs 抗原、発熱性物質の排除」である。

この内、(4) -1) でも述べたが、3 番の HBs 抗原・発熱性物質の排除について説明している文章

において、虚偽記載が認められている。具体的には、「また本剤は紫外線照射処理を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮しかつこの処理を行ってもフィブリノゲンミドリの蛋白活性はそこなわれない。」という記載の下線部がそれに該当する。

また、同箇所前半部の「本剤は紫外線照射処理を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない」に関して、当時の科学的知見でそれを言うことができたか、2001（H13）年4月4日付けで厚生労働省から報告命令が出ている。これに対し、2001（H13）年4月19日付で、ウェルファイド社は「当時学術部で印刷物作成を担当していた1名（現職）に確認したところ、『紫外線照射を施してあるから無菌で発熱性物質を含まない、との意味の記載ではなく、紫外線照射処理を施している上に、（無菌試験や発熱試験に適合している）無菌で発熱性物質を含まない、との並記の意味で記載したと記憶している』とのことであった。」と回答している。

一方、もう1つのパンフレットである「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲンHTミドリ」（1987（S62）年6月版）では、「フィブリノゲンHTミドリ インフォメーション」という項目で、添付文書とほぼ同内容の情報提供が為されている。具体的には、組成・性状、効能・効果、用法・用量、使用上の注意、取扱い上の注意などが記載されている。このうち、使用上の注意などに書かれている文章は、1987（S62）年5月作成の添付文書と同じ内容である。

また、同パンフレットの表紙には、以下の3項目が箇条書きで表記されている。

- ・ 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。
- ・ HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体陰性の健康人より得られた血漿から調製しています。
- ・ 加熱処理によるたん白変性は認められていません。

#### フィブリン糊研究会向け小冊子

(4) -1) でも説明しているように、ミドリ十字では、フィブリン糊の調製法や使用方法について記載した2種類の小冊子を作成している。1つは「フィブリノゲンミドリ、トロンビンミドリをもってする組織・臓器接着法」（1981（S56）年9月版）であり、もう1つは「手術用接着剤としてのフィブリノゲンミドリ、トロンビンミドリの応用」（1982（S57）年版）である。

これらの資料はフィブリン糊の調製法や使用方法を伝えるための資料であり、危険性情報については、基本的に当時のフィブリノゲンミドリの添付文書に記載されている内容と同じか、それよりも簡単に記載された内容のものとなっている。たとえば、使用上の注意の中に、フィブリノゲンミドリ（1981（S56）年1月改訂版）で記載されている「一般的注意」の項目は書かれていないし、また副作用については、「肝臓：ウイルス性肝炎があらわれることがある」とだけ記載されている。

#### 拡売ニュース

拡売ニュースの原本を確認することはできていない。なお、フィブリン網について記載されている当該拡売ニュースを持っている職員は、(4) -1) でも記載した通り把握されていない。

## ウ) 医療機関に対する通常時の情報提供に関する考察

### 添付文書内で安全性に関する情報が過度に強調されていた点

1970 (S45) 年の「医療用医薬品の添付文書記載要領行政指導—記載上の留意事項」(厚生省薬務局監視課長通知)によれば、添付文書において、副作用が少なく安全である旨を過大に強調することは不適正であるとされている。しかし、当該フィブリノゲン製剤においては、販売当初の段階から、添付文書の中に過度に安全性が強調されている表現を認めることができる。

たとえば、1968 (S43) 年 6 月改訂分から 1972 (S47) 年 1 月改訂分までの添付文書には、肝炎発症に関する市販後調査の結果が記載されている。これは、1966 年 (S41) 年 1 月以降に各バイアルの包装にアンケートハガキを同封し、自主的に投函されたものを市販後調査として集計したものである。1968 年の添付文書には「各包装ごとにアンケート回収はがきを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967 年 10 月まで 22 ヶ月間に 30,330 瓶を供給したところ、僅かに 2 例の黄疸(肝炎)発生の報告を受けただけであった。フィブリノーゲン・ミドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発症は経験されていない。」と記されており、1972 年版では「1971 年末までに 145,990 瓶を供給しているが、僅かに 2 例の黄疸(肝炎)発生の告知をうけただけであった」と報告が当初の 2 例だけで、いかにも安全性がますます高まっているがごときの記載になっている。アンケートハガキが使用医師に必ずしも届いているはずはなく、自発報告による市販後調査の結果が肝炎発症の実態を捕捉できているとは考えにくい上、添付文書の改訂につれて、母数となる供給瓶数が増加していく点を鑑みれば、当該フィブリノゲン製剤の安全性が不当に強調されていたと言わざるを得ない。また血清肝炎の予防に関して、同年の添付文書にはグロブリン・ミドリを初回 25-30mg/kg、1 ヶ月後に同量再注射がほぼ完全な予防手段とみとめられていると記載されている。

また、フィブリノゲン HT-ミドリ(加熱製剤)の添付文書では、「本加熱処理によりマーカーとして用いた、各種病原ウイルスはいずれも検出限界以下になっている。」という記載がなされている。仮に、当時の加熱処理では不活化効果が低いという認識がなかったとしても、フィブリノゲン-ミドリ(非加熱製剤)によって集団肝炎感染が発生した直後であったという状況を鑑みれば、過熱処理による当該フィブリノゲン製剤の安全性を過度に強調する結果となり、添付文書の表現として不適切であったと言える。

ほかにも、販売当初から用いられてきた「健康人血漿」という表現等、安全性に関する情報が過度に強調されている表現がある。

発売当初から肝炎発症の危険性は十分に予測されていたにも関わらず、安全性を強調し、感染情報を主体的に収集しようと努力すらしないうで、医薬品の危険性に関する情報を適切に医療現場へ提供できなかつた点は、重要であると言わざるを得ない。

### 危険性に関する添付文書の情報が十分でない点

当該医薬品は血液製剤であり、大量のプール血漿を用いる製造工程を経ている点などを鑑みれば、ウイルス混入の危険性は否定できるものではない。したがって、その製造工程、特に用いた原材料やウイルス不活化処理に関する記述を記載することは、当該医薬品の安全性ならびに危険性を医療現場へ伝える上で、必要不可欠なものであると考えられる。

しかし、当該医薬品の添付文書の中にはそれらの記載が不十分であった。

使用上の注意に「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患する事がある。アメリカにおいて本剤

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」と極めて客観的に記されている。

この記載は、米国 FDA がフィブリノゲン製剤の承認取り消しをした 1977 (昭和 52) 年以降も、1985 年版でも同様な記載になっている。1) - v) で掲載した『Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement』(JAMA, April 20, 1979 - Vol 241, No.16) では「肝炎感染の頻度は明らかではないが、少なくとも 25%はあるだろう。他の血液凝固製剤と同等に 75%に及ぶ可能性がある。」と記載されている。

たとえば、原料血漿を国内献血由来のものに切り替えた 1993 (H5) 年 10 月以前の添付文書では、原料血漿が売血由来であることや、どこから調達してきたものか等について、明確な記述がなされていない。また、危険性の大きさに直接影響すると考えられるプール血漿の大きさなどに関する情報も記述がされていない。

#### 添付文書内で適応限定に関する情報提供が十分できていない点

また、製薬企業は、当該医薬品の危険性を鑑みれば、適応外使用を可能な限り阻止し、肝炎発生の被害拡大を防ぐ必要もあった。しかし当該医薬品の添付文書においては、適用外使用に関する記述も、必ずしも十分であったとは言えないという指摘も一部に存在する。

たとえば、1985 (S60) 年 8 月以前の添付文書では、使用上の注意における一般的注意の中に、投与すべき患者の症状が書かれていない。患者の具体的な症状については、1987 (S62) 年 5 月に改訂された添付文書から、「本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症 (機能異常症を含む) 等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に投与すること」と書かれるようになっている。

実際に適応外使用が広く行われ、感染が拡大した実態等を鑑みれば、企業として添付文書による十分な情報提供ができていなかった可能性がある。

ただし、適応範囲の表記方法を工夫しても、医師の裁量が守られている範囲もあり、かつ、患者にとっての最善を考える医師に対し、適応の範囲を強制するのは困難である場合もある。当時は EBM (Evidence Based Medicine, 根拠に基づく医療) の概念が乏しく、医師の裁量が現在より広く活用されていたため、現在では、再評価等により誤った治療と判断されているものでも、当時の医師の裁量で行われていたものは他にも多く存在する。医薬品の危険性情報の伝達は、緊急安全性情報 (ドクターレター) による周知をはじめとして、改善はなされてきてはいるものの、現場の医師への徹底を図るにはさらに工夫が必要となり、医薬品の危険性に関する情報をいかに正確に伝えるかが重要になる。

#### 医薬情報担当者が不適切な営業ツールを用いていた点

医薬情報担当者が医療機関に持参していたパンフレットは、「副作用」の項目がかかれていないなど、危険性情報を提供する資料としては不十分なものであった。

特に「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) については、虚偽記載箇所に加え、紫外線照射の効果を過大に評価させるような表現も見られるなど、適切な情報提供がなされていなかったとすることができる。

また、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン HT-ミドリ」(1987 (S62) 年 6 月版) について

も、非加熱製剤による集団肝炎発生が疑われていた直後に、加熱処理の効果を過度に強調しているかのような表現が見られる点がある。たとえば表紙に記載されている「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」という表現などは、加熱処理による非A非B型肝炎ウイルスの不活化について確実な知見が存在しなかった中で、集団肝炎感染が発生した直後のものとしては不適切であったと考えられる。

フィブリン糊の小冊子についても、(4) -1) で考察した通り承認外事項が記載されたものであり、営業用ツールとして用いられていた可能性がある時点で問題であると言える。

一方で、パンフレットの利用目的について、当時の学術部で印刷物作成を担当していた職員が「当時の医療機関に対する情報提供活動は、もっぱら本剤の添付文書が使用されていたと記憶している。いくつかの支店よりパンフレット作成要望があり、それが発端になって作成に取りかかったと記憶している。販売促進を意図したというよりは、むしろ単にツールを整備する意味合いの方が強いものであった」と回答している<sup>103</sup>。この回答からも明らかな通り、医療現場への危険性情報の提供については、パンフレット等よりも添付文書に注目した議論を行う方が、より重要であると考えられる。

とは言え、既に述べたように、パンフレット等においても適切な危険性情報の提供ができていなかったのは事実である。添付文書に関する考察と合わせて考えれば、医療現場への危険性情報の提供が適切になされていたとは言いがたい。

---

<sup>103</sup> H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16

## ② 集団肝炎感染発生時

集団肝炎感染発生時に調査等で把握した被害実態を、医療機関にどのように伝えていたかについて、情報提供手法の種類に沿って、その実態を整理する。

### ア) 集団肝炎感染発生時の医療機関への危険性情報等の提供実態

#### 添付文書による情報提供

把握した被害実態の添付文書による情報提供は、(4) -2) - i) で整理したとおりである。

たとえば、1987 (S62) 年 4 月にフィブリノゲン-ミドリを回収した後の 1987 (S62) 年 5 月作成の加熱剤の添付文書では、(1) 一般的注意の欄に、「肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与とし、十分な観察を行うこと。[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]」(注 ; [ ] 内は赤字で記載) という記載が為されている。

また、緊急安全性情報が出された 1988 (S62) 年 6 月作成の加熱剤の添付文書では、冒頭に枠囲みで「非 A 非 B 型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」という記載が加えられている。

#### 医薬情報担当者による情報提供

1987 (S62) 年 4 月に、医療機関向け、ならびに代理店向けに、フィブリノゲン-ミドリの回収に関するお願いをそれぞれ作成・配布している。同文書には「このたび青森県にて本剤を使用した患者に急性肝炎が発症したとの報告がありました」との記載が為されている<sup>104</sup>。また、医療機関向けの文書には「なお人道上の立場から、緊急時の出血に対しては、加熱処理剤フィブリノゲン HT の治験品をご提供致しますので、ご要望の節は弊社学術課員までお申し付け下さい」とも記載されている<sup>105</sup>。なお、治験品の提供は全てミドリ十字が直接行い代理店は一切介さない、との方針が示されている<sup>106</sup>。

フィブリノゲン-ミドリの回収後に、医薬情報担当者が医療機関へと持参したフィブリノゲン 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) - ①で説明している通りである。その表紙には、「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。」という記載が為されていた。

なお、1987 (S62) 年の 10 月<sup>107</sup>および 12 月に、ミドリ十字の松本支店から『フィブリノゲン HT 肝炎発症の件』という報告が 2 度為されている。同報告には、フィブリノゲン HT-ミドリを利用した 2 病院において肝炎が発生したことが記されている。以下、2 病院を E 医院および F 医院とし、その動向を整理する。

<sup>104</sup> 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 1987 (S62) 年 4 月 (東京丙 B 53)

<sup>105</sup> 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 1987 (S62) 年 4 月 (東京丙 B 52)

<sup>106</sup> H14.8.29 厚生労働省 『フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』添付資料 77

<sup>107</sup> 報告内容は 1987 (S62) 年 10 月時点の内容だが、同年 10 月 31 日の打合せについて記載されていることから、本社への報告自体は 11 月以降に行われたものと推察される。

図表 4-50 1987 (S62) 年の松本支店からの報告に関する動向整理

1987 (S62) 年 9 月、E 医院において産婦人科の患者 3 名にフィブリノゲン HT-ミドリを投与したところ、投与した 3 名全員の肝炎発症が確認された。3 名とも非 A 非 B 型肝炎の肝炎症状を示しており、うち 2 名は血液及び他の血液製剤の使用がなかった。

連絡を受けた医薬情報担当者が、同年 10 月 21 日に E 医院を訪問し医師と面談した。医師からは「病院の不祥事のようなことですので他には言わないで下さい。他の病院でもこのような例があるのか教えてほしい」とのコメントを得た。なお、この訪問について本報告書作成者は「当社に対する叱責はありませんでした」との評価を記載している。

しかし、E 医院の内科の医師より「肝炎発生の件を問題にしている」との報告を受けたため、同年 10 月 31 日に再度 E 医院を訪問している。この訪問で面談した上記内科医より「今回の 3 例の肝炎の発症の原因はフィブリノゲン HT が強く疑われる。メーカーとして本剤の PR には慎重を期してもらいたい。」とのコメントを得る。この訪問については「特に当社に対しての叱責はありませんでしたが、要望として今回のような例で患者の予後がどうなるのか、全国ほかでの症例を教えてほしい、とのことでありました」という記載が報告書内に残されている。

一方、同年 10 月下旬に F 医院にてフィブリノゲン HT を投与された患者が、肝機能障害で経過観察ののち、同年 12 月 17 日に非 A 非 B 型肝炎の疑いで入院している。この事実を知った E 医院の内科医から、「前回 E 医院で 3 例の肝炎があったとき、他の病医院に対し肝炎発症のこと知らせるよう示唆したにもかかわらず、F 医院のところでもかさねて発症した。これはメーカーの過失である。このままなんの対応もとらなければ今後本件が問題となった場合厚生省でもマスコミでもことの経過をオープンにする」という叱責および要望が医薬情報担当者に寄せられている。また、同日に訪れた F 医院からも「なぜ E 医院での例をしらせなかったのか」という叱責を受けている。

これを受け、再度フィブリノゲン HT の納入先・使用先に対し使用上の注意を徹底するため、支店内の対応として、支店長と学術課長が管内の得意先を直接訪問している。またこれ以外の新たな緊急なる病・医院の発注に対して、卸よりの納品時に「使用上の注意」の yellow カードを添付するようになっている。

出所) H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-4

謹告で始まる文書（1988（S62）年2月）

加熱製剤による肝炎感染の実態が報告され始めた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ている。

図表 4-51 謹告で始まる文書（1988（S63）年2月）

資料1-(3)-4

謹告

## ® フィブリノゲンHT-ミドリ 使用に際してのお願い

フィブリノゲンHT-ミドリには肝炎発症の可能性があります。

フィブリノゲンHT-ミドリはHBs抗原陰性、抗HIV抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対して60℃、96時間の加熱処理が施されています。しかし、非A非B肝炎に関しましては、未だ原因ウイルスが同定されておらずその不活化効果も十分確認することができないために、フィブリノゲンHT-ミドリには非A非B肝炎の発症する可能性があります。

従いまして、フィブリノゲンHT-ミドリご使用に際しましては添付文書「使用上の注意」に明記されている如く、その使用が治療上必要不可欠であることを、患者の肝炎発症のリスクと本剤による治療上の必要性において十二分にご考慮の上、ご使用の可否をご決定いただきたくお願い致します。

また、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。

なお、フィブリノゲンHT-ミドリの承認された効能・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値が著しく低下している場合に、その是正を目的として必要最少限の投与とし、投与後は十分な経過観察をお願い致します。

1988年2月  
株式会社 **ミドリ十字**

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(3)-4

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<sup>108</sup>。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 4-52 緊急安全性情報 (1988 (S63) 年 6 月)

資料1-(3)-5  
昭和63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、投与は必要最少限とし、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。

<sup>108</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

低フィブリノゲン血症

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、必要最少限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-αDRI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 4-53 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・交換率にち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 4-54 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可能性がある。

※追跡調査→謹告文→緊急安全性情報という流れにおける意思決定について、詳細な情報入手後に  
考察を加える予定。

### 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。

※企業からの情報入手後、事実を整理する予定。(企業からの回答待ち中)

#### 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<sup>109</sup>。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。ただし、投与の了解を取ってもらうための用紙が何であるかは判明していない。

※企業からの情報入手後、事実を整理する予定。(企業からの回答待ち中)

#### ③ 患者に対する情報提供に関する考察

※上記情報の入手後、考察を加える予定。

<sup>109</sup> H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12

## (5) 検証 4 のまとめ

※検証 4 全体を総括する。