

## 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ただけであった。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