

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⁵²。

- 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⁵³。

- 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⁵⁴。

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⁵⁵。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⁵⁶。

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⁵⁷において、

⁵² H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.4

⁵³ 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

⁵⁴ 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。

⁵⁵ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2

⁵⁶ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.34

⁵⁷ 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⁵⁸。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、わが国では基準に記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⁵⁹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⁶⁰。

⁵⁸ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

⁵⁹ 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

⁶⁰ 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; 1690-1,⁶¹

〔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。

⁶¹ 「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⁶²。

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⁶³。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)

⁶² 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

⁶³ 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⁶⁴。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）

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