

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¹⁰³。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。

¹⁰³ 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¹⁰⁴。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¹⁰⁵。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¹⁰⁶。

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¹⁰⁷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。

¹⁰⁴ 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B53)

¹⁰⁵ 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B52)

¹⁰⁶ 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

¹⁰⁷ 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