

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生は経験されていない。」と記されており、1972（S47）年1月版では「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」との記載がある。

③ 1985（S60）年までにおける副作用情報の収集、伝達における問題点

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。

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全体で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¹³。

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¹⁴。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。

また、このような自発報告に頼っていたにもかかわらず、添付文書における記載では、肝炎感染報告が2例のまま供給数の記載だけが改訂されており、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。自発報告の性格を鑑みれば、医療機関への主要な情報提供手法である添付文書に、過度に安全性を強調するような記述を行ったことは問題である。

¹³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

¹⁴ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

iii) 1986 (S61)年以降の市販後の副作用情報の収集と対応

本項目では、静岡での肝炎感染報告があった 1986 (S61)年以降の危険性情報の収集と対応について整理・検証する。まず、集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動きおよび自発報告の収集状況を以下にまとめる。

図表 5- 20 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	厚生省よりフィブリノゲンーミドリ (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	「フィブリノゲンー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	「フィブリノゲンー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。

年月日	事象
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 2月12日	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。
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 5-21 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

① 副作用情報の収集

ア) 非加熱製剤の副作用情報収集

先の表に示したとおり、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。1986 (S61) 年 9 月 22 日の静岡県 C 医院、1986 (S61) 年の 11 月 17 日の広島県 B 医院、1986 (S61) 年の青森県 A 医院、1987 (S62) 年 2 月 13 日頃の青森県 D 市立病院の 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。

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¹⁵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。

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。以下に各調査の報告内容をまとめる¹⁶。

図表 5-22 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 ¹⁷ 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

イ) 加熱製剤の副作用情報収集

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

¹⁵ 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。

¹⁶ 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。

¹⁷ 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)

りの治験品の提供が 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¹⁸。

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¹⁹。

図表 5-23 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

ウ) 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した。

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、肝炎の発症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) の肝炎発症が 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「肝炎発症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。

② 副作用情報の伝達および対応

ア) 把握した被害実態の国への報告に関する事実整理

1986 (S61) 年 9 月 22 日に静岡の C 医院からの肝炎感染報告 3 例が、国へ報告されたかどうかは不明である。また、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²⁰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

¹⁸ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 9

¹⁹ 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。

²⁰ 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

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²¹。

1987（S62）年 4 月～6 月には、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。

図表 5-24 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 ²²	実際の把握症例数 ²³
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。

次に、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 5-25 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 ²⁴	実際の把握症例数
①1987（S62）年 11月5日	3例	11例 ²⁵ (418人リスト ²⁶ 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 ²⁷ によると100例以上)

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、「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

²¹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

²² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(4)-4～7

²³ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-6

²⁴ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(4)-8～10

²⁵ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-7

²⁶ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 2

²⁷ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 2

厚生省への報告は今回行わない。」²⁸という理由から、国への報告は行われていない。

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
- ・ (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²⁹。

²⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-9

²⁹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

イ) 医療機関への危険性情報等の提供実態

紙面による情報提供

紙面による医療機関への情報提供として、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。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、当局との協議の結果、緊急安全性情報が出された³⁰。この緊急安全性情報は謹告「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され、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。

また、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 月作成の加熱製剤の添付文書では、(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 月作成の加熱製剤の添付文書では、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³¹。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、加熱処理製剤フィブリノゲン 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³²。

また、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。

③ 1986 (S61)年以降の副作用情報の収集、伝達における問題点

企業の情報収集に関しては、以下のような問題があったと言える。

まず、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

³⁰ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

³¹ 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)

³² 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)

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³³。

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。

次に、行政への報告に関しては以下のような問題があったと言える。

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。

最後に、医療現場への情報伝達に関する問題点として、以下のことが言える。

まず、添付文書による危険性情報の提供が弱かったことがいえる。特にフィブリノゲンHT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言える。また、加熱製剤のパフレットには、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。

また、緊急安全性情報の配布までに時間がかかっていることも問題として挙げられる。

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例の肝炎発症例を把握していたことは事実である。しかし、その後も肝炎発症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と考えられる。

³³ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.28

3) 医療現場・学会の認識および対応について

i) 今日の治療指針および産科学系教科書の記載

この項目では、臨床の現場で広く用いられている『今日の治療指針』（医学書院）の記述の変遷から、医療現場における認識の変遷を検証する。まず、主にフィブリノゲン製剤の使用が多かったと考えられる産科出血および血液凝固不全の項目を中心に、治療法としてフィブリノゲン製剤を用いるという記述があるものを以下の表に抜粋する。これによると、1966(S41)年以降、フィブリノゲン製剤が産科出血の治療薬として挙げられていることが分かる。その一方で、1980(S55)年になってようやく凝固因子欠乏症の項目に、血液製剤による肝炎の危険性が述べられている。しかしながらその記載内容は、「肝炎はまず避けられないが、自覚症状の無い軽症が多い」となっており、当時の医療現場では、肝炎は軽症で治まることが多い疾患として認識されていたことが伺える。また、1982年には凝固因子欠乏症の項目に「無線維素原血症、ビタミン K 依存因子の欠乏症ではそれぞれ乾燥ヒトフィブリノゲン、乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体も用いられるが、肝炎の危険は大きい。」との記載がある。もっとも、これまでに述べてきたように、血液製剤による肝炎感染の危険性の報告はこれらの記述が見られる以前から存在しており、フィブリノゲン製剤が血液製剤である以上、肝炎感染の危険性があることは、以前から認識されていたと考えられる。しかしながら肝炎の感染率および予後の重篤性が軽視されてきたため、肝炎に関する記載が見られる時期が、このように遅れたのではないかと考えられる。また、これらの記述が見られるようになってからも、肝炎が重篤な疾患であるという認識は薄かったのではないかと考えられる。

なお、本書におけるフィブリノゲン製剤を用いた治療の記述では、昭和40年代前半（1965~1970）は、フィブリノゲンの投与について、注意点は挙げられていないが、1970(S45)年版では、産科と血液凝固不全の項目において、フィブリノーゲン、トランサミン、トラジロールによる治療について、「止血してしまったら早めにやめること」との記載があり、これ以降1971(S46)年版には「凝固が良好になったら中止し過剰に投与してはならない」、1973(S48)年版には前置胎盤、常位胎盤早期剥離の項目に、「過剰投与にならないように注意すること」等の記述があり、過量投与に対する注意を喚起している。しかしながら、1973(S48)年版の凝固因子欠乏症（含血友病）の項目に「無フィブリノゲン血症には全血輸血と濃縮フィブリノゲン製剤の輸注が行われるが、後者の反復輸注は患者血液中に抗体を生ぜしめることがあるので注意を要する」との記載があることや、最新産科学 異常編（文光堂）（1981(S56)）の低線維素原血症の項目の治療の項に「止血したら速やかに線維素原や抗プラスミン剤の投与を中止する。血管内血液凝固を助長するからである。」との記載があることから考えて、肝炎感染の危険性を主に考慮した記述とは考えにくい。

また、今日の治療指針と同様に、産科学の教科書の記載も当時の専門家の認識を示しているものと考えられるため、当時の現場の認識を知るにあたっては重要な指標となる。最新産科学 異常編（文光堂）は1949(S29)年に初版が出版され、現在も改定が行われている産科学の代表的な教科書である。この教科書における産科出血に関する記載について後表にまとめる。記載の変遷から分かるとおり、フィブリノゲン製剤の投与は1993(H5)年の改定第19版に至るまで推奨されている一方で、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性についての記述はない。このことから、当時、肝炎の感染率および肝炎の予後の重篤性に関する認識が産科領域ではなされていなかったことが伺える。

以上から、fibrinogen 製剤による肝炎感染は医療現場では認識されてはいたが、出血を止める緊急