

【質問-2-(2)】

プールサイズの拡大について

- ・ 一部製造変更承認申請をした時点で、安全性を確保するための処置について、措置の内容及び確保できると考えていた安全性の程度について根拠とともにお示しください。

【回答】

製造承認事項一部変更承認申請を行った昭和 48 年（1973 年）当時においては、非 A 非 B 型肝炎の存在は知られておらず、輸血後肝炎の原因ウイルスとしては B 型肝炎のみが知られておりました。

当時は PPSB-ニチャクの原料血漿への B 型肝炎ウイルスの混入を検査によって防止することが最良の対策と考えられました。そこで、従来より GPT 検査と HBs 抗原検査を実施しておりましたが、そのうちの HBs 抗原検査を当時実施可能であった検査方法の中で最も高感度であった IAHA 法（従来の SRID 法の約 1,000 倍の感度の検査法：丁 A71 の 2 号証）に切り換え、安全性向上に努めたものと思われまます。

【質問-2-(3)】

プールサイズの拡大について

- ・ 1972(S47)年までに、HBs 抗原検査には限界があることが指摘されていたことについて社内では認識されていましたが、認識されていた場合には、具体的にどのような対策がとられましたか。

【回答】

当時の社内認識は不明です。しかし、IAHA 法を導入したことからすると、この当時実施可能であった最善の措置を講じていたものと考えます。なお、この IAHA 法による検査は、当時献血血液について実施されていた検査と同等以上の検査でした。

献血血液については昭和 53 年（1978 年）当時においても、その多くが IAHA 法に比べて感度が劣る IES 法による検査が実施されておりました（丁 A71 の 2 号証）が、日本製薬では昭和 48 年（1973 年）5 月より IAHA 法による検査を開始しました（丁 A80 号）。

【質問-2-(4)】

プールサイズの拡大について

- ・ プールサイズ拡大にあたり、改めて安全性に関する検査は行いましたか。行っていない場合にはその理由もお示しください。

【回答】

前述のとおり、HBs 抗原検査を従来の SRID 法より約 1,000 倍感度の良い、当時としては最も高感度の IAHA 法に変更して安全性の向上に努め、プールサイズを拡大したものと思われま

【質問-3-(1)】

添付文書について

1974(S49)年の添付文書には、肝炎発生率について「まれに、血清肝炎に罹患することがある」とありますが、1979(S54)年3月の添付文書では「血清肝炎の肝障害があらわれることがある」となり、「まれ」という文言が削除されています。

- ・ 「まれ」という文言を削除した理由をご回答ください。

【回答】

昭和 54(1979)年当時の添付文書の記載内容は、昭和 52(1977)年当時の資料によりますと、血漿分画製剤全体の「使用上の注意」の見直しが厚生省の指導のもとに行われ、PPSB-ニチヤクを含む乾燥人血液凝固第Ⅸ因子製剤の肝炎に関する記載もその一環として上記のように変更になったものです。

一般的に「まれに」という文言を削除した表現の方が、警告の程度は強いものとなります。

【質問-3-(2)】

添付文書について

- ・ 血清肝炎発症の危険性に対する認識が変化したために添付文書の文言を変更したならば、これに対応するどのような安全対策を行ったか、またその対策による効果についてどのように予想していたか教えて下さい。

【回答】

血清肝炎発症の危険性に対する認識が変化したために文言を変更した訳ではありません。

肝炎感染リスク情報に関する表示内容は、昭和 52(1977)年当時の資料によれば、厚生省の指導に従い作成されていたものであり、当社としては、特に問題があるとは思っていません。そのため、特に新たな安全対策は講じなかったと思われま

【質問-3-(3)】

添付文書について

- ・ 対策を行っていない場合には、その理由をお示ください。

【回答】

当時実施可能であった最善の対策を実施していたものと思われま

【質問-4-(1)】

適応の追加について

1974(S49)年、PPSB－ニチヤクの効能効果の追加申請がなされました。

申請された追加効能効果は、「肝疾患の凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」であり、申請書によると、効能拡大を申請した理由として「現在これの効能は血液凝固第Ⅸ因子欠乏症に限られるが、臨床面においては、肝疾患により二次的にこれらの血液凝固因子の産生低下を招いた症例、または頻度は極めて少ないが原発性の第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子欠乏に基づく出血に対しても適応させることにより一層臨床面における利用面を広げることができる。」と記載されています。

また、臨床試験成績資料として提出された論文は、肝疾患の出血傾向に関するものが 2 論文、先天性第Ⅹ因子欠乏症に関するものが 1 論文でした。適応追加について以下の質問にお答えください。

- ・ 適応の追加申請は、肝疾患に基づく第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子欠乏に基づく出血を適応に含めることが目的と考えられますが、この疾患は PPSB－ニチヤクの承認時の適応(血液凝固第Ⅸ因子欠乏症)には含まれていないという認識だったのでしょうか。

【回答】

前記 1 の質問 (1) (2) で回答したとおり、PPSB－ニチヤクの製造承認申請段階では、血友病 B 以外の適応は想定しておりませんでした。しかし、承認された適応が「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」となったため、発売当初の添付文書(丁 B16 号証)には、後天性の第Ⅸ因子欠乏症も含まれる旨の記載がなされたことから、第Ⅸ因子が欠乏する点においては、「肝疾患に基づく第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子欠乏に基づく出血」も承認効能に含まれると認識していたものと考えられます。

【質問-4-(2)】

適応の追加について

- ・ (1)の質問について、「含まれているという認識だった。」という回答の場合、なぜ適応の追加申請を行ったのか、その理由をお答えください。

【回答】

厳密な意味では、肝疾患に伴う血液凝固因子欠乏症(後天性)は単独の第Ⅸ因子欠乏症(先天性)とは異なる第Ⅱ・Ⅶ・Ⅸ・Ⅹ因子の複合的な欠乏症であり、また、申請書添付書面(丁 B6 号証)にあるように原発性(先天性)の第Ⅱ・Ⅶ・Ⅹ因子のそれぞれの欠乏症が極めて稀ではありますが、存在することから、効能追加の申請を行ったものと考えられます。

【質問-4-(3)】

適応の追加について

- ・ 1975(S50)年、申請にかかる追加効能効果を「凝固因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」に差し換えて、適応追加が承認されました。適応名をこのように差し換えたのは、何のためですか。

【回答】

前記 1 の (1) 質問の回答同様に、この差し換えは、追加承認申請後の中央薬事審議会での審議結果を踏まえた記載整備のための差し換えであったと考えられます。

審議結果がどのようなものであったかは不明ですが、追加申請した効能・効果「肝疾患の凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」は既承認の第Ⅸ因子欠乏症(後天性を含む)を含むものであったため、差し換えでは効能・効果が第Ⅸ因子を除いた「凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」に変更されるとともに、「肝疾患の」の文言が削除されたものと考えられます。

【質問-4-(4)】

適応の追加について

- ・ この差し換えにより、当初効能の追加を考えていた「肝疾患の凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」以外の疾患が適応に含まれるとの認識だったのでしょうか。
そのような認識の場合には、想定される疾患を全て挙げてください。

【回答】

上記回答のように、第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子の欠乏症です。但し、これらの先天性の欠乏症は極めて稀であり、社内に保管されていた資料(丁B6号証)には、第Ⅹ因子欠乏症に対する補充療法の論文資料は含まれていなかったため、承認された効能・効果「凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」は肝疾患に基づく血液凝固因子欠乏症であると社内では認識されていたと思われま

【質問-5-(1)】

市販後調査について

- ・ PPSB-ニチヤクの製造承認取得後、市販後調査を行いましたか。行ったとすると、行った時期、行った期間、在庫本数に対する調査本数の実施割合、調査方法、調査結果の回収方法についてご教示ください。

【回答】

PPSB-ニチヤクの市販後調査は、承認(昭和47年4月22日)後3年間実施しております。年度毎の厚生省への報告書(控)を調査しました結果、3年間に延べ49施設、延べ227例について、当社営業部員が医師に聴き取り調査を実施しております。

聴き取り調査で、副作用が確認された場合には、担当医師に報告書を作成していただきましたが、厚生省への年度毎の報告書(控)によると、3年間の市販後調査における副作用は、血友病Bの患者で、一過性の肝炎1例、肝障害3例、蕁麻疹1例でした(丁B30号証の1~4)。

なお、出荷数量は承認後1年目(昭和47年4月22日~昭和48年4月30日)は不明ですが、2年目

が 5,157 本、3 年目が 6,375 本であり、調査対象本数は、1 年目が 601 本、2 年目が 1,151 本(出荷数量の 22.3%)、3 年目が 1,554 本 (出荷数量の 24.4%) でした (丁 B10~12 号証)。

調査期間	承認(昭和 47 年 4 月 22 日)～ 昭和 48 年 4 月	昭和 48 年 5 月～ 昭和 49 年 4 月	昭和 49 年 5 月～ 昭和 50 年 4 月	計
調査施設数	16	21	12	49※
調査症例数	76	118	33	227※
出荷数量	不明	5,157 本	6,375 本	11,532 本 + α
調査対象本数	601 本	1,151 本 (22.3%)	1,554 本 (24.4%)	3,306 本

注) 延べ施設数または延べ調査症例数

【質問-5-(2)-①】

市販後調査について

- ・ 特に市販後調査の方法に関して

血清肝炎について、医療機関に対して、観察方法(観察期間、検査項目など)を特定して依頼をしましたか。

【回答】

特に、観察方法を特定した依頼は実施していなかったと考えられます。

しかし、長期間にわたって頻回投与を実施する血友病 B の患者がほとんどであったことから、長期間、継続して観察が行われたと考えられます。

【質問-5-(2)-②】

市販後調査について

- ・ 特に市販後調査の方法に関して

添付文書には「血清肝炎に罹患することがある。」として肝炎罹患の危険性を指摘していますが、調査にあたり、この点(血清肝炎)に関して詳細な報告を得られるよう特段の配慮をしましたか。していないとするとなぜですか。

【回答】

特段の配慮は行っていなかったと考えられます。

しかし、上記回答のようにほとんどの患者である血友病 B の患者については、長期間、継続して観察が実施されること、添付文書には上記の記載があったこと、更に血友病の専門医はこれまでの輸血の経験から血清肝炎の可能性を認識していたことから、市販後調査の際に特段の配慮がなくても、血清肝炎に関する報告は得られたものと考えます。

【質問事項-5-(2)-③】

市販後調査について

- ・ 特に市販後調査の方法に関して

1965(S40)年には、厚生省の「血清肝炎の診断並びに予防に関する研究班」による血清肝炎の判定基準が発表されていますが、医療機関に対して、これに基づく判定依頼をしましたか。

【回答】

不明ですが、上記回答のように、血友病の専門医は注意深く観察を実施されたものと考えます。

【質問-5-(2)-④】

市販後調査について

- ・ 特に市販後調査の方法に関して

市販後調査の結果、医療機関から血清肝炎の報告はありましたか。あったとすると、その報告に関して、どのような追跡調査を実施しましたか。

【回答】

上述(1)で述べました血友病Bにおける「肝炎(一過性)」の1例、「肝障害」の3例は回復又は軽快しております。

昭和50年5月以降、血友病Bにおいて「劇症肝炎(B型肝炎ウイルスによる)」が1例、「黄疸、発熱、食欲不振、肝機能障害」が1例で報告されていますが、回復又は軽快しております(丁B9号証の1)。

血友病B以外の患者においては、肝機能低下が認められる収縮性心外膜炎の患者が手術前に投与され、本剤投与20日後に肝機能の悪化(GOT:20→215→410、GPT:9→120→200、総ビリルビン:1.7→1.9、HBs抗原:陰性)が報告されています。当該患者については、詳細調査を担当医師に依頼しましたが、回答が得られなかったため追跡調査は出来ませんでした。なお、平成20年3月に、当該患者の医療機関へは当該患者への検査受診の呼びかけ、またはご遺族の方への本剤投与の事実のお知らせをお願いしました。

【質問-5-(3)-①】

市販後調査について

- ・ 市販後調査以外の調査に関して

市販後調査以外に、医学文献等で第Ⅸ因子複合体製剤が使用されて肝炎を発症したとの報告の有無について調査しましたか。

【回答】

医師等からの副作用報告の他に、昭和53年以降、以下の医学雑誌を購読、チェックするとともに、当時JAPIC(日本医薬情報センター)が発行していたContents(雑誌名と文献表題が編集、記載されたもの)をチェックして、第Ⅸ因子複合体製剤が投与されて肝炎を発症したとの報告の有無を調査しました。

購読医学雑誌名：

「肝臓」「血液事業」「日本医師会雑誌」「日本医事新報」「日本輸血学会誌」「臨床血液」等

【質問-5-(3)-②】

市販後調査について

- ・ 市販後調査以外の調査に関して

調査をしていない場合、それはなぜですか。血清肝炎に罹患する危険性を添付文書でも指摘していることとの関係について、どのように考えていましたか。

【回答】

質問①に回答のとおり調査を行っています。

【質問-5-(3)-③】

市販後調査について

- ・ 市販後調査以外の調査に関して

調査をしている場合、具体的製剤名の確認や、最終製剤のロット番号の確認、および投与された患者の長期追跡調査は行いましたか。

【回答】

文献報告された医療機関の医師等を訪問して、その製剤が PPSB-ニチヤクであるかを調査し、PPSB-ニチヤクによるものであれば、その症例の詳細について調査を行いました。

但し、他社製品の場合や、当社は国内販売のみですので、海外の報告については調査しませんでした。

また、最終製剤（ロット番号：200 単位製剤は P 212D、500 単位製剤は P 208G）を投与された患者さんの追跡調査は行っていません。

【質問-5-(3)-④】

市販後調査について

- ・ 市販後調査以外の調査に関して

前段の具体的内容を行っていない場合、それはなぜですか。

【回答】

質問③に回答のとおり具体的内容の調査を行っています。

【質問-6-(1)】

加熱製剤承認から現在まで

- ・ 1986(S61)年に承認された加熱製剤 PPSB-HT「ニチャク」の適応は、先天性血液凝固第Ⅸ因子欠乏症(血友病 B)のみであり、「肝疾患の凝固因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」等の後天性疾患は、適応外という理解でよろしいでしょうか。

【回答】

PPSB-HT「ニチャク」の承認された効能・効果「血液凝固因子第Ⅸ因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。」は先天性の血友病 B が適応症であり、「肝疾患の凝固因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏症に基づく出血」等は適応外と考えています(丁 B36 号証)。

【質問-6-(2)】

加熱製剤承認から現在まで

- ・ PPSB-HT「ニチャク」の現在の適応は、「血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。」となっています。
この適応は、先天性血液凝固第Ⅸ因子欠乏症(血友病 B)のみであり、「肝疾患の凝固因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」等の後天性疾患は適応外という理解でよろしいでしょうか。

【回答】

上述のとおり、PPSB-HT「ニチャク」の承認された効能・効果「血液凝固因子第Ⅸ因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。」は先天性の血友病 B が適応症であり、「肝疾患の凝固因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏症に基づく出血」等は適応外と考えております。

【質問-6-(3)】

加熱製剤承認から現在まで

- ・ 前記 1 の(1)の質問につき、「血友病 B 以外の疾患に対しても承認申請をした。」という回答であり、かつ本項(1)(2)の質問につき、先天性血液凝固第Ⅸ因子欠乏症(血友病 B)のみであるという回答だった場合、以下の質問にお答えください。
PPSB-ニチャクの適応名と PPSB-HT「ニチャク」の適応名は、同じ「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」なのに、そのような想定する疾患名が異なるのはなぜですか。

【回答】

ご質問の前提である前記 1 の(1)に対する回答は、昭和 46 年(1971 年)の PPSB-ニチャクの製造承認申請に関する質問ですので、「血友病 B 以外の疾患に対しては承認申請していない」こととなります。

しかし、昭和 49 年(1974 年)に、血友病 B 以外の疾患である肝疾患(後天性)の出血傾向に関する治験を実施して一部変更承認申請を行い、効能・効果が追加されて「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症。凝血

因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ)欠乏症に基づく出血。」となりましたので、結果としても後天性が含まれることになったと考えられます。

一方、PPSB-HT「ニチャク」は、先天性の血友病 B のみを対象とした治験しか実施していないので、効能効果は、先天性の血友病 B のみであると認識しています（丁 B36 号証）。

4) 旧ミドリ十字社員に対する個別インタビュー結果

- 調査対象

- 営業部門担当者、学術部門担当者、副作用情報担当者の3名

- 調査期間

- 2010年2月15日(月) 13時00分～17時15分

<集団感染時の対応について>

- 青森県のA医院における肝炎発症例を内容とする医薬品等副作用報告書が、1987年1月20日に本社の関連部門に回覧されたが、この内容を確認した際の対応はどうだったか？

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">➢ (内容は)見ているはずだが、当時は開発部だったので、「ああ何か問題が起こっているな」という程度の認識だった。(営業部門担当者) |
| <ul style="list-style-type: none">➢ イエローカードが社内回覧から返ってきたら、ファイルして終わりだったと思う。当時は、全ての副作用情報を厚生省に報告するということは基本的にはなかった。特にフィブリノゲンは生物学的製剤だったので、副作用というよりは事故というニュアンスで捉えられていた。生物学的製剤の感染は事故なので、厚生省に報告する必要はないという考えだった。この方針がミドリ十字だけのものなのかは分からない。なお、病院からミドリ十字社へ報告する書式はひとつしかなかったため、A医院から届けられた書類は副作用報告書(イエローカード)である。➢ 後に、厚生省の指導・指示を受けて、調査結果を事故報告書として提出したはずである。(以上、副作用情報担当者) |

- 1986年～1987年当時、医薬品等副作用情報を受けた場合の体制や役割分担はどうだったか？

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">➢ 営業本部の中に学術部があった。その中に医薬安全室があって、そこに副作用の情報は全て行っていたはず。厚生省向けの資料などもそこで作っていた。➢ 営業企画部にも副作用情報はくる。個々の事例が来るとは言えないが、営業本部内での対応は営業企画部にもきていたはず。➢ 開発部の頃は、どこの病院でどの程度の副作用があったかという細かい情報までは詳しく見ることができなかった。営業本部に移ってからは、営業本部内での動きに関する報告は受けただけ。ただし時系列での詳細は定かではない。(以上、営業部門担当者) |
| <ul style="list-style-type: none">➢ イエローカードという副作用情報報告の書式があり、各支店で書いたものを医薬安全室が受け付けていた。受け付けた後、関係部署に社内回覧後、ファイルした。送られてきた副作用情報は、死亡例などの余程の副作用でない限り、厚生省に報告するということはなかった。➢ (医薬安全室は)引き継ぎを兼ねて前任者と2人で対応している時期もあったが、前任者が抜けた後は1人で対応されていた。 |

- (医薬情報部は) 調査はほぼ 1 人で担当されていた。他にワープロでの資料作成を行う女性が 1 人いた。厚生省からの指示を東京から連絡され、医薬情報部で全国調査の対応などを実行した。(以上、副作用情報担当者)

● 当時の認識として、肝炎の感染が製剤のせいだという意識はあったのか。

- 医師がそう思って報告をしてきたということは、そういうことなのだろう。ひとつの箇所で複数例が発症というのは、少なくとも不思議に思われたはず。もともと肝炎の危険性は認識されていたこともある。ただし会社としてそれに対応していなかったということではない。青森支店も、A 医院にすぐに話を聞きに行っているはず。(営業部門担当者)

● 1987 年 4 月 9 日に厚生省から肝炎発症例を報告しろと言われたはずだが、その際に各支店からきていた副作用報告を報告したか？

- 当時は東京の薬事課が厚生省とやりとりをしていたはずで、直接的に厚生省当局から指示を受けた覚えはない。東京から厚生省の指示について電話連絡が来て、それを受けて発症例を調べるよう全支店に通達はしたはず。そして医薬安全室でまとめて東京の薬事課を通じて厚生省に伝えたはず。だが、報告書として正式にまとめた覚えはない。(副作用情報担当者)

● 1987 年 4 月 18 日に、非加熱製剤の納入先医療機関への調査指示が各支店に出されている。しかし肝炎発症例は 1986 年の秋頃から報告がされており、どうしてその段階で調査をしようとならなかったのか。

- 記憶にない。厚生省の調査実施の指示に対応したのだと思われる。(副作用情報担当者)

● 緊急業務連絡が出て、各支店から肝炎の報告がたくさん来たはずだが、どのような方針で対応することにしたのか。

- 緊急業務連絡に合わせて送られてきた情報については、所定の副作用報告書(イエローカード)に記入して提出するようになっていた。(副作用情報担当者)

<医療機関とのやりとりについて>

● 青森県の A 医院の記録では、1987 年 4 月 21 日にミドリ十字社の担当者が A 医院を訪問した際、8 人の患者への見舞金を医師が強く要請したとあるが、本社から出向いた目的および最終的な決着はどのようになったのか？

- 訪問したことは事実である。日時は明確には覚えてない。見舞金については、何らかの形で意思表示があったかも知れないが、当時何を求められたかは記憶がない。たしか上司と一緒にいったはずだが、ちょうど部署を移ったばかりということもあり、どう処理をしたかの決着は知らない。(営業部門担当者)

- 部長の指示で現地に赴いた。医師から話を聞いて、帰社後間もなく厚生省へ出向いて口頭報告をした。厚生省側は課長など 3 名ほどいたと記憶する。医師からは、色々と資料を出してもらい、親切に対応された。一旦支店に戻ったが、聴取時間が不足し、これでは厚生省に報

告ができないと考え電話をして、翌日もう一度訪問をし、資料を写させてもらった。医師からは「厚生省に報告した控え」と言われて、その報告書を写した。(副作用情報担当者)

- 肝炎が発症している病院の状況把握というのが一番の目的。医師には、8例中7例も発生したのであれば、むしろどうして途中でフィブリノゲンの投与をやめなかったのかと聞いた。添付文書には、これは誰でも使える製剤ではないし、危険性もあると書いてある、どうしてこれだけの危険性を踏まえながら立て続けに投与したのかと質問した。なお、A 医院の資料の中で製剤による感染の因果関係を否定したような発言があるが、因果関係を否定する発言をした覚えはない。また、「(他で把握している症例は) 広島 1 件のみ」という発言もあるが、実際にその 1 件しか知らなかった。
- A 医院への訪問後は、報告書を書いて上司に提出したはず。「とにかく行って聞いて来い」と言われたから出張に行っただけであり、その後、この話に対する見舞金などの対応方針を会社がどのように決定したかは分からない。(見舞金を) 払ったことは知らないし、単に医師側でお金が欲しかっただけではないかと思う。加熱製剤に見舞金が払われていることについても、払ったことは知らないし、そもそも自分が何かを言える立場ではない。払わなければならないと上が判断したからだろう。(以上、学術部門担当者)

- 見舞金は、全国でも同様の対応をした事例があるのか？ またそれらの事例で見舞金を出すことになった理由は何か？

- A 医院についても決着を知らなかったもので、他の事例もよくわからない。むしろいつごろから見舞金ということが出ていたのだろうか。普通、副作用で個々の患者さんに見舞金を出すということは、本来はあまり考えられないことだと思う。(営業部門担当者)

<集団感染時の過少報告について>

- 1987 年 11 月 5 日の段階で 11 例出ていても 3 例のみの過少報告であった。なぜこういった過少報告をしていたのだろうか。

- この件に関しては事情が分からないので説明できないが、もし事実なら弁解の余地がない。肝炎という報告が、担当医から出たのであれば、それはそのまま報告すべきであった。(営業部門担当者)

- イエローカードの中で、明らかに重篤であると思われるものについて報告した。それ以外は報告しなかったのだろう。イエローカードとして正式に上がってきたものの中で、医師の判定で因果関係がありとされたものを選んだのではないか。その方針を決めたのは医薬安全室長であるはず。この時の対応は 1 人でやっており、報告書は関係部署に社内回覧して承認されたものを提出している。

- 加熱製剤について、11 例中 3 例を報告とされているが、なぜ 3 例としたか記憶にない。誰がこの資料を作ったかも覚えていない。把握症例数と報告する症例数を整理した表形式の資料は、医薬安全室長が書いたものである気がする。(以上、副作用情報担当者)

- 報告内容を決定できるのは、上がってきた情報を基に上層部で行われる会議だと思う。少な

くともこちらに権限はないので、決めることはできない。研究所のメンバーも入って開催された会議になるだろう。研究所はフィブリノゲンにこだわる傾向にあった。(学術部門担当者)

- MR が追加で調査にいった際に、イエローカードの詳細調査ができない事例がある。詳細調査ができたかどうかという中で、きわめて因果関係がはっきりしたもののみを報告したはずである。非加熱製剤について、1986年7月～12月の納入医療機関に実地調査をしているが、実施時期は1987年4月である。そのため当該医療機関に患者が来ずに、詳細調査ができなかった事例などもあったはず。(※ 同席した田辺三菱製薬担当者による補足説明)

● 1988年下期から1992年までの自主調査の報告が為されなかったのはなぜか。

- 会議録が残るような会議に出た覚えがないので分からない。資料内容を今聞いて、38例の発症例を報告しなかったのかもしれない、との感覚はある。全例調査から切り替えて自発報告にするという点は記憶が定かでない。
- そもそも当時は東京の薬事課があり、すべてそこを通して厚生省への報告や指示受けをしていた。そのため、厚生省から指示があったかどうか、それが文書で行われていたかどうかなどは、わからない。(以上、副作用情報担当者)

● 松下社長と面識はあったか。松下氏から対応の指示が出た記憶はあるか。

- 雲の上の人で関係性が薄いし、そもそも記憶にない。(営業部門担当者)

<製剤の危険性に関する認識について>

● 製剤全体として、汚染されていたということへの意識はあるか。

- 当初は血清肝炎ということで、漠然とした表現だった。C型肝炎のような重症化することは、具体的な重篤性として認識されていなかったように記憶している。はじめはHBV、つづいてHIVが問題になった。第Ⅷからはじめて、加熱にいたったのだと思う。ただ、乾燥加熱ということで、ベストではなくベターという印象であった。(営業部門担当者)
- 集団感染という意識は、厚生省に言われるまでなかった。添付文書に肝炎の危険性は書いてあったし、肝炎が発生したとしても、「ああ発症したんだな」という程度の印象であった。
- 記憶にないが、(1986年以前にも肝炎発症例が)何かしらあったはず。輸血でも発生しているはずだし、製剤のみによる副作用という印象はなかった。単独投与の事例はフィブリノゲンが原因だろうが、輸血併用の事例ではドクターの因果関係判定によるところもある。
- 非A非B型の何か不明のものによる肝炎であるとは認識していた。(以上、副作用情報担当者)

● プール血漿の危険性に関する認識はどうか？

- プール血漿由来ということで、危険性に関する認識はあったはず。昔から大容量でやっていたはずだが、プールサイズに危険性の原因を帰着させる意識は、当時はなかったはず。

- FDA の話に関連して、第Ⅷ因子の話でエイズの問題が出て、より少ないプールでという意識はあったと思うが、製造部の方では、クリオでという話にはなっていなかったはず。
- 申請時のプールは 500 L～1000 L だが、その後 2000 L～8000 L で作るということについて、我々としても、フィブリノゲン製剤はそういう作り方をするんだろうなという前提条件にしか思えなかった。少なくとも自分はそうであった。(以上、営業部門担当者)

● 加熱製剤の臨床試験にはかかわったか。

- 加熱製剤の臨床試験開始が認められた時期が、1986 年の救急領域、1987 年 1 月の産婦人科領域だと記憶している。治験は本来ならば時間がかかるはずで、1987 年 1 月から開始して 4 月に承認されているのは異例の早さだと思われる。
- 開発部は臨床試験から関わっている。基礎の開発などは中央研究所である。(営業部門担当者)

● 加熱製剤は、当初は 1988 年 11 月に承認申請予定だったが、1987 年 4 月になった。臨床試験も 7 例である。これで十分だと思ったのか。

- フィブリノゲンの非加熱製剤であれだけの問題が出て、4 月に回収してしまった。しかしそれによって製剤がすべてゼロになってしまうのは問題であり、緊急に必要な患者もいた。そのためあの時は、治験品という形で、必要なときは相手に十分相談した上で、こういうデータを集めてくれということとともに提供していた。おそらくではあるが、緊急の話なので、厚生省からもデータを集めながら加熱製剤を提供しろとなっていたのではないかと。
- (承認申請の前倒しによる安全性について言うと、) 長期保存の話はたいしたことはない。過酷試験とか毒性試験・薬理試験などが必要な試験である。おそらくは厚生省の意向があったのだろう。やはり 10 日でという承認は異例で、会社が厚生省に強く言えることではないと思う。おそらくは厚生省が主導だったのだろう。ただ、推測ではある。(営業部門担当者)

● 加熱製剤によって安全だという意識だったのか？

- 加熱による蛋白変性が問題だった。毒性薬理試験などは落とさずに、安全性を追求して加熱製剤は検討していたはず。プロトコル上では、一週間の経過観察で十分ということはないはず。長期的にもちゃんと肝炎発症の状況をよく見ろということだったはずだ。臨床試験段階でのプロトコルが徹底したものでなかったというのは、結局、青森のことがあり、厚生省としても、本来の手続きをある程度簡略化しても当面の肝炎発症の危険性を抑えたいという意図があったのではないだろうか。(営業部門担当者)

- こればかりは分からなかった。加熱した第Ⅷ因子でも GPT があがった人もいた。ただ、少なくとも非加熱よりは安全だろうという意識だった。とりあえず、これで完全に安全になりましたということで奨めることはしなかったはずだ。
- なお、個人的には加熱製剤を早く研究開発しろと昔から言っていたはず。入社当時、凝固製剤の研究チームが研究所の中にできていた。そこで主催される週末の勉強会に、1984 年には、営業から参加させてもらっていた。そこで「血液凝固因子製剤はすべて加熱にしろ」と

は言った。今になって思うのは、フィブリノゲンというのは、何かを包み込みやすい性質を持っていて、ウイルスを包んでしまっていて、加熱しても死ななかったのではないかと推察している。(以上、学術部門担当者)

● 加熱治験品の症例確認は1週間だったが、足りないのではないかと。なぜ1週間にしたのか。

➤ 肝炎の確認ということであれば、その時間帯では足りないのは事実。ただ、加熱処理による蛋白変性の危険性がないかどうかをチェックするということをおそらく1週間の中で情報を集めると、厚生省から言われたのではないかと。これも推察ではあるが、1987年4月ということで、ちょうど異動していて開発の部門のことも分からない。こうした大胆な対応には、厚生省の提案もあったはずだが、それが文章に残っているかどうかは分からない。(営業部門担当者)

● 加熱製剤の申請から承認が10日だが、ミドリ十字が働きかけたのだろうか。

➤ 1メーカーがそこまで言えることはないと思う。前段階で、第Ⅷ因子や第Ⅸ因子で加熱処理が承認されている。フィブリノゲンの加熱も、従来の加熱処理の中で安全だろうという認識があったと思う。(営業部門担当者)

● 加熱製剤に関する最初の肝炎症例の報告はいつごろだったか覚えてるか。またそれを聞いてどう思ったか。

➤ 1987年の後半だと思うが、加熱でもだめかという印象。ただ、乾燥加熱処理で100%抑えるという意識ではなかったはずだが。(営業部門担当者)

● フィブリノゲン製剤の危険性について記した情報の保有状況はどうか。Federal Register などは見ていたのか。

➤ フィブリノゲンについて書いている文献はほとんどなかった。学術部でもほとんど資料がなかった。ウロキナーゼから何から様々な商品を抱えている中で、わざわざ売上げの少ないフィブリノゲンのためだけに Federal Register を見るというのは考えづらい。基本、添付文書に使っている資料しかないとと言える。(学術部門担当者)

● 産婦人科学会等へ製剤の危険性に関する注意はしなかったのか。

➤ 添付文書に危険と書いてあるのだから、それで十分だろうという印象。フィブリノゲンの販売量も低かったわけで、特別に対応する必要性は感じなかった。(学術部門担当者)

<ミドリ十字社の営業方針について>

● フィブリノゲン製剤に関する基本的な営業方針について。

➤ 学術部の上司からは、フィブリノゲン製剤は使いづらいし、こんな製剤には「さわるな」という話を聞かされていた。誰もが安易に使える製剤ではない、という意識が自分にあった。

よって、MRにこれを売って来いと安易に伝えることはなかったと思う。この製剤について、不誠実に拡販したとは思っていない。

- この考えがMR全体の共通認識かどうかは分からないが、ウロキナーゼが7~80億円の売り上げだった一方で、フィブリノゲンは多くても4~5千万円くらいであり、総売上高の1%に満たないフィブリノゲン製剤に注力するMRは、普通いないだろうと思う。
- 会社としての営業方針はなかった。1984年から加熱製剤が出るまで、積極的に売ろうということもなかった。売るのが他にたくさんあったため。リスクを冒してまでフィブリノゲンをたくさん使ってくれと言っているMRがいることが疑問。月に6000本程度しか売れてなかったということが、売ってなかったということの証拠だと思う。ただ、フィブリノゲンが好きな先生はいた。よく使ってしまう先生がいた。
- タンパク含量の割にフィブリノゲンの薬価には不満があった。リスクが高いのに、安すぎる。積極的に売らないという方針につながった原因の一つである。もし1本10万円だったら、医師側も安易に使うこともなかったはず。
- ミドリ十字に入った時に、血液は肝炎というものをいかに克服するかをずっと言われ続けてきた。十分な処理がなされたものは別だが、それ以外のものは積極的に売ってはいけないという思いでやってきた。(以上、学術部門担当者)

● 売上也低いフィブリノゲン製剤について、なぜ問題が出ても売っていきこうとしたのか。

- 産婦人科で、必要な患者には必要な製剤なのだという声が出ていた。会社としてはお荷物に近い存在としても、企業としてそれは出さなければいけないということで、安全性などにも力をかけていたはず。(営業部門担当者)

- 月6,000本というのは採算上も最低限レベル。たとえば営業本部長が「売るな」と決断してしまえば、売らなくなったと思われる。ただし先天性の無フィブリノゲン血症の人もいるので、販売量をゼロにすることはなかったと思うが。
- 結果論ではあるが、そこまで売り上げを伸ばしてリスクをとる必要はあったのかと思う。内藤良一氏が1982年に亡くなった時点で、意思決定ができる上層部が減った。それによって企業として決断できなかった感はある。営業方針に大きな間違いはなかったと思うが、強いて言えば、末端のMRにまで「売らない」方針を徹底しきれなかったのは問題だったか。(以上、学術部門担当者)

● フィブリン糊の営業方針について。

- 糊は説明用パンフレットが有ったので、使ったことはある。京大の先生を研究会に連れて行ったこともあったが、上司から「フィブリノゲン製剤にはさわるな」といわれていたこともあり、積極的に関わることはしなかった。京大の先生も、フィブリン糊を作っている時間が有ったら3針・4針と縫う、と言っていた。自分が学術部に移ってからは、フィブリン糊を売って来いとMRに言ったことは一度もないし、研究会も開いていない。(学術部門担当者)

<ミドリ十字社における企業体質の問題点について>

● ミドリ十字社における企業体質の問題点は。

- 研究所は、凝固剤をやっているフィブリノゲンをもたない企業はダメだ、という意識があったのだと思う。凝固因子をやっている製薬企業としての面子があったのだろう。松下氏などは、凝固因子をやめる決断ができなかった。それをできなかったのは、研究所の面子だろう。その犠牲になった方には申し訳ないと思う。
- 研究で成り立ってきた会社であり、研究所の意向を抑えることができなかった。社内に研究所重視の風潮があり、営業上がりの人間には発言力がない。ウロキナーゼ、アルブミン、ガンマグロブリンが主力として柱になっていながら、その一方でフィブリノゲンをやめる決断ができなかったのが問題だと思う。(以上、学術部門担当者)

<医師側の問題点について>

● フィブリノゲン製剤のリスク／ベネフィットの検討について。

- 少なくとも、フィブリノゲン製剤がないと死ぬという症状の人はいた。そういう命の危険に曝された人に対する投与なのだから、それで肝炎になっても仕方ないという思いだった。そこでのリスク／ベネフィットの判断が医師側にできていないのが不思議だ。
- 医師が安易に使ったのが問題。患者も投与されたことを聞いてない。これは企業側の問題もあるのだが、とりあえず、連続で発症したのならばまずおかしいと思って、他の手法を考えることが通常なはず。
- 医師によっては、フィブリノゲンを全く使わないで多数のお産を扱っている人もいる。東北地域など、地域性があるはず。救急体制が構築できていない中で、ちょっと出血しただけで使ってしまうところがある。東北の産婦人科の事情がちょっと特別だった印象であり、京都の病院はへき地の開業医から市内の大学病院まで回ったが、フィブリノゲンを使う印象はなかった。
- フィブリノゲン製剤は使っただけで安心というところが医師にあるのだろう。使えば出血は止まる。お守りみたいなものである。
- MR が投与すべきシーンについて正式に学術的に説明できるかというところ、そうではないと思う。むしろ医師の判断の影響が大きい。MR の言った内容に医師が従うとも思わない。(以上、学術部門担当者)

<その他の質問>

● 安部英氏の「加熱は肝炎に無効」という発言は知っていたか？

- 知らない。肝炎の問題もあったが、HIV が社会的な大問題として湧き上がって、そちら側に優先順位が強くいついたところはある。(営業部門担当者)
- 知らない。(副作用情報担当者)

● 加熱製剤の実験でチンパンジーに投与する実験は検討したか。

➤ 知らない。(副作用情報担当者)

● 天下りは当時何人いたか？

➤ 松下氏、今村氏、●●氏の3名か。●●氏は85～86年頃から開発に関する助言等をいただいた気がする。(営業部門担当者)

● 加熱の臨床試験は岩手医科大学と千里救急と近大だと思うが、弘前大学の先生からはどれを紹介されたのか？

➤ 研究会だったので、一箇所だけでなく、弘前大学や秋田大学の先生に、研究会参加施設を推挙してもらった。特にフィブリノゲンのように症例が集まりづらいものについては、複数施設で同じプロトコルではじめるということで、その関連で岩手医大からたまたま症例がきたのだろう。(営業部門担当者)

第5章 当該医薬品による肝炎発症の危険性及び肝炎の重篤性に関する知見の進展と医療現場への伝達状況

分担研究者：高木 均（国立病院機構 高崎総合医療センター）

今年度の調査内容

フィブリノゲン製剤などによる薬害肝炎医療提供側の検証の一環として、昨年度は主に文献的検証を行った。今回は実際にフィブリノゲン製剤に携わった医師に直接意見を求めることで、文献などからはうかがい知れない生の意見を収集して検証の確実性を高め得るであろうとの観点から、医師を対象にアンケート、インタビューを行った。

アンケートのとり方、インタビューの人選についてもいくつかの方法が考えられ議論になった。学会を通して意見を頂く、学会から推薦していただくなども考慮したが、学会へのアンケートは既になされているものもあり、期限内に回答が得られる保証が無いため、アンケートはインターネットによって行う事とし、インタビューについては個別の学会でなく、学会の統括たる日本医学会から数名を推薦頂いた。さらに「今日の治療指針」の著者の中からお一方にインタビューを行う事となった。

アンケートについてはフィブリノゲン使用経験のある医師と無い医師が半分ずつであったが、客観的な評価には耐えうるものとしてクロス集計も含め解析した。

インタビューを行った医師たちは結果的には皆フィブリノゲン使用について肯定的な意見を述べていたため、結果が一方的なものになる懸念が生じた。そこでお一人フィブリノゲン使用に対して反対の意見を表明していた医師に紙面での御回答を頂いた。さらに40歳代のフィブリノゲン使用の時代を経験してはいないが実地臨床で産科的出血を扱っている医師にも直接インタビューを行い意見をうかがった。この方は使用経験が無いためもあってかフィブリノゲン使用自体に懐疑的な御意見であり、結果的に3名の肯定派と2名の否定派の全て産婦人科医師からの意見収集となった。さらに一人、輸血医学の専門の医師からの文書での御意見もそのままの形で記載した。

(1) 薬害肝炎医療提供側の検証(医師に対するアンケート調査)

1) 調査概要

調査対象

- ・ 年齢が 50 歳以上であり、かつ専門分野として産科、消化器外科、小児科、血液内科、胸部外科を専門として挙げている医師。
- ・ 産科、消化器外科、小児科、血液内科については各々 20 サンプル程度を確保するよう割付けを行った。

調査手法

インターネットアンケート

回収数

103 名

調査期間

2009 年 9 月 4 日 (金) ～9 月 14 日 (月)