

月改訂版の時と変わらず「僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけ」という記載に留まっている。なお、この2例の肝炎発生報告例が国へ報告されたことを示す資料は存在していないが、田辺三菱製薬から寄せられた H21.1.9 研究班からの質問に対する回答（3）には「添付文書の記載変更を行っていることから考え、当局には報告していたものと推測致します」という認識が示されている。

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枚が輸血非併用例、5枚が輸血併用例）存在している⁵⁰。

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 4-35 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

5 3 6 - □ □

大阪府城東区中央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	印		
患 者 名 (カルテNo. で可)	年 令	才 性 別	性 別
病 名 (症 状)			
既 往 歴 (特 に 肝 疾 患)			
フィブリノゲン- SHU	使 用 日	月 日	月 日
	使 用 量	g	g
輸 血 併 用 例 液 状 血 漿 の 使 用	有 無	月 日	月 日
		ml	ml
肝 障 害 (血 清 肝 炎 と 区 別 される もの)	発 症 日	月 日	日
	症 状 ・ 経 過		
予 防 としてのグロブリン- SHU 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⁵¹。すなわち、1986（S61）年2月に提出

⁵⁰ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

⁵¹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

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。

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。

図表 4-36 医薬品副作用報告書

社長	副社長	担当常務	中央研究所長	製造部長	工場長	品質管理部長	開発部長	営業部長	学術広報部長	医薬安全部長	医薬安全部長
											交付年月日
											処理年月日
											File: 医薬安全課

医薬品副作用報告書 (C)		報告者 氏名	年 月 日	学術部長	店長
品名	包装	タラーム 要品	有・無	ロットNo	交換 現品
副作用 発生年月日	年 月 日	院内における同品使用状況：月平均			
科 世所	科名	医師名	科、職位 ()		
患 者	氏名	住所			
	性別	男・女	年齢	才(体重 kg)	職業
	既往症	体質			
	合併症	妊娠中 () 月・非 月経 (中・非)			
使及 用方 法	1回量 () 日 回 使用 日 間 内服・注射・外用 食前・食後・食前・朝夕・朝・夜・空腹時・就寝時 使用薬剤 () 皮下注・筋注・静注・点滴 (速度 ml/分 滴/分) (使用器具) その他特徴な用法 () 手順：(前)(中)(後)(否)				
副 作 用 発 生 状 況	症 状	発現有無	発現時期	程 度	経 過
	悪心・嘔吐	有 無	投薬後 分		
	悪心・嘔吐	有 無	投薬後 分		
	腹痛・めまい	有 無	投薬後 分		
	発熱	有 無	投薬後 分		
	心悸亢進	有 無	投薬後 分		
	胸膈苦悶感	有 無	投薬後 分		
	けんたい感	有 無	投薬後 分		
	口内異常感	有 無	投薬後 分		
	血管痛	有 無	投薬後 分		
全身痛	有 無	投薬後 分			
その他		投薬後 分			
経 過 および処置 その結果					
意 見	医師				
	報告者及び上長				
	本店				

配布ル→ 報告者 (A・B・C)→営業店上長(A・B・C)→医薬安全課 (B・C)→本店社内回覧 (B・C)→終了後 (B・C)

なお、肝炎感染に関する国内の最新情報の収集手段としては、上記 2 種類の肝炎発症例取得経路とは別に、論文等から知見を取得する手法も存在する。当時のミドリ十字社では、情報特許室（後に図書室、技術情報室に名称変更）や医薬情報部が当該任務に当たっていた。

なお、これらの部門が具体的にどのような論文を取得していたかは定かでない。ここでは、代わりとして、本薬害事件の当該血液製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染について述べている国内の主な報告を、図表 4-37 に整理する。図表 4-37 より、フィブリノゲン製剤や第 IX 因子複合体製剤に関する肝炎感染の事例報告を確認することができる。

図表 4-37 当該血液製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染についての主な報告

年	出所	内容
1963 (S38)	百瀬和夫（東邦大学）、平塚肇、池田文雄ら『正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症』産婦人科治療 第 7 巻 4 号 398-411 頁	Fibrinogen 療法の副作用の項目に、Fibrinogen はプールされた大量の保存血液から作製され、その中に肝炎 virus を含む危険性が高いといわれている。Rettew(1957)は 3 例の肝炎（うち死亡 1）を報告し、Paxson(1958)は 61 例中 3 例 5%、Pritchard(1958)も 727 例中 37 例 5%、死亡 1 という頻度をあげていることを記載。
1964 (S39)	村上省三（日赤輸血研究所）ら『国際輸血学会議から』日本医事新報 2118 号	ニューヨークの Presbyterian Med. Center の報告で、出血による低フィブリノゲン血症患者にフィブリノゲンを投与して、6 か月生存した症例のうち、黄疸発生率が 14.3%に見られたというものがあつたことを記載。
1964 (S39)	市川洋一（国立予防衛生研究所）「ウイルス肝炎に関する WHO 報告から」日本医事新報 2120 号	血清肝炎（SH）と流行性肝炎（IH）の感染源に関して「輸血及び滅菌されていない各種血液製剤の輸注」があること、無処置の混合血漿は混合数量にも左右されるが、0.12~12.2%と全血よりもはるかに高い発病率を示すこと、フィブリノゲン及び抗血友病性グロブリンは製剤の特質からいっても、混合血漿より感染源の潜在機会が多く、17%という報告があることなどを記載。
1966 (S41)	木本誠二（東京大学）『血清肝炎の予防に関する研究』厚生省医療研究助成補助金による研究班の報告	フィブリノゲン製剤（BPL 製剤）の投与を受けた 6 例の症例のうち 4 例に肝炎の発生が認められ、いずれも輸血を併用していたものの、1 例は家族供血によるものであつたことを報告
1967 (S42)	二之宮景光（東京大学）ら『輸血源よりみた血清肝炎に関する考察』日本輸血学会雑誌 14 巻 4,5,6 号	供血源と肝炎の発生について調査したところ、献血単独輸血で肝炎を発病したものの中にフィブリノゲン製剤の投与が行われていたこと、胸部外科でフィブリノゲン製剤の投与を受けた 6 症例のうち 4 症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
1968 (S43)	二之宮景光（東京大学）ら『手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究』日本輸血学会雑誌 16 巻 4,5,号	東大第 2 外科、胸部外科における輸血後肝炎発生の状況について、フィブリノゲン製剤を投与したものの中で、3 例について発生を認めたとして、さほど出血も甚だしくなく必然性の乏しい 2,3 の症例に対して行われたフィブリノゲン製剤の漫然とした投与は反省すべきものと考えていると述べる。
1978 (S53)	吉利和 翻訳『ハリソン内科学第 8 版』	正常血漿中のフィブリノゲン値は、200mg/dl から 400mg/dl であるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のものと火傷、死屍稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度がかが記載されている。 DIC に対する第 1 の処置は、原因疾患に対するものであり、次の処置は、血液成分の補充であることから、補充療法は、抗凝固療法を行わずに施行すると血液凝固に対してより多くの基質を提供するにすぎず、血液凝固がコントロールされているかどうかを確実に知ることは困難である上、肝炎感染の危険があることから、フィブリノゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。

年	出所	内容
1979 (S54)	安田純一『血液製剤』近代出版	血漿分画製剤について、血液凝固因子の製剤では、プールした血漿に由来する肝炎病原体による汚染の危険が特に大きく、そのため個人由来の血漿または少人数の血漿プールから製造しようとする努力がなされるとの記載があり、また血液凝固因子製剤について、凝固因子製剤の多くがB型肝炎病原体による汚染の危険を有していると記載。 さらにフィブリノゲンの副作用の項目では、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、単独投与は凝結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ビテート（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とのこと、血液凝固第IX因子製剤の副作用の項目では、肝炎の伝播と血管内凝固の多発とが最大の副作用といえたと述べる。
1980 (S55)	赤羽賢浩（東京都臨床医学総合研究所）ら『チンパンジーを用いたヒト Non-A, Non-B 型肝炎の感染実験—血漿分画製剤（Fibrinogen）による継代感染実験—』肝臓 21 巻 1 号	ヒトに非A非B型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤 10ml を静脈内に接種して経過を観察し、その第1代感染チンパンジーの血清を第2代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第2代感染チンパンジーの血清を第3代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非A非B型肝炎発症を確認したことを記載。
1980 (S55)	麦島秀雄（日本大学板橋病院小児科）ら『血友病患者におけるB型患者について—自験例を中心に—』小児科 21 巻 11 号	HBV 感染率について 18 歳未満の血友病患者を対象にした調査では 87%で、長尾らの 84%、Spero らの 98%とほぼ同率で、成人とほとんど差はなかったことを記載し、今後肝疾患が大きな問題になるであろうことは多くの報告者が指摘していること、我が国では欧米に比べこの問題の解決に対する姿勢が消極的で、現状では回避できない副作用として片付けられる嫌いがあることを述べる。
1981 (S56)	麦島秀雄（日本大学板橋病院小児科）ら『Plasmapheresis と Hemoperfusion により救命し得た血友病BのHBウイルスによる劇症肝炎例』臨床血液 22 巻 10 号（甲 A446）	第IX因子製剤を投与した後、HBVによる劇症肝炎で昏睡に陥った血友病B患者を救命できた症例が記載されており、最近では、高単位第VIII因子、第IX因子製剤の開発により血友病患者の止血管理は一層容易になりつつあるが、その反面、副作用の一つとして肝炎の問題が大きくクローズアップされていることを記載。
1981 (S56)	Zuckerman 著、西岡久壽彌訳『肝炎とウイルス』講談社（原著は 1979 (S54)に刊行）	非A非B型肝炎ウイルス潜在の可能性から、フィブリノゲン、第VIII因子及び第IX因子はなお肝炎発症の高度の危険性を有する製剤と考えるべきであること、非A非B型肝炎ウイルスのスクリーニングが可能になるまで、生命の危険のある患者に対し、濃縮された血液製剤を使用することは制限すべきであることを記載
1982 (S57)	出口克己（三重大学内科）ら『血友病における補充療法の副作用』日本輸血学会雑誌 第 45 巻 5 号	著者らの経験した肝炎発生について、多供血者プール血漿からの F・IV製剤を使用開始した 1978 年には 5 例（血友病 B 3 例）、1979 年には 3 例（血友病 B 2 例）に認められ、この 2 年間に集中したことを記載し、この成績は、単一供血者からの抗血友病製剤を使用していた頃に比べると、多供血者のプール血漿からの製剤使用後にその発生頻度が増加しており、この傾向がとくに F・IV製剤で強いとする報告と一致すると述べる。
1983 (S58)	池ノ上克（鹿児島市立病院周産期医療センター）ら『母体の出血傾向出現例に対する治療』周産期医学 13 巻 4 号	産科 DIC の補充療法として従来しばしば用いられてきた fibrinogen 製剤は、血清肝炎を起こす危険性が高いことから最近では避ける傾向にあると記載。
1983 (S58)	吉原みな子（国立予防衛生研究所）『供血者の選択に必要な検査』Medical Technology 11 巻 7 号	直近 3 年間の非 A 非 B 型肝炎発症率の上昇の原因の一つに、平均輸血量とくに血液成分輸血（血液成分製剤）の増加があると思われること、加熱人血漿蛋白及びアルブミンは輸血後肝炎の原因になりにくい、血漿、特にグロブリン製剤、フィブリノゲン、凝固性剤などは輸血後肝炎と大いに関連があり、これらの製剤の使用量急増は、非 A 非 B 型肝炎の増加の一端を担っているかもしれないと記載。

年	出所	内容
1983 (S58)	清水勝（東京都立駒込病院）『血液凝固異常と輸血』医学と薬学 9 巻 1 号	アメリカでは肝炎発症の危険性が高いことおよびフィブリノゲン製剤のみを投与する適応症例が先天性のフィブリノゲン異常症や欠乏症を除いてありうるかという問題提起もあり、最近では製造が中止されていること、凝固第Ⅳ因子複合体については、プール血漿から作られるため、肝炎発症の危険性が非常に高いことを記載。
1984 (S59)	横井泰（東京大学）ら『凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について』日本輸血学会雑誌 30 巻 5 号	東大胸部外科教室において、濃縮凝固因子製剤の投与を試みた結果、肝機能障害例の多発をみたことから、その追跡調査を行った報告であり、肝炎発生率は、凝固因子製剤と輸血併用の場合 57%、凝固因子製剤のみの利用の場合 33%、輸血のみの場合 2%であったこと、凝固因子製剤別の肝炎発生率は、フィブリノゲン製剤 57%、クリスマシン 82%、AHF（乾燥抗血友病人グロブリン）88%、クリオブリン 60%、コンコエイト 40%となったが 2 剤以上併用した症例が多いため、ある凝固因子製剤の肝炎発生率の高さは併用されることの多かった他剤による可能性があることを記載した上で、凝固因子製剤投与における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以降教室では凝固因子製剤投与に関してきわめて慎重に対処することとしていると述べる。
1988 (S63)	堀之内寿人（宮崎医科大学）ら『熱処理フィブリノゲン製剤によると思われる非 A 非 B 型肝炎の 1 例』日本消化器病学会雑誌 85 巻 8 号	1987 (S62)年 4 月の加熱フィブリノゲン製剤単独投与の単独投与による非 A 非 B 型と思われる肝炎感染を報告し、熱処理した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため、適応範囲を厳密にする必要があると述べる。
1989 (H1)	井上憲昭（長野県厚生連富士見高原病院）ら『加熱処理フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン HT（ミドリ））による非 A 非 B 型肝炎の 5 例』日本内科学会雑誌 78 巻 5 号	1987（昭和 62）年 9 月から 11 月の間に 5 名全員（うち 2 名は輸血併用）が感染したことを報告し、現在行われている 60℃96 時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨を指摘。
1990 (H2)	大久保進（関西医科大学）ら『血友病患者ならびに人血漿分画製剤における C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体の検討』日本輸血学会雑誌 36 巻 4 号	関西医科大学付属病院の第 1 内科で診療している血友病患者 38 例（血友病 A33 例、血友病 B5 例）の血漿又は血清を対象として抗 HCV 抗体検査をしたところ、抗 HCV 抗体陽性率は、血友病 A 患者では 33 例中 28 例（84.8%）、血友病 B では 5 例中 5 例（100%）だったことを記載し、輸血よりも、多人数分の血漿を原料とする濃縮凝固因子製剤が HCV の感染源として考えられると述べる
1993 (H5)	泉信一（旭川医科大学）ら『C 型慢性肝炎経過中に急性肝不全症状を呈した Acute on chronic の一例』日本消化器病学会 90 巻臨時増刊号	フィブリノゲン製剤の単独投与により、その 1 か月後から肝機能障害異常が出現し、以後、C 型慢性活動性肝炎と診断されたことを報告。
2003 (H15)	長谷川泉（名古屋市立大学）ら『血液 Fibrinogen 製剤による HCV 感染の検討』肝臓 44 suppl (2) p169, A430	1986~1987 年に製造されたフィブリノゲン製剤中に HCV の混入が確認され、過熱製剤中にも HCV が確認されたこと、それらのフィブリノゲン製剤中に HCV 1a, 1b, 2b のそれぞれ複数の clone が確認されたこと、特定のフィブリノゲン製剤を投与された 4 人の HCV 遺伝子解析を行ったところ、3 人がフィブリノゲン製剤中の HCV clone の遺伝子配列(1a)と高い相同性が認められ、フィブリノゲン製剤による HCV 感染が強く示唆されたことおよび生体内で HCV 1a clone のみが持続感染していた機序は genotype-specific RTD-PCR からウイルス量の違いによることが示唆されたことなどを記載。