

年	出所	内容
1974 (S49)	Barker LF, Hoofnagle JH. Transmission of viral hepatitis, type B, by plasma derivatives. <i>Dev Biol Stand</i> 1974; 27:178-188	フィブリノゲン製剤による肝炎感染について、1948 (S23)年に Janeway が、1ロットあたり 2000 例までのドナーからの血液から成る血漿プールから調整したフィブリノゲンを投与した 43 例のレシピエントに於いて、肝炎が 10%に発現したことを報告したこと、1957 (S32)年に Skinner は、フィブリノゲン製剤を投与した 17 例中 6 例に肝炎が発生したと発表したこと、1965 (S40)年に Phillips は 78 例中 11 例、1966 (S41)年に Anderson らは 394 例中 34 例、Mainwaring らは 9 例中 5 例、1969 (S44)年に Boeve らは 32 例中 10 例の発生を報告していることを記載。また、第IX因子複合体濃縮製剤について、これらの投与を受けたレシピエントにB型肝炎ウイルスを感染するという記載があることを記載。 これらの報告を受けて、フィブリノゲン、抗血友病因子及び第IX因子複合体を肝炎伝播の危険性の高い製剤に分類し、その使用を臨床に決定する際には肝炎リスクを考慮に入れなくてはならないと警告
1976 (S51)	Hoofnagle JH.(USA) et al. The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products. <i>The Journal of Laboratory and Clinical Medicine</i> 1976; 88(1); 102-113	HBsAg が陽性であるか陰性であるかにかかわらず、”高リスク“の血漿製剤(フィブリノゲン、抗血友病因子、第IV因子濃縮製剤)は、なお肝炎を発生させ得るものと見なされるべきであること、HBsAg 陽性反応が稀にしかみられないフィブリノゲンに、感染症を示すことが繰り返し証明されていることから、フィブリノゲンの HBsAg の状態(陰性であるか、陽性であるか)は、その感染力を十分に反映しているとはいえないこと、第IX因子濃縮製剤は、驚くほど高い割合の患者で感染性を示すことが明らかにされていることなどを記載。
1982 (S57)	Gerety RJ(USA), Aronson DL. Plasma derivatives and viral hepatitis. <i>Transfusion</i> 1982; 22(5); 347-351	ウイルス性肝炎は、血漿由来製剤の静脈内持続注入後に現われる最も重要な副作用のひとつであること、高リスク製剤であるフィブリノゲン、抗血友病因子(第VIII因子濃縮製剤、AHF)及び第IX因子製剤(II、VII、IX、X複合体)について、心臓手術を受けこれらの製品の投与を受けた 8 例の患者全てに Non-A、non-B 型肝炎が現れたのに対し、145 例の対照ではこれが現れたのは 4 例であったことなどを記載。
1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky. Coagulation defects in pregnancy. In: SA Turnbull, G Chamberlain, editors. <i>Obstetrics</i> . Churchill Livingstone; 1989.	プールした血液から調整した濃縮フィブリノゲンは、肝炎及び AIDS 感染のリスクがより高いほか、血管内凝固を悪化させるとの見解もあると記載。

## ウ) 海外の規制当局の動向確認

本節では、特にフィブリノゲン製剤の承認取り消しを行った米国 FDA (Food and Drug Administration、以下 FDA) の動向確認を中心に事実整理をしていく。

FDAは、人フィブリノゲンの肝炎伝搬の危険性が高いことや、単一単位血漿由来のクリオプレシテートを代替品として使用し得ることから、1977 (S52) 年 12 月 7 日にフィブリノゲン製剤の承認を取り消している。この事実は 1978 (S53) 年 1 月 6 日付 Federal Register で告示されている<sup>65</sup>。

ミドリ十字社は、この 1978 (S53) 年 1 月 6 日付 Federal Register を添付した資料を、1978 (S53) 年 1 月 30 日付で社内回覧している。参考までに、以下に当該 Federal Register の本文と、社内回覧資料を貼付する。

同社内回覧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、

<sup>65</sup> H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.1