

資料3

2008年11月11日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

検証4：薬害肝炎の発生・拡大に関する医薬品供給事業者の動き

アウトプット・イメージ

～ 目 次 ～

(1)	検証項目の全体像と本日の検討内容.....	3
(2)	検証項目	5
1)	当該医薬品の開発・製造段階における問題点について.....	5
i)	フィブリノゲン製剤の開発の経過	6
ii)	用いた原材料（ヒト血漿）の変遷とその添付文書への記載.....	7
iii)	用いたウイルス不活化処理の変遷と処理方法ごとの経年製造本数	10
iv)	製造工程の変遷.....	20
v)	原材料及びウイルス不活化処理の妥当性に関する考察.....	27
2)	医療機関及び医療従事者への添付文書による情報提供について.....	29
i)	当該医薬品に関する添付文書の改訂実態.....	30
ii)	添付文書に関する考察.....	48
(3)	検証 4 のまとめ	49

(1) 検証項目の全体像と本日の検討内容

当該医薬品による薬害肝炎の発症とウイルス感染患者拡大、ウイルス感染に関する監督官庁への報告、とりわけ患者情報の医療機関並びに患者本人への情報提供に関しては製薬企業が第一義的に責任を負うべきものである。そこで、特に製薬企業に焦点を合わせて、その実態とともに薬害肝炎が発生・拡大した原因について検証する。

検証の視点は、以下の3つの項目に大別して行う。

- 1) 当該医薬品の開発・製造段階における問題点
- 2) 当該医薬品の市販段階における企業の動向と問題点
- 3) 肝炎感染発生に対する企業の対応と問題点

上記視点に基づいて、検証項目を次ページのように整理した。各項目についてその妥当性責任等を検証する必要がある。

11月11日の検討会では、下記の問題点について議論の論点と資料を提示する。

1) 当該医薬品の開発・製造段階における問題点

- i) フィブリノゲン製剤の開発の経過
- ii) 用いた原材料（ヒト血漿）の変遷とその添付文書への記載
- iii) 用いたウイルス不活化処理の変遷と処理方法ごとの経年製造本数
- iv) 製造工程の変遷

2) 当該医薬品の市販段階における企業の動向と問題点

- iii) 市販後の危険性情報の提供
 - ① 医療機関及び医療従事者への添付文書による情報提供

*図表 4-1 における点線枠囲み部が該当する

図表 4-1 検証4における検証項目の全体像

1) 当該医薬品の開発・製造段階における問題点	
i) フィブリノゲン製剤の開発の経過	<input type="checkbox"/> (開発経過を整理・把握する)
ii) 用いた原材料(ヒト血漿)の変遷とその添付文書への記載	<input type="checkbox"/> どのような原材料を用いて当該医薬品を製造していたか <input type="checkbox"/> 製造工程変更時等において、原材料の危険性をどのように認識し、どう対応(改善)していたか <input type="checkbox"/> 原材料の危険性に関する認識を構築するための情報収集体制はどのようなものだったか <input type="checkbox"/> 原材料の変遷を添付文書にどう記載していったか
iii) 用いたウイルス不活化処理の変遷と処理方法ごとの経年製造本数	<input type="checkbox"/> どのようなウイルス不活化処理を用いて当該医薬品を製造していたか <input type="checkbox"/> ウイルス不活化処理は外国と比較してどのような違いがあったか <input type="checkbox"/> 製造工程変更時等において、ウイルス不活化効果をどのように認識し、どう対応していたか <input type="checkbox"/> 不活化効果の認識を構築するための情報収集体制はどのようなものだったか <input type="checkbox"/> 処理方法ごとの経年製造本数の実態はどうだったのか
iv) 製造工程の変遷	<input type="checkbox"/> (当該医薬品の製造工程の変遷を整理・把握する)
2) 当該医薬品の市販段階における企業の動向と問題点	
i) 当該医薬品の医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わり	<input type="checkbox"/> 製薬企業の営業担当者は医療関係者に対してどのような販売を行っていたか
ii) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取り扱い	① 国内における感染情報の収集と対応 <input type="checkbox"/> 市販後調査においてどのような手法を用いていたか <input type="checkbox"/> 収集した情報を十分に処理・管理できる体制だったか ② 海外における危険性情報の収集と処理 <input type="checkbox"/> 特に米国FDAの動向をどのように認識し、そしてどう対応したか <input type="checkbox"/> 海外の情報を収集・処理・対応できるような体制を組んでいたか
iii) 市販後の危険性情報の提供	① 医療機関及び医療従事者への添付文書による情報提供 <input type="checkbox"/> 添付文書の改訂はどのような変遷をたどったのか <input type="checkbox"/> 使用法や危険性情報を医療現場へ適切に指示・警告できていたか ② 医薬情報担当者(プロパー)による医師・薬剤師等に対する情報提供 <input type="checkbox"/> 医薬情報担当者(プロパー)は、当該医薬品に関して医療現場にどのような情報を提供していたか <input type="checkbox"/> 医薬情報担当者(プロパー)の人数はどれくらいか、どのような体制を組んでいたか <input type="checkbox"/> 正しい使用法や危険性情報を適切に提供できていたのか ③ 規制当局への報告 <input type="checkbox"/> 規制当局への報告は妥当なものだったか
3) 肝炎感染発生に対する企業の対応と問題点	
i) 被害実態の把握方法と経年的発症患者数の把握	<input type="checkbox"/> 感染患者数の推定・評価は妥当だったか
ii) 国への報告ならびに社内意思決定の実態	<input type="checkbox"/> 知りえた感染実態等の情報を適切に国へ報告したか <input type="checkbox"/> 国への報告に際しての意志決定プロセスならびにその決定内容はどのようなものだったか
iii) 医療機関への情報提供	<input type="checkbox"/> 医療機関への緊急安全性情報や告知情報等の提供は適切なものだったか
iv) 患者に対する情報提供	<input type="checkbox"/> 肝炎感染発生の実態を患者へ適切に提供していたか、その妥当性は
v) 対象医薬品の回収作業	<input type="checkbox"/> 回収作業の実績はどのようなものだったか <input type="checkbox"/> 回収作業に不備はなかったか
上記1)～3)の検証結果を踏まえた検証4の結論	

(2) 検証項目

1) 当該医薬品の開発・製造段階における問題点について

本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤では、売血の「血漿を 500L 乃至 1,000L のプールに混入して」、その原料から分画される。当時は一回 200mL を採血していたので 1 ロットは 2,500 人から 5,000 人分をプールして分画していたことになる。したがって、殆ど全てのロットに肝炎ウイルス（B 型または C 型ウイルス）は混入していたと推定される。第IX因子製剤でもプールした売血由来の血漿を原料にしていたので同様な状況が推測される。従って、ドナースクリーニングやウイルス不活化処理によって肝炎感染リスクを回避する手法がとられている。しかし、このような原材料の危険性もしくはウイルス不活化処理に関する医薬品供給事業者の認識が甘く、結果として十分な安全性対策がとられなかった結果、薬害被害が拡大したのではないかという観点から、当該医薬品における肝炎発生の危険性及びウイルス不活化効果に関する認識が、重要な争点となる。

本節では、フィブリノゲン製剤ならびに第IX因子製剤において、まず用いられた原材料の変遷の経時的な事実関係を整理する。次いで、変遷の各時点における、原材料の危険性に関する医薬品供給事業者の認識を既存資料等から確認し、整理する。同様の工程をウイルス不活化処理についても行い、ウイルス不活化処理の変遷と、その効果に関する事業者の認識の実態を整理する。

これらのデータから当該医薬品供給事業者が、十分な情報、危険性の認識に基づいて適切な開発・製造（・輸入）を行っていたかを検証すると共に、再発防止のために現在の対策が十分かどうか検討する。

i) **フィブリノゲン製剤の開発の経過**

当該医薬品の対象となるフィブリノゲン製剤について、その開発の経過を整理する。

なお、原材料の変更やウイルス不活化処理による細かい変遷については、ii) およびiii) で触れるため、ここでは名称変更等の主な変遷のみの記載にとどめている。

図表 4-2 ミドリ十字によるフィブリノゲン製剤の開発に係る主な変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	日本ブラッドバンクの「フィブリノーゲン—BBank」製造承認取得
1964(S39)年 10月24日	ミドリ十字社は、社名変更に伴い、「フィブリノーゲン—ミドリ」に販売名変更
1976(S51)年 4月	ミドリ十字社は、生物学的製剤基準名の変更に伴い、販売名を「フィブリノゲン—ミドリ」(非加熱製剤)に変更(→再評価対象から除外される原因となる)
1987(S62)年 4月20日	非加熱フィブリノゲン製剤「フィブリノゲン—ミドリ」の回収開始の同日、「フィブリノゲン HT—ミドリ」(以下「加熱フィブリノゲン製剤」という)の承認申請
1998(H10)年 4月1日	ミドリ十字社は吉富製薬株式会社と合併して吉富製薬株式会社となり、販売名を「フィブリノゲン HT—ヨシトミ」に変更
2000(H12)年 4月1日	ウェルファイド株式会社に社名変更したため、販売名を「フィブリノゲン HT—Wf」に変更

ii) 用いた原材料（ヒト血漿）の変遷とその添付文書への記載

当該医薬品の製造段階で用いられた原材料について、各医薬品ごとにその変遷を整理する。なお、添付文書への記載については、後述する『医療機関及び医療従事者への添付文書による情報提供』内で確認を行う。

① フィブリノゲン製剤の原材料

時期	概要
1973(S48)年 6月	韓国の緑十字社から原料血漿を輸入開始（1974年（昭和49）年9月まで）
1974(S49)年 9月	カナダのコンティネンタル・ファーマ社から原料血漿を輸入開始
1977(S52)年 9月	大韓民国の緑十字社により製造された乾燥人フィブリノゲン・バルク末の、原画分としての使用が承認される
1978(S53)年 11月	米国のアルファ社から原料血漿を輸入開始
1980(S55)年	大韓民国の緑十字社で製造された原画分の使用停止。 米国アルファ社からの輸入血漿のみから13ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により3ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1981(S56)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により9ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1982(S57)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから4ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により9ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1983(S58)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから4ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により14ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1984(S59)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により14ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1985(S60)年 月	米国アルファ社からの輸入血漿のみから8ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1986(S61)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから7ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により12ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1987(S62)年 月	米国アルファ社からの輸入血漿のみから5ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により1ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1993年(H5)年 12月27日	献血由来のフィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）発売。製造方法はフィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）と同じであるが、原料血漿を日本赤十字社から供給された国内献血由来血漿に切り替え。 同時に、医療機関に対してフィブリノゲン HT-ミドリの在庫の有無を確認し、在庫があれば返品または交換を申し入れ（返品数に関する記録なし。）。
1994(H6)年 8月12日	フィブリノゲン HT-ミドリ（加熱+SD処理）製造承認取得。 60℃72時間の乾燥加熱処理に加え、SD処理を実施したもの。 原料血漿は、当初ロットより国内献血由来。

図表 4-4 国内献血に切り替わった直後のロットの製造記録

代 表 製 造 記 録 簿 (化 験 製 場)

資料5-3
M-01

(標準品No. 生-105)

品 名	フィリゲン-HT(赤血)	題給製造本数 (a)	1,671 本	製剤別製造責任者	
規 格	1g	製造本数 (b)	1,667 本	製造管理責任者	
製造番号	TRF001HT	包装本数 (c)	1,627 本		
製造年月日	1993年 9月 30日	製造本数に対する包装本数 (c)/(b) × 100	97.6 %		

年 月 日	工 程 名 称	仕 掛 数	不良品・不合格品	出 米 高 数	工 程 責 任 者
1993.9.30	製 製			1,671 本	
1993.9.29	分注準備				
1993.9.30	分注・凍結	617 本 分注量 35.8 ml/本	工程除外数 1,700 ml 工程除外本数 4 本	(b) 1,667 本	
1993.9.30	分注確認			1,667 本	
1993.10.1	乾燥：霜凍 (真空度検査)	1,667 本	1 本	1,666 本	
1993.10.4	検体採取	1,666 本	1 本	1,665 本	
1993.10.4	加熱処理 (F316F12)	1,665 本	TC 1 本	1,664 本	
1993.10.8	全数検査	1,664 本	4 本	1,660 本	
1993.10.11	検体採取 規格 (638HL)(50ml)	1,660 本	検取り 20 本	1,640 本	
1993.10.28	国家検定受け	1,640 本	検取り 10 本	1,627 本	
1993.12.16	国家検定合格			1,627 本	
1993.12.22	全数検査 (真空度検査)	1,627 本	0 本	1,627 本	
1993.12.23	包 装	1,627 本	0 本	(c) 1,627 本	
1993.12.24	包装確認			1,627 本	
1993.12.24	参 考 品	1,627 本	検取り 2 本	1,625 本	
1993.12.27	出 荷			1,625 本	

特記事項:

なし

引き続き、特にドナースクリーニングの方法の変遷について、フィブリノゲン製剤の主たる原材料供給先である旧ミドリ十字、米国アルファ社および日本赤十字社におけるドナーのスクリーニング方法に関する変遷を示す。

ア) HCVについて

時期	概要
1985(S60)年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63)年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTによる排除基準を正常上限値に改訂
1989(H1)年 12月	日本において抗HCV抗体検査試薬許可 日本赤十字社にて抗HCV抗体ドナースクリーニング開始
1990(H2)年 3月	日本において抗HCV抗体検査試薬発売 旧ミドリ十字にて抗HCV抗体ドナースクリーニングの予備検査実施
1990(H2)年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1992(H4)年 1月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における抗HCV抗体検査開始
1992(H4)年 2月	アルファ社にて抗HCV抗体ドナースクリーニング開始
1992(H4)年 4月	米国でFDAが分画用原料血漿への抗HCV抗体ドナースクリーニング実施を勧告
1992(H4)年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売
1998(H10)年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿についてHCVに関するミニプールNAT開始

イ) HBVについて

時期	概要
1971(S46)年 12月	旧ミドリ十字にてHBs抗原ドナースクリーニングの予備検査開始
1972(S47)年 7月	旧ミドリ十字にて電気泳動法によるHBs抗原ドナースクリーニング開始
1977(S52)年 6月	旧ミドリ十字におけるHBs抗原ドナースクリーニング法をRPHA法に変更
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿におけるHBs抗原検査開始(検査法不明)
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。この時点でアルファ社はHBs抗原ドナースクリーニングをRIA法にて実施していた。
1985(S60)年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63)年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTによる排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2)年 7月	(旧ミドリ十字採漿センター閉鎖)
1993(H5)年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売
1998(H10)年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿についてHBVに関するミニプールNAT開始

ウ) HAVについて

時期	概要
1985(S60)年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63)年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTの排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2)年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1993(H5)年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売

エ) HIVについて

時期	概要
1982(S57) 年 12 月	アルファ社にてドナーに対して HIV に関する検診を開始
1985(S60) 年 3 月	FDA が抗 HIV 抗体試薬を許可
1985(S60) 年 5 月	アルファ社にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニング開始
1985(S60) 年 9 月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングの予備検査
1986(S61) 年 2 月	日本にて抗 HIV 抗体試薬輸入承認
1986(S61) 年 4 月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始(ただし 3 ヶ月ごと)
1986(S61) 年 10 月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始(採漿ごと)
1987(S62) 年 9 月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における抗 HIV 抗体検査開始
1987(H2) 年 7 月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1998(H10) 年 5 月	旧吉富製薬にて原料血漿について HIV-1 に関するミニプール NAT 開始

② ウイルス不活化処理の変更時点における企業の認識

ウイルス不活化処理の変遷の整理につづいて、各変更点において、企業がどのような経緯・認識で処理方法を変えたかを整理する¹⁾。

ア) 紫外線照射処理

導入経緯

紫外線照射導入の検討を開始する根拠となった情報や、検討の経緯に関する資料は残っていない。しかし、導入の検討を開始する根拠となった情報については、関連資料等から、次の 2 点であった可能性がある。

- MINIMUM REQUIREMENTS : Dried Fibrinogen (Human) (2nd revision, NIH, October 1, 1954)
 - ・ 製法欄に「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトン又は人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」と記載されている。
- 米国カッター社製のフィブリノゲン製剤の製法に関する情報
 - ・ 聞き取り調査において、フィブリノゲン-BBank が製造承認された 1964 年(昭和 39 年) 当時にフィブリノゲン研究・製造に関与していた者から、当時の米国カッター社のフィブリノゲン製剤には紫外線照が施されていたことを承知していた旨の発言が得られている。

なお、検討の経緯及び指標としたウイルス等の種類に関しては、関連資料がなく、アンケート調査や聞き取り調査においても情報が得られなかったため不明となっている。

¹⁾ 『平成 14 年 4 月 22 日付報告命令に対する三菱ウェルファーマ株式会社からの報告書について』(p.18～p.30)

設定根拠

処理条件（波長 2537Å の紫外線を 1 ジュール/ml 照射）の設定根拠に関する資料は残されていない。また、アンケート調査聞き取り調査においても情報が得られず、不明となっている。

実施状況

製造記録が残されている 1980 年（昭和 55 年）以降、1987 年（昭和 62 年）4 月に非加熱製剤の製造を中止するまで、フィブリノゲン製剤には紫外線照射処理が施されている。また、製造記録が残っていない 1979 年（昭和 54 年）以前のフィブリノゲンの製造工程においても、当該医薬品事業者の調査結果から、紫外線照射処理が実施されていたものと判断することができる。

イ) β プロピオラクトン処理

導入経緯

β プロピオラクトン処理の導入検討は、1965 年（昭和 40 年）5 月 19 日付の技術研究指令第 207 号によって開始されたと推定される。この技術研究指令では、β プロピオラクトン処理導入検討の目的について、「注射用フィブリノゲンは世界的に、血清肝炎伝染源であるとの疑念をもたれている現状に鑑みて、現行の紫外線照射のほかにベータ・プロピオ・ラクトンの添加を試みたい」と述べられている。

また、同年 11 月 11 日付の調査記録（旧ミドリ十字の研究業績集）である「注射用フィブリノゲンの B.P.L 処理法の検討」には、「B.P.L が Virus の不活化に極めて効果的であるといわれてから LoGrippe には 1954 年以来数回に亘る報告があり、我国でも市田、鈴木等の報告（1963）があります。」と、β プロピオラクトン処理の導入検討を開始する根拠となった情報について示唆している。

これらの報告では、「BPL 処理した血漿を輸血した場合、肝炎の発生が少ない」「BPL と紫外線照射を併用した血漿を 430 人に注射したが、全て肝炎の発生をみなかった」といったことが述べられており、β プロピオラクトン処理の導入検討を開始する根拠となったものと判断できる。

なお、実際に 1965 年（昭和 40 年）11 月改訂の添付文書には、製造工程において β プロピオラクトン処理を施していることが明記されている。

設定根拠

不活化の指標では、ウイルスではなく、細菌である *Aerobacter aerogenes* を用いている。この細菌を指標とした根拠について、上述した研究調査録では「現在のところ肝炎 Virus の生死を確かめる方法がないので、B.P.L の殺菌効果を検べる対照菌として *Aero. Aerogenes* を用いました。*Aero. Aerogenes* は米国 NIH の紫外線照射基準において対照

菌として定められている菌株で、…（攻略）…」と述べられている。

βプロピオラクトンが入手不能となった理由

1985年（昭和60年）にβプロピオラクトンが入手不能となった理由について、当該医薬品事業者がアンケート調査等から推測した結果は以下のようなものである。

- 本品（βプロピオラクトン）には発がん性があるということで、供給メーカーが製造販売を中止したいと連絡してきた、あるいは製造販売を中止した。
- 旧ミドリ十字にβプロピオラクトンを供給していた国内の会社において、旧ミドリ十字向けに包装を小分けする作業を、本品の発がん性を理由に会社内の工場が拒否した。旧ミドリ十字も発がん性を考慮して使用を止めた。

なお、βプロピオラクトンは、水溶液中で速やかに分解されて最終製剤には残留しないため、現在でも日米欧の一部メーカーの血液製剤やワクチン製造に使用されている。

βプロピオラクトン処理に代えて抗HBsグロブリン添加処理を実施した理由

フィブリノゲン製剤に抗HBsグロブリンを添加した理由あるいは根拠を示す直接的な資料は見当たらない。しかしながら、「血液製剤中の候HBs抗体価とB型肝炎ウイルスの不活化」（1984年（昭和59年）1月7日）という調査研究録を参考にすると、1985年（昭和60年）にβプロピオラクトンが入手できなくなった際に、その代替手段として検討されたことが推察できる。（上記調査研究録の要旨を以下の枠内に記す）

調査研究録の要旨

血漿分画に用いる原料血漿はRPHAあるいはRIA法によるHBs抗原スクリーニングを受けているが、測定法の検出限度の問題から、調整された製剤は、肝炎感染の危険性が皆無であるとはいえない。当社の血漿分画製剤にはパストリゼーションあるいは、βプロピオラクトン処理と紫外線照射の併用処理が行われているが、コンコエイト、クリスマシンといった不安定な製剤に関しては不活化処理はとられていない。

先般、オランダ赤十字のBrummelhuisらが、HBs陽性けっしょうから製造した血漿分画製剤に、抗HBsグロブリンを終濃度で0.4IU/mlとなるように添加したところ、チンパンジーにおけるB型肝炎感染を抑制したとの報告を行った。この方法は不安定な第VIII、第IX因子製剤に対して、魅力的な方法と考えられたため、当社製剤の現状を知るために、各種製剤の抗HBs抗体価の測定を行った。

その結果、コンコエイトで0.45～1.80IU/ml、静注用免疫グロブリン製剤で0.113～0.23IU/ml、フィブリノゲン及びトロンビンで0.028IU/mlであり、クリスマシンからは検出されなかった。クリスマシンに抗HBsグロブリンを添加する方法は、本剤のリスクを減らす上で良好な方法と考えられた。

これに加え、製薬企業内で実施されたアンケート調査では、「抗 HBs グロブリン添加を行った根拠を知っていた」と回答した 6 名が、いずれも B 型肝炎対策を目的としていると回答している。

βプロピオラクトン処理および抗 HBs グロブリン添加処理に関する当時の認識

βプロピオラクトン処理と紫外線照射との併用効果について、当時のミドリ十字は「ウイルス不活化はパーフェクトと迄は行かないが、かなり有効であると云われている。」²と認識していた模様である。

一方、抗 HBs グロブリン添加による B 型肝炎ウイルス防止効果については、Brummelhuis らの報告に基づき、βプロピオラクトン処理に匹敵する B 型肝炎防止効果を期待していたと想定されている³。

実施状況

βプロピオラクトン処理が開始された時期は不明であるが、旧ミドリ十字では、1964 年（昭和 39 年）～1965 年（昭和 40 年）に開始されたものと推測されている。その後、1985 年（昭和 60 年）8 月まで、本処理が行われていた。

また抗 HBs グロブリン添加は、1985 年（昭和 60 年）8 月に開始され、1987 年（昭和 62 年）2 月まで行われた。

ウ) 乾燥加熱処理

導入経緯

紫外線照射等に比べて、特に HIV に対してより確実な不活化処理をおこなうことを目的として、Rouzioux⁴、Dietz⁵ら、Rosenberg⁶らの報告を根拠として乾燥加熱処理の検討を開始している。以下に検討の経緯を示す。

時期	検討内容
1985 年（S60）年 2 月～1986（S61）年 11 月	各種モニターウイルスを用いて加熱処理条件の設定について検討
1985（S60）年 4 月	技術研究計画を発行し、正式に開発を開始
1986（S61）年 11 月	本加熱処理条件における AIDS ウィルス不活化実験を実施

² 『平成 14 年 4 月 22 日付報告命令に対する三菱ウェルファーマ株式会社からの報告書について』資料 2-(6)-7

³ 『平成 14 年 4 月 22 日付報告命令に対する三菱ウェルファーマ株式会社からの報告書について』(p.24)

⁴ Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272,1985

⁵ Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

⁶ Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

1986 (S61) 年 3 月～1987 (S62) 年 3 月	物理的・化学的性状分析
1986 (S61) 年 5 月～1987 (S62) 年 3 月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1986 (S61) 年 6 月～1987 (S62) 年 2 月	加速試験を実施
1987 (S62) 年 1 月～1987 (S62) 年 3 月	苛酷試験を実施
1986 (S61) 年 6 月～1987 (S62) 年 2 月	急性毒性試験の実施
1986 (S61) 年 9 月～1987 (S62) 年 4 月	亜急性毒性試験を実施
1986 (S61) 年 7 月～1986 (S61) 年 10 月	一般薬理試験を実施
1986 (S61) 年 12 月～	外科・救急領域にえ臨床試験開始
1987 (S62) 年 1 月～	産婦人科領域にて臨床試験開始
1987 (S62) 年 2 月～1987 (S62) 年 3 月	薬理作用に関する試験を開始

なお、指標としたウィルスは以下の 6 つである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Chikungunya virus (CHV)
- ・ Sindbis virus (SV)
- ・ Mumps virus (MV)
- ・ Herpes simplex virus (HSV)
- ・ Vaccinia virus (Va)

処理条件

人フィブリノゲンのウィルス不活化のための乾燥加熱処理法が検討され、処理条件が次のように設定された。

- ・ 安定剤 : フィブリノゲン 2% に対しシュークロース 3.2% 添加
- ・ 加熱湿度 : 60℃
- ・ 加熱時間 : 96 時間以上

実施状況

加熱処理による製剤は、1987 年（昭和 62 年）3 月に最初のロットが製造され、1994 年（平成 6 年）6 月に最終のロットが製造されている。

エ) SD 処理

導入経緯

ニューヨーク血液センターが開発した、SD 処理が施された血液製剤では B 型及び C 型肝炎の発症が報告されていないとの情報を得て、SD 処理の導入を検討開始している。なお、指標としたウィルスは以下のとおりである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)

- Sindbis virus (SV)
- Echo virus
- Human Immunodeficiency Virus (HIV)

条件設定

人フィブリノゲンのウィルス不活化のために SD 処理法を検討し、処理条件を次のように設定している。(■字はマスキングが施されていた箇所)

Solvent : ■%リン酸トリ-n-ブチル (TNBP)

Detergent : ■%ポリソルベート 80 (Tween80)

処理時間 : 6 時間

処理温度 : 30℃

実施状況

SD 処理による製剤は、1994 年 (平成 6 年) 9 月に最初のロットが製造されている。

③ 処理方法ごとの経年製造本数

ウイルス不活化処理方法ごとの経年製造本数について、事実経過を以下に整理する。

図表 4-5 フィブリノゲン製剤の生産本数(*1)と納入医療機関数(*2)

製剤 暦年	フィブリノゲン製剤 (非加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱・献血)		フィブリノゲン製剤 (加熱+SD)	
	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数
1980年 (昭和55年)	49,255(*3)	2,775						
1981年 (昭和56年)	64,773	2,682						
1982年 (昭和57年)	57,271	2,684						
1983年 (昭和58年)	79,118	2,721						
1984年 (昭和59年)	90,299	2,718						
1985年 (昭和60年)	63,166	2,577						
1986年 (昭和61年)	84,464	2,579						
1987年 (昭和62年)	26,329	955	54,646	2,167				
1988年 (昭和63年)		7	13,627	1,209				
1989年 (平成元年)		2	4,554	295				
1990年 (平成2年)			0	228				
1991年 (平成3年)			2,066	154				
1992年 (平成4年)			1,033	143				
1993年 (平成5年)			2,226	67	1,625	2		
1994年 (平成6年)				1	824	77	1,135	5
1995年 (平成7年)				2		8	1,390	61
1996年 (平成8年)							2,820	52
1997年 (平成9年)							681	56
1998年 (平成10年)							1,554	61
1999年 (平成11年)							2,350	53
2000年 (平成12年)							2,474	74
計	514,675	6,194	78,152	2,347	2,449	79	12,404	172

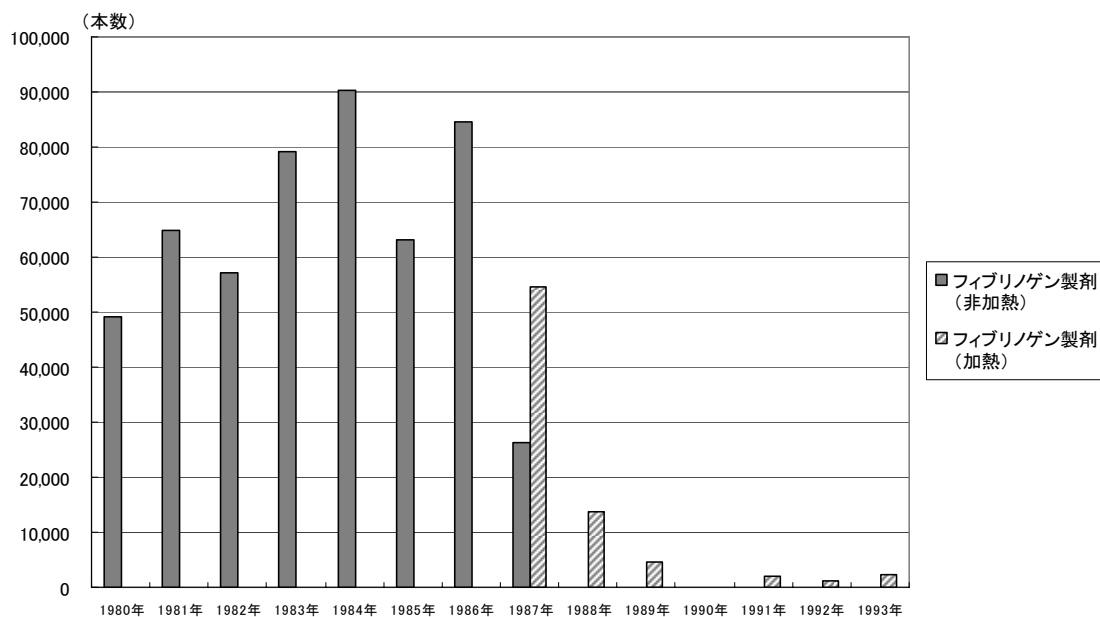
(*1) 製造記録より集計

(*2) 代理店からの電算データに基づく。昭和55年以降の全納入医療機関数は、6523軒

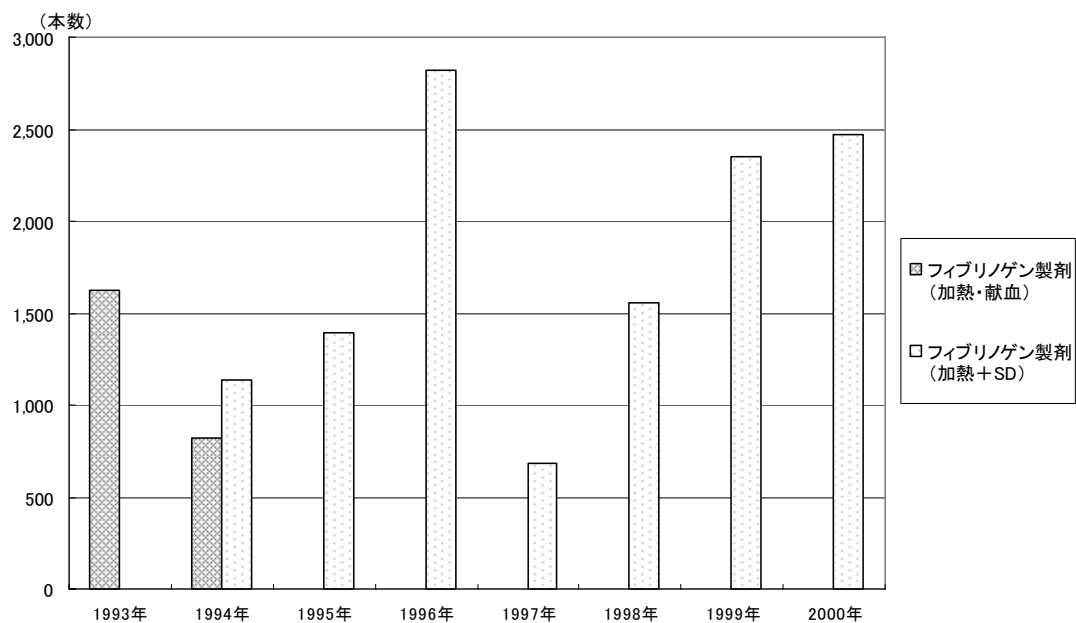
(*3) 5月出荷分から

出典) H13.3.26 ウ社報告書

図表 4-6 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1980年～1993年9月）



図表 4-7 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1993年10月～2000年）



出所) H13.3.26 ウ社報告書

iv) 製造工程の変遷

製造工程の変遷について、以下に事実経過を整理する。

① 「フィブリノーゲン-BBank」 [1964 (昭和 39) 年 6 月]

日本ブラッド・バンク (後のミドリ十字) は、1962 (昭和 37) 年 10 月 17 日、「フィブリノーゲン-BBank」を「効能又は効果」を「低フィブリノーゲン血症の治療」として製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

名称	フィブリノーゲン-BBank
成分及び分量又は本質	人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの(フィブリノーゲン) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌ろ過した後小分けし、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である 1 瓶中凝固性蛋白 1g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の血色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。 採血後 3 週間以内に延伸分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯ぶねに浸して溶融し、溶融した血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入して冷蔵庫より取り出し後 8 時間以内に下記の分画に附する。(以下略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶融し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラムないし 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> ・人血漿フィブリノーゲン基準案 ・米国 NIH 基準 <p>MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(同上和訳) 乾燥人フィブリノーゲン基準. 訳 <p>その他、Fibrinogen 臨床例総括表、および臨床試験資料として以下 6 文献を提出。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症 (百瀬和夫ら) ② Figrinogen の使用経験 (品川信良ら) ③ Fibrinogen 使用経験 (岩谷宏ら) ④ フィブリノーゲンの使用経験 (村上文夫) ⑤ フィブリノーゲン-BBank の使用経験 (徳沢邦輔) ⑥ 先天性無フィブリノーゲン血症の一例 (土屋与之ら)

② 「フィブリノーゲン-ミドリ」 [1964 (昭和 39) 年 10 月]

ミドリ十字は、1964 (昭和 39) 年 9 月 29 日、「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

名称	(一般的名称) 人血漿フィブリノーゲン (販売名) フィブリノーゲン-ミドリ
成分及び分量又は本質	人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの(フィブリノーゲン) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌濾過した後小分し、容器に入ったまま真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中凝固性蛋白 1g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の血色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。採血後 3 週間以内に遠心分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯ぶねに浸して溶融し、溶融した血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入して冷蔵庫より取り出し後 8 時間以内に下記の分画に附する。(以下略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラム乃至 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療
備考	本品は昭和 39 年 6 月 9 日 (39E) 第 69 号で製造承認された「フィブリノーゲン-BBank」の名称のみを「フィブリノーゲン-ミドリ」に変えるもので、その他事項はすべて「フィブリノーゲン-BBank」と全く同一のものであります。

③ 「PPSB-ニチャク」の製造承認時 [1972 (昭和 47) 年 4 月]

日本製薬は、1971 (昭和 46) 年 8 月 6 日、「PPSB-ニチャク」の製造承認を申請した。申請時の医薬品輸入承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである⁷。

名称	(一般的名称) (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	ヒトの血漿を燐酸 3 カルシウムで吸着し、その溶出液を帝王エタノール分画法 (Oohn 分画法) により処理し得られる分画を溶解しヘパリンを加えた後除菌を施し 10ml 宛分注し、冷凍乾燥後真空封栓した製剤である。 この製剤は血液凝固因子として第IX (PTO) 因子をはじめ第II 因子及び第VII、第X 因子複合体の凝血性グロブリンを含む蛋白である。この製剤は総蛋白量 280±100mg を含む。 この製剤 1 びんの第IX 因子の力価は添付溶解液で溶解したとき 130 単位以上である。但し力価測定は別紙(3)による。 本品は溶解用液として注射用蒸留水 (日本薬局方) 10ml を添付する。
製造方法	1. 原材料 生物学的製剤基準 (液状人血漿) 2.1 を準用する。供血者としては生物学的製剤基準血液製剤総則 1 に準じるほか血清トランスアミナーゼ値によるスクリーニングテスト (Wetzel 法 1963 年) により 40 単位以下でオーストラリア抗原陰性の者を適格者とする。 2. 原血漿 生物学的製剤基準 (人血清アルブミン) 2.2.1 を準用する。 3. 血漿の処理 原血漿を数で示した方法で処理し、諸利益 1ml 当り 0.1mg のヘパリンを加える。 4. 上記処理液をミリポアフィルターにより除菌し、最終容器に無菌的に充填、直ちに冷凍真空乾燥し、乾燥終了後、真空施栓する。 (後略)
用法及び用量	容器の内容量を添付の注射用蒸留水で 10ml に溶解し、溶解後 1 時間以内に静脈内に注射する。用量は通常 3~8 瓶を用いるが症状により患者の該当凝血因子が必要量に達するまで反復注射する。
効能又は効果	血友病 B 患者に対して注射し、血漿中の第IX 因子を補い、血友病製出血を止血する。
備考	1) 本品の直接の容器又は直接の被包の記載事項は別紙(4)のとおり。 2) 医療用 (薬価基準) 包装単位 (1 瓶 10ml150 単位)

⁷ 東京地裁 乙 B100 p.143 PPSB 承認及び一部変更承認文書 1983 (昭和 58) 年 8 月 26 日
厚生省薬務局

東京地裁 丁 B4 血液製剤調査会資料 日本製薬株式会社 作成日不明 (昭和 46 年 8 月 6 日
乃至昭和 47 年 4 月 22 日の間)

④ 「コーナイン」の輸入承認時 [1972 (昭和 47) 年 4 月]

ミドリ十字は、1971 (昭和 46) 年 9 月 8 日、「コーナイン」の輸入承認を申請した。
申請時の医薬品輸入承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである⁸。

名称	(一般的名称) 血液凝固第IX因子複合体 (ヒト) (販売名) コーナイン (輸入先販売名) KONYNE
成分及び分量又は本質	本品は、最小の蛋白含量で血液凝固第II、第VII、第IXおよび第X因子を含有する精製人血症分画を凍結乾燥したものである。 本ピンは第IX因子について標準化されており、製剤1瓶は蛋白質1.0g以下を含み、製剤1瓶の第IX因子力価400単位※以上(平均500±100単位)であり、蛋白質1mg当りの比活性は0.6以上である。 また、製剤1瓶中には下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 等張化剤・抗凝固剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方 注射用蒸留水 20ml (アンプル入り) を添付する。 ※第IX因子 (II、VIIまたはXと同様) の1単位は標準正常新鮮血漿 1ml中に存在する活性として定義されている。力価は第IX因子として調整されている。なぜならば、他の因子 (II、VII、X) の含量は第IX因子含量とほとんどイッチすることが証明されているからである。
製造方法	製造元の製法による。 輸入先 ・ 国名 アメリカ合衆国 ・ 製造業者名 カッター・ラボラトリーズ インコーポレイティッド 4W/V\$クエン酸ナトリウム液加入血漿よりコーン法に従って分画製造する。コーン上清I約1,000lを少量のDEAEセファデックスA-50にpH6.5~7.0-3℃で吸着させる。吸着上清は再度吸着処理を行う。DEAEセファデックスは、洗浄し、次いでpH7.6~7.8の範囲で塩濃度を次第に増加させながら溶出を行う。第IX因子複合体は青色のセルロプラスミンの次に溶出される。このときのイオン強度は0.45~0.70の範囲にあり、4つの因子がII+IX→VII→X因子の順に溶出されるが、お互いに重なり合って出る。活性分画は脱塩のち凍結乾燥する。凍結乾燥物の活性を測定した後、等張の塩化ナトリウム・クエン酸ナトリウム緩衝液に溶解し、25単位/mlの濃度にする。除菌濾過後1バイアル500単位ずつ充填、凍結乾燥する。
用法及び用量	1容器の内容を添付溶剤に溶解し、溶解後速やかに静脈内になるべく緩徐に注射する。用量は通常1回1~2瓶とし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子先天性欠乏症 (血友病B)
備考	医療用 (薬価基準)、包装単位 500単位 1瓶

⁸東京地裁 乙 B81 p.27 以降 コーナイン承認申請に係る文書一式 1972 (昭和 47) 年 4 月 22 日 厚生省薬務局

⑤ 「クリスマシン」の製造承認時 [1976 (昭和 51) 年 12 月]

ミドリ十字は、1972 (昭和 47) 年以来、米国カッター社より非加熱第IX因子複合体製剤である「コーナイン」を輸入・販売していたが、1976 (昭和 51) 年 5 月 22 日、非加熱第IX因子複合体製剤を自社製造すべく、「クリスマシン」の製造承認を申請した。申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである⁹。

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) クリスマシン
成分及び分量又は本質	製剤 1 瓶中、血液凝固第IX因子を正常人血症 1ml 中含有量の 400 倍含み、また下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方注射用蒸留水 20ml を添付する。
製造方法	生物学的製剤基準 (乾燥人血液凝固第IX因子複合体) による。 なお、原材料、原血漿、分画法、最終バルクの調整液、血液凝固第IX因子濃度および分注量はつぎのとおりである。 ①原材料はつぎのいずれかを用いる。 (1) 「保存血液」 (2) 保存血液 2.1.2 (3) 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液 (液状人血漿 2.1.1 を用いて採血したヒト血液) (4) 4w/v%クエン酸ナトリウム液を用い、血球返還採血法により採取し分離したヒト血漿 ②原血漿 50 人分以上の血漿をあつめてこれを原血漿とする。 ③分画方法 原血漿を pH7.0±0.5、液温 2~4°C に調整したのち、少量の DEAE-セファデックス A-50 を加え吸着させる。吸着上清は他の分画に用いる。吸着 DEAE-セファデックスを 0.2M 塩化ナトリウム含有クエン酸塩緩衝液 (pH7.0±0.5) を用いて溶出する。第IX因子含画分を集め、透析による脱塩を行ったのち、凍結乾燥し原画分を得る。分画法を図示すると次のようである。(中略) ④最終バルクの調整液 日本薬局方 塩化ナトリウム 0.75g 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 0.50g 日本薬局方 注射用蒸留水 適量 全量 100ml ⑤最終バルクの血液凝固第IX因子濃度および分注量 最終バルク 1ml 中の血液凝固第IX因子濃度を正常人血漿の 22.5 倍になるように調整し、20ml 宛バイアル瓶に分注、凍結乾燥する。
用法及び用量	1 容器を添付溶剤に溶解し、静脈内に注射。用量は通常 1 回 1~3 瓶とし、手術など必要に応じ適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏症
備考	医療用 (薬価基準)、包装単位 1 瓶 20ml 用 本品は (株) ミドリ十字輸入品「コーナイン」(昭和 47 年 4 月 22 日 (47AM 輸) 第 66 号輸入承認) と同一のものであります。 申請の理由: 別紙のとおり

⁹東京地裁 乙 B93 p.37~47 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 1986 (昭和 61) 年 2 月 株式会社ミドリ十字

⑥ 「フィブリノゲン-ミドリ」 [1976 (昭和 51) 年 4 月]

ミドリ十字は、1976 (昭和 51) 年 3 月 3 日、「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

名称	(一般名称) 乾燥人フィブリノゲン (販売名) フィブリノゲン-ミドリ
成分及び分量又は本質	人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの(フィブリノゲン) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌濾過した後小分し、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中下記を含む。 凝固性蛋白 1g 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 588mg 安定剤 日本薬局方 ブドウ糖 1600mg 溶剤として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	生物学的製剤基準(乾燥人フィブリノゲン)による。なお、原材料、分画方法、最終バルクおよび乾燥はつぎのとおりである。 ①原材料はつぎのいずれかを用いる。 (1) 「保存血液」 (2) 保存血液 2.1.2 (3) 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液(液状人血漿 2.1.1 を用いて採血したヒト血液) ②分画方法(略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラム乃至 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノゲン血症の治療
備考	本品は昭和 39 年 10 月 24 日(39E) 第 80 号で製造承認を受けたものでありますが、販売名が、旧・生物学的製剤基準の「人血漿フィブリノーゲン」にもとづいて「フィブリノーゲン-ミドリ」となっていたものを、新・生物学的製剤基準の「乾燥ヒトフィブリノゲン」にもとづいて「フィブリノゲン-ミドリ」に変更したため、また、この際、「用法及び用量」、「効能又は効果」各欄中の「フィブリノーゲン」の字句についても「フィブリノゲン」に改めたく申請に及んだものであります。上記以外の事項は既承認と全く同一であります。尚、本件承認受理後は、速やかに既承認品目の製造承認の整理届を提出します。

⑦ 「フィブリノゲンHT-ミドリ」 [1987（昭和62）年4月]

ミドリ十字は、1987（昭和62）年4月20日、「フィブリノゲンHT-ミドリ」の製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである¹⁰。

名称	(一般的名称) 乾燥人フィブリノゲン (販売名) フィブリノゲンHT-ミドリ
成分及び分量又は本質	本品は1容器中、下記を含有する凍結乾燥性注射剤である。 凝固性たん白質 1g 安定剤 日本薬局方 精製白糖 1600mg 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 588mg 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 92mg 添付 溶剤 日本薬局方 注射用蒸留水 50ml
製造方法	生物学的製剤基準（乾燥人フィブリノゲン）による。なお、原材料、分画方法、最終バルクおよび乾燥はつぎのとおりであり、原料となる血液は AIDS 及び ATL 抗体検査を行い、陰性のもののみを使用する。ただし、輸入原料の場合は AIDS 抗体検査で、陰性のものを使用する。 ① 原材料は生物学的製剤基準（加熱人血漿たん白）2.1 を準用する。 ② 分画法（略） ③ 最終バルク、乾燥及び加熱 原画分（原画分は輸入品の「乾燥人フィブリノゲン・バルク末」を以て充当することができる。）を精製白糖、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウムを含む液を用いて溶解して最終バルク液を調整し、分注、凍結乾燥、減圧施栓の後、60～62°、96時間以上加熱し小分け製品とする。
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常1回3gないし8gを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノゲン血症の治療

¹⁰ 厚生省提供資料 「旧薬務職員を対象とするアンケート調査結果等の公表について」 医薬局保有行政文書 ファイル4.承認書関係資料 8番 『医薬品製造承認について(62E第1479号・1987.4.30)』

v) 原材料及びウイルス不活化処理の妥当性に関する考察

製薬企業は、自らが供給する医薬品の危険性を最小化するために最大の努力をしなければならない。

しかし、本章で整理した原材料ならびに不活化処理の変遷過程の面から、薬害としての肝炎の発生に関して、用いた原材料や不活化処理自体に関する危険性の認識および対応が甘いと結論することができる。

当該フィブリノゲン製剤の原材料は、1993（平成5）年9月30日製造以降のロットで国内献血に切り替えられるまでは、韓国の緑十字社、カナダのコンティネタル・ファーマ社、米国のアルファ社等の海外企業から輸入した売血由来の原料血漿が用いられている。また、その血漿を500L乃至1,000Lにプールして（フィブリノーゲン—ミドリ）使用しているため、原料血漿そのものが献血と比して危険性が高いだけでなく、そのプールの大きさゆえにウイルス混入の危険性は高くなっていると考えることができる。

問題は、当時その危険性を認識できたか、という点になるが、例えば1977（S42）年12月の米国FDAによる製造承認取り消しに関する記述がなされた1978（S43）年1月6日付のFederal Registerの存在や、1979（S44）年4月の雑誌JAMA（the *Journal of the American Medical Association*）に投稿されているNess & Perkinsの論文中で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点を鑑みれば、その危険性を認識することは可能であったといえる。

なお、Federal Registerについては、情報収集担当者がその内容を確認して社内に報告し、関係者に回覧されたものの、特段の調査検討を行わなかったという事実が明らかになっている。これは、「FDAは承認取消し理由にB型肝炎ウイルスの伝播リスクがクリオプレシピテートより高いことをあげているものの、この時点で、旧ミドリ十字では逆受身赤血球凝集（RPHA）法でB型肝炎ウイルスのスクリーニングを行っていたこと」、「当時米国で上市されていた製剤と異なり、旧ミドリ十字の製剤（非加熱）には、紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的にβプロピオラクトン処理が施されていたこと」「当時入手していた肝炎報告数が少なかったこと」を理由に、特段の調査検討を行わなかったと判断された結果である。しかし、その後の論文での指摘を考えると、原材料等の危険性を予期し、何らかの対応をとる必要はあったであろう。

以上より、企業は、国内外における危険性情報を組織的に収集・管理し、その情報に基づき機動的に対応をとることのできる体制を構築する必要があると言いうことができる。

参考 『Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement』 (JAMA, April 20, 1979—Vol 241, No.16) ¹¹

〔題名〕

フィブリノゲン補充の確かな供給源としてのクリオプレシピテート

ポール・M・ネス医学博士

ハーバート・A・パーキンス医学博士

〔本文〕

FDA 生物製剤部局が最近行った商業的フィブリノゲン製剤の承認取消しは、3つの重要な事実を根拠としている。すなわち、(1)大規模プール血漿の分画によってつくられるフィブリノゲン製剤は肝炎伝播の高度の危険をもたらすこと、(2)先天的あるいは後天的フィブリノゲン欠乏症の患者のほとんどは補充療法を必要としないこと、そして、(3)フィブリノゲン補充は他の血液成分によって達成できること、である。〔中略〕

コメント

商業的フィブリノゲン製剤の連邦許認可取消しの主な理由は、肝炎伝播の高度の危険性にある。この危険性はいくつかの問題から生じた。すなわち、(1)大規模プールのドナー血漿を用いること、(2)売血ドナーを用いていること、(3)B型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成立していないこと、(4)非A非B型肝炎を排除することが現在不可能であること、そして、(5)フィブリノゲン製剤が（肝炎ウイルスの不活化のために必要な）60度の加熱に耐え得ないこと、である。フィブリノゲン製剤による輸血後肝炎の発生率は算定困難であるけれども、商業的フィブリノゲン製剤の投与を受けた患者の少なくとも25%は肝炎に罹患したであろう、そしてこの数値は他の商業的凝固因子濃縮製剤の使用で報告されている75%の高さに及ぶかもしれないのである。

〔中略〕

フィブリノゲン補充を要する患者に投与されるクリオプレシピテートからの肝炎感染の危険性は不明であるが、その危険性は商業的フィブリノゲン製剤からの危険性よりも確実に小さいし、おそらく全血輸血からの危険性よりも小さい。それゆえ、我々は、フィブリノゲンを補充する必要性は個々の患者により慎重に評価されるべきこと、そしてフィブリノゲンの使用が必要となったときは単ドナーのクリオプレシピテートを用いるべきことを勧告する。

¹¹東京地裁 甲 A314 JAMA Vol.241 No.16 「Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement」

2) 医療機関及び医療従事者への添付文書による情報提供について

本薬害肝炎事件の対象となるフィブリノゲン製剤および第IX因子製剤では、その原料血漿の危険性等を踏まえて、その利用に際して適応限定を施すことを検討する必要があると考えられる。しかし当該医薬品供給事業者の動きについては、適切な指示・警告を行い必要不可欠な患者に適応を限ることができていたかという点で議論の余地が残されており、適切なタイミングでの指示・警告が為されずに、結果として薬害被害が拡大したのではないかという観点から、当該医薬品における添付文書による医療現場への情報提供の実態が、一つの争点となった。

本節では、フィブリノゲン製剤ならびに第IX因子製剤において、まず添付文書の内容の変遷に関する経時的な事実関係を整理する。次いで、変遷の各時点における医薬品供給事業者の認識を既存資料等から確認しつつ、当時の知見等と照らし合わせた上で、添付文書の内容やその改訂について、妥当性を評価する。

これらの作業を通じて、当該医薬品供給事業者が、十分な情報収集に基づいて適切な処理を施した上での医療現場への情報提供を行っていたかを検証すると共に、再発防止のための示唆を明らかにする。

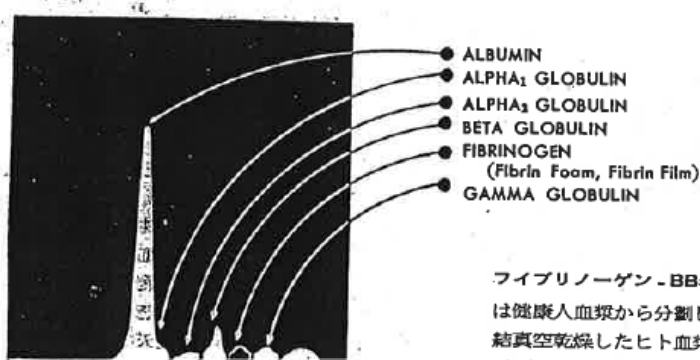
i) 当該医薬品に関する添付文書の改訂実態

① フィブリノーゲン製剤の添付文書の変遷

フィブリノーゲン製剤（フィブリノーゲン-BBank）販売当初の添付文書のコピーを貼付する。これを基にしつつ、以降の変遷を整理する。

図表 4-8 フィブリノーゲン-ミドリの製造承認申請段階における添付書類（案）

フィブリノーゲン ^{バンク} -BBank



フィブリノーゲン-BBank は健康人血漿から分割し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本品は紫外線照射を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。

フィブリノーゲン-BBank は、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に早期胎盤剝離に伴って起る重症な出血を防禦する。

人血液凝固機構に於けるフィブリノーゲンの役割

Plasma factor
+
Platelet

Thromboplastin
+
Calcium Ions
+
Prothrombin

} Thrombin

Fibrinogen

} Fibrin

これらのすべての物質及び反応は血液凝固のために必要不可欠で且それらの中のどのひとつでも存在しないか、又減少するときは出血性疾患が起り、フィブリノーゲンの欠乏又は減少は凝血機構に重篤な危機をもたらすものである。

成分及び分量又は本質

フィブリノーゲン-BBank は人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によつて凝固する性質のもの（フィブリノーゲン）40%以上を含む非変性蛋白であつてその溶液を除菌濾過し紫外線照射を施した後小分し、容器に入つたまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中容量 1g、溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50 ml を添付。

フィブリノーゲンの欠乏

急性フィブリノーゲン欠乏症が死亡の原因になることが近年認識をひろめつつある。それらの死亡は血液凝固作用の壊滅によつて生じる。フィブリノーゲン欠乏症による死亡の或るものは急性胎盤早期剥離を伴う複雑化分娩の際に起る⁽¹⁾。急性フィブリノーゲン欠乏症は長期の子宮内胎児死亡⁽²⁾、羊水血栓症⁽³⁾、膣部手術時強度手術侵襲及びその術後⁽⁴⁾、碎切除に関連した手術⁽⁵⁾及び動物実験では過度の組織破壊等⁽⁶⁾の実例がすでに多く報告されている。この状態の原因には2つの可能性がある。

即ち

①胎盤や肺、又は他の止血性物質が循環血中に入ること⁽⁷⁾—そのため循環血漿中のフィブリノーゲンの拡散沈降を起させその後血液を非凝固化する。

②フィブリン凝固の形成を阻止するフィブリンリジンの血清中相当量の存在。⁽⁸⁾⁽⁹⁾

極端なフィブリノーゲン値の低下は悪性貧血、骨髄性白血病、赤血球過多症、前立腺癌腫転移の結果としての一般的な骨髄破壊及び他の骨髄病、壞血病、B₁₂欠乏症、広範囲の火傷・伝染病・悪性腫瘍、腸管の吸収損傷等においてすでに認められている⁽⁸⁾。それらの状態に於けるフィブリノーゲン欠乏原因は不明であるが先天性フィブリノーゲン欠乏症は全く稀である。胎盤早期剥離の5~10%においてフィブリノーゲン欠乏症が発生し、出血による急性死の危険が存在する(Reid, Weiner)。

フィブリノーゲン置換療法

最近までフィブリノーゲンの補充乃至置換を可能とした手段は血漿か全血の注輸のみであった。胎盤早期剥離に際してのフィブリノーゲンの激減については、大量の血液がしばしば血液の凝固力を復元せしめるため要求された。

1949年 Maloney, Eagan 及び Gorman が胎盤早期剥離の治療に人血漿から得た Cohn の分画 I (フィブリノーゲンを含む) を使つて治療効果をあげたことを報告した。⁽¹⁰⁾

Weiner, Reid 及び Roby もこの分画⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾を使用した経験を続いて報告し Sawitsky と Plotkin⁽¹¹⁾も精製フィブリノーゲンの使用経験を報告した。改竄された分画法に依るフィブリノーゲン-BBANKは人血漿より分離されたもので特殊の救命的フィブリノーゲン治療を可能とする。

J. A. M. A. (Jan 2, 1954) の論説によれば後天性フィブリノーゲン欠乏症のあることが認められ、精製フィブリノーゲンの注入により妊娠時の制御不能の出血治療に対する合理的な治療に到達でき、これらの場合に於けるフィブリノーゲン値の早急な回復の価値が強調された。又多数の研究者がフィブリノーゲンの価値と凝固機構の復元についての大量輸血の価値を証明した。

Reid は胎盤早期剥離の激烈な場合には血液の凝固力復元が他の如何なる外科的手術の試みよりも優先すべきだと考えている。羊水血栓症候群においては血液フィブリノーゲンの復元は以前無手段と考えられていた条件に対して治療手段を与えた。長期の胎児死亡については凝固機構の変化が現われたとき即刻入院治療が遅滞なく行われるよう血液についての反復的な検査が行われることが望ましい。⁽¹²⁾

フィブリノーゲン -BBank の臨床応用

1. フィブリノーゲン欠乏症による胎盤早期剥離

フィブリノーゲン欠乏症が検出され胎盤剥離が特に激烈な場合にフィブリノーゲンの置換療法を行う。

Weiner, Reid 及び Roby はこの凝固機構の欠陥がフィブリノーゲンの濃度と、プロトロンビンの活性度の減少及び循環フィブリノリジンの存在によつて、胎盤早期剥離を一層悪化させるによるものであるとした。フィブリノーゲン及び血液の置換療法は基本的に重要なことである。

しかし、分娩前に激烈な徴候を認めることは困難である。そのため早期剥離のすべての場合に血漿フィブリノーゲン値を含む血液凝固能検査が行なわれることが提案されている。一般に血漿フィブリノーゲンの値が50mg %以下の場合には危険であり、フィブリノーゲン 治療が即刻行われるべきである。

2. 広範囲な外科的処置

胸郭外科、肺外科及び他の外科、外傷に関連したフィブリノーゲン欠乏症の治療では適応を普遍的に法則化することはできない。

しかし、それらの処置途上凝固の欠陥が現われたときは、その欠陥の本質を確かめる検査に必ずプラスマ・フィブリノーゲン値の確定を含めて行わねばならない。100mg %以下のフィブリノーゲン値が見出された時にはフィブリノーゲンの注輸に重大な考慮を配らねばならない。

3. 先天性又は後天性慢性低フィブリノーゲン症

これ等の稀な状態に於いては、フィブリノーゲンは激しい出血性現象の予防効果の維持に必要な血漿フィブリノーゲン値を示すものである。

用法及び用量

注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常1回3g乃至8gを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン値が正常となるまで反復する。

1. フィブリノーゲン -BBankの常用量

急性線維素減少症に

産婦人科領域における余病と関連して、線維素減少症が起つた場合、通常推奨されるフィブリノーゲン -BBank の常用量は2～6gの静注である。

しかし、患者の状態によつては更に多量投与を必要とする場合もある。

フィブリノーゲンを補充する場合は、常に hemostasis に関する臨床的な検討、すなわち血液凝固、線維素溶解及びフィブリノーゲン値に関する検査を行い検討されるべきである。

先天的フィブリノーゲン減少症及び後天的無フィブリノーゲン血症に

このような線維素原減少症の状態の場合に投与するフィブリノーゲン-BBankの量は、患者の医学的な状態や、プラズマ・フィブリノーゲン値によつて考慮されるべきである。

2. フィブリノーゲン-BBank の使い方

注意：
フィブリノーゲン-BBank は紫外線照射を施してあるが、この方法による滅菌は必ずしも全ウイルス一万一原血漿中に同種血清肝炎ウイルスの接触汚染があつたとしたらそのウイルスをも含む一の完全不活性化を信頼することが出来ない。



① 蒸留水を室温一但し37°C以下に温める。両頭針の片方より保護紙をはがし蒸留水 Ambot(瓶) に挿し込む。

② 両頭針の他の一方の保護紙をはがし蒸留水 Ambot(瓶) を逆さにしてその針をフィブリノーゲン-BBank 瓶に挿し込む。瓶内の真空が蒸留水を引込む。



③ 溶液が完全にフィブリノーゲン-BBank 瓶に移り終つた時フィブリノーゲン-BBank 瓶から両頭針と Ambot(瓶) を一緒にしてフィブリノーゲン-BBank 瓶内に真空を残すよう注意しながらとりはずす。

④ 空気針を挿し込んで真空を破り完全に溶解する迄フィブリノーゲン-BBank 瓶をゆるく振り回す。

⑤ 空気針を底部まで挿し込み更に注射セットの鋸つき針を挿し込む。空気の通路を開き瓶を適当な高さに吊りさげる。先端受接器を患者の静脈への針に装着する。

保存ならびに有効期間

1. 貯蔵法 10°C 以下
 -20°C 乃至 10°C の温度に保存する。
2. 有効期間 倉出しの日から3年間
製造の月から5年間
3. 溶解後速に使用しなければならない。

包 装

ファイブリノーゲン -BBank 1g入 (品番 243)
50ml 日局 注射用蒸留水 (溶解液) 添付
再溶液化用両頭針・通気針・特製注輸セット付

参 考 文 献

1. Weiner, A. E.; Reid, D.E.; Roby, C.C.: Incoagulable Blood in Severe Premature Separation of the Placenta: A Method of Management, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
2. Reid, D.E.; Weiner, A.E.; Roby, C.C.; Diamond, L.K.: Maternal Afibrinogenemia Associated with Long-Standing Intrauterine Fetal Death, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
3. Reid, D. E.; Weiner, A.E.; Roby, C.C.: Intravascular Clotting and Afibrinogenemia, the Presumptive Lethal Factors in the Syndrome of Amniotic Fluid Embolism, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
4. Mathy, J.; et al.: Hémorragies Graves au cours d'Interventions Thoraciques por Incoagulabilité Sanguine due á la Fibrinolyse. Mem. de l'Acad. de Chir. 1950, 34 & 35:977.
5. Ratnoff, O. D.: Studies on a Proteolytic Enzyme in Human Plasma, J. Clin. Invest., May 1952.
6. Hidalgo, John; Fowell, A.H.; Ralls, R. J.: Effect of Tissue Damage on the Plasma Fibrinogen Level, Surg., Gyn. & Obs., Dec. 1952.
7. Page, E. W.; Fulton, L. D.; Glendening, M. D.: The Cause of the Blood Coagulation Defect Following Abruptio Placentae, Am. J. of Obs. & Gyn., May 1951.
8. Wintrobe, M. M.: Clin. Hematology, P., 782-783, Lea & Febiger, Philadelphia, 1951.
9. Weiner, A. E.; Reid, D.E.; Roby, C.C.: Coagulation Defects Associated with Premature Separation of the Normally Implanted Placenta, Am. J. of Obs. & Gyn., Aug. 1950.

10. Maloney, W.C.; Egan, W. J.; Gorman, A.J. : Acquired Afibrinogenemia in Pregnancy, N.E. Jour. of Med., Apr. 14, 1949.
11. Sawitsky, Arthur; Plotkin, David : From a paper presented at Am. Assn. of Blood Banks meeting, Chicago, Oct. 17-20, 1953.
12. From editorial : Acquired Afibrinogenemia in Pregnancy, J.A.M.A., Jan. 2, 1954.
13. Schneider, C.L. : Rapid Estimation of Plasma Fibrinogen Concentration and Its Use as a Guide to Therapy of Intravascular Defibrination, Am. J. of Obs. & Gyn., July 1952.

製造発売元



株式会社 日本ブラッド・バンク

本店 大阪市城東区湍生町3丁目1番地
 支店 東京・名古屋・神戸・京都・福岡・仙台
 出張所 札幌・横濱・長岡・高松
 営業所 東京新宿・東京神田・大阪道修町
 名古屋京町・小倉・金沢・新潟

(1963-2製)

主に医療現場への指示・警告に関連する箇所について、各時点でどのような改訂が行われたかを以下の年表にまとめる。併せて、添付文書の改訂のきっかけとなった事象についても、主だったものを表中に整理しておく。

図表 4-9 旧ミドリ十字によるフィブリノーゲン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
1963(S38) 年 2 月	承認時における添付文書（フィブリノーゲン-BBank） 【2. フィブリノーゲン BBank の使い方】 「注意：フィブリノーゲン-BBank は紫外線照射を施してあるが、この方法による滅菌は必ずしも全ウイルス一斉原血漿中に同種血清肝炎ウイルスの接触汚染があったとしたらそのウイルスをも含む一完全不活性化を信頼することができない。」
1964(S39) 年 6 月	〔関連事象〕 フィブリノーゲン-BBank 製造承認
1965(S40) 年 2 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） ・名称の変更（フィブリノーゲン-BBank→フィブリノーゲン-ミドリ） ・「プラスマ・フィブリノーゲン値の測定法」を追記
1965(S40) 年 11 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） 【フィブリノーゲン注射による血清肝炎】 「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注し、フィブリノーゲン-ミドリにもβ-プロピオ・ラクトンの処理並びに紫外線照射により殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。」・・・① 「内外多数の文献により血清肝炎の予防にガンマ・グロブリンが有効であることが実証されている。初回に 0.25～0.30ml/kg（成人でグロブリン-ミドリ約 15ml）、1 ヶ月後に同量再注射がほぼ完全な予防手段と認められている。」・・・②
1966(S41) 年 12 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） ・使い方の項で写真を図に変更 など
1968(S43) 年 6 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） 【フィブリノーゲン注射による血清肝炎】 ・1965 年(昭和 40 年)11 月の記載に続けて、以下の記載を追加。 「しかし Anderson によれば Cohn の低温エタノール分画法によって製造し、紫外線照射を施したものは肝炎発症率はきわめて小さく、また、罹患してもその症状は重篤でないことが報告されている。」・・・(a) 「フィブリノーゲン-ミドリでは 1966 年(昭和 41 年)1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967 年終まで 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）発生の告知を受けただけであった。」・・・(b) 「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。」・・・(c)
1970(S45) 年 4 月 21 日	〔関連事象〕 第 167 号 各都道府県衛生主管部（局）長あて 厚生省薬務局監視課長通知 副作用が少なく安全である旨の過大な強調、臨床報告例と称して承認 内容 以外の効能または効果を列挙すること、等を不適正な表示として例示し、添付文書の指導取締りを行うように通知。
1971(S46) 年 5 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） 【用法および用量】 1968 年(昭和 43 年)6 月まで『用法および用量』と書かれた項目において「先天的フィブリノーゲン減少症および後天的無フィブリノーゲン血症に」と書かれていた箇所を一部組みなおし。新たに『効能・効果』という項目を設け、その中に「低フィブリノーゲン血症の治療」という 1 行が記載されている。なお、『用法および用量』には引き続き「先天性または後天性低フィブリノーゲン症」記載。
1971(S46) 年 11 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン-ミドリ） 【フィブリノーゲン注射による血清肝炎】 ・1968 年(昭和 43 年)6 月の記載(b)の追加部分を以下のように変更

	「フィブリノーゲン－ミドリでは 1966 年 1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1970 年末までに 111,310 瓶を供給しているが、僅かに 2 例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであった。」
1972(S47) 年 1 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） 【フィブリノーゲン注射による血清肝炎】 ・ 1965 年(昭和 40 年)11 月の記載①の部分を変更に。 「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注しフィブリノーゲン－ミドリはウイルス性肝炎感染の危険を防止するため、供血者の血清についてオーストラリア抗原及び抗体を寒天ゲル内沈降反応を利用する交叉電気泳動法によって検し、オーストラリア抗原陽性のものを除外してある。更に、β-プロピオ・ラク톤の処理並びに紫外線照射による殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。」 ・ また、1971（昭和 46）年 11 月改訂部分を以下のように変更。 「フィブリノーゲン－ミドリでは 1966 年 1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、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）発生の告知を受けただけであった。」
1973(S48) 年 1 月	〔関連事象〕厚生省薬務局細菌製剤課がミドリ十字に対し添付文書の改訂を指導 添付文書に副作用が少なく安全である旨を過大に強調するなど不適正な表示、不正確な表現が見られるとして、1970 年（昭和 45 年）の通知に基づき指導。
1974(S49) 年 5 月	指導をうけて添付文書の全面改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） 【前文】 「フィブリノーゲン－ミドリは生物学的製剤基準乾燥人フィブリノーゲンに基づき健康人血漿（供血者の血清についてオーストラリア抗原および抗体を寒天ゲル内沈降反応を利用する交叉電気泳動法によって検し、オーストラリア抗原陽性のものを除外してある。）から分画し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本剤は紫外線照射を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。フィブリノーゲン－ミドリは、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に胎盤早期剥離に伴って起こる重症な出血を防御する。」 【使用上の注意 1.】 「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患することがある。」
1974(S49) 年 11 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） ・ 性状の追加：pH6.8±0.5（厚生省承認規格 pH6.0～7.3）、0.9%生理食塩水に対する浸透圧比約 1
1975(S50) 年 11 月	添付文書全面改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） 【使用上の注意 1.】 ・ 1974 年（昭和 49 年）5 月の【使用上の注意】欄に以下のように追記。 「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患することがある。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。」
1976(S51) 年 3 月 3 日	〔関連事象〕「フィブリノーゲン－ミドリ」の製造承認申請（昭和 51 年 4 月 30 日承認） 生物学的製剤基準におけるフィブリノーゲン製剤の呼称が「人血漿フィブリノーゲン」から「乾燥人フィブリノーゲン」に変更されたことに伴い、「販売名」「用法及び用量」「効能または効果」欄の字句を「フィブリノーゲン」から「フィブリノーゲン」に変更するため。
1977(S52) 年 9 月	添付文書全面改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） ・ 昭和 51 年 3 月 29 日の厚生省指示に従って記載様式を改訂 【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。」
1980(S55) 年 11 月	添付文書改訂（フィブリノーゲン－ミドリ） ・ 住所変更

1981(S56) 年 1 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン-ミドリ) ・「副作用」の項に「悪寒、発熱」を追記 など
1982(S57) 年 9 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン-ミドリ) ・「取扱い上の注意事項」「フィブリノゲン-ミドリの使い方」を改訂
1982(S57) 年 11 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン-ミドリ) ・「フィブリノゲン-ミドリの使い方」②の図を変更 ・住所変更
1985(S60) 年 8 月 7 日	〔関連事象〕 BPL 製剤の製造終了、紫外線照射処理と抗 HBs グロブリン添加処理の併用開始
1985(S60) 年 8 月	添付文書全面改訂 (フィブリノゲン-ミドリ) 【性状】 「本剤はウイルス不活化のため紫外線照射処理をしてあるが、そのためにたん白活性はそこなわれていない。」
1985(S60) 年 8 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン-ミドリ) ・履歴の追記
1987(S62) 年 4 月 20 日	〔関連事象〕 加熱製剤「フィブリノゲン HT-ミドリ」の製造承認申請 (4 月 30 日承認)
1987(S62) 年 5 月	「フィブリノゲン HT-ミドリ」添付文書作成 【前文】 「フィブリノゲン HT-ミドリは、HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対し 60℃、96 時間の加熱処理がなされている。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。」・・・① 「本剤は人血漿たん白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの（フィブリノゲン）を 50%以上含む非変性たん白であって、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の是正に使用される。」・・・② 【使用上の注意】： ・〔（1）一般的注意〕 「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）・・・① 「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。」・・・②
1987(S62) 年 6 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【前文】 ・1987 (昭和 62) 年 5 月の【前文】の①と②の文言の間に以下の文言を追加。 「しかし、他の加熱処理凝固因子製剤で非 A 非 B 肝炎の発症が報告されているので、本剤の使用に際しては後記『使用上の注意』に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである。」
1987(S62) 年 7 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【前文】 「しかし、加熱処理凝固因子製剤で非 A 非 B 肝炎の発症が報告されているので、本剤の使用に際しては後記『使用上の注意』に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである。」 など
1987(S62) 年 12 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・取扱い上の注意における規制区分の変更
1988(S63) 年 6 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【冒頭】 ・添付文書の冒頭に赤字かつ赤枠で下記内容を記載。 「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。」 【前文】

	<ul style="list-style-type: none"> ・加えて、1987〔昭和62〕年6月改訂の【前文】の箇所をさらに改訂。 「しかし、非A非B型肝炎については、いまだ原因ウイルスが同定されておらず、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである」
1991(H3) 年1月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲンHT-ミドリ）</u> <ul style="list-style-type: none"> ・添加物記載要領に基づく改訂 ・注射用蒸留水→注射用水に変更 など
1991(H3) 年1月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲンHT-ミドリ）</u> <ul style="list-style-type: none"> ・日本標準商品分類番号の変更 ・文献請求先の変更
1992(H4) 年2月	<u>〔関連事象〕 アルファ社にて抗HCV抗体スクリーニング開始</u>
1992(H4) 年8月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲンHT-ミドリ）</u> 【使用上の注意】 「高齢者への投与：一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」
1993(H5) 年10月	<u>添付文書新規作成（フィブリノゲンHT-ミドリ）</u> 【前文】 「本剤は、HBs抗原・抗HIV抗体・抗ATLV抗体陰性で、また、ALT（GPT）値、抗HCV抗体をスクリーニングした健康な献血者のプール血漿より分離精製し、更に、病原性ウイルスからの感染を防ぐ目的で、製造工程において60℃、96時間の加熱処理を施した製剤である。」 「しかし、非A非B型肝炎については、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては、後記「使用上の注意」に十分留意し、治療上、必要不可欠の患者に使用すべきである。」
1994(H6) 年8月12日	<u>〔関連事象〕 フィブリノゲンHT-ミドリ（加熱+SD処理）製造承認取得。</u>
1994(H6) 年10月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲンHT-ミドリ）</u> <ul style="list-style-type: none"> ・一変承認（ウイルス不活化法変更等）に伴う改訂
1995(H7) 年8月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲンHT-ミドリ）</u> 【前文】 「本剤は、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及びHTLV-1抗体陰性で、かつALT（GPT）値でスクリーニングした健康な献血者の血漿を原料として製造されている。本剤はウイルス不活化を目的として、製造工程においてリン酸トリー-n-ブチル（TNBP）/ポリソルベート80処理及び60℃、72時間の加熱処理を施しているが、ウイルス等の感染性を完全には否定できない。」
1996(H8) 年11月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲンHT-ミドリ）</u> <ul style="list-style-type: none"> ・「一般的注意」「慎重投与」「妊婦への投与」の項にヒトパルボウイルスB19に関する注意喚起の記載を追記。
1998(H10) 年3月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲンHT-ミドリ）</u> <ul style="list-style-type: none"> ・再評価結果公示に伴う効能・効果、用法・用量の改訂 など
1998(H10) 年4月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲンHT-ヨシトミ）</u> <ul style="list-style-type: none"> ・合併に伴う社名変更（ミドリ十字→吉富製薬へ）
1999(H11) 年10月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲンHT-ヨシトミ）</u> <ul style="list-style-type: none"> ・冒頭に血漿分画製剤のリスクとベネフィットを勘案して、必要最小限の使用にとどめる趣旨の文言を記載
2000(H12) 年4月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリHT-Wf）</u> <ul style="list-style-type: none"> ・社名変更に伴う改訂
2001(H13) 年10月	<u>添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリHT-Wf）</u> <ul style="list-style-type: none"> ・重要な基本的注意の項に「HIV、HBV及びHCVについて核酸増幅検査を行っている」旨を追記。

② 第Ⅸ因子製剤（コーナインならびにクリスマシン）の添付文書の変遷

コーナインの輸入申請時における「使用上の注意等の案」、ならびに販売当初のクリスマシンの添付文書のコピーを貼付する。これを基にしつつ、以降の変遷を整理する。

図表 4-10 コーナインの輸入申請時における「使用上の注意等の案」

使用上の注意等の案

1. 血液凝固障害を伴う病型の肝疾患には禁忌である。
2. 50単位/ml以上の濃度に溶解して投与してはならない。
3. 過量投与を行わないこと。第Ⅸ因子は注入後の半減期が長い。くり返し投与すると一般に血中濃度は引続き増加する。特に第Ⅸ因子と第Ⅹ因子が増加する。患者の第Ⅱ因子、第Ⅸ因子および第Ⅹ因子を注意深く調べることなく使用すると、不必要に高い血中濃度を生じる。
4. 血清肝炎ウイルスによる汚染の程度はわかっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予期される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。
5. 本品の急速注入により、まれに、一過性の発熱、悪寒、頭痛、顔面紅潮のみられることがある。

図表 4-11 販売当初のクリスマシンの添付文書

日本標準商品分類	816343 (血漿分画製剤)
----------	-----------------

乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (品番 226)
血液凝固第IX因子含量 20倍/ml

血友病 B 治療剤

クリスマシン® Christmassin®

血友病 B は Biggs 氏 (1952) の観察した最初の患者の名前をとって Christmas 病ともいわれ、また本症の欠乏凝固因子である第IX因子が Plasma Thromboplastin Component と称されることから PTC 欠乏症とも呼ばれる。

血友病 B の病因は血漿中の凝固因子である第IX因子 (Plasma Thromboplastin Component, Christmas Factor) の欠乏によるものである。

血友病 B の出血に対する治療は第IX因子の補給が第一義でありクリスマシンの使用によって、ある期間持続的な止血効果が得られる。またそれによって、循環障害を伴う大量血漿注入を避けることができる。

本 質

クリスマシンは、HBs 抗原陰性 (HAI法) の新鮮プール血漿から調製された乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体製剤で、第IX因子 (Christmas Factor) のほか第 II 因子 (Prothrombin)、第VII因子 (Proconvertin) および第 X 因子 (Stuart Factor) を含み、生物学的製剤基準が規定する規格に適合したものである。

組 成・性 状

クリスマシンは、白色の乾燥製剤であって、1 瓶中には血液凝固第IX因子を正常人血漿 1ml/中含含有量の400倍含み、また下記添加剤を含有する。

等張化剤	日本薬局方 塩化ナトリウム	150mg
安定剤	日本薬局方 クエン酸ナトリウム	100mg

溶剤として、日本薬局方 注射用蒸留水20ml(バイアル入り)が添付してある。

本剤を添付溶解液で溶解したとき、pH6.4~7.4で無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。その0.9%生理食塩水に対する浸透圧比は約1である。

本剤は防腐剤を含有していない。

クリスマシンの蛋白含有量は極めて少量で、新鮮血漿の1l相当分をわずか50mlの液量で投与が可能であり、含有蛋白量はわずか1g程度である。

- 1 -

本剤はトロンビンを含有せず、かつ、トロンボプラスチン様活性、抗補体作用ならびに降圧作用もなく、抗A凝集素および抗B凝集素の含有率は1:32またはそれ以下であるので臨床的に全く影響を与えない。

作 用

- (1) 欠乏因子を止血水準にまで高めるためには、血漿注入では非常に大量を要するので、その効果は制限される。一方過量注入による循環血液量の過多 (hypervolemia) 一脳浮腫、肺水腫、心臓障害などの危険が伴う。
クリスマシンは血漿にくらべ約 $\frac{1}{6}$ の蛋白量となっており、このような危険はなく、しかも第IX因子量の上昇は注輸後15~30分でピークに達し、24時間以上持続し止血効果が得られる。
- (2) 抜歯、口腔内手術に際しては異常出血を防止し、健康人と同様の経過で手術の成功をみる。
- (3) 口腔内出血には著明な止血効果を認め、関節・筋肉出血では血腫、腫脹、疼痛の速やかな消失、軽快を認め、血尿は速やかに正常化する。
- (4) 部分トロンボプラスチン時間、全血凝固時間、カルシウム再加時間などは急速に正常化または正常値近くに補正され、多くは24時間以上持続する。

適 応 症

血液凝固第IX因子欠乏症

用 法・用 量

1 容器を添付溶剤(20ml)に溶解し、静脈内に注射する。

用量は通常1回1~3瓶とし、手術など必要に応じ適宜増減する。

溶解に際して

1. 添付の溶剤(20ml)を室温まで加温すると、すみやかに溶解するが、決して40°C以上に加温してはならない。
2. 過度のあわ立ちを防ぐために溶剤は静かに加え、粉末が溶解し終るまで、時々瓶をゆるく振り動かす。通常2分以内に溶解する。このとき瓶中の空気を流出させないようにする。

使用上の注意

1. 一般的注意

- (1) 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。
血友病患者で反復注射を受けるものではHBs抗体の生成と免疫の成立により

頭性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当高率にB型肝炎の罹患があると報告がある(Faria, R.⁽³⁾ et al. 1972)。

- (2) 間隔をおいた輸注によりアナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行うこと。
- (3) 頻回輸注した場合ときに患者の血清中に血液凝固因子に対するインヒビターが発生するおそれがあるので観察を十分に行うこと。

2. 副作用

- (1) 過敏症 ときに、発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等の症状があらわれることがある。
- (2) その他 ときに、悪寒、腰痛があらわれることがある。

3. 適用上の注意

- (1) 投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので慎重に投与すること。
- (2) 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。
- (3) 他の製剤と混注しないこと。

4. その他

- (1) 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。
- (2) アメリカで次の1例が報告されている。

9才の少年、真正赤血球増加症、肝機能不全による血液凝固障害を併発、第V因子19%、第VII因子+第X因子5.7%、第IX因子53%、第II因子48.3%、第VIII因子87%、凍結血漿、新鮮血漿の輸注はなんら症状を改善しなかった。人血液凝固第IX因子複合体2瓶(40ml)を5分以上かけて静注したところ、患者は両足の痠痒感を訴え全身に及び、ついで興奮状態となり、ジフェニルヒドラミン25mgを静注。突然意識不明、血圧測定不能。エピネフリンとヒドロコルチゾン静注し、外部から数分間の心臓マッサージを試みた。その結果E.C.G.は洞性頻脈を示したが他に異常なく回復。他の19名の患者に計314瓶の人血液凝固第IX因子複合体を投与し、なんらの副作用を見なかった(Fdell, S., New Engl. J. Med., Sep 2, 1971)。この1例報告に徴し、Weinrebらは、つぎのように適用上の注意を与えている。
- (3) 予期しない副作用防止のため、人血液凝固第IX因子複合体投与前その試験的小量を静注し、異常がなければ全量を極めて緩徐に静注することが望ましい(Weinreb, et al., New Engl. J. Med., 285 (20), 1151, 1971)。

取扱い上の注意事項

貯 法：凍結をさけ10°C以下に保存する。

有効期間：自家試験合格の日から1年間

包 装

クリスマシン・1瓶(品番 226)

添付品・溶剤：日本薬局方 注射用蒸留水 20ml(バイアル入)

参 考 文 献

- 1) Biggs, R. et al.: Christmas disease. A condition previously mistaken for haemophilia, Brit. Med. J., 2, 1378-1382, 1952.
- 2) Biggs, R. and Macfarlane, R.G.: Treatment of haemophilia and other coagulation disorders, Philadelphia, Davis, 1966.
- 3) Faria, R., et al.: Hepatitis B associated with Konyne. New Engl. J. Med. 287: 358-359, 1972.
- 4) Tishkoff, G.: Prothrombin complex to treat Factor VIII inhibition. New Engl. J. Med., 292(14), 754-755, 1975.
- 5) 吉矢久人ら：第IX因子濃縮製剤の血友病Bに対する凝固補正効果，新薬と臨床，21, 799-804, 1972.
- 6) 大西英利，初山正徳ら：血友病B患者の出血管理における Chromatographic DEAE adsorbed prothrombin complex の使用経験，三重医学，15, (3), 181-191, 1971.
- 7) 吉岡慶一郎ら：血友病B患児に対する濃縮第IX因子製剤の効果，小児科臨床，24, (8), 2713-2714, 1971.
- 8) 下野 勉ら：第IX因子製剤を用いて行った血友病B患児の歯科的治療例について，小児歯科学雑誌，9, (2), 190-196, 1971.
- 9) 高橋正彦，村田健二郎ら：第IX因子欠乏症の2症例，小児科診療，35, 297-302, 1972.
- 10) 川部汎康ら：血友病B患者に対する濃縮第IX因子製剤輸注効果について，診療と新薬，8, (12), 35-37, 1971.

製造発売元



株式会社

三 十 十 字

大阪市城東区中央1-1-47

(1977年7月作成)

図表 4-12 旧ミドリ十字による第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
1971(S46) 年 9 月	<p><u>コーナイン輸入承認時における使用上の注意等の案</u></p> <p>「4. 血清肝炎ウイルスによる汚染の程度はわかっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予期される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。」</p>
1972(S47) 年 3 月	<p><u>〔関連事象〕 輸入承認申請書の差替願いをミドリ十字が提出</u></p> <p>・上記「使用上の注意等の案」を削除し、「用法及び用量」の項目に「本剤の投与により、血清肝炎がおこることがある」と記載。</p>
1972(S47) 年 4 月	<p><u>添付文書作成 (コーナイン)</u></p> <p>・コーナインの輸入承認に伴う添付文書作成。 ・添付文書の内容は、上記差替願いのとおり。</p>
1977(S52) 年 7 月	<p><u>添付文書作成 (クリスマシン)</u></p> <p>・クリスマシンの製造承認に伴う添付文書作成。</p> <p>【1. 一般的注意】</p> <p>「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。血友病患者で反復注射を受けるものでは HB s 抗体の生成と免疫の成立により顕性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当高率に B 型肝炎の罹患があるとの報告がある (Faria,R.(3) et al. 1972)」</p>
1982(S57) 年 10 月	<p><u>添付文書改訂 (クリスマシン)</u></p> <p>・包装の項に追加。</p>
1984(S59) 年 11 月	<p><u>添付文書改訂 (クリスマシン)</u></p> <p>【(1). 一般的注意】</p> <p>「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。」</p>

③ 第Ⅸ因子製剤（PPSB-ニチャク）の添付文書の変遷

販売当初のPPSB-ニチャクの添付文書のコピーを貼付する。これを基にしつつ、以降の変遷を整理する。

図表 4-13 販売当初のPPSB-ニチャクの添付文書

乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体
ビービー エスピー
PPSB-ニチャク

PPSB-NICHIYAKU

● **本質及び成分**
本剤は供血者選択においてオーストラリア抗原陰性で且肝機能検査として S-GOTで40単位未満、S-GPTで35単位未満、(いずれも Reitman-Frankel 法による Karmen 単位)の人の血液から分離した血漿を原料とし、Soulier らの方法に弊社が開発した方法を加えて製造したものである。
すなわち血漿を硝酸3カルシウムで吸着し、その溶出液を低温エタノール分画法(Cohn分画法)に準じて処理し得られた画分を溶解し、ヘパリンを加えた後除菌をほどこし10ml宛分注して冷凍乾燥後真空封栓した製剤である。なお血清肝炎罹患のおそれを最少限に止めるため原料血漿の混合を3人分に止め、個々に処理する方法をとっている。
この製剤は血液凝固因子として第Ⅸ(PTC)因子をはじめ第Ⅱ因子及び第Ⅶ、第Ⅹ因子複合体の凝血症グロブリンを含む蛋白であり、この製剤1びんあたりの総蛋白量は280±100mgで、第Ⅸ因子の力価は添付溶解液(日局)注射用蒸留水で溶解したとき、正常人血清1mlの200倍である。

● **適応症**
血液凝固第Ⅸ因子欠乏症による出血を止血する目的に用いる。
注：血液凝固第Ⅸ因子欠乏症には先天性欠乏症(血友病B)と後天性欠乏症(原発疾患により二次的に発生する欠乏症)がある。

● **用法及び用量**
添付の溶解液(日局)注射用蒸留水)10mlで溶解し、溶解後1時間以内に静脈内に注射する。
用量は普通1回1～6びんを用いるが、患者の第Ⅸ因子量の減少の程度と年齢に応じて適宜増量する。

● **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ヵ月後同量を筋肉に注射することがかなり効果的である。
2. 本剤の投与により一過性の悪感、発熱、頭痛、顔面紅潮等の症状があらわれることがある。
3. 本剤は他の製剤と混合投与しないこと。

● **貯法及び有効期間**
1. 10℃以下に保存すること。
2. 有効期間は自家試験合格の日より1年である。

● **包装**
ビービー エスピー
PPSB-ニチャク 1瓶
添付品(日局)注射用蒸留水10ml 1瓶

製 造 **日本製薬株式会社**
東京都江東区社丹1丁目14番1号
販 売 **武田薬品工業株式会社**
大阪市東区道修町2丁目27番地

図表 4-14 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	添付文書作成 (PPSB-ニチヤク) 【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	添付文書改訂 (PPSB-ニチヤク) ・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	添付文書改訂 (PPSB-ニチヤク) ・貯法を改訂。
1981(S56) 年 12 月	添付文書改訂 (PPSB-ニチヤク) ・有効期間など改訂。
1983(S58) 年 10 月	添付文書改訂 (PPSB-ニチヤク) ・薬効・薬理など改訂。
1984(S59) 年 5 月	添付文書改訂 (PPSB-ニチヤク) ・組成・用法・用量など改訂。

ii) 添付文書に関する考察

製薬企業は、自らが供給する医薬品の危険性情報やその使用方法について、医療現場へ適切な手法で情報を提供し、その安全性管理について努力すべきである。

しかし、i) で整理した添付文書の変遷過程の面から、薬害としての肝炎の発生に関して、安全性に関する情報が過度に強調されている点や、危険性に関する情報の提供が十分でない点、適応限定に関する情報の提供が十分でない点に問題があったといえる。

安全性に関する情報が過度に強調されている点

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度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 月以降の各包装に同封したアンケートハガキに対する回答の集計結果に該当する。アンケートハガキによる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、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散見される。

安全性が過度に強調された結果、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った点は、問題であったと言わざるを得ない。

危険性に関する情報の提供が十分でない点

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なものがあったといえる。

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。

また、肝炎感染報告を受けて、添付文書等による医療現場への危険性情報の警告が必要であると判断される状況においても、その記述内容は十分であるとは言えない点がある。たとえば、フィブリノゲンミドリ（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することができる。

適応限定に関する情報の提供が十分でない点

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、適応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。実際、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もある。

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。危険性情報の伝達は●●年（※情報収集中）からの yellow paper 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。

(3) 検証 4 のまとめ

- ✓ 検証 4 全体を総括する。