

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 -