

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><b>【1. 一般的注意】</b></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><b>【(1). 一般的注意】</b></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。