

	・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】 ・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	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・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	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・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	〔関連事象〕 アルファ社にて抗 HCV 抗体スクリーニング開始
1992(H4) 年 8 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【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	添付文書新規作成 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【前文】 「本剤は、HBs 抗原・抗 HIV 抗体・抗 ATL 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	〔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。
1994(H6) 年 10 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・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	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) 【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-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	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・「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	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ミドリ) ・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	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ヨシトミ) ・合併に伴う社名変更 (ミドリ十字→吉富製薬へ)
1999(H11) 年 10 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン HT-ヨシトミ) ・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	添付文書改訂 (フィブリノゲン-ミドリ HT-Wf) ・社名変更に伴う改訂
2001(H13) 年 10 月	添付文書改訂 (フィブリノゲン-ミドリ HT-Wf) ・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。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 2 など

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 4-45 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. 血液凝固障害を伴な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. 過量投与を行なわないこと。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。

出所) コーナイン承認申請に係る文書一式 1972 (S47) 年 4 月 (東京乙 B81)

図表 4-46 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1/10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 -