

1) フィブリノゲン製剤の概要

フィブリノゲン製剤について、その製造・販売に渡る経時的概要を整理する。なお、原材料の変更やウイルス不活化処理に関する概要は(2) - 2)に記載する。

① フィブリノゲン製剤

ア) 概要

フィブリノゲン製剤は、低フィブリノゲン血症の治療に効能・効果を持つとして1964(S39)年に厚生大臣に承認されたヒト血漿から分画精製した製剤である。

フィブリノゲンは血液凝固因子の一つであり、出血の際に他の血液凝固因子(トロンビン)の作用によってフィブリンとなって、血管の損傷部に積み重なって糊状となり止血機能を発揮する。健康人の血漿中に200mg~400mg/100mlほど含まれているのが通常であるが、この濃度が100mg/100ml以下になると、いわゆる「低フィブリノゲン血症」となり出血傾向が強くなる。「低フィブリノゲン血症」には先天性のものと後天性のものがあり、前者では「無フィブリノゲン血症」「低フィブリノゲン血症」「異常フィブリノゲン血症」、後者ではDIC(播種性血管内凝固症候群)や産後の大出血などに起因して、血漿中のフィブリノゲン濃度が低下する場合は該当する。

図表4-1には、ミドリ十字社が製造・販売していたフィブリノゲン製剤について、その名称の変遷を示す。

図表 4-1 ミドリ十字によるフィブリノゲン製剤の変遷

| 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 |

また図表4-2に、ミドリ十字社が製造・販売していたフィブリノゲン製剤の経年製造本数を、ウイルス不活化処理方法ごとに示した。

1964(S39)年10月から発売された非加熱フィブリノゲンの製造本数は毎年増加し、1977(S52)年、1984(S59)年には年間9万本に及んでいる。一人当たりの使用量は1~3本であるので、2本使用したと仮定すると4万5千人に投与されたことになる。1987(S62)年から加熱製剤に不活化方法が変わったにもかかわらず、1987(S62)年~1988(S63)年にかけて製造本数が激減している。これは1987(S62)年に発覚した青森の集団肝炎感染が報道されたことや非加熱製剤を回収したことと、1988(S63)年に緊急安全性情報の配布とともに加熱製剤も回収したことで、医療機関に感染の危険について認識された結果と考えられる。

また 1994 (H6) 年にウイルス不活化処理方法が SD 処理に変わった後もフィブリノゲン製剤の製造数は変化せず、1991 (H3) 年以降は殆ど変わらずに、1987 (S62) 年までの 1/40 にまで減少している。これは 2002 (H14) 年 6 月 17 日に日本産科婦人科学会の中野仁雄会長 (当時) が厚生労働省医薬局長に回答しているように、日赤を中心とした血液供給体制の整備が進んだことや、産科 DIC (播種性血管内凝固症候群) の発生予防に有効である蛋白分解酵素阻害剤などの開発により、フィブリノゲン製剤の使用量が減少していったことの現れであると考えられる²。

図表 4-2 フィブリノゲン製剤の各製剤における経年製造本数 (ウイルス不活性化方法ごと)

| | 製造数量(本) | | | | 合計 | 製剤 |
|-------------|---------|--------|-----------|-----------|--------|--|
| | 非加熱 | 加熱 | 加熱・ 献血 | SD・ 献血 | | |
| 1964 (S39)年 | 539 | | | | 539 | ・フィブリノーゲン-BBank (～10月) ・フィブリノーゲン-ミドリ (10月24日～) |
| 1965 (S40)年 | 13,135 | | | | 13,135 | ・フィブリノーゲン-ミドリ |
| 1966 (S41)年 | 12,387 | | | | 12,387 | |
| 1967 (S42)年 | 23,692 | | | | 23,692 | |
| 1968 (S43)年 | 23,603 | | | | 23,603 | |
| 1969 (S44)年 | 22,410 | | | | 22,410 | |
| 1970 (S45)年 | 33,115 | | | | 33,115 | |
| 1971 (S46)年 | 35,581 | | | | 35,581 | |
| 1972 (S47)年 | 47,384 | | | | 47,384 | |
| 1973 (S48)年 | 49,742 | | | | 49,742 | |
| 1974 (S49)年 | 56,323 | | | | 56,323 | |
| 1975 (S50)年 | 63,046 | | | | 63,046 | |
| 1976 (S51)年 | 57,619 | | | | 57,619 | ・フィブリノーゲン-ミドリ (～4月) ・フィブリノゲン-ミドリ (4月～) |
| 1977 (S52)年 | 88,980 | | | | 88,980 | ・フィブリノゲン-ミドリ |
| 1978 (S53)年 | 48,491 | | | | 48,491 | |
| 1979 (S54)年 | 47,302 | | | | 47,302 | |
| 1980 (S55)年 | 63,811 | | | | 63,811 | |
| 1981 (S56)年 | 64,773 | | | | 64,773 | |
| 1982 (S57)年 | 57,271 | | | | 57,271 | |
| 1983 (S58)年 | 79,118 | | | | 79,118 | |
| 1984 (S59)年 | 90,299 | | | | 90,299 | |
| 1985 (S60)年 | 63,166 | | | | 63,166 | |
| 1986 (S61)年 | 84,464 | | | | 84,464 | |
| 1987 (S62)年 | 26,329 | 54,646 | | | 80,975 | ・フィブリノゲン-ミドリ (～4月) ・フィブリノゲン HT-ミドリ (6月～) ³ |
| 1988 (S63)年 | | 13,627 | | | 13,627 | ・フィブリノゲン HT-ミドリ |
| 1989 (H1)年 | | 4,554 | | | 4,554 | |
| 1990 (H2)年 | | 0 | | | 0 | |
| 1991 (H3)年 | | 2,066 | | | 2,066 | |
| 1992 (H4)年 | | 1,033 | | | 1,033 | |
| 1993 (H5)年 | | 2,226 | 1,625 | | 3,851 | |
| 1994 (H6)年 | | | 824 | 1,135 | 1,959 | |
| 1995 (H7)年 | | | | 1,390 | 1,390 | |
| 1996 (H8)年 | | | | 2,820 | 2,820 | |
| 1997 (H9)年 | | | | 681 | 681 | |
| 1998 (H10)年 | | | | 1,554 | 1,554 | ・フィブリノゲン HT-ミドリ (～3月) ・フィブリノゲン HT-ヨシトミ (4月～) |

² 2002 (H14) 年 7 月 9 日 厚生労働省「フィブリノゲン製剤に係る C 型肝炎に関する関係学会等への照会結果について (中間公表)」

³ フィブリノゲン HT-ミドリの治験品は 4 月から提供している。

| | | | | | |
|-------------|--|--|-------|-------|--|
| 1999 (H11)年 | | | 2,350 | 2,350 | ・フィブリノゲン HT-ヨシトミ |
| 2000 (H12)年 | | | 2,474 | 2,474 | ・フィブリノゲン HT-ヨシトミ (～3月) ・フィブリノゲン HT-Wf (4月～) |

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 別紙 1

H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 4

イ) 開発・製造過程

日本ブラッド・バンク（後のミドリ十字）のフィブリノゲン製剤として、「低フィブリノーゲン血症の治療」を効能又は効果とし、初めて製造承認申請された「フィブリノーゲン-BBank」について、その開発・製造過程を示す。なお、以降のフィブリノゲン製剤の製造工程の変遷については、原材料について 2) - i) で、プール血漿の大きさについて 2) - ii) で、不活化処理の変遷について 2) - iii) で、それぞれ整理する。

1962 (S37) 年 10 月 17 日に提出されたフィブリノーゲン-BBank の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は図表 4-3 のとおりである。製造承認申請書には 500~1,000L の血漿を材料とすると記載されているが、実際の製造においては 1 ロット毎に変動しており、2,000L~8,000L（通常 1 万人~2 万人から採血）の血漿を用いると、本研究班からの質問に田辺三菱製薬が回答している。

日本ブラッド・バンク社は 1964 (S39) 年に社名をミドリ十字社と社名を変更したことに伴い、1964 (S39) 年 9 月 29 日に「フィブリノーゲン-ミドリ」に名称変更を申請し承認されたが、これは名称のみの変更である。

続いて、1976 (S51) 年 3 月、フィブリノーゲンの一般名がフィブリノゲンと変更されたことに伴い「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認を申請し、4 月に承認された。この単なる名称変更により、再評価対象から外れた。当時このような名称変更で再評価から除外された例はない。

また 1987 (S62) 年 4 月 20 日には、加熱処理製剤である「フィブリノゲン HT-ミドリ」の製造承認を申請し、承認されている。

図表 4-3 フィブリノーゲン-BBank の医薬品製造承認申請書における主な記載事項

| | |
|------------|---|
| 名称 | フィブリノーゲン-BBank |
| 成分及び分量又は本質 | <ul style="list-style-type: none"> 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 1 g 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 | <ul style="list-style-type: none"> 血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の色素量が 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解し、溶解した血漿は 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。 分画 I の分離 <ul style="list-style-type: none"> PH7.2、$\Gamma/2=0.14$、温度-2~-2.5℃、蛋白濃度 5.1%~5.6%でエタノール濃度を 8%にして、コーン分画 I を血漿から分離する。即ち血漿の温度を-2℃に下げながら、53.3%の冷エタノール(血漿 1Lにつき 176ml)と適当な PH 調整に必要な酢酸緩衝液を噴流管から添加する。沈殿した分画 I は高速遠心分離器で温度-2℃、毎分 1,500ml の割合で分離する。 分画 I の精製 <ul style="list-style-type: none"> 分離された分画 I のペーストを、アミノ酢酸を含む 6.5%エタノール中に完全に懸濁した後、-2~-4℃で遠心かけ、混在するグロブリン類を抽出分離する。得られたペーストを再度クエン酸塩緩衝液 (0.05M、PH6.35、エタノール濃度 6.5%) に懸濁し、不純分を一層よく抽出分離する。 溶液の調製 |

| | |
|--------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・ 遠心分離によって得られたペーストを更に、エタノールを含まない上記クエン酸塩緩衝液に溶解し、除菌濾過する。 この時の溶液の蛋白濃度は約 4%であるが、正確には除菌濾過液の一部を採って凝固性蛋白質含有量を測定し、分注量を決定する。 ・ 他方、大部の濾過液は直ちに、無菌的に紫外線照射を行う。 <p>分注・凍結・乾燥</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 決定された分注量で、紫外線照射されたフィブリノーゲン溶液を滅菌ガラス瓶に小分けし、円筒状に凍結し、凍結後速かに真空乾燥し、真空密栓する。(後略) |
| 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 |