

1) 第IX因子複合体製剤の概要

① クリスマシン

ア) 概要

ミドリ十字社は、「血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病 B）」に効能・効果を持つ製剤として、アメリカのカッター社が製造していた「コーナイン」の輸入を 1971（S46）年 9 月 8 日に申請した。

血液凝固第IX因子欠乏症は、血液凝固第IX因子の不足により血液の凝固異常を示す症状であり、先天性のものと後天性のものが存在する。コーナインは、輸入申請当初は先天性に限定した効能・効果が記載されていた。しかし 1972（S47）年 3 月の輸入承認申請書差換えを通じ、効能・効果が「血液凝固第IX因子欠乏症」に改められた状態で、同年 4 月に輸入承認されている。

1976（S51）年 5 月 22 日には、ミドリ十字社は非加熱第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ている。クリスマシンはコーナインと同一の製剤であり、1976（S51）年 12 月 27 日に製造承認が出されている。

1985（S60）年 12 月にはアルファ社の加熱処理製剤である「クリスマシン HT」の輸入販売承認が出されている。クリスマシン HT の輸入・販売は 1991（H3）年 12 月まで続けられており、そして 1993（H5）年 9 月以降は、SD 処理が施された「クリスマシン-M」が販売されている。

図表 4-22 コーナインおよびクリスマシンの変遷

時期	概要
1971(S46)年 9月8日	米国カッター社が製造する第IX因子複合体製剤「コーナイン」の輸入承認申請
1972(S47)年 3月28日	ミドリ十字社は、厚生大臣に対して「コーナイン」の輸入承認申請書の訂正・差換え願いを提出（→効能又は効果の内容が「血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病 B）」から「血液凝固第IX因子欠乏症」に改められる、などの変更あり）
1972(S47)年 4月22日	「コーナイン」の輸入承認取得
1976(S51)年 5月22日	「クリスマシン」の製造承認申請 （→備考欄に「本品はコーナインと同一のもの」という記載あり）
1976(S51)年 12月27日	「クリスマシン」の製造承認取得
1985(S60)年 12月	アルファ社の加熱処理製剤である「クリスマシン HT」の輸入販売承認取得 （→クリスマシン HT の輸入・販売は 1991（H3）年 12 月まで続く）
1993(H5)年 3月	SD 処理が施された「クリスマシン-M」の製造承認取得
1993(H5)年 9月	SD 処理が施された「クリスマシン-M」の販売開始

イ) 製造工程

「コーナイン」の輸入承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

ミドリ十字は、1971 (S46) 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²²。

図表 4-23 コーナインの医薬品輸入承認申請書における主な記載事項

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。 本品は第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一致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人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°C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

なお、当初の輸入承認申請書には効能又は効果として「血液凝固第IX因子先天性欠乏症 (血友病 B)」と記載されていたが、1972 (S47) 年 3 月 28 日に出された輸入承認申請書の訂正・差換え願いにより、当該項目が「血液凝固第IX因子欠乏症」に変えられた状態で、同年 4 月 22 日に輸入承認が出されている。訂正・差換え願いにより、効能又は効果の欄から「先天性」および「血友病 B」という表記が抜かれた形となった。

²² 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 p.27 以降 (東京地裁 乙 B81)

「クリスマシン」の製造承認時 [1976 (S51) 年 12 月]

ミドリ十字は、1972 (S47) 年以來、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 (S51) 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²³。

図表 4-24 クリスマシンの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

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℃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。

²³ 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 株式会社ミドリ十字 1986 (昭和 61) 年 2 月 p.37~47 (東京地裁 乙 B93)

② PPSB-ニチヤク

ア) 概要

日本製薬は、非加熱第IX因子複合体製剤の製造承認申請を1971（S46）年8月6日に行った。販売名は「PPSB-ニチヤク」、効能又は効果は「血友病B患者に対して注射し、血漿中の第IX因子を補い、血友病性出血を止血する」であった。

その後、1972（S47）年3月17日に医薬品製造承認申請書の全文を差換える旨の訂正願書を提出した。この訂正願書を通じ、効能又は効果が「血液凝固第IX因子欠乏症」に改められた状態で、同年4月に製造承認されている。

1973（S48）年8月29日、日本製薬はPPSB-ニチヤクの製造方法について、原料血漿のプールサイズをそれまでの「3人分以下」から「50人以上」に変更するための医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った²⁴。これを受け、1974（S49）年6月5日に厚生大臣から承認が出されている。

また1974（S49）年7月4日には、PPSB-ニチヤクの効能又は効果を「血液凝固第IX因子欠乏症」から「血液凝固第IX因子欠乏症。肝疾患の凝血因子（第II、VII、IX、X）欠乏に基づく出血。」とするための医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った²⁵。その後、1975（S50）年4月24日、日本製薬は1974（S49）年7月4日付の医薬品製造承認事項一部変更承認事項の訂正願書を提出し、効能又は効果の欄を「血液凝固第IX因子欠乏症。凝血因子（第II、VII、X）欠乏に基づく出血。」に変更するなどした。これを受け、1975（S50）年5月2日に厚生大臣から承認が出されている。

図表 4-25 PPSB-ニチヤクの変遷

時期	概要
1971(S46)年 8月6日	日本製薬がPPSB-ニチヤクの製造承認申請提出
1972(S47)年 3月17日	日本製薬は、厚生大臣に対して「PPSB-ニチヤク」の医薬品製造承認申請書の差換え願書を提出（→効能又は効果の内容が「血友病B患者に対して注射し、血漿中の第IX因子を補い、血友病性出血を止血する」から「血液凝固第IX因子欠乏症」に改められるなどの変更あり）
1972(S47)年 4月22日	「PPSB-ニチヤク」の製造承認取得
1973(S48)年 8月29日	医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出（→原料血漿のプールサイズを、それまでの「3人分以下」から「50人以上」に変更）（→1974（S49）年6月5日に承認取得）
1974(S49)年 7月4日	医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出（→効能又は効果を「血液凝固第IX因子欠乏症」から「血液凝固第IX因子欠乏症。肝疾患の凝血因子（第II、VII、IX、X）欠乏に基づく出血。」に変更承認申請。）
1975(S50)年 4月24日	上記申請に追加する形で変更承認申請を提出し、効能又は効果を「血液凝固第IX因子欠乏症。凝血因子（第II、VII、X）欠乏に基づく出血。」に変更承認申請。（→1975（S50）年5月2日に承認取得）
1986(S61)年 11月	加熱処理製剤であるPPSB-HT「ニチヤク」の製造承認取得

²⁴ 医薬品製造承認事項一部変更承認申請書 1973年8月29日 日本製薬（東京地裁 丁B5の1）

²⁵ 医薬品製造承認事項一部変更承認申請書 1974年7月4日 日本製薬（東京地裁 丁B6）

イ) 製造工程

「PPSB-ニチャク」の製造承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

日本製薬は、1971 (S46) 年 8 月 6 日、「PPSB-ニチャク」の製造承認を申請した。申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである²⁶。

図表 4-26 PPSB-ニチャクの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

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、その溶出液を低温エタノール分画法 (Cohn 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、処理液 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)

²⁶ 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 p.143 (東京地裁 乙 B100) 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 日ないし昭和 47 年 4 月 22 日の間) (東京地裁 丁 B4)

2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

① クリスマシン

クリスマシンは、1976（S51）年12月の製造承認時から国内有償採血由来血漿を原血漿として利用しており、1980（S55）年以降は国内有償採血由来の血漿及びミドリ十字がアルファ社から輸入した国外有償採血由来の血漿を原血漿としている。

これら有償採血のドナースクリーニングでは、国内有償採血については、プラズマセンターでの採血時に医師の問診を行うとともに、1971（S46）年からは供血者に対する HBs 抗原スクリーニングの予備検査、1972（S47）年7月からは CEP 法による HBs 抗原検査、1977（S52）6月からはより感度の高い PHA 法による HBs 抗原検査を行っている。その後、1986（S61）年10月からはプラズマセンターでの採血時に供血者に対する GPT 検査を行い、正常上限値の2倍以上のドナーを排除、1988（S63）年3月以降は正常値以上のドナーを排除している。

また輸入有償採血由来血漿についても、アルファ社は設立当初の1978（S53）年8月から、供血者に対し RIA 法による HBs 抗原検査を行い、1985（S60）年5月からは GPT 検査によるドナースクリーニングを行っている。1992（H4）年からは抗 HCV 抗体検査も導入している。

原料プール血漿に対しても、1978（S53）年8月から HBs 抗原検査を行っている。1992（H4）年1月からは原料プール血漿の抗 HCV 抗体検査を実施している。

このようにドナースクリーニングは製造承認時から実施されているが、原料自体はフィブリノゲン製剤自体のそれと同じであり、肝炎感染の危険性は高かったと言える。

② PPSB-ニチャク

日本製薬は国内に4箇所の採漿所（葛飾、墨田、王子、横浜）を保有しており、これらの採漿所で採取された有償の血漿を PPSB-ニチャクの原料血漿として用いていた。なお、日本製薬は1990（H2）年の9月で原料血漿の採取をやめており、以後、日本赤十字社からの献血由来の血漿を用いている。

これらの有償採血のドナースクリーニングとして、日本製薬は PPSB-ニチャクの製造当初から、採血時に肝機能検査を実施し、S-GOT で40単位以上、S-GPT で35単位以上の供血者を排除している。また HBV をスクリーニングする HBs 抗原検査として、製造開始時点から SRID 法（一元免疫拡散法）を、1973（S48）年5月から IAHA 法（免疫粘着赤血球凝集反応法、IA 法）を、1985（S60）年10月からは ELISA 法（固相化酵素抗体法）をそれぞれ導入している。最も古典的な HBs 抗原検査である MO 法（寒天ゲル内免疫拡散法）と比較すると、ELISA 法は5,000倍から1万倍の感度を有するとされる。なお HCV 検査としては、1990（H2）年6月から、供血者に対し ELISA 法による抗 HCV 抗体検査を開始している。

クリスマシンのミドリ十字と同様に、特に HBV に関係したドナースクリーニングは実施されている。しかし国内の有償採血を原料として用いている時点で HCV に感染する危険性は高かったと言える。

ii) 製造の手技とロットの大きさの問題点

① クリスマシン

製造工程において、50 人以上の血漿を集めて原血漿としていた。そしてそれを分画し、100 人以上の血漿に相当する原画分から最終バルクを作ってバイアルに分注して、凍結乾燥していた。

② PPSB-ニチャク

1971 (S46) 年 8 月 6 日に提出した PPSB-ニチャクの製造承認申請書では、製造方法として 3 人以下の血漿を合わせて原血漿とすることとなっていた。日本製薬内で規格設定について議論した資料内には、3 人以下の血漿を原料とすることについて「現在供血者の Au 抗原検査並びにトランスアミナーゼ値測定によってもなお本剤の血清肝炎ウイルスの混入を完全に防止できないため、原料血漿の混合を最小限に止めることによって本剤の投与による血清肝炎罹患のおそれを防止することに努めたものである。この処置は、血清肝炎ウイルスを保持する供血者の完全な検査法が確立するまでとする。」という記載を認めることができる²⁷。

しかし製造承認後の 1973 (S48) 年 8 月 29 日には、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出し、製造方法について原血漿は 50 人以上を合わせたものにするとの変更を願い出ている。これを厚生省が承認したことにより、PPSB-ニチャクのプールサイズは拡大された。

この当時のドナースクリーニングは、1973 (S48) 年 5 月から導入した IAHA 法（免疫粘着赤血球凝集反応法、IA 法）である。しかしこれは HCV への感染危険性を排除できるものではない。肝炎感染の危険性を最小限に抑えるために 3 人以下の血漿を原料ととしていたことを鑑みれば、プールサイズの拡大はそのまま肝炎感染危険性の拡大につながったと判断できる。

²⁷ 日本製薬 「本剤規格設定の根拠」（東京地裁 甲 B81）

iii) ウイルス不活化処理の問題点

① クリスマシン

クリスマシンのウイルス不活化処理は、製造承認直後からしばらく行われていない。

たとえば1976 (S51) 年12月の製造承認後の1978 (S53) 年に、ミドリ十字社内で、B型肝炎感染リスク低減のためBPL添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討している。しかし十分なウイルス不活化効果を得るために必要な条件下では、第IX因子が大きく失活することが判明したため、ウイルス不活化処理としては不相当であると判断している。

また、1985 (S60) 年4月からは、血清肝炎ならびにAIDSの危険性に対する対策として、加熱処理の研究に着手している。同年9月までの間に、以下の5種のモニターウイルスを用いて加熱処理の実験を行っている。

- Sindbis virus
- Chikungunya virus
- Vesicular stomatitis virus
- Mumps virus
- Herpes simplex virus

実験の結果、60°Cで72時間の加熱処理を行うことにより全てのモニターウイルスの感染性を失活させられることが強く示唆された。これに基づき、蛋白性状に変化をもたらさない最も高い加熱処理条件であるとして、クリスマシンにおける加熱処理条件として60°Cで72時間が適当であると結論づけている。

なお、ミドリ十字は1985 (S60) 年12月から1991 (H3) 年12月までは、アルファ社から、乾燥加熱処理を施したクリスマシン-HTを輸入・販売している。また、1993 (H5) 年3月にはSD処理を行ったクリスマシン-Mの製造承認を得て、同年9月より販売している。

このようにクリスマシンについては、第IX因子が失活するという理由でBPL処理が見送られており、ウイルス不活化処理が行われていない時期が1985 (S60) 年まで続いている。SD処理が開始される1993 (H5) 年までは十分なウイルス不活化処理が行われていたとはいいがたく、肝炎感染の危険性は高かったと判断できる。

② PPSB-ニチャク

PPSB-ニチャクのウイルス不活化処理も、クリスマシン同様に製造承認直後からしばらく行われていない。具体的には、1986 (S61) 年11月に、65°C96時間の乾燥加熱処理を施すPPSB-HTニチャクの医薬品製造承認が取得されるまで待たなくてはならない。

有償採血を用い、かつ原料血漿のプールも拡大した状況下であったにもかかわらず、十分な不活化処理を行わなかった時点で、肝炎感染の危険性は高いものであったと言える。

(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について

市販後における企業の動向と問題点は、「医療機関への販売の仕方に関する問題点」「危険性情報等の収集に関する問題点」「危険性情報等の提供に関する問題点」の3つに分けることができる。

当時の医療機関への販売の仕方の問題点としては、まず、一部の医薬情報担当者が承認外事項であったフィブリン糊の使用法が記載された小冊子を活用して医療機関への営業活動を行っていた点を挙げるることができる。このような不適切な利用法を奨励する営業ツールを用いていたことは問題である。

また、2001（H13）年8月28日の医薬発939号にて「虚偽の記載をした」と判断された²⁸フィブリノゲン製剤のパンフレットを用いて、営業販売活動を行っていた点も問題である。同パンフレットの「特長」という項目には「紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮」という表現があるが、これを裏付けるデータをミドリ十字は保有しておらず、当該製剤の安全性を過度に強調する結果になっている。フィブリノゲン製剤の販売に対して、ミドリ十字が組織的且つ積極的な販売戦略をとっていたとは判断できないが、医療機関への危険性情報の適切な提供という観点から言っても、当時の販売姿勢には問題があった。

また、市販後の当該医薬品に関する危険性情報等の収集についても問題点が存在した。特に国内における感染情報の収集では、製剤に同封されたアンケート調査用紙もしくは医薬情報担当者という2種類の自発報告に頼る状況であった。自発報告という性格を鑑みても、肝炎感染被害の実態を完全に把握できたとは言えず、製薬企業の情報収集手段として不適切な体制であった。

加えて、一元的に感染情報を収集・管理する部門を設けなかった点も、企業としての対応力を鈍らせたと言える。1988（S63）年の3月になるまで、当時のミドリ十字には、安全性に係る情報を一元的に集約する組織が存在しなかった。代わりに営業・開発・研究の各部門に情報収集を行う部署を設置し、情報を収集・管理していた。副作用情報や国内外の最新知見といった情報が一元的に収集・管理されなかったことにより、安全管理の面で十分な対応力を保持することは難しかったと考えられる。たとえば米国FDAでフィブリノゲン製剤の承認取消しが行われた1977（S52）年は、ミドリ十字社がフィブリノゲン製剤による肝炎感染の自発報告を受け取っていた時期と合致しているが、それらの情報を総合的に判断した対応をとることはなかった。また、1987（S62）年頃の集団肝炎感染では、1986（S61）年9月に静岡支店から上がってきた感染情報が、クレーム等が記載される「顧客の声」で上がってきたため、副作用情報を収集・管理する医薬安全室に直接届けられなかったことが判明している。このように、一元的な情報収集体制を構築していなかったがゆえに対応が不十分となってしまう点は、薬害被害の発生・拡大に影響を与えたと言える。

これらに加えて、取得した危険性情報等の提供においても、企業の対応に問題点があった。特に添付文書における情報提供は、安全性に関する情報が過度に強調されていたり、危険性に関する情報の提供が不十分であるなど、多くの問題点をはらんでいた。製薬企業は、自らが供給する医薬品の安全性について責任をもち、危険性情報や使用方法について、医療現場へ適切に情報を提供し、その安全性管理について最大限の努力をすることが求められる。添付文書は医薬品に関する基本情報を医療機関や医療人に提供する公的な文書である。しかし、添付文書の変遷から、フィブリノゲンによる薬害肝炎の発生について、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

²⁸医薬発第939号 2001（H13）年8月28日（東京甲B108）

が不十分であること、適応限定に関する情報の提供が十分でなかったと言わざるを得ない。とりわけ、当時の認識として、医療機関への危険性情報提供の中心的手法が添付文書であったという点を考慮すれば、その影響は大きかったと推察される。

以下、これらの問題点について、既存資料等からその実態を整理していく。これらの事実整理に基づき、当該医薬品の市販後における血液製剤製造会社の動向や対応について検証する。なお、集団肝炎感染のようないわゆる“緊急事態”と呼べる状況に直面した際に、企業がどのような対応をとったかを検証することも重要であると考えられるため、「通常時」と「(1987 (S62) 年頃の) 集団肝炎感染発生時」の2つに分けた検討を行うこととする。また、市販後の企業の動向は製剤ごとに異なるものでもないため、ここではフィブリノゲン製剤と第Ⅸ因子複合体製剤を明確に分けることはしない。