

主に医療現場への指示・警告に関連する箇所について、各時点でのどのような改訂が行われたかを図表 4-58 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まとめる。

図表 4-58 旧ミドリ十字社によるフィブリノーゲン製剤の添付文書の変遷¹²¹

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一万一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、ミドリ十字社は研究、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톤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。

¹²¹ 重要事項を太字で表記している。