

10. Maloney, W.C.; Egan, W. J.; Gorman, A.J. : Acquired Afibrinogenemia in Pregnancy, N.E. Jour. of Med., Apr. 14, 1949.
11. Sawitsky, Arthur; Plotkin, David : From a paper presented at Am. Assn. of Blood Banks meeting, Chicago, Oct. 17-20, 1953.
12. From editorial : Acquired Afibrinogenemia in Pregnancy, J.A.M.A., Jan. 2, 1954.
13. Schneider, C.L. : Rapid Estimation of Plasma Fibrinogen Concentration and Its Use as a Guide to Therapy of Intravascular Defibrination, Am. J. of Obs. & Gyn., July 1952.



製造発売元

株式会社 日本ブラッド・バンク

本店 大阪市城東区瀬生町3丁目1番地
 支店 東京・名古屋・神戸・京都・福岡・仙台
 出張所 札幌・横濱・長岡・高松
 営業所 東京新宿・東京神田・大阪道修町
 名古屋京町・小倉・金沢・新潟

(1963-2製)

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以下の年表にまとめる。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整理する。

図表 4-44 旧ミドリ十字によるフィブリノゲン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
1963(S38) 年 2 月	承認時における添付文書（フィブリノゲン-BBank） 【2. フィブリノゲン BBank の使い方】 「注意：フィブリノゲン-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〕 フィブリノゲン-BBank 製造承認
1965(S40) 年 2 月	添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリ） ・名称の変更（フィブリノゲン-BBank→フィブリノゲン-ミドリ） ・「プラスマ・フィブリノゲン値の測定法」を追記
1965(S40) 年 11 月	添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリ） 【フィブリノ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、ミドリ十字は研究、努力を傾注し、フィブリノゲン-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（フィブリノゲン-ミドリ） 【フィブリノ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「先天的フィブリノゲン減少症および後天的無フィブリノゲン血症に」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ゲン症」記載。
1971(S46) 年 11 月	添付文書改訂（フィブリノゲン-ミドリ） 【フィブリノゲン注射による血清肝炎】 ・1968 年(昭和 43 年)6 月の記載(b)の追加部分を以下のように変更 「フィブリノゲン-ミドリでは 1966 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、1970 年末までに 111,310 瓶を供給しているが、

	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。」
1972(S47) 年1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①の部分を変更に。 「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注しフィブリノーゲン—ミドリはウイルス性肝炎感染の危険を防止するため、供血者の血清についてオーストラリア抗原及び抗体を寒天ゲル内沈降反応を利用する交叉電気泳動法によって検し、オーストラリア抗原陽性のものを除外してある。更に、β—プロピオ・ラクトンの処理並びに紫外線照射による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。」 ・また、1971（昭和46）年11月改訂部分を以下のように変更。 「フィブリノーゲン—ミドリでは1966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、1971年末までに145,990瓶を供給しているが、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。」
1973(S48) 年1月	〔関連事象〕厚生省薬務局細菌製剤課がミドリ十字に対し添付文書の改訂を指導 添付文書に副作用が少なく安全である旨を過大に強調するなど不適正な表示、不正確な表現が見られるとして、1970年（昭和45年）の通知に基づき指導。
1974(S49) 年5月	指導をうけて添付文書の全面改訂（フィブリノーゲン—ミドリ） 【前文】 「フィブリノーゲン—ミドリは生物学的製剤基準乾燥人フィブリノーゲンに基づき健康人血漿（供血者の血清についてオーストラリア抗原および抗体を寒天ゲル内沈降反応を利用する交叉電気泳動法によって検し、オーストラリア抗原陽性のものを除外してある。）から分画し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本剤は紫外線照射を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。フィブリノーゲン—ミドリは、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に胎盤早期剥離に伴って起こる重症な出血を防御する。」 【使用上の注意1.】 「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患することがある。」
1974(S49) 年11月	添付文書改訂（フィブリノーゲン—ミドリ） ・性状の追加：pH6.8±0.5（厚生省承認規格pH6.0～7.3）、0.9%生理食塩水に対する浸透圧比約1
1975(S50) 年11月	添付文書全面改訂（フィブリノーゲン—ミドリ） 【使用上の注意1.】 ・1974年（昭和49年）5月の【使用上の注意】欄に以下のように追記。 「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患することがある。アメリカにおいては本剤の使用により15～20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、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とを秤量すべきであるとされている。」
1976(S51) 年3月3日	〔関連事象〕「フィブリノーゲン—ミドリ」の製造承認申請（昭和51年4月30日承認） 生物学的製剤基準におけるフィブリノーゲン製剤の呼称が「人血漿フィブリノーゲン」から「乾燥人フィブリノーゲン」に変更されたことに伴い、「販売名」「用法及び用量」「効能または効果」欄の字句を「フィブリノーゲン」から「フィブリノーゲン」に変更するため。
1977(S52) 年9月	添付文書全面改訂（フィブリノーゲン—ミドリ） ・昭和51年3月29日の厚生省指示に従って記載様式を改訂 【使用上の注意】 ・ [1. 一般的注意] 「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。アメリカにおいては本剤の使用により、15～20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、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とを秤量すべきであるとされている。」
1980(S55) 年11月	添付文書改訂（フィブリノーゲン—ミドリ） ・住所変更
1981(S56) 年1月	添付文書改訂（フィブリノーゲン—ミドリ） ・「副作用」の項に「悪寒、発熱」を追記 など
1982(S57) 年9月	添付文書改訂（フィブリノーゲン—ミドリ） ・「取扱い上の注意事項」「フィブリノーゲン—ミドリの使い方」を改訂
1982(S57) 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—ミドリの使い方」②の図を変更