

ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供

市販後に国内外から収集した危険性情報は、企業内部で適切な情報処理・管理を経た後、関係各所に迅速かつ正確に伝達されなければならない。

本節では、医療機関ならびに医療従事者への情報提供のあり方について検証を行う。

① 通常時

ア) 添付文書による情報提供

フィブリノゲン製剤ならびに第Ⅸ因子製剤の添付文書について、その内容の変遷を整理する。

フィブリノゲン製剤の添付文書の変遷

フィブリノゲン製剤（フィブリノーゲン-BBank）販売当初の添付文書のコピーを図表 4-55 に整理する。これを基にしつつ、以降の変遷を整理する。

図表 4-55 フィブリノーゲン-ミドリの製造承認申請段階における添付書類（案）

**フィブリノーゲン-BBank**

● ALBUMIN  
● ALPHA<sub>1</sub> GLOBULIN  
● ALPHA<sub>2</sub> GLOBULIN  
● BETA GLOBULIN  
● FIBRINOGEN (Fibrin Foam, Fibrin Film)  
● GAMMA GLOBULIN

フィブリノーゲン-BBank は健康人血漿から分割し凍結真空乾燥したヒト血漿フィブリノーゲンである。本品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-BBank は、フィブリノーゲン欠乏症に用い特に早期胎盤剥離に伴って起る重症な出血を予防する。

人血液凝固機構に於けるフィブリノーゲンの役割

Plasma factor  
+  
Platelet

Thromboplastin  
+  
Calcium ions

Prothrombin

Thrombin

Fibrinogen  
→  
Fibrin

これらのすべての物質及び反応は血液凝固のために必要不可欠で且それらの中のどのひとつでも存在しないか、又減少するときは出血性疾患が起り、フィブリノーゲンの欠乏又は減少は凝血機構に重要な危機をもたらすものである。

成分及び分量又は本質

フィブリノーゲン-BBank は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）40%以上を含む非変性蛋白であつてその溶液を除菌濾過し紫外線照射を施した後小分し、容器に入つたまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中容量 1 瓶、溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50 ml を添付。

- 1 -

1963.2.21

### フィブリノーゲンの欠乏

急性フィブリノーゲン欠乏症が死亡の原因になることが近年認識をひろめつゝある。それらの死亡は血液凝固作用の激減によつて生じる。フィブリノーゲン欠乏症による死亡の或るものは急性胎盤早期剥離を伴う複雑化分娩の際に起る。<sup>(1)</sup>急性フィブリノーゲン欠乏症は長期の子宮内胎児死亡、羊水血栓症、膈膜手術時強度手術侵襲及びその術後、碎切除に関連した手術及び動物実験では過度の組織破壊等の実例がすでに多く報告されている。この状態の原因には2つの可能性がある。

即ち

①胎盤や腫、又は他の止血性物質が循環血中に入ること<sup>(7)</sup>—そのため循環血漿中のフィブリノーゲンの拡散沈降を起させその遂血液を非凝固化する。

②フィブリン凝固の形成を阻止するフィブリノリジンの血漿中相当量の存在。<sup>(8)(9)</sup>極端なフィブリノーゲン値の低下は悪性貧血、骨髄性白血病、赤血球過多症、前立腺癌腫転移の結果としての一般的な骨髄腫及び他の骨髄病、壞血病、B<sub>2</sub>欠乏症、広範囲の火傷・伝染病・悪性腫瘍、腸管の吸収機構等においてすでに認められている。それらの状態に於けるフィブリノーゲン欠乏原因は不明であるが先天性フィブリノーゲン欠乏症は全く稀である。胎盤早期剥離の5~10%においてフィブリノーゲン欠乏症が発生し、出血による急性死の危険が存在する(Reid, Weiner)。

### フィブリノーゲン置換療法

最近までフィブリノーゲンの補充乃至置換を可能とした手段は血漿か全血の注輸のみであつた。胎盤早期剥離に際してのフィブリノーゲンの激減については、大量の血液がしばしば血液の凝固力を還元せしめるため要求された。

1949年 Maloney, Eagan 及び Gorman が胎盤早期剥離の治療に人血漿から得た Cohn の分画 I (フィブリノーゲンを含む) を使つて治療効果をあげたことを報告した。<sup>(10)</sup>

Weiner, Reid 及び Roby もこの分画<sup>(1)(7)(8)</sup>を使用した経験を續いて報告し Sawitsky と Plotkin<sup>(11)</sup>も精製フィブリノーゲンの使用経験を報告した。改訂された分画法に依るフィブリノーゲン-BBbankは人血漿より分離されたもので特殊の救命的フィブリノーゲン治療を可能とする。

J. A. M. A. (Jan 2, 1954) の論説によれば後天性フィブリノーゲン欠乏症のあることが認められ、精製フィブリノーゲンの注入により妊娠時の制御不能の出血治療に対する合理的な治療に到達でき、これらの場合に於けるフィブリノーゲン値の早急な回復の価値が強調された。又多数の研究者がフィブリノーゲンの価値と凝固機構の復元についての大量輸血の価値を証明した。

Reid は胎盤早期剥離の激烈な場合には血液の凝固力復元か他の如何なる外科的手術の試みよりも優先すべきだと考えている。羊水血栓症症候群においては血液フィブリノーゲンの復元は以前無手段と考えられていた条件に対して治療手段を与えた。長期の胎児死亡については凝固機構の変化が現われたとき即刻入院治療が遅滞なく行われるよう血液についての反復的な検査が行われることが望ましい。<sup>(12)</sup>