

第Ⅸ因子製剤（PPSB-ニチャク）の添付文書の変遷

販売当初のPPSB-ニチャクの添付文書のコピーを貼付する。これを基にしつつ、以降の変遷を整理する。

図表 4-60 販売当初のPPSB-ニチャクの添付文書

乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体  
ビービー エスピー  
**PPSB-ニチャク**

---

**PPSB-NICHIYAKU**

● **本質及び成分**  
 本剤は供血者選択においてオーストラリア抗原陰性で且肝機能検査として S-GOTで/40単位未満、S-GPTで35単位未満、(いずれも Reitman-Frankel 法による Karmen 単位)の人の血液から分離した血漿を原料とし、Soulier らの方法に弊社が開発した方法を加えて製造したものである。  
 すなわち血漿を核酸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) に準じて処理し得られた画分を溶解し、ヘパリンを加えた後除菌をほどこし10ml/瓶分注して冷凍乾燥後真空封栓した製剤である。なお血清肝炎罹患のおそれを最少限に止めるため原料血漿の混合を3人分に止め、個々に処理する方法をとっている。  
 この製剤は血液凝固因子として第Ⅸ(PTC)因子をはじめ第Ⅱ因子及び第Ⅳ、第Ⅴ因子複合体の凝血性グロブリンを含む蛋白であり、この製剤1びんあたりの純蛋白質量は280±100mgで、第Ⅸ因子の力価は添付溶解液 (日局)注射用蒸留水で溶解したとき、正常人血清1mlの200倍である。

● **適応症**  
 血液凝固第Ⅸ因子欠乏症による出血を止血する目的に用いる。  
 注：血液凝固第Ⅸ因子欠乏症には先天性欠乏症 (血友病B) と後天性欠乏症 (原発疾患により二次的に発生する欠乏症) がある。

● **用法及び用量**  
 添付の溶解液 (日局)注射用蒸留水 10mlで溶解し、溶解後1時間以内に静脈内に注射する。用量は普通1回1-6びんを用いるが、患者の第Ⅸ因子量の減少の程度と年齢に応じて適宜増量する。

● **使用上の注意**  
 1. 本剤の投与により、ときに血清肝炎があらわれることがある。血清肝炎の予防には、本剤の注射後ガンマグロブリンを体重 kg当り 25-30mgを筋肉内に注射し、更に1ヵ月後同量を筋肉に注射することがかなり効果的である。  
 2. 本剤の投与により一過性の悪寒、発熱、頭痛、顔面紅潮等の症状があらわれることがある。  
 3. 本剤は他の製剤と混合投与しないこと。

● **貯法及び有効期間**  
 1. 10℃以下に保存すること。  
 2. 有効期間は自家試験合格の日より1年である。

● **包装**  
 P P S B - ニチャク 1瓶  
 添付品 (日局)注射用蒸留水10ml 1瓶

製 造 **日本製薬株式会社**  
 東京都江東区社丹1丁目14番1号  
 販 売 **武田薬品工業株式会社**  
 大阪市東区道修町2丁目27番地

出所) 「PPSB-ニチャク」印刷物見本台紙 1972 (S47) 年 6 月 1 日 (東京丁B16)

図表 4-61 日本製薬による第Ⅸ因子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
1972(S47) 年 6 月	<u>添付文書作成 (PPSB－ニチヤク)</u> 【使用上の注意】 「1. 本剤の投与により、ときに血清肝炎があらわれることがある。血清肝炎の予防には、本剤の注射後ガンマグロブリンを体重 kg 当り 25～30mg を筋肉内に注射し、更に 1 ヶ月後同量を筋肉に注射することがかなり効果的である。」
1977(S52) 年 10 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・組成・性状、使用上の注意、取扱い上の注意を改訂。
1979(S54) 年 3 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・貯法を改訂。
1981(S56) 年 12 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・有効期間など改訂。
1983(S58) 年 10 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・薬効・薬理など改訂。
1984(S59) 年 5 月	<u>添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク)</u> ・組成・用法・用量など改訂。

出所) 各添付文書資料等より作成

## イ) 医薬情報担当者による情報提供

医療現場に情報を提供する主体として、添付文書以外に、医薬情報担当者の存在の大きさを認めることができる。本節では、当時の医薬情報担当者がどのような危険性情報を医療現場に提供していたかについて、検証する。なお、当時の医薬情報担当者の具体的な行動を把握することは困難であるため、ここでは医薬情報担当者が利用していた営業ツールに焦点を当てた検証を行うものとする。

医薬情報担当者が活用していた主な営業ツールは、(4) -1) で整理された通りである。ここでは、それぞれに記載されている危険性情報に着目し、整理を行う。

## フィブリノゲン製剤のパフレット

現存する 2 種類のパフレットのうち、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) には、当時の添付文書と類似した「使用上の注意」が記載されている。

### ■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。

#### 2. 適用上の注意

- (1) 生物学的製剤基準「血液製剤総則 6 に規定する輸血用器具」、すなわちディスプレイブル輸血セット及び輸液セット基準(昭和 45 年 8 月厚生省告示第 301 号)に適合するセット(ろ過器、点滴筒等を具備し、各種試験に適合して密封包装されており、1 回のみ使用される)を用いること。
- (2) 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、心悸亢進または血管内凝固による栓塞を起こすおそれがあるのでゆっくり注入すること。
- (3) 溶解時に沈殿の認められるものを投与してはならない。また一度溶解したものは 1 時間以内に使用すること。  
本剤はチメロサルその他の防腐剤を含有していないので溶解後は速やかに使用し、残液を保存して再使用してはならない。
- (4) 他の製剤と混注しないこと。
- (5) 電解質補液の輸注等により脱水等の体液異常を改善した後に点滴静注することが望ましい。

ただし、1982 (S57) 年 11 月改訂版の添付文書に書かれている「2.副作用 悪寒、発熱があらわれることがある。」の文章は、同パフレットの中には記載されていない。

また、同パフレットの「特長」という項目内には、同製剤の安全性に関して、3 つの特長が記載されている。すなわち「1. 少量の注輸で十分な止血効果が得られる」「2. 短時間でフィブリノゲン量を是正する」「3. HBs 抗原、発熱性物質の排除」である。

この内、(4) -1) でも述べたが、3 番の HBs 抗原・発熱性物質の排除について説明している文章

において、虚偽記載が認められている。具体的には、「また本剤は紫外線照射処理を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。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しかつこの処理を行ってもフィブリノゲンミドリの蛋白活性はそこなわれない。」という記載の下線部がそれに該当する。

また、同箇所前半部の「本剤は紫外線照射処理を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない」に関して、当時の科学的知見でそれを言うことができたか、2001（H13）年4月4日付けで厚生労働省から報告命令が出ている。これに対し、2001（H13）年4月19日付で、ウェルファイド社は「当時学術部で印刷物作成を担当していた1名（現職）に確認したところ、『紫外線照射を施してあるから無菌で発熱性物質を含まない、との意味の記載ではなく、紫外線照射処理を施している上に、（無菌試験や発熱試験に適合している）無菌で発熱性物質を含まない、との並記の意味で記載したと記憶している』とのことであった。」と回答している。

一方、もう1つのパンフレットである「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲンHTミドリ」（1987（S62）年6月版）では、「フィブリノゲンHTミドリ インフォメーション」という項目で、添付文書とほぼ同内容の情報提供が為されている。具体的には、組成・性状、効能・効果、用法・用量、使用上の注意、取扱い上の注意などが記載されている。このうち、使用上の注意などに書かれている文章は、1987（S62）年5月作成の添付文書と同じ内容である。

また、同パンフレットの表紙には、以下の3項目が箇条書きで表記されている。

- ・ 60℃、96 時間加熱により製剤中に迷入しているかも知れない病原ウイルスによる感染の危険性を低減化しました。
- ・ HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体陰性の健康人より得られた血漿から調製しています。
- ・ 加熱処理によるたん白変性は認められていません。

### フィブリン糊研究会向け小冊子

(4) -1) でも説明しているように、ミドリ十字では、フィブリン糊の調製法や使用法について記載した2種類の小冊子を作成している。1つは「フィブリノゲンミドリ、トロンビンミドリをもってする組織・臓器接着法」（1981（S56）年9月版）であり、もう1つは「手術用接着剤としてのフィブリノゲンミドリ、トロンビンミドリの応用」（1982（S57）年版）である。

これらの資料はフィブリン糊の調製法や使用法を伝えるための資料であり、危険性情報については、基本的に当時のフィブリノゲンミドリの添付文書に記載されている内容と同じか、それよりも簡単に記載された内容のものとなっている。たとえば、使用上の注意の中に、フィブリノゲンミドリ（1981（S56）年1月改訂版）で記載されている「一般的注意」の項目は書かれていないし、また副作用については、「肝臓：ウイルス性肝炎があらわれることがある」とだけ記載されている。

### 拡売ニュース

拡売ニュースの原本を確認することはできていない。なお、フィブリン網について記載されている当該拡売ニュースを持っている職員は、(4) -1) でも記載した通り把握されていない。

## ウ) 医療機関に対する通常時の情報提供に関する考察

### 添付文書内で安全性に関する情報が過度に強調されていた点

1970 (S45) 年の「医療用医薬品の添付文書記載要領行政指導—記載上の留意事項」(厚生省薬務局監視課長通知)によれば、添付文書において、副作用が少なく安全である旨を過大に強調することは不適正であるとされている。しかし、当該フィブリノゲン製剤においては、販売当初の段階から、添付文書の中に過度に安全性が強調されている表現を認めることができる。

たとえば、1968 (S43) 年 6 月改訂分から 1972 (S47) 年 1 月改訂分までの添付文書には、肝炎発症に関する市販後調査の結果が記載されている。これは、1966 年 (S41) 年 1 月以降に各バイアルの包装にアンケートハガキを同封し、自主的に投函されたものを市販後調査として集計したものである。1968 (S43) 年 6 月改訂版の添付文書には「各包装ごとにアンケート回収はがきを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967 年 10 月まで 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)発生の報告を受けただけであった。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症は経験されていない。」と記されており、1972 (S47) 年 1 月版では「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)発生の告知をうけただけであった」と報告が当初の 2 例だけで、いかにも安全性がますます高まっているがごときの記載になっている。アンケートハガキが使用医師に必ずしも届いているはずはなく、自発報告による市販後調査の結果が肝炎発症の実態を捕捉できているとは考えにくい上、添付文書の改訂につれて、母数となる供給瓶数が増加していく点を鑑みれば、当該フィブリノゲン製剤の安全性が不当に強調されていたと言わざるを得ない。また血清肝炎の予防に関して、同年の添付文書にはグロブリン-ミドリを初回 25-30mg/kg、1 ヶ月後に同量再注射がほぼ完全な予防手段とみとめられていると記載されている。

また、フィブリノゲン HT-ミドリ(加熱製剤)の添付文書では、「本加熱処理によりマーカーとして用いた、各種病原ウイルスはいずれも検出限界以下になっている。」という記載がなされている。仮に、当時の加熱処理では不活化効果が低いという認識がなかったとしても、フィブリノゲン-ミドリ(非加熱製剤)によって集団肝炎感染が発生した直後であったという状況を鑑みれば、過熱処理による当該フィブリノゲン製剤の安全性を過度に強調する結果となり、添付文書の表現として不適切であったと言える。

ほかにも、販売当初から用いられてきた「健康人血漿」という表現等、安全性に関する情報が過度に強調されている表現がある。

発売当初から肝炎発症の危険性は十分に予測されていたにも関わらず、安全性を強調し、感染情報を主体的に収集しようと努力すらしないうで、医薬品の危険性に関する情報を適切に医療現場へ提供できなかつた点は、重要であると言わざるを得ない。

### 危険性に関する添付文書の情報が十分でない点

当該医薬品は血液製剤であり、大量のプール血漿を用いる製造工程を経ている点などを鑑みれば、ウイルス混入の危険性は否定できるものではない。したがって、その製造工程、特に用いた原材料やウイルス不活化処理に関する記述を記載することは、当該医薬品の安全性ならびに危険性を医療現場へ伝える上で、必要不可欠なものであると考えられる。

しかし、当該医薬品の添付文書の中にはそれらの記載が不十分であった。

使用上の注意に「本剤の使用により、まれに血清肝炎に罹患する事がある。アメリカにおいて本剤