

2009 年 2 月 27 日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

検証4:薬害肝炎に対する血液製剤製造会社の責任

アウトプット・イメージ

- 目 次 -

(1) はじめに.....	3
(2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について	5
1) フィブリノゲン製剤の概要.....	8
2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点	15
i) 原材料（ヒト血漿）の問題点.....	15
ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点.....	21
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	23
(3) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について	38
1) 第Ⅸ因子複合体製剤の概要.....	39
2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点	44
i) 原材料（ヒト血漿）の問題点.....	44
ii) 製造の手技とロットの大きさの問題点.....	45
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	46
(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について	47
1) 当該医薬品の医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わり	49
2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い.....	59
i) 通常時.....	59
ii) 集団肝炎感染発生時.....	80
3) 市販後の危険性情報の提供.....	98
i) 国への報告.....	98
ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供.....	105
iii) 患者に対する情報提供	136
(5) 検証 4 のまとめ	136

(1) はじめに

フィブリノゲン製剤などのウイルス混入薬剤が製造され、感染の危険性について十分な情報が医師、患者に伝達されることなく、患者に投与され、その結果として血液製剤による肝炎が多数の患者に発症した。このような肝臓のウイルス感染に関する企業の問題意識は希薄であり、監督官庁への報告も不十分になった。さらに、感染および肝炎発症についての情報が医療機関並びに患者本人へ十分に伝達されなかった。これらの問題については、指導・監督官庁である厚生労働省・医薬品総合機構の責任とともに、製薬企業が第一義的に責任を負うべきものである。そこで、特に製薬企業に焦点を合わせて、製薬会社の血液製剤の開発製造、販売、情報収集と報告の実態と製薬会社の問題意識、薬害肝炎の発生・拡大が起こった原因と責任について検証する。

上記視点に基づき、本検証4では、問題を大きく「製剤の開発・製造段階の問題点」と「市販後の企業の問題点」の2つに分けた。前者に関しては、本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤と第Ⅸ因子複合体製剤のそれぞれについて、その原材料・ロットの大きさ・ウイルス不活化処理などの問題点を検証する。また後者に関しては、肝炎感染の危険性に関連する情報について、企業がどのような情報を収集し、どのように取扱い、そして国や医療機関等へどのように報告したか、検証する。

1) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

- i) 用いた原材料の危険性はどの程度のものであったか？
 - ・どのような原材料を用いて当該医薬品を製造していたか？ 危険性の高い有償採血を原料としていたのではないか？
 - ・製造承認申請時を含めた各時点において、企業はその危険性をどのように認識していたか？

ii) 製造工程（ロットの大きさ等）に問題がなかったか？

- ・多人数の原料血漿をプールする製造工程を経ることで、ウイルスの混入可能性が高まっていたのではないか？

iii) ウイルス不活化処理に問題はなかったか？

- ・ウイルス不活化処理のためにどのような処理方法を実践していたか？
- ・BPL処理を含め、各処理方法は有効だったのか？
- ・各処理方法の有効性について企業はどのような認識でいたか？

2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について

- i) 用いた原材料の危険性はどの程度のものであったか？
 - ・どのような原材料を用いて当該医薬品を製造していたか？ 危険性の高い有償採血を原料としていたのではないか？
 - ・製造承認申請時を含めた各時点において、企業はその危険性をどのように認識していたか？

ii) 製造工程（ロットの大きさ等）に問題がなかったか？

- ・多人数の原料血漿をプールする製造工程を経ることで、ウイルスの混入可能性が高まっていたのではないか？

iii) ウイルス不活化処理に問題はなかったか？

- ・原料および製法に問題が有るにもかかわらず、不活化処理を実施しなかったのではないか？
- ・各処理方法の有効性について企業はどのような認識でいたか？

3) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について

i) 当該医薬品の販売の仕方ならびに医療機関とのかかわり方に問題がなかったか？

- ・営業体制の組み方および販売手法に問題はなかったか？
- ・用いていた営業ツールは適切なものだったか？

ii) 市販後の危険性情報の収集および取り扱いに問題はなかったか？

- ・国内の危険性情報の収集は十分な手法／体制の下に行われていたか？
- ・海外を含めた最新情報を収集／取扱いできていたか？ 特に米国FDAが1977（S52）年にフィブリノゲン製剤を承認取消しにした際、企業としてどのような対応をとったか？
- ・収集した情報に対する対応は製薬企業として十分なものであったか？
- ・集団肝炎感染発生時、十分な体制を組んで情報収集に当たることができたか？
- ・集団肝炎感染被害の実態把握の手法は妥当だったか？

iii) 市販後の危険性情報を国・医療機関・患者等へ報告／提供する際に問題はなかったか？

- ・肝炎感染情報の国への報告は適正だったか？ 特に集団肝炎感染発生時の被害実態の報告は過小報告だったのではないか？
- ・医療機関への情報提供手段である添付文書の記載内容は適切だったか？
- ・医薬情報担当者による医療機関ならびに患者への情報提供は適切に行われたか？
- ・集団肝炎感染発生時、その情報が的確に医療機関へと伝達され、被害拡大を抑止できたか？
- ・危険性が高いと判断された製剤の回収は円滑に実施されたか？

(2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

フィブリノゲンを始めとする血液製剤のウイルス感染に対する開発、製造における問題点は、1) 原材料、2) 製剤の手法とロットの大きさ、3) ウイルス不活化処理とウイルスの混入量とウイルスの遺伝子情報、などである。

本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤は、1962 (S37) 年承認申請書によると売血の「血漿を 500L 乃至 1,000L のプールに混入」したものを原料として分画される。当時は一回につき 200mL を採血していたことと、血球成分を除外して血漿を得ることを鑑みると、1 ロットは 4,500 人～9,100 人分程度をプールして分画していたことになる。さらに、本研究班から田辺三菱製薬に行った質問に対して、2008 (H20) 年 12 月 19 日に「製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となります。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いられた血漿の種類（輸入血又は国内血）などによって変動し、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられます（1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL として換算した人数）」との回答がなされている。

また、原料血漿中の献血と売血の割合については、1993 (H5) 年 9 月からは国内献血のみを原料として用いているが、それ以前は売血を用いていた。1979 (S54) 年以前の資料は残されていないものの、当時の状況からして、大部分は輸入血であったと推察される。1980 (S55) 年から 1987 (S62) 年までに製造されたロットでは、約 40% が輸入血のみを原料とし、残りの約 60% は輸入血と国内売血の混合となっている。1987 (S62) 年から 1992 (H4) 年 10 月までのロットでは輸入血と国内売血の混合、輸入血のみのロット、国内血のみのロットが混在している。なお、輸入血とは、ミドリ十字社の子会社である米国アルファ社などが米国貧民街などの採血所で集めたもの及び貧民街で他の採血業者が採血したものを購入したものの混合であると結論できる。当時、売血を行う人たちの感染の状況を合わせて判断すると、殆ど全てのロットの原料血漿に肝炎ウイルス (B 型または C 型ウイルス) が混入していたことは間違いない。また、申請よりはるかに大きなロットを作製する事が常態化していたことが明らかになったが、このことは、当時のミドリ十字社が肝炎の感染に殆ど配慮をしていなかったことを明確に示している。同様に、第Ⅸ因子製剤でもプールした売血由来の血漿を原料にしていたため、同様な状況であったと推測される。

このような原材料の状況から、発売当初からミドリ十字社は血清肝炎の生じる危険があることを認識しており、日本ブラッド・バンクの専務取締役で、血漿分画法を第二次世界大戦直前に米国で学んだ内藤良一は、1963 (S38) 年に日本産科婦人科学会雑誌 15 巻 11 号に「乾燥人血漿について私のお詫び」を載せ、乾燥血漿製剤に関して紫外線照射は血漿の肝炎ウイルスを不活化するには 1958 年に Strumia から「殆ど無効」と判決が下されるに至った¹⁾ ことなどを述べている。また、同文書で「私の罪業と申しますのは、実は私は陸軍軍医学校教官で、戦争直前米国フィラデルフィアにおいて凍結真空乾燥の技術を学んだことが契機となって、この日本における乾燥血漿の製造を開発したことであり、その結果多くの患者さんをこの乾燥血漿によって肝炎に罹らせたことであります。」と述べ、併せて乾燥人血漿による肝炎発生率は英国で 4.5%～11.9% と報告されている、と述べている。それにもかかわらず、1964 (S39) 年に紫外線照射で「不活化」することを条件にフィブリノゲン-BBank の承認を得て発売しているのである。添付文書にも発売当初から「完全不活化を信頼することが出来ない」と記載している。このように血液製剤による肝炎発症を自らの罪業といいながら、内藤良一雄文集「老 SL の騒音」には、1974 (S49) 年の「創立 24 周年を迎えて」で「輸血の普及（それは当社

が最大の貢献をした) に伴って増加した輸血後肝炎が商業輸血銀行の専売のように、すりかえて攻撃され、職業供血者の貧血の問題等々で某商業新聞の執拗なプレスキャンペーンには抗する術もなく、それが昭和 39 年の、保存血液の採血供給は日赤の献血でやるという閣議決定を導いて、我々民営血液銀行は後退のやむなきに至りました。・・・法律よりも幅を利かす行政指導が強く、許認可権が握られているお役所からの要請に対して、当時生まれたばかりの血漿分画製剤の維持を交換条件的な約束事として従わざるを得ませんでした。」と記載している。これらの記載からも、ミドリ十字社の首脳には肝炎感染に関する責任の認識は希薄であったと言わざるを得ない。

感染の可能性を可及的に減少させることは製薬企業の義務であり、その為のウイルス不活化処理の試みが行われてはいるものの、ミドリ十字社などの認識は甘く、会社独自で不活化の検討を真剣に行った形跡は見当たらない。ようやく、2002 (H14) 年 7 月に厚生労働省医薬局が発出したフィブリノゲン製剤についての報告命令「ウイルス不活化効果の再検証」に対応して、3 回の遅延報告のあと 2003 (H15) 年 7 月に報告書を提出している。報告書では、いくつかのウイルスを用いて各手法の不活化効果を比較しているが、不活化効果はウイルスによって大きく異なる。HCV のモデル代替ウイルスである BVD と SIN ウイルスの不活化効果を比較してみると、いずれも UV 照射では全く効果がないが、UV 照射と β プロピオラクトン (BPL) 処理では、SIN に対しては 100 万分の 1 にまで減少するものの、BVD に対しては 1/160 に減少させるだけであったとされている。これは、ウイルス分類、膜の有無、粒子径などが類似しているウイルスでもあっても、その不活化効果は異なっていることを意味し、したがって、現段階でも HCV に対する不活化効果については明確にはなっていない。なお、現在行われている乾燥加熱と有機溶媒/界面活性剤処理の併用では感染率は 2 万分の 1 以下には減少しているが、これでもまだ完全な不活化ができていないといえない。

事実、名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学分野の田中靖人准教授らは、非加熱製剤と加熱製剤の各 2 ロットから HCV RNA を抽出し、PCR で RNA を増幅した後に RNA をクローニングして、それらの塩基配列を解析しているが、HCV の存在と存在量を測定し、さらには、地域によるウイルスの RNA 配列の違いから含まれるウイルスが何処から来たものか、人種差の観点から考察している。その結果、1986 (S61) 年～1987 (S62) 年に製造されたフィブリノゲン製剤 4 ロット全てに、大量の、十分に感染が可能な HCV の存在が確認され、加熱製剤中にも 2 ロット全部にウイルスが確認された。また、いずれのロットのフィブリノゲン製剤中にも複数のクローンが存在することが確認された。このことは同一ロットに複数のヒト由来の HCV が混入していることを意味している。

このような原料の危険性に対する当時のミドリ十字の認識の欠如あるいは意図的無視については、1977 (S52) 年 12 月の米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の製造承認取り消しが記述されている 1978 (S53) 年 1 月 6 日付の Federal Register や、1979 (S54) 年 4 月に権威ある臨床医学雑誌である JAMA (the Journal of the American Medical Association) で売血やプール血漿の危険性を指摘した Ness & Perkins の論文に対するミドリ十字社の対応を見ただけで十分な認識を得ることができる。ミドリ十字社は JAMA の論文は無視している。また Federal Register は直ちに入手して、情報収集担当者がその内容を社内報告および関係者で回覧したが、会社は全く対応をとらなかった事が明らかになっている¹⁾。ウイルス感染の危険に対して血液製剤製造会社の感受性、責任感があまりに低

¹⁾ 同対応について、企業は「FDA は承認取消し理由に B 型肝炎ウイルスの伝播リスクがクリオプレシビテートより高いことをあげているものの、この時点で、旧ミドリ十字では逆受身赤血球凝集 (RPHA) 法で B 型肝炎ウイルスのスクリーニングを行っていたこと」、「当時米国で上市されていた製剤と異なり、旧ミドリ十字の製剤 (非加熱) には、

かったと言わざるをえない。

これらの問題点について、実態を整理して問題の要点を検討する。

1) フィブリノゲン製剤の概要

フィブリノゲン製剤について、その製造・販売に渡る経時的概要を整理する。なお、原材料の変更やウイルス不活化処理に関する概要は(2)－2)に記載する。

① フィブリノゲン製剤

ア) 概要

フィブリノゲン製剤は、低フィブリノゲン血症の治療に効能・効果を持つとして1964(S39)年に厚生大臣に承認されたヒト血漿から分画精製した製剤である。

フィブリノゲンは血液凝固因子の一つであり、出血の際に他の血液凝固因子(トロンビン)の作用によってフィブリンとなって、血管の損傷部に積み重なって糊状となり止血機能を発揮する。健康人の血漿中に200mg～400mg/100mlほど含まれているのが通常であるが、この濃度が100mg/100ml以下になると、いわゆる「低フィブリノゲン血症」となり出血傾向が強くなる。「低フィブリノゲン血症」には先天性のものと後天性のものがあり、前者では「無フィブリノゲン血症」「低フィブリノゲン血症」「異常フィブリノゲン血症」、後者ではDIC(播種性血管内凝固症候群)や産後の大出血などに起因して、血漿中のフィブリノゲン濃度が低下する場合が該当する。

図表4-1には、ミドリ十字社が製造・販売していたフィブリノゲン製剤について、その名称の変遷を示す。

図表 4-1 ミドリ十字によるフィブリノゲン製剤の変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	日本ブラッドバンクの「フィブリノーゲン-BBank」製造承認取得
1964(S39)年 10月24日	ミドリ十字社は、社名変更に伴い、「フィブリノーゲン-ミドリ」に販売名変更
1976(S51)年 4月	ミドリ十字社は、生物学的製剤基準名の変更に伴い、販売名を「フィブリノゲン-ミドリ」(非加熱製剤)に変更(→再評価対象から除外される原因となる)
1987(S62)年 4月20日	非加熱フィブリノゲン製剤「フィブリノゲン-ミドリ」の回収開始の同日、「フィブリノゲン HT-ミドリ」(以下「加熱フィブリノゲン製剤」という)の承認申請
1998(H10)年 4月1日	ミドリ十字社は吉富製薬株式会社と合併して吉富製薬株式会社となり、販売名を「フィブリノゲン HT-ヨシトミ」に変更
2000(H12)年 4月1日	ウェルファイド株式会社に社名変更したため、販売名を「フィブリノゲン HT-Wf」に変更

また図表4-2に、ミドリ十字社が製造・販売していたフィブリノゲン製剤の経年製造本数を、ウイルス不活化処理方法ごとに示した。

1964(S39)年10月から発売された非加熱フィブリノゲンの製造本数は毎年増加し、1977(S52)年、1984(S59)年には年間9万本に及んでいる。一人当たりの使用量は1～3本であるので、2本使用したと仮定すると4万5千人に投与されたことになる。1987(S62)年から加熱製剤に不活化方法が変わったにもかかわらず、1987(S62)年～1988(S63)年にかけて製造本数が激減している。これは1987(S62)年に発覚した青森の集団肝炎感染が報道されたことや非加熱製剤を回収したことと、1988(S63)年に緊急安全性情報の配布とともに加熱製剤も回収したことで、医療機関に感染の危険について認識された結果と考えられる。

紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的にβプロピオラクトン処理が施されていたこと」「当時入手していた肝炎報告数が少なかったこと」を理由に特段の調査検討が行われなかった、推察している。これについては、(4)－2)－i)－②の「海外における危険性情報の収集と対応」で詳しく説明する。

また 1994 (H6) 年にウイルス不活化処理方法が SD 処理に変わった後もフィブリノゲン製剤の製造数は変化せず、1991 (H3) 年以降は殆ど変わらずに、1987 (S62) 年までの 1/40 にまで減少している。これは 2002 (H14) 年 6 月 17 日に日本産科婦人科学会の中野仁雄会長 (当時) が厚生労働省医薬局長に回答しているように、日赤を中心とした血液供給体制の整備が進んだことや、産科 DIC (播種性血管内凝固症候群) の発生予防に有効である蛋白分解酵素阻害剤などの開発により、フィブリノゲン製剤の使用量が減少していったことの現れであると考えられる²。

図表 4-2 フィブリノゲン製剤の各製剤における経年製造本数 (ウイルス不活性化方法ごと)

	製造数量(本)					製剤
	非加熱	加熱	加熱・ 献血	SD・ 献血	合計	
1964 (S39)年	539				539	・フィブリノゲン-BBank (～10月) ・フィブリノゲン-ミドリ (10月24日～)
1965 (S40)年	13,135				13,135	・フィブリノゲン-ミドリ
1966 (S41)年	12,387				12,387	
1967 (S42)年	23,692				23,692	
1968 (S43)年	23,603				23,603	
1969 (S44)年	22,410				22,410	
1970 (S45)年	33,115				33,115	
1971 (S46)年	35,581				35,581	
1972 (S47)年	47,384				47,384	
1973 (S48)年	49,742				49,742	
1974 (S49)年	56,323				56,323	
1975 (S50)年	63,046				63,046	
1976 (S51)年	57,619				57,619	・フィブリノゲン-ミドリ (～4月) ・フィブリノゲン-ミドリ (4月～)
1977 (S52)年	88,980				88,980	・フィブリノゲン-ミドリ
1978 (S53)年	48,491				48,491	
1979 (S54)年	47,302				47,302	
1980 (S55)年	63,811				63,811	
1981 (S56)年	64,773				64,773	
1982 (S57)年	57,271				57,271	
1983 (S58)年	79,118				79,118	
1984 (S59)年	90,299				90,299	
1985 (S60)年	63,166				63,166	
1986 (S61)年	84,464				84,464	
1987 (S62)年	26,329	54,646			80,975	・フィブリノゲン-ミドリ (～4月) ・フィブリノゲン HT-ミドリ (6月～) ³
1988 (S63)年		13,627			13,627	・フィブリノゲン HT-ミドリ
1989 (H1)年		4,554			4,554	
1990 (H2)年		0			0	
1991 (H3)年		2,066			2,066	
1992 (H4)年		1,033			1,033	
1993 (H5)年		2,226	1,625		3,851	
1994 (H6)年			824	1,135	1,959	
1995 (H7)年				1,390	1,390	
1996 (H8)年				2,820	2,820	
1997 (H9)年				681	681	
1998 (H10)年				1,554	1,554	・フィブリノゲン HT-ミドリ (～3月) ・フィブリノゲン HT-ヨシトミ (4月～)

² 2002 (H14) 年 7 月 9 日 厚生労働省「フィブリノゲン製剤に係る C 型肝炎に関する関係学会等への照会結果について (中間公表)」

³ フィブリノゲン HT-ミドリの治験品は 4 月から提供している。

1999 (H11)年			2,350	2,350	・フィブリノゲン HT-ヨシトミ
2000 (H12)年			2,474	2,474	・フィブリノゲン HT-ヨシトミ (～3月) ・フィブリノゲン HT-Wf (4月～)

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 別紙 1
H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 4

イ) 開発・製造過程

日本ブラッド・バンク（後のミドリ十字）のフィブリノーゲン製剤として、「低フィブリノーゲン血症の治療」を効能又は効果とし、初めて製造承認申請された「フィブリノーゲン-BBank」について、その開発・製造過程を示す。なお、以降のフィブリノーゲン製剤の製造工程の変遷については、原材料について 2) - i) で、プール血漿の大きさについて 2) - ii) で、不活化処理の変遷について 2) - iii) で、それぞれ整理する。

1962 (S37) 年 10 月 17 日に提出されたフィブリノーゲン-BBank の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は図表 4-3 のとおりである。製造承認申請書には 500~1,000L の血漿を材料とすると記載されているが、実際の製造においては 1 ロット毎に変動しており、2,000L~8,000L（通常 1 万人~2 万人から採血）の血漿を用いると、本研究班からの質問に田辺三菱製薬が回答している。

日本ブラッド・バンク社は 1964 (S39) 年に社名をミドリ十字社と社名を変更したことに伴い、1964 (S39) 年 9 月 29 日に「フィブリノーゲン-ミドリ」に名称変更を申請し承認されたが、これは名称のみの変更である。

続いて、1976 (S51) 年 3 月、フィブリノーゲンの一般名がフィブリノーゲンと変更されたことに伴い「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認を申請し、4 月に承認された。この単なる名称変更により、再評価対象から外れた。当時このような名称変更で再評価から除外された例はない。

また 1987 (S62) 年 4 月 20 日には、加熱処理製剤である「フィブリノーゲン HT-ミドリ」の製造承認を申請し、承認されている。

	<ul style="list-style-type: none"> 遠心分離によって得られたペーストを更に、エタノールを含まない上記クエン酸塩緩衝液に溶解し、除菌濾過する。 この時の溶液の蛋白濃度は約 4%であるが、正確には除菌濾過液の一部を採って凝固性蛋白含有量を測定し、分注量を決定する。 他方、大部の濾過液は直ちに、無菌的に紫外線照射を行う。 分注・凍結・乾燥 <ul style="list-style-type: none"> 決定された分注量で、紫外線照射されたフィブリノーゲン溶液を滅菌ガラス瓶に小分けし、円筒状に凍結し、凍結後速かに真空乾燥し、真空密栓する。(後略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラムないし 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療

図表 4-3 フィブリノーゲン-BBank の医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	フィブリノーゲン-BBank
成分及び分量又は本質	<ul style="list-style-type: none"> 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) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌ろ過した後小分けし、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空中で密封した製剤である。1 瓶中凝固性蛋白 1 g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	<ul style="list-style-type: none"> 血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。 採血後 3 週間以内に遠心分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯がねに浸して溶解し、溶解した血漿は 600L 乃至 1000L のプールに混入して冷蔵庫より取り出し後 8 時間以内に下記の分画に附する。 分画 I の分離 <ul style="list-style-type: none"> PH7.2、$\Gamma/2=0.14$、温度-2~-2.5℃、蛋白濃度 5.1%~5.6%でエタノール濃度を 8%にして、コーン分画 I を血漿から分離する。即ち血漿の温度を-2℃に下げながら、53.3%の冷エタノール(血漿 1L につき 176ml)と適当な PH 調整に必要な酢酸緩衝液を噴流管から添加する。沈殿した分画 I は高速遠心分離器で温度-2℃、毎分 1,500ml の割合で分離する。 分画 I の精製 <ul style="list-style-type: none"> 分離された分画 I のペーストを、アミノ酢酸を含む 6.5%エタノール中に完全に懸濁した後、-2~-4℃で遠心にかけ、混在するグロブリン類を抽出分離する。得られたペーストを再度クエン酸塩緩衝液 (0.05M、PH6.35、エタノール濃度 6.5%) に懸濁し、不純分を一層よく抽出分離する。 溶液の調製

② フィブリン糊

ア) 概要

フィブリン糊とは、フィブリノゲンにトロンビンなどの複数の薬剤を配合して糊状にし、出血箇所の閉鎖、骨折片の固定、末梢神経や微小血管の吻合、腱接着や縫合の補強、臓器創傷部の接着などに利用されたものである。ただし薬事法上で承認された使用方法ではないため、適応外使用に該当する。

診療科別の使用状況は、2001(H13)年5月18日付ウェルファイド社報告書によると、外科が最も多く、以下、心臓(血管)外科、脳(神経)外科、整形外科、産婦人科・産科・婦人科の順である。また使用疾患では、図表4-4に示したように、肝臓癌等の肝切除面の止血が最も多かった⁴。

図表 4-4 フィブリン糊として使用した診療科と主な使用疾患・用途

診療科名	アンケート回答枚数	主な使用疾患・用途(件数、複数回答あり)
外科	156 枚	肝臓癌等の肝切除面の止血 (28 件)、大動脈瘤 (16 件)、胃癌、胃潰瘍等の手術時 (11 件)、肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止 (9 件)、気胸に対する胸膜接着 (8 件)、腸管吻合 (4 件)、胆石除去(結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法) (3 件) 等
心臓(血管)外科	37 枚	腹部又は胸部大動脈瘤の手術時 (13 件)、心筋梗塞・狭心症に対するバイパス手術時 (7 件)、弁膜症・弁置換術 (6 件)、先天性心疾患の手術時 (4 件)、人工血管のプレクロッティング (1 件) 等
脳(神経)外科	37 枚	脳出血等の脳血管障害の手術時 (10 件)、脳腫瘍の手術時 (8 件)、硬膜接着 (5 件)、髄液漏れの防止 (5 件) 等
整形外科	24 枚	骨折等 (6 件)、骨接合 (3 件)、骨移植 (3 件) 等
産婦人科、産科、婦人科	21 枚	子宮癌・子宮筋腫等の手術時 (5 件) 等
泌尿器科	15 枚	腎結石等の尿路結石除去(結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法) (13 件) 等
内科	12 枚	気胸に対する胸膜接着 (2 件) 等
胸部外科	9 枚	心臓バイパス術 (1 件)、弁置換術 (1 件) 等
救急部	8 枚	食道静脈瘤 (2 件)、気胸に対する胸膜接着 (1 件) 等
呼吸器(内)科	7 枚	気胸に対する胸膜接着 (5 件)、肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止 (3 件) 等
呼吸器外科	6 枚	気胸に対する胸膜接着 (1 件)、気管瘻 (1 件) 等
消化器科、胃腸科	5 枚	肝生検 (2 件)、胃癌・胃潰瘍等の手術時 (1 件) 等。
口腔外科	5 枚	口腔腫瘍の手術時 (2 件)、口腔形成術 (1 件) 等
消化器外科	5 枚	肝臓癌等の肝切除面の止血 (3 件) 等

その他に、小児外科、麻酔科が各4枚、耳鼻咽喉科、循環器(内)科、皮膚科が各3枚、形成外科2枚、眼科、歯科、小児科が各1枚、その他の診療科4枚、診療科名未記載4枚。

出所) I113.5.18 ウェルファイド社報告書 p.5

イ) 製造工程

フィブリン糊は適応外使用のため、医薬品製造承認申請書における記載がない。そのため、ミドリ十字社が発行したフィブリン糊に関する2種類の小冊子を参考に、その製造工程を記載する。なお参考とした2種類の小冊子とは「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)と「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。

図表 4-5 フィブリン糊の製法

準備する薬剤とその数量	フィブリノゲン－ミドリ：1 瓶中凝固性蛋白 1g 含有 トロンビン－ミドリ：1 瓶中④トロンビン 500 単位含有 コンクライトーCa：④塩化カルシウムの 0.5M 液 アプロチニン注射液：10,000KIE/ml 注射用蒸留水：日本薬局方品
調製方法	【A 液】 ・フィブリノゲン－ミドリを注射用蒸留水を加えて溶解する。 【B 液】 ・トロンビン－ミドリにコンクライトーCa、注射用蒸留水、アプロチニン注射液を混合したものを加え、溶解トロンビン液を作成する。
使用方法	【重層法】 ・接着面にフィブリノゲン液を最初に塗布しておいて、あとでその上からトロンビン液を塗布する方法。 【混合法】 ・接着面にフィブリノゲン液とトロンビン液を予め容器の中で混ぜておき、これを直ちに組織に塗布する方法。
適用範囲	・硬膜接着 ・神経吻合 ・微小血管吻合 ・血管縫合の保全 ・外傷性鼓膜欠損の閉鎖 ・代用血管の封鎖および縫合部位の保全 ・肝臓破壊、肝試験切開部および胆嚢切開部の接着 ・腎臓部分切除、腎臓破壊および前立腺切除時の創傷処置 ・腸吻合の保全 ・裂皮瘻弁の接着 ・骨および軟骨部創傷腔の閉鎖 (特に出血の危険性のある患者) ・軟骨および骨部接着 ・腱縫合の補強 ・気胸時の胸膜の接着 ・出血の恐れのある場合、抜歯後歯槽封鎖 ・コラーゲン線維束を用いる扁桃窩の封鎖時 (特に出血の危険性のある患者) ・熱傷患者の遊離植皮術

出所) 「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)
「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)

⁴ ウェルファイド社がフィブリノゲン製剤の納入先に実施したアンケート調査の結果。

2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

① フィブリノゲン製剤の原材料の変遷

当該医薬品の製造段階で用いられた原材料の変遷は図表 4-6 の通りである。殆どは子会社である米国アルファ社から輸入しており、初期には韓国やカナダからも輸入している。

1980 (S55) 年から 1987 (S62) 年 4 月の最終出荷分までのロットの約 40% が輸入血のみを原料とし、約 60% が輸入血と国内売血を混合している。1987 (S62) 年 5 月から 1992 (H4) 年 10 月製造分までは、輸入血と国内売血の混合ロット、輸入血のみのロット、国内血のみのロットが混在している。1993 (H5) 年 9 月以降はすべて国内献血原料を使用し、現在に至っている⁵⁾。

図表 4-6 フィブリノゲン製剤の原材料の変遷 (1994 (H6) 年まで)

時期	概要
1973(S48) 年 6 月	韓国の緑十字社から原料血漿を輸入開始 (1974 年 (昭和 49) 年 9 月まで)
1974(S49) 年 9 月	カナダのコンティネンタル・ファーマ社から原料血漿を輸入開始
1977(S52) 年 9 月	大韓民国の緑十字社により製造された乾燥人フィブリノゲン・バルク末の、原画分としての使用が承認される
1978(S53) 年 11 月	米国のアルファ社から原料血漿を輸入開始
1980(S55) 年	大韓民国の緑十字社で製造された原画分の使用停止。 米国アルファ社からの輸入血漿のみから 13 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 3 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1981(S56) 年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 6 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 9 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1982(S57) 年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 4 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 9 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1983(S58) 年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 4 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 14 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1984(S59) 年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 6 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 14 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1985(S60) 年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 8 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 6 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1986(S61) 年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 7 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 12 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1987(S62) 年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 5 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 1 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。

時期	概要
1993 (H5) 年 12 月 27 日	献血由来のフィブリノゲン HT-ミドリ (加熱) 発売。製造方法はフィブリノゲン HT-ミドリ (加熱) と同じであるが、原料血漿を日本赤十字社から供給された国内献血由来血漿に切り替え。同時に、医療機関に対してフィブリノゲン HT-ミドリの在庫の有無を確認し、在庫があれば返品または交換を申し入れ (返品数に関する記録なし。)
1994 (H6) 年 8 月 12 日	フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱+SD 処理) 製造承認取得。 60℃72 時間の乾燥加熱処理に加え、SD 処理を実施したもの。 原料血漿は、当初ロットより国内献血由来。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12-13
H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

なお、参考資料として、1993 (H5) 年 9 月 30 日製造のロットより原料血漿を国内献血に切り替えたことを示す製造記録を下図に示す。1 ロットの製造本数も 974 本と大幅に少なくなっている。

図表 4-7 国内献血に切り替わる前のロットの製造記録

0 改訂 添付文書 使用 1000 日 (新製造への対応の記録)

⁵⁾ H20.12.12 田辺三菱製薬提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (1)』

[illegible]

本来製造された薬剤について、特に血液製剤や遺伝子工学的に製造された薬剤については、ロットによる問題を追跡可能にするために、全ロットを保存しておくべきであるが、ミドリ十字社は全てを回収して直ちに全てを廃棄処分してしまった。したがって、製剤は殆ど残っておらず、ロット毎に問題点を追跡することは極めて困難である。幸うじて医療機関が保存していた数少ない4ロットについて、名古屋市立大学の田中靖人准教授らはHCV 遺伝子解析により全てのロットに感染に十分なHCVが混入していることを証明し、さらにそのロットを投与された感染患者の血中から同一の遺伝子型HCVの存在を証明して、フィブリノゲンによる感染を証明している。2003（H15）年の肝臓学会における田中准教授らの発表「Fibrinogen 製剤によるHCV感染の証明」の要約を下記に示す。

HCV の遺伝子型の分布には地域差があり、アメリカでは 1a 型が多いのに対し、日本では 1a はほとんど認められず、1b が 70-80% を占めている。そこで、フィブリノゲン製剤、患者のそれぞれの検体をクローニングし、塩基配列を決定し分子進化学的に遺伝子型を解析したところ、フィブリノゲン製剤には、プール血漿より生成されるため、図表 4-12 のように、複数の遺伝子型のクローンが含まれていること、3 ロットでは米国に多い 1a 型が多数を占めており、これらのロットが輸入血由来である事を示している。さらに、これらのロットのうち 2 ロットを投与された患者血漿から投与されたロットと同じ遺伝子型が同定された。このことは加熱フィブリノゲン製剤からも C 型肝炎に感染したことを強く示唆するものである。

**HCV Clones in Freeze-dried Fibrinogen Concentrates
Supplied in 1986 and 1987**

Unheated heated

F6769B F6772A F006HT F015HT

	May, 1986	July, 1986	March, 1987	August, 1987
製造月日	May, 1986	July, 1986	March, 1987	August, 1987
クローン数	n=21	n=18	n=15	n=17
コア抗原	148 (fmcu)	110	121	98
RNA	25 (pcu/ml)	21	30	22

NCCL

17

また、全ロットに複数の HCV クローンの遺伝子型が存在していることから、原料血漿がプールされていることも明らかとなっている。

上記 4 つのロットに関する製造本数、原材料（国内／海外）、418 リスト中の肝炎報告例数などは、次表の通りである。感染製剤はこの 4 ロット全体で 16,937 本が使用されたと推定できるので、平均一人 2 本使用したと仮定すると 8,500 人ほどが感染したことになる。肝炎の報告は 19 人に過ぎないが、感染患者のうち発症率が 0.22% に過ぎないことになり、このことも肝炎報告例数が実情を反映しておらず、感染患者の掌握が不十分であった事を示している。

図表 4-10 4 つのロットに関する製造本数・原材料・肝炎報告例数

製造番号 ^a	製造 年月日	出荷本数			推定 使用量	原材料 ^b (日米)	肝炎報告例 数
		サブロット A	サブロット B	合計			
6769	1986/5/10	2,294	2,304	4,598	4,109	日米	7
6772	1986/6/24	2,299	2,186	4,485	3,700	米	4
F006HT	1987/3/31	社内試験	4,512	-	4,512	日米	4
F015HT	1987/7/15	-	-	4,616	4,616	日米	4

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書

H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

③ 原材料（ヒト血漿）の問題点に関する考察

売血由来の危険性の高い原料血漿を用いている点

当該フィブリノゲン製剤の原材料は、1993 (H5) 年 9 月 30 日製造以降のロットで国内献血に切り替えられるまでは、米国のアルファ社を中心に、韓国の緑十字社、カナダのコンティネンタル・ファーマ社等の海外企業から輸入した売血由来の原料血漿が用いられている。そのため、原料血漿そのものが献血と比して危険性が高い。実際に、当時のフィブリノゲン製剤に含まれる HCV の遺伝子型の解析によって、同製剤によって HCV に感染した患者がいたことが明らかになっている。

1979 (S54) 年 4 月の雑誌 JAMA (the *Journal of the American Medical Association*) に投稿されている Ness & Perkins の論文で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点を鑑みれば、その危険性を認識することは可能であったと言え、このような危険性の高い原材料を用いていたことは問題であったと言える。

^a 非加熱製剤である製造番号 6769 および 6772 は、A または B のサブロットがついていたが、同一原料由来であるため、同一ロットとしてまとめて整理している。また F006HT は治験品である。

^b H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点

① フィブリノゲン製剤の製造における手技とロットの大きさについて

フィブリノゲン製剤は、プールされた原料血漿から Cohn の分画法に基づき分画が行われ、フィブリノゲン製剤が製造されていた。製造工程におけるプール血漿について事実整理を行う。

1962 (S37) 年のフィブリノーゲン-BBank の承認申請書によると、1 ロットの大きさについて、「血漿は 500L 乃至 1,000L のプールに混入し」という記載が為されている。当時は一回につき 200mL を採血していたことと、血球成分を除外して血漿を得ることを鑑みると、1 ロットは 4,500 人～9,100 人分程度をプールして分画していたことになる。

なお、H20.12.19 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答 (2)』によると、製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となるとされている。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いた血漿の種類（輸入血又は国内血）等により変動するものの、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられている⁸。

② 製剤の手技とロットの大きさの問題点に関する考察

プール血漿が大きくウイルス混入の危険性が極めて高かった点

プール血漿の大きさは、1962 (S37) 年のフィブリノーゲン-BBank の承認申請書にある「500L 乃至 1,000L のプールに混入」および、H20.12.19 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答 (2)』による「通常 2,000L から 8,000L 程度」であり、採血した人数に換算すれば最大で 2 万人程度になると考えられる。原料血漿そのものが売血を主としており、献血と比して危険性が高いが、さらに、プールの大きさを大きくするほど汚染の可能性が高まることは常識であり、如何にプールを小さくするかが問われていたにもかかわらず、申請よりもプールの大きさを大幅に大きくしていたことは、製剤の安全の考え方に逆行するものであり、ミドリ十字社に血液製剤に関する安全の認識が欠如していたと断じざるを得ない。米国がクリオプレシビテートに向かった方向と逆を向いていたことを示している。名古屋市立大学の田中靖人准教授らの「Fibrinogen 製剤による HCV 感染の証明」(2003 (H15) 年発表) などと併せて考えれば、ほとんど全てのロットで混入が起っていたと考えられ、薬害発生の最大の原因であると言わざるを得ない。

⁸ 企業からの回答によれば、1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL として概算した人数である。

iii) ウイルス不活化処理の問題点

① 製造承認段階における危険性の認識ならびにウイルス不活化処理の検討

肝炎ウイルスが混入している危険性のある製剤には、混入したウイルスの不活化処理を検討することが重要である。ここでは、i) および ii) で整理された原材料ならびに製造工程の問題点を踏まえつつ、当時のミドリ十字社が製造承認（販売開始）段階にその危険性をどう認識していたかを整理する。併せて、その認識に基づいてどのような不活化処理を選択したかを整理する。

フィブリノーゲン-BBank の製造承認がされた 1964 (S39) 年頃の企業の認識を表す資料として、当時の同社の役員であった内藤良一氏の著作物に着目する。具体的には『輸血後肝炎と戦う』（内藤良一、MEDICAL POSTGRADUATES 1963; vol.1, No.7: 17-29）⁹や『乾燥人血漿について私のお詫び』（内藤良一、日本産科婦人科学会雑誌 1963; vol.15, No.11: 1-4）¹⁰である。

このうち、前者の『輸血後肝炎と戦う』では、「乾燥人血漿は肝炎（同種血清黄疸）の virus を含むことがあります。」（p.19）、「乾燥人血漿の製造では、主としてそれに含まれる同種赤血球凝集素（ α 、 β ）を希釈する目的で、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合することになっており、100 個のうち 1 個の分のみが virus を含んでいても全体を汚染することになる」（p.20）といった記述を認めることができる。すなわち、原料の危険性ならびにプール血漿の危険性を十分に認識していたということになる。

また『乾燥人血漿について私のお詫び』では、「私の罪業と申しますのは・・・（中略）・・・この日本における乾燥血漿の製造を開発したことであり、その結果多くの患者さんをこの乾燥血漿によって肝炎に罹らせたことでもあります」という記述も認めることができる。

このように、企業は製造承認段階から肝炎感染の危険性を十分に認識している。そしてこの危険性を回避する手段のひとつとして、加熱人血漿蛋白液の採用を主張している。特に『乾燥人血漿について私のお詫び』では、紫外線照射によるウイルスの不活化が 1958 (S33) 年に Strumia によって「殆んど無効」と判定された事実を先に引用した上で、加熱人血漿蛋白液を導入したプラスマネート-BBank のアピールを行っている。

ただし、加熱処理は凝固因子の蛋白変性を起こさないことが求められる。前出のプラスマネートは、人血漿蛋白のうち安定性の高いアルブミン等の混合溶液を 60℃10 時間加熱して製造したものである。同様の処理をフィブリノーゲン製剤の製造過程で導入することは難しかったと考えられ、1964 (S39) 年にフィブリノーゲン-BBank が製造承認された際、不活化処理として紫外線処理が採用された理由もそこにあると考えられる。なお、それらを裏付ける表現として、1993 (H5) 年にミドリ十字中央研究所が作成した『GB-0999 の物理的・化学的性状』¹¹に、「当初、フィブリノーゲンが熱に対して極めて不安定なたん白質であることから β -プロピオラクトン及び紫外線照射処理が行われていた」という記述を認めることができる。また 1973 (S48) 年に内藤良一氏が記したミドリ十字社の調査研究録には「加熱不能の蛋白性製剤のウイルス殺滅のためのベータープロピオラクトンと紫外線併用処理と、その効果のモニター手段としてバクテリオファージの応用¹²」という記述が残されている。

② ウイルス不活化処理の変遷

製造承認当時の危険性の認識および不活化処理の検討内容は①のようなものであった。これらを背景としつつ、1964 (S39) 年 6 月 9 日に製造承認を与えられたフィブリノーゲン-BBank では、ウイルス不活化処理として紫外線照射処理を採用した。

それ以降のフィブリノーゲン製剤全般に係る不活化処理の発売以来の変遷を、H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書を参考に以下に整理した。

図表 4-11 フィブリノーゲン製剤のウイルス不活化処理の変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	フィブリノーゲン-B.Bank 製造承認 紫外線照射処理
1964(S39)年 または 1965(S40)年 頃	紫外線照射に加え、 β プロピオラクトン処理を実施。 β プロピオラクトン処理の実施開始時期は明確ではないが、1965 (S40) 年 11 月の添付文書には β プロピオラクトン処理が記載されている。
1972(S47)年 7月	旧ミドリ十字にて電気泳動法による HBs 抗原スクリーニング開始
1977(S52)年 6月	旧ミドリ十字における HBs 抗原スクリーニング法を RPHA 法に変更
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。 この時点でアルファ社では HBs 抗原スクリーニング (RIA 法) を実施している。
1978(S53)年 9月	最終バルクでの HBs 抗原否定試験開始
1981(S56)年 3月	最終製剤（小分け品）での HBs 抗原否定試験開始
1985(S60)年 5月	アルファ社にて抗 HIV 抗体スクリーニング開始
1985(S60)年 11月	紫外線照射 + β プロピオラクトン処理の最終ロットを製造し、物流入庫。以後、 β プロピオラクトンが入手不能になったため、 β プロピオラクトン処理に代えて抗 HBs グロブリンを添加
1986(S61)年 7月	アルファ社にて GPT スクリーニング開始
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体、GPT スクリーニング開始
1987(S62)年 4月30日	フィブリノーゲン HT（加熱）製造承認 60℃96 時間の乾燥加熱処理
1987(S62)年 6月11日	フィブリノーゲン HT（加熱）発売
1988(S63)年 9月	ミドリ十字にて抗 HTLV-Ⅰ抗体スクリーニング開始
1992(H4)年 2月	アルファ社にて抗 HCV 抗体スクリーニング開始
1994(H6)年 1月	アルブミンを除く全ての血漿分画製剤について最終製剤（小分け品）にて HCV 核酸増幅試験開始（アルブミンは 1994.11 より開始）。HCV RNA が検出されないことを確認して出荷する。
1994(H6)年 8月12日	フィブリノーゲン HT-ミドリ（加熱+SD 処理）製造承認取得。 60℃72 時間の乾燥加熱処理に加え、SD 処理を実施したもの 原料血漿は、当初ロットより国内献血由来
1994(H6)年 12月15日	フィブリノーゲン HT-ミドリ（加熱+SD 処理）発売。医療機関に対してフィブリノーゲン HT-ミドリ（加熱）の在庫の有無を確認し、在庫があれば交換を申し入れた（返品数に関する記録なし）。
1996(H8)年 4月	全ての血漿分画製剤について、最終製剤（小分け品）にて HIV-1 核酸増幅試験開始

⁹ 東京地裁 丙 A215

¹⁰ 東京地裁 甲 A148

¹¹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(8)-1

¹² H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(1)-2

1997(H9)年	日本赤十字社において、RHA 法によるバルボウイルス B19 抗原スクリーニング開始
1997(H9)年 9 月	全ての血漿分画製剤について最終製剤（小分け品）にて HAV 幅試験開始
1996(H9)年 10 月	全ての血漿分画製剤について最終製剤（小分け品）にて HBV 核酸増幅試験開始
1998(H10)年 5 月	吉富製薬（1998.1 にミドリ十字と吉富製薬が合併）において、原料血漿について HIV-1、HBV、HCV に関するミニプール核酸増幅試験開始

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.10-14

また、フィブリノゲン製剤の主たる原材料供給先であるミドリ十字、米国アルファ社および日本赤十字社におけるドナーの HCV、HBV、HAV、HIV に関するスクリーニング方法の変遷を、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書を参考に以下に整理した。

図表 4-12 HCV に関するドナースクリーニング

時期	概要
1985(S60)年 5 月	アルファ社にて GPT によるドナースクリーニング開始（47IU を超えるものを排除）
1986(S61)年 10 月	旧ミドリ十字にて GPT によるドナースクリーニング開始（正常上限値の 2 倍以上を排除）
1988(S63)年 3 月	旧ミドリ十字における GPT による排除基準を正常上限値に改訂
1989(H1)年 12 月	日本において抗 HCV 抗体検査試薬許可 日本赤十字社にて抗 HCV 抗体ドナースクリーニング開始
1990(H2)年 3 月	日本において抗 HCV 抗体検査試薬発売 旧ミドリ十字にて抗 HCV 抗体ドナースクリーニングの予備検査実施
1990(H2)年 7 月	（旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖）
1992(H4)年 1 月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における抗 HCV 抗体検査開始
1992(H4)年 2 月	アルファ社にて抗 HCV 抗体ドナースクリーニング開始
1992(H4)年 4 月	米国で FDA が分画用原料血漿への抗 HCV 抗体ドナースクリーニング実施を勧告
1992(H4)年 12 月	献血由来のフィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）発売
1998(H10)年 5 月	旧吉富製薬にて原料血漿について HCV に関するミニプール NAT 開始

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.15

図表 4-13 HBV に関するドナースクリーニング

時期	概要
1971(S46)年 12 月	旧ミドリ十字にて HB s 抗原ドナースクリーニングの予備検査開始
1972(S47)年 7 月	旧ミドリ十字にて電気泳動法による HB s 抗原ドナースクリーニング開始
1977(S52)年 6 月	旧ミドリ十字における HB s 抗原ドナースクリーニング法を RPHA 法に変更
1978(S53)年 8 月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における HB s 抗原検査開始（検査法不明）
1978(S53)年 8 月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。この時点でアルファ社は HB s 抗原ドナースクリーニングを RIA 法にて実施していた。
1985(S60)年 5 月	アルファ社にて GPT によるドナースクリーニング開始（47IU を超えるものを排除）
1986(S61)年 10 月	旧ミドリ十字にて GPT によるドナースクリーニング開始（正常上限値の 2 倍以上を排除）
1988(S63)年 3 月	旧ミドリ十字における GPT による排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2)年 7 月	（旧ミドリ十字採漿センター閉鎖）

時期	概要
1993(H5)年 12月	献血由来のフィブリノゲン HTミドリ (加熱) 発売
1998(H10)年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿について HBV に関するミニブール NAT 開始

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

図表 4-14 HAV に関するドナースクリーニング

時期	概要
1985(S60)年 5月	アルファ社にて GPT によるドナースクリーニング開始 (471U を超えるものを排除)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にて GPT によるドナースクリーニング開始 (正常上限値の 2 倍以上を排除)
1988(S63)年 3月	旧ミドリ十字における GPT の排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2)年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1993(H5)年 12月	献血由来のフィブリノゲン HTミドリ (加熱) 発売

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

図表 4-15 HIV に関するドナースクリーニング

時期	概要
1982(S57)年 12月	アルファ社にてドナーに対して HIV に関する検診を開始
1985(S60)年 3月	FDA が抗 HIV 抗体試薬を許可
1985(S60)年 5月	アルファ社にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニング開始
1985(S60)年 9月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングの予備検査
1986(S61)年 2月	日本にて抗 HIV 抗体試薬輸入承認
1986(S61)年 4月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始 (ただし 3 ヶ月ごと)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始 (採漿ごと)
1987(S62)年 9月	旧ミドリ十字にて原料ブール血漿における抗 HIV 抗体検査開始
1987(H2)年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1998(H10)年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿について HIV-1 に関するミニブール NAT 開始

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.13

③ ウイルス不活化処理の変更時点における企業の認識

ウイルス不活化処理の変更点において、企業がどのような経緯・認識で処理方法を変えたかを

H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書より整理する¹³。なお、本節内の「アンケート調査」もしくは「聞き取り調査」とは、報告書中に記載のある、1988 (S63) 年以前にミドリ十字に入社した社員を対象とした調査をさす。

ア) 紫外線照射処理

導入経緯

三菱ウェルファーマ社からの回答書にも明らかなように、紫外線照射には不活化効果はない。ウイルス不活化の目的で紫外線照射を導入する根拠となった情報や、検討の経緯や対象としたウイルス等に関する資料は残っていない。しかし、紫外線照射処理導入の際には、下記 2 点の情報等が参考にされたことが想像される。

- ・ MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human) (2nd revision, NIH, October 1, 1954)
 - ・ 製法欄に「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトン又は人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」と記載されている。
- ・ 米国カッター社製のフィブリノゲン製剤の製法に関する情報
 - ・ フィブリノゲン-BBank が製造承認された 1964 (S39) 年当時にフィブリノゲン研究・製造に関与していた社員からの聞き取り調査において、当時の米国カッター社のフィブリノゲン製剤には紫外線照射が施されていたことを承知していた旨の発言があった¹⁴。

処理条件設定根拠

処理条件 (波長 2537Å の紫外線を 1 ジュール/ml 照射) の設定根拠に関する資料は残されていないが一般的に DNA を切断して滅菌に使用する波長である。

実施状況

製造記録が残されている 1980 (S55) 年以降、1987 (S62) 年 4 月に非加熱製剤の製造を中止するまで、フィブリノゲン製剤には紫外線照射処理が行われている。また、製造記録が残っていない 1979 (S54) 年以前のフィブリノゲンの製造工程においても、当該医薬品事業者の調査結果から、紫外線照射処理されていたものと判断できる。

イ) βプロピオラクトン処理

導入経緯

βプロピオラクトン処理導入の検討は、1965 (S40) 年 5 月 19 日付ミドリ十字社内の技術研究指令第 207 号によって開始されたと推定される。この技術研究指令では、βプロピオラクトン処理

¹³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

¹⁴ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18

導入の目的について、「注射用フィブリノーゲンは世界的に、血清肝炎伝染源であるとの疑念をもたれている現状に鑑みて、現行の紫外線照射のほかにベータ・プロピオ・ラク톤の添加を試みたい」と述べられている。

また、同年 11 月 11 日付の調査記録（旧ミドリ十字の研究業績集）である「注射用フィブリノーゲンの B.P.L 処理法の検討」には、「B.P.L が Virus の不活化に極めて効果的であるといわれてから LoGrippe には 1954 年以來数回に亘る報告があり、我国でも市田、鈴木等の報告（1963）があります。」と記されている。

実際、これらの報告には、「BPL 処理した血漿を輸血した場合、肝炎の発生が少ない」「BPL と紫外線照射を併用した血漿を 430 人に注射したが、全て肝炎の発生をみなかった」といった記載がある。

なお、1965（S40）年 11 月改訂の添付文書には、βプロピオラクトン処理を施していることが明記されている¹⁵。

処理条件設定根拠

不活化の指標としては、上記研究調査録では「現在のところ肝炎 Virus の生死を確かめる方法がないので、B.P.L の殺菌効果を検べる対照菌として Aero. Aerogenes を用いました。Aero. Aerogenes は米国 NIH の紫外線照射基準において対照菌として定められている菌株で、…（後略）…」と述べられており、Aerobacter Aerogenes を用いている。

また、厚生労働大臣の報告命令（2002（H14）年 6 月 18 日）に対する三菱ウェルファーマ社からの回答書（2003（H15）年 7 月 25 日）では、次表のように、HCV 代替モデルウイルスを指標に感染率が大きく減少するデータを示している¹⁶。数値が大きいほど不活化効果が大きく、数値が 1 大きくなるとウイルスの感染価が 10 分の 1 になることを示している（例：2.0 は 10^{-2} （=100 分の 1）である）。

ただし、HCV 代替モデルウイルスである BVD と SIN は、UV+BPL 処理の効果が大幅に異なるので、HCV に対する効果については現段階で明確でないとわざるをえない。

図表 4-16 ウイルス不活化処理の妥当性等に関する検証結果 ～ウイルス不活化法とその効果～

製法	製造時期	HIV-1	BHV	BVD	EMC	CPV	SIN
UV	1964(S39)年 ～1965(S40)年	≥4.6	0.0	0.0	0.0	0.0	(0.0) *1
UV+BPL	1965(S40)年 ～1985(S60)年	≥7.3	2.0	2.2 (約 1/160)	5.0	2.6	6.2*1 (約 1/160 万)
UV+HBIG*2	1985(S60)年 ～1987(S62)年	(≥4.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0) *1
DH	1987(S62)年 ～1994(H6)年	≥6.5	1.5	1.8 (約 1/63)	≥5.9	0.0	3.8*1 (約 1/6300)
DH+SD*3	1994(H6)年 ～現在	≥11.9	≥4.4	≥4.9 (約 1/8 万)	≥6.0	1.4	NE

注) UV：紫外線照射

*1：分画 I（エタノール分画）工程の試験は実施せず

BPL：βプロピオラクトン処理

*2：抗 HBs グロブリン添加工程の試験は実施せず

HBIG：抗 HBs グロブリン添加

*3：今回の試験結果ではない

DH：乾燥加熱

()：抗 HBs グロブリン添加工程は評価不能であるため参考値

SD：有機触媒／界面活性剤処理

NE：実施せず

≥：十分な不活化効果によりウイルス量が検出限界以下である

出所) 『命令書（厚生労働省発医薬第 0618053 号）の 1 の (1)、(3) 及び (4) に対するご報告』（2003（H15）年 7 月 25 日）

¹⁵ ただし、実際にどの製造ロットから BPL 処理が施されたかを判断する資料はない。

¹⁶ 『命令書（厚生労働省発医薬第 0618053 号）の 1 の (1)、(3) 及び (4) に対するご報告』（2003（H15）年 7 月 25 日、三菱ウェルファーマ社）

βプロピオラクトンが入手不能となった理由

1985 (S60) 年にβプロピオラクトンが入手不能となった理由について、社員に対するアンケート調査等から以下のように推測している。

- ・ 本品 (βプロピオラクトン) には発がん性があるので、供給メーカーが製造販売を中止したいと連絡してきた、あるいは製造販売を中止した。
- ・ ミドリ十字社にβプロピオラクトンを供給していた国内の会社の工場が、発がん性を理由にミドリ十字社向けに包装を小分けする作業を拒否した。ミドリ十字社も発がん性を考慮して使用を止めた。

なお H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書には、「βプロピオラクトンは、水溶液中で速やかに分解されて最終製剤には残留しないため、現在でも日米欧の一部メーカーの血液製剤やワクチン製造に使用されている。」と記載されている。

βプロピオラクトン処理に代えて抗 HBs グロブリン添加処理を実施した理由

フィブリノゲン製剤に抗 HBs グロブリンを添加した理由あるいは根拠を示す直接的な資料は見当たらない。なお、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書では、「血液製剤中の抗 HBs 抗体価と B 型肝炎ウイルスの不活化」(1984 (S59) 年 1 月 7 日) というミドリ十字社の調査研究録が参考にされた可能性があると推察している。(当該調査研究録の要旨を以下に記す)

ミドリ十字社調査研究録の要旨 (1984 (S59) 年 1 月)

血漿分画に用いる原料血漿は RPHA あるいは RIA 法による HBs 抗原スクリーニングを受けているが、測定法の検出限度の問題から、調整された製剤は、肝炎感染の危険性が皆無であるとはいえない。当社の血漿分画製剤にはバストリゼーションあるいは、βプロピオラクトン処理と紫外線照射の併用処理が行われているが、コンコエイト、クリスマシンといった不安定な製剤に関しては不活化処理はとられていない。

先般、オランダ赤十字の Brummelhuis らが、HBs 陽性血漿から製造した血漿分画製剤に、抗 HBs グロブリンを終濃度で 0.4IU/ml となるように添加したところ、チンパンジーにおける B 型肝炎感染を抑制したとの報告を行った。この方法は不安定な第Ⅷ、第Ⅸ因子製剤に対して、魅力的な方法と考えられたため、当社製剤の現状を知るために、各種製剤の抗 HBs 抗体価の測定を行った。

その結果、コンコエイトで 0.45～1.80IU/ml、静注用免疫グロブリン製剤で 0.113～0.23IU/ml、フィブリノゲン及びトロロンビンで 0.028IU/ml であり、クリスマシンからは検出されなかった。クリスマシンに抗 HBs グロブリンを添加する方法は、本剤のリスクを減らす上で良好な方法と考えられた。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書

これに加え、製薬企業内で実施されたアンケート調査では、「抗 HBs グロブリン添加を行った根拠を知っていた」という回答が 6 名からあったものの、いずれも B 型肝炎対策を目的としていると

回答している。したがって、当時のミドリ十字社では、B 型肝炎ウイルスを念頭に置いた不活化処理の検討を行っていたと考えられる。

βプロピオラクトン処理および抗 HBs グロブリン添加処理に関する当時の認識

βプロピオラクトン処理と紫外線照射との併用効果について、当時のミドリ十字社では「ウイルス不活化はパーフェクトと迄は行かないが、かなり有効であると云われている。」¹⁷と認識していた模様である。

一方、抗 HBs グロブリン添加による B 型肝炎ウイルス防止効果については、Brummelhuis らの報告に基づき、βプロピオラクトン処理に匹敵する B 型肝炎防止効果を期待していたと想定されている¹⁸。

実施状況

βプロピオラクトン処理が開始された時期は不明であるが、旧ミドリ十字社では、1964 年 (昭和 39 年) ～1965 年 (昭和 40 年) に開始されたものと推測されている。その後、1985 年 (昭和 60 年) 8 月まで、本処理が行われていた。

また抗 HBs グロブリン添加は、1985 (S60) 年 8 月に開始され、1987 (S62) 年 2 月まで行われた。

ウ) 乾燥加熱処理

導入経緯

紫外線照射等に比べて、特に HIV に対してより確実な不活化処理をおこなうことを目的として、Rouzioux¹⁹、Dietz²⁰ら、Rosenberg²¹らの報告を根拠として乾燥加熱処理の検討を開始している。以下に検討の経緯を示す。

図表 4-17 乾燥加熱処理の検討経緯

時期	検討内容
1985 (S60) 年 2 月～1986 (S61) 年 11 月	各種モニターウイルスを用いて加熱処理条件の設定について検討
1985 (S60) 年 4 月	技術研究計画を発行し、正式に開発を開始
1986 (S61) 年 11 月	本加熱処理条件における AIDS ウイルス不活化実験を実施
1986 (S61) 年 3 月～1987 (S62) 年 3 月	物理的・化学的性状分析
1986 (S61) 年 5 月～1987 (S62) 年 3 月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1986 (S61) 年 6 月～1987 (S62) 年 2 月	加速試験を実施
1987 (S62) 年 1 月～1987 (S62) 年 3 月	苛酷試験を実施
1986 (S61) 年 6 月～1987 (S62) 年 2 月	急性毒性試験の実施
1986 (S61) 年 9 月～1987 (S62) 年 4 月	亜急性毒性試験を実施
1986 (S61) 年 7 月～1986 (S61) 年 10 月	一般薬理試験を実施
1986 (S61) 年 12 月～	外科・救急領域にて臨床試験開始

¹⁷ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(6)-7

¹⁸ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

¹⁹ Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272, 1985

²⁰ Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

²¹ Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

時期	検討内容
1987 (S62) 年 1 月～	産婦人科領域にて臨床試験開始
1987 (S62) 年 2 月～1987 (S62) 年 3 月	薬理作用に関する試験を開始
出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.26	

なお、指標としたウイルスは以下の 6 つである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Chikungunya virus (CHV)
- ・ Sindbis virus (SV)
- ・ Mumpus virus (MV)
- ・ Herpes simplex virus (HSV)
- ・ Vaccinia virus (Va)

処理条件

人フィブリノゲンのウイルス不活化のための乾燥加熱処理法が検討され、処理条件が次のように設定された。

- ・ 安定剤 : フィブリノゲン 2% に対しシュークロース 3.2% 添加
- ・ 加熱湿度 : 60℃
- ・ 加熱時間 : 96 時間以上

実施状況

加熱処理による製剤は、1987 (S62) 年 3 月に最初のロットが製造され、1994 (H6) 年 6 月に最終のロットが製造されている。

エ) SD 処理

導入経緯

ニューヨーク血液センターが開発した、SD 処理が施された血液製剤では B 型及び C 型肝炎の発症が報告されていないとの情報を得て、SD 処理の導入を検討開始している。

指標としたウイルスは「Vesicular stomatitis virus (VSV)」「Sindbis virus (SV)」「Echo virus」「Human Immunodeficiency Virus (HIV)」の 4 種類である。以下に検討の経緯を示す。

図表 4-18 SD 処理の検討経緯

時期	検討内容
1988 (S63) 年 7 月～1989 (H 元) 年 3 月	フィブリノゲンにおけるウイルス不活化効果についての検討を実施
1988 (S63) 年 10 月～1988 (S63) 年 12 月	添加剤選定の検討
1989 (H 元) 年 1 月～1993 (H5) 年 2 月	物理的・化学的性状分析を実施
1989 (H 元) 年 2 月～1991 (H3) 年 3 月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1989 (H 元) 年 2 月～1989 (H 元) 年 9 月	加速試験の実施
1989 (H 元) 年 5 月～1992 (H4) 年 7 月	添加剤 (塩酸アルギニン) の影響を検討
1989 (H 元) 年 5 月～1989 (H 元) 年 11 月	一般薬理試験を実施
1989 (H 元) 年 6 月～1990 (H2) 年 12 月	急性毒性試験 (マウス、ラット) を実施

時期	検討内容
1989 (H 元) 年 6 月～1990 (H2) 年 12 月	急性毒性試験 (カニクイザル) を実施
1989 (H 元) 年 7 月～1989 (H 元) 年 11 月	抗原性試験を実施
1989 (H 元) 年 7 月～1989 (H 元) 年 10 月	薬理作用の検討を実施
1991 (H3) 年 12 月～1993 (H5) 年 4 月	臨床試験を実施
出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.29	

条件設定

人フィブリノゲンのウイルス不活化のために SD 処理法を検討し、処理条件を次のように設定している。(■字はマスキングが施されていた箇所)

Solvent : ■%リン酸トリ・n・ブチル (TNBP)

Detergent : ■%ポリソルベート 80 (Tween80)

処理時間 : 6 時間

処理温度 : 30℃

実施状況

SD 処理による製剤は、1994 (H6) 年 9 月に最初のロットが製造されている。

④ 処理方法ごとの経年製造本数

ウイルス不活化処理方法ごとの経年製造本数について、事実経過を以下に整理する。

図表 4-19 フィブリノゲン製剤の生産本数(*1)と納入医療機関数(*2)

製剤 暦年	フィブリノゲン製剤 (非加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱・献血)		フィブリノゲン製剤 (加熱+SD)	
	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数
1980年 (昭和55年)	49,255(*3)	2,775						
1981年 (昭和56年)	64,773	2,682						
1982年 (昭和57年)	57,271	2,684						
1983年 (昭和58年)	79,118	2,721						
1984年 (昭和59年)	90,299	2,718						
1985年 (昭和60年)	63,166	2,577						
1986年 (昭和61年)	84,464	2,579						
1987年 (昭和62年)	26,329	955	54,646	2,167				
1988年 (昭和63年)		7	13,827	1,209				
1989年 (平成元年)		2	4,554	295				
1990年 (平成2年)			0	228				
1991年 (平成3年)			2,066	154				
1992年 (平成4年)			1,033	143				
1993年 (平成5年)			2,226	67	1,625	2		
1994年 (平成6年)				1	824	77	1,135	5
1995年 (平成7年)				2		8	1,390	61
1996年 (平成8年)							2,820	52
1997年 (平成9年)							681	56
1998年 (平成10年)							1,554	61
1999年 (平成11年)							2,350	53
2000年 (平成12年)							2,474	74
計	514,675	6,194	78,152	2,347	2,449	79	12,404	172

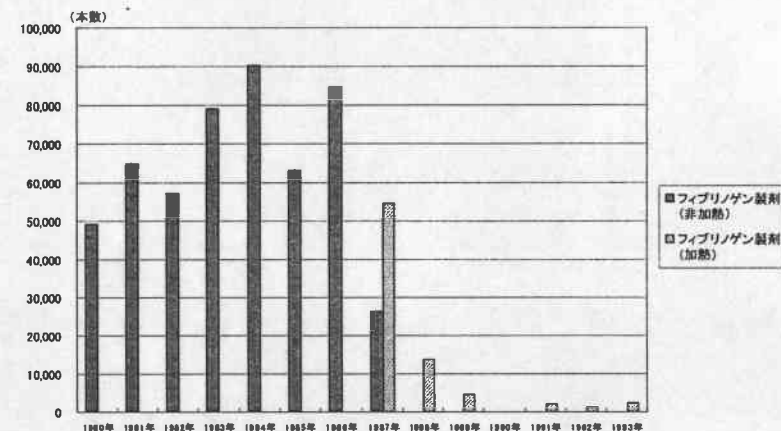
(*1) 製造記録より集計

(*2) 代理店からの電算データに基づく。昭和55年以降の全納入医療機関数は、6523軒

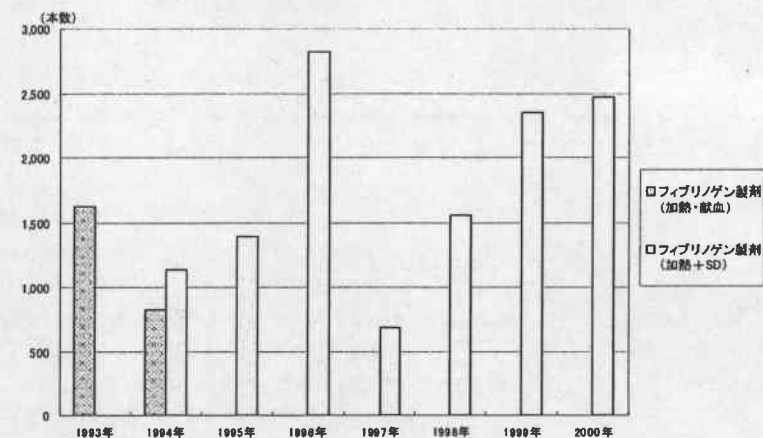
(*3) 5月出荷分から

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書

図表 4-20 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過 (1980(S55)年～1993(H5)年9月)



図表 4-21 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過 (1993(H5)年10月～2000(H12)年)



出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書

⑤ ウイルス不活化処理に関する問題点（考察）

製造承認段階から肝炎感染の危険性を認識しながら十分な不活化を施さずに販売した点

当時の役員である内藤良一氏の著作物を見ても明らかな通り、フィブリノゲン-BBank の製造承認を取得した 1964 (S39) 年頃には、その原材料ならびに製造工程の危険性を企業は認識していたものと考えられる。それゆえ企業には十分なウイルス不活化処理を行うことが求められていた。しかしミドリ十字社（当時の日本ブラッド・バンク社）は、Strumia の 1958 (S33) 年の論文により当時既に無効であると判定されていた紫外線照射処理を施しただけであった。内藤良一氏が当時『乾燥人血漿について私のお詫び』に書いているように、加熱処理が肝炎ウイルスを不活化すると考えていたとすれば、少なくとも加熱処理の導入に成功するまではフィブリノゲン製剤の導入は見送るべきであったと言える。加熱による蛋白変性により同処理の導入は難しかったことが推察されるものの、製薬企業として安全性を最重視すべきという観点からすれば、当時有効であると考えていた不活化処理を導入しないままに製剤を販売した事実は問題であったと言わざるを得ない。

効果が明確になっていない不活化処理方法を用いていた点

1964 (S39) 年のフィブリノゲン-BBank 製造承認時から実施されていた紫外線照射を始めとして、1965 (S40) 年頃からの β -プロピオラクトン処理、1985 (S60) 年からの抗 HBs グロブリン添加処理、1987 (S62) 年からの加熱処理、1994 (H6) 年からの SD 処理が、ウイルス不活化処理として実施されている。しかし、SD 処理を除く不活化処理のうち、その不活化効果の有効性が明確になっているものはない。

不活化処理の効果については、厚生労働省医薬局が 2002 (H14) 年 7 月に、当時の三菱ウェルファーマ社に対してウイルス不活化効果の再検証に関する報告命令を発出している。翌 2003 (H15) 年 7 月に三菱ウェルファーマ社から提出された報告書によると、 β -プロピオラクトン処理についても、HCV のモデル代替ウイルスによって結果が大きく異なることが判明した。

フィブリノゲン製剤の原材料や製造工程の問題点を鑑みれば、効果のない（もしくは効果の不明確）な不活化処理を用いていたことは、薬害被害拡大の原因の一つであったと言える。

(3) 第 IX 因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について

フィブリノゲン製剤と同様に、血液製剤である第 IX 因子複合体製剤のウイルス感染に対する開発・製造段階の問題点は、1) 原材料、2) 製剤の手技とロットの大きさ、3) ウイルス不活化処理などを挙げることができる。

本薬害肝炎事件を引き起こした第 IX 因子複合体製剤は、大きく分けて以下の 3 種類を上げることができる。すなわち、ミドリ十字社が 1972 (S47) 年から輸入販売を行っていた米国カッター社の「コーナイン」、ミドリ十字社がコーナインと同一の製剤を自社で製造・販売することとなった「クリスマシン」（製造承認取得：1976 (S51) 年）、そして日本製薬が 1972 (S47) 年に製造承認を取得した「PPSB・ニチャク」である。このうち、特にクリスマシンと PPSB・ニチャクでは、ともに国内有償採血由来の血漿を原血漿としている。クリスマシンでは、1980 (S55) 年以降、アルファ社から輸入した国外有償採血由来の血漿も原血漿として利用している。このように、クリスマシンの原料は、同じくミドリ十字社が販売していたフィブリノゲン製剤と同様であり、それが内包する肝炎感染危険性の高さも等しくあったと言える。PPSB・ニチャクに関しても国内の有償採血由来の血漿を用いており、第 IX 因子複合体製剤の原材料に問題があった点は明らかである。

一方、製造工程における原料血漿のプールサイズは、クリスマシン、PPSB・ニチャクともに 50 人以上以上の血漿を集めて原血漿としていた。特に PPSB・ニチャクに関しては、1971 (S46) 年 8 月 6 日に提出した製造承認申請書で 3 人分以下の血漿を合わせて原血漿とすることになっていたにもかかわらず、製造承認後の 1973 (S48) 年 8 月 29 日には原血漿を 50 人以上とすることを願ひ出る医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出している。当初の 3 人分以下という規定は、日本製薬内での規格設定に関する議論の中で「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。」という結論から設定されたものであった。この背景を鑑みても、HCV の感染危険性が排除しきれていない中でプールサイズを拡大したことは、肝炎感染の危険性を押し上げた原因の一つであったと考えられる。

原料自体の問題点、ならびにプールサイズの問題点から、製剤の製造工程でウイルス不活化処理を行うことは非常に重要であると言える。しかし第 IX 因子複合体製剤に関しては、クリスマシンも PPSB・ニチャクも、製造承認からしばらくは不活化処理を実施しなかった。たとえばミドリ十字社は、クリスマシンの製造工程における不活化処理として、BPL 添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討したものの、第 IX 因子が大きく失活することが判明して、結局不活化処理の導入を断念している。その後、クリスマシンでは 1985 (S60) 年 12 月からアルファ社の乾燥加熱処理製剤（クリスマシン-HT）で、また PPSB・ニチャクでは 1986 (S61) 年 11 月の乾燥加熱処理製剤（PPSB-HT ニチャク）の製造承認で、加熱処理が導入されている。しかしこれは当時騒がれていた AIDS の問題に対応したものであり、肝炎感染の危険性は依然として高かったと考えられる。

第 IX 因子複合体製剤に関しても、フィブリノゲン製剤同様に、原材料・プールサイズ・不活化処理のそれぞれについて、肝炎感染の危険性を高める問題点が有った。以下、これらの問題点について、既存資料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、当時のミドリ十字社ならびに日本製薬が十分な情報や危険性の認識に基づいて適切な開発・製造・輸入を行っていたかを検証すると共に、再発防止のために現在の対策が十分か検討するための材料とする。

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 1 約 1,000l を少量の DEAE セファデックス A-50 に pH6.5～7.0 -3℃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いる。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 容器の内容量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 日に提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因子複合体制剤である「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因子複合体制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 100 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。分画法を要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て適宜増減する。
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。

② PPSB-ニチャク

ア) 概要

日本製薬は、非加熱第IX因子複合体制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-ニチャク」、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-ニチャ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-ニチャ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-ニチャクの変遷

時期	概要
1971(S46)年 8 月 6 日	日本製薬が PPSB-ニチャ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-ニチャク」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-ニチャク」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「ニチャク」の製造承認取得

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)

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	ヒトの血漿を磷酸 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 因子複合体の凝固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固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)

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間診を行うとともに、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 箇所の採集所 (葛飾、墨田、王子、横浜) を保有しており、これらの採集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。

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)

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 人分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 人分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 人分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 人分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 人分以上を合わせたものにするとの変更を願出している。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 IAH 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 人分以下の血漿を原料とする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。

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適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℃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℃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℃96 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。

²⁷ 日本製薬 「本剤規格設定の根拠」(東京地裁 甲 B81)

(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

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。

²⁸医薬発第939号 2001（H13）年8月28日（東京甲B108）

1) 当該医薬品の医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わり

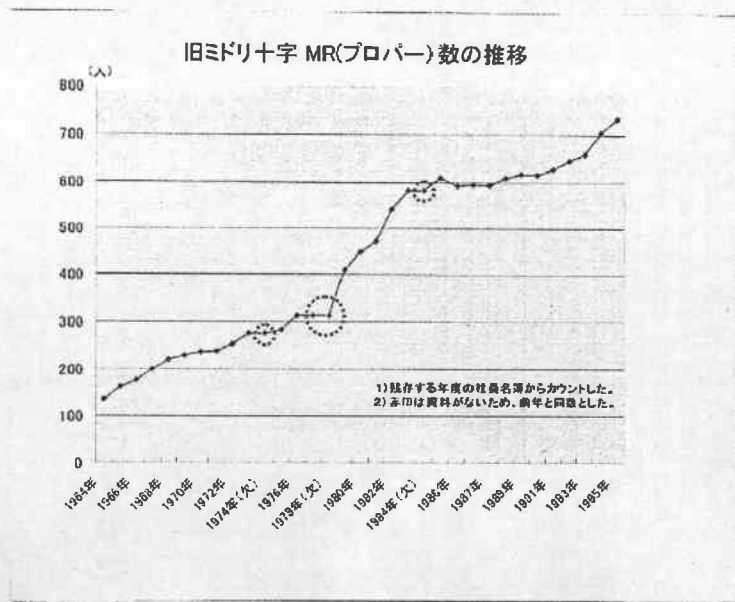
まずは、当該医薬品の医療機関への販売の仕方について、企業の動向を整理する。ここでは、特に営業担当である医薬情報担当者²⁹の動きに着目し、当該医薬品をめぐる医療機関への販売の仕方を整理する。なお、当時の医薬情報担当者の具体的な行動を把握することは困難であるため、ここでは医薬情報担当者で構成される営業体制と、活用していた営業ツールという2つの項目に焦点を当てた検証を行うものとする。

① 営業体制

当時の医薬情報担当者の数を推定したものが下図である。なお推定作業においては、ミドリ十字の社員名簿上の営業部門の人員数から営業管理部門の人員数を除いた数値を、医薬情報担当者の数とみなしている。また、図において点線で枠囲みされた箇所は、資料がないために前年と同数とみなした年次である。

下図より、旧ミドリ十字の医薬情報担当者の数は、フィブリノゲン製剤の製造が開始された1964(S39)年以降、右肩上がりで増大している。

図表 4-27 ミドリ十字の医薬情報担当者数の推移



出所) H20.12.12 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答(1)』

²⁹ プロパー、レップとも呼ばれていた。現在のMRに該当する。以下、資料からの引用箇所等を除き「医薬情報担当者」に統一する。

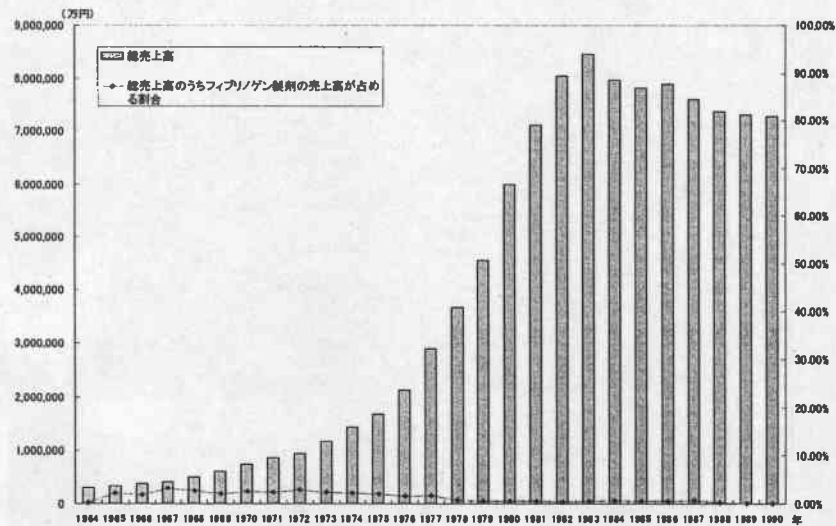
一方、ミドリ十字社における総売上高のうち、フィブリノゲン製剤が占める割合を整理すると以下のようなになる。概ね2~3%の間を推移しており、当時のミドリ十字社における主要な製剤でなかったと考えると、増大する営業組織の主要営業品目であったとはいえない。

図表 4-28 ミドリ十字社における総売上高に占めるフィブリノゲン製剤の売り上げ推移

年	総売上高 (万円)	フィブリノゲン製剤 売上高(万円)	総売上高のうちフィブリノゲン 製剤の売上高が占める割合
1964 (S39) 年	301,646	300	0.09%
1965 (S40) 年	330,831	7,306	2.2%
1966 (S41) 年	374,688	6,890	1.83%
1967 (S42) 年	412,988	13,177	3.19%
1968 (S43) 年	491,790	13,128	2.67%
1969 (S44) 年	601,680	12,464	2.07%
1970 (S45) 年	739,435	18,412	2.49%
1971 (S46) 年	854,169	19,783	2.31%
1972 (S47) 年	943,648	26,346	2.79%
1973 (S48) 年	1,159,170	27,657	2.38%
1974 (S49) 年	1,430,165	31,316	2.18%
1975 (S50) 年	1,670,833	35,054	2.09%
1976 (S51) 年	2,132,472	32,036	1.50%
1977 (S52) 年	2,904,050	50,007	1.72%
1978 (S53) 年	3,676,736	27,252	0.74%
1979 (S54) 年	4,554,364	26,584	0.58%
1980 (S55) 年	5,996,182	27,681	0.46%
1981 (S56) 年	7,116,812	36,402	0.51%
1982 (S57) 年	8,041,368	31,366	0.39%
1983 (S58) 年	8,449,306	43,408	0.51%
1984 (S59) 年	7,968,000	50,046	0.62%
1985 (S60) 年	7,828,700	35,218	0.44%
1986 (S61) 年	7,901,100	46,570	0.58%
1987 (S62) 年	7,608,100	45,396	0.59%
1988 (S63) 年	7,370,800	7,658	0.10%
1989 (H元) 年	7,313,300	2,628	0.03%
1990 (H2) 年	7,279,300	0	-

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答(3)』

図表 4-29 ミドリ十字社における全売り上げに占めるフィブリノゲン製剤の売り上げ推移³⁰



出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答(3)』

³⁰ 計算の条件は以下の通りである。

- ・総売上高については、有価証券報告書、事業報告書等の正式文書を参照した。
- ・フィブリノゲン製剤売上高については、社内に発売当初からの売上実績データが一部を除き現存していないため、データの連続性を重視する観点から、H14.8.9付厚労省への報告書の製造記録書を基に、当時の生産本数に当時の薬価を掛けることで算出した。
- ・また、生産本数等の記録が全て残っている訳でなく、フィブリノゲン製剤の売上高と同じ指標で比べることはできない。
- ・今回記載したフィブリノゲン売上高は計算値であることから、実際の売上高は若干低くなる。

なお、現存するデータから個別の品目売上データならびにその薬価を整理すると、以下のようになる。フィブリノゲン製剤の薬価は5,560円～5,620円の間で設定されている。

図表 4-30 個別の品目別売上データ（現存するデータのみ記載）

単位：万円									
	総売上	ウロキナーゼ	輸液	血液製剤	グロブリン	グェノグロブリン	プラスマネット	第Ⅷ因子	フィブリゲン
72'上	443,089	62,859	128,505	174,458	83,196		61,625	9,049	10,872
72'下	500,773	93,418	153,318	171,030	61,997		71,184	11,601	12,245
	943,862	156,275	281,821	345,488	145,193	0	132,809	20,650	23,117
73'上	524,192	101,177	147,017	187,668	77,783		72,640	10,901	12,498
73'下	822,546	129,820	190,142	189,344	77,942		71,772	17,256	14,317
	1,146,738	230,997	337,159	387,012	155,725	0	144,412	28,157	26,815
74'上	694,327	152,003	197,777	239,023	103,167		81,904	20,017	14,349
74'下	760,914	200,475	225,668	229,131	77,126		85,747	22,287	16,259
	1,455,241	352,478	423,445	468,154	180,293	0	167,651	42,304	30,608
75'下	887,875	282,042	248,381	253,951	89,452		99,916	26,815	17,863
76'下	1,176,013	347,584	286,850	434,882	65,014	161,929	101,877	28,548	16,500
77'下	1,656,874	427,321	345,424	769,257	62,005	419,720	144,338	34,217	17,735

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答(3)』

図表 4-31 個別品目の薬価（上記表中の時期限定）

	1972年	1973年	1974年	1975年	1976年	1977年
グロブリン 150mg/ml	719	?	719	746	746	743
グェノグロブリン 50mg/ml	-	-	-	-	1,140	1,140
プラスマネット 5%100ml	2,522	?	2,738	4,480	4,480	4,890
プラスマネット 5%250ml	5,528	?	5,528	9,860	9,860	11,000
抗血友病性グロブリン (AHF) 100単位1瓶	7,070	?	7,070	7,070	7,070	7,070
フィブリゲン 1g1瓶	5,560	5,560	5,560	5,560	5,560	5,620

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答(3)』

医薬情報担当者が活用していた主な営業ツールを整理する。

2001（H13）年3月26日付のウェルファイド社報告書の中に、参考資料1として「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）、参考資料2として「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）という2種類のパンフレットが掲載されている。

これらのパンフレットの利用目的について、当時の学術部で印刷物作成を担当していた職員は「当時の医療機関に対する情報提供活動は、もっぱら本剤の添付文書が使用されていたと記憶している。いくつかの支店よりパンフレット作成要望があり、それが発端になって作成に取りかかったと記憶している。販売促進を意図したというよりは、むしろ単にツールを整備する意味合いの方が強いものであった」と回答している³¹⁾。

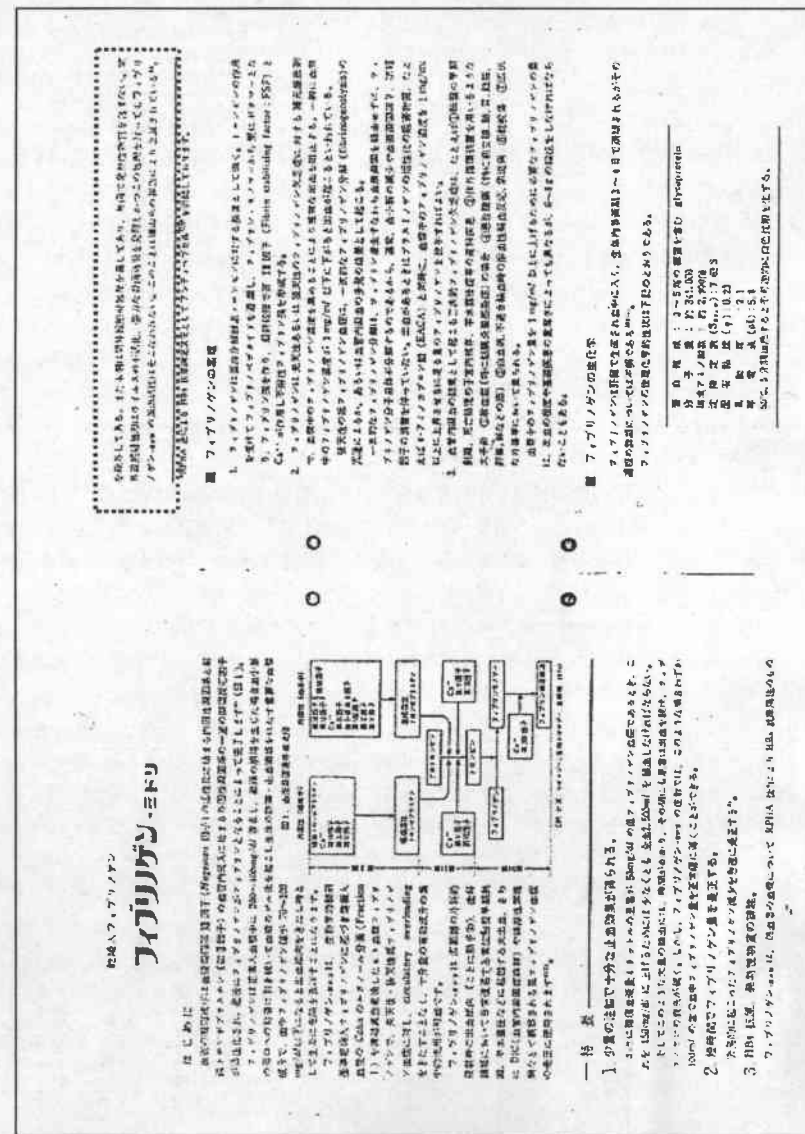
また、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン—ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版)については、1982 (S57) 年 12 月作成の初版の部数が 1 万部であったとの記録が残っている³²。配布先医療機関名や配布数の記録は残されていないが、作成時期やフィブリノゲン—ミドリの回収時期を考慮して、1982 (S57) 年 12 月から 1987 (S62) 年 4 月の間で配布していたものと推察されている³³。

なお、「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)は、一部内容に問題があるとして、2001 (H13) 年8月28日に厚生労働省から嚴重警告を受けている³⁴。具体的には、「特長」という項目の中に書かれている「また本剤は紫外線照射処理を施しており、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、強力な殺菌効果を發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。」という記載内容における下線部が問題であるとされ、「虚偽の記載をした」と評価された。これについては、企業自身も「紫外線照射のことでウイルスに対する安全性を強調する意図はなかった」としながらも「当社製剤についての裏づけとなるデータもなく、不適切な記載であった」と述べている³⁵。

以下、パンフレットの該当箇所を貼付する。


31 H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16
32 H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16
33 H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16-17
34 医薬発第 939 号 2001 (H13) 年 8 月 28 日 (東京甲 B108)
35 H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.18

図表 4-32 「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)の問題点



出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 参考資料 1

図表 4-33 「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)



参考資料 2

フィブリノゲンHT-ミドリ インフォームーション	
品名	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ
会社名	Welpharm HT-Green Cross
一 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
二 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
三 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
四 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
五 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
六 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
七 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
八 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
九 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
十 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
十一 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
十二 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
十三 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
十四 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
十五 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
十六 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
十七 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
十八 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
十九 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg
二十 次 包	乾燥人フィブリノゲンHT-ミドリ 500mg

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 参考資料2

イ) フィブリノゲン研究会向け小冊子

ミドリ十字では、フィブリノゲン製剤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、ミドリ十字が1981 (S56) 年11月7日に第1回会合を開催したフィブリノゲン研究会でのプレゼンテーションを補足する目的で作成されたと報告されている³⁶。一方で、上記研究会の開催以降、研究会以外の医師・薬剤師に本資料を配布し、フィブリノゲン製剤の提供を行っていたことはあった、とも報告されている³⁷。

これらの資料がフィブリノゲン製剤の販売促進活動のために使われたかどうかの実態は定かでない。参考までに、実態を知るために当時の社員に対する調査を行ったところ(当時の支店長・学術課長・学術課員に対するアンケート(2001 (H13) 年4月10日~4月16日実施))、同資料の配布目的について、「フィブリノゲン製剤の販売促進」と回答したのは全体の10%程度であり、「医師からの要望があったから」が73%、「純粋な学術情報提供として」が59%となっていた³⁸。

同調査結果に基づいて、当時のウェルファイド社は、フィブリノゲン製剤の販売促進に対する会社の方針について「フィブリノゲン製剤の販売促進した可能性は低いと考えられるものの、調査手法の限界から、販売促進について完全に否定し得なかったことは、誠に遺憾である。」³⁹との見解を寄せている。

また、フィブリノゲン研究会の内容をまとめた「第2回フィブリノゲン研究会記録」が、1983 (S58) 年のMedical Postgraduates Supplementに掲載される形でまとめられている。同誌はミドリ十字社の学術部が編集を務め、医学書房が発行したものである。この研究会記録は、フィブリノゲン研究会メンバーに対して限定配布されると同時に、参考資料としてミドリ十字社の各支店に配布されている。同記録が各支店でどのように活用されたかを裏付ける資料はないが、フィブリノゲン製剤条件と安定性の検討について書かれた1987 (S62) 年の藤原・野口の報告⁴⁰で、参考文献として「11) フィブリノゲン研究会記録小冊子、医学書房(1983)」という記述があり、少なくともフィブリノゲン研究会のメンバー以外の人でも利用できる形で、同記録が流通していることが分かる⁴¹。

ウ) 拡充ニュース

上記営業ツールの他に、「拡充ニュース」と呼ばれるものの存在が明らかになっている。

拡充ニュースは、2001 (H14) 年4月5日付の三菱ウェルファーマ社報告書によると、「営業本部学術部門から医薬情報担当者個々に対し、自社関連製品に関する最新の医学・薬学情報(主に新規論文)を提供するために作成されていた資料と推察される」ツールであり、医薬品情報担当者への新規学術論文の紹介や専門医とのコミュニケーション強化の一助としての情報提供という位置づけのものであったと推察される⁴²。

³⁶ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5

³⁷ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5

³⁸ H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.5

³⁹ H13.5.14 ウェルファイド社報告書 p.39

⁴⁰ 藤原良雄, 野口平司, 「フィブリノゲンの安定性と使用状況」, 医薬ジャーナル 1987; Vol.23, No.4: 85-8

⁴¹ 厚生労働省提供資料「フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルスに関する調査報告書の公表について」ファイル19-1「フィブリノゲン製剤の販売状況について(1989.10.27)」

⁴² H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.20

拡売ニュースのバックナンバーの中に、フィブリン網による腎結石捕獲について紹介しているものがあるとされているが、当該拡売ニュースを保有している者は見つかっていない⁴³。

図表 4-34 「拡売ニュース」で紹介があったとされる製品一覧

製品名	一般名	1981(S56)年の効果・効能	承認日
フィブリノゲン-ミドリ	乾燥人フィブリノゲン	低フィブリノゲン血症の治療	1964 (S39) 年 6 月
トロンビン-ミドリ	人トロンビン	通常の結紮によって止血困難な小血管、毛細血管および実質臓器からの出血	1961 (S36) 年 4 月
AHF-ミドリ	乾燥抗血友病人グロブリン	血友病 A 患者に対し注射して血漿中第Ⅷ因子を補い、血友病性出血を止血する	1970 (S45) 年 8 月
ニューロステイン	メチレンブルー	腹腔神経遮断術を必要とする胃・十二指腸潰瘍の外科的治療並びに広範固子宮切除術に際しての神経細枝の識別	1975 (S50) 年 8 月

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.21

③ 医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わりに関する考察

不適切な営業ツールを用いて製剤の販売を行っていた点

一部の医薬情報担当者が、当時の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実施していた⁴⁴。同冊子は研究会向けの補足資料として作成されたものであり、またミドリ十字が組織的に同冊子を用いた営業活動を奨励していたとは必ずしも言えない。しかし、同研究会の内容をまとめたフィブリン糊研究会記録と合わせて、適応外使用であるフィブリン糊の情報が記載された営業ツールを用いていたこと自体、製薬企業として問題ある行為である。

また、営業用のパンフレットとして活用されていた「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、「特長」という項目の中に「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」という表現を認めることができる。しかし、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した販売活動を行っている。フィブリン糊の小冊子同様、このような虚偽記載のあるパンフレットを用いた販売活動も問題であったと言わざるをえない。

当時のフィブリノゲン製剤はミドリ十字社の全売り上げの約 0.5%~3% 程度しか占めておらず、薬価でもプラズマネートやグロブリンの方が高い水準にあり、販売数量もそれらの医薬品の方が多かった。以上を鑑みれば、フィブリノゲン製剤は企業内において積極的な販売促進対象とはなっていなかったと考えられる⁴⁵が、このような不適切な営業ツールを用いて販売促進を行っていたことは、製薬企業の販売活動として問題であったと判断せざるをえない⁴⁶。

⁴⁴ H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.5

⁴⁵ 当時の関係者は「営業本部がフィブリン糊を使用するよう推奨した業務連絡を出したり、販売ノルマを課したとの記憶はない。フィブリノゲン製剤は、全体の売り上げの約 0.5%と極めて少なく、主力製品でないため、注力していなかったと思う」というコメントを残している (H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5)

⁴⁶ なお、フィブリン糊に関してミドリ十字が組織的な販売促進活動を行っていたかどうかについて、厚生労働省は「薬事法違反を問うのは困難」という判断をしている。(H13.8.28 厚生労働省医薬局発『フィブリノゲン製剤の使用に伴う肝炎発生に関する虚偽報告等に対する行政措置について』)

⁴³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.36

2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い

販売の仕方に続き、市販後の製剤に関する危険性情報等の収集について、「通常時」と「集団肝炎感染発生時」に時期を分けて検証を行う。特に「通常時」においては、その情報源を国内外で分けてそれぞれを考察する。

i) 通常時

① 国内における感染情報の収集と対応

国内における情報収集について、特に市販後調査の手法に着目し、情報収集先や情報収集方法の妥当性を検証する。併せて、収集した情報の取り扱いにも着目し、企業内の情報処理体制の実態も整理する。

ア) 調査手法

1986 (S61) 年 2 月に旧厚生省に提出したフィブリノゲン—ミドリの再評価申請資料には、1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に肝炎発症例が 3 例報告されているという記載がされている。この時期の肝炎発症例に係る報告収集には、「アンケート回答ハガキによる情報収集」と「医薬情報担当者による情報収集」という 2 つの調査手法が用いられていた。

アンケート回答ハガキによる情報収集

フィブリノゲン製剤1瓶ごとに「血清肝炎調査票」と題したアンケート回答ハガキが添付されていた⁴⁷。当該医薬品の使用患者が肝炎を発症した際、医師にハガキ内の項目を記入してもらい、直接ミドリ十字本社の担当部署（当時の医薬安全課）に郵送してもらう形式で、肝炎発症例に関する報告を受けていた。

アンケート回答ハガキは、1966 (S41) 年 1 月から各包装に同封されるようになった⁴⁸。導入の経緯は正確には判明していないが、1965 (S40) 年 5 月 19 日付け技術研究指令第 207 号において「(βプロピオラクトン処理の) 実際の効果は今後 3 年間に亘る製品使用病院からの苦情の集積によって求めることになる」と書かれていることや、その開始時期などから、βプロピオラクトン処理のフォローアップの手段として開始されたと考えられている⁴⁹。

このアンケート回答ハガキによる情報収集の実績は、導入直後からの記録が全て残っているわけではないため、総合的に整理することは難しい。しかし、たとえば 1968 (S43) 年 6 月改訂版の添付文書には、「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、1967 年 10 月終まで 22 カ月間に 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つた。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。」との記載を認めることができる。同記述は、以後の添付文書の改訂に合わせて供給された瓶の数が増大していき、1971 (S46) 年 5 月改訂版では「1970 年末までに 111,310 瓶を供給」、1972 (S47) 年 1 月改訂版では「1971 年末までに 145,990 瓶を供給」と記載されている。その一方で、肝炎発生報告数は 1968 (S43) 年 6

47 H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

⁴⁸ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.9

⁴⁰ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.9

月改訂版の時と変わらず「僅かに２例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけ」という記載に留まっている。なお、この２例の肝炎発生報告例が国へ報告されたことを示す資料は存在していないが、田辺三菱製薬から寄せられた H21.1.9 研究班からの質問に対する回答（３）には「添付文書の記載変更を行っていることから考え、当局には報告していたものと推測致します」という認識が示されている。

また、1975 (S50) 年から 1986 (S61) 年にかけてミドリ十字に届けられた、26 枚のアンケート回答ハガキが現存している。この 26 枚のうち、肝炎または肝機能異常を報告しているものが 7 枚（うち 2 枚が輸血非併用例、5 枚が輸血併用例）存在している⁶⁰。

以下、参考までに当時のアンケート回答ハガキのコピーを掲載する。

図表 4-35 フィブリノゲン製剤に同封されていたアンケート回答ハガキ

送附たがも 宛内投手先 に記入下さい。		郵便はがき		5	3	6	-		
大阪市城東区中央1-1-47									
株式会社 ミドリ十字									
営業部医薬安全課 宛									

血清肝炎調査表									
姓 名									
氏 名									
患 者 名 (カギ括弧で)		年令		才性別					
病 名 (症状)									
医 生 氏 名 (病院・診療所)									
フィブリノゲン ^α ₂	検用日	月	日	月	日				
	使用量	g ml							
検査結果の年月	有	無	ml	ml					
肝 臓 病 (血清肝炎と 認められるもの)	陽性	月	日						
	症状・経過								
予備としてのグロブリン ^α ₂ 使用の有無					有	無			

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(2)-1

医薬情報担当者による情報収集

医師等からフィブリノゲン製剤の使用による肝炎発症報告を受けた医薬情報担当者が、「医薬品副作用報告書」にその内容を記入し、ミドリ十字本社の担当部署に報告する方法である。

こちらの手法による記録も正確なものが残っていないが、1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に 1 例の肝炎発症例が報告されたことが判明している⁵⁾。すなわち、1986 (S61) 年 2 月に提出

⁶⁰ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

⁵¹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

以下、参考までに当時の医薬品副作用報告書のコピーを掲載する。

[illegible]

61

なお、これらの部門が具体的にどのような論文を取得していたかは定かでない。ここでは、代わりとして、本薬害事件の当該血液製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染について述べている国内の主な報告を、図表 4・37 に整理する。図表 4・37 より、フィブリノゲン製剤や第Ⅸ因子複合体製剤に関する肝炎感染の事例報告を確認することができる。

年	出所	内容
1963 (S38)	百瀬和夫（東邦大学）、平塚肇、池田文雄ら『正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症』産婦人科治療 第7巻4号 398-411頁	Fibrinogen 療法の副作用の項目に、Fibrinogen はプールされた大量の保存血液から作製され、その中に肝炎 virus を含む危険性が高いといわれている。Rettew(1957)は3例の肝炎（うち死亡1）を報告し、Paxson(1958)は61例中3例5%、Pritchard(1958)も727例中37例5%、死亡1という頻度をあげていることを記載。
1964 (S39)	村上省三（日赤輸血研究所）ら『国際輸血学会議から』日本医事新報 2118号	ニューヨークの Presbyterian Med. Center の報告で、出血による低フィブリノーゲン血症患者にフィブリノーゲンを投与して、6か月生存した症例のうち、黄疸発生率が14.3%に見られたというものがあったことを記載。
1964 (S39)	市川洋一（国立予防衛生研究所）『ウイルス肝炎に関するWHO報告から』日本医事新報 2120号	血清肝炎（SH）と流行性肝炎（IH）の感染源に関して「輸血及び滅菌されていない各種血液製剤の輸注」があることも、無処置の混合血漿は混合数量にも左右されるが、0.12～12.2%と全血よりもはるかに高い発病率を示すこと、フィブリノーゲン及び抗血友病性グロブリンは製剤の特質からいっても、混合血漿より感染源の潜在機会は多く、17%という報告があることなどを記載。
1966 (S41)	木本誠二（東京大学）『血清肝炎の予防に関する研究』厚生省医療研究助成補助金による研究班の報告	フィブリノーゲン製剤（BPL 製剤）の投与を受けた6例の症例のうち4例に肝炎の発生が認められ、いずれも輸血を併用していたものの、1例は家族供血によるものであったことを報告
1967 (S42)	二之宮景光（東京大学）ら『輸血源よりみた血清肝炎に関する考察』日本輸血学会雑誌 14巻4,5,6号	供血源と肝炎の発生について調査したところ、献血単独輸血で肝炎を発病したものの中にフィブリノーゲン製剤の投与が行われていたこと、胸部外科でフィブリノーゲン製剤の投与を受けた6症例のうち4症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
1968 (S43)	二之宮景光（東京大学）ら『手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究』日本輸血学会雑誌 16巻4,5号	東大第2外科、胸部外科における輸血後肝炎発生の状況について、フィブリノーゲン製剤を投与したもののうち、3例について発生を認めたとして、さほど出血も甚だしくなく必然性の乏しい2,3の症例に対して行われたフィブリノーゲン製剤の漫然とした投与は反省すべきものと考えていると述べる。
1978 (S53)	吉利和 翻訳『ハリソン内科学第8版』	正常血漿中のフィブリノーゲン値は、200mg/dl から 400mg/dl であるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノーゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のものと火傷、死児稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度ことが記載されている。 DIC に対する第1の処置は、原因疾患に対するものであり、次の処置は、血液成分の補充であることから、補充療法は、抗凝固療法を行わずに施行すると血液凝固に対してより多くの質を提供するにすぎず、血液凝固がコントロールされているかどうかを確実に知ることが困難である上、肝炎感染の危険があることから、フィブリノーゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。

62

年	出所	内容
1979 (S54)	安田純一『血液製剤』近代出版	血漿分画製剤について、血液凝固因子の製剤では、プールした血漿に由来する肝炎病原体による汚染の危険が特に大きく、そのため個人由来の血漿または少人数の血漿プールから製造しようとする努力がなされるとの記載があり、また血液凝固因子製剤について、凝固因子製剤の多くがB型肝炎病原体による汚染の危険を有していると記載。 さらにフィブリノゲンの副作用の項目では、フィブリノゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝結をより亢進させることになるので禁忌である、さらにフィブリノゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいので、できれば1人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシベート（または乾燥抗血友病人グロブリン）を以て代用すべきであるという意見があるとのこと、血液凝固第IX因子製剤の副作用の項目では、肝炎の伝播と血管内凝固の多発とが最大の副作用といえたと述べる。
1980 (S55)	赤羽賢治（東京都臨床医学総合研究所）ら『チンパンジーを用いたヒトNon-A, Non-B型肝炎の感染実験—血漿分画製剤（Fibrinogen）による継代感染実験—』肝臓 21巻1号	ヒトに非A非B型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤10mlを静脈内に接種して経過を観察し、その第1代感染チンパンジーの血清を第2代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第2代感染チンパンジーの血清を第3代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非A非B型肝炎発症を確認したことを記載。
1980 (S55)	安島秀雄（日本大学板橋病院小児科）ら『血友病患者におけるB型患者について—自験例を中心に—』小児科 21巻11号	HBV感染率について18歳未満の血友病患者を対象にした調査では87%で、長尾らの84%、Speroらの98%とほぼ同率で、成人とほとんど差はなかったことを記載し、今後肝疾患が大きな問題になるであろうことは多くの報告者が指摘していること、我が国では欧米に比べこの問題の解決に対する姿勢が消極的で、現状では回避できない副作用として片付けられる嫌いがあることを述べる。
1981 (S56)	安島秀雄（日本大学板橋病院小児科）ら『PlasmapheresisとHemoperfusionにより救命し得た血友病BのHBウイルスによる劇症肝炎例』臨床血液 22巻10号（甲A446）	第IX因子製剤を投与した後、HBVによる劇症肝炎で昏睡に陥った血友病B患者を救命できた症例が記載されており、最近では、高単位第VIII因子、第IX因子製剤の開発により血友病患者の止血管理は一層容易になりつつあるが、その反面、副作用の一つとして肝炎の問題が大きくクローズアップされていることを記載。
1981 (S56)	Zuckerman 著、西岡久壽彌訳『肝炎とウイルス』講談社（原著は1979（S54）に刊行）	非A非B型肝炎ウイルス潜在の可能性から、フィブリノゲン、第VIII因子及び第IX因子はなお肝炎発症の高度の危険性を有する製剤と考えるべきであること、非A非B型肝炎ウイルスのスクリーニングが可能になるまで、生命の危険のある患者に対し、濃縮された血液製剤を使用することは制限すべきであることを記載
1982 (S57)	出口克己（三重大学内科）ら『血友病における補充療法の影響』日本輸血学会雑誌 第45巻5号	著者らの経験した肝炎発生について、多供血者プール血漿からのF・IV製剤を使用開始した1978年には5例（血友病B3例）、1979年には3例（血友病B2例）に認められ、この2年間に集中したことを記載し、この成績は、単一供血者からの抗血友病製剤を使用していた頃と比べると、多供血者のプール血漿からの製剤使用後にその発生頻度が増加しており、この傾向がとくにF・IV製剤で強いとする報告と一致すると述べる。
1983 (S58)	池ノ上克（鹿児島市立病院周産期医療センター）ら『母体の出血傾向出現例に対する治療』周産期医学 13巻4号	産科DICの補充療法として従来しばしば用いられてきたfibrinogen製剤は、血清肝炎を起こす危険性が高いことから最近では避ける傾向にあると記載。
1983 (S58)	吉原みな子（国立予防衛生研究所）『供血者の選択に必要な検査』Medical Technology 11巻7号	直近3年間の非A非B型肝炎発症率の上昇の原因の一つに、平均輸血量とくに血液成分輸血（血液成分製剤）の増加があると思われること、加熱人血漿蛋白及びアルブミンは輸血後肝炎の原因になりにくい、血漿、特にグロブリン製剤、フィブリノゲン、凝固性剤などは輸血後肝炎と大いに関連があり、これらの製剤の使用量急増は、非A非B型肝炎の増加の一端を担っているかもしれないと記載。

年	出所	内容
1983 (S58)	清水勝（東京都立駒込病院）『血液凝固異常と輸血』医学と薬学 9巻1号	アメリカでは肝炎発症の危険性が高いことおよびフィブリノゲン製剤のみを投与する適応症例が先天性のフィブリノゲン異常症や欠乏症を除いてありうるかという問題提起もあり、最近では製造が中止されていること、凝固第IV因子複合体については、プール血漿から作られるため、肝炎発症の危険性が非常に高いことを記載。
1984 (S59)	横井泰（東京大学）ら『凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について』日本輸血学会雑誌 30巻5号	東大胸部外科教室において、濃縮凝固因子製剤の投与を試みた結果、肝機能障害例の多発をみたことから、その追跡調査を行った報告であり、肝炎発生率は、凝固因子製剤と輸血併用の場合57%、凝固因子製剤のみの利用の場合33%、輸血のみの場合2%であったこと、凝固因子製剤別の肝炎発生率は、フィブリノゲン製剤57%、クリスマシン82%、AHF（乾燥抗血友病人グロブリン）88%、クリオブリン60%、コンコエイト40%となったが2剤以上併用した症例が多いため、ある凝固因子製剤の肝炎発症率の高さは併用されることの多かった他剤による可能性があることを記載した上で、凝固因子製剤投与における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以降教室では凝固因子製剤投与に関してきわめて慎重に対処することとしていると述べる。
1988 (S63)	堀之内寿人（宮崎医科大学）ら『熱処理フィブリノゲン製剤によると思われる非A非B型肝炎の1例』日本消化器病学会雑誌 85巻8号	1987（S62）年4月の加熱フィブリノゲン製剤単独投与の単独投与による非A非B型と思われる肝炎感染を報告し、熱処理した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるので、適応範囲を厳密にする必要があると述べる。
1989 (H1)	井上憲昭（長野県厚生連富士見高原病院）ら『加熱処理フィブリノゲン製剤（フィブリノゲンHT（ミドリ））による非A非B型肝炎の5例』日本内科学会雑誌 78巻5号	1987（昭和62）年9月から11月の間に5名全員（うち2名は輸血併用）が感染したことを報告し、現在行われている60℃96時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨を指摘。
1990 (H2)	大久保達（関西医科大学）ら『血友病患者ならびに人血漿分画製剤におけるC型肝炎ウイルス（HCV）抗体の検討』日本輸血学会雑誌 36巻4号	関西医科大学付属病院の第1内科で診療している血友病患者38例（血友病A33例、血友病B5例）の血漿又は血清を対象として抗HCV抗体検査をしたところ、抗HCV抗体陽性率は、血友病A患者では33例中28例（84.8%）、血友病Bでは5例中5例（100%）だったことを記載し、輸血よりも、多人数分の血漿を原料とする濃縮凝固因子製剤がHCVの感染源として考えられると述べる
1993 (H5)	泉信一（旭川医科大学）ら『C型慢性肝炎経過中に急性肝不全症状を呈したAcute on chronicの一例』日本消化器病学会 90巻臨時増刊号	フィブリノゲン製剤の単独投与により、その1か月後から肝機能障害異常が出現し、以後、C型慢性活動性肝炎と診断されたことを報告。
2003 (H15)	長谷川泉（名古屋市立大学）ら『血液Fibrinogen製剤によるHCV感染の検討』肝臓 44suppl (2) p169, A430	1986~1987年に製造されたフィブリノゲン製剤中にHCVの混入が確認され、過熱製剤中にもHCVが確認されたこと、それらのフィブリノゲン製剤中にHCV 1a, 1b, 2bのそれぞれ複数のcloneが確認されたこと、特定のフィブリノゲン製剤を投与された4人のHCV遺伝子解析を行ったところ、3人がフィブリノゲン製剤中のHCV cloneの遺伝子配列(1a)と高い相同性が認められ、フィブリノゲン製剤によるHCV感染が強く示唆されたことおよび生体内でHCV 1a cloneのみが持続感染していた機序はgenotype-specific RTD-PCRからウイルス量の違いによることが示唆されたことなどを記載。

イ) 市販後調査を支える情報取り扱い体制

1977 (S52) 年以降の、医薬品の安全性・有効性等に関する情報収集及び提供体制の変遷を、以下に整理する。

1977 (S52) 年から 1988 (S63) 年にかけて、現在の「製造販売後安全管理の基準 (いわゆる GVP)」に基づく安全管理統括部門のような、全社を統括するような部署は存在しなかった。営業・開発・研究の各部門において、それぞれ安全性・有効性に関する情報を収集し、関係部門で回覧などする体制をとっていた。具体的には、営業部門において医薬安全課 (後に医薬安全室に名称変更) が、主として医療機関からの副作用自発報告の収集と、旧厚生省への報告業務を担当していた。また開発部門において、薬効再評価室 (後に資料整備室、再審査業務室等に名称変更) が、主として医薬品再評価あるいは医薬品再審査に係る業務を担当していた。そして研究部門において、情報特許室 (後に図書室、技術情報室に名称変更) が情報収集を行っていた。

その後、1987 (S62) 年 10 月に、旧厚生省において設置された「医薬品の使用成績調査の実施方法に関する研究班 (本間班)」の第 1 回会議が開催されている。このように医薬品の市販後調査の重要性が広く認識されていく中で、1988 (S63) 年 3 月に、営業本部の医薬安全室と開発本部の再審査業務室を統合して、社長直轄の独立部門である医薬情報部が設置されている⁵²。

以上の流れを、当時所属していた人員数とともに整理したものが次の表になる。なお、開発部門並びに研究部門所属人数中の業務配分は不明となっている。また、情報収集に携わった人数が分かっている場合には () 内に記載されている。

図表 4-38 1977 (S52) 年から 1988 (S63) 年 3 月までの情報収集体制の変遷

年	法規制等	営業部門	社内体制 開発部門	研究部門
1977	S52	営業本部 医薬安全課—1名	開発本部 薬効再評価室—1名	中央研究所 情報特許室—9名
1978	S53		開発本部 資料整備室—2名	
1979	S54		開発本部 開発第5課—3名	
1980	S55	改正薬事法施行(4月) ・再審査制度導入 ・副作用報告義務化		
1981	S56	営業本部 学術部 医薬安全課—1名	開発本部 開発第1部第2課—3名	研究本部 中央研究所 情報特許室—8名
1982	S57			研究本部 中央研究所 図書室—8名
1983	S58	営業本部 学術部 医薬安全室—2名		
1985	S60		開発本部 開発第1部	研究本部 中央研究所 技術情報室—7名
1987	S62	本間研究班 第1回会議開催(10月)	研究開発本部 開発部門 薬事部—10名 再審査業務室—(6名)	研究開発本部 中央研究所 研究管理部 技術情報室—5名 図書室—3名
1988	S63		医薬情報部(3月)—15名(8名)	

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2
H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

⁵² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.1-2

この当時の情報源は、医療機関、研究機関、国内外の医学・薬学専門雑誌、各国の政府刊行物、各種の文献データベース、海外の子会社などであったと推察される。ただし、情報源の種類や調査頻度、情報の評価方法や管理についての明確な規定はなかったようである⁵³。

続いて、1988 (S63) 年 3 月の医薬情報部設置以降の情報取り扱い体制について、その変遷を以下に整理する。

医薬情報部の設置後、1993 (H5) 年 4 月には、「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準 (以下、GPMSP)」に則った「市販後調査業務手順書」を作成・施行している。これにより、副作用情報・文献情報・学会情報・海外での措置情報等について、収集・評価・対応の決定に関する手順と体制が明確化され、市販後医薬品の安全対策を統括する市販後調査管理部門が整備された。この「市販後調査業務手順書」は、その後の GPMSP の改定や省令化、薬事法改正の都度、改訂を重ねている。

また、1998 (H10) 年 4 月には、ミドリ十字と吉富製薬合併に際し、市販後調査管理部門として医薬情報本部が設置されている。この基本的な体制は、2001 (H13) 年 10 月に、三菱東京製薬とウェルファイドが合併して三菱ウェルファーマとなった際にも踏襲されている。

図表 4-39 1988 (S63) 年から 2001 (H13) 年までの情報収集体制の変遷

年	法規制等	社内体制 組織	社内体制 社内経理	監視体制	備考
1988	S63	GPMSP案公表(11月)	医薬情報部を設置(3月)		
1991	H3	GPMSP業務局長通知			
1993	H5	GPMSP施行	市販後調査業務手順書を作成・施行	市販後調査業務手順書中に自主点検の実施を規定	
1994	H6	改定GPMSP施行			
1996	H8			医薬情報部内にGPMSP監査室を新設	
1997	H9	薬事法改正・感染症報告義務化・省令に基づく新GPMSP施行	1993 (H5) 年の手順書に、感染症報告に関する規定を明文化するなど整備		
1998	H10	医薬情報本部を設置し、4部2室体制をとる	合併新会社としての市販後調査業務手順書を整備	医薬情報本部内に、GPMSP自己点検室を設置	吉富製薬とミドリ十字が合併し、吉富製薬となる
2000	H12	3部1室に集約		医薬情報本部外に信頼性保証部GPMSP保証室を設置	ウェルファイドに社名変更
2001	H13	医薬情報本部に3部からなる市販後調査管理部門を設置	合併新会社の市販後調査業務手順書を整備	2000 (H12) 年の体制を合併後も維持	ウェルファイドと三菱東京製薬が合併し、三菱ウェルファーマとなる

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2

⁵³ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

ウ) 国内における感染情報の収集と対応に関する考察

自発報告に頼る情報収集手法しかとっていなかった点

集団肝炎感染が発生する以前の、1985 (S60) 年頃までの情報収集手法は、アンケート調査と医薬情報担当者による調査の2種類であった。

ただしこれらはいわゆる自発報告であり、当時の自発報告が今日ほどには活発でなかったことを踏まえれば、感染情報の収集手法として十分であったとはいえない。実際に、1985 (S60) 年度に旧厚生省に報告された副作用症例は全体で1,986件 (副作用モニター医療機関からの報告803件、企業報告1,183件) であり、これは2000 (H12) 年度の副作用報告数27,623件 (医療機関などから5,297件、企業報告22,326件) と比べて低い水準となっている⁵⁴。

また、2002 (H14) 年までの調査の過程で企業が把握していた418人リストの患者の内、BPL処理が施されていた1985 (S60) 年頃までに、30例の肝炎等の報告症例があったことが判明している⁵⁵。この事実からも、1985 (S60) 年時点で自発報告から取得していた3例 (輸血併用のパターンを含めれば8例) という数値が、感染実態よりもかなり少ない数値だったことが分かる。

アンケート用紙が同封されているとしても、それが医師の下に届く前に廃棄される可能性があること等も考慮すれば、アンケート調査と医薬情報担当者による調査という、自発報告に頼った情報収集手法のみをとっていた当時のミドリ十字の対応には、問題があったと言わざるを得ない。

なお、このような自発報告に頼っていたにもかかわらず、ミドリ十字は添付文書内に製剤の供給数と肝炎発生報告数を記載している。1968 (S43) 年6月改訂版の添付文書には「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」と記されており、1972 (S47) 年1月版では「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。自発報告の性格を鑑みれば、医療機関への主要な情報提供手法である添付文書に、過度に安全性を強調するかのような記述を行ったことは問題である。

症例報告の解釈において危機意識が不足していた点

アンケート調査と医薬情報担当者による調査を通じて、1975 (S50) 年から1986 (S61) 年にかけて3例 (輸血併用例を含めれば8例) の症例報告が為されている。症例数としては少ないが、輸血非併用の発症がある時点で、当該医薬品による肝炎感染の危険性を疑うべきであったと考えられる。

そもそも自発報告という手法の性質を鑑みれば、報告された症例が実態の一部にすぎないことは容易に想像される。またフィブリノゲン製剤が輸血と併用される場合が多く、医師が輸血によって肝炎が発症したと判断して報告しなかったケースも相当数存在したものと考えられる。製薬企業として、これらの点にも思いを至らせるべきであった。

以上のことから、当時のミドリ十字における3例 (輸血併用例を含めれば8例) の症例報告への解釈には、問題があったと考える。安全性を追求すべき製薬企業として、その危機意識に不十分さが認められる。

情報取扱い体制の構築が十分でなかった点

⁵⁴ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

⁵⁵ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

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。

実際に、1987 (S62) 年4月頃にフィブリノゲンミドリによる集団肝炎感染が問題視された当時、営業部門の医薬安全室には2名しか担当職員がいなかった。これにより、全国から集まってくる感染情報の収集・管理に対応しきれなかったという評価を、企業自らがくだしている⁵⁶。

また図表4-37より、フィブリノゲン製剤や第IX因子複合体製剤に関連した肝炎感染を報告する論文等を確認することができるが、これらの情報に基づいて各種製剤の回収等が検討・決断されることはなかった。情報特許室等が最新の論文を収集する任務を負っていたものの、それが実際のアクションに結びつかなかった点は、情報の収集・取扱体制に不備があったことを意味している。

また、全国から収集した症例情報類には一連の番号が付与されておらず、受付台帳等も存在していなかったことが分かっている。組織や人数のみならず、情報管理に関する社内規定の甘さも問題であったと言える⁵⁷。

これらを総合すれば、当時のミドリ十字において、情報取扱い体制の構築全般に問題があったと言えることができる。

⁵⁶ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.7

⁵⁷ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.11

② 海外における危険性情報の収集と対応

国内における感染情報の収集に引き続き、海外の情報収集先や情報収集方法の妥当性について検証する。

検証の視点として、まずは海外の個別の感染例に触れることが可能であったかどうか注目する。この直接的な情報収集に加えて、「論文の収集」「海外の規制当局の動向確認」という2つの手法が考えられるので、これらを加えた3つの項目を中心にみていくこととする。

ア) 海外の症例の収集

当時の情報源として、海外の個別の症例を把握していたという事実は、既存の資料等からは認められない。

イ) 海外の論文の収集

当時のミドリ十字は、様々な時点において海外の論文を収集し、フィブリノゲン製剤に関する各種情報を取得している。

フィブリノゲン製剤の製造承認時には、海外で販売されていたフィブリノゲン製剤について、ウイルスや細菌の不活化方法としての紫外線照射法に関する情報を収集している。具体的には、米国 NIH の“Minimum Requirements: Dried Fibrinogen (Human) (2nd Revision, NIH, October 1, 1954)”の情報である。なお、紫外線照射に関する情報としては、上記情報とは別に、米国カッター社のフィブリノゲン製剤が紫外線照射を施していたという情報を取得している。これは、当時カッター社に研修に行っていたミドリ十字社員によってもたらされたものである⁵⁸。この社員は、1962 (S37) 年頃、血漿分画技術の習得のため、カッター社に半年間派遣されていたとの記録が残っている⁵⁹。

フィブリノゲン製剤の販売後は、再評価申請のために収集された論文や、添付文書内に新たに参考資料として追加された論文などが収集されている。たとえば、1975 (S50) 年 11 月作成の添付文書の使用上の注意には、「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。」と記載されている。この記述の基となった論文は“AMA Drug Evaluations, 2ed, p.118. AMA Department of Drugs, 1973”であると添付文書内に記されている⁶⁰。

こうした海外の論文を、どのような体制でどこから収集していたかについて、詳細を判別する資料は少ないが、その情報源については、国内の情報収集について記載した通り、1988 (S63) 年まで、医療機関、研究機関、国内外の医学・薬学専門雑誌、各国の政府刊行物、各種の文献データベース、海外の子会社などから収集していたと推察されている⁶¹。ただし、情報源の種類や調査頻度、情報の評価方法や管理についての明確な規定はなかったと考えられている⁶²。

また、海外情報の情報源としては、現在一般的に行われているオンライン検索が想定されるが、このような検索システムは、1976 (S51) 年の JOIS による Medline の導入まで待たなければならない。Medline 以前は、海外雑誌の定期購入による情報チェックやインデックスメディクス（文献索引集）

の閲覧による二次検索が主流であったという回答が得られているが、当時の具体的な情報収集体制に関する資料が残っていないため、その詳細は不明であるとされている⁶³。なお、1980 年代前半頃には、海外雑誌で NEJM、JAMA、ランセット、サイエンス、ネーチャー、ブリティッシュ・メディカル、ブラッド等の主要雑誌が定期購読されていた記録が残っている、との回答を得ている⁶⁴。

参考までに、フィブリノゲン製剤の危険性について述べている主な海外論文を、以下にリストアップする。これらを含めた海外論文を、ミドリ十字が把握できていたかどうかは判断できない。

図表 4-40 フィブリノゲン製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染についての主な報告

年	出所	内容
1957 (S32)	James H. Graham ら 『POSTOPERATIVE HYPOFIBRINOGEN EMIA Diffuse Intravascular Thrombosis after Fibrinogen Administration』The New England Journal of Medicine 257 巻 3 号	従来、フィブリノゲンは先天性及び後天性フィブリノゲン血症状態を改善するために使用されており、その使用による合併症は、当時まで肝炎発生のみであったが、著者がフィブリノゲンを投与した後、術後低フィブリノゲン血症を生じて広汎な血管内フィブリン沈着及びこれによる内臓梗塞が生じた症例があったことを報告。
1963 (S38)	Cronberg (Sweden) 『フィブリノゲンにより感染する肝炎』	フィブリノゲン製剤を投与した 49 例の患者のうち、15 例に肝炎発生したこと、そのうち 6 例は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害の薬剤を服用したことがなかったこと、15 例すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いことを記載
1963 (S38)	『Physicians' Desk Reference』Medical Economics	紫外線照射処理を行ったフィブリノゲン製剤について、肝炎ウイルスの存在は確定的な弊害であると考えられるべきであり、同製剤の使用を控えるべきであると警告
1971 (S46)	David M. C. Sutton (USA) ら 『Intravascular coagulation in abruptio placentae』Am. J. Obstet. Gynecol. 109 巻 4 号	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノゲンを投与することは、血清肝炎を伝播するリスクがかなり高く、線維素溶解を一層亢進させ、凝固障害が悪化する可能性があることから、適切ではないことを記載。
1974 (S49)	L.F.Barker ら 『Transmission of viral hepatitis, type B, by plasma derivatives』	フィブリノゲン製剤による肝炎感染について、1948 (S23)年に Janeway が、1 ロットあたり 2000 例までのドナーからの血液から成る血漿プールから調整したフィブリノゲンを投与した 43 例のレシビエントに於いて、肝炎が 10%に発現したことを報告したこと、1957 (S32)年に Skinner は、フィブリノゲン製剤を投与した 17 例中 6 例に肝炎が発生したと発表したこと、1965 (S40)年に Phillips は 78 例中 11 例、1966 (S41)年に Anderson らは 394 例中 34 例、Mainwaring らは 9 例中 5 例、1969 (S44)年に Boeve らは 32 例中 10 例の発生を報告していることを記載。また、第IX因子複合体濃縮製剤について、これらの投与を受けたレシビエントにB型肝炎ウイルスを感染するという記載があることを記載。これらの報告を受けて、フィブリノゲン、抗血友病因子及び第IX因子複合体を肝炎伝播の危険性の高い製剤に分類し、その使用を臨床決定の際には肝炎リスクを考慮に入れなくてはならないと警告

⁵⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

⁵⁹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.16

⁶⁰ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.32

⁶¹ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

⁶² H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

⁶³ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

⁶⁴ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

年	出所	内容
1975 (S50)	A. J. Zuckerman『ウイルス肝炎』	1965(S40)年に Mosley が、血液及び血液製剤を、その受血者に起こる輸血後肝炎の危険度にしたがって分類し、“平均的な危険”として新鮮血および1人の供血者からの血漿をあげ、“高度に危険”なものとしてはプールされた血漿、フィブリノーゲン、抗血友病グロブリンをあげたこと、米国の2つの大学病院における輸血に関連した肝炎の中で、フィブリノーゲンを輸血された人の比率が全血を輸血されて肝炎になった患者の35倍も多いという数字を引用していること、1966(S41)年3月から1970(S46)年1月までに、フィブリノーゲンの投与を受けた80名の心血管系術後患者のうち15人(19%)が肝炎となり3人(4%)が肝炎で死亡していることなどを記載。 また、Faria と Fiumara(1972)は開心術の術中術後に凝固因子製剤第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子の投与を受けた患者について、処置を受けた9人の患者のうち6人までは黄疸性肝炎を起こし、7番目の患者は無黄疸性の肝炎を発症し、他方、凝固因子の投与を受けなかった22人の中には僅か1人が肝炎となったにすぎなかったと報告していることを述べる。
1976 (S51)	J. H. Hoofnagle (USA) ら『The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products』The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 88巻1号	HBsAg が陽性であるか陰性であるかにかかわらずなく、高リスク“の血漿製剤(フィブリノーゲン、抗血友病因子、第Ⅳ因子濃縮製剤)は、なお肝炎を発生させ得るものと見なされるべきであること、HBsAg 陽性反応が稀にしかみられないフィブリノーゲンに、感染症を示すことが繰り返し証明されていることから、フィブリノーゲンの HBsAg の状態(陰性であるか、陽性であるか)は、その感染力を十分に反映しているとはいえないこと、第Ⅸ因子濃縮製剤は、驚くほど高い割合の患者で感染性を示すことが明らかにされていることなどを記載。
1982 (S57)	R. J. Gerety (USA) ら『Plasma derivatives and Viral hepatitis』TRANSFUSION 22巻5号	ウイルス性肝炎は、血漿由来製剤の静脈内持続注入後に現われる最も重要な副作用のひとつであること、高リスク製剤であるフィブリノーゲン、抗血友病因子(第Ⅶ因子濃縮製剤、AHF)及び第Ⅸ因子製剤(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ複合体)について、心臓手術を受けこれらの製品の投与を受けた8例の患者全てに Non-A、non-B 型肝炎が現れたのに対し、145例の対照ではこれが現れたのは4例であったことなどを記載。
1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky『Coagulation defects in pregnancy』Obstetrics	プールした血液から調整した濃縮フィブリノーゲンは、肝炎及び AIDS 感染のリスクがより高いほか、血管内凝固を悪化させるとの見解もあると記載。

ウ) 海外の規制当局の動向確認

本節では、特にフィブリノーゲン製剤の承認取り消しを行った米国 FDA (Food and Drug Administration、以下 FDA) の動向確認を中心に事実整理をしていく。

FDA は、人フィブリノーゲンの肝炎伝播の危険性が高いことや、単一単位血漿由来のクリオプレシピテートを代替品として使用し得ることから、1977 (S52) 年 12 月 7 日にフィブリノーゲン製剤の承認を取り消している。この事実は 1978 (S53) 年 1 月 6 日付 Federal Register で告示されている⁶⁵。

ミドリ十字は、この 1978 (S53) 年 1 月 6 日付 Federal Register を添付した資料を、1978 (S53) 年 1 月 30 日付で社内回覧している。参考までに、以下に当該 Federal Register の本文と、社内回覧資料を貼付する。

同社内回覧資料にもあるように、社内の関係部署において当該 Federal Register の回覧が行われたが、この社内回覧後も、フィブリノーゲン製剤に関する特段の対応はとられなかった。これについては、

以下の3つの理由から行動をとらなかったと、H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書内で推察されている⁶⁶。

- ①FDA は承認取消し理由にB型肝炎ウイルスの伝播リスクがクリオプレシピテートより高いことをあげているが、この時点で、旧ミドリ十字では逆受身赤血球凝集 (RPHA) 法で B 型肝炎ウイルスのスクリーニングを行っていたこと。
- ②当時米国で上市されていた当該製剤と異なり、旧ミドリ十字の製剤 (非加熱) には、紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的にβプロピオラクトン処理が施されていたこと。
- ③当時入手していた肝炎報告数が少なかったこと。

⁶⁵ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.1

⁶⁶ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.4

[Docket No.77N-0409]

Fibrinogen (Human)

of Licenses⁶⁷

AGENCY. Food and Drug Administration.

ACTION. Notice.

SUMMARY. This document announces that all licenses issued for the manufacture of the biological product fibrinogen (human) were revoked as of December 7, 1977, and the sale, barter, or exchange of fibrinogen (human) by any manufacturer was prohibited as of that date. This action was taken at the request of the licensed manufacturers because the effectiveness of fibrinogen (human) is questionable and other products that carry lower risks of transmitting hepatitis may be used in its place. The Commissioner further gives notice that fibrinogen (human) already sold delivered by the manufacturer may not be resold after July 1, 1978.

DATES. Effective date of revocation of all licenses for the manufacture of fibrinogen (human) was December 7, 1977. Existing stocks of fibrinogen (human) were prohibited from sale, barter, or exchange by the manufacturer as of that date. Fibrinogen (human) in distribution as of that date is prohibited from sale, barter, or exchange by owners or custodians after July 1, 1978.

FOR FURTHER INFORMATION CONTACT

Michael L. Hooton or Al Rothschild, Bureau of Biologics (HPB-820), Food and Drug Administration, Department of Health, Education, and Welfare, 8800 Rockville Pike, Bethesda, Md. 20014-301-443-1920.

SUPPLEMENTARY INFORMATION

The Commissioner of Food and Drugs revoked product licenses issued to Merck Sharp & Dohme Division of Merck & Co. Inc. establishment license No.2; Cutter Laboratories, Inc. establishment licenses No.8; E.R. Squibb & Sons, Inc. establishment license No.52; Bureau of Laboratories, Michigan, Department of Public Health establishment license No.99; and Travenol Laboratories, Inc. Hyland Division establishment license No.140, for the manufacture of fibrinogen (human) and prohibited the sale, barter, or exchange of fibrinogen (human) by the manufacturers as of December 7, 1977.

Fibrinogen is the component of blood that forms clots. Deficiencies or abnormalities of fibrinogen, whether hereditary or acquired, may lead to poor blood clotting and abnormal bleeding.

Fibrinogen (human) is a biological product that has been licensed since 1947. The product has been recommended for treating patients who are bleeding and have low fibrinogen levels and for prophylaxis in patients with abnormally low fibrinogen levels when a major stress to the blood

coagulation system is anticipated. Because the human homeostatic process consists of a series of complex vascular and biochemical reactions, fibrinogen level alone is not always a valid measure of appropriate therapy. In most cases where the administration of fibrinogen is indicated, many abnormalities exist and simple infusion of fibrinogen will not produce normal coagulation. For this reason, the clinical effectiveness of fibrinogen (human) is difficult to assess, and there are few valid indications for its use.

Fibrinogen (human) is prepared from plasma pooled from a large number of donors. Heat treatment to inactivate hepatitis B virus in fibrinogen (human) will adversely affect the potency of the product. For these reasons, fibrinogen (human) administration is associated with a higher risk of transmitting hepatitis B than products derived from single units of plasma. In those few clinical cases in which fibrinogen replacement is deemed necessary by the attending physician, cryoprecipitated antihemophilic factor (human) and other products prepared from single units of plasma may be used as a source of fibrinogen. This will diminish the hepatitis risk.

The Advisory Panel for Review of Blood and Blood Derivatives, established pursuant to §601.25 (21 CFR 601.25), therefore recommended that fibrinogen (human) be withdrawn from the marketplace and that other products, such as cryoprecipitated antihemophilic factor (human), be used as a source of fibrinogen in the few clinical cases in which such therapy is indicated. In response to the panel's recommendations, all licensed manufactures of fibrinogen (human) requested that their licenses be revoked and waived the opportunity for a hearing pursuant to §601.5(a) (21 CFR 601.5(a)).

Accordingly, the Commissioner announces the revocation, effective December 7, 1977, of all product licenses for the manufacture of fibrinogen (human). To facilitate the orderly transition by physicians, hospitals, and blood banks from the use of fibrinogen (human) to other appropriate products used for treatment of clotting problems, and pursuant to section 351(a) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262(a)), the Commissioner is hereby giving notice that fibrinogen (human) which has already been sold and delivered by licenses may be resold through July 1, 1978, or the expiration date whichever is earlier.

Dated: December 27, 1977.

Joseph P. Hoe.

Associate Commissioner for Compliance.

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 1

⁶⁷ 空欄部分は資料からの判読が不能だった箇所である。

図表 4-41 1978 (S53) 年 1 月 30 日付の社内回覧資料

調査研究録 (社外紙)		管理 No. 619-6
社 FDA, 人フィブリノゲンの認可取消し、 販売禁止		<input type="radio"/> 調査研究計画 <input type="radio"/> 研究 <input type="radio"/> 報告 <input type="radio"/> 承認
1978年1月6日付 Federal Register 1: 1978年12月7日付 FDAは人フィブリノゲンの認可を取消し、販売を禁止した。 この決定はフィブリノゲンの製造と関連する肝臓伝播危険性が高いこと、 single donor 由来の cryoprecipitated AHF 等へ代替品があること、全製造業者の同意により 行われたものである。 この通知は Cutter Lab., Transcut Labs. 等の Licenses 付に なる、小売した製品について 1978年7月10日付の通知があること、 再販可能である。		
情報特許室		
研究部長		1978年 1 月 30 日記
意見・要望・指示 関係部署 コーディネート		
情報特許室受付印 1978. 1. 30		
Index Term	Key Word	
FIBR	Fibrinogen (human)	
FDA	FDA	

また、2002 (H14) 年に、厚生労働省が直接 FDA に聞いた証言によると、以下の 2 点が確認されている⁶⁸。

- ①リスク評価は主に B 型肝炎の感染の危険性に基づいており、1975 (S50) 年に初めて報告された非 A 非 B 型肝炎についてはリスクデータが十分に蓄積されていなかった。
- ②当時、米国で販売されていたフィブリノゲン製剤には、製造工程における紫外線照射処理、BPL 処理等のウイルス不活化処理は行われていなかった⁶⁹。

ただし上記①について、当時 FDA でフィブリノゲン製剤の承認取消しに関わったバーカー博士の証言や意見書⁷⁰などでは、フィブリノゲン製剤の肝炎感染危険性の検討範囲内に、B 型肝炎に加えて非 A 非 B 型肝炎も含まれていたことが主張されている。同意見書によると、たとえばバーカー博士らが関わった 1976 (S51) 年の論文では、非 A 非 B 型肝炎の存在を理由に、フィブリノゲン製剤等を肝炎感染の危険性の高い製剤であると判断したことが示されている。

なお、この FDA の承認取消しに関するミドリ十字の認識については、1978 (S53) 年 1 月 30 日付の回覧資料以外に、次の 2 点の資料で確認をすることができる。一つ目は、1984 (S59) 年 9 月 6 日に旧厚生省にフィブリノゲンミドリ十字の再評価基礎資料を提出した際の、「諸外国における措置一覧表」欄における「FDA はフィブリノゲンの販売を 77 年 12 月 7 日付で禁止した。(理由) 人フィブリノゲンは肝炎伝播の危険性が高く、又 single donor 由来の cryoprecipitated antihemophilic factor (human) を代替品として使用し得ることから禁止。」という記載である⁷¹。また二つ目は、当時のミドリ十字の社員がどのような認識をしていたかに関する 2002 (H14) 年のアンケート調査である。この調査によると、1984 (S59) 年までに米国での承認取消しに関連して社内で安全対策等を検討したことがあるとした者はいないとされている⁷²。

続いて、FDA による製造承認取消しに対してミドリ十字社以外の主体がどのような対応を見せたかについて、以下に整理する。

1979 (S54) 年、国立予防衛生研究所の血液製剤部長である安田純一氏が、その著書⁷³において、米国におけるフィブリノゲン製剤の承認取消し等の状況を次のように記載している⁷⁴。すなわち、「わが国では特に産科における出血に対してフィブリノゲンが賞用され、医師から血液センターへの要求の 1 つに、「(注文後 15 分以内でフィブリノゲンが入手できること (そうでないと患者の生命にかかわる)」ということが含まれていたようである。ところが、アメリカでは 1947 年以来与えられていた Fibrinogen (Human) の製造承認を 1977 年に一切廃止した。その理由はフィブリノゲンの効果は疑わしく、また、フィブリノゲンより肝炎伝播の危険性の少ない他の製剤、たとえば 1 人の供血者由来

⁶⁸ H14.8.29 厚生労働省『フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』p.14-15

⁶⁹ 一方で、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書の p.36 に記載されているように、乾燥人フィブリノゲンに関する米国 NIH の基準 ("Minimum Requirements: Dried Fibrinogen (Human) (2nd Revision, NIH, October 1, 1954)") に、「溶解フィブリノゲンは 0.3% 以上の β プロピオラクトン又は人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」との記載が為されているのも事実である。

⁷⁰ バーカー博士意見書 (要旨) (東京地裁 甲 A303)

⁷¹ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2

⁷² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.34

⁷³ 安田純一、血液製剤、近代出版、1979。

⁷⁴ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

の Cryoprecipitated Antihemophilic Factor (Human) によって代替し得るということらしい。なお、わが国では基準に収載されているフィブリノゲン膜もアメリカではすでに国の管理の対象からはずされている。(172 頁 23 行～32 行)」という記載と、「フィブリノゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝血をより亢進させることになるので禁忌である。さらにフィブリノゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいので、できれば 1 人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシビテート（または乾燥抗血友病人グロブリン）を以て代用すべきであるという意見がある。わが国では、第Ⅷ因子の供給が乾燥濃縮製剤の形で行われるようになる分だけクリオプレシビテートや乾燥抗血友病人グロブリンがしようされなくなるであろうから、フィブリノゲンの供給源をそちらに切り替えることを考慮してよい。ただし、ロットの形での検定が行われる点では、現行の乾燥人フィブリノゲンのほうが便利であり、たとえば RIA のような鋭敏な術式による HBs 抗原の試験を小分製品に対して義務付けたうえで、現行の製剤の製造をなお許しておくという行き方も考えられる。(176 頁 10 行～22 行)」という記載である。

1982 (S57) 年の国立予防衛生研究所における生物学的製剤検定協議会の議事録⁷⁵では、B 型肝炎感染の恐れで FDA は取り消しているが、日本の製剤はレトロスペクティブにみて 1980 (S55) 年以降のものは HBs 抗原について全部陰性なので大丈夫ではないか、という評価を認めることができる。

また 1979 (S54) 年 4 月の雑誌 JAMA (the Journal of the American Medical Association) に投稿されている Ness & Perkins の論文では、米国 FDA でのフィブリノゲン製剤の製造承認取消について説明しつつ、売血やプール血漿の危険性を指摘している。参考までに、以下に該当箇所の翻訳を掲載する。

一方、FDA の取り消しを受けたドイツ・フランス・イギリスの動きを、H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書を参考に整理する。

ドイツでは、1977 (S52) 年以前からフィブリノゲン製剤が発売されており、その後も販売が継続されている。フランスでは、1956 (S31) 年にフィブリノゲンが政令で指定する血液製剤に追加された後、少なくとも 1986 (S61) 年・1989 (H 元) 年・1992 (H4) 年にフィブリノゲン製剤が販売されていたことを示す資料があり、その後も販売が継続されている。またイギリスについては、フィブリノゲン製剤が 1980 (S55) 年および 1993 (H5) 年のイギリス薬局方に記載されている、としている⁷⁶。

〔参考〕Ness&Perkins. Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement. JAMA 1979; vol241, No.16: 1690-1,⁷⁷

〔題名〕

フィブリノゲン補充の確かな供給源としてのクリオプレシビテート

ポール・M・ネス医学博士

ハーバート・A・パーキンス医学博士

〔本文〕

FDA 生物製剤部局が最近行った商業的フィブリノゲン製剤の承認取消しは、3 つの重要な事実を根拠としている。すなわち、(1)大規模プール血漿の分画によってつくられるフィブリノゲン製剤は肝炎伝播の高度の危険をもたらすこと、(2)先天的あるいは後天的フィブリノゲン欠乏症の患者のほとんどは補充療法を必要としないこと、そして、(3)フィブリノゲン補充は他の血液成分によって達成できること、である。〔中略〕

コメント

商業的フィブリノゲン製剤の連邦許認可取消しの主な理由は、肝炎伝播の高度の危険性にある。この危険性はいくつかの問題から生じた。すなわち、(1)大規模プールのドナー血漿を用いること、(2)売血ドナーを用いていること、(3)B 型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成立していないこと、(4)非 A 非 B 型肝炎を排除することが現在不可能であること、そして、(5)フィブリノゲン製剤が（肝炎ウイルスの不活化のために必要な）60 度の加熱に耐え得ないこと、である。フィブリノゲン製剤による輸血後肝炎の発生率は算定困難であるけれども、商業的フィブリノゲン製剤の投与を受けた患者の少なくとも 25%は肝炎に罹患したであろう、そしてこの数値は他の商業的凝固因子濃縮製剤の使用で報告されている 75%の高さに及ぶかもしれないのである。

〔中略〕

フィブリノゲン補充を要する患者に投与されるクリオプレシビテートからの肝炎感染の危険性は不明であるが、その危険性は商業的フィブリノゲン製剤からの危険性よりも確実に小さいし、おそらく全血輸血からの危険性よりも小さい。それゆえ、我々は、フィブリノゲンを補充する必要性は個々の患者により慎重に評価されるべきこと、そしてフィブリノゲンの使用が必要となったときは単ドナーのクリオプレシビテートを用いるべきことを勧告する。

⁷⁵ H14.8.29 厚生労働省『フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』 参考資料 53

⁷⁶ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.4

⁷⁷ 「Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement」 JAMA Vol.241 No.16 (東京地裁 甲 A314)

エ) 国外における感染情報の収集と対応に関する考察

危険性に関する情報が十分に存在しながらも対応がとれなかった点

1996 (H8) 年の薬事法改正を受けて、外国で保健衛生上の危害の発生等の防止装置（製造・販売の中止、回収等）がとられた場合、その報告を義務化することになった。換言すれば、それ以前には外国措置に関する報告義務が製薬企業に課されていなかった時代だったということになる⁷⁸。

しかし、1978 (S53) 年 1 月 6 日付の Federal Register の存在や、1979 (S54) 年 4 月の雑誌 JAMA (the Journal of the American Medical Association) に投稿されている Ness & Perkins の論文で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点を鑑みれば、その危険性を認識し、何らかの対応をとることは十分可能であったと言える。

海外の情報取得体制が不十分であったと推察される点⁷⁹と併せて考察すれば、社内回覧までしておきながら何らかの対応をとらなかったことは問題と言わざるをえない。

危険性に関する情報が一元的に収集・管理されていなかった点

FDA の承認取消しが行われた 1977 (S52) 年は、ミドリ十字が肝炎の自発報告を受け取っていた時期と重なっている⁸⁰。仮に FDA の承認取消しのための情報で何らかの対応をとることができなかったとしても、同時期に国内で肝炎発症例の報告が上がってきていたのであれば、やはり何らかの対応・検討を行うべきであったと言える。

情報収集体制が営業・開発・研究の 3 部門に分かれていたことにより、海外の情報収集を行う部署と、国内の副作用報告を収集する部署間での情報共有が円滑に行かなかった可能性を考慮すれば、安全性に関する情報を一元的に収集・管理・分析できる体制が作れていなかったという点が、問題だったと考えられる。

ii) 集団肝炎感染発生時

続いて、集団肝炎感染発生時における被害実態（感染情報等）の把握について整理を行う。具体的には、集団肝炎感染の発覚から、フィブリノゲンミドリ（非加熱）の回収および加熱製剤の治験品の配布、さらに被害実態の調査にかけてその経緯を整理する。

① 被害実態の把握に関する整理

ア) 集団肝炎感染発生以降の自発報告による被害実態の把握

肝炎感染に関する情報は、1986 (S61) 年の秋頃から認識され始めている。以下、医療機関ごとに報告された内容等について整理する。なお医療機関名は、H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書の記載に準拠する。

静岡県 C 医院

1986 (S61) 年 9 月 22 日に静岡支店の医薬情報担当者が、静岡県の C 医院においてフィブリノゲン使用症例 3 例に血清肝炎が発生した旨を「顧客の声」報告書に記している。同報告書の「2.顧客の苦情・クレーム内容」という欄には「胎盤早期剥離 3 例に対しフィブリノゲンを使用したが 3 例共血清肝炎が発生した。血液は使用していないのでフィブリノゲンの為と思われる。今後この様な事が発生しない為の予防法はないのか」と記載されている。また同報告書については、支店内の関係者による回覧確認印とともに、「製品を処理するための報告で回答不必要。9/26」という記載を認めることができる。この内、後者の「回答不必要」という記載は、1986 (S61) 年 9 月 26 日に支店内で記載されたものであると推察されている⁸¹。参考までに、当該資料のコピーを図表 4-42 に貼付する。

広島県 B 医院

1986 (S61) 年の 11 月 17 日に、「顧客の声」報告書にて、広島県の B 総合病院で同年 9 月～10 月にかけて 2 例の肝炎発症が有ったことが報告されている。報告の受け取り先はミドリ十字本社の営業本部・営業推進部であるが、医薬安全室長も同報告を確認していることが回覧確認印により分かっている。

⁷⁸ H14.8.29 厚生労働省『フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』参考資料 147

⁷⁹ H21.1.9 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答 (3)』で「GPMSP 体制が確立していなかった当時は、海外の感染性情報収集を専門とするチームなどは、特に組織されていなかったと推測されます。」との回答を得ている。

⁸⁰ H14.8.29 厚生労働省『フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』参考資料 125 の p.3 によれば、1976 (S51) 年～1985 (S60) 年の 10 年間で把握していたとされる自発報告 3 例のうち、2 例（うち 1 例は B 型肝炎）は 1977 (S52) 年に、残す 1 例は 1982 (S57) 年に報告されたものであることが分かっている。

⁸¹ H20.12.19 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答 (2)』

出所) II14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-182

82 当該資料は、青森での集団肝炎発生後の1987（S62）年4月14日に、静岡支店からミドリ十字本社の医薬安全室にファックスされたものである。この資料が1986（S61）年9月時点で副作用処理部門であるミドリ十字本社の医薬安全室に回付されたかどうかは、2002（H14）年の開取り調査でも確認することができていない。

青森県 D 市立病院

このA 医院からは、翌 1987 (S62) 年の 1 月 8 日に調査依頼が入っており、1 月 9 日に患者確認のため学術課長及び医薬情報担当者が訪問している。1 月 13 日にも再訪し、これらの訪問を通じて医師から聴取した事項に基づき、医薬情報担当者が 1 月 17 日付の医薬品等副作用報告書を作成している。報告書内では「投与 8 例中 7 例発症」と記載されており、1 月 20 日付で医薬安全室が受け付け、社内回覧を行っている。参考までに、同報告書の写しを図表 4・43 に貼付する。

なお、この D 市立病院の肝炎症例をミドリ十字が実際に厚生省へ報告したのは、口頭では 4 月 8 日、文書では 4 月 30 日となっている⁸³。

⁸³ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(2)-5

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-2

事情聽取：[redacted] SP的
出張依頼の件。

イ) 集団肝炎感染に関する厚生省とのやりとり

同年４月８日には安全課から呼び出しを受け、４月８日ならびに４月９日に厚生省にて説明を行っている。この時ミドリ十字は青森県Ｄ市立病院の肝炎３例[※]を報告し、青森県Ａ医院についても調査中であると報告している。また、厚生省側から「肝炎の発症した患者の現状を調べること」などを指導されている。

加えて同年 4 月 16 日に安全課、監視指導課、生物製剤課の 3 課合同による調査進捗状況のヒアリングが実施されており、これらのやりとりを踏まえ、1987 (S62) 年 4 月 20 日にフィブリノゲンミドリの全面自主回収を開始した。なお、同日付の学術部長から各支店長宛の書面には、対応回答に不一致がないようにという前置きがあった上で「肝炎発生報告は青森県の発生 8 例以外でていない。現在全国で調査中である。」という記載が為されている⁸⁵。

フィブリノゲンミドリの全面自主回収に合わせて、加熱製剤であるフィブリノゲン HT-ミドリの治験品の提供が 1987 (S62) 年 4 月 21 日から開始されている。同製剤は、同年 4 月 30 日に製造承認が取得されており、同年 6 月 11 日には市販が開始されている⁸⁶。

ミドリ十字は、厚生省の口頭指示に基づき、フィブリノゲン—ミドリ（非加熱）による肝炎感染の実態調査を行った。同調査については、1987（S62）年4月18日付医薬安全室長発の連絡メモにて各支店に指示を出している。調査対象は1986（S61）年7月～12月納入の病医院であり、1986（S61）年7月から1987（S62）年4月までにフィブリノゲン—ミドリを投与された患者について、肝炎発症の有無を調査している。なお、同文書には「肝炎発症有と報告されたものについては詳細を調査して厚生省当局へ報告することの指示を受けています」と記載されており、これまでの自発報告による調査との相違点が明らかにされている⁸⁷。

同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987（S62）年5月8日、同年

⁸⁴ 1987 (S62) 年 2 月 23 日付の医薬品等副作用報告書では、合計 4 例の肝炎発症となっている。両数値の整合性がとれていないことについては、H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書の中でも「不明」としている。

⁸⁵ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(2)-9

⁸⁶ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙9

⁸⁷ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(2)-1

5月19日、同年6月12日、同年7月14日の計4回の報告が為されている。以下に各調査の報告内容をまとめる⁸⁸。

図表 4-44 フィブリノゲン-ミドリ（非加熱）による肝炎発症の調査結果

年月日	報告症例数
①1987（S62）年 5月8日	39軒 57例
②1987（S62）年 5月19日	45軒 65例
③1987（S62）年 6月12日	47軒 71例
④1987（S62）年 7月14日（最終）	41軒 ⁸⁹ 74例

出所） H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4～7

オ) ミドリ十字による肝炎調査の開始（加熱製剤について）

非加熱製剤であるフィブリノゲン-ミドリと同様に、加熱製剤であるフィブリノゲン HT-ミドリについても、肝炎発症の有無を調査している。フィブリノゲン HT-ミドリに関する調査は、1987（S62）年4月21日から提供した治験品に関する調査と、同年6月11日から提供した市販品に関する調査の2つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて1987（S62）年11月5日、1988（S63）年4月5日、同年5月6日の計3回なされている。以下に各調査の報告内容をまとめる⁹⁰。

図表 4-45 フィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）による肝炎発症の調査結果

年月日	報告症例数
①1987（S62）年 11月5日	3例
②1988（S63）年 4月5日	11例 （新規追加8例）
③1988（S63）年 5月6日（最終）	34例 （846症例中）

出所） H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8～10

カ) フィブリノゲン HT-ミドリの回収後の被害実態の把握（1992（H4）年12月まで）

加熱製剤においても非A・非B型肝炎の発症が確認されたことから、ミドリ十字は1988（S63）年6月6日に緊急安全性情報を配布するとともに、フィブリノゲン HT-ミドリの返品を医療機関に促

した。

なお、同製剤の回収後も、フィブリノゲン HT-ミドリによる肝炎発症の調査は自主的に続けられており、1992（H4）年12月まで調査が行われている。なお、1992（H4）年までとなっている理由は、急安全性情報の配布や納入先の限定等により肝炎発生率が1990（H2）年頃から激減し、1992（H4）年には自発報告の1例のみとなった為、1993（H5）年からは全症例調査を中止し、自発報告による情報収集に切り替えた為である⁹¹。

この1992（H4）年12月までの調査過程において、前節で示した1988（S63）年5月6日の最終報告以降も、肝炎の発現例が把握されている。しかし、この間に把握された症例は厚生省に報告されていない。これについては、『フィブリノゲン-HT（SD 処理）治験薬の継続提供、及びフィブリノゲン-HT（乾燥加熱）の肝炎事故報告の処理についての社内打合せ』（1994（H6）年2月10日作成）という資料に、「昭和63年から平成5年までフィブリノゲン-HT（乾燥加熱）の肝炎発現が38例あり、その取扱いについて議論したが、63年当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する（薬事法での30日報告等）義務はない。」であり、その論法を取り厚生省への報告は今回行わない。」という記載が残されている。

キ) 2001（H13）年以降における被害実態の再集計

2001（H13）年3月26日に、フィブリノゲン製剤と肝炎・肝障害について、ウェルファイド社が厚生労働省に把握している症例数を報告している。これは、当時のウェルファイド社に現存する資料（1977（S52）年以降の自発報告を含む）から、集計対象期間を限定せず、肝炎あるいは肝障害の可能性のある症例のすべてを、フィブリノゲン製剤との因果関係の程度にかかわらず、新たにデータ入力して集計した調査結果である。同調査結果によると、非加熱製剤による症例数が計163例、加熱製剤による症例数が計200例、加熱製剤+SD処理による症例数が0例となっており、合計で363例の症例が把握されている⁹²。

また、2001（H13）年の3月から4月にかけて、新たに医療機関等の協力を得て、肝炎発生状況のアンケート調査を実施している。このアンケート調査から詳細情報が新たに得られた48例と、アンケートとは無関係の自発報告4例の合計52例が、2001（H13）年3月以降平成14年5月までに新たに収集された被害実態となっている。

なお、この2種類の症例に加えて、1986（S61）年9月22日にミドリ十字の静岡支店から上がった「顧客の声」の中の3症例を加えたものが、いわゆる418人リストとなっている。

ク) 被害実態の把握に関する調査内容一覧

以上、時系列に沿った形で被害実態の把握に関する概要を整理した。

これらの内容について、集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動き、集団肝炎感染発生に関連する自発報告の収集状況、ならびに集団肝炎感染発生以降の当該製薬企業による調査内容を整理したものを、それぞれ以下に示す。

⁹¹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-10

⁹² H13.3.26 ウェルファイド社報告書 別添

⁸⁸ 同調査における報告内容については、過少報告であったことが明らかになっている。実際の把握数と報告内容との乖離については、次節の「3・ii）国への報告ならびに社内意思決定の実態」で詳しくみる。

⁸⁹ 第3回中間報告においては47施設であったが、最終報告時に整理した結果41施設となったもの。（出所）H14.8.29 厚生労働省『フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』p.24）

⁹⁰ 同調査における報告内容については、非加熱製剤の時と同様に過少報告であったことが明らかになっている。実際の把握数と報告内容との乖離については、次節の「3・ii）国への報告ならびに社内意思決定の実態」で詳しくみる。

図表 4-46 集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動き

年月日	事象
1986 (S61) 年 9月22日	静岡県C医院で3例にフィブリノゲンを使用し、3例に血清肝炎が発生したことが「顧客の声」にて報告される。
1986 (S61) 年 (秋頃)	青森県A医院より医薬品卸のセールスに「フィブリノゲンで肝炎らしきものあり、ミドリ十字に文献を持参させよ」との連絡あり。 旧ミドリ十字が文献、「使用上の注意」等をA医院に持参。その後、年内2〜3回医院訪問するも、医師と面会ができなかったこともあり、特段の指示・要望等は出ず。
1986 (S61) 年 11月17日	広島県B総合病院で9月〜10月にかけて、2例にフィブリノゲン使用。2例とも肝炎になった旨、「顧客の声」で報告される(11月21日、営業本部・営業推進部が受付け)
1987 (S62) 年 1月8日	青森県A医院よりミドリ十字に調査依頼あり。
1987 (S62) 年 1月9日	ミドリ十字担当が患者確認のため青森県A医院を訪問。
1987 (S62) 年 1月13日	ミドリ十字担当が青森県A医院を再度訪問。内容の把握と、文献・能書等による学術的説明を実施。
1987 (S62) 年 1月20日	青森県A医院分の「副作用報告」を医薬安全室が受付け→社内回覧。
1987 (S62) 年 2月13日	1986 (S61) 年より2例の肝炎発生が起った件で、青森県D市立病院をミドリ十字担当が訪問。
1987 (S62) 年 2月23日〜26日	青森県D市立病院の肝炎発生報告を医薬安全室が受付け。
1987 (S62) 年 2月27日	学術部長発支店長宛「緊急業務連絡」。“青森支店で黄疽、肝炎が多数例に発現したとの報告がある”ので、関連8ロットで同様の例がないかを至急調査する”旨を指示。
1987 (S62) 年 3月2日〜26日	2月27日の緊急業務連絡を受けた報告書が学術部にFAX送付。名古屋支店より2例(2施設)、宇都宮支店から1例(1施設)、仙台支店から1〜2例、広島支店から7例(2施設)の肝炎報告あり(いずれも詳細は不明)。
1987 (S62) 年 3月26日	当局よりフィブリノゲンミドリ(非加熱)投与後の肝炎事故多発について調査指示(安全課：医薬品副作用情報室)
1987 (S62) 年 4月8日	厚生省安全課から呼出しあり。青森県D市立病院の肝炎3例を報告、青森県A医院についても調査中と報告。早急に調査を実施し、報告をするようにとの指導を受けた。
1987 (S62) 年 4月9日	フィブリノゲン物流→卸への出庫を停止。 監視指導課、安全課、生物製剤課より、肝炎の発症した患者の現状と肝炎の型を早急に調査すべきとの指導を受けた。
1987 (S62) 年 4月16日	厚生省3課会議(安全課・生物製剤課・監視指導課)に呼出しあり。今後の方針・対処・具体策の説明を求められ、厚生省としての考え方、ならびに指導を受ける。
1987 (S62) 年 4月17日	ミドリ十字支店長会議で「フィブリノゲン回収、治験品提供」を説明。同時に厚生省と協議しながら、具体的行動の準備。
1987 (S62) 年 4月18日	医薬安全室長宛の連絡メモにて、1986 (S61) 年7月〜12月納入病医院における肝炎発症の有無の調査実施を支店へ指示。
1987 (S62) 年 4月20日	フィブリノゲン全面回収開始。 安全課医薬品副作用情報室と打合わせ。調査報告には時間がかかると思われるが、4月27、28日頃の中間報告を求められた。
1987 (S62) 年 4月21日	フィブリノゲン HT 治験品提供開始
1987 (S62) 年 5月8日	「フィブリノゲンミドリの事故報告について(第1回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 5月19日	「フィブリノゲンミドリの事故報告について(第2回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 6月12日	「フィブリノゲンミドリの事故報告について(第3回中間報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 7月14日	「フィブリノゲンミドリの事故報告について(第4回最終報告)」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 11月5日	「フィブリノゲン HTミドリの肝炎調査報告(第1回中間報告)」を厚生省に提出。

年月日	事象
1988 (S63) 年 2月12日	謹告「フィブリノゲン HTミドリ使用に際してのお願い」配布開始。
1988 (S63) 年 4月5日	「フィブリノゲン HTミドリの肝炎調査報告(第2回中間報告)」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 5月6日	「フィブリノゲン HTミドリの肝炎調査報告(第3回最終報告)」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 6月6日	緊急安全性情報配布開始。
出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙9 H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12	

図表 4-47 集団肝炎感染発生に関連する自発報告の収集状況(1987 (S62) 年の緊急業務連絡まで)

時期		概要		手法		備考
年	月日	場所	症例数	媒体	報告先	
1986 (S61)	9月22日	静岡C医院	3例 (3例中)	顧客の声	不明	
	11月17日	広島B医院	2例	顧客の声	営業本部・営業推進部 →医薬安全室	
1987 (S62)	1月17日	青森A医院	7例 (8例中)	医薬品等 副作用報告書	医薬安全室	
	2月23日	青森D市立病院	4例	医薬品等 副作用報告書	医薬安全室	
	3月2日	名古屋支店	2例 (2施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月2日	宇都宮支店	1例 (1施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月4日	仙台支店	1〜2例	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告
	3月9日	広島支店	7例 (2施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務連絡に関連した報告。 一部、1986 (S61) 年11月17日付報告と重複。
出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-1 など						

図表 4-48 集団肝炎感染発生以降の当該製薬企業による調査内容

	調査①	調査②	調査③	調査④
対象製剤	フィブリノゲンミドリ (非加熱)	フィブリノゲン HT (治験品) (加熱のみ)	フィブリノゲン HT-ミドリ (市販品) (加熱のみ)	全製剤 (加熱+SD 処理の現行製剤を含む)
調査対象期間	1986 (S61) 年 7 月～ 1987 (S62) 年 4 月	1987 (S62) 年 4 月～ 1987 (S62) 年 9 月	1987 (S62) 年 6 月～ 1992 (H4) 年 12 月	限定せず
調査実施期間	1987 (S62) 年 4 月～ 1987 (S62) 年 6 月	1987 (S62) 年 4 月～ 不明	1987 (S62) 年 6 月～ 1992 (H4) 年 12 月	2001 (H13) 年 3 月～ 2001 (H13) 年 4 月
調査方法	調査対象期間の納入先を医薬情報担当者が訪問し、レトロスペクティブに肝炎発症状況を調査し、肝炎発症の実数を記録	使用症例の使用後 3 ヶ月間の経過を調査し、使用症例と肝炎発症の実数を把握	使用された症例を把握し、プロスペクティブに 6 ヶ月間、追跡調査し、使用症例と肝炎発症の実数を把握	使用経験のある医師を対象に、使用症例数と肝炎発症数をアンケート調査し、肝炎発症率と発症概数を推定
1987 (S62) 年、 1988 (S63) 年 当時の報告	1987 (S62) 年 5 月 8 日「第 1 回中間報告」→15 例 1987 (S62) 年 5 月 19 日「第 2 回中間報告」→10 例 1987 (S62) 年 6 月 12 日「第 3 回中間報告」→15 例 1987 (S62) 年 7 月 14 日「第 4 回最終報告」→18 例 計、詳細調査不能の 16 例を含め、41 施設から肝炎 74 例	1987 (S62) 年 11 月 5 日「肝炎調査報告」→3 例 1988 (S63) 年 4 月 5 日「肝炎調査報告」→累積 11 例 1988 (S63) 年 5 月 6 日「肝炎調査報告 (最終)」→計、調査症例数 846 例中 肝炎 34 例 (うち、非 A 非 B 型肝炎として、1988 (S63) 年 6 月の緊急安全性情報に 14 例が紹介された)	—	—
厚生労働大臣の報告命令に基づく報告 (2001 (H13) 年、 2002 (H14) 年)	2001 (H13) 年 3 月 26 日 上記の調査対象期間以外の自発報告例を含め、非加熱製剤全体として、 静注 138 例 糊 25 例 計 163 例 (製剤特定不能の 1 例を含む)	2001 (H13) 年 3 月 26 日 1988 (S63) 年 5 月 6 日報告以後の症例や上記の調査実施期間以外の自発報告例を含め、加熱製剤全体として、 静注 161 例 糊 39 例 計 200 例 2001 (H13) 年 5 月 18 日 ③について、再集計を行い、肝炎発症率を静注で 12.71%、糊としての使用で 1.04%と推定	2001 (H13) 年 5 月 18 日 肝炎発症概数 静注 8,051 例 糊 474 例 計 8,525 例と推定 2002 (H14) 年 3 月 4 日 肝炎発症概数 静注 9,409 例 糊 1,185 例 計 10,594 例と推定	—

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.11

② 集団肝炎感染発生時の被害実態の把握方法に関する考察

一元的に情報を取扱う部門が存在していなかった点

(4) - ② - i) と同様に、製剤の安全性に関する情報が単一の組織によって一元的に管理されていなかった点は、肝炎感染発生時においても問題であったと言える。

当時の情報収集部門は、1988 (S63) 年 3 月に医薬情報部が組織されるまで、営業・開発・研究の 3 部門で情報収集部門を組織していた。このような状況では、特に危険なロットが流通して全国で一斉に肝炎感染が発生するような状態に陥った時、情報の集約が遅れ、迅速な対応がとれないなどの弊害が生まれると考えられる。

たとえば 1986 (S61) 年 9 月 22 日に静岡支店から上がってきた感染情報は、クレーム等が記載される「顧客の声」の中で報告されており、少なくとも直接医薬安全室へと情報が届けられることはなかったと推察される。なお、静岡の事例と同様に「顧客の声」で肝炎感染例が報告された 1986 (S61) 年 11 月 17 日の広島例では、営業本部・営業推進室が情報を受けた後、医薬安全室を含めた関係各所で回覧をしていることが確認されている。

情報取扱い体制の構築が十分でなかった点

1988 (S63) 年 2 月まで副作用情報の取扱いを担っていた医薬安全室は、当時 2 名の担当者で調査等を実施していた。そのため、1987 (S62) 年 4 月～6 月の間に実施された非加熱製剤 (フィブリノゲンミドリ) による肝炎感染実態調査、ならびに 1987 (S62) 年 4 月から実施された加熱製剤による肝炎感染実態調査⁹³で収集された情報を取扱うには、人数が不足していたと考えられる⁹⁴。実際にウェルファイド社も、2001 (H13) 年 9 月 27 日の報告書の中で「全国一斉に、しかも短期間に実施した肝炎調査 (非加熱・加熱) では、業務量の急増により収集した情報の整理や評価が十分に遂行できなかった」という当時の関係者の発言を載せ、当時の体制の不十分さに言及している⁹⁵。

また、収集した情報の管理に関する社内規程が欠如していた点も問題であったと言える。たとえば収集された症例情報に一連の番号が振られていないなど、情報の整理・評価の際に支障をきたす管理体制だったことが分かっている⁹⁶。これは人数不足もその一因と考えることができるが、感染情報等の受付・評価・報告および保存に関する社内規程が作成されていなかったことは、一元的な情報管理体制ができていなかったことも相まって、問題を大きくさせた可能性がある。

市販後調査業務に係る社内監視体制に不備があった点

感染症情報等の処理が適正に実施されているかどうかを監視する社内体制が備わっていなかった点も、問題であったと言える。

たとえば 1987 (S62) 年 4 月 20 日付けで学術部長から各支店長宛に出された書面には、対応回答に不一致がないようにという前置きがあった上で「肝炎発生報告は青森県の発生 8 例以外でいい。現在全国で調査中である。」という記載が為されていた。1986 (S61) 年には静岡ならびに広島から、1987 (S62) 年 3 月には名古屋・宇都宮・仙台からも肝炎感染の疑いがあるとの情報が入ってきてい

⁹³ 4 月から実施されたのは治験品であり、市販品の調査は 6 月からである。

⁹⁴ H13.9.27 ウェルファイド社報告書 p.4

⁹⁵ H13.9.27 ウェルファイド社報告書 p.3

⁹⁶ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.11

たにもかかわらず、このような不適切な表現を用いて調査・回収業務に当たっていたことは、問題であったと言える。

安全性の追求に関する意識が欠如していた点

上記のような社内情報管理体制の構築不備等の影響があるが、発生した事象全体を通じて、企業の対応が遅いことが伺える。

たとえば、1987（S62）年1月20日に青森県A医院における医薬品等副作用報告書を回覧し、投与8例中7例で肝炎発生という実態を把握したにもかかわらず、関連ロットによる類似事例の収集に至るには、同年2月27日の緊急業務連絡の配布まで待たなければならない。また1987（S62）年2月26日に、青森県D市立病院に関する医薬品等副作用報告書を回覧した際、同報告書には「本4症例については厚生省に報告する方向で検討して行きたい」と記載されているにもかかわらず、実際に厚生省に報告したのは同年4月8日での口頭報告が最初となっている⁹⁷。

また既に説明した通り、1987（S62）年4月20日付けで学術部長から各支店長宛に出された書面では、その時点で既に各支店から肝炎発症例が報告されていたにもかかわらず、青森の肝炎発症例しか言及していない。これは、最新の肝炎感染状況を正確に共有するという意識が欠けている行為である。

薬害被害の拡大を防ぐためには、迅速な医薬品利用の停止が求められることを考慮すれば、製薬企業として安全性を迫及する意識が十分でなかったと言わざるをえない。

〔参考資料〕

2007年10月時点の田辺三菱製薬における安全性管理体制について、同社から得た回答を記す⁹⁸。

安全性確保に関する方針

薬事法では副作用等の安全性情報を収集報告することを定めており（第77条の3）、この他に再審査（第14条4の4）、再評価（第14条4の6）などの医薬品（医療用・一般用）、医薬部外品、化粧品、医療機器などの製造販売承認保持者が実施すべき事項が規定され、更に具体的な行動規範は薬事法施行規則、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（以下「GVP」省令）、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（以下「GPSP」）などの関連法規、行政通知に定められている。

田辺三菱製薬では、GVP及びGPSPの実施主体として安全管理統括部を設置し「管理部門」としてしている。また、情報の収集・伝達等の医療機関と直接に接する業務は、営業本部内の部・支店を単位として「実施部門」を設置している。市販後の臨床試験は、GCPに準拠しなければならないことより開発部門に業務を委託するため、試験単位ごとに「実施部門」として取り扱っている。参考までに、組織図を以下に貼付する。

⁹⁷ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.28

⁹⁸ H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答（2）』

田辺三菱製薬株式会社
(2007年10月1日)

品質保証部門

安全管理戦略部門

安全管理実務部門

独立
調査
委員会

取締役
会

調査役会

社長

経営執行会議

品質保証部

品質戦略部

事業開発部

製品戦略部

知的財産部

経営管理部

経理財務部

総務部

人事部

法務部

広報部

情報システム部

環境安全部

監査部

内部監査室

国際事業部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

研究本部

開発本部

生産本部

営業本部

経理本部

出所) H20.12.19 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答 (2)』

業務遂行の適正性は、大阪府健康福祉部薬務課の立入り調査及び再審査申請医薬品に係る医薬品医療機器総合機構による適合性調査において問題ないことが確認されている。

```

graph TD
    A[製品の品質管理及び製造販売後安全管理に係る基本規則] --> B[製品の品質情報及び安全性情報に係る緊急対応規則]
    A --> C[品質管理業務手順書 (GQP手順書)]
    A --> D[製造販売後安全管理業務手順書 (GVP手順書) 医療用医薬品]
    A --> E[製造販売後安全管理業務手順書 (GVP手順書) 一般用医薬品及び医薬部外品]
    C --> F[製造販売3役連絡会運営要領]
    D --> F
    E --> F
  
```

GQP/GVP文書体系

- 製品の品質管理及び製造販売後安全管理に係る基本規則
 - 製品の品質情報及び安全性情報に係る緊急対応規則
 - 品質管理業務手順書 (GQP手順書)
 - 製造販売後安全管理業務手順書 (GVP手順書) 医療用医薬品
 - 製造販売後安全管理業務手順書 (GVP手順書) 一般用医薬品及び医薬部外品
- 製造販売3役連絡会運営要領

出所) H20.12.19 田辺三菱提供資料 【研究班からの質問に対する回答(2)】

国内の安全性情報に関する情報収集体制について

収集対象の情報は以下の通りである。

- ・ 医療関係者からの情報（自発報告、製販後の調査・試験）
- ・ 学会報告・文献報告その他研究報告に関する情報
- ・ 厚生労働省・医薬品医療機器総合機構及びその他の行政機関からの情報
- ・ 外国政府・外国法人からの情報
- ・ 品質保証部門からの情報
- ・ 一般使用者からの情報
- ・ 他の製造販売業者等からの情報
- ・ 上記以外の弁護士等の者からのその他の安全管理情報

収集した情報はすべて安全管理統括部に集約し、すべての情報をデータベースに登録している。その上で、案件ごとに、副作用の重篤性、添付文書など既に公開している安全性情報からの予測性、薬剤との因果関係を評価し、法令に照らして緊急報告、集積報告の要否を判断し、定められた期限内に医薬品医療機器総合機構に報告する。また、集積した副作用については定期的に新たな安全確保措置が必要であるかを検討し、必要と判断した場合には規定に従って医薬品医療機器総合機構に相談している。評価の過程では、随時医学専門家の意見を聴取し、調査や措置に反映させている。

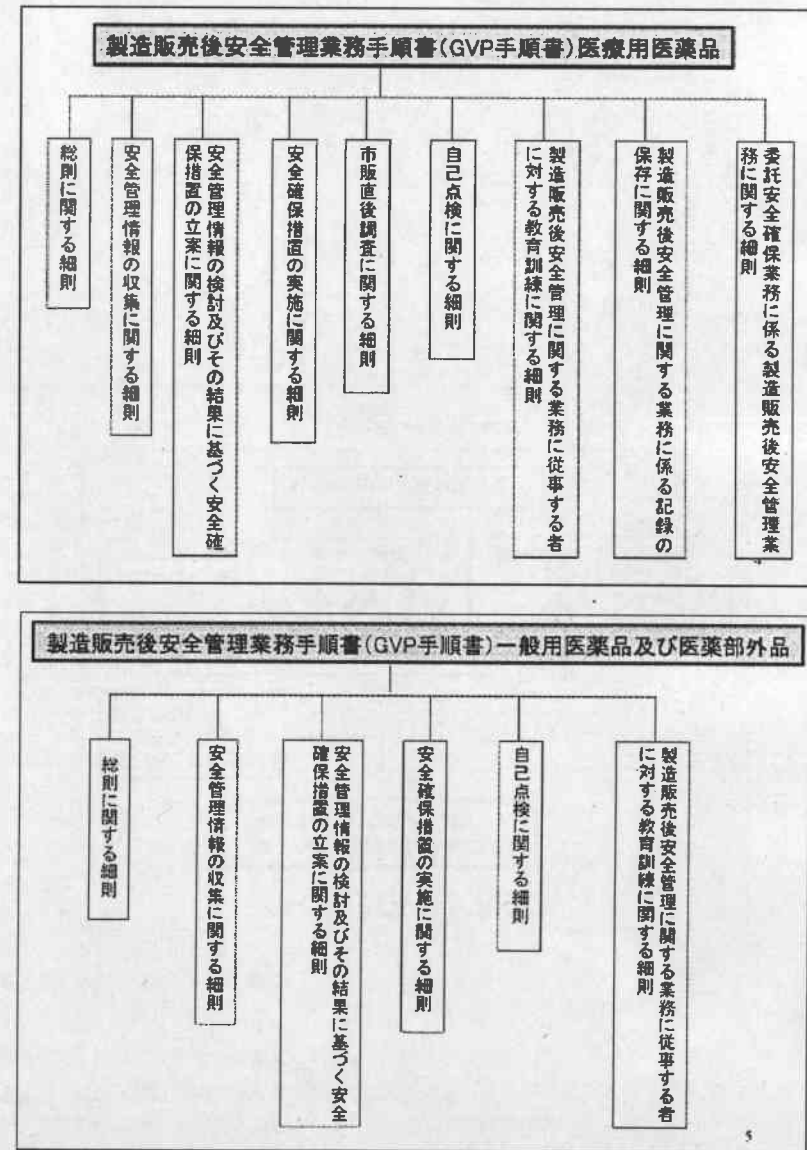
収集した情報の取り扱いに関しては、GVPに準拠した社内体制を構築している。安全管理部門は営業部門から独立させ、信頼性保証本部に設置した安全管理統括部を充てている。同部は業務機能によって国際安全管理部、安全性情報部、調査管理部と区分けされている。業務の手順を標準化するために、GVPに準拠した手順書・細則を制定し、その遵守状況は社内の第三者組織である薬事監査部による自己点検によって確認し、不備があれば都度改善している。収集した安全性情報は上記手順によって評価されている。

また、新たに安全確保のための措置を講ずる際には、添付文書の改訂を始め、自主的な注意喚起資料を作成して、主にMRを通じて、補完的にダイレクトメールを使用して医療現場に情報提供し、適正使用をお願いしている。

海外の安全性情報に関する情報収集体制について

海外の規制当局からの情報は、日本医薬情報センターの「JAPIC Daily Mail」を利用して、毎日情報を収集し、田辺三菱製薬の製品に関連する事例があれば国内での対応の是非を評価し、法令に準じて医薬品医療機器総合機構に報告するなどの対応をしている。

図表 4-51 GVP 手順書



集団感染などの緊急事態が発生した際の対応方針について

既に述べた GVP に準拠した手順書・細則において、「安全確保措置の実施に関する基準」として以下の種類の安全確保措置を規定している。

- ・ 製造販売の停止あるいは中止、製品の回収、廃棄
- ・ 限定販売
- ・ 用法・用量、効能・効果、処方変更等の一部変更承認の申請
- ・ 「緊急安全性情報」の配布
- ・ 「使用上の注意」又はその他添付文書の関連箇所の改訂
- ・ 「お知らせ文書」の配布
- ・ 薬事法上の規制区分の変更又は新規指定の申請
- ・ 薬事法、同法施行規則及び通知等に基づく当該情報の厚生労働大臣への報告
- ・ 安全管理情報の継続収集
- ・ 特定使用成績調査又は製造販売後臨床試験の実施

このうち、販売の停止・中止、製品の回収・廃棄及び限定販売については、実施に際して適正かつ迅速に対応する必要があるため、総括製造販売責任者を委員長とする「緊急対応委員会」の指導の下に、関係部門が連携し、役割分担を明確にして実施することになっている。

3) 市販後の危険性情報の提供

i) 国への報告

① 通常時

本節では、収集した危険性情報の国への報告について、当時の体制や制度について事実整理を行う。なお、集団肝炎感染が発生した 1987 (S62) 年～1988 (S63) 年における緊急時の対応については、次節の②の中で整理・考察することとする。

当時のミドリ十字における情報取り扱い体制や収集した情報は、(4) - ② - i) で整理した通りである。また、青森での集団肝炎感染が問題となった 1987 (S62) 年以前における、製薬企業から国への副作用報告の制度の変遷は、以下に整理した通りである。

図表 4-52 製薬企業や医療機関からの厚生省への副作用報告制度の変遷

年月	主な出来事
1965 (S40) 年	WHO による国内モニター制度の確立勧告 WHO 第 18 回総会にて、医薬品の副作用に関する事例を系統的に収集評価するため、国内モニター制度の速やかな確立を加盟各国に対して勧告 ⁹⁹
1967 (S42) 年 3 月	国内の副作用モニター制度開始 大学病院、国立病院 192 箇所をモニター病院に指定し、医薬品副作用事例を報告するよう協力を依頼。 モニター施設に対し、毎年調査依頼文書と医薬品副作用調査票用紙を予め送付しておき、モニター施設勤務医が、医薬品副作用を経験した場合に厚生省宛てに副作用報告書を送付するシステム。 ¹⁰⁰
1967 (S42) 年 9 月 13 日	行政指導による新開発医薬品に関する製薬企業からの副作用報告制度開始 医薬品製造承認申請者に対し、新開発医薬品の承認後少なくとも 2 年間 (1971 (S46) 年に 3 年間に延長) の副作用報告を要求。 ¹⁰¹
1971 (S46) 年	製薬企業からの副作用報告制度の医薬品全般への拡大 製薬企業に対し、新開発医薬品以外の医薬品についても、医療機関等から医薬品の未知又は重篤な副作用の報告を受けたときは自ら調査し厚生省に報告することを要求。 ¹⁰²
1974 (昭 49) 年	国は、サリドマイド訴訟の「確認書」において、新医薬品承認の厳格化、副作用情報システム、医薬品の宣伝広告の監視など、医薬品安全性強化の効果をあげることを確約。 ¹⁰³
1978 (S53) 年	薬局モニター制度を開始 各都道府県から推薦のあった薬局をモニター施設とし、一般用医薬品、化粧品等の副作用情報を収集。 収集情報は「薬局モニター情報」としてフィードバック。 ¹⁰⁴
1979 (S54) 年	国は、スモン訴訟の「確認書」において、新医薬品承認時の安全確認、医薬品の副作用情報の収集、薬害防止に必要な手段をさらに徹底して講ずるなど行政上最善の努力を重ねることを確約。 ¹⁰⁵
1979 (S54) 年	薬事法改正

⁹⁹ 厚生省 50 年史 p.1067 (東京甲 A187)

¹⁰⁰ 厚生省 50 年史 p.1067、東京判決 判例時報 1975 号 p.91～92 (東京甲 A187)

¹⁰¹ 「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」(昭和 42 年薬発第 645 号薬務局長通知) p.1067 (東京甲 A187) (東京甲 B23、乙 B87)

¹⁰² 東京判決 判例時報 1975 号 p.91、東京甲 B64 逐条解説薬事法 (抜粋) p.66

¹⁰³ サリドマイド裁判第 1 編総括 (抜粋) (東京甲 B54)

¹⁰⁴ 東京判決 判例時報 1975 号 p.91

¹⁰⁵ 薬害スモン全史第 3 巻運動編 (東京甲 B 65)

年月	主な出来事
1980 (S55) 年	薬事法に基づく副作用報告の義務化 薬事法改正に伴い、医薬品製造業者に対し、追跡調査を含め、医薬品の安全性等に関する情報を積極的に収集すべきことを定める法令通達が出される。 「薬事法の一部を改正する法律の施行について」(甲 B110, p.605,616) 「医薬品の製造管理及び品質管理規則」(甲 B110, p.236,239) 「医薬品の製造管理及び品質管理規則並びに薬局等構造設備規則の一部を改正する症例等の施行について」(甲 B110, p.634, 641～642)
1996 (H8) 年	薬事法改正
1997 (H9) 年	薬事法に基づく感染症報告、外国措置報告の義務化 ・医薬品等による副作用報告を法律に明記することに加え、感染症等の発生報告を義務化 ・外国で保健衛生上の危害の発生等の防止装置(製造・販売の中止、回収等)がとられた場合の報告を義務化 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度
2003 (H15) 年	医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の薬事法制化

② 集団肝炎感染発生時

集団肝炎感染発生時に、把握した被害実態をミドリ十字が国(厚生省)へ正確かつ適切に報告していたかについて、その実態を整理する。

ア) 把握した被害実態の国への報告に関する事実整理

1987 (S62) 年 3 月までの自発報告について

1986 (S61) 年 9 月 22 日に静岡の C 医院から「顧客の声」報告書の形式で上がってきた肝炎感染報告 3 例について、同報告書内では、報告者が「3 例の発生は多いと思われます」と記載している。また上長の意見として「他の店で最近同様なことがあったかどうか教えていただければと思います」と書かれてもいる。しかし同報告書には、「製品を処理するための報告で回答不必要. 9/26」という記載がなされて¹⁰⁶おり、医薬安全室に届けられたかどうか、また国へ報告されたかどうか不明である。

1987 (S62) 年 2 月 23 日に青森の D 市立病院から上がってきた肝炎感染報告は、医薬品等副作用報告書の中に「本 4 症例については厚生省へ報告する方向で検討して行きたい」とのコメントが為されている。しかし、実際に報告が行われたのは、同年 4 月 8 日の厚生省との打合せである。この際には、口頭で 3 例¹⁰⁷の報告が為されている。同打合せ内では、1986 (S61) 年 11 月 17 日の広島 B 医院の報告と、1987 (S62) 年 1 月 17 日の青森 A 医院の報告も、「調査中」という形ではあるが口頭で報告されている。また同年 4 月 30 日には、これらの症例を含んだ 15 例の症例報告が、文書(薬事法の規程に基づく様式)で厚生省へ報告されている¹⁰⁸。

非加熱製剤による肝炎感染実態の調査について(1987 (S62) 年 4 月～6 月)

(4) -2) -ii) でも整理したように、フィブリノゲンミドリによる肝炎感染の被害実態を調べる調査が 1987 (S62) 年 4 月～6 月の間に実施されている。同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987 (S62) 年 5 月 8 日、同年 5 月 19 日、同年 6 月 12 日、同年 7 月 14 日の計 4 回の報告が為されている。

しかし、実際にはこれらの報告症例数が過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

¹⁰⁶ H20.12.19 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答(2)』によれば、これは支店内で記載されたものと推定されている。

¹⁰⁷ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書によると、報告書の中では 4 例が報告されているが、ここで 3 例となっている差は不明

¹⁰⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

図表 4-53 フィブリノゲン・ミドリによる肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数

年月日	報告症例数 ¹⁰⁰	実際の把握症例数 ¹¹⁰
①1987 (S62) 年 5月8日	39 軒 57 例 (4月28日時点)	39 軒 57 例 (4月28日時点)
②1987 (S62) 年 5月19日	45 軒 65 例 (5月15日時点)	62 軒 89 例 (5月15日時点)
③1987 (S62) 年 6月12日	47 軒 71 例 (6月10日時点)	74 軒 109 例 (5月29日時点)
④1987 (S62) 年 7月14日 (最終)	41 軒 74 例	74 軒 112 例 (6月18日時点)

この表より、1987 (S62) 年 5 月 19 日の第 2 回中間報告以降、実際に把握している症例数よりも少ない数を厚生省に報告している事実を確認することができる。なお、これらの集計結果が記載された資料には「発現総数 47 軒 74 症例で報告いたします。」という記述を確認することができる¹¹¹。

加熱製剤による肝炎感染実態の調査¹¹²について (1987 (S62) 年 4 月～1992 (H4) 年 12 月)

加熱製剤に関する調査は、1987 (S62) 年 4 月 21 日から提供した治験品に関する調査と、同年 6 月 11 日から提供した市販品に関する調査の 2 つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて 1987 (S62) 年 11 月 5 日、1988 (S63) 年 4 月 5 日、同年 5 月 6 日の計 3 回なされている。

しかし、これらの報告症例数も過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

図表 4-54 加熱製剤による肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数

年月日	報告症例数 ¹¹³	実際の把握症例数
①1987 (S62) 年 11月5日	3 例	11 例 ¹¹⁴ (418 人リスト ¹¹⁵ によると 30 例)
②1988 (S63) 年 4月5日	11 例	—
③1988 (S63) 年 5月6日 (最終)	34 例 (846 症例中)	(418 人リスト ¹¹⁶ によると 100 例以上)

ミドリ十字は、1987 (S62) 年 11 月 5 日に、加熱製剤による肝炎感染症例数として 3 例という報告を行っている。しかし、「秘」と記載された「フィブリノゲン HT—ミドリ対処の件」(1987 (S62) 年 11 月 10 日) という資料によれば、1987 (S62) 年 11 月 5 日時点で 11 例の非 A 非 B 型肝炎の発生

を把握していることが明らかになっている。すなわち、第 1 回中間報告の 3 例という報告は過少報告だったことになる。

また、ミドリ十字が把握していた症例一覧表 (いわゆる 418 人リスト) を基に、当時把握していたであろう症例数を整理すると、第 1 回中間報告が為された 1987 (S62) 年 11 月 5 日時点で 30 例、最終報告が為された 1988 (S63) 年 5 月 6 日時点では 100 例以上の情報を把握していたことが確認できる。入手した情報の内容にもよるので一概には判断できないが、少なくとも過少な報告が為されていたことは事実であると言える。

なお、1988 (S63) 年下期から 1992 (H4) 年 12 月にかけて合計 38 例の肝炎発現が確認されているが、これについては 3) — i) でも整理した通り、「昭和 63 年から平成 5 年までフィブリノゲン—HT (乾燥加熱) の肝炎発現が 38 例あり、その取扱いについて議論したが、63 年当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する (薬事法での 30 日報告等) 義務はない。」であり、その論法を取り厚生省への報告は今回行わない。」¹¹⁷という理由から、国への報告は行われていない。これについては、H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書の中で「フィブリノゲン製剤によるウイルス性肝炎は薬事法に基づく報告義務 (情報入手から 30 日以内に報告) の対象ではなく、厚生省から個別・具体的な指示があった場合に報告すべきものと当時のミドリ十字は認識しており」と記載されている点からも推察できる。

当該製薬企業による過少報告の理由の推察

これらの過少報告の理由について、H13.3.26 ウェルファイド社報告書および H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書の中では、次のような理由が推察されている。

- ・適応外使用であるフィブリン糊の使用例を報告しなかった
 - ① 本来の効能・効果ではないフィブリン糊については、用法・用量も異なるため、同一の集計処理をすべきではないとの判断から対象外とした可能性がある
 - ② 本剤が適応外使用であるフィブリン糊として多数使用されていることが問題と考えた可能性がある
- ・ (非加熱製剤に関する調査において) 集計対象とした 1986 (S61) 年 7 月より早い時期の投与例は報告しなかった可能性がある
- ・報告期限内に報告されなかった症例は報告対象としなかった可能性がある
- ・報告内容が不十分な症例や詳細情報が不明なままの症例は、該当期間内の報告であっても除外した可能性がある
- ・フィブリノゲン製剤との因果関係が疑わしい症例を除外した可能性がある

一方、加熱製剤に関する第 1 回中間報告については、1987 (S62) 年 11 月 5 日時点で詳細情報を入手済みで、かつ輸血等の併用がない例に限定して 11 例中 3 例を報告した可能性がある、と推察している¹¹⁸。

また、1988 (S63) 年下期～1992 (H4) 年 12 月までの 38 例に関して報告しなかった理由は、既

¹¹⁷ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-9

¹¹⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

に述べた通りである。ただしその一方で、フィブリノゲン HT-ミドリの承認許可に際して、厚生省から使用後 6 ヶ月間の肝炎発言有無の調査・報告が求められていることをミドリ十字が認識していたことも事実であり¹¹⁹、厚生省に対して報告を行うという意識で調査を実施していたことは明らかである。

イ) 国への報告に関する考察

以上の事実整理の下、国への報告に関する問題点について考察する。

安全性の追求に関する意識の欠如により正確な報告が為されなかった点

フィブリノゲン-ミドリによる集団肝炎感染の情報は、1986 (S61) 年 9 月 22 日の静岡の C 医院の例を初めとして、早くから支店より上がってきていたことが確認されている。しかし、「本 4 症例については厚生省へ報告する方向で検討して行きたい」と記された 1987 (S62) 年 2 月 23 日の青森の D 市立病院の報告ですら、実際に厚生省に報告されたのが(厚生省からの質問を受けて開催された)同年 4 月 8 日の打ち合わせの場であるなど、国への報告は極めて不十分な状態にあったと言える。

当時、薬事法上では肝炎等の感染症の報告義務が課されていなかったとは言え、安全性を重視して「疑わしきは報告する」という意識を持つことができていなかった点は、製薬企業として問題があったと考えられる。

これは、非加熱製剤および加熱製剤に関する製剤使用例調査での過少報告に関しても同じことが言える。たとえば加熱製剤による肝炎発症の第 1 回調査結果報告(1987 (S62) 年 11 月 5 日)では、11 例の症例を把握しておきながら、企業自らの判断で輸血併用例を除外し、3 例のみの報告としている。また 1988 (S63) 年下期から 1992 (H4) 年 12 月までに把握した 38 例の肝炎発症例も、当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でない」という考えを示した上で、厚生省への報告を避けている。安全性を最優先し、考えられうる最悪の規模の被害実態を報告することで、被害拡大の防止に努めようという意識が欠如していたことは明白である。

なお、過少報告の問題については、フィブリン糊による肝炎発症数を報告しないという姿勢も問題であったと考える。報告内容に含めなかった理由の一つとして、適応外使用であるフィブリン糊として多数使用されていることが問題と考えたことを挙げているが、自らの販売活動内容に一因がある適応外使用の実態を問題視して報告しないという意味決定は、製薬企業の姿勢として問題があったと言わざるを得ない。

報告の要否を検討した際の評価基準が保存されていない点

収集した多数の症例について、国へ報告するかどうかを判断する評価基準が残されていないことが明らかになっている¹²⁰。報告後の説明責任等も考慮すれば、一貫した判断を下すための明確な評価基準や様式を定めておく必要性があったと考えられる。

¹¹⁹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(2)-5

¹²⁰ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5 に「平成 4 年(1992 年)12 月以前に関しては、個々の感染症症例について重篤性や予測性等の評価に基づいて厚生省報告の要否を検討した記録は現存しておらず、当時は評価方法や評価結果を記録する様式も定まっていなかったものと思われる」

1. ファブリノーゲン欠乏症による胎児早期死産

Weiner, Reid 及び Roby はこの置換機構の欠陥がフィブリノーゲンの濃度と、プロトロンビンの活性度の減少及び置換フィブリノリジンの存在によって、胎盤早期剥離を一層悪化させるによるものであるとした。フィブリノーゲン及び血液の置換療法は基本的に重要なことである。

2. 広範な外科的治療

しかし、それらの地層上覆部の欠陥が現れたときは、その欠陥の本質を確かめる検査に必ずアジスマ・フィブリノーゲン固の測定を含めて行わねばならない。100mg%以下のフィブリノーゲン値が見出された時にはフィブリノーゲンの注給に重大な考慮を配らねばならない。

これ等の橋な状態に於いては、フィブリノーゲンは激しい出血性現象の予防効果の維持に必要な血漿フィブリノーゲン値を示すものである。

注射用熱出水に溶解し静脈内に注入する。通常1回3g乃至8gを用いるが、症状により受注量の血漿フィブリノーゲン値が正常となるまで投与する。

急性期に減少症に

しかし、軍需の状態によつては更に多量投与を必要とする場合もある。

ファイブリノーゲンを補充する場合は、常に hemostasis に関する臨床的な検討、すなわち血球沈降、線維素溶解及びファイブリノーゲン値に関する検査を行い検討されるべきである。

2. ファイブリノーゲン-BBank の使い方



④蒸留水を蒸溜一回し37℃以下に保つる。同様の片方より、蒸溜水はかき混ぜ、印水 Ambot (新) に押し込む。

③同型計の他の一方の環を成すはがし、置留水 Ambo (3A) を遊子にしてその対をファイリフーデン、B Ban 瓶に押し込む。瓶内の置留水が置留水を引込む。



④ 液相が完全にファイブリノーゲン-BBank膜に移り移った時ファイブリノーゲン-BBank膜から両側面とAmbo(膜)を一緒にしてファイブリノーゲン-BBank膜内に真空を残すよう注意しながらとりはずす。



④ 空気計を挿し込んで真
空を破り完全に溶解する
迄フイブリノーゲン-BB an
液をゆるく振り回す。

が、お水受けの心。

④ 空気針を底部まで押し込み更に往輪セツトの鍵つき針を押し込む。空気の過剰を防ぎ肌を適当な高さに取りさける。
先端受振器を患者の肘部への針に接する。

保存ならびに有効期間

1. 貯蔵法 10°C以下
-20°C乃至-10°Cの温度に保存する。
2. 有効期間 製造の日から2年間
経過後の月かつす年間
3. 溶解後速に使用しなければならない。

製 法

フィブリノーゲン BBank 1g入 (品番 243)
50ml 注射用蒸留水 (溶解液) 希付
再溶解化用両頭針・通気針・特製注射セット付

参 考 文 献

1. Weiner, A. E.; Reid, D.E.; Roby, C.C.: Incoagulable Blood in Severe Premature Separation of the Placenta: A Method of Management, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
2. Reid, D.E.; Weiner, A.E.; Roby, C.C.; Diamond, L.K.: Maternal Afibrinogenemia Associated with Long-Standing Intrauterine Fetal Death, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
3. Reid, D. E.; Weiner, A.E.; Roby, C.C.: Intravascular Clotting and Afibrinogenemia, the Presumptive Lethal Factors in the Syndrome of Amniotic Fluid Embolism, Am. J. of Obs. & Gyn., Sept. 1953.
4. Mathy, J.; et al.: Hémorragies Graves au cours d'Interventions Thoraciques par Incoagulabilité Sanguine due à la Fibrinolyse. Mem. de l'Acad. de Chir. 1950, 34 & 35:977.
5. Ratneff, O. D.: Studies on a Proteolytic Enzyme in Human Plasma, J. Clin. Invest., May 1952.
6. Hidalgo, John; Fowell, A.H.; Ralls, R. J.: Effect of Tissue Damage on the Plasma Fibrinogen Level, Surg. Gyn. & Obs., Dec. 1952.
7. Page, E. W.; Fulton, L. D.; Glendenning, M. D.: The Cause of the Blood Coagulation Defect Following Abruptio Placentae, Am. J. of Obs. & Gyn., May 1951.
8. Wintrobe, M. M.: Clin. Hematology, P., 782-783, Lea & Febiger, Philadelphia, 1951.
9. Weiner, A. E.; Reid, D.E.; Roby, C.C.: Coagulation Defects Associated with Premature Separation of the Normally Implanted Placenta, Am. J. of Obs. & Gyn., Aug. 1950.

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 法 発 元
株式会社 日本ブラッド・バンク
本 店 大阪市城東区西生町3丁目1番地
支 店 東京・名古屋・神戸・横浜・仙台
支 店 札幌・新潟・金沢・富山・高松
支 店 岡山・広島・福岡・大分・鹿児島
支 店 那覇

(1963-2H)

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 別添資料

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 4-56 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ィルスーガー原血漿中に同種血清肝炎ウィルスの接触汚染があったとしたらそのウィ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の大問題に対し、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ヵ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血症」記載。

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
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①の部分を以下のように変更。 「血清肝炎という世界的に未解決の大問題に対し、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톤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（フィブリノゲン-ミドリ） 【前文】 「フィブリノゲン-ミドリは生物学的製剤基準乾燥人フィブリノ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。フィブリノゲン-ミドリは、フィブリノ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ゲン製剤の呼称が「人血漿フィブリノゲン」から「乾燥人フィブリノゲン」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「フィブリノゲン」から「フィブリノゲン」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（フィブリノゲン-ミドリ） ・「副作用」の項に「悪寒、発熱」を追記 など

¹²¹ 重要事項を太字で表記している。

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
1982(S57)年9月	添付文書改訂（フィブリノゲンミドリ） ・「取扱い上の注意事項」「フィブリノゲンミドリの使い方」を改訂
1982(S57)年11月	添付文書改訂（フィブリノゲンミドリ） ・「フィブリノゲンミドリの使い方」②の図を変更 ・住所変更
1985(S60)年8月7日	〔関連事象〕BPL製剤の製造終了、紫外線照射処理と抗HBsグロブリン添加処理の併用開始
1985(S60)年8月	添付文書全面改訂（フィブリノゲンミドリ） 【性状】 「本剤はウイルス不活化のため紫外線照射処理をしてあるが、そのためにたん白活性はそこなわれていない。」
1985(S60)年8月	添付文書改訂（フィブリノゲンミドリ） ・履歴の追記
1987(S62)年4月20日	〔関連事象〕加熱製剤「フィブリノゲンHTミドリ」の製造承認申請（4月30日承認）
1987(S62)年5月	「フィブリノゲンHTミドリ」添付文書作成 【前文】 「フィブリノゲンHTミドリは、HBs抗原陰性、抗HIV抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対し60℃、96時間の加熱処理がなされている。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。」・・・① 「本剤は人血漿たん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（フィブリノゲン）を50%以上含む非変性たん白であって、先天性低フィブリノゲン血症（機能異常症を含む）等、フィブリノゲン値が著しく低下している患者の是正に使用される。」・・・② 【使用上の注意】： ・〔（1）一般的な注意〕 「肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与とし、十分な観察を行うこと。〔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を考慮すること〕」（注：〔 〕内は赤字で記載）・・・① 「本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症（機能異常症を含む）等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に投与すること。」・・・②
1987(S62)年6月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） 【前文】 ・1987（昭和62）年5月の【前文】の①と②の文言の間に以下の文言を追加。 「しかし、他の加熱処理凝固因子製剤で非A非B型肝炎の発症が報告されているので、本剤の使用に際しては後記『使用上の注意』に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである。」
1987(S62)年7月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） 【前文】 「しかし、加熱処理凝固因子製剤で非A非B型肝炎の発症が報告されているので、本剤の使用に際しては後記『使用上の注意』に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである。」など
1987(S62)年12月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） ・取扱い上の注意における規制区分の変更
1988(S63)年6月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） 【冒頭】 ・添付文書の冒頭に赤字かつ赤枠で下記内容を記載。 「非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」 【前文】 ・加えて、1987〔昭和62〕年6月改訂の【前文】の箇所をさらに改訂。 「しかし、非A非B型肝炎については、いまだ原因ウイルスが同定されておらず、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては後記『使用上の注意』に十分留意し、治療上必要不可欠の患者に使用すべきである」

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
1991(H3)年1月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） ・添加物記載要領に基づく改訂 ・注射用蒸留水→注射用水に変更 など
1991(H3)年1月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） ・日本標準商品分類番号の変更 ・文献請求先の変更
1992(H4)年2月	〔関連事象〕アルファ社にて抗HCV抗体スクリーニング開始
1992(H4)年8月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） 【使用上の注意】 「高齢者への投与：一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること」
1993(H5)年10月	添付文書新規作成（フィブリノゲンHTミドリ） 【前文】 「本剤は、HBs抗原・抗HIV抗体・抗ATLV抗体陰性で、また、ALT（GPT）値、抗HCV抗体をスクリーニングした健康な献血者のプール血漿より分離精製し、更に、病原性ウイルスからの感染を防ぐ目的で、製造工程において60℃、96時間の加熱処理を施した製剤である。」 「しかし、非A非B型肝炎については、予防措置が確立していないことから、本剤の使用に際しては、後記『使用上の注意』に十分留意し、治療上、必要不可欠の患者に使用すべきである。」
1994(H6)年8月12日	〔関連事象〕フィブリノゲンHTミドリ（加熱+SD処理）製造承認取得
1994(H6)年10月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） ・一変承認（ウイルス不活化法変更等）に伴う改訂
1995(H7)年8月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） 【前文】 「本剤は、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及びHTLV-1抗体陰性で、かつALT（GPT）値でスクリーニングした健康な献血者の血漿を原料として製造されている。本剤はウイルス不活化を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル（TNBP）/ポリソルベート80処理及び60℃、72時間の加熱処理を施しているが、ウイルス等の感染性を完全には否定できない。」
1996(H8)年11月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） ・「〔一般的な注意〕慎重投与」「妊婦への投与」の項にヒトパルボウイルスB19に関する注意喚起の記載を追記
1998(H10)年3月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） ・再評価結果公示に伴う効能・効果、用法・用量の改訂 など
1998(H10)年4月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） ・合併に伴う社名変更（ミドリ十字→吉富製薬へ）
1999(H11)年10月	添付文書改訂（フィブリノゲンHTミドリ） ・冒頭に血漿分画製剤のリスクとベネフィットを勘案して、必要最小限の使用にとどめる趣旨の文言を記載
2000(H12)年4月	添付文書改訂（フィブリノゲンミドリHT-WF） ・社名変更に伴う改訂
2001(H13)年10月	添付文書改訂（フィブリノゲンミドリHT-WF） ・重要な基本的注意の項に「HIV、HBV及びHCVについて核酸増幅検査を行っている」旨を追記。

出所） H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2など

第Ⅸ因子製剤（コーナインならびにクリスマシン）の添付文書の変遷

コーナインの輸入申請時における「使用上の注意等の案」、ならびに販売当初のクリスマシン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 4-57 コーナインの輸入申請時における「使用上の注意等の案」

使用上の注意等の案

1. 血液凝固障害を伴う病型の肝疾患には禁忌である。
2. 50単位/ml以上の濃度で希釈して投与してはならない。
3. 過量投与を行わないこと。第Ⅸ因子は注入後の半減期が長い。くり返し投与すると一般に血中濃度は引続き増加する。特に第Ⅱ因子と第Ⅹ因子が増加する。患者の第Ⅱ因子、第Ⅸ因子および第Ⅹ因子を注意深く調べることなく使用すると、不必要に高い血中濃度を生じる。
4. 血清肝炎ウイルスによる汚染の程度はわかっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予期される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。
5. 本品の急速注入により、まれに、一過性の発熱、悪寒、頭痛、顔面紅潮のみられることがある。

出所) コーナイン承認申請に係る文書一式 1972 (S47) 年4月 (東京乙B81)

図表 4-58 販売当初のクリスマシンの添付文書

日本標準商品分類 818343 (血液分画製剤)

乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 (品番 226)

血液凝固第Ⅸ因子含量 20倍/ml

血友病B治療剤

クリスマシン® Christmassin®

血友病Bは Biggs 氏 (1952) の観察した最初の患者の名前をとって Christmas 病ともいわれ、また本症の欠乏凝固因子である第Ⅸ因子が Plasma Thromboplastin Component と称されることから PTC 欠乏症とも呼ばれる。

血友病Bの病因は血漿中の凝固因子である第Ⅸ因子 (Plasma Thromboplastin Component, Christmas Factor) の欠乏によるものである。

血友病Bの出血に対する治療は第Ⅸ因子の補給が第一義でありクリスマシンの使用によって、ある期間持続的な止血効果が得られる。またそれによって、循環障害を伴う大量血漿注入を避けることができる。

本 質

クリスマシンは、HBs 抗原陰性 (HAI法) の新鮮プール血漿から調製された乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤で、第Ⅸ因子 (Christmas Factor) のほか第Ⅱ因子 (Prothrombin), 第Ⅴ因子 (Proconvertin) および第Ⅹ因子 (Stuart Factor) を含み、生物学的製剤基準が規定する規格に適合したものである。

組 成・性 状

クリスマシンは、白色の乾燥製剤であって、1 瓶中には血液凝固第Ⅸ因子を正常人血漿 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 (バイアル入り) が添付してある。

本剤を添付溶剤で溶解したとき、pH6.4~7.4で無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液剤となる。その0.9%生理食塩水に対する沈澱圧比は約1である。

本剤は防腐剤を含有していない。

クリスマシンの蛋白含有量は極めて少量で、新鮮血漿の14相当分をわずかに50mlの液量で投与が可能であり、含有蛋白量はわずかに1g程度である。

- 1 -

本剤はトロンビンを含有せず、かつ、トロンボプラスチン様活性、抗補体作用ならびに降圧作用もなく、抗A凝集素および抗B凝集素の含有率は1:32またはそれ以下であるので臨床的に全く影響を与えない。

作用

- (1) 欠乏因子を止血水準にまで高めるためには、血漿注入では非常に大量を要するので、その効果は制限される。一方過量注入による循環血液量の過多 (hypervolemia) 一脳浮腫、肺水腫、心臓障害などの危険が伴う。クリスマシンは血漿にくらべ約4%の蛋白量となっており、このような危険はなく、しかも第IX因子量の上昇は注輸後15~30分でピークに達し、24時間以上持続し止血効果が得られる。
- (2) 抜歯、口腔内手術に際しては異常出血を防止し、健康人と同様の経過で手術の成功をみる。
- (3) 口腔内出血には著明な止血効果を認め、関節・筋肉出血では血腫、腫脹、疼痛の速やかな消失、軽快を認め、血尿は速やかに正常化する。
- (4) 部分トロンボプラスチン時間、全血凝固時間、カルシウム再加時間などは急速に正常化または正常値近くに補正され、多くは24時間以上持続する。

適応症

血液凝固第IX因子欠乏症

用法・用量

1 容器を添付溶剤(20ml)に溶解し、静脈内に注射する。

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。

溶解に際して

1. 添付の溶剤(20ml)を室温まで加温すると、すみやかに溶解するが、決して40°C以上に加温してはならない。
2. 過度のあわ立ちを防ぐために溶剤は静かに加え、粉末が溶解し終るまで、時々瓶をゆるく振り動かす。通常2分以内に溶解する。このとき瓶中の空気を流出させないようにする。

使用上の注意

1. 一般的注意

- (1) 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。
血友病患者で反復注射を受けるものではHBs抗体の生成と免疫の成立により

急性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当重症にB型肝炎の罹患があるとの報告がある(Faria, R. et al. 1972)。

- (2) 間隔をおいた輸注によりアナフィラキシー様症状を起こすことがあるので観察を十分に行うこと。
- (3) 頻回輸注した場合ときに患者の血漿中に血液凝固因子に刻するインヒビターが発生するおそれがあるので観察を十分に行うこと。

2. 副作用

- (1) 過敏症 ときに、発熱、顔面紅潮、蕁麻疹等の症状があらわれることがある。
- (2) その他 ときに、悪寒、腰痛があらわれることがある。

3. 適用上の注意

- (1) 投与により血管内に凝固による栓塞を起こすおそれがあるので慎重に投与すること。
- (2) 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。
- (3) 他の製剤と混注しないこと。

4. その他

- (1) 本剤はチメロナー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。

- (2) アメリカで次の1例が報告されている。

9才の少年 真正赤血球増加症、肝機能不全による血液凝固障害を併発、第V因子19%、第VII因子+第X因子5.7%、第IX因子53%、第II因子48.3%、第VIII因子87%、凍結血漿、新鮮血漿の輸注はなんら症状を改善しなかった。人血液凝固第IX因子複合体2瓶(40ml)を5分以上かけて静注したところ、患者は両足の痺痺感を訴え全身に及び、ついで興奮状態となり、ジフェニルヒドラミン25mgを静注、突然意識不明、血圧測定不能。エピネフリンとヒドロコルチゾン静注し、外傷から数分間の心臓マッサージを試みた。その結果E.C.G.は慢性頻脈を示したが他に異常なく回復。他の19名の患者に計314瓶の人血液凝固第IX因子複合体を投与し、なんらの副作用を見なかった(Fdell, S., New Engl. J. Med., Sep 2, 1971)。この1例報告に倣し、Weinrebらは、つぎのように使用上の注意を与えている。

- (3) 予期しない副作用防止のため、人血液凝固第IX因子複合体投与前その試験的小量を静注し、異常がなければ全量を極めて緩徐に静注することが望ましい(Weinreb, et al., New Engl. J. Med., 285 (20), 1151, 1971)。

取扱上の注意事項

貯 法：凍結をさけ10°C以下に保存する。

有効期間：自家試験合格の日から1年間

包 装

クリスマシン・1瓶（品番 226）

添付品・溶剤：日本薬局方 注射用蒸留水 20ml（バイアル入）

参 考 文 献

- 1) Biggs, R. et al.: Christmas disease. A condition previously mistaken for haemophilia, Brit. Med. J., 2, 1378-1382, 1952.
- 2) Biggs, R. and Macfarlane, R.G.: Treatment of haemophilia and other coagulation disorders, Philadelphia, Davis, 1966.
- 3) Faria, R., et al.: Hepatitis B associated with Konynce. New Engl. J. Med. 287: 358-359, 1972.
- 4) Tishkoff, G.: Prothrombin complex to treat Factor VIII inhibition. New Engl. J. Med., 292(14), 754-755, 1975.
- 5) 吉矢久人ら：第Ⅸ因子濃縮製剤の血友病 B に対する凝固補正効果，新薬と臨床，21, 799-804, 1972.
- 6) 大西英利，初山正徳ら：血友病 B 患者の出血管理における Chromatographic DEAE adsorbed prothrombin complex の使用経験，三重医学，15, (3), 181-191, 1971.
- 7) 吉岡慶一郎ら：血友病 B 患者に対する濃縮第Ⅸ因子製剤の効果，小児科臨床，24, (8), 2713-2714, 1971.
- 8) 下野 勉ら：第Ⅸ因子製剤を用いて行った血友病 B 患者の歯科的治療例について，小児歯科学雑誌，9, (2), 190-196, 1971.
- 9) 高橋正彦，村田健二郎ら：第Ⅸ因子欠乏症の2症例，小児科診療，35, 297-302, 1972.
- 10) 川部汎康ら：血友病 B 患者に対する濃縮第Ⅸ因子製剤輸注効果について，診療と新薬，8, (12), 35-37, 1971.

製造発売元



株式会社

三 井 物 産

大阪市城東区中央1-1-47

(1977年7月作成)

— 4 —

図表 4-59 旧ミドリ十字による第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
1971(S46) 年9月	コーナイン輸入承認時における使用上の注意等の案 「4. 血清肝炎ウイルスによる汚染の程度はわかっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予期される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。」
1972(S47) 年3月	〔関連事象〕輸入承認申請書の差替願いをミドリ十字が提出 ・上記「使用上の注意等の案」を削除し、「用法及び用量」の項目に「本剤の投与により、血清肝炎がおこることがある」と記載。
1972(S47) 年4月	添付文書作成（コーナイン） ・コーナインの輸入承認に伴う添付文書作成。 ・添付文書の内容は、上記差替願いのとおり。
1977(S52) 年7月	添付文書作成（クリスマシン） ・クリスマシンの製造承認に伴う添付文書作成。 【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。血友病患者で反復注射を受けるものではHBs抗体の生成と免疫の成立により顕性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当高率にB型肝炎の罹患があるとの報告がある（Faria, R. (3) et al. 1972)。」
1982(S57) 年10月	添付文書改訂（クリスマシン） ・包装の項に追加。
1984(S59) 年11月	添付文書改訂（クリスマシン） 【(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。」

出所) 各添付文書資料等より作成

出所) 血友病 B 治療剤クリスマシン Christmassin 1977 (S52) 年7月 (東京丙B47)

第Ⅸ因子製剤（PPSB－ニチヤク）の添付文書の変遷

販売当初のPPSB－ニチヤ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－ニチヤクの添付文書

乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体
ビービー エスピー
PPSB－ニチヤク
PPSB-NICHIYAKU

● 本質及び成分
本剤は乾燥人血液凝固においてオーストリリア抗原性で且肝臓癌検査として S-COTで40単位未満、S-CPTで35単位未満、(いずれも Reiman-Frankel 法による Karmen 単位) の人の血漿から分離した血漿を原料とし、Soulter 法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。
すなわち血漿を硫酸カルシウムで吸着し、その吸着液を硫酸エタノール分画法 (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希釈を30℃分注して凍凍乾燥後真空乾燥した製剤である。なお血清肝炎ウイルスのおそれを最少限に定めるため原料血漿の成分を3分注に止め、割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(FⅨ)因子をはじめ第Ⅷ因子及び第Ⅴ、Ⅲ因子複合体の凝固性グロブリンを含む製剤であり、この製剤1瓶あたりの凝固蛋白質は280±100mgで、第Ⅸ因子の力価は総付添量 (日局) 注射用高容量10ml で凍凍したとき、正常人血清1mlの200倍である。

● 適応症
1. 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) とは先天性欠乏症 (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
瓶内の希釈液 (日局) 注射用高容量 10ml で凍凍し、溶解後1時間以内に静脈内に注射する。
用量は経過1回1～2瓶を用いるが、患者の第Ⅸ因子量の減少の程度と年齢に応じて適宜増減する。

● 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. 本剤の投与により過性の腹痛、発熱、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. 有効期間は品質試験合格の日より1年である。

● 包装
PPSB－ニチヤク 1瓶
添付品 (日局) 注射用高容量10ml 1瓶

製 造 日本製薬株式会社
東京都江東区江州1丁目14番1号
販 売 武田薬品工業株式会社
大阪市東区通町2丁目27番地

出所) 「PPSB－ニチヤク」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	添付文書作成 (PPSB－ニチヤク) 【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。」
1977(S52) 年10月	添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク) ・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	添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク) ・貯法を改訂。
1981(S56) 年12月	添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク) ・有効期間などを改訂。
1983(S58) 年10月	添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク) ・薬効・薬理などを改訂。
1984(S59) 年5月	添付文書改訂 (PPSB－ニチヤク) ・組成・用法・用量などを改訂。

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血栓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ので) 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、同パフレットの表紙には、以下の3項目が簡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。

拡充ニュース

拡充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充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度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ただけであった。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った点は、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

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」と極めて客観的に記されている。

この記載は、米国 FDA がフィブリノゲン製剤の承認取り消しをした 1977 (昭和 52) 年以降も、1985 年版でも同様な記載になっている。1) —v) で掲載した Ness&Perkins. “Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement.” (JAMA 1979; vol241, No.16; 1690-1) では「肝炎感染の頻度は明らかではないが、少なくとも 25%はあるだろう。他の血液凝固製剤と同等に 75%に及ぶ可能性がある。」と記載されている。

たとえば、原料血漿を国内献血由来のものに切り替えた 1993 (H5) 年 10 月以前の添付文書では、原料血漿が売血由来であることや、どこから調達してきたものか等について、明確な記述がなされていない。また、危険性の大きさに直接影響すると考えられるプール血漿の大きさなどに関する情報も記述がされていない。

添付文書内で適応限定に関する情報提供が十分できていない点

また、製薬企業は、当該医薬品の危険性を鑑みれば、適応外使用を可能な限り阻止し、肝炎発症の被害拡大を防ぐ必要もあった。しかし当該医薬品の添付文書においては、適応外使用に関する記述も、必ずしも十分であったとは言えないという指摘も一部に存在する。

たとえば、1985 (S60) 年 8 月以前の添付文書では、使用上の注意における一般的注意の中に、投与すべき患者の症状が書かれていない。患者の具体的な症状については、1987 (S62) 年 5 月に改訂された添付文書から、「本剤の使用は先天性低フィブリノゲン血症(機能異常症を含む)等フィブリノゲン値が著しく低下している患者に投与すること」と書かれるようになっていく。

実際に適応外使用が広く行われ、感染が拡大した実態等を鑑みれば、企業として添付文書による十分な情報提供ができていなかった可能性がある。

ただし、適応範囲の表記方法を工夫しても、医師の裁量が守られている範囲もあり、かつ、患者にとつての最善を考える医師に対し、適応の範囲を強制するのは困難である場合もある。当時は EBM (Evidence Based Medicine, 根拠に基づく医療) の概念が乏しく、医師の裁量が現在より広く活用されていたため、現在では、再評価等により誤った治療と判断されているものでも、当時の医師の裁量で行われていたものは他にも多く存在する。医薬品の危険性情報の伝達は、緊急安全性情報(ドクターレター)による周知をはじめとして、改善はなされてきてはいるものの、現場の医師への徹底を図るにはさらに工夫が必要となり、医薬品の危険性に関する情報をいかに正確に伝えるかが重要になる。

医薬情報担当者が不適切な営業ツールを用いていた点

医薬情報担当者が医療機関に持参していたパンフレットは、「副作用」の項目がかかれていないなど、危険性情報を提供する資料としては不十分なものであった。

特に「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)については、虚偽記載箇所に加え、紫外線照射の効果を過大に評価させるような表現も見られるなど、適切な情報提供がなされていなかったと言える。

また、「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)について

も、非加熱製剤による集団肝炎発生が疑われていた直後に、加熱処理の効果を過度に強調しているかのような表現が見られる点がある。たとえば表紙に記載されている「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」という表現などは、加熱処理による非 A 非 B 型肝炎ウイルスの不活化について確実な知見が存在しなかった中で、集団肝炎感染が発生した直後のものとしては不適切であったと考えられる。

フィブリノゲンの小冊子についても、(4) - 1) で考察した通り承認外事項が記載されたものであり、営業用ツールとして用いられていた可能性がある時点で問題であると言える。

一方で、パンフレットの利用目的について、当時の学術部で印刷物作成を担当していた職員が「当時の医療機関に対する情報提供活動は、もっぱら本剤の添付文書が使用されていたと記憶している。いくつかの支店よりパンフレット作成要望があり、それが発端になって作成に取りかかったと記憶している。販売促進を意図したというよりは、むしろ単にツールを整備する意味合いの方が強いものであった」と回答している¹²²。この回答からも明らかな通り、医療現場への危険性情報の提供については、パンフレット等よりも添付文書に注目した議論を行う方が、より重要であると考えられる。

とは言え、既に述べたように、パンフレット等においても適切な危険性情報の提供ができていなかったのは事実である。添付文書に関する考察と合わせて考えれば、医療現場への危険性情報の提供が適切になされていたとは言いがたい。

② 集団肝炎感染発生時

集団肝炎感染発生時に調査等で把握した被害実態を、医療機関にどのように伝えていたかについて、情報提供手法の種類に沿って、その実態を整理する。

ア) 集団肝炎感染発生時の医療機関への危険性情報等の提供実態

添付文書による情報提供

把握した被害実態の添付文書による情報提供は、(4) - 2) - i) で整理したとおりである。

たとえば、1987 (S62) 年 4 月にフィブリノゲンミドリを回収した後の 1987 (S62) 年 5 月作成の加熱製剤の添付文書では、(1) 一般的注意の欄に、「肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与とし、十分な観察を行うこと。[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を考慮すること]」(注; [] 内は赤字で記載) という記載が為されている。

また、緊急安全性情報が出された 1988 (S62) 年 6 月作成の加熱製剤の添付文書では、冒頭に枠囲みで「非 A 非 B 型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」という記載が加えられている。

医薬情報担当者による情報提供

1987 (S62) 年 4 月に、医療機関向け、ならびに代理店向けに、フィブリノゲンミドリの回収に関するお願いをそれぞれ作成・配布している。同文書には「このたび青森県にて本剤を使用した患者に急性肝炎が発症したとの報告がありました」との記載が為されている¹²³。また、医療機関向けの文書には「なお人道上の立場から、緊急時の出血に対しては、加熱処理製剤フィブリノゲン HT の治験品をご提供致しますので、ご要望の節は弊社学術課員までお申し付け下さい」とも記載されている¹²⁴。なお、治験品の提供は全てミドリ十字が直接行い代理店は一切介さない、との方針が示されている¹²⁵。

フィブリノゲンミドリの回収後に、医薬情報担当者が医療機関へと持参したフィブリノゲン HT - ミドリのパンフレットについては、(4) - 1) ならびに (4) - 3) - ii) - ① で説明している通りである。その表紙には、「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。」という記載が為されていた。

なお、1987 (S62) 年の 10 月¹²⁶および 12 月に、ミドリ十字の松本支店から『フィブリノゲン HT 肝炎発症の件』という報告が 2 度為されている。同報告には、フィブリノゲン HT - ミドリを利用した 2 病院において肝炎が発生したことが記されている。以下、2 病院を E 医院および F 医院とし、その動向を整理する。

¹²³ フィブリノゲンミドリ販売中止ならびに回収についてのお願 1987 (S62) 年 4 月 (東京丙 B 53)

¹²⁴ フィブリノゲンミドリ販売中止ならびに回収についてのお願 1987 (S62) 年 4 月 (東京丙 B 52)

¹²⁵ H14.8.29 厚生労働省『フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』添付資料 77

¹²⁶ 報告内容は 1987 (S62) 年 10 月時点の内容だが、同年 10 月 31 日の打合せについて記載されていることから、本社への報告自体は 11 月以降に行われたものと推察される。

図表 4-62 1987 (S62) 年の松本支店からの報告に関する動向整理

1987 (S62) 年 9 月、E 医院において産婦人科の患者 3 名にフィブリノゲン HT-ミドリを投与したところ、投与した 3 名全員の肝炎発症が確認された。3 名とも非 A 非 B 型肝炎の肝炎症状を示しており、うち 2 名は血液及び他の血液製剤の使用がなかった。

連絡を受けた医薬情報担当者が、同年 10 月 21 日に E 医院を訪問し医師と面談した。医師からは「病院の不祥事のようなことですので他には言わないで下さい。他の病院でもこのような例があるのか教えてほしい」とのコメントを得た。なお、この訪問について本報告書作成者は「当社に対する叱責はありませんでした」との評価を記載している。

しかし、E 医院の内科の医師より「肝炎発生の件を問題にしている」との報告を受けたため、同年 10 月 31 日に再度 E 医院を訪問している。この訪問で面談した上記内科医より「今回の 3 例の肝炎の発症の原因はフィブリノゲン HT が強く疑われる。メーカーとして本剤の PR には慎重を期してもらいたい。」とのコメントを得る。この訪問については「特に当社に対しての叱責はありませんでしたが、要望として今回のような例で患者の予後がどうなるのか、全国ほかでの症例を教えてください、とのことでありました」という記載が報告書内に残されている。

一方、同年 10 月下旬に F 医院にてフィブリノゲン HT を投与された患者が、肝機能障害で経過観察のち、同年 12 月 17 日に非 A 非 B 型肝炎の疑いで入院している。この事実を知った E 医院の内科医から、「前回 E 医院で 3 例の肝炎があったとき、他の病医院に対し肝炎発症のこと知らせよう示唆したにもかかわらず、F 医院のところでもかさねて発症した。これはメーカーの過失である。このままなんの対応もとらなければ今後本件が問題となった場合厚生省でもマスコミでもことの経過をオープンにする」という叱責および要望が医薬情報担当者に寄せられている。また、同日に訪れた F 医院からも「なぜ E 医院での例をしらせなかったのか」という叱責を受けている。

これを受け、再度フィブリノゲン HT の納入先・使用先に対し使用上の注意を徹底するため、支店内の対応として、支店長と学術課長が管内の得意先を直接訪問している。またこれ以外の新たな緊急なる病・医院の発注に対して、卸よりの納品時に「使用上の注意」の yellow カードを添付するようになっている。

出所) H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(1)-4

謹告で始まる文書 (1988 (S62) 年 2 月)

加熱製剤による肝炎感染の実態が報告され始めた 1988 (S63) 年 2 月に、「謹告」で始まる文書が各医療機関に配布されている。

図表 4-63 謹告で始まる文書 (1988 (S63) 年 2 月)

謹 告

資料1-(3)-4

®フィブリノゲンHT-ミドリ

使用に際してのお願い

フィブリノゲンHT-ミドリには肝炎発症の可能性があります。

フィブリノゲンHT-ミドリは HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対して 60℃、96 時間の加熱処理が施されています。しかし、非 A 非 B 型肝炎に関しましては、未だ原因ウイルスが同定されておらずその不活化効果も十分確認することができないために、フィブリノゲン HT-ミドリには非 A 非 B 型肝炎の発症する可能性があります。

従いまして、フィブリノゲン HT-ミドリで使用に際しましては添付文書「使用上の注意」に明記されている如く、その使用が治療上必要不可欠であることを、患者の肝炎発症のリスクと本剤による治療上の必要性において十二分に考慮の上、ご使用の可否をご決定いただきたくお願い致します。

また、ご使用の可能性のある患者には事前にフィブリノゲン HT-ミドリ投与による肝炎発症のリスクを説明していただくようお願い致します。

なお、フィブリノゲン HT-ミドリ の承認された効能・効果は、「低フィブリノゲン血症の治療」であり、先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲン値が著しく低下している場合に、その是正を目的として必要最少限の投与とし、投与後は十分な経過観察をお願い致します。

1988 年 2 月
 株式会社 三多利十字

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(3)-4

緊急安全性情報 (1988 (S63) 年 6 月)

1988 (S63) 年 2 月に「謹告」で始まる文書が各医療機関に配布されたが、その後も非 A 非 B 型肝炎の発症が報告されたため、当局との協議の結果、緊急安全性情報が出された¹²⁷。謹告「フィブリノゲン HT-ミドリに関するお知らせとお願い」とともに、対象全医療機関に配布した。1988 (S63) 年 6 月 6 日～10 日の間に、フィブリノゲン HT-ミドリの全納入施設に当たる 2,428 施設に配布・伝達が実施されている。なお、当該業務遂行には、営業本部が実施責任部門としてあたっている。

図表 4-64 緊急安全性情報 (1988 (S63) 年 6 月)

資料1-(3)-5
昭和63年6月

緊急 安全 性 情 報

フィブリノゲンHT-ミドリによると思われる
非A非B型肝炎の発症について

株式会社 三ドリ十字

謹啓 御下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。
弊社製品につきましては、平素より格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。
フィブリノゲンHT-ミドリは60℃、96時間の乾燥加熱処理を行い、病原性ウイルスの不活化を図ってまいりましたが、本剤の投与によると思われる非A非B型肝炎の発症が報告されておりますことから、今回さらに安全性確保のため、以下の2点についてなお一層のご高配をいただき重ねてお願い申し上げます。
敬 具

1. フィブリノゲンHT-ミドリの投与によると思われる非A非B型肝炎の発症について
本剤は非A非B型肝炎の発症の危険性があるため、医療機関のご協力を得て本剤使用後の肝炎発症について追跡調査を継続して行っていました。その結果、346症例(407施設)の報告のうち、本剤の投与によると思われるか、又は可能性を否定出来ない非A非B型肝炎14症例の発症が報告されました。従いまして、添付文書の冒頭に次のように追記する改訂を行いましたので、十分に留意下さいようお願いいたします。

非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用にあたっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと。

2. 適応対象の確認について
先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲンが著しく低下している場合に限って使用すること。

¹²⁷ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

フィブリノゲンHT-ミドリの効能・効果

低フィブリノゲン血症の治療

本剤の承認された効能・効果は「低フィブリノゲン血症の治療」であり、先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲンが著しく低下している場合にのみその是正を目的として投与される薬剤であります。本剤の使用決定に際しては添付文書の記載にご留意いただき、患者治療上本剤の使用が有益か否かを十分考慮の上、やむを得ぬ場合にのみ予め患者側によく説明し、必要最少用量をご使用いただくようお願いいたします。なお本剤を使用した場合には投与後、十分な経過観察を行い、肝機能等に異常が現われた場合は、すみやかに適当な処置を取るようにお願いいたします。

なお今後は非A非B型肝炎の発現状況調査を本剤使用症例全例について実施したいと存じますので、弊社担当者の調査訪問の折には何卒、ご協力賜りますようお願い申し上げます。また、肝機能異常等が現われた場合には弊社または弊社支店までご一報賜りますようお願い申し上げます。

弊社連絡先 株式会社 三ドリ十字 医薬情報部
〒541 大阪市中央区今橋1丁目3番3号
電 話 (06) 2 2 7 - 4 8 3 5

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(3)-5

イ) 対象医薬品の回収作業

医療機関に製剤の危険性を伝える手段として、対象医薬品の回収作業がある。

ミドリ十字が行った回収作業について、1987（S62）年4月のフィブリノゲンミドリの回収、ならびに1988（S63）年のフィブリノゲンHTミドリの回収の実態を整理する。

図表 4-65 フィブリノゲンミドリの回収

回収等を実施するに至った背景

青森県で本剤を使用した患者に非A非B型肝炎と考えられる急性肝炎が多発したことを契機として、当局との協議の上、肝炎の実態調査を実施すると共に、販売中止・回収することとした。

回収等の対象医療機関

過去3年間のフィブリノゲンミドリ全納入先を対象としている。理由は、当該医薬品の有効期限が3年間であったためである。

実施方法

全対象病医院の薬剤部又は医師に「案内状：フィブリノゲンミドリ販売中止ならびに回収についてお願い」を持参して説明すると共に、院内在庫品の回収への協力を依頼した。

また、全取引代理店に対して「謹告：フィブリノゲンミドリの販売中止及び回収のお願い」を持参して説明し、ミドリ十字物流センターへの返送を依頼した。

その上で、厚生省の了解のもと、人道上の立場から緊急時の出血に対して必要とされる施設へは加熟製剤の治験品を提供した。

回収等に係る社内体制

営業本部が実施責任部門として業務遂行に当たっている。まず、1987（S62）年4月9日に、各支店に対して準備体制の整備等を指示すると共に、当日をもって当該医薬品の出荷を停止した。その後、支店長会議を開催して当該業務遂行方法の徹底を図り、同年4月20日から回収等の措置を開始している。なお、5月の連休を控え、病医院における緊急出血患者に対応するため、各支店に休日緊急配送体制整備を指示し、各地域に緊急連絡者を指名した上で、代理店にも事前連絡を行っている。

回収対象本数、回収率等

回収対象本数、回収された本数、回収率・交換率については記録が現存しないために、いずれも不明である。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

図表 4-66 フィブリノゲンHTミドリの返品依頼措置

返品依頼を実施するに至った背景

フィブリノゲンHTミドリについて実施していた使用症例の追跡調査の結果、非A非B型肝炎の発症が報告された。このためミドリ十字は、1988（S63）年2月に当該医薬品の使用について各医療機関に「謹告：フィブリノゲンHTミドリ使用に際してのお願い」を配布し、肝炎発症の危険性を注意喚起すると同時に、事前に患者に肝炎発症リスクを説明するよう依頼している。しかしその後も非A非B型肝炎の発症が報告されたため、厚生省との協議の結果、緊急安全性情報の配布と共に、適正使用を促すことを目的として、医療機関に返品を依頼することとした。

返品依頼の対象医療機関

フィブリノゲンHTミドリの全納入施設である2,428施設を対象とした。

実施方法

1988（S63）年6月6日、緊急安全性情報と、謹告「フィブリノゲンHTミドリに関するお知らせとお願い」を対象全医療機関に配布した。併せて、医療機関の在庫を確認し、特に中小病院ならびに開業医（なかでも産婦人科病医院）の在庫品については、可能な限り返品を依頼した。返品不能の場合は、その理由の報告を求めている。

さらに万全を期すため、未返品の医療機関在庫及び代理店在庫品に対して肝炎発生に伴い改訂した添付文書を製品個装ケースに貼付した。

返品依頼に係る社内体制

営業本部が実施責任部門として業務遂行に当たった。1988（S63）年6月1日に各支店に対し趣旨および準備体制の整備等を説明・指示し、同年6月6日に返品依頼措置を開始した。同年7月7日には「フィブリノゲンHTの緊急安全性情報配布及び製品の在庫縮小状況についての報告書」を厚生省薬務局安全課長、監視指導課長、生物製剤課長宛に提出し、緊急安全性情報の配布や返品依頼措置の結果を報告した。

確認された医療機関在庫本数と返却された本数

確認された医療機関在庫本数は6,199本である。このうち2,557本が返品されており、返品率は41.2%であった。なお、返品に応じられないとする医療機関の主な理由は「緊急時に必要」「先天性低フィブリノゲン血症の患者がいる」「医局、薬審の結論待ち」「病院内での手続き上、直ちに返品に応じることができない」などであった。またこれら返品に応じなかった医療機関が、その後に返品に応じたかどうかは記録に残っておらず、不明である。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7-8

ウ) 医療機関への情報提供に関する考察

以上の事実整理の下、医療機関への情報提供に関する問題点について考察する。

添付文書による危険性情報の提供が弱かった点

(4) - 2) - i) でも考察したとおり、添付文書による肝炎発生状況およびその危険性の伝達是十分でなかったと考えられる。特にフィブリノゲンミドリ（非加熱製剤）を回収した直後のフィブリノゲン HT-ミドリ（加熱製剤）の添付文書内には、赤字で「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を考慮すること」と記載されているものの、製薬企業が集団肝炎感染の発生を把握していることを鑑みれば、その記載内容は肝炎感染の危険性を伝えるに際して具体性に乏しい表現であると言わざるを得ず、医療現場へ危険性を警告するには不十分なものであったとすることができる。

加熱製剤のパフレットによって安全性を過度に強調している点

フィブリノゲン HT-ミドリのパフレットについては、(4) - 1) ならびに (4) - 3) - ii) で考察したとおり、加熱製剤の安全性を過度に強調していると思われる表現が認められる。表紙に記載された「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しました。」という表現は、知見が確立していない中とは言え、非加熱製剤による肝炎発生が問題になっている中では控えるべき表現であり、問題だったと言える。

他機関での発症例に関する情報伝達できていない点

1987 (S62) 年 10 月～12 月の松本支店からの報告書によると、E 医院での発症例について他の医療機関に知らせよう求められていたにもかかわらず、それを行わないまま F 医院での肝炎発症が確認され、両医院の医師から叱責を受けていることが確認できる。

肝炎調査の過程で収集された発症例を、迅速に周辺医療機関で共有することができなかった点は問題であると言える。特に F 医院での投与は 1987 (S62) 年 10 月下旬のことであり、ミドリ十字から加熱製剤に関する初めての肝炎調査結果が報告される同年 11 月 5 日より前であったことを鑑みれば、医療機関間で迅速な情報共有によって投与を防げた（少なくとも十分に患者の便益と危険性を比較考量した上での投与につなげられた）可能性は高い。

緊急安全性情報の配布までに時間がかかっている点

加熱製剤に関する肝炎調査の結果、1987 (S62) 年 11 月 5 日にはミドリ十字が 11 例の肝炎発生例を把握していたことは事実である。しかし、その後も肝炎発生例が収集されていたにもかかわらず、1988 (S63) 年 2 月に出されたものは「謹告：フィブリノゲン HT-ミドリ使用に際してのお願い」であり、回収を促すものではなかった。その 4 ヶ月後に緊急安全性情報が出されていることを考慮すれば、2 月から 6 月までのリードタイムは不要であったと考えられる。

iii) 患者に対する情報提供

肝炎発生の危険性が認識されていた中で、患者に対してどのような情報提供がなされていたかについて、その事実を整理する。

① 通常時

1987 (S62) 年に限らず、企業から患者に対して、自社製品に関する情報提供を行っていたかどうかを判断する資料はないとされている。なお H21.1.9 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答 (3)』では、「現存する資料がなく、実態は不明ですが、当該製品は医療用医薬品ですので、従前より患者・家族へは医療関係者を通じての情報提供を旨としておりますので、直接企業から患者・家族への情報提供は行わなかったと考えます」と記載されている。

② 集団肝炎感染発生時

1988 (S62) 年 2 月に医療機関に配布された「謹告：フィブリノゲン HT-ミドリ使用に際してのお願い」に併せて、使用する患者（もしくは家族）に対して肝炎罹患リスクを説明の上、投与の了解を取っていただくための用紙を配布した、という記録が残っている¹²⁸。また、同謹告文の中には、「ご使用の可能性のある患者には事前にフィブリノゲン HT-ミドリ投与による肝炎発症のリスクを説明していただくようお願い致します。」と記載されている。以下にその用紙のコピーを添付する。

図表 4-67 フィブリノゲン HT-ミドリの使用に関する患者説明用の用紙

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答 (3)』

(5) 検証 4 のまとめ

※検証 4 全体を総括する。

¹²⁸ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12

2009年2月27日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

検証5:当該医薬品による肝炎感染の危険性及び

肝炎の重篤性に関する知見の進展と医療現場への伝達状況

アウトプット・イメージ

目次

(1) はじめに.....	3
(2) 肝炎の病態および肝炎感染リスクに関する知見の進展.....	4
1) 血清肝炎、非A非B型肝炎、C型肝炎の予後に関する知見.....	4
i) 昭和39年以前(～1964)の知見.....	4
ii) 昭和40年代(1965～1974)の知見.....	8
iii) 昭和50年代(1975～1984)の知見.....	11
iv) 昭和60年以降(1985～)の知見.....	16
v) 内科学の教科書における記載.....	20
2) 血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見.....	22
i) 血液製剤の原料のおよび製造法の危険性について.....	22
ii) 当該血液製剤の不活化処理の違いによる肝炎感染の危険性について.....	28
iii) 当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告.....	35
(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理.....	42
1) 行政の認識および対応について.....	42
i) 厚生労働科学研究費による研究について.....	42
ii) 当該血液製剤による肝炎感染情報の把握と対応.....	45
2) 企業の認識および対応について.....	49
i) ウイルス不活化処理に関するミドリ十字社の認識および対応.....	49
ii) 1985(S60)年までの市販後の副作用情報の収集と対応.....	56
iii) 1986(S61)年以降の市販後の副作用情報の収集と対応.....	58
3) 医療現場・学会の認識および対応について.....	66
i) 今日の治療指針および産科学系教科書の記載.....	66
ii) 医療現場の認識および対応.....	86
iii) 学会の認識および対応.....	87
iv) 医療現場の責任.....	91
(4) 各主体の対応の問題点の整理.....	92
1) 行政の対応の問題点.....	92
2) 企業の対応の問題点.....	92
3) 医療現場の対応の問題点.....	92
(5) まとめ(現時点での).....	93

(1) はじめに

検証5では主に最新知見の進展とその知見の伝達および認識について検証を行う。

本検証ではまず、血清肝炎、非A非B型肝炎およびC型肝炎の予後に関する知見や当該血液製剤の危険性が専門分野においてどのように進展したのかについて整理・検証を行う。

次に、それらの最新知見に対する医療現場、行政、企業の対応および認識について整理・検証する。検証する観点、問題意識をいかに列挙する。

■ 行政について

- ・ 厚生科学研究費補助金による研究成果の医療現場等への伝達が不十分だったのではないかな。
- ・ 企業からの副作用情報入手後の対応に問題があったのではないかな。

■ 企業について

- ・ 当該血液製剤の危険性に対する認識が不十分であったのではないかな。
- ・ 当該血液製剤による副作用情報の収集および伝達に不十分な点があったのではないかな。

■ 医療現場について

- ・ 肝臓専門分野における肝炎の予後の重篤性に関する知見が、他の専門分野に伝達されていなかったのではないかな。
- ・ 最新知見の治療方法への反映が不十分だったのではないかな。

上記の観点で、フィブリノゲン製剤をはじめとする当該血液製剤の使用の妥当性に関して検証し、薬害再発防止のために、各主体はどのように最新知見を伝達および認識していくべきかという観点で提言を行う。

(2) 肝炎の病態および肝炎感染リスクに関する知見の進展

1) 血清肝炎、非A非B型肝炎、C型肝炎の予後に関する知見

本検証では、血清肝炎、非A非B型肝炎、C型肝炎の重篤性に関して、各時点でのどのような文献報告がなされていたかを概観し、それらの報告により、各時点で医療現場が肝炎の重篤性に関してどのような認識を持ち得たかを検証する。

i) 昭和39年以前(～1964)の知見

図表 5-1 昭和39年以前(～1964)の肝炎研究に関する概要と背景

年	主な出来事	肝炎研究の進展	肝炎の予後の認識
1962 (S37)	㈱日本ブラッドバンクがフィブリノゲン製剤の製造承認を申請		血清肝炎は慢性化することが多く、肝硬変に移行する場合もあり、従来考えていたよりも予後が不良であるとする文献が多い。ただし、慢性肝炎の診断基準や分類は定められておらず、肝炎ウイルスも同定されていなかったことから、慢性肝炎の予後について十分に解明されてはいなかったと考えられる。
1963 (S38)	厚生省、血清肝炎調査研究班設置		
1964 (S39)	3月：ライシャワー駐日米大使襲撃事件 大使は輸血で肝炎に感染 6月：㈱日本ブラッドバンクの『フィブリノゲンBBank』製造承認取得	オーストラリア抗原(後にHBs抗原と判明)の発見	

昭和39年以前(～1964)の知見について

昭和39年以前(～1964)の学術論文等においては、以下に示す通り、1960(S35)年の市田の報告(文献5-2-6)に「血清肝炎の予後は想像より悪く、しかも無黄疸性血清肝炎より肝硬変へ移行するものを併せて考えれば、血清肝炎の予後については十分な注意の喚起を要するものと思われる」との旨が述べられており、また1959(S34)年の小坂(文献5-2-5)、1962(S37)年の上野らの報告(文献5-2-9)に見られるとおり、血清肝炎の予後について従来考えられていたよりも不良であるとする文献が多い。また、1964(S39)年の織田の報告(文献5-2-13)には慢性肝炎の診断基準や分類が当時はまだ定められておらず、何をもちいて慢性肝炎とするかの判断は各研究者によって異なっていること、報告される肝炎の慢性化率の幅は大きいことなどが述べられており、当時はA型肝炎ウイルスおよびB型肝炎ウイルスさえも同定されていなかったため、非A非B型肝炎という概念が存在せず、血清肝炎に対する十分な検査方法も存在しなかった

これらのことから考えると、この当時において輸血後肝炎の慢性化率が高く、一部には肝硬変に進展するものが存在することは認識されていたものの、十分に慢性肝炎の予後が把握できたかについては疑問が残る。しかしながら、厚生労働省の照会に対する2002(H14)年6月24日付の社団法人日本肝臓学会からの回答書中に「輸血後肝炎の頻度が高く、また慢性肝炎への移行率も高く、ときには肝硬変に進展する可能性もあることから学会で注目され、その結果として厚生省による“血清肝炎予防に関する研究班”が1963(S38)年に発足した。」「1964(S39)年3月にアメリカ大使ライシャワー氏が暴漢に足を刺されるという事件が起こり、このとき行われた輸血によって輸血後肝炎となり、世間に大きな衝撃を与えた。これを受けて政府は売血制度から献血制度へ切り換えるために『献血の推進について』を閣議決定した。」との記述があり、さらに「当時の内科系の総合雑誌として最も権威があった雑誌『内科』で“ビールス性肝炎と輸血”(14巻1号、1964)という特集が組まれている。」と

の記述から鑑みるに、当時においても、既に学会では血清肝炎の予後に注目し始めており、研究者達は、血清肝炎の予後の重篤性に対する危機意識を持っていたことが推察できる。

図表 5-2 昭和 39 年以前（～1964）の肝炎の予後に関する主な報告

文献 番号	年	出所	内容	文献の 種類	文献の 性質	予後の 重篤性
5-2-1	1947 (S22)	Scheinberg IH et al., Homologous Serum Jaundice. <i>JAMA</i> 1947; 134(10): 841-848	Peteer Bent Brigham 病院での一年間に及ぶ調査により、少なくとも 200 例の輸血もしくは輸血漿に 1 例は血清肝炎に感染すること、血清肝炎の原因のほとんどが輸血もしくは輸血漿であるとする 86 例に 1 例が血清肝炎に感染すること、および血清肝炎に感染した 15 例のうち 4 例が死亡し、その死亡率が 36%であったことなどを記載。	他	原	●
5-2-2	1953 (S28)	今永一、田中義守「輸血後の黄疸について」 <i>治療</i> 1953; 35(10): 1021-1026	輸血後に現れる黄疸について、輸血の停止と適宜の肝底濾過により急速に消滅し、後に特記すべき程度の肝障害を残さないようであると記載	他	レ	○
5-2-3	1953 (S28)	Murphy WP, Workman WG, Serum Hepatitis from Pooled Irradiated Dried Plasma. <i>JAMA</i> 1953; 152(15): 1421-1423	調査の 150 日以上前に紫外線照射された乾燥人血漿を投与された 468 例のうち、血清肝炎の感染調査が行えた 180 例について、23 例 (12.8%) に血清肝炎感染の症状が見られ、そのうち 7 例 (30.4%) は肝炎が直接的な理由で死亡したこと、12.8% という感染率は輸血のみの場合の血清肝炎感染率 0.5% に比べて高いことなどを記載。	他	原	●
5-2-4	1954 (S29)	楠井賢造「血清肝炎について」 <i>日本臨牀</i> 1954; 12(10): 44-50	血清肝炎とみなすべき 18 症例について、血清肝炎の死亡例については 2 例を除き 16 例は全治したが、従来の報告によると、急性黄色肝萎縮症を起こして死亡した例があり、その死亡率は Probert: 42.8%、Cockburn ら: 42.8%、Scheinberg ら: 36.3%、Murphy: 30.4%、Spurling: 22.2%、英国保健省: 22.2%、Grossman: 12.5% だったと記載	他	レ	●
5-2-5	1959 (S34)	小坂淳夫「流行性肝炎、血清肝炎の臨床」 <i>日本医学総会『日本の医学 1959 年 第 V 巻』第 15 回日本医学総会</i> 1959, p.59-70	血清肝炎罹患後 6 か月から 1 年後に、33 例について肝生検を実施した結果、慢性肝炎と確信したものは 4 例 (12.2%)。肝硬変は 3 例 (9.1%) であり、著しく予後が悪いと報告	他	レ	●
5-2-6	1960 (S35)	市田文弘、鈴木司郎「本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況」 <i>医学のあゆみ</i> 1960; 34(5): 245-250	血清肝炎の予後は想像より悪く、しかも無黄疸性血清肝炎より肝硬変へ移行するものを併せて考えれば、血清肝炎の予後については十分な注意の喚起を要するものと思われる旨記載	他	レ	●
5-2-7	1962 (S37)	北村治「ほか」輸血後肝炎に関する研究-とくに輸血前からの GPT、GOT による follow-up について。『 <i>肝臓</i> 1962; 4(1): 23-28	輸血量と肝炎発生率に相関がみられることから、ウイルスキャリアの存在を推定し、供血者集団が麻薬、覚せい剤常習者を多く含むことから、集団内でのキャリア化の発生を推察	学	原	△

文献 番号	年	出所	内容	文献の 種類	文献の 性質	予後の 重篤性
5-2-8	1962 (S37)	Allen JG, Carif PA, Sayman WA, Serum Hepatitis from Transfusions of Blood. <i>JAMA</i> 1962; 180(13): 1079-1085	輸血のみもしくは輸血および輸血漿を行われた患者のうち、180 日以上生存した 2,547 例について、血清肝炎発症率は 3% (77 例)、血清肝炎による死亡率は 0.9% (13 例) であったこと、39 歳以下の患者では血清肝炎による死亡例がみられなかったこと、および輸血量以外の要因は肝炎感染率に影響していないようであることを記載。	他	原	△
5-2-9	1963 (S38)	上野幸久「ほか」血清肝炎-とくに発生率、転帰と予防対策について。 <i>肝臓</i> 1963; 4(4): 17-23	血清肝炎の調査を行い、外科手術の 63.9% に認め、無黄疸性肝炎の頻度が高く、これらは慢性化する可能性も高く、肝硬変へ進展したと推定された例が肝硬変例 40 例中 8 例であったことを報告し、血清肝炎が案外できないものであることを警告	学	原	●
5-2-10	1963 (S38)	上野幸久「ほか」血清肝炎の脅威とその対策 <i>日本医事新報社『日本医事新報』日本医事新報社</i> 1963; p.10-14	血清肝炎は、慢性化しやすく、ときには肝硬変症へと進んでしまうとの問題があること、通常急性肝炎は発病後 2 か月前後で大多数のものが治ってしまうと一般には考えられているが、近年肝機能検査法が進歩し、肝生検が広く行われるようになってから、肝炎は必ずしも治り易くないことが認められてきていることなどを記載	他	レ	●
5-2-11	1963 (S38)	北本治、高山久郎「輸血後肝炎の臨床」 <i>内科</i> 1963; 11(4): 647-656	輸血後肝炎の経過は個々についてかなりの長短の差があり、一般的には 1 か月から 4 か月で完全に治癒に至るものが多いが、流行性肝炎に比較して血清肝炎の経過は長くかつ重いものが多いといわれている旨を記載	他	レ	●
5-2-12	1964 (S39)	上野幸久「ほか」無黄疸性肝炎」 <i>内科</i> 1964; 14(1): 52-58	血清肝炎が決して経過のよい疾患でなく、なかなか完全には治癒しない場合が少なくないこと、潜在性進行の例が決してまれではないと報告	他	レ	●
5-2-13	1964 (S39)	織田敏次、鈴木宏「血清肝炎の予後」 <i>内科</i> 1964; 14(1): 59-64	肝炎の慢性化の定義について、『発病後どのくらいの期間を経過して正常化しないものを慢性化したとするか』については、国際肝臓研究会日本支部総会の慢性肝炎の定義に関する公開討論でも取り上げられたが、3 か月、4 か月あるいは 6 か月と区々であり結論は得られていない』とし、著者は 1 年以上経過してなお肝機能検査に以上を求めたものを対象として検討を行った。その結果、T 療養所及び T 中央病院では、発黄例で 18 例中 6 例 (33%)、無黄疸例で 38 例中 11 例 (29%) が慢性化し、吉利内科教室では、入院例で 25 例中 16 例 (64%)、外来例で 25 例中 11 例 (44%) であり、『血清肝炎の予後が流行性肝炎に比して悪いことは明らかである。特に無黄疸肝炎でも慢性化例がかなりみられることは注意を要する。』と報告 また、血清肝炎の慢性化症例では、その進展に伴って続発性肝硬変に移行する例が認められること、現在までに報告されている血清肝炎による肝硬変症の発生頻度が 0.7～9.9% と非常に相違があることを報告	他	レ	△
5-2-14	1964 (S39)	厚生省薬務局 監修「愛の血液助け合い運動」 <i>薬務広報 薬務広報社</i> 1964; (562); p.14-18	血清肝炎が、ときには慢性化し、肝硬変に移行して死亡する例があるといわれること、および確実な予防法、治療法がなく、その対策の確立が強く叫ばれていることを報告	他	他	●

注) 文献の種類: 学=学会誌、厚=厚生科研究費研究、他=その他

文献の性質: レ=レビュー、症=症例報告、原=原著、他=その他

予後の重篤性：○=予後良好と記載、●=予後不良と記載、△=どちらともいえない
(以降の年表においても、上記のとおりである。)

ii) 昭和 40 年代 (1965 ~ 1974) の知見

図表 5-3 昭和 40 年代 (1965 ~ 1974) の肝炎研究に関する概要と背景

年	主な出来事	肝炎研究の進展	肝炎の予後の認識
1967 (S42)		第 1 回大山シンポジウムにおいて、慢性肝炎の分類と診断基準が定められる	慢性肝炎の予後に関しては、一見治癒したように見えても再燃することがあるということが新たな知見としてみられる。一方で、長期予後については、ほとんどが治癒へ向かうという報告もある。慢性肝炎の経過観察期間が短いこともあり、長期予後については十分に解明されていなかったことが推察される。
1970 (S45)		B 型肝炎ウイルスの発見	
1972 (S47)	4 月：日本製薬㈱の非加熱濃縮第 IX 因子複合体製剤『PPSB-ニチヤク』製造承認および㈱ミドリ十字の非加熱濃縮第 IX 因子製剤『コーナイン』輸入承認 6 月：厚生省、難治性の肝炎調査研究班設置 7 月：コーナイン (ミドリ十字) 輸入販売開始	A 型肝炎ウイルスの発見	
1974 (S49)		Alfred Prince が A 型肝炎ウイルスも B 型肝炎ウイルスも関与しないと考えられる肝炎の存在を示唆	

昭和 40 (1965) 年代の知見について

昭和 40 年代(1965~1974)には、A 型肝炎ウイルスおよび B 型肝炎ウイルスの同定がなされ、1974(S49)年には、Prince らにより、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの存在が示唆されるとともに、この未知の肝炎ウイルスが原因の輸血後肝炎が少なからず存在することが示唆された (文献 5-4-7)。そのような状況の中で、慢性肝炎の予後については様々な報告がされており、慢性肝炎の予後が従来考えられていたよりは、比較的良好であるという報告 (文献 5-4-3) もなされている。また、1974 (S49) 年の上野らの報告 (文献 5-4-8) では、慢性肝炎は難治性の疾患ではあるが、肝疾患そのものにより死亡する例は少なく、社会復帰が可能なケースが多いことが記載されている。一方、1967 (S42) 年の上野の報告 (文献 5-4-3) のように、慢性肝炎を活動型と非活動型に分け予後と比較している文献なども見られるが、活動型の肝炎の予後が必ずしも重篤であるとされているわけではなく、同報告で上野は活動型に関しても「肝硬変に移行するものはごく一部である」としている。慢性肝炎の予後について、従来考えられていたよりは予後が良好であるとする文献が見られる理由として、慢性肝炎の経過観察期間が短かったことが原因の一つと考えられる。

昭和 40 年代(1965~1974)には、一見肝炎が治癒したかに見えた症例が再発することがあるとする 1969(S44)年の志方 (文献 5-4-5)、1972(S47)年の奥村 (文献 5-4-6) の報告がみられ、これらの報告はこの年代になって新たにみられる報告である。

図表 5-4 昭和 40 年代 (1965 ~ 1974) の肝炎の予後に関する主な報告

文献 番号	年	出所	内容	文献の 種類	文献の 性質	予後の 重篤性
5-4-1	1965 (S40)	Senior JR, Post-Transfusion Hpatitis. <i>Gastroenterology</i> 49(3): 315-320	世界中で、年に 30,000 例の輸血後肝炎感染者が発生していると推定されていること、入院している輸血後肝炎感染者の 10-12% が死に至ること、最終的に治癒するとしても多くの患者に重篤な症状が見られることなどを記載。	他	原	●
5-4-2	1966 (S41)	平山千里「経過と転帰」 九州大学血清肝炎研究 班『血清肝炎の実体と対策』金原出版株式会社 1966. p.64-77	本邦における輸血後肝炎の死亡率は 2% から 5% で比較の変動が少なく、累計してみると、468 例中 15 例 (3.2%) で、予想されるほど高率ではなかった旨を報告	他	レ	○
5-4-3	1967 (S42)	上野幸久、芳賀隆「慢性 肝炎の予後」臨床と研 究 1967; 44(9): 36-42	著者らが数年前から取った統計によれば、血清肝炎の 30.2% が慢性肝炎に進展すること、活動性慢性肝炎について観察を行ったところ、一方的に進行して肝硬変に進展するものは極一部であり、多くは、形態学的には肝硬変に近い変化が続き、明らかな肝機能異常が長く続いているにもかかわらず、容易には肝硬変には進展しないこと、肝臓を専門とする諸家の多くの見解は慢性肝炎は極めて治り難い病気であるということになっているが、著者らの成績によれば慢性肝炎からの肝硬変進展率は 7.8% であり、多くは一進一退しながら同じような状態を続けるか、漸次炎症が治まってきて、むしろ非活動性慢性肝炎か肝線維症といった状態になっていくこと、そのため医師の適切な指導と治療、および患者の協力があれば社会復帰が可能であることを述べる。	他	レ	○
5-4-4	1968 (S43)	上野幸久、芳賀隆「ウイル ス性肝炎の予後とアフ ターケア」モダンメ ディア 1968: 14(2): 624-632	従来ウイルス性肝炎は良性的の疾患とみなされ、そのほとんどが 2 か月から 3 か月以内に全治すると考えられていたが、近年、肝機能検査の進歩と肝生検の普及によって、ウイルス性肝炎の中には経過が慢性化し、慢性化し、さらには肝硬変へと進むものがかなりの率に上ることが明らかにされてきたこと、治癒率については流行性肝炎が 85%、血清肝炎が 80% をやや下回ること、致命率は流行性肝炎が 2.7%、血清肝炎が 4.1% であること、および慢性肝炎は肝硬変の前段階であるが、慢性肝炎のすべてが肝硬変になるのではなく、大多数は多少の弛張性を示しつつ、漸次病状が好転し門脈域の線維化という軽微な病変を残すことはあっても、ほとんど治癒という状態まで達することなどを記載	他	レ	△
5-4-5	1969 (S44)	志方俊夫「血清肝炎の 病理学的研究 特にそ の遷延化と肝線維症に ついて」昭和 43 年度 厚生省医療研究助成補 助金『血清肝炎の予防 ならびに遷延化防止に 関する研究』1969. p.54	血清肝炎が遷延化すれば、伝染性肝炎と同様に慢性肝炎を経て肝硬変症あるいは肝線維症を起こすことは明らかであること、このような遷延化し肝硬変症まで進展していく症例に関しては、最近の進歩した肝機能検査及び肝生検により臨床的にまた肝機能検査によっても全く血清肝炎が治癒したと思われた症例が、数年あるいは十数年たって血清肝炎の後遺症ともいべき状態に陥ることであることが記載されている。	厚	レ	△

文献 番号	年	出所	内容	文献の 種類	文献の 性質	予後の 重篤性
5-4-6	1972 (S47)	奥村英正「慢性肝炎」 内科 1972; 29(6): 1043-1047	慢性肝炎は、必ず肝硬変へ移行するものではなく、長期間慢性肝炎のまま経過すること、慢性肝炎は、完全治癒しにくく、一見治癒したように見えても再燃しやすいこと、慢性肝炎という疾患では、死亡しないことなどが挙げられている。	他	レ	△
5-4-7	1974 (S49)	Prince AM et al. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus. <i>The Lancet</i> 1974; 2(7875): 241-246	ニューヨーク大学病院で心臓手術を行った 299 例のうち、24 週間の追跡調査を行った 204 例について報告した論文である。この報告では、204 例中 51 例に輸血後肝炎症状が見られ、そのうち 36 例は B 型肝炎ウイルス感染に伴う抗原抗体反応が見られず、また潜伏期間および臨床、疫学上の特徴が A 型肝炎とも一致しなかったことから、A 型肝炎ウイルスでも B 型肝炎ウイルスでもない未知のウイルスの存在を指摘し、C 型肝炎ウイルスと呼称した。	他	原	—
5-4-8	1974 (S49)	上野幸久ほか「慢性 肝炎の経過ならびに長 期予後に関する臨床的 研究」厚生科学研究費 厚生省特定疾患難治性 の肝炎調査研究班『昭 和 48 年度研究報告』 1974: p.167-170	慢性肝炎患者のうち、5 年以上経過を観察し得た 94 例について、前例の約 80% は社会復帰を果たしており、また肝疾患そのものにより死亡したものは 6.4% であり、長期的に見た場合慢性肝炎は比較的良性的の疾患に属し従来一般に考えられていたよりは良好であること、しかしながら完全な社会復帰には一般に数年以上の長期を要し、10 年以上にわたり明らかな肝機能異常が持続する場合が少なくなく、慢性肝炎が難治性の疾患であることには変わりないことを記載。	厚	原	○

iii) 昭和 50 年代 (1975~1984) の知見

図表 5-5 昭和 50 年代 (1975~1984) の肝炎研究に関する概要と背景

年	主な出来事	肝炎研究の進展	肝炎の予後の認識
1976 (S51)	厚生省、慢性肝炎研究班内に非 A 非 B 型肝炎分科会設置 4 月：ミドリ十字社は、生物学的製剤基準名の変更に伴い、販売名を『フィブリノゲン-ミドリ』(非加熱製剤)に変更(→再評価対象から除外される原因となる) 5 月：ミドリ十字の非加熱濃縮第 IX 因子製剤『クリスマシン』(米国売血使用)製造承認申請 12 月：『クリスマシン』製造承認	A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルスの発見により、非 A 非 B 型肝炎の除外診断が可能となる。	非 A 非 B 型肝炎が高率に慢性化することは認識されていたが、慢性肝炎の予後については、さらに長期の観察が必要と考えられていた。
1977 (S52)	9 月：『クリスマシン』製造販売開始 12 月：米国 FDA がフィブリノゲン製剤の承認を取り消す		

昭和 50 (1975) 年代の知見について

A 型肝炎ウイルス B 型肝炎ウイルスの発見により、非 A 非 B 型肝炎の除外診断が可能となり、非 A 非 B 型肝炎の研究が進められた。

この年代の知見の特徴として、昭和 20 (1945) 年代後半の輸血後肝炎の増加から 20 年以上が経過しているため、本格的なレトロスペクティブ研究が行われるようになったと同時に、プロスペクティブ研究もみられるようになったことが挙げられる。特に 1977(S52) 年の Knodell らによる研究 (文献 5-6-4) は、プロスペクティブ研究により急性非 A 非 B 型肝炎が肝硬変に至る症例を報告した初めての研究である。

また、非 A 非 B 型肝炎から慢性肝炎、肝硬変、肝臓がん等への進展に関する論文等が多く報告されている。1982 (S57) 年の清澤らの報告 (文献 5-6-20) や 1983 (S58) 年の古田の報告 (文献 5-6-22) にみられるように、非 A 非 B 型肝炎は病状の進展は遅いものの、肝硬変へと移行することが明らかにされている。

1978 (S53) 年の鈴木らの文献 (文献 5-6-11) を嚆矢とし、昭和 50 年代後半 (1980~1984) になると、1982 (S57) 年の清澤ら (文献 5-6-20)、1982 (S57) 年の古田ら (文献 5-6-21)、1984 (S59) 年の松浦ら (文献 5-6-23) の報告など、非 A 非 B が高率に慢性化するとする文献が多くなり、この点については見解の一致が見られる。また、このころから、上記の古田らや松浦らの報告にみられるように、非 A 非 B 型肝炎の病像を理解するためには、さらに長期の観察が必要であるとする論文が多く見受けられる。先述の社団法人日本肝臓学会からの回答書中にも、昭和 58 (1983) 年ごろの状況について、「非 A 非 B 型肝炎は輸血後肝炎など急性期から prospective にみた場合には予後が良好であるが、肝硬変・肝細胞癌になった例から retrospective にみると予後が不良であるという落差が問題となり、議

論されていた。」とあるように、この当時においては、慢性肝炎の予後の重篤性を解明するには、さらに長期の経過観察が必要であると考えられていた。

図表 5-6 昭和 50 年代 (1975~1984) の肝炎の予後に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-6-1	1976 (S51)	Ronald L. Koretz, et al. Post-transfusion Chronic Liver Disease. <i>Gastroenterology</i> 1976; 71(5): 797-803	輸血後肝炎患者 47 例を輸血時から追跡調査したところ、29 例は、その GPT が 20 週以上遷延化し、慢性肝炎となったこと、29 例のうち、肝生検を行った 15 例については、9 例が慢性活動性肝炎、2 例が慢性持続性肝炎、4 例は未治療状態だったこと、慢性活動性肝炎の 9 例中 5 例は、何らの徴候も見られなかったこと、死亡した症例又は肝硬変に進展した症例はなかったことを記載	学	原	○
5-6-2	1976 (S51)	小路敏彦「肝炎と肝硬変」 <i>臨床と研究</i> 1976; 53(12): 16-21	肝硬変 144 例中追跡患者 105 例の予後について、5 年以上生存した例は 41 例で、10 年以上は 18 例であり、肝硬変にも予後良好例があることを述べているほか、慢性肝炎についても、ほぼ 90% の症例は、治療に近い静止状態に入るか、臨床的に治癒し、10% 内外の症例が肝硬変へと進展するとし、慢性肝炎は必ずしも予後が悪い疾患ではない旨を記載。	他	原	○
5-6-3	1976 (S51)	鈴木宏、三田村圭二「急性ウイルス肝炎」 <i>臨床科学</i> 1976; 12(8): 913-922	A 型肝炎及び B 型肝炎の診断が可能となつてから、臨床経過及び組織像がこれらの急性肝炎と類似した非 A 非 B 型肝炎の存在が明らかとされ、輸血後肝炎の 90% 近くがこの肝炎であつて、この例に慢性化例が多いことが注目され、今後、大きな社会問題に発展することとも予想されること記載。	他	レ	●
5-6-4	1977 (S52)	Robert G. Knodell, et al. Development of Chronic Liver Disease After Acute Non-A, Non-B Post-transfusion hepatitis. <i>Gastroenterology</i> 1977; 72(5): 902-909	44 例の急性非 A 非 B 型輸血後肝炎を示す患者をプロスペクティブにその予後を研究した論文。44 例のうち 10 例で、最初に肝酵素の上昇が記録された後 12 か月から 36 か月目にかけて、慢性肝炎に一致した肝酵素の異常が続き、この 10 例における組織学的変化は、1 例には肝硬変症があつたが、1 例には慢性持続性肝炎があり、他の 8 例には慢性活動性肝炎があつたこと、この研究は急性非 A 非 B 型肝炎が慢性肝炎患者及び肝硬変へと進行し得るとの証拠を示していることを記載	学	原	●
5-6-5	1977 (S52)	市田文弘「慢性肝炎の予後」 <i>からだの科学</i> 1977; (75): 83-87	慢性肝炎の肝硬変進展について、慢性肝炎から肝硬変に進展するにはかなり長い期間がかかることが多く、早い場合でも 3 か月から半年、長いときには 10 年以上もかかることもあり、肝硬変は肝臓を併発しやすいこともよく知られるようになったとしながらも、活動性慢性肝炎から肝硬変に進展するのはその 8% から 25% 程度であり、多くの症例は治癒又は寛解に向かっているようであると、慢性肝炎、特に活動性のものは、前硬変であるとはいえず、慢性肝炎の概念のもので集められた症例を長い期間追跡調査すると、その一部のみが肝硬変に進展するに過ぎないことがようやく明らかになってきたことを記載。	他	レ	△

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-6-6	1977 (S52)	織田敏次 「はじめに：難治性の肝炎・肝内胆汁うっ滞調査研究班『厚生省特定疾患 難治性の肝炎・肝内胆汁うっ滞調査研究班 昭和51年度研究報告』1977.	A型肝炎の実態の一部が解明されたことに伴い、非A非B型肝炎が日本におけるウイルス肝炎の半数以上を占めること、非A非B型肝炎には慢性化例が少なからず認められ、難治性の肝炎に占める比率が高いことが明らかになったことなどを記載	厚	原	●
5-6-7	1977 (S52)	鈴木宏, 三田村圭二, 平沢堯 「非A・非B型肝炎の臨床的研究」 難治性の肝炎・肝内胆汁うっ滞調査研究班『厚生省特定疾患 難治性の肝炎・肝内胆汁うっ滞調査研究報告』1977. p.68-70	輸血後肝炎が発生するということは、非A非B型肝炎ウイルスキャリアが存在することを示すものであり、さらにその約3分の1が慢性化するということは、慢性肝炎・肝硬変の成因の上でも大きな意義を有しているといえると述べる。	厚	原	●
5-6-8	1978 (S53)	大林明, 原田英治 「輸血後肝炎と非A・非B型肝炎」 診断と治療 1978; 66(6): 23-27	結びにて、輸血後肝炎からB型はほとんど淘汰され、現在では90%以上が非A非B型肝炎で占められており、この型の急性肝炎が遷延、慢性化しやすいという点では、むしろB型肝炎よりも厄介な存在といえると記載。	他	原	●
5-6-9	1978 (S53)	長山正四郎 「非B型肝炎輸血後肝炎の臨床的検討—潜伏期間と予後との関連について—」 肝臓 1978; 19(8): 9-14	非B型肝炎39例について、肝生検によって検索した成績では、持続性肝炎17例(43.6%)、慢性肝炎4例(10.3%)、すなわち39例中21例(53.9%)が遷延化及び慢性化し、B型肝炎輸血後肝炎の遷延化及び慢性化率33.3%(9例中3例)に比べて高値を示す傾向を認めたことを記載。	学	原	●
5-6-10	1978 (S53)	小幡裕, 林直諒, 本池洋二 「肝硬変・肝がんウイルス肝炎」 総合臨牀 1978; 27(6): 1069-1073	肝硬変および肝がんの成因についての項目にて、慢性肝炎から肝硬変への進展例はそれ程多いものではなく、約10%前後とみなされていることを記載。	他	レ	○
5-6-11	1978 (S53)	鈴木宏 「ウイルス性肝炎の発症(ウイルス性肝炎のA,B,C型<特集>)」 臨床科学 1978; 11(12): 1411-1418	著者がみた症例においては、輸血後非A非B型肝炎の約25%が慢性化したこと、肝炎の慢性化、肝硬変への進展及び肝細胞癌の発生には、肝炎ウイルスの持続感染が大きな役割を果たしていることを記載	他	レ	●
5-6-12	1978 (S53)	矢野右人 「非A・非B型急性ウイルス肝炎」 Medical Corner 1978; (46): 71-77	長期予後はB型肝炎ほど進行性がなく、慢性肝炎非活動型に落ち着くものが多いと推定されるが、10年後、20年後の予後がどうなるかについては、今後の臨床家に課せられた命題であるとの旨を記載。	他	レ	△
5-6-13	1979 (S54)	Rakela J, Redeker AG. Chronic Liver Disease After Acute Non-A, Non-B viral Hepatitis. Gastroenterology 1979; 77(6):1200-1202	非A非B型肝炎45例をプロスペクティブに追跡調査したところ、18例が急性肝炎症状の後少なくとも1年の間には肝機能数値の異常を呈し、18例中4例が肝生検により慢性活動性肝炎と診断されたこと、この4例中1例は、肝不全で死亡したが、検死において、肝硬変に進展した慢性活動性肝炎であったことが判明したことを記載。	学	原	●

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-6-14	1979 (S54)	矢野右人, 古賀満明, 古河隆二 「輸血後肝炎」 臨牀と研究 1979; 56 (3): 56-62	輸血後非A非B型肝炎の予後について、肝機能の点では、6か月以上にわたり肝機能異常が持続したのは71.4%であり、肝機能異常の遷延率はB型肝炎に比較して明らかに高いこと、肝組織所見の点では、慢性肝炎活動型を経過する症例でも長期間の観察を行うと、大多数のものは慢性持続性肝炎又は慢性肝炎非活動型に移行し、B型慢性肝炎のように活動性が経過とともに強くなり肝硬変へ移行する症例はみられないことを記載し、さらに、これらのことにより、輸血後非A非B型肝炎の長期予後は一般に良好と思われるが、肝硬変患者のレトロスペクティブ研究では、輸血歴を有する症例も多く、さらに10年以上にわたる長期観察での結論が要求されると述べる。	他	レ	△
5-6-15	1980 (S55)	大林明, 原田英治 「輸血後肝炎」 外科診療 1980; 22(8): 959-963	B型肝炎及び非A非B型肝炎輸血後肝炎の予後について、B型肝炎の予後は良好であり、劇症肝炎にならない限り、完全に治癒するのに対し、非A非B型では、急性期の症状が軽く、検査でも軽症の例が多いにもかかわらず、約30%以上が、6か月を過ぎても、血清トランスアミナーゼ値の正常化をみないこと等が、諸家により報告されていること、著者の例でも、B型肝炎輸血後肝炎は、6か月以内に全例に肝機能の正常化がみられるのに対して、非A非B型肝炎では、遷延・慢性化が多いことを記載。	他	レ	●
5-6-16	1980 (S55)	織田敏次 「ウイルス肝炎の研究-最近の動向」 内科 1980; 46(2): 184-190	慢性肝炎の約半数ないしは、それ以上が非A非B型肝炎と考えざるを得なくなること、肝硬変、肝癌は肝炎の終末像であるが、それは予言の域を出ず、実証するには長期にわたる経過の観察しかないことを記載。	他	レ	△
5-6-17	1980 (S55)	矢野右人, 古賀満明 輸血後肝炎 内科 1980; 46(2): 236-241	著者が検討した輸血後非A非B型肝炎56例の69.2%が慢性化し、血清トランスアミナーゼの異常が遷延することが同肝炎の特徴であること、肝組織像については、肝硬変に進展した例は、12例中1例もなく、B型慢性肝炎に比べて肝硬変への進展性は強くないことも特徴であることを記載。	他	レ	○
5-6-18	1982 (S57)	G. Realdi, et al. Long-term follow-up of acute and chronic non-A, non-B post-transfusion hepatitis: evidence of progression to liver cirrhosis. Gut 1982; 23(4): 270-275	開胸手術後に非A非B型肝炎輸血後肝炎を発症した21の症例を、その後5年以上追跡調査したところ、13症例が慢性肝炎に進展したこと、13例中1例は慢性持続性肝炎、2例は慢性小葉肝炎、10例は慢性活動性肝炎であり、10例のうち5例は肝硬変を合併したこと、この結果から、急性輸血後非A非B型肝炎を発症した後に回復しない患者のうち相当数が肝硬変に進展し得ることを示していることを記載。	学	原	●
5-6-19	1982 (S57)	倉井清彦, ほか 「HBs抗原陰性肝細胞癌に関する臨床的研究」 肝臓 1982; 23(1): 50-56	輸血を受けた時点から肝細胞癌発症までの年数は慢性肝炎、肝硬変に比べてその経過は長く、現時点で輸血後肝炎における肝細胞癌の発生率を評価することは難しいことが記載されている。	学	原	△

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重要性
5-6-20	1982 (S57)	清沢研道「ほか」「非 A 非 B 型慢性肝炎における輸血歴の意義について」『日本消化器病学会雑誌』1982; 79(1): 46-54	プロスペクティブ研究とレトロスペクティブ研究を行った結果を報告した論文。プロスペクティブ研究では、最長 3 年 8 か月の組織学的観察期間の間に肝硬変進展例はなかったこと、レトロスペクティブ研究では、非 A 非 B 型慢性肝炎患者 406 例中輸血歴を有していたのは 154 例 (37.9%) で、その内訳は、慢性肝炎 283 例中 121 例 (42.8%)、肝硬変 70 例中 26 例 (37.1%)、肝細胞癌 53 例中 7 例 (13.2%) で、B 型の慢性肝炎 116 例中 4 例 (3.4%)、肝硬変 42 例中 3 例 (7.1%) との比較では有意に高率だったこと、および輸血歴を有する非 A 非 B 型慢性肝炎患者中、輸血時から肝炎患者までの診断時までの平均年数が慢性肝炎 13.6 年、肝硬変 17.8 年、肝細胞癌 23.4 年であったことを記載。	学	原	●
5-6-21	1982 (S57)	古田精市、清沢研道、赤沢賢浩「輸血後非 A 非 B 型急性肝炎の長期観察」『厚生省血液研究事業 昭和 56 年度研究報告書』1982; 24(5): p.51-56	非 A 非 B 型輸血後肝炎は肝機能の面から見ると遷延例が多く、また長期にわたり遷延する例もみられるが、組織学的推移をみると肝硬変あるいは重症の慢性肝炎活動型への移行はなく、10 年ないし 20 年以上の長期の観察がさらに必要であることが認識されたことが記載されている。	厚	原	△
5-6-22	1983 (S58)	古田精市、赤羽賢浩、清沢研道「非 A 非 B 型肝炎の疫学的、臨床病理学的研究」『厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班『昭和 57 年度研究報告』1983. p.20-22	慢性肝炎に占める非 A 非 B 型肝炎の相対頻度は B 型肝炎よりも高率であり本邦の慢性肝炎においては非 A 非 B 型肝炎が重要な位置を占めていることを記載し、これらの非 A 非 B 型肝炎中の約 40% に輸血歴がみられることから、輸血後非 A 非 B 型肝炎が本邦の慢性肝炎の成因として大きな役割を果たしているものと考えられ、非 A 非 B 型慢性肝炎の進行は緩徐であるが、肝硬変、肝癌への進展、発生も稀ではなく、より長期の観察が重要であるとの旨を述べる。	厚	原	△
5-6-23	1984 (S59)	松浦寿二郎「ほか」「非 A 非 B 型急性肝炎の臨床的検討—輸血後肝炎を中心として—」『肝臓』1984; 25(8): 13-18	現時点では、非 A 非 B 型肝炎では他の急性ウイルス型肝炎に比べ慢性化する確率は高く、この意味では予後は不良といえること、慢性化後の長期予後については B 型慢性肝炎に比べて比較的安定しており、その進行も緩徐である点から良好である可能性が示唆されること、Realdi らは、肝硬変への進展例を報告しており、非 B 型肝硬変には輸血歴を有する症例が多いことも事実であり、この点の解明には、さらに長期間の prospective study の結果を待たねばならないことを記載。	学	原	△

iv) 昭和 60 年以降 (1985~) の知見

図表 5-7 昭和 60 年代以降 (1985~) の肝炎研究に関する概要と背景

年	主な出来事	肝炎研究の進展	肝炎の予後の認識
1985 (S60)	12 月: カッター社の加熱第 IX 因子製剤『コーナイン HT』輸入承認 12 月: ミドリ十字の加熱第 IX 因子製剤『クリスマシン HT』輸入販売承認		昭和 50 年代 (1975-1984) に引き続き、非 A 非 B 型肝炎の予後に関する知見が集積されていった。C 型肝炎ウイルスゲノムのクローニングをきっかけに、C 型肝炎の診断が可能となり、これにより従前は非 A 非 B 型肝炎として研究されていた慢性肝炎の多くが C 型肝炎であることが判明した。
1987 (S62)	1 月もしくは 3 月: 青森県三沢市の産婦人科医が、「製剤で妊婦が肝炎に連続感染した」と厚生省に報告 4 月: ミドリ十字の加熱フィブリノゲン製剤『フィブリノゲン HT-ミドリ』製造承認		
1988 (S63)		C 型肝炎ウイルスゲノムのクローニングに一部成功	
1990 (H2)		抗 HCV 抗体ドナースクリーニングの予備検査を実施	

昭和 60 (1985) 年以降の知見について

昭和 60 (1985) 年代以降も、昭和 50 年代 (1975~1984) に引き続き、非 A 非 B 型肝炎の予後に関する知見が集積されていった。そして 1988 (S63) 年の C 型肝炎ウイルスゲノムのクローニングをきっかけに、C 型肝炎の診断が可能となり、これにより従前は非 A 非 B 型肝炎として研究されていた慢性肝炎の多くが C 型肝炎であることが判明した。この後、1990 (H2) 年の西岡久壽彌、同年の清澤らの報告 (文献 5-8-6, 5-8-7, 5-8-8) に見られるように、C 型肝炎が慢性化率や肝硬変への進展率が高い疾患であるとの報告がなされており、さらに清澤らの報告では C 型肝炎から肝硬変、肝がんへ進展するまでの期間についても報告されている。

最も新しい、慢性肝炎治療ガイド 2008 (日本肝臓学会編) (文献 5-8-15) では、C 型肝炎の自然経過として、清澤らの文献 (文献 5-9-8) を引用し、感染後 10 年、21 年、29 年でそれぞれ慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌に進展するとし、さらに HCV 感染から 20 年後に肝硬変に進展する頻度はおよそ 10-15%、HCV キャリアのうち、最終的に肝炎患者で死亡するのは 20%前後と推定される、としている。

図表 5-8 昭和 60 年以降 (1985 ~) の肝炎の予後に関する主な報告

文献 番号	年	出所	内容	文 献 の 種 類	文 献 の 性 質	予 後 の 重 篤 性
5-8-1	1986 (S61)	吉野泉__ほか「輸血後 肝障害の長期追跡調査 研究」 <i>肝臓</i> 1986; 27(12): 1665-1668	輸血後肝障害は非 A 非 B 型肝炎ウイルスによるものと 推測し、輸血後非 A 非 B 型肝炎の発症をみた症例の肝 疾患予後は極めて不良であると推測。	学	原	●
5-8-2	1986 (S61)	大林明「輸血後肝炎」 <i>Progress in Medicine</i> 1986; 6(5): 15-20	NANB 型輸血後肝炎は長年月の経過で肝硬変、肝細胞 癌に進展する頻度が意外に高く、この発生を予防でき ない限り、将来においても受血者は肝硬変、肝細胞癌 の高危険集団であることを示唆すると述べる。	他	レ	●
5-8-3	1987 (S62)	占田精市__ほか「非 A 非 B 型慢性肝炎の長期 予後」 <i>大山シンポジウ ム記録刊行会 編『第 15 回大山シンポジウム ウイルス肝炎のトピッ クス—発生機序・転帰・ 腫瘍マーカー』中外医学 社 1987; p.53-58</i>	著者らの成績では非 A 非 B 型慢性肝炎は B 型慢性肝 炎と比較し、肝硬変、肝臓への進行が緩徐で組織学的 に改善することが比較的まれであること、非 A 非 B 型 慢性肝炎の長期予後、とりわけ肝硬変、肝臓への進展 増悪に関してはいまだに統一した見解の一致をみてい ないことを記載。	他	レ	△
5-8-4	1988 (S63)	上村朝輝、渡辺俊明、樋口 庄市「非 B 型輸血後肝 炎の長期予後」 <i>肝胆臓</i> 1988; 17(5):979-983	非 A 非 B 型慢性肝炎は、慢性肝炎としての病変が長期 持続することが多く、そのうち 20%前後が肝硬変へ進 展するものと考えられることを記載。	他	レ	●
5-8-5	1988 (S63)	市田文弘__ほか「非 A 非 B 型慢性肝炎の転帰 に関する検討」 <i>厚生省 特定疾患難治性の肝炎 調査研究班『昭和 62 年度研究報告』</i> 1988; p.16-18	非 A 非 B 型は、B 型に比べて、改善例が少なく不変例 が多い傾向が認められ、組織変化の進展が緩徐で、長 期にわたり不変であるものが多く、改善する例が少な くないことが特徴であると記載。	厚	原	○
5-8-6	1990 (H2)	西岡久壽彌「輸血後肝 炎・肝臓予防のアプロ ーチ」 <i>診断と治療</i> 1990; 78(2): 179-187	著者らの調査結果により、急性非 A 非 B 型肝炎→慢性 肝炎→肝硬変→肝臓の一連の疾患が抗 HCV 抗体陽性 と関係があることが明示された結論し、昭和 63 年 度の日本の肝臓の犠牲者 2 万 3000 人のうち、HBV 持 続感染者は約 6000 人、HCV 持続感染者は 1 万 4000 人と推定され、一般国民の HBV キャリア率 2%、HCV キャリア率 1.2% となると、HBV キャリアは 240 万人、 HCV キャリアは 140 万人となり、そのうち 1 年間に それぞれ 0.25% 及び 1.0% が肝臓死していることとな り、HCV の方が肝臓死のリスクが 4 倍高いと記載。	他	レ	●

文献 番号	年	出所	内容	文 献 の 種 類	文 献 の 性 質	予 後 の 重 篤 性
5-8-7	1990 (H2)	西岡久壽彌「輸血後肝 炎の予防」 <i>最新医学</i> 1990; 45(12): 2341-2344	HCVAb 陰性の急性肝炎は輸血後、散発性を問わずそ の 80% が慢性化すること、HBs 抗原陰性の慢性肝炎 262 例、肝硬変 159 例、原発性肝臓 105 例中それぞれ 76%、67%、76% が HCVAb 陽性であったことを記載 し、さらに清澤らが retrospective な追跡調査により、 輸血後に輸血後肝炎、HCVAb 陽性、慢性肝炎、その 活動化、肝硬変、原発性肝臓と進展した 21 症例を提 示し、HCV 感染と肝臓の病的因果関係を立証したと 記載。	他	レ	●
5-8-8	1990 (H2)	清澤研道 (信州大学内 科) ら Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. <i>Hepatology</i> 12 巻 4 号	非 A 非 B 輸血後肝炎患者 231 例 (うち慢性肝炎 96 例、 肝硬変 81 例、肝がん 54 例) について、C 型肝炎ウイル ス抗体検査を行ったところ、慢性肝炎、肝硬変、肝 がん例のそれぞれ 89.6%、86.4%、94.4% で抗体が検 出されたこと、それらのうち輸血日が判明している例 について、輸血から慢性肝炎、肝硬変、肝がんを診断 されるまでの平均進展期間は、それぞれ 10 年、21.1 年、29 年であったことを記載。	原	症	●
5-8-9	1999 (H11)	Elizabeth Kenney-Walsh et al. Clinical Outcomes after Hepatitis C Infection from Contaminated Anti - D Immune Globulin. <i>the New England Journal Of Medicine</i> 1999; 340: 1228-1233	アイルランドにおいて C 型肝炎ウイルスで汚染された 可能性を投与された可能性のある抗 D 免疫グロブ リンを投与された可能性のある 62,667 例の女性をス クリーニングしたところ、704 例に HCV 感染の既往 あるいは現病があったこと、うち 390 例が血清 HCV RNA 検査で陽性であったこと、このうち治療を受け た 376 例は 17 年間にわたって C 型肝炎に感染してい たことを記載し、さらにこのうち肝生検を行った 363 例について調査したところ、356 例 (98%) に炎症が 見られ、軽度が 41%、中程度が 52% であり、186 例に 繊維化の所見が見られたが、肝硬変はうち 7 例 (2%) で確認されたもしくは疑われただけであり、そのうち 2 例はアルコールの過剰摂取が認められていたことな どを述べる。	他	原	○
5-8-10	2000 (H12)	Manfred Wiese et al. Low Frequency of Cirrhosis in a Hepatitis C (Genotype 1b) Single-Source Outbreak in Germany: A 20-Year Multicenter Study. <i>Hepatology</i> 2000; 32(1): 91-96	1978 年 8 月 - 1979 年 3 月の間にサブタイプ 1b の HCV で汚染された抗 D 免疫グロブリンを投与された 2,867 例の女性のうち、1,018 例をプロスペクティブに 20 年 間追跡調査したところ、投与後 6 か月以内に 90% (917 例) が急性肝炎に罹患したこと、そのうち 85% が 20 年後も HCV 抗体検査で陽性であり、55% が HCV RNA 検査で陽性であったが、明らかな肝硬変は 4 例 (0.4%) だけであったこと、罹患した女性のうち 44% で行った 組織学検査の結果、軽度から中程度の肝炎が 96%、門 脈の線維化が 47%、隔壁の線維化が 3% に見られたこ を記載し、肝炎罹患以前は健康で若い女性が HCV(1b)に感染した場合、20 年以内に肝硬変に進展す る危険性は低いと述べる。	他	原	○

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-8-11	2002 (H14)	『Hepatitis C』 World Health Organization 作成資料 (http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf, accessed 06 January 2009)	C型肝炎感染者のうち、40%は自然治癒するが、60%は慢性肝炎となり、そのうち20%が肝硬変に進展し、さらに20%が肝がん進展すること、C型肝炎感染者の5%程度が死に至ること、世界のC型肝炎感染者数は世界人口の3%にあたる1億7千万人と見られていることなどを記載。	他	レ	●
5-8-12	2004 (H16)	Doris B. Strader ら Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. <i>Hepatology</i> 39 巻 4 号	米国肝臓学会 (AASLD) によるC型肝炎の診断、治療等についてのガイドラインの紹介。米国でのC型肝炎感染者は270万人と見積もられていること、C型肝炎感染者の55-85%が慢性肝炎となり、そのうち5-20%が20-25年を経て肝硬変に進展すること等を記載。	他	原	●
5-8-13	2006 (H18)	C.L.Liu ら Stability of hepatitis C virus RNA in various processing and storage conditions. <i>Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi</i> 14 巻 6 号 1238-1243 頁	HCV RNA の安定性は抗凝固剤によって異なること、血液収集過程における不活化が重要であること、HCV RNA は4度では7日間、室温では3日間は安定であること、凝固因子製剤中のHCV RNA は3度凍結溶解操作を行っても安定であることなどを記載。	他	原	△
5-8-14	2007 (H19)	S. Kalimi ら Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 28 巻 5 号 519-524 頁	乾燥血液のHCVの感染性は4日間で消失することなどを記載	他	原	△
5-8-15	2008 (H20)	慢性肝炎の治療ガイド (日本肝臓学会)	C型肝炎の搬死、炎症反応はB型肝炎より軽度で、進行も緩徐である。C型肝炎の予後は、病院受診者を対象とした研究と一般住民を対象とした研究で大きく異なる。Hospital-based study ではHCVキャリアーは感染後平均10年、21年、29年で慢性肝炎、肝硬変、肝臓に進展した。Population-based study では、ほとんどが肝機能正常あるいは軽度異常に留まり、性、年齢を合致させた一般健康人の予後と差が無い。HCVキャリアーのうち最終的に肝疾患で死亡するのは20%前後と推測される。肝硬変に進展すると肝細胞癌を合併する危険性が高くなり年間5-8%で肝発癌が認められる。	学	レ	●

v) 内科学の教科書における記載

下表に、内科学の教科書における慢性肝炎の予後の記載を示す。教科書の記載は専門家の認識を集約したものになっていると考えられる。以下の記載から、ウイルス性肝炎が肝硬変へと進展することとは昭和30年代(1955~)から認識されていたが、その進展率等については、長期にわたる経過観察が必要であるため、年代によって記載にばらつきがみられる。

図表 5-9 内科学の教科書における慢性肝炎の予後の記載

文献番号	年	書名	著者	慢性肝炎の予後
5-9-1	1962 (S37)	『最新内科学』 南江堂	石田二郎 慶応大学教授ほか	ビールス肝炎の全体の5%以下が慢性化し、その中のあるものは回復し、あるものは肝硬変症へと進展する。
5-9-2	1974 (S49)	『新臨床内科学 第1版』医学書院	岡山大学 島田宣 浩助教授	肝硬変への移行が問題になる。流行地の観察で、ウイルス性肝炎の24.6-28.5%が慢性化し、さらに3.7-3.8%が肝硬変へ移行している。
5-9-3	1976 (S51)	『新臨床内科学 第2版』医学書院	岡山大学 島田宣 浩助教授	肝硬変への予後が問題となる。24-28%が慢性化し3.7-3.8%は肝硬変へ移行している
5-9-4	1977 (S52)	『内科マニュアル』永井書店	東京大学 織田敏次教授 (編集者)	ウイルス性肝炎の一部(10~20%)は慢性肝炎となり、さらにその一部(5%程度)は肝硬変症へとすすむ。慢性肝炎の一部(慢性活動性肝炎では0.8~10%)は肝硬変症に進展する。
5-9-5	1978 (S53)	『基準内科学』 中外医学社	旭川医科大学 並木正義 関谷千尋	慢性肝炎から肝硬変への移行は20~30%前後で、活動性のほうに多いが、非活動性にもみられる。
5-9-6	1980 (S55)	『新臨床内科学 第3版』医学書院	岡山大学 島田宣 浩助教授	慢性肝炎は、治癒しにくい疾患である。長期間にわたり、肝機能障害を残す症例が多く、一部の症例では肝硬変に進展する。
5-9-7	1982 (S57)	『内科学Ⅱ』日本医事新報社出版局	新潟大学 市田文弘教授	慢性肝炎について、本邦の報告では8~25%の症例が肝硬変へ進展しているが、残りの症例は治療によく反応して、治癒または寛解に向かっているようである。
5-9-8	1984 (S59)	『新臨床内科学 第4版』医学書院	岡山大学 島田宣 浩助教授	慢性肝炎は、治癒しにくい疾患である。長期間にわたり、肝機能障害を残す症例が多く、一部の症例では肝硬変に進展する。
5-9-9	1987 (S62)	『新臨床内科学 第5版』医学書院	信州大学 古田精一教授	慢性肝炎は数年ないし20~30年と長期にわたる経過をとる。この間、肝機能が軽快・増悪を繰り返すことが多い。慢性活動性肝炎、特にbridging necrosisを伴う慢性肝炎は、高率かつ早期に肝硬変へと進展する。(非B型肝炎の肝硬変への進展率は、慢性非活動性肝炎14%、慢性活動性肝炎28.8%、bridging necrosisを伴う慢性肝炎41.7%)
5-9-10	1987 (S62)	『新訂第三版内科学書』中山書店	鈴木宏	非B型肝炎後肝炎で約15%が慢性肝炎に移行する。慢性肝炎について、非活動性慢性肝炎の予後は良好で、活動性慢性肝炎では数年ないし数十年で肝硬変に移行する例が多い。
5-9-11	1991 (H3)	『内科学 第5版』朝倉書店	上田英雄ら (編集者)	非A非B型肝炎の慢性化しやすく、散発例で30%から40%、輸血後例では50%以上を占めている。わが国の非A非B型の慢性肝炎例や肝硬変例においては、既往に輸血歴のある例が約40%と高率であり、それらの成因は輸血後非A非B型肝炎が慢性化しやすいことと密接に関連している
5-9-12	1993 (H5)	『新臨床内科学 第6版』医学書院	信州大学 古田精一教授	非B型慢性肝炎の約95%はC型肝炎である。慢性活動性肝炎、特にbridging necrosisを伴う慢性肝炎は、高率かつ早期に肝硬変へと進展する。(非B型肝炎の肝硬変への進展率は、慢性非活動性肝炎14%、慢性活動性肝炎28.8%、bridging necrosisを伴う慢性肝炎41.7%)

文献 番号	年	書名	著者	慢性肝炎の予後
5-9-13	1997 (H9)	『新臨床内科学 第 7 版』医学書 院	信州大学清澤研 道教授	C 型肝炎は慢性化率が高い。 いったん慢性化すると自然経過で治癒することはない。初 感染から平均 20 年で肝硬変、平均 30 年で肝細胞癌へ進展 する。
5-9-14	1997 (H9)	『新臨床内科学 第 7 版』医学書 院	信州大学古田精 一教授	慢性肝炎は数年ないし 20～30 年と長期にわたる経過をと る。 非 B 型慢性肝炎の約 95%は C 型肝炎である。bridging necrosis を伴う慢性肝炎は、高率かつ早期に肝硬変へと進 展する。(非 B 型肝炎の肝硬変への進展率は、慢性非活動 性肝炎 14%、慢性活動性肝炎 28.8%、bridging necrosis を 伴う慢性肝炎 41.7%)
5-9-15	2002 (H14)	『新臨床内科学 第 8 版』医学書 院	信州大学清澤研 道教授	C 型肝炎は慢性化率が高い。 いったん慢性化すると自然経過で治癒することはまれであ る。初感染から平均 20 年で肝硬変、平均 30 年で肝細胞癌 へ進展する。
5-9-16	2002 (H14)	『新臨床内科学 第 8 版』医学書 院	虎ノ門病院熊田 博光	C 型肝炎について、慢性肝炎から肝硬変への進展率は、F1 で約 7%、F2 では約 15%、F3 では約 50%が肝硬変へ進展 する。また肝硬変から肝癌への進展は、年率 5%～7%で肝 癌へ進展する。
5-9-17	2008 (H20)	『内科学第 9 版』 朝倉書店	千葉大学横須賀 進	急性の 70%が慢性化し 20-30 年で肝硬変、30-40 年で肝 癌が認められる例が多い。

2) 血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見

本検証では、当該医薬品の危険性についての知見の変遷を血液製剤の原料の危険性について、およ
び当該血液製剤の投与による肝炎感染の危険性について、各時点での論文を考察することで、知見の
変遷を検証する。

i) 血液製剤の原料のおよび製造法の危険性について

当該血液製剤は、国内および国外の有償採血由来の血漿を原料とし、製造工程の一部に多数の供血
者の血漿をプールしたプール血漿を用いていた。この売血原料およびプール血漿が肝炎感染拡大の一
因になっていたと考えられており、この項目では、売血原料およびプール血漿の危険性についてどの
ような報告がされていたのかを把握し、これらの危険性を検証する。

① 売血原料の危険性について

売血由来原料の危険性についての報告は昭和 30 年代後半(1960～)から多く見られる。1963(S38)
年の村上の報告(文献 5-10-1)などにあるように、売血者の特徴として、貧困層が多い、健康管理状
態や衛生状態が劣悪である、売血者集団内に同一の注射器を回し打ちする者がいる、等の特徴があり、
これらの売血由来の原料の肝炎ウイルス感染の危険性は健常者に比べて高いということが考えられ
る。

図表 5-10 売血原料の危険性に関する主な報告

文献 番号	年	出所	内容
5-10-1	1963 (S38)	村上省三「血清肝炎の 輸血対策」 <i>肝臓</i> 1963; 5(1): 14-15	売血の危険性について、Allen らは、職業を持っている人は、無職の供 血者よりも肝炎を起こすことが少なく、Hoxworth も売血者血液は献血 者血液よりも 4 倍危険であるとしていること、Potter, Norris なども囚 人血液は献血者血液に比べて 4.5 倍肝炎発生率が高いとし、貧困者から の血液提供をやめなければ肝炎問題は解決しないといわれていることを 記載。さらに、我が国の状況について、医療に使用される血液の 97%は いまだ売血により得られたもので、そのうちかなりの部分が貧困者階級、 特に集団的居住を行っている階層から得られており、これらのグループ では麻薬中毒、覚醒剤中毒などがみられ、また、職業提供者が増血剤注 射を行っていること及びこれらの注射が肝炎ウイルスを死滅せしめ得な いような不完全な消毒の下に行われていることから、これらのグループ は肝炎ウイルス蔓延に好適な環境を作っていることを指摘。
5-10-2	1963 (S38)	水野明「輸血による血 清肝炎の発生とその対 策」 <i>肝臓</i> 1963; 5(1): 9-10	学生を主体とした東大輸血部の供血者群と血液銀行の供血者群の比較調 査等から、職業的供血者からの採血を行っている血液銀行の血液を用い ると輸血後の血清肝炎が増加すると考えられ、できれば家族からの採血 や、予献血をもちいるなど、恵まれた生活環境にある供血者の血液を用 いることが望ましいが、現状ではすべての輸血に対して予献血を用いる ことは困難なので、輸血の適応をより厳格にし、不必要な輸血は避ける 必要があると述べる。
5-10-3	1964 (S39)	吉利和「ほか「ピール ズ性肝炎と輸血」 <i>内科</i> 1964; 14(1): 92-105	職業的売血者について、職業的売血者は経済的に恵まれない人が比較的 多く、環境も余り恵まれていないこと、それらの人の中には、文庫など によると覚せい剤や増血剤などを、消毒の不十分な注射器を用いて自分 で注射しているものがかなりおり、その中に肝炎ウイルスのキャリアが あれば、そういうグループ間に肝炎ウイルスが蔓延しやすいというよう なことがあるのではないかとされていると記載。

文献番号	年	出所	内容
5-10-4	1964 (S39)	村上省三「輸血後肝炎の予防対策-供血者の管理」『内科』1964; 14(1): 65-70	予献血血液の方が売血よりも肝炎発生率が低いとし、その理由として第1に、予献血では肝炎既往歴者を問診によって除くことが可能であるのに、職業的供血者では肝炎の既往の申告は期待できないため、売血ではこのことがほとんど期待できないこと、第2の理由として、予献血と売血者では、種々の肝機能検査値にかなり顕著な差が認められ、肝機能異常の血液を使用した場合血清肝炎発生率が高いことから、予献血使用群では肝炎発生率について良い成績が得られていること、第3の理由として、職業的売血者の多くは偽名を使用し、住所を偽ったり住所不定であったりするため、検査のため呼び出そうとしても不可能な場合がほとんどであるため、売血では供血者のフォローアップがほとんど不可能であることを挙げ、売血制度から速やかに予献血に切り替える必要があると述べる。
5-10-5	1964 (S39)	中尾喜久「本邦における血清肝炎の問題点」『内科』1964; 14(1): 4-5	血清肝炎の対策面での問題点として、供血体制が営利事業的性格で行われていることを最も強く問題視すべき点として指摘し、規制はあるにしても血液を高価に売ろうとし、血液を安価に採集しようとする人間性の心理的弱点と複雑な社会悪の諸要素とが絡み合っており、我が国における供血事業の一面の暗さを形成しているように思われると記載。
5-10-6	1967 (S42)	『血清肝炎の予防に関する研究(昭和41年度厚生省医療研究班助成補助金による)』1967;	昭和40年9、10月の2ヶ月間に輸血、輸血漿あるいは血液製剤を使用した症例について、血清肝炎の発生頻度を全国規模で調査したところ、供血者の発生頻度は、売血によるもの38.3%、預血22.0%、献血17.0%であったと報告。
5-10-7	1979 (S54)	P.M.Ness, H.A.Perkins Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement. <i>the Journal of American Medical Association</i> 241 巻 16 号 1690-1691 頁	商業的フィブリノゲン製剤の連邦承認取消の主な理由として肝炎伝播の高度の危険性があり、この危険性は(1)大規模プールのドナー血漿を用いること(2)売血ドナーを使用していること(3)B型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成功していないこと(4)非A非B型肝炎を排除することが現在不可能であること(5)フィブリノゲン製剤が(肝炎ウイルスの不活化のために必要な)60度の加熱に耐え得ないことにより生じたと記載。
5-10-8	1983 (S58)	吉原なみ子「供血者の選択に必要な検査」『Medical Technology』1983; 11(7): 592-601	国立療養所東京病院の片山の追跡調査を引き、売血が主体であった民間血液銀行の時代の昭和38年ないし昭和39年の輸血後肝炎は、50%を超えていたこと、売血を廃止して献血制度への移行期の昭和40年から昭和42年には31%と減少し、昭和43年に日赤血液センターの献血の一本化が完全実施されるに至り、輸血後肝炎は約16%と減少したことを記載。
5-10-9	1984 (S59)	厚生省薬務局生物製剤課「血液事業のあゆみ」『献血の現状』『血液事業の現状 昭和59年度』1984; p.3-18	血液銀行が各地に設置された当時の売血者は、おおむね失業者やその日の仕事にあぶれた日雇い労働者などの一部の限られた階層の人々が多く、その背景は暗いものがあり、その後、血液を売ることにより安易に現金を手に入れることから、自己の健康をも顧みず売血を常習とするものが現れ、頻回採血の弊害が目立ち始めたこと、固定化した売血者からは、採血基準を無視した過度の採血が行われがちとなり、昭和34年ころから売血常習者の健康問題としての貧血傾向が目立ち始め、さらに売血の血液は「黄色い血」と呼ばれ、輸血用血液としての品質低下や輸血後肝炎の発症などの弊害が増加してきたことを記載。
5-10-10	1986 (S61)	青木繁之「血液供給と血液事業の諸問題」『Laboratory and Clinical Practice』1986; 4(2): 55-61	米国の売血所には血液製剤メーカー直営のものと、個人経営あるいはメーカーでない会社のものがあり約半々と思われるが、個人経営の売血所は、一般の人が立ち寄れない犯罪地域や貧しい人たちの集まる浮浪者の街にあり、メーカーは、個人経営店と契約していたり、スポット買いをしたりしていると記載。

また、国内でフィブリノゲン製剤が製造承認される1964(S39)年以前の国内における売血に関する

出来事を以下に示す。1962(S37)年には、「黄色い血キャンペーン」が行われ、1964(S39)年のライシャワー事件をきっかけとして、保存血について、売血制度から献血制度に切り替えることが閣議決定されるに至ったことから考えると、昭和30年代後半(1960-)には売血の危険性が広く認識されたと考えられる。

さらに1975(S50)年には、WHOが有償血液の肝炎リスクの高さを理由に、自発的で無償の献血に基づくナショナル献血サービスの発展を推進することの要請を決議しており、国内においても同1975(S50)年に血液問題研究会が厚生大臣に対し、「今後のわが国の血液事業は、献血による血液確保の対象を、保存血液のみならずおよそ医療需要がある以上、いわゆる新鮮血液を含めて、全血製剤、血液成分製剤、血漿分画製剤の全ての血液製剤に拡大し、その製造に必要な血液は全て献血によって確保するという原則を確立すべきである」との意見具申が行われていることから考えても、売血の危険性については重要な問題として認識されていたと考えられる。

図表 5-11 1964(S39)年以前の売血に関する国内での出来事

年	出来事	内容
1950(S25)	輸血問題予備懇談会の方針	厚生省、東京都、日本赤十字社、日本医師会等によって構成される輸血問題予備懇談会において、「日赤を中心として無償の原則で血液事業を営営することが望ましい」という方針が出され、1952(S27)年からこの方針に基づいて日本赤十字社は供血者の募集を始めた
1960(S35)	第8回国際輸血学会	東京において開催された第8回国際輸血学会において、保存血(輸血)の多量使用は肝炎の多発要因になること、日本における輸血の大半が売血によって行われていることなどが、スイス・オランダ等の海外の学者らによって取り上げられ、血液銀行など日本における血液行政のあり方が批判された
1961(S36)	東大輸血梅毒事件に対する判決	売血由来の輸血をされた患者が梅毒に感染したという1948(S23)年の事件について、血清反応証明書を持参した売血者から簡単な問診を行ったうえで血液を採取し、輸血を行った医師の行為について、最高裁は、具体的かつ詳細な問診を為せば結果を回避できた可能性がないとは言えないとして過失を肯定した
1962(S37)	「黄色い血」キャンペーン	日本の輸血の大半が売血に依存し、輸血後肝炎が増えている問題がマスコミ報道され、いわゆる「黄色い血」問題として国民の間でも社会問題と認識されるようになった
1964(S39)	ライシャワー事件	3月に駐日米国大使であるライシャワー氏が輸血後肝炎になり、それが売血による輸血であったことが大きな社会的反響を呼び起こした。
1964(S39)	閣議決定(献血制度への切り替え)	同年3月のライシャワー事件を受けて、8月に保存血(全血製剤)について、売血制度から献血制度に切り替えることが閣議決定された。

② プール血漿の危険性について

プール血漿の危険性についての報告は昭和 30 年以前(～1955)から見られる。1963(S38)年の内藤の報告(文献 5-12-5)で「乾燥人血漿の注輸によって起こる肝炎の発生率が全血の場合に比べて高い理由は、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合するため、100 個のうち 1 個の分のみが virus を含んでいても全体を汚染することになるためである」と述べられているように、プール血漿については、プールに入れられた血漿のうち、一人でも肝炎ウイルス感染者が存在した場合、そのプール血漿を用いて製造された血液製剤はすべて肝炎ウイルスに感染する危険性があること、そのためプール血漿を用いて製造された製剤は肝炎感染のリスクが高いことが述べられている。また、WHO が 1953(S28)年にプール血漿について、「肝炎が伝播するリスクがこれを投与することにより得られる有用性が上回ることが明らかとなるまで、使用を控えるようアドバイスすることを推奨する。」とし、さらに 1968(S43)年には、米国医学専門委員会が、プール血漿使用禁止の勧告を行っていることも考慮すると米国では既に昭和 40 年代(1965-1974)にはプール血漿を用いて製造された血液製剤の肝炎感染リスクが高いことが認識されていたと考えることが出来る。他方、国内においても、昭和 30 年代後半(1960～)からプール血漿の危険性についての文献報告が複数見られることから、危険性の認識は可能であったと考えられる。

図表 5-12 プール血漿の危険性に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容
5-12-1	1948 (S23)	Sydney Set al. CHEMICAL, CLINICAL, AND IMMUNOLOGICAL STUDIES ON THE PRODUCTS OF HUMAN PLASMA FRACTIONATION. XXXVI. INACTIVATION OF THE VIRUS OF HOMOLOGOUS SERUM HEPATITIS IN SOLUTIONS OF NORMAL HUMAN SERUM ALBUMIN BY MEANS OF HEAT. <i>The Journal of Investigation</i> 1948; 27(2): 239-244	ほとんどの疫学研究は、同属血清肝炎の危険は全血よりも血漿でより高いことを強く示唆しており、これはおそらく、多くの供血者(この中にはウイルスに感染した人が存在する可能性がある)からの血漿をひとまとめにした(それゆえに汚染された可能性のある)各プールを、複数の患者に投与することによって発生するのであろうと記載。
5-12-2	1953 (S28)	楠井賢造「血清肝炎について」 <i>日本臨床</i> 1954; 12(10): 44-50	一般に、プール血漿あるいは血清注射よりも全血輸血の方が肝炎発生率は低いといわれていること、輸血あるいは各種血液製品の注射に伴う血清肝炎予防の問題は、各方面からの研究努力にもかかわらず、今なお未解決のままに残されているとした上で、プール血漿の使用をやめるか、やむを得なければプールの大きさをできるだけ最小にとどめ、一つのプールからとった血漿の注射を受ける人数を制限することも必要かと思うことを述べる。

文献番号	年	出所	内容
5-12-3	1958 (S33)	M.M.Strumia(USA) et al. The incidence of posttransfusion hepatitis. II. A 13-year survey including 2 years during which blood donors were screened by means of liver function studies. <i>American Journal of Clinical Pathology</i> 1958; 30(2): 133-142	過去 13 年の観察の間に、14,689 単位の血液あるいは血漿もしくはその両者の輸血により 44 人の肝炎患者が発生し、その発生率が 0.8%であったこと、血漿の紫外線照射は無効であり、プールサイズが大きくなれば肝炎の発生率が増加するようであることを述べる。
5-12-4	1961 (S36)	島居有人「血清肝炎の予防に関する最近の動向」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1961; 7(6): 366-373	乾燥血漿は投与後に肝炎が多発すること、その原因は多人数の供血者から得られた血漿を混合するからと指摘
5-12-5	1963 (S38)	内藤良一「輸血後肝炎と戦う」 <i>Medical Post Graduates</i> 1963; 1(7): 17-29	乾燥人血漿の注輸によって起こる肝炎の発生率が全血の場合に比べて高い理由は、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合するため、100 個のうち 1 個のみが virus を含んでいても全体を汚染することになるためである。
5-12-6	1964 (S39)	岩田和夫「肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点」 <i>内科</i> 1964; 14(1): 6-16	一般に、乾燥人血漿の場合、肝炎発生頻度が高いことが注目されており、1944 (S19)年 Spurling、1947 (S22)年 Brightman、1949 (S24)年 Lehan、1953 (S28)年 Ward ら、および Murphy らにやその他の報告に示すとおりであるとし、肝炎ウイルスは乾燥人血漿中に活性のまま、しばしば含まれ、特に乾燥人血漿を用いた製剤は、多数の供血者の血漿をプールしたものであるだけに、その発生の頻度は当然に高いものと考えられると述べる。
5-12-7	1968 (S43)	U.F.Gruber 著・内藤良一 訳『失血とそのおぎなひ』 <i>医学書院</i> , 1968.	乾燥プール血漿による肝炎の発生は唯一単位の保存血漿が全ての血漿プールを汚染し得るからであり、肝炎罹患が無視できない数になることは既に以前より指摘されてきたことである。紫外線及び X 線照射のような全ての手段が肝炎ウイルスの破壊に失敗し、プール血漿中に強い抗体が存在することが危険を加えると証明された後、スイス赤十字は乾燥単一供血者血漿に切り替えたこと、肝炎の危険が全血の場合より小さくはないということは重大な欠点であることを記載。
5-12-8	1978 (S53)	Bove JR. Fibrinogen is the benefit worth the risk? <i>Transfusion</i> 1978; 18(2): 129-136	加熱処理不可能なプール製剤からの肝炎感染の危険性は高く、HBsAg 陰性ドナー血液のみの使用でも危険性はなくなること、少量のウイルスでもプールサイズが大きければ肝炎感染の危険性も高くなると指摘。
5-12-9	1979 (S54)	P.M.Ness, H.A.Perkins Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement. <i>the Journal of American Medical Association</i> 241 巻 16 号 1690-1691 頁	商業的フィブリノゲン製剤の連邦承認取消しの主な理由として肝炎伝播の高度の危険性があり、この危険性は(1)大規模プールのドナー血漿を用いること(2)売血ドナーを使用していること(3)B 型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成功していないこと(4)非 A 非 B 型肝炎を排除することが現在不可能であること(5)フィブリノゲン製剤が(肝炎ウイルスの不活化のために必要な) 60 度の加熱に耐え得ないことにより生じたと記載。

文献番号	年	出所	内容
5-12-10 (S55)	1980	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽弥 訳『ウイルス肝炎の歴史』1980, p.1-13	プール血漿使用による肝炎感染の危険性について報告した論文を紹介。1939 (S14)年に、Findlay らが、見るからに健康なヒト血清でも、供血者すべての既往歴を調べてさらに特に伝染性肝炎の潜伏期と思われる、少なくとも1か月間の追跡調査をした上で確認されたものでなければ、プールして人のワクチン材料に用いるべきではないと述べていること、1943 (S18)年に Morgan と Williamson が、血漿もしくは凍結乾燥ヒト血清輸液後の黄疸を報告したことなどを記載し、肝炎ウイルスが輸血、あるいはプールしたり乾燥した血漿やヒト血液製剤で感染する危険性のあることが判明してきたの述べる。
5-12-11 (S56)	1981	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽弥 訳『ウイルス肝炎』文光堂, 1981.	プールしたヒト血漿から血液成分を作成して治療に用いるようになった直後からウイルス肝炎を伝播する危険性の高いことが気付かれていたこと、血液製剤はかつて肝炎を引き起こすリスクによって分類されていたこともあり、新鮮血や、1人の供血者からの血漿は「平均的な危険」とされ、プールされた血漿やフィブリノゲン、抗血友病因子などは、「高度に危険」な製品とされていたことを記載。

ii) 当該血液製剤の不活化処理の違いによる肝炎感染の危険性について

この項目では、当該血液製剤（フィブリノゲン製剤、第IX因子複合体製剤）に対して行われた各々の不活化処理について、どの時点でどのような肝炎感染リスクについての報告が行われていたかを検証する。

① フィブリノゲン製剤に対する不活化処理についての肝炎感染の危険性について

フィブリノゲン製剤は、年代によって異なる肝炎ウイルス不活化方法によって製造されており、その違いによって肝炎感染の危険性も異なると考えられる。この項目では、各々の不活化処理による肝炎ウイルス不活化能について、どのような知見が報告されていたのか、また、各々の不活化処理を施されたフィブリノゲン製剤の投与により、どのような肝炎感染リスクが報告されていたのかを検証する。

以下の表に、フィブリノゲン製剤について行われていた不活化処理と、その処理が行われていた時期を示す。

図表 5-13 フィブリノゲン製剤の不活化処理とその実施時期

不活化処理方法	実施時期
紫外線照射処理	1964 (S39)年 6月～ 1964 (S39)年もしくは 1965 (S40)年
BPL 処理および紫外線照射処理併用	1964 (S39)年もしくは 1965 (S40)年～ 1985 (S60)年 8月上旬
抗 HBs グロブリン添加処理および紫外線照射処理併用	1985 (S60)年 8月下旬～ 1987 (S62)年 2月
加熱乾燥処理	1987 (S62)年 4月～ 1994 (H6)年 6月

また、これらの不活化処理の肝炎ウイルス不活化能について報告された主な文献を以下に示す。

図表 5-14 各種不活化法の危険性に関する主な報告

不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
紫外線照射処理	5-14-1	1954 (S29)	楠井實造 「血清肝炎について」 日本産科 1954; 12(10): 44-50	紫外線照射がウイルスを不活性化するに効果があると認められた時代もあったが、今日多数学者の研究では紫外線照射血漿からの血清肝炎発生率も相当高いので、結論としては、多少は効果があるという程度であると報告
	5-14-2	1958 (S33)	M.M.Strumia(USA) et al. The incidence of posttransfusion hepatitis. II. A 13-year survey including 2 years during which blood donors were screened by means of liver function studies. <i>American Journal of Clinical Pathology</i> 1958; 30(2): 133-142	過去 13 年の観察の間に、14,689 単位の血液あるいは血漿もしくはその両者の輸血により 44 人の肝炎患者が発生し、その発生率が 0.8%であったこと、血漿の紫外線照射は無効であり、プールサイズが大きくなれば肝炎の発生率が増加するようであることを述べる。

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
BPL 処理お よび紫 外線照 射処理	5-14-3	1960 (S35)	市田文弘、鈴木司郎「本邦にお ける血清肝炎の実態と予防対 策の現況」 <i>医学のあゆみ</i> 1960; 34(5): 245-250	紫外線、高エネルギー電子、Co よりのγ線等の放射線 処理を施した血液製剤による血清肝炎の発生例の報告 は多く、その効果は不明であると報告
	5-14-4	1963 (S38)	上野幸久「ほか」血清肝炎一 特に発生率、転帰と予防対策 について」 <i>肝臓</i> 1963; 4(4): 17-23	血清肝炎の予防対策の重要性が痛感されるが、今 (1963 年) まで試みられた各種の予防的措置はおおむね有効で はなく、保存血に対する紫外線照射は無効とされている と報告
	5-14-5	1963 (S38)	内藤良一「乾燥人血漿につ いて私のお詫び」 <i>日本産科婦人 科学会雑誌</i> 1963; 15(11): 1-4	米国では昭和 24 年ころ乾燥人血漿製品のすべてに紫外 線照射処理を施すことにしたが、まもなくその効果が疑 問視され、Strumia は、昭和 33 年上記処理法がほとん ど無効であると評価したこと、昭和 25 年から昭和 26 年にかけての朝鮮戦争の際、米国防軍で乾燥人血漿を大 量に使用したところ、肝炎が発生したことから、欧米で は乾燥人血漿がほとんど使用されなくなったことなど が記載
	5-14-6	1960 (S35)	小坂淳夫、山本繁「血清肝炎」 <i>肝臓</i> 1960; 2(1): 26-37	Oliphant, Blanchard らは、2537 Å の紫外線照射が有効 で、肝炎ウイルスを死滅せしめると言っているが、 James, Barnett, Rosenthal はまったく無効であると言 っていると述べる
	5-14-7	1965 (S40)	上野幸久「はじめに」「定義」 「症例」上野幸久『血清肝炎』 <i>診断と治療社</i> 1965	現在 (1965 年) のところ紫外線を血漿に照射しても、 肝炎の予防には余り効果はないようであると報告
	5-14-8	1960 (S35)	小坂淳夫、山本繁「血清肝炎」 <i>肝臓</i> 1960; 2(1): 26-37	γ グロブリン使用、紫外線照射のほか、紫外線照射した 保存血に BPL を混ざるとウイルスを死滅させることが 可能であるという報告があるが、いずれも現在のところ 全般的な肯定がなされているとはいえないと報告
	5-14-9	1960 (S35)	市田文弘、鈴木司郎「本邦にお ける血清肝炎の実態と予防対 策の現況」 <i>医学のあゆみ</i> 1960; 34(5): 245-250	LoGrippe らが臨牀的に 414 例について 1153 回の血漿 輸血に際し、BPL を血漿 11 に対して 4g の割合に混じて、 5 年の間に 1 例も血清肝炎の発生を見なかったと報告し ていることに触れ、しかし、BPL はウイルスの完全な不 活化を来す濃度においては溶血現象が起こるため、専ら 血漿の処理に用いられており、また最近一部にこの物質 に発癌性があるとの意見があり、上記の期待に一つの暗 影を投げかけていると述べる
	5-14-10	1963 (S38)	上野幸久「ほか」血清肝炎 特に発生率、転帰と予防対策 について」 <i>肝臓</i> 1963; 4(4): 17-23	今 (1963 年) 試みられた各種の血清肝炎の予防的措置 はおおむね有効ではなく、保存血に対する紫外線照射、 あるいはさらに BPL を混ざすることは無効であるとされ ていると述べる
	5-14-11	1961 (S39)	岩田和夫「肝炎ウイルス、そ の歴史的考察と問題点」 <i>内科</i> 1964; 14(1): 6-16	LoGrippe らが血漿に約 0.4% の割合で BPL を添加する ことにより、161 例に使用して、肝炎の発生を全く見な かったという成績を発表し、おが国でも市田らが BPL の効果を追認し、副作用のないことを強調していること を紹介し、一方でアメリカでは、BPL の発癌性に対する 懸念もあり、全面的に使用されるという段階には至って いないと報告
	5-14-12	1964 (S39)	LOGRIPPO GA, WOLFRAM BR, RUPE CE. HUMAN PLASMA TREATED WITH ULTRAVIOLET AND PROPIOLACTONE. SIX-YEAR CLINICAL EVALUATION. <i>JAMA</i> 1964; 187: 722-726	BPL と紫外線照射を組み合わせで処理された血漿の投 与を受けた 581 例のうち、6 ヶ月のフォローアップを行 い得た症例 425 例において、肝炎発生は 1 例のみで、し かも血漿輸注に由来する肝炎であるとは考えられない 肝炎であったと報告

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-14-13	1966 (S41)	木本誠二「血清肝炎の予防に 関する研究」昭和 41 年度 厚生 省医療研究助成補助金『血清 肝炎の予防に関する研究』 1966. p.34	フィブリノゲン製剤の投与を受けた 6 例の症例のうち 4 例に肝炎の発生が認められ、いずれも輸血を併用してい たものの、1 例は家族供血によるものであったことを報 告
	5-14-14	1971 (S46)	Stephan W. Hepatitis-Free and Stable Human Serum for Intravenous Therapy. <i>Vox. Sang.</i> 1971; 20(5): 442-457	ヒト血清を 5℃ に冷やし、血清 100ml 当たり BPL を 0.3g 添加したとこ後、5℃ で 1 時間保存した血清を、20 万例 以上の患者に用いて、3 年間の臨床評価をしたところ、 肝炎を発生させた症例はなかったと記載。
	5-14-15	1980 (S55)	Prince AM et al. Evaluation of the effect of betapropiolactone/ultraviolet irradiation (BPL/UV) treatment of source plasma on hepatitis transmission by factor IX complex in chimpanzees. <i>Thrombosis Hemost.</i> 1980; 44(3): 138-142	BPL 及び紫外線照射処理を施した血漿プール由来の第 IX 因子複合体製剤を 8 頭のチンパンジーに対し、体重 1kg 当たり 25 ユニットを接種して 6 ヶ月間 B 型肝炎血 清マーカー、血清トランスアミナーゼ値および肝生検を 行ったところ、B 型肝炎ウイルスまたは非 A 非 B 肝炎ウ イルスの伝播の証拠は観察されなかったと述べる。
	5-14-16	1982 (S57)	吉沢浩司ほか『β-プロピオラ クトンおよび紫外線照射によ る Non A, Non B-1 型肝炎ウ イルスの不活化』 <i>肝臓</i>	感染価を 10 ³ /ml 以上 10 ⁴ /ml 以下と規定した非 A 非 B 型肝炎の感染材料に対し、紫外線照射 (48 μw/cm ² を 10 分間) と BPL 処理 (pH8.0 の条件化で最終濃度が 0.05% となるようにした後 4℃ で 20 分間振盪) の併用処 理を及び BPL 単独処理 (pH8.0 の条件化で最終濃度が 0.05% となるようにした後、23℃ で 2 時間振盪したもの および 4℃ で 20 分間振盪したもの) をそれぞれチンパ ンジーに投与したところ、18 週間の経過観察期間中、3 頭のチンパンジーはいずれも生化学的にも、組織学的に も、肝炎感染成立が認められなかったと記載。
	5-14-17	1982 (S57)	Stephan W. Activity and storage stability of proteins in a hepatitis-free human serum preparation. <i>Arzneimittel-Forschung</i> 1982; 32(8): 802-806	BPL 処理と紫外線照射処理併用がされた血清製剤 (BPL 濃度は、血清 100ml 当たり 0.3ml の BPL または血漿 100ml 当たり 0.25ml の BPL) である Biesko について、 1967 年から 1980 年までの間に約 120 万ユニットの Biesko が投与されたが Biesko の輸注によるものと明確 に判定されるような肝炎例は報告されていないのに対 し、BPL 処理と紫外線照射併用の処理法の導入以前 (1950 年から 1966 年) の血清の投与後は 46 例の肝炎 が報告されていると述べる
	5-14-18	1984 (S59)	Prince AM, Stephan W, Brothman B. Inactivation of non-A, non-B virus infectivity by a beta propiolactone/ultraviolet irradiation treatment and Aerosol adsorption procedure used for preparation of a stabilized human serum. <i>Vox Sang.</i> 1984; 46(2): 80-85	非 A 非 B 型肝炎ウイルスを含んでいることが判明して いる非処理のヒト血漿プール及び血清プールに対し、 BPL 処理、紫外線照射処理及び Aerosol 吸着法を施し、 その血清及び血漿を 2 頭のチンパンジーに接種したとこ ろ、いずれにも接種 33 週間後に行った肝生検でも非 A 非 B 型肝炎と関連する変化はなかったと記載。

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-14-19	1985 (S60)	Prince AM et al. Inactivation of the Hutchinson strain of non-A, non-B hepatitis virus by combined use of beta-propiolactone and ultraviolet irradiation. <i>Journal of Medical Virology</i> 1985; 16(2): 119-125	非 A 非 B 型肝炎ウイルスを 3 万 CID/ml に調整した血漿に、血漿 100ml 当たり 0.25ml の BPL を加え、pH7.2 にしたものを 2 頭のチンパンジーに接種したところ、29 週間の調査期間には肝炎を発症しなかったと記載。
	5-14-20	1988 (S63)	W. Stephan et al. Inactivation of the Hutchinson strain of hepatitis non-A, non-B virus in intravenous immunoglobulin by beta-propiolactone. <i>Journal of Medical Virology</i> 1988; 26(3): 227-232	2 頭のチンパンジーに非 A 非 B 型肝炎ウイルスを 103.5 CID50/ml に調整した免疫グロブリン溶液に、100ml あたり 0.14ml の BPL を加え、23℃で 5 時間置き、pH8.0 に調整したものを 2 頭のチンパンジーに接種し 30 週間血清トランスアミナーゼ値を観察したところ、いずれも異常は出現しなかったと述べる。
	5-14-21	2002 (H14)	『命令書に対するご報告（平成 14 年 5 月 31 日付三菱ウェルファーマ社報告書）』三菱ウェルファーマ株式会社	同じ BPL 処理といっても対象蛋白、蛋白濃度、添加する BPL 濃度、温度条件、pH 等種々のパラメーターでその不活化効果が大きく変化することが知られており、そのため、ミドリ十字の行っていた紫外線照射+BPL 処理は、一定の肝炎ウイルス不活化効果が期待されるものの、その程度は不明とせざるを得ないと報告
抗 HBs グロブ リン添 加処理 および 紫外線 照射処 理	5-14-22	1983 (S58)	Brummelhuis HG, et al. Contributions to the optimal use of human blood. IX. Elimination of hepatitis B transmission by (potentially) infectious plasma derivatives. <i>Vox Sang</i> 1983; 45(3): 205-216	濃縮凝固第Ⅷ因子製剤、プロトロンビン複合体、濃縮 C I エステラーゼ阻害剤、プラスミノゲン、アンチトロンビンⅢについて、抗 HBs グロブリンを添加した試験検体、添加しない対照検体、さらに抗 HBs グロブリンを添加した参照血漿をチンパンジーに投与したところ、対照検体または未処理の血漿を投与した 6 頭のチンパンジーではいずれも B 型肝炎に感染したが、試験検体または HBs グロブリンを添加した参照検体を投与された 5 頭のチンパンジーでは 1 年以上にわたってフォローされたが B 型肝炎感染の証拠は何一つ証明されなかったと報告
	5-14-23	2002 (H14)	『命令書に対するご報告』三菱ウェルファーマ株式会社	抗 HBs グロブリン添加処理の不活化能について、HBV に対しては妥当な手段であったが、HCV に対しては、抗 HBs グロブリンには抗 HCV 抗体も含まれていたと推定されるものの、それによる HCV 感染防止効果は不明であり、評価はできないと報告。
乾燥加 熱処理	5-14-24	1971 (S46)	G. Y. Rosenberg, et al. On the Thermoinactivation of Botkin's hepatitis Virus in Dry fibrinogen And Albumin Preparations. <i>Eibl. Haemat</i> 1971; (38): 474-478	乾燥フィブリノゲン製剤やアルブミン製剤について完全な乾燥直後の 60℃10 時間加熱により、イス肝炎ウイルスや候補ウイルスの完全な不活化をもたらすことを示したと報告
	5-14-25	1985 (S60)	Colombo M, et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. <i>THE LANCET</i> 1985; 2(8445): 1-4	濃縮第Ⅷ因子製剤について、60℃72 時間加熱処理では完全に不活化されていないことを報告

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-14-26	1985 (S60)	宮本誠二__ほか「濃縮第Ⅷ因子製剤の加熱処理条件の検討」基礎と臨床 1985; 19(13): 289-296	濃縮第Ⅷ因子製剤について、60℃72 時間の処理では肝炎ウイルスの不活化は不十分であること、65℃96 時間の処理では十分な肝炎ウイルスの不活化が達せられている可能性が示唆されたこと、および 65℃96 時間に相当する不活化効果を得るには 60℃では 192 時間程度の加熱が必要になることを報告
	5-14-27	1988 (S63)	堀之内寿人__ほか「熱処理フィブリノゲン製剤によると思われる非 A 非 B 型肝炎の 1 例」日本消化器病学会雑誌 1988; 85(8): 160	1987 (S62) 年 4 月の加熱フィブリノゲン製剤単独投与の単独投与による非 A 非 B 型と思われる肝炎感染を報告し、熱処理した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため、適応範囲を厳密にする必要があると述べる。
	5-14-28	1989 (H1)	井上憲昭__ほか「加熱処理フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン HT（ミドリ））による非 A 非 B 型肝炎の 5 例」日本内科学会雑誌 1989; 78(5): 98	1987 (昭和 62) 年 9 月から 11 月の間に 5 名全員（うち 2 名は輸血併用）が感染したことを報告し、現在行われている 60℃96 時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨を指摘。

注) 網掛け部分は、当該不活化処理を実際に実施していた、もしくは実施していたと考えられる時期に報告された論文である。

以下に、上記文献報告から考えられる各不活化処理の不活化処理能について考察する。

紫外線処理の危険性について

紫外線照射処理は、米国 NIH の文献にフィブリノゲン製剤の製法について、「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上の β プロピオラクトンまたは人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」との記載があることや、米国カッター社製のフィブリノゲン製剤が紫外線処理を施して製造されたことなどから、我が国でも導入されたと考えられる。しかしながら、先の図表に示した報告は、いずれもウイルス不活化効果を疑問視する報告およびウイルス不活化効果が小さいとする報告である。本処理法が実施された製剤が製造・販売される以前からこのような報告が国内でなされていたこと、特に旧ミドリ十字社の代表である内藤良一が紫外線照射処理の不活化能に否定的な見解を示したこと（文献 5-14-5）は特筆すべき事実であろう。

BPL 処理および紫外線照射処理併用の危険性について

1980(S55)年に Prince ら（文献 5-14-15）、1982(S57)年に吉沢らが報告（文献 5-14-16）しているように、肝炎ウイルス不活化効果を認める報告が見られる一方で、1963(S38)年の上野の報告（文献 5-14-10）など、効果を疑問視する文献も散見される。また、1964(S39)年岩田の報告（文献 5-14-11）などにみられるように、BPL の発癌性や溶血作用を問題視する文献も見られる。

不活化能を認める報告においても、BPL 濃度、追跡期間、不活化能の検査方法などは様々であり、一概に同様の不活化能を示しているとは言えない。

これらの文献を総合すると、ウイルス不活化効果については、ある程度の効果は期待できるが、三菱ウェルファーマ社の報告（文献 5-14-23）で「同じ BPL 処理といっても対象蛋白、蛋白濃度、添加する BPL 濃度、温度条件、pH 等種々のパラメーターでその不活化効果が大きく変化することが知られており、そのため、ミドリ十字の行っていた紫外線照射+BPL 処理は、一定の肝炎ウイルス不活化

効果が期待されるものの、その程度は不明とせざるを得ない」と記載されているように、条件によってもウイルスの不活化能が大きく異なることから、フィブリノゲン製剤に対して行われた BPL 処理のウイルス不活化能については、十分ではなかった可能性が高いと考えられる。

抗 HBs グロブリン添加処理および紫外線照射処理併用の危険性について

この処理は、B 型肝炎ウイルスを不活化するための処理であり、B 型肝炎ウイルスの不活化には効果があると考えられる。しかしながら、この処理を行っていた当時および以前に同処理による非 A 非 B 型肝炎 (C 型肝炎) ウイルス不活化能に関して報告された文献は見当たらない。

一般的には、B 型肝炎ウイルスを不活化するための処理である本処理が、非 A 非 B 型肝炎ウイルスに対しても不活化能を有すると考えられる根拠は少ないと考えられる。

乾燥加熱処理について

乾燥加熱処理については、処理温度および時間による不活化能の違いが議論の中心となっている。また、各々の報告で不活化対象となっているウイルスも様々であり、各々のウイルスによって、最適な不活化条件が大きく異なっていることが上記報告から見て取れる。また、1985 (S60) 年に宮本らは、「65℃96 時間に相当する不活化効果を得るには 60℃では 192 時間程度の加熱が必要になる」と報告しており (文献 5・14・26)、温度の違い等でウイルス不活化能は大きく異なることが伺える。

そのため、乾燥加熱処理によるウイルス不活化処理は、不活化の対象となるウイルスを決定した上で、それに対する不活化能様々な条件化で測定する必要があると考えられる。このことから C 型肝炎ウイルスが同定される 1988 (S63) 年以前は、非 A 非 B 型肝炎ウイルス (C 型肝炎ウイルス) を十分に不活化するための条件を見出すことは困難であったと考えられる。

② 第 IX 因子複合体製剤の投与による肝炎感染の危険性について

第 IX 因子複合体製剤については、以下に示すとおり、不活化処理が全く行われていない期間が存在した。そのため、先述した売血原料およびプール血漿に起因する肝炎感染の危険性が高い製剤であったと言える。これらの危険性については、不活化処理の未実施期間中および未実施期間以前から報告されていたことであるため、第 IX 因子複合体製剤に関しては、肝炎感染の危険性を認識できたと考えられる。

また、乾燥加熱処理を実施した加熱製剤が輸入・販売されるようになってからも不活化処理がなされていない非加熱製剤は流通し続けており、このことが肝炎の感染を拡大させたと考えられる。

図表 5-15 第 IX 因子複合体製剤の不活化処理未実施期間

第 IX 因子複合体製剤	不活化処理未実施期間
クリスマシン	1976 (S51) 年 12 月 (製造承認時) ~ 1985 (S60) 年 11 月 (1985 (S60) 年 12 月から乾燥加熱処理を施したクリスマシン-HT を輸入・販売)
PPSB-ニチャク	1972 (S47) 年 4 月 (製造承認時) ~ 1986 (S61) 年 10 月 (1986 (S61) 年 11 月に乾燥加熱処理を施した PPSB-HT ニチャクの製造承認を取得)

厚生省による血液研究事業の昭和 54 (1979) 年度研究報告集中の「血友病患者の肝炎に関する実態」(長尾大) においても、血液製剤による治療を受けることが多い血友病患者の肝炎発生頻度が高いことに触れ、クリーンな血液製剤の必要性が指摘されていることから、第 IX 因子複合体製剤による肝炎感染の危険性は認識できたと考えられる。

iii) 当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告

本項目では、当該血液製剤による肝炎感染について、各時点でのどのような報告がなされていたのかを検証する。

以下に、当該血液製剤投与と肝炎感染の関係について述べている文献報告を示す。これから分かるように、昭和30年代(1955~)からフィブリノゲン製剤の投与による肝炎感染についての報告が既に見られる。海外では当該血液製剤による肝炎感染の危険性を述べる文献報告は多く、中でも、コーナインについての報告が多くみられる。国内についても、昭和30年代後半からフィブリノゲン製剤、第IX因子複合体製剤ともに肝炎感染事例を報告する文献が見られる。

図表 5-16 当該血液製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染についての主な報告

文献報告	年	出所	内容
5-16-1	1957 (S32)	GRAHAM JH, EMERSON CP, ANGLE TJ. Postoperative hypofibrinogenemia: diffuse intravascular thrombosis after fibrinogen administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1957; 257(3):101-104	従来、フィブリノゲンは先天性及び後天性フィブリノゲン血症状態を改善するために使用されており、その使用による合併症は、当時まで肝炎発生のみであったが、著者がフィブリノゲンを投与した後、術後低フィブリノゲン血症を生じて広汎な血管内フィブリン沈着及びこれによる内臓梗塞が生じた症例があったことを報告。
5-16-2	1963 (S38)	百瀬和夫（東邦大学）、平塚肇、池田文雄ら『正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症』 <i>産婦人科治療</i> 1963; 7(4): 398-411	Fibrinogen 療法の副作用の項目に、Fibrinogen はプールされた大量の保存血液から作製され、その中に肝炎 virus を含む危険性が高いといわれている。Rettew(1957)は3例の肝炎（うち死亡1）を報告し、Paxson(1958)は61例中3例5%、Pritchard(1958)も727例中37例5%、死亡1という頻度をあげていることを記載。
5-16-3	1963 (S38)	CRONBERG S, BELFRAGE S, NILSSON IM. Fibrinogen-transmitted hepatitis. <i>The Lancet</i> 1963; 1(7288): 967-969	フィブリノゲン製剤を投与した49例の患者のうち、15例に肝炎発生したこと、そのうち6例は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害の薬剤を服用したことがなかったこと、15例すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いことを記載。
5-16-4	1963 (S38)	Medical Economics Physicians' Desk Reference. <i>Medical Economics INC.</i> 1963. p.597-598	紫外線照射処理を行ったフィブリノゲン製剤について、肝炎ウイルスの存在は確定的な弊害であると考えられるべきであり、同製剤の使用を控えるべきであると警告
5-16-5	1964 (S39)	福田保一ほか「国際輸血学会議から」 <i>日本医事新報</i> 1964; 2118: 29-33	ニューヨークの Presbyterian Med. Center の報告で、出血による低フィブリノゲン血症患者にフィブリノゲンを投与して、6か月生存した症例のうち、黄疸発生率が14.3%に見られたというものがあったことを記載。
5-16-6	1964 (S39)	市川洋一「ウイルス肝炎に関するWHO報告から」 <i>日本医事新報</i> 1964; 2120: 34-36	血清肝炎 (SH) と流行性肝炎 (IH) の感染源に関して「輸血及び滅菌されていない各種血液製剤の輸注」があること、無処置の混合血漿は混合数値にも左右されるが、0.12~12.2%と全血よりもはるかに高い発病率を示すこと、フィブリノゲン及び抗血友病性グロブリンは製剤の特質からいっても、混合血漿より感染源の潜在機会は多く、17%という報告があることなどを記載。
5-16-7	1966 (S41)	木本誠二「血清肝炎の予防に関する研究」昭和41年度厚生省医療研究助成補助金『血清肝炎の予防に関する研究』1966. p.34	フィブリノゲン製剤 (BPL 製剤) の投与を受けた6例の症例のうち4例に肝炎の発生が認められ、いずれも輸血を併用していたものの、1例は家族供血によるものであったことを報告

文献報告	年	出所	内容
5-16-8	1967 (S42)	二之宮景光一ほか「輸血源よりみた血清肝炎発生に関する考察」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1967; 14(4・5・6): 184-185	供血源と肝炎の発生について調査したところ、献血単独輸血で肝炎を発病したもののうちフィブリノゲン製剤の投与が行われていたこと、胸部外科でフィブリノゲン製剤の投与を受けた6症例のうち4症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
5-16-9	1968 (S43)	二之宮景光一ほか「手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1968; 16(4・5): 119-121	東大第2外科、胸部外科における輸血後肝炎発生の状況について、フィブリノゲン製剤を投与したものの中で、3例について発生を認めたとし、さほど出血も甚だしくなく必然性の乏しい2,3の症例に対して行われたフィブリノゲン製剤の漫然とした投与は反省すべきものと考えていると述べる。
5-16-10	1970 (S45)	Kingdon HS. Hepatitis after Konyne. <i>Annals of Internal Medicine</i> 1970; 73(4): 656-657	Konyne 後の肝炎について、第IX因子欠乏症 (血友病 B) の診断を受け、Konyne の投与が行われた27歳の白人男性が、それまでの21ヶ月間に、Konyne 以外の注射療法は受けておらずに、肝炎の臨床診断が下されたことを報告し、このことは少なくとも一部の Konyne 製剤はヒトに於いて血清肝炎を惹起することを証明するものであると述べる。
5-16-11	1971 (S46)	Sutton DM, et al. Intravascular coagulation in abruptio placentae. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 1971; 109(4): 604-614	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノゲンを投与することは、血清肝炎を伝播するリスクがかなり高く、繊維素溶解を一層亢進させ、凝固障害が悪化する可能性があることから、適切ではないことを記載。
5-16-12	1971 (S46)	B. F. Boklan Factor IX Concentrate and Viral Hepatitis. <i>Annals of Internal Medicine</i> 1971; 74(2): 298	第IV因子濃縮物及びウイルス性肝炎について、10例の患者が Hemoplex (※Konyne) の投与を受け6ヶ月以内に4例が臨床的に肝炎に感染し、肝炎に感染した患者たちは、異なるロットの第IX因子濃縮製剤の投与を受けていたこと、およびこれらの患者の死亡率はゼロで、各患者とも3-6週間で回復が得られたと記載。
5-16-13	1971 (S46)	Hellerstein LJ, Deykin D. Hepatitis after Konyne administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1971; 284(18): 1039-1040	Konyne 投与後の肝炎として、ベスイスラエル病院では Koyne の投与後恐らく肝炎と思われる臨床例が70% (7例中5例) あるいはほぼ確実な肝炎の症例が40% (7例中3例) 発生していることを記載。このことから血漿で十分な治療を行うことのできない遺伝性の第II、VIII、IXあるいはX因子欠乏症の診断が確立している患者に限って、この製剤を用いるよう制限していると述べる。
5-16-14	1972 (S47)	Oken MM, Hootkin L, DeJager RL. Hepatitis after Konyne administration. <i>The American Journal of Digestive Diseases</i> 1972; 17(3): 271-274	Konyne 投与後に生じた肝炎について、Koyne を投与した患者8例のうち5例が、その後6ヶ月間に肝炎を発症し、うち2例がその後肝不全で死亡したことを記載し、考察として、この結果は、Konyne を投与すると、肝炎が連続発症として頻繁に生じることを示唆した従来の報告を確認するものであると述べる。
5-16-15	1972 (S47)	Faria R, Fiumara NJ. Hepatitis B associated with Konyne. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1972; 287(7): 358-359	コーナインに関連したB型肝炎について、コーナインを投与された9人の患者中、6人が黄疸性肝炎を発症した。7人目の患者は、非黄疸性肝炎であったこと、コーナインを投与されなかった23人の患者のうち、肝炎を発症したのはたった1人であったこと記載し、肝炎発生率の違いは、コーナインを投与された患者には肝炎のリスクが増大することを明らかに示しており、コーナインの使用に関する医学的適応は、肝炎の発症率が著しく増大するリスクと比較考量の上、決定されるべきであると述べる。

文献 報告	年	出所	内容
5-16-16	1973 (S18)	AMA DEPARTMENT OF DRUGS AMA DRUG EVALUATIONS 2nd ed. <i>Publishing Sciences Group, inc.</i> 1973:	第IX因子複合体（ヒト）は、急性ウイルス性肝炎を惹起することがあり、コーナインの場合肝炎の発現率はかなり高いことおよび、フィブリノゲンは急性ウイルス性肝炎を惹起することがあり、いくつかの研究で発現率は15~20%と言われていること、クリオプレシベートが有効なフィブリノゲン給源として用いることができ、これにより肝炎の高リスクを伴うプール製剤の危険性を避けられることなどを記載している。
5-16-17	1974 (S19)	Barker LF, Hoofnagle JH. Transmission of viral hepatitis, type B, by plasma derivatives. <i>Dev Biol Stand</i> 1974; 27: 178-188	フィブリノゲン製剤による肝炎感染について、1948 (S23)年にJanewayが、1ロットあたり2000例までのドナーからの血液から成る血漿プールから調製したフィブリノゲンを投与した43例のレシビエントに於いて、肝炎が10%に発現したことを報告したこと、1957 (S32)年にSkinnerは、フィブリノゲン製剤を投与した17例中6例に肝炎が発生したと発表したこと、1965 (S40)年にPhillipsは78例中11例、1966 (S41)年にAndersonらは394例中34例、Mainwaringらは9例中5例、1969 (S44)年にBoeveらは32例中10例の発生を報告していることを記載。また、第IX因子複合体濃縮製剤について、これらの投与を受けたレシビエントにB型肝炎ウイルスを感染するという記載があることを記載。これらの報告を受けて、フィブリノゲン、抗血友病因子及び第IX因子複合体を肝炎伝播の危険性の高い製剤に分類し、その使用を臨床に決定する際には肝炎リスクを考慮に入れなくてはならないと警告
5-16-18	1975 (S50)	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽弥 訳 『ウイルス肝炎の歴史』1975:	1965 (S40)年にMosleyが、血液及び血液製剤を、その受血者に起こる輸血後肝炎の危険度にしたがって分類し、“平均的な危険”として新鮮血および1人の供血者からの血漿をあげ、“高度に危険”なものとしてはプールされた血漿、フィブリノゲン、抗血友病グロブリンをあげたこと、米国の2つの大学病院における輸血に関連した肝炎の中で、フィブリノゲンを輸血された人の比率が全血を輸血されて肝炎になった患者の35倍も多いという数字を引用していること、1966 (S41)年3月から1970 (S45)年1月までに、フィブリノゲンの投与を受けた80名の心血管系術後患者のうち15人(19%)が肝炎となり3人(4%)が肝炎で死亡していることなどを記載。また、FariaとFiumara(1972)は開心術の術中術後に凝固因子製剤第II、VII、IX、X因子の投与を受けた患者について、処置を受けた9人の患者のうち6人までは黄疸性肝炎を起こし、7番目の患者は無黄疸性の肝炎を発症し、他方、凝固因子の投与を受けなかった22人の中には僅か1人が肝炎となったにすぎなかったと報告していることを述べる。
5-16-19	1975 (S50)	J. Craske et al. An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate. <i>Lancet</i> 1975; 2(7927): 221-3	第VIII因子製剤を投与された18例のうち、7例に非B型肝炎に、4例がB型肝炎に感染し、うち2名は非B型肝炎とB型肝炎両方に感染したことを記載。

文献 報告	年	出所	内容
5-16-20	1976 (S51)	Hoofnagle JH. et al. The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products. <i>The Journal of Laboratory and Clinical Medicine</i> 1976; 88(1): 102-113	HBsAgが陽性であるか陰性であるかにかかわらずなく、“高リスク”の血漿製剤（フィブリノゲン、抗血友病因子、第IV因子濃縮製剤）は、なお肝炎を発生させ得るものと見なされるべきであること、HBsAg陽性反応が稀にしかみられないフィブリノゲンに、感染症を示すことが繰り返し証明されていることから、フィブリノゲンのHBsAgの状態（陰性であるか、陽性であるか）は、その感染力を充分に反映しているとはいえないこと、第IX因子濃縮製剤は、驚くほど高い割合の患者で感染性を示すことが明らかにされていることなどを記載。
5-16-21	1978 (S53)	吉利和 訳『ハリソン内科書 第8版』廣川書店 1978. p.2446-2455	正常血漿中のフィブリノゲン値は、200mg/dlから400mg/dlであるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のもので火傷、死児稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度などが記載されている。 DICに対する第1の処置は、原因疾患に対するものであり、次の処置は、血液成分の補充であることから、補充療法は、抗凝固療法を行わずに施行すると血液凝固に対してより多くの基質を提供するにすぎず、血液凝固がコントロールされているかどうかを確実に知ることは困難である上、肝炎感染の危険があることから、フィブリノゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。
5-16-22	1979 (S54)	安田純一『血液製剤』近代出版	血漿分画製剤について、血液凝固因子の製剤では、プールした血漿に由来する肝炎病原体による汚染の危険が特に大きく、そのため個人由来の血漿または少数の血漿プールから製造しようとする努力がなされるとの記載があり、また血液凝固因子製剤について、凝固因子製剤の多くがB型肝炎病原体による汚染の危険を有していると記載。さらにフィブリノゲンの副作用の項目では、フィブリノゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝結をより亢進させることになるので禁忌である、さらにフィブリノゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいため、できれば1人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシベート（または乾燥抗血友病人グロブリン）を以て代用すべきであるという意見があるとのこと、血液凝固第IX因子製剤の副作用の項目では、肝炎の伝播と血管内凝固の多発とが最大の副作用といえると述べる。
5-16-23	1980 (S55)	赤羽賢浩_ほか「チンパンジーを用いたヒトNon-A, Non-B型肝炎の感染実験・血漿分画製剤(Fibrinogen)による継代感染実験」 <i>肝臓</i> 1980; 21(1): 78	ヒトに非A非B型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤10mlを静脈内に接種して経過を観察し、その第1代感染チンパンジーの血清を第2代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第2代感染チンパンジーの血清を第3代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非A非B型肝炎発症を確認したことを記載。
5-16-24	1980 (S55)	麦島秀雄, 上瀬英彦, 三間屋純一「血友病患児におけるB型患者について-自験例を中心に-」 <i>小児科</i> 1980; 21(11): 1361-1368	HBV感染率について18歳未満の血友病患者を対象にした調査では87%で、長尾らの84%、Speroらの98%とほぼ同率で、成人とほとんど差はなかったことを記載し、今後肝疾患が大きな問題になるであろうことは多くの報告者が指摘していること、我が国では欧米に比べこの問題の解決に対する姿勢が消極的で、現状では回避できない副作用として片付けられる嫌いがあることを述べる。

文献 報告	年	出所	内容
5-16-25 (S56)	1981	友島秀雄, 上瀬英彦, 三間屋純 『Plasmapheresis と Hemoperfusion により救命し 得た血友病 B の HB ウイルス による劇症肝炎例』 <i>臨床血液</i> 1981; 22(10): 1628-1630	第IX因子製剤を投与した後、HBV による劇症肝炎で昏睡に陥 った血友病 B 患者を救命できた症例が記載されており、最近 では、高単位第VIII因子、第IX因子製剤の開発により血友病患 者の止血管理は一層容易になりつつあるが、その反面、副作 用の一つとして肝炎の問題が大きくクローズアップされてい ることを記載。
5-16-26 (S56)	1981	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽弥 訳 『ウイルス肝炎』文光堂、 1981.	非A非B型肝炎ウイルス潜在の可能性から、フィブリノゲン、 第VIII因子及び第IX因子はなお肝炎発症の高度の危険性を有す る製剤と考えるべきであること、非A非B型肝炎ウイルスの スクリーニングが可能になるまで、生命の危険のある患者に 対し、濃縮された血液製剤を使用することは制限すべきであ ることを記載。
5-16-27 (S57)	1982	出口克己 ほか「血友病にお ける補充療法の副作用」 <i>日本 血液学会雑誌</i> 1982; 45(5): 80-91	著者らの経験した肝炎発症について、多供血者プール血漿か らの F・IV 製剤を使用開始した 1978 年には 5 例 (血友病 B 3 例)、1979 年には 3 例 (血友病 B 2 例) に認められ、この 2 年間に集中したことを記載し、この成績は、単一供血者から の抗血友病製剤を使用していた頃と比べると、多供血者のプ ール血漿からの製剤使用後にその発生頻度が増加しており、 この傾向がとくに F・IV 製剤で強いとする報告と一致すると 述べる。
5-16-28 (S57)	1982	Gerety RJ, Aronson DL. Plasma derivatives and Viral hepatitis. <i>Transfusion</i> 1982; 22(5): 347-351	ウイルス性肝炎は、血漿由来製剤の静脈内持続注入後に現わ れる最も重要な副作用のひとつであること、高リスク製剤で あるフィブリノゲン、抗血友病因子 (第VIII因子濃縮製剤、 AHF) 及び第IX因子製剤 (II、VII、IX、X 複合体) について、 心臓手術を受けこれらの製品の投与を受けた 8 例の患者全て に Non-A、non-B 型肝炎が現れたのに対し、145 例の対照で はこれが現れたのは 4 例であったことなどを記載。
5-16-29 (S58)	1983	池ノ上克, 鮫島浩「母体の出血 傾向出現例に対する治療」 <i>産 婦科学</i> 1983; 13(4): 525-529	産科 DIC の補充療法として従来しばしば用いられてきた fibrinogen 製剤は、血清肝炎を起こす危険性が高いことから 最近では避ける傾向にあると記載。
5-16-30 (S58)	1983	吉原なみ子「供血者の選択に 必要な検査」 <i>Medical Technology</i> 1983; 11(7)臨時増 刊: 592-601	直近 3 年間の非 A 非 B 型肝炎発症率の上昇の原因の一つに、 平均輸血量とくに血液成分輸血 (血液成分製剤) の増加があ ると思われること、加熱人血漿蛋白及びアルブミンは輸血後 肝炎の原因になりにくい、血漿、特にグロブリン製剤、フ ィブリノゲン、凝固性剤などは輸血後肝炎と大いに関連があ り、これらの製剤の使用量急増は、非 A 非 B 型肝炎の増加の 一端を担っているかもしれないと記載。
5-16-31 (S58)	1983	清水勝「血液凝固異常と輸血」 <i>医学と薬学</i> 1983; 9(1): 149-158	アメリカでは肝炎発症の危険性が高いことおよびフィブリノ ゲン製剤のみを投与する適応症例が先天性的フィブリノゲン 異常症や欠乏症を除いてありうるかという問題提起もあり、 最近では製造が中止されていること、凝固第IV因子複合体に ついては、プール血漿から作られるため、肝炎発症の危険性 が非常に高いことを記載。

文献 報告	年	出所	内容
5-16-32 (S59)	1984	横井泰 ほか「凝固因子製剤 と術後肝炎の発生率について」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1984; 30(5): 370-371	東大胸部外科教室において、濃縮凝固因子製剤の投与を試み た結果、肝機能障害例の多発をみたことから、その追跡調査 を行った報告であり、肝炎発生率は、凝固因子製剤と輸血併 用の場合 57%、凝固因子製剤のみの利用の場合 33%、輸血の みの場合 2% であったこと、凝固因子製剤別の肝炎発生率は、 フィブリノゲン製剤 57%、クリスマシン 82%、AHF (乾燥抗 血友病人グロブリン) 88%、クリオプリン 60%、コンコエ イト 40% となったが 2 剤以上併用した症例が多いため、ある凝 固因子製剤の肝炎発症率の高さは併用されることの多かった 他剤による可能性があることを記載した上で、凝固因子製剤 投与における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以降教室で は凝固因子製剤投与に関してきわめて慎重に対処することと していると述べる。
5-16-33 (S60)	1985	C.M. Mannucci et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. <i>Lancet</i> 1985; 2(8445): 1-4	乾燥加熱処理をした第VIII因子製剤を投与した 13 例のうち、11 例が非 A 非 B 型肝炎に感染したことを記載し、同製剤を投与 されたチンパンジーが非 A 非 B 型肝炎を発症しなかったこと から、チンパンジーへの接種実験が人での感染性を全て再現 するものではないことを示した。
5-16-34 (S63)	1988	堀之内壽人 ほか「熱処理フ ィブリノーゲン製剤による と思われる非 A 非 B 型肝炎の 1 例」 <i>日本消化器病学会雑誌</i> 1988; 85(8): 160	1987 (S62) 年 4 月の加熱フィブリノゲン製剤単独投与の単独 投与による非 A 非 B 型肝炎と思われる肝炎感染を報告し、熱処理 した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるもので、適応範 囲を厳密にする必要があると述べる。
5-16-35 (H1)	1989	Elizabeth A. Letsky Coagulation defects in pregnancy. <i>Obstetrics</i> 1989; 557-568	プールの血液から調整した濃縮フィブリノゲンは、肝炎及 び AIDS 感染のリスクがより高いほか、血管内凝固を悪化さ せるとの見解もあると記載。
5-16-36 (H1)	1989	井上憲昭 ほか「加熱処理フ ィブリノーゲン製剤 (フィブ リノーゲン HT (ミドリ)) によ る非 A 非 B 型肝炎の 5 例」 <i>日 本内科学会雑誌</i> 1989; 78(5): 98	1987 (昭和 62) 年 9 月から 11 月の間に 5 名全員 (うち 2 名 は輸血併用) が感染したことを報告し、現在行われている 60°C96 時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨 を指摘。
5-16-37 (H1)	1989	R.Y. Dott et al. Screening for hepatitis infectivity among blood donors. A model for blood safety? <i>Arch Pathol Lab Med.</i> 1989; 113(3): 227-231	血液および血液製剤の安全性は、安全なドナーの選択、実験 室レベルでの安全性試験、製剤の取り扱いという 3 つの関連 した項目によって決まること、これらの項目に注意すること で、輸血後肝炎の発生を過去 2 年間に比べて 50% 減少させる ことができていることを記載。
5-16-38 (H2)	1990	大久保進 ほか「血友病患者 ならびに入血漿分画製剤にお ける C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検出」 <i>日本輸血学会雑 誌</i> 1990; 36(4): 524-527	関西医科大学付属病院の第 1 内科で診療している血友病患者 38 例 (血友病 A 33 例、血友病 B 5 例) の血漿又は血清を対象 として抗 HCV 抗体検査をしたところ、抗 HCV 抗体陽性率は、 血友病 A 患者では 33 例中 28 例 (84.8%)、血友病 B では 5 例中 5 例 (100%) だったことを記載し、輸血よりも、多人数 分の血漿を原料とする濃縮凝固因子製剤が HCV の感染源と して考えられると述べる。
5-16-39 (H5)	1993	泉信一 ほか「C 型慢性肝炎 経過中に急性肝不全症状を呈 した Acute on chronic の一例」 <i>日本消化器病学会雑誌</i> 1993; 90(臨時増刊): 336	フィブリノゲン製剤の単独投与により、その 1 か月後から肝 機能障害異常が出現し、以後、C 型慢性活動性肝炎と診断さ れたことを報告。

文献 報告	年	出所	内容
5-16-10	2003 (H15)	長谷川泉（名古屋市立大学） — ほか『血液 Fibrinogen 製剤に よる HCV 感染の検討』 <i>肝臓</i> 2003; 44(2): p169, A430	1986~1987 年に製造されたフィブリノゲン製剤中に HCV の 混入が確認され、過熱製剤中にも HCV が確認されたこと、 それらのフィブリノゲン製剤中に HCV 1a, 1b, 2b のそれぞ れ複数の clone が確認されたこと、特定のフィブリノゲン製 剤を投与された 4 人の HCV 遺伝子解析を行ったところ、3 人がフィブリノゲン製剤中の HCV clone の遺伝子配列(1a)と 高い相同性が認められ、フィブリノゲン製剤による HCV 感 染が強く示唆されたことおよび生体内で HCV 1a clone のみ が持続感染していた機序は genotype- specific RTD-PCR からウイルス量の違いによることが示唆されたことなどを記 載。
5-16-11	2007 (H19)	H.Yasunaga Risk of authoritarianism: fibrinogen -transmitted hepatitis C in Japan. <i>Lancet</i> 2007; 370: 2063-2067	日本は、FDA が肝炎の危険性のため fibrinogen の使用を禁じ た 1977 年以降 1988 年まで同製剤特に産科出血に対して、効 果の検証が不十分なまま使用し続けた。1997 年の教科書にも 日本の産科学の権威によってその使用の推奨が記載されてい た。およそ 1 万人の C 型肝炎がこれによって惹起されたこと は、権威主義が治療方針の変更を妨げた結果に他ならない。 科学者は evidence の検証を繰り返し行わなければならない、方 針決定者達は現存の方針を最も新しい evidence に継続的に あわせる努力をすべきである。

(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理

この項目では、最新知見の認識および伝達状況等についての各主体の対応を整理、検証する。具体的には、いつ、どのような最新知見を入手したのか、また入手した最新知見に対してどのように対応したのかについて、行政（厚生省）、企業、医療現場の 3 者について整理、検証を行う。

1) 行政の認識および対応について

本項目では、慢性肝炎の予後の重篤性および当該血液製剤による肝炎感染の危険性について、いつ、どのような最新知見を入手したのか、またそれに対してどのような対応を取ったのかについて整理する。最新知見入手方法として、主に厚生労働科学研究費補助金による研究の成果と企業等からの副作用報告の 2 点に着目し、本項目ではこの 2 点について検証を行う。

i) 厚生労働科学研究費による研究について

本検証では、肝炎の予後の重篤性についておよび血液製剤による肝炎感染について、厚生労働科学研究費を用いてどのような研究がなされてきたのか、また、それらの研究成果がどのように行政施策に利用されてきたのかを検証する。

① 厚生労働科学研究費補助金による研究の概要

厚生労働省のホームページでは厚生労働科学研究費の概要について、以下のように記載されている。「少子高齢化の進展、疾病構造の変化、国民を取り巻く社会環境の変化、国民のニーズの多様化・高度化など的確に対応した公正労働行政が求められています。行政施策は、適切妥当な化学的根拠に立脚する必要があります。そのためには、厚生労働所管の国立試験研究機関等で研究を行うのみならず、産官学の各分野が協力して新しい知見を生み出す必要があります。厚生労働科学は、このような目的の為に行われる厚生労働省の研究を総称しています。現在の研究補助の萌芽は、昭和 26 年度に創設された公正科学研究費補助金制度です。それが漸次拡大され、昭和 59 年度からは対がん 10 ヶ年総合戦略が始まるなど、平成 7 年度以降は国全体の科学技術基本計画に基づき、大幅な拡大が見られています。平成 18 年度には、428 億円の研究費により 17 事業で 1,400 近くの研究をサポートしています。」

現在、厚生労働科学研究費事業は、行政施策研究、厚生科学基盤研究、疾病・障害対策研究、健康安全確保総合研究の 4 分野 17 事業から構成されている。原則として公募により研究課題及び研究班を募集し、評価委員会の評価を経て採択が決定される。採択された研究は終了時に研究報告書を提出する。提出された研究報告書は国立保健医療科学院のホームページ上で公開される。（ホームページ上でデータベース化されている研究は平成 11 年度以降の研究である。ただし、研究抄録については一部平成 9 年度から、研究報告書本文については一部平成 10 年度から収載されている。）

② 厚生労働科学研究費補助金による肝炎の予後及び血液製剤による肝炎感染に関する研究

肝炎の予後ならびに血液製剤による肝炎感染の研究についても厚生労働科学研究費補助金（旧厚生科学研究費補助金）によるものがある。本項目では、これらの事柄について研究が厚生労働科学研究費補助金によって行われるに至った経緯およびその代表的な研究成果をまとめる。

厚生労働科学研究費補助金によって肝炎に関する研究を行った主な研究班としては、1963 (S38) 年

に厚生省による「血清肝炎の予防に関する研究班」が設置された。この研究班の発足経緯としては、輸血後肝炎の頻度が高いことや輸血後肝炎の慢性肝炎への移行率が高いことなどが学会で注目され、文献発表等が多く行われていた結果だと考えられる。

また、1972 (S47)年には、血清肝炎の予防に関する研究班および科学技術庁の血清肝炎の特別研究を引き継ぐ形で、「特定疾患：難治性の肝炎調査研究班」が発足した。

さらに、A型肝炎およびB型肝炎の病態解明により、A型でもB型でもない非A非B型肝炎が注目されるようになり、1976 (S51)年に難治性の肝炎調査研究班に「非A非B型肝炎分科会」が設置された。

肝炎の病態および予後の重篤性に関しては、主にこれらの研究班により研究がなされ、研究成果として、1969 (S44)年には血清肝炎が遷延化すれば、慢性肝炎を経て肝硬変に進展するものがあると述べられており、また、1977 (S52)には非A非B型肝炎には慢性化する例が少なからず認められ、難治性の肝炎に占める割合が多いということが述べられている。これらの研究成果および、血液製剤による肝炎感染の可能性が医師の間では半ば常識的に認知されていたこと、および(2)・2・ii)で述べたように、厚生省血液研究事業において1908 (S55)に長尾が血液製剤による治療を受けた血友病患者の肝炎発生頻度が高いことなどを述べ、クリーンな血液製剤の必要性を指摘していることから考えても、厚生労働科学研究費補助金による研究成果として、血清肝炎が慢性肝炎を経て肝硬変に進展することや非A非B型肝炎の難治性肝炎に占める割合が高いこと、血液製剤による治療により肝炎発生頻度が高いことなどが知見として得られていたことが分かる。

③ 厚生労働科学研究費補助金による研究の活用

上記のとおり、昭和50年代(1975～)には、血清肝炎が慢性化し肝硬変に進展する場合があること、非A非B型肝炎の難治性の肝炎に占める割合が高いこと、および血液製剤による治療によって肝炎に感染する可能性があることは、いずれも厚生労働科学研究費補助金による研究成果としても得られていた。(最も、慢性肝炎の予後が重篤であるということが科学的に解明されたのは、(2)・1)で述べたとおりC型肝炎ウイルスが同定された1988 (S63)年以降であると考えられる。ただし、慢性肝炎について予後不良とも言い切れず、一方で予後良好というわけでもないという、いわばグレーの状況であったことは当時の知見においても明らかであると考えられる。)しかしながら、それらの知見が医療現場においては十分に認識されておらず、フィブリノゲン製剤の使用はその後も続き、その結果多くのC型肝炎感染を引き起こした。このことから考えるに、当時、厚生労働科学研究費補助金による研究成果が十分に周知・伝達されていたとは言いがたく、研究成果の活用という面で大いに問題があったと考えられる。

先述したとおり、現在は厚生労働科学研究費補助金による研究は研究報告書としてまとめられ、国立保健医療科学院にホームページ上で公開されており、これらの研究については、研究の成果・内容の中間評価、事後評価等の評価がなされている。また、研究成果の施策への反映状況等についての検討は、厚生労働省科学技術部会で行われており、平成17年度より、行政効果報告のWEB登録が施行され、研究終了課題の主任研究者に研究終了年度から3年間にわたりデータの更新を依頼することで、論文および学会発表の内容・回数や、行政観点からの成果、ガイドライン等の開発・審議会等で参考にされた日時等を経時的に更新できる仕組みを構築している。これらの制度により、単に学術的な研究成果のみの評価ではなく、政策的・社会的な影響に関しても評価する試みがなされている。

しかしながら、社会への周知・伝達という観点においては現在においてもまだホームページ上での掲載という程度であり、厚生労働省の取り組みは不十分な点が多く、改善すべき点が多い。

また、濱野らの報告¹⁾によれば、厚生労働科学研究費補助金による研究の成果についての新聞記事掲載件数は2003 (H15)年に比べて1994 (H6)年は半数であったことが記載されており、現状においても研究成果の伝達・共有が不十分であるのだから、現状よりも新聞記事掲載の少ない過去においては、研究成果の有効活用という面において不十分であったことは言うまでもない。

今後、厚生労働科学研究費補助金による研究成果の社会への伝達という面において、厚生労働省の主体的な取組が強く求められる。

¹⁾ 濱野強, 河野稔明, 小山秀夫「厚生労働科学研究費補助金による研究成果についての新聞報道調査」保健医療科学 2004; 53(4): 286-293

ii) 当該血液製剤による肝炎感染情報の把握と対応

本項目では、当該血液製剤承認後、実際の患者への使用により発生した肝炎感染情報を行政がいつ把握したのか、また肝炎感染情報を入手した後にどのような対応を取ったのかについて検証する。

詳細については検証3に記載されているため、本項目ではその概要を示す。

当該血液製剤による肝炎感染に関して、厚生省が最初に情報を得たのは1987(S62)年の青森のフィブリノゲン製剤による集団肝炎感染事件の際であり、青森県三沢市のA医院より、フィブリノゲン製剤投与により肝炎が発生した旨の報告を受けた。

その後、厚生省は4月8日に旧ミドリ十字に事情説明を求め、翌9日、ミドリ十字に対し、肝炎発症患者の現状調査および疑いのあるロットの全国調査・報告を指示。4月15日には、非加熱フィブリノゲン製剤を自主回収させること、および早期に加熱製剤へ切り替えさせることで被害の拡大を防ぐ方針を策定した。

厚生省による上記指示を受け、旧ミドリ十字は5月8日から7月14日にかけて、4回にわたり非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告を実施。5月26日に行われた血液製剤評価委員会は、当該報告を踏まえ、肝炎へのフィブリノゲン・ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくださるとともに、加熱製剤販売時には関係情報の医療機関への提供による注意喚起、及び納入医療機関及び投与患者の追跡調査を行うよう要求した。厚生省はこの評価委員会の結論を受け、旧ミドリ十字に対し、発売後の肝炎発生について継続的に追跡調査(月1回以上医療機関を訪問し、使用患者に当たっては継続6ヶ月間)を実施し報告することを指示した。

厚生省の指示により、同年6月11日の加熱フィブリノゲン製剤の販売開始以後、旧ミドリ十字は患者に対する追跡調査結果を実施。厚生省は11月5日に加熱フィブリノゲン製剤による3例の肝炎発症の報告を受け、翌1988(S63)年4月5日には8例(前報告における3例含む)、5月6日には17例(前報告における8例含む)の肝炎発症の報告を受けた。

この報告を受け、5月12日に行われた血液製剤評価調査会はフィブリノゲンHTミドリについて審議を行い、翌13日、厚生省は旧ミドリ十字に対し、①肝炎感染例の数例はフィブリノゲンHTミドリが原因と考えられること、②使用例全例の追跡調査が必要等の審議結果を伝達した。

そして、青森集団肝炎感染事件の報告を受けてから1年以上経過した6月2日、厚生省はミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の添付文書改訂と緊急安全性情報配布を指示した。これを受け、6月6日、旧ミドリ十字は全納入医療機関に対し、緊急安全性情報と謹告の配布を開始し、6月23日に緊急安全性情報の配布が完了した。

経緯の概要を以下に整理する。

図表 5-17 フィブリノゲン製剤による肝炎発生後の厚生省の対応

年	月日	当該医薬品の製造承認
1987 (S62)	1月	(青森県三沢市の産婦人科医院、厚生省へ副作用報告) ※医院側の記録なし 厚生省薬務局安全課、青森県三沢市の産婦人科医院から、非加熱フィブリノゲン製剤投与8例中7例に肝炎発症との電話連絡を受ける(のち、全例発症との報告)
	3月24日	青森県三沢市の産婦人科医院、厚生省へ副作用報告 ※元資料確認中
	4月7日	厚生省薬務局安全課、生物製剤課、旧ミドリ十字にフィブリノゲンの副作用について問合せ 青森県下でフィブリノゲンによる副作用が出ているとの情報に関し、旧ミドリ十字に説明を求める。

年	月日	当該医薬品の製造承認
	4月8日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局安全課に説明。厚生省は早急な調査・報告を行うよう指導。 旧ミドリ十字は、厚生省薬務局安全課に以下を報告。 ①副作用の発生状況について調査中であり、内容判明次第副作用報告を提出すること、 ②疑わしい8ロットについて全国の副作用発症状況を調査中であり、調査後報告まで2週間が必要であること、 ③使用上の注意に肝炎について記載しており過去に問題になったケースはないこと それに対し、厚生省は早急に調査を実施し、報告するよう指導を実施。 旧ミドリ十字、薬務局生物製剤課に説明。 旧ミドリ十字は、厚生省薬務局生物製剤課に、上記と同様の説明を実施。厚生省は、医師からの副作用報告の提示を要求。
	4月9日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、当面の対応を指示 厚生省薬務局監視指導課、安全課、生物製剤課、旧ミドリ十字に対し、以下の指示を実施 ①肝炎発症患者の現状調査。特に肝炎の型に関する早急の調査 ②疑いのあるロットの全国調査の結果の逐次報告 ③青森県下の今回の件に関連のある4人の医師のコメントの入手・報告 ④加熱製剤のサンプルの提供方法の提示 ⑤マスキングの動きに十分注意する
	4月15日	青森県三沢市A医院、厚生省に対し医薬品副作用報告書を提出 1986(S61)年9月以降にフィブリノゲン製剤を投与した8例全例において肝炎が発症した旨の医薬品副作用報告書を提出。 厚生省薬務局、非加熱フィブリノゲン製剤の取扱いにつき、①旧ミドリ十字による非加熱製剤の自主回収、加熱製剤承認までの治験品無償配布、②4月20日加熱製剤承認申請、同月30日承認等のスケジュールを検討。 「フィブリノゲン製剤については、AIDSウイルス及び肝炎ウイルスに対して完全な安全性が確保されているとは言えず、又薬剤の特質から今後発生の可能性も100%否定し得ないことから早急に加熱製剤への切替を行う必要がある」として、以下の方針を検討。 1. 4月23日以降、非加熱製剤の自主回収開始 2. 加熱製剤の4月20日承認申請、4月30日承認 3. 自主回収から加熱製剤上市までの間の加熱製剤の治験用として無償供給 4. 承認後の検定に要する期間を最小限にするよう配慮(検定申請5月初め、上市6月初め) 5. 治験用サンプルの提供の必要性に関する文書提出指示と治験用サンプルの使用成績の報告指示
	4月17日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、自主回収と加熱製剤治験用サンプルの提供方針の書類を提出(乙B13)
	4月18日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の自主回収迅速化を指示(乙B14)
	4月30日	中央薬事審議会血液製剤調査会、加熱フィブリノゲン製剤の審議 厚生大臣、加熱フィブリノゲン製剤の製造承認 厚生省安全課と旧ミドリ十字、①血液製剤投与後の患者の不利益はやむをえないとの文献はないか、②現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献はないか等を協議
	5月8日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告(第1回・累計57例) ※調査対象は昭61年7月～昭62年4月投与例 (乙B24)
	5月19日	同上第2回報告(累計65例)(乙B25)

年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月26日	<p>血液製剤評価委員会、肝炎へのフィブリノゲン・ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくだすとともに、加熱製剤の取扱い方針を策定（乙 B28）</p> <p>1. 評価委員会検討結果 (1) 今回の調査報告によれば、フィブリノゲン・ミドリにより発症したものであろうと考えられる症例も見られる。 (2) 本剤による肝炎の発症は避けて通れない問題であり、必要止むを得ない場合に限り使用すべきである。 (3) 従って、安全性の観点から本剤の適応を明確にするための指導を行うとともに、使用上の注意を改訂する必要があり、併せてこれらの情報を提供し注意喚起すること。（本剤は既に自主回収済みである。） (4) 加熱製剤は非加熱製剤に比べ好ましいが、nonAnonB型肝炎については未解明の部分もあり、加熱製剤についても上記指導・措置を準用し、併せて情報の収集、提供に努める必要がある。 (5) なお、今回報道された事例については、肝炎発症要因のひとつである薬剤使用による感染、即ちフィブリノゲン・ミドリの関与を否定できない。</p> <p>2. 加熱製剤に対する今後の取扱い方針 (1) 安全性の観点から適応を明確にするための行政指導を行う。 (2) 使用上の注意は最終結論までの間はその方向に沿ったものに改訂する。 (3) 関係の情報を医療機関に提供し注意喚起する。 (4) 納入医療機関に月1回以上訪問し、加熱製剤使用患者のフォローを行う。</p>
	5月27日	<p>旧ミドリ十字、厚生省に対し、フィブリノゲンHTミドリの販売時の方針を報告 旧ミドリ十字は、フィブリノゲン HTミドリの販売に当たり、①「使用上の注意」について当局と共同で対処すること、②肝炎発症の可能性、及び必要患者以外には使用しない旨の添付文書へ記載すること、③使用患者に対する追跡調査（月1回以上医療機関を訪問し、使用患者は継続6ヶ月間）を行うこと、を厚生省に対して報告</p> <p>旧ミドリ十字、厚生省の指示に基づき、各支店に対し、加熱フィブリノゲン製剤の市販後調査（投与患者の6か月間継続調査）を指示（乙 B31）</p>
	6月12日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎 発症報告 （第3回・累計71例）（乙 B26）
	6月25日	第50回血液剤再評価調査会 乾燥人フィブリノゲンに関する調査報告書を了承（甲B40、乙B52）
	7月14日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎 発症報告 （第4回・累計74例）（乙 B27）※社内報告は112例であった（甲B17）
	11月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し加熱フィブリノゲン製剤投与後の 肝炎発症 例3例を報告（乙 B32）
1988 (S63)	4月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し加熱フィブリノゲン製剤投与後の 肝炎発症 例8例を報告（乙 B33）
	5月6日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症調査報告（573 例中17例）（乙 B34）
	5月12日	血液製剤評価委員会、上記調査報告に基づき対応方針を検討

年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月20日	<p>厚生省、旧ミドリ十字に対し、血液製剤評価調査会の審議結果を伝達（乙 B35）</p> <p>厚生省は、血液製剤評価調査会の審議結果として以下を伝達。 ①肝炎感染例の数はフィブリノゲン・HTミドリが原因と考えられる。 ②使用例全例の追跡調査が必要。 ③加熱による医師の同製剤の肝炎感染リスクに対する見方の確認が必要。 ④NANB肝炎発症情報の医師への伝達、およびその際の製品返却促進が必要。（「回収という手続きを取ると問題が大きくなると考えるので、安全性と有効性の問題から使用する医師が少なくなり自然に消滅するようなパターンが一番望ましい」） ⑤調査会としては、DICの治療におけるフィブリノゲンの使用は考えられないこと。 ⑥先天性低フィブリノゲン血症への使用は有意義であり、今後も提供を続ける必要がある。 ⑦日母の問題については厚生省から使用の適正について説明する。</p> <p>伝達の後、旧ミドリ十字より厚生省に対し、フィブリノゲン・HTミドリの製造中止を正式に伝達。それに伴い、製造中止による使用者側の混乱防止策、肝炎発症患者への補償対策、安全な代替製剤の開発・提供方法とその可能時期、先天性低フィブリノゲン血症患者への対処、マスコミ・国会対応について双方で議論を実施。ただし結論は出ず、早期に再度話し合いを行うこととした。</p>
	5月23日	厚生省薬務局生物製剤課、(財)日本母性保護協会理事から意見聴取
	5月24日	厚生省薬務局生物製剤課、日本産科婦人科学会幹事長から意見聴取
	6月2日	<p>厚生省薬務局安全課長、ミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の添付文書改訂と緊急安全性情報配布を指示（乙 B36）</p> <p>添付文書には、冒頭に下記内容を赤字赤枠で追記することを指示。 非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用にあたっては、適応を十分に考慮すると共に、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと。</p>
	7月7日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、緊急安全性情報配布完了と在庫6199本中2557本回収（回収率41.2%）等を報告

検証3の考察（小考）に合わせた考察を記載予定。

2) 企業の認識および対応について

本項目では、企業がいつ、どのような最新知見を見出した、あるいは入手したのか、またそれらの知見に対してどのような対応を取ったのかについて整理を行う。ここでは特に、危険性の把握という観点から、ウイルスの不活化処理および市販後の肝炎発生の2点に着目する。

i) ウイルス不活化処理に関するミドリ十字社の認識および対応

① ウイルス不活化処理の変更時点における企業の認識

各ウイルス不活化処理の変更点において、企業がどのような経緯・認識で処理方法を変えたかをH14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書より整理する²。なお、本節内の「アンケート調査」もしくは「聞き取り調査」は、当該報告書中に記載されている、1988 (S63) 年以前にミドリ十字に入社した社員を対象とした調査をさす。

ア) 紫外線照射処理

導入経緯

三菱ウェルファーマ社からの回答書にも明らかなように、紫外線照射が感染率の減少に寄与することはない。ウイルス不活化の目的で紫外線照射導入を導入する根拠となった情報や、検討の経緯・対象としたウイルス等に関する資料は残っていないが、下記2点の情報等が導入の際の参考となったことが想像される。

- ・ MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human) (2nd revision, NIH, October 1, 1954)
 - ・ 製法欄に「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトン又は人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」と記載されている。
- ・ 米国カッター社製のフィブリノゲン製剤の製法に関する情報
 - ・ フィブリノゲン-BBank が製造承認された 1964 (S39) 年当時にフィブリノゲン研究・製造に関与していた社員からの聞き取り調査において、当時の米国カッター社のフィブリノゲン製剤には紫外線照射が施されていたことを承知していた旨の発言があった³。

設定根拠

処理条件(波長 2537Å の紫外線を 1 ジュール/ml 照射)の設定根拠に関する資料は残されていないが一般的に DNA を切断して滅菌に使用する波長である。

実施状況

製造記録が残されている 1980 (S55) 年以降、1987 (S62) 年 4 月に非加熱製剤の製造を中止するまで、フィブリノゲン製剤には紫外線照射処理が行われている。また、製造記録が残っていない 1979 (S54) 年以前のフィブリノゲンの製造工程においても、当該医薬品事業者の調査結果から、

紫外線照射処理されていたものと判断できる。

イ) βプロピオラクトン処理

導入経緯

βプロピオラクトン処理導入の検討は、1965 (S40) 年 5 月 19 日付ミドリ十字社内の「技術研究指令第 207 号」によって開始されたと推察される。この技術研究指令では、βプロピオラクトン処理導入の目的について、「注射用フィブリノゲンは世界的に、血清肝炎伝染源であるとの疑念をもたれている現状に鑑みて、現行の紫外線照射のほかにベータ・プロピオ・ラクトンの添加を試みたい」と述べられている。

また、同年 11 月 11 日付の調査記録(旧ミドリ十字の研究業績集)である「注射用フィブリノゲンの B.P.L 処理法の検討」には、「B.P.L が Virus の不活化に極めて効果的であるといわれてから LoGrippe には 1954 年以来数回に亘る報告があり、我国でも市田、鈴木等の報告(1963)があります。」と記されている。実際、これらの報告には、「BPL 処理した血漿を輸血した場合、肝炎の発生が少ない」「BPL と紫外線照射を併用した血漿を 430 人に注射したが、全て肝炎の発生をみなかった」といった記載がある。

なお、1965 (S40) 年 11 月改訂の添付文書には、βプロピオラクトン処理を施していることが明記されている⁴。

設定根拠

不活化の指標としては、上記研究調査録では「現在のところ肝炎 Virus の生死を確かめる方法がないので、B.P.L の殺菌効果を検べる対照菌として Aero. Aerogenes を用いました。Aero. Aerogenes は米国 NIH の紫外線照射基準において対照菌として定められている菌株で、…(後略)…」と述べられており、Aerobacter Aerogenes を用いている。

また、厚生労働大臣の報告命令(2002 (H14) 年 6 月 18 日)に対する三菱ウェルファーマ社からの回答書(2003 (H15) 年 7 月 25 日)では、次表のように、HCV 代替モデルウイルスを指標に感染率が大きく減少するデータを示している⁵。数値が大きいほど不活化効果が大きく、数値が 1 大きくなるとウイルスの感染価が 10 分の 1 になることを示している(例: 2.0 は 10^2 (=100) 分の 1 である)。

ただし、HCV 代替モデルウイルスである BVD と SIN は、UV+BPL 処理の効果が大幅に異なるので、HCV に対する効果については現段階で明確でないと云わざるをえない。

⁴ ただし、実際にどの製造ロットから BPL 処理が施されたかを判断する資料はない。

⁵ 『命令書(厚生労働省発医薬第 0618053 号)の 1 の (1)、(3) 及び (4) に対するご報告』(2003 (H15) 年 7 月 25 日、三菱ウェルファーマ社)

² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18

図表 5-18 ウイルス不活化処理の妥当性等に関する検証結果 ～ウイルス不活化法とその効果～

製法	製造時期	HIV-1	BHV	BVD	EMC	CPV	SIN
UV	1964(S39)年 ～1965(S40)年	≥4.6	0.0	0.0	0.0	0.0	(0.0) *1
UV+BPL	1965(S40)年 ～1985(S60)年	≥7.3	2.0	2.2 (約 1/160)	5.0	2.6	6.2 *1 (約 1/160 万)
UV+HBIG *2	1985(S60)年 ～1987(S62)年	(≥4.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0) *1
DH	1987(S62)年 ～1994(H6)年	≥6.5	1.5	1.8 (約 1/63)	≥5.9	0.0	3.8 *1 (約 1/6300)
DH+SD *3	1994(H6)年 ～現在	≥11.9	≥4.4	≥4.9 (約 1/8 万)	≥6.0	1.4	NE

注) UV: 紫外線照射

*1: 分画 I (エタノール分画) 工程の試験は実施せず

BPL: βプロピオラクトン処理

*2: 抗 HBs グロブリン添加工程の試験は実施せず

HBIG: 抗 HBs グロブリン添加

*3: 今回の試験結果ではない

DH: 乾燥加熱

(): 抗 HBs グロブリン添加工程は評価不能であるため参考値

SD: 有機触媒/界面活性剤処理

NE: 実施せず

≥: 十分な不活化効果によりウイルス量が検出限界以下である

出所) 『命令書(厚生労働省発医薬第 0618053 号)の 1 の (1)、(3) 及び (4) に対するご報告』(2003 (H15) 年 7 月 25 日)

βプロピオラクトン処理に関する当時の認識

βプロピオラクトン処理と紫外線照射との併用効果について、当時のミドリ十字は「ウイルス不活化はパーフェクトと迄は行かないが、かなり有効であると云われている。」⁶と認識していた模様である。

実施状況

βプロピオラクトン処理が開始された時期は不明であるが、旧ミドリ十字では、1964 年(昭和 39 年)～1965 年(昭和 40 年)に開始されたものと推測されている。その後、1985 年(昭和 60

年) 8 月まで、本処理が行われていた。

ウ) 抗 HBs グロブリン添加処理

導入経緯

抗 HBs グロブリン添加処理の導入は、βプロピオラクトンが 1985 (S60)年に入手不能となったことに起因している。入手不能になった理由として、当該医薬品事業者は社員に対するアンケート調査等から以下のように推測している。

- ・ 本品(βプロピオラクトン)には発がん性があるので、供給メーカーが製造販売を中止したと連絡してきた、あるいは製造販売を中止した。
- ・ ミドリ十字社にβプロピオラクトンを供給していた国内の会社の工場が、発がん性を理由にミドリ十字社向けに包装を小分けする作業を拒否した。ミドリ十字社も発がん性を考慮して使用を止めた。

なお H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書には、「βプロピオラクトンは、水溶液中で速やかに分解されて最終製剤には残留しないため、現在でも日米欧の一部メーカーの血液製剤やワクチン製造に使用されている。」と記載されている。

また、βプロピオラクトンが入手不能になった後、抗 HBs グロブリン添加処理を行うに至ったフィブリノゲン製剤に抗 HBs グロブリンを添加した理由あるいは根拠を示す直接的な資料は見当たらない。H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書では、「血液製剤中の抗 HBs 抗体価と B 型肝炎ウイルスの不活化」(1984 (S59) 年 1 月 7 日)というミドリ十字社の調査研究録が参考にされた可能性があると推察している。(上記調査研究録の要旨を以下の枠内に記す)

ミドリ十字社調査研究録の要旨(1984 (S59) 年 1 月)

血漿分画に用いる原料血漿は RPHA あるいは RIA 法による HBs 抗原スクリーニングを受けているが、測定法の検出限度の問題から、調整された製剤は、肝炎感染の危険性が皆無であるとはいえない。当社の血漿分画製剤にはパストリゼーションあるいは、βプロピオラクトン処理と紫外線照射の併用処理が行われているが、コンコエイト、クリスマシンといった不安定な製剤に関しては不活化処理はとられていない。

先般、オランダ赤十字の Brummelhuis らが、HBs 陽性血漿から製造した血漿分画製剤に、抗 HBs グロブリンを終濃度で 0.4IU/ml となるように添加したところ、チンパンジーにおける B 型肝炎感染を抑制したとの報告を行った。この方法は不安定な第Ⅷ、第Ⅸ因子製剤に対して、魅力的な方法と考えられたため、当社製剤の現状を知るために、各種製剤の抗 HBs 抗体価の測定を行った。

その結果、コンコエイトで 0.45～1.80IU/ml、静注用免疫グロブリン製剤で 0.113～0.23IU/ml、フィブリノゲン及びトロロンピンで 0.028IU/ml であり、クリスマシンからは検出されなかった。クリスマシンに抗 HBs グロブリンを添加する方法は、本剤のリスクを減らす上で良好な方法と考えられた。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書

これに加え、製薬企業内で実施されたアンケート調査では、「抗 HBs グロブリン添加を行った根拠を知っていた」と回答した 6 名が、いずれも B 型肝炎対策を目的としていると回答している。当

⁶ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(6)-7

時のミドリ十字では、B型肝炎ウイルスを念頭に置いた不活化処理の検討を行っていたと考えられる。

抗HBs グロブリン添加処理に関する当時の認識

一方、抗HBs グロブリン添加によるB型肝炎ウイルス防止効果については、Brummelhuisらの報告に基づき、βプロピオラクトン処理に匹敵するB型肝炎防止効果を期待していたと推察されている⁷。

実施状況

抗HBs グロブリン添加は、1985 (S60) 年8月に開始され、1987 (S62) 年2月まで行われた。

エ) 乾燥加熱処理

導入経緯

紫外線照射等と比べて、特にHIVに対してより確実な不活化処理をおこなうことを目的として、Rouzioux⁸、Dietz⁹ら、Rosenberg¹⁰らの報告を根拠として乾燥加熱処理の検討を開始している。以下に検討の経緯を示す。

図表 5-19 ウイルス不活化処理の妥当性等に関する検証結果 ～ウイルス不活法とその効果～

時期	検討内容
1985 (S60) 年2月～1986 (S61) 年11月	各種モニターウイルスを用いて加熱処理条件の設定について検討
1985 (S60) 年4月	技術研究計画を発行し、正式に開発を開始
1986 (S61) 年11月	本加熱処理条件におけるAIDSウイルス不活化実験を実施
1986 (S61) 年3月～1987 (S62) 年3月	物理的・化学的性状分析
1986 (S61) 年5月～1987 (S62) 年3月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1986 (S61) 年6月～1987 (S62) 年2月	加速試験を実施
1987 (S62) 年1月～1987 (S62) 年3月	苛酷試験を実施
1986 (S61) 年6月～1987 (S62) 年2月	急性毒性試験の実施
1986 (S61) 年9月～1987 (S62) 年4月	亜急性毒性試験の実施
1986 (S61) 年7月～1986 (S61) 年10月	一般薬理試験を実施
1986 (S61) 年12月～	外科・救急領域にて臨床試験開始
1987 (S62) 年1月～	産婦人科領域にて臨床試験開始
1987 (S62) 年2月～1987 (S62) 年3月	薬理作用に関する試験を開始

なお、指標としたウイルスは以下の6つである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Chikungunya virus (CHV)
- ・ Sindbis virus (SV)
- ・ Mumps virus (MV)
- ・ Herpes simplex virus (HSV)
- ・ Vaccinia virus (Va)

処理条件

人フィブリノゲンのウイルス不活化のための乾燥加熱処理法が検討され、処理条件が次のように設定された。

- ・ 安定剤 : フィブリノゲン2%に対しシュクロース3.2%添加
- ・ 加熱温度 : 60℃
- ・ 加熱時間 : 96時間以上

実施状況

加熱処理による製剤は、1987 (S62) 年3月に最初のロットが製造され、1994 (H6) 年6月に最終のロットが製造されている。

オ) SD処理

導入経緯

ニューヨーク血液センターが開発した、SD処理が施された血液製剤ではB型及びC型肝炎の発症が報告されていないとの情報を得て、SD処理の導入を検討開始している。なお、指標としたウイルスは以下のとおりである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Sindbis virus (SV)
- ・ Echo virus
- ・ Human Immunodeficiency Virus (HIV)

条件設定

人フィブリノゲンのウイルス不活化のためにSD処理法を検討し、処理条件を次のように設定している。(■字はマスキングが施されていた箇所)

Solvent : ■%リン酸-トリ・n-ブチル (TNBP)

Detergent : ■%ポリソルベート80 (Tween80)

処理時間 : 6時間

処理温度 : 30℃

実施状況

SD処理による製剤は、1994 (H6) 年9月に最初のロットが製造されている。

② ウイルス不活化処理に関する企業の対応の問題点

1964 (S39) 年のフィブリノゲン-BBank製造承認時から実施されていた紫外線照射を始めとして、1965 (S40) 年頃からのβプロピオラクトン処理、1985 (S60) 年からの抗HBs グロブリン添加処理、1987 (S62) 年からの加熱処理、1994 (H6) 年からのSD処理が、ウイルス不活化処理として実施されている。しかし、SD処理を除く不活化処理のうち、その不活化効果の有効性が明確になっているものはない。

不活化処理の効果については、厚生労働省医薬局が2002 (H14) 年7月に、当時の三菱ウェルファーマ社に対してウイルス不活化効果の再検証に関する報告命令を発出している。翌2003 (H15)

⁷ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

⁸ Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272, 1985

⁹ Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

¹⁰ Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

年7月に三菱ウェルファーマ社から提出された報告書によると、 β -プロピオラクトン処理についても、HCVのモデル代替ウイルスによって結果が大きく異なることが判明した。

フィブリノゲン製剤の原材料や製造工程の問題点を鑑みれば、効果のない（もしくは不明確）な不活化処理を用いていたことは、薬害被害拡大の原因の一つであったと言える。

ii) 1985 (S60)年までの市販後の副作用情報の収集と対応

本項目では、肝炎の副作用報告が少なかった1985 (S60)年以前のみドリ十字社の市販後の危険性情報の収集状況およびその対応について整理・検証する。

詳細については検証4に記載されているため、本項目ではその概要を示す。

① 副作用情報の収集

1976 (S51)年から1985 (S60)年までの間に肝炎発症例が3例報告されている。この時期の肝炎発症例に係る報告収集には、「アンケート回答ハガキによる情報収集」と「医薬情報担当者による情報収集」という2つの調査手法が用いられていた。

ア) アンケート回答ハガキによる情報収集

フィブリノゲン製剤1瓶ごとに「血清肝炎調査票」と題したアンケート回答ハガキが添付されていた¹¹。当該医薬品の使用患者が肝炎を発症した際、医師にハガキ内の項目を記入してもらい、直接みドリ十字本社の担当部署（当時の医薬安全課）に郵送してもらう形式で、肝炎発症例に関する報告を受けていた。

このアンケート回答ハガキによる情報収集の実績は、導入直後からの記録が全て残っているわけではないため、総合的に整理することは難しい。しかし、たとえば1968 (S43)年6月改訂版の添付文書には、「フィブリノーゲン—みドリでは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、1967年10月終まで22カ月間に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ただけであった。フィブリノーゲン—みドリを使用し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。」との記載を認めることができ、この方法により2例の肝炎発症例が報告されていることが分かる。

イ) 医薬情報担当者による情報収集

医師等からフィブリノゲン製剤の使用による肝炎発症報告を受けた医薬情報担当者が、「医薬品副作用報告書」にその内容を記入し、みドリ十字本社の担当部署に報告する方法である。

こちらの手法による記録も正確なものが残っていないが、1976 (S51)年から1985 (S60)年までの間に1例の肝炎発症例が報告されたことが判明している¹²。すなわち、1986 (S61)年2月に提出されたフィブリノゲン—みドリの再評価申請資料内の3例の肝炎発症例は、この医薬情報担当者によって収集された1例と、アンケート回答ハガキによって収集された2例（輸血非併用）の合計となっている。

② 副作用情報の伝達および対応

アンケート回答ハガキにより把握した肝炎発症例2例について、国へ報告されたことを示す資料は存在していないが、田辺三菱製薬から寄せられたH21.1.9「お訊ね」に対する回答(3)には「添付文書の記載変更を行っていることから考え、当局には報告していたものと推測致します」という認識が示されている。

また、医療現場に対しては添付文書による情報提供がなされており、1968 (S43)年6月改訂版の

¹¹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

¹² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

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生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」との記載がある。

③ 1985（S60）年までにおける副作用情報の収集、伝達における問題点

集団肝炎感染が発生する以前の、1985（S60）年頃までの情報収集手法は、アンケート調査と医薬情報担当者による調査の 2 種類であった。

これらはいわゆる自発報告であり、当時の自発報告が今日ほどには活発でなかったことを踏まえれば、感染情報の収集手法として十分であったとはいえない。実際に、1985（S60）年度に旧厚生省に報告された副作用症例は全体で 1,986 件（副作用モニター医療機関からの報告 803 件、企業報告 1,183 件）であり、これは 2000（H12）年度の副作用報告数 27,623 件（医療機関などから 5,297 件、企業報告 22,326 件）と比べて低い水準となっている¹³。

また、2002（H14）年までの調査の過程で企業が把握していた 418 人リストの患者の内、BPL 処理が施されていた 1985（S60）年頃までに、30 例の肝炎等の報告症例があったことが判明している¹⁴。この事実からも、1985（S60）年時点で自発報告から取得していた 3 例（輸血併用のパターンを含めれば 8 例）という数値が、感染実態よりかなり少ない数値だったことが分かる。

アンケート用紙が同封されているとしても、それが医師の下に届く前に廃棄される可能性があること等も考慮すれば、アンケート調査と医薬情報担当者による調査という、自発報告に頼った情報収集手法のみをとっていた当時のミドリ十字の対応には、問題があったと言わざるをえない。

また、このような自発報告に頼っていたにもかかわらず、添付文書における記載では、肝炎感染報告が 2 例のまま供給数の記載だけが改訂されており、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。自発報告の性格を鑑みれば、医療機関への主要な情報提供手法である添付文書に、過度に安全性を強調するかのような記述を行ったことは問題である。

iii) 1986（S61）年以降の市販後の副作用情報の収集と対応

本項目では、静岡での肝炎感染報告があった 1986（S61）年以降の危険性情報の収集と対応について整理・検証する。まず、集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動きおよび自発報告の収集状況を以下にまとめる。

図表 5-20 集団肝炎感染発生に関連したミドリ十字の動き

年月日	事象
1986（S61）年 9 月 22 日	静岡県 C 医院で 3 例にフィブリノゲンを使用し、3 例に血清肝炎が発生したことが「顧客の声」にて報告される。
1986（S61）年（秋頃）	青森県 A 医院より医薬品卸のセールスに「フィブリノゲンで肝炎らしきものあり、ミドリ十字に文献を持参させよ」との連絡あり。旧ミドリ十字が文献、「使用上の注意」等を A 医院に持参。その後、年内 2～3 回医院訪問するも、医師と面会ができなかったこともあり、特段の指示・要望等は出ず。
1986（S61）年 11 月 17 日	広島県 B 総合病院で 9 月～10 月にかけ、2 例にフィブリノゲン使用。2 例とも肝炎になった旨、「顧客の声」で報告される（11 月 21 日、営業本部・営業推進部が受け付け）
1987（S62）年 1 月 8 日	青森県 A 医院よりミドリ十字に調査依頼あり。
1987（S62）年 1 月 9 日	ミドリ十字担当者が患者確認のため青森県 A 医院を訪問。
1987（S62）年 1 月 13 日	ミドリ十字担当者が青森県 A 医院を再度訪問。内容の把握と、文献・能書等による学術的説明を実施。
1987（S62）年 1 月 20 日	青森県 A 医院分の「副作用報告」を医薬安全室が受け付け→社内回覧。
1987（S62）年 2 月 13 日	1986（S61）年より 2 例の肝炎発生が起こった件で、青森県 D 市立病院をミドリ十字担当者が訪問。
1987（S62）年 2 月 23 日～26 日	青森県 D 市立病院の肝炎発生報告を医薬安全室が受け付け。
1987（S62）年 2 月 27 日	学術部長発支店長宛「緊急業務連絡」。“青森支店で黄疸、肝炎が多数例に発現したとの報告があるので、関連 8 ロットで同様の例がないかを至急調査する”旨を指示。
1987（S62）年 3 月 2 日～26 日	2 月 27 日の緊急業務連絡を受けた報告書が学術部に FAX 送付。名古屋支店より 2 例（2 施設）、宇都宮支店から 1 例（1 施設）、仙台支店から 1～2 例、広島支店から 7 例（2 施設）の肝炎報告あり（いずれも詳細は不明）。
1987（S62）年 3 月 26 日	厚生省よりフィブリノゲン・ミドリ（非加熱）投与後の肝炎事故多発について調査指示（安全課：医薬品副作用情報室）
1987（S62）年 4 月 8 日	厚生省安全課から呼出しあり。青森県 D 市立病院の肝炎 3 例を報告、青森県 A 医院についても調査中と報告。早急に調査を実施し、報告をするようにとの指導を受けた。
1987（S62）年 4 月 9 日	フィブリノゲン物流→卸への出庫を停止。監視指導課、安全課、生物製剤課より、肝炎の発症した患者の現状と肝炎の型を早急に調査すべきとの指導を受けた。
1987（S62）年 4 月 16 日	厚生省 3 課会議（安全課・生物製剤課・監視指導課）に呼出しあり。今後の方針・対処・具体策の説明を求められ、厚生省としての考え方、ならびに指導を受ける。
1987（S62）年 4 月 17 日	ミドリ十字支店長会議で「フィブリノゲン回収、治験品提供」を説明。同時に厚生省と協議しながら、具体的行動の準備。
1987（S62）年 4 月 18 日	医薬安全室長発の連絡メモにて、1986（S61）年 7 月～12 月納入病医院における肝炎発症の有無の調査実施を支店へ指示。
1987（S62）年 4 月 20 日	フィブリノゲン全面回収開始。安全課医薬品副作用情報室と打合わせ。調査報告には時間がかかると思われるが、4 月 27、28 日頃の中間報告を求められた。
1987（S62）年 4 月 21 日	フィブリノゲン HT 治験品提供開始
1987（S62）年 5 月 8 日	「フィブリノゲン・ミドリの事故報告について（第 1 回中間報告）」を厚生省に提出。
1987（S62）年 5 月 19 日	「フィブリノゲン・ミドリの事故報告について（第 2 回中間報告）」を厚生省に提出。

¹³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

¹⁴ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

年月日	事象
1987 (S62) 年 6月12日	「フィブリノゲン-ミドリの事故報告について（第3回中間報告）」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 7月14日	「フィブリノゲン-ミドリの事故報告について（第4回最終報告）」を厚生省に提出。
1987 (S62) 年 11月5日	「フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告（第1回中間報告）」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 2月12日	通告「フィブリノゲン HT-ミドリ使用に際してのお願い」配布開始。
1988 (S63) 年 4月5日	「フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告（第2回中間報告）」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 5月6日	「フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告（第3回最終報告）」を厚生省に提出。
1988 (S63) 年 6月6日	緊急安全性情報配布開始。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙9

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12

図表 5-21 集団肝炎感染発生に関連する自発報告の収集状況（1987（S62）年の緊急業務連絡まで）

時期		概要		手法		備考
年	月日	場所	症例数	媒体	報告先	
1986 (S61)	9月22日	静岡 C医院	3例 (3例中)	顧客の声	不明	
	11月17日	広島 B医院	2例	顧客の声	営業本部・営業推進部 →医薬安全室	
1987 (S62)	1月17日	青森 A医院	7例 (8例中)	医薬品等 副作用報告書	医薬安全室	
	2月23日	青森 D市立病院	4例	医薬品等 副作用報告書	医薬安全室	
	3月2日	名古屋支店	2例 (2施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務 連絡に関連した報告
	3月2日	宇都宮支店	1例 (1施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務 連絡に関連した報告
	3月4日	仙台支店	1~2例	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務 連絡に関連した報告
	3月9日	広島支店	7例 (2施設)	FAX	医薬安全室	2月27日付緊急業務 連絡に関連した報告。 一部、1986 (S61) 年 11月17日付報告と重複。

出所) H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-1など

① 副作用情報の収集

ア) 非加熱製剤の副作用情報収集

先の表に示したとおり、肝炎感染に関する情報は、1986 (S61) 年の秋頃から認識され始めている。1986 (S61) 年9月22日の静岡県C医院、1986 (S61) 年の11月17日の広島県B医院、1986 (S61) 年の青森県A医院、1987 (S62) 年2月13日頃の青森県D市立病院の4病院における肝炎発生報告を受け、ミドリ十字は、1987 (S62) 年2月27日付け学術部長発の緊急業務連絡を出している。同連絡により、各支店長に対し、「青森支店よりフィブリノゲン投与後、黄疸、肝炎が多数の症例に発現したとの報告があり、各支店においても同様の例がないかを至急調査されたい。」という指示が出されている。この連絡を受け、上記4病院と一部重複するが、名古屋支店より2例（2施設）、宇都宮支店より1例（1施設）、仙台支店より1~2例、広島支店より7例（2施設。うち2例は1986 (S61) 年に報告済み）の肝炎感染またはその疑いの報告がなされている。

こうして各地から肝炎感染の情報が集められていく中、ミドリ十字は1987 (S62) 年3月26日に、厚生省の安全課から青森県の肝炎事故多発に関連して全国調査をするよう指示を受けている。

同年4月8日には安全課から呼び出しを受け、4月8日ならびに4月9日に厚生省にて説明を行っている。この時ミドリ十字は青森県D市立病院の肝炎3例¹⁵を報告し、青森県A医院についても調査中であると報告している。また、厚生省側から「肝炎の発症した患者の現状を調べること」などを指導されている。加えて同年4月16日に安全課、監視指導課、生物製剤課の3課合同による調査進捗状況のヒアリングが実施されており、これらのやりとりを踏まえ、1987 (S62) 年4月20日にフィブリノゲン-ミドリの全面自主回収を開始した。

ミドリ十字は、厚生省の口頭指示に基づき、フィブリノゲン-ミドリ（非加熱）による肝炎感染の実態調査を行った。同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987 (S62) 年5月8日、同年5月19日、同年6月12日、同年7月14日の計4回の報告が為されている。以下に各調査の報告内容をまとめる¹⁶。

図表 5-22 フィブリノゲン-ミドリ（非加熱）による肝炎発症の調査結果

年月日	報告症例数
①1987 (S62) 年 5月8日	39軒 57例
②1987 (S62) 年 5月19日	45軒 65例
③1987 (S62) 年 6月12日	47軒 71例
④1987 (S62) 年 7月14日(最終)	41軒 ¹⁷ 74例

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4~7

イ) 加熱製剤の副作用情報収集

フィブリノゲン-ミドリの全面自主回収に合わせて、加熱製剤であるフィブリノゲン HT-ミド

¹⁵ 1987 (S62) 年2月23日付の医薬品等副作用報告書では、合計4例の肝炎発症となっている。両数値の整合性がとれていないことについては、H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書の中でも「不明」としている。

¹⁶ 同調査における報告内容については、過少報告であったことが明らかになっている。

¹⁷ 第3回中間報告においては47施設であったが、最終報告時に整理した結果41施設となったもの。(出所) H14.8.29 厚生労働省『フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書』p.24)

リの治験品の提供が1987（S62）年4月21日から開始されている。同製剤は、同年4月30日に製造承認が取得されており、同年6月11日には市販が開始されている¹⁸。

加熱製剤であるフィブリノゲン HT-ミドリについても、肝炎発症の有無を調査している。フィブリノゲン HT-ミドリに関する調査は、1987（S62）年4月21日から提供した治験品に関する調査と、同年6月11日から提供した市販品に関する調査の2つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて1987（S62）年11月5日、1988（S63）年4月5日、同年5月6日の計3回なされている。以下に各調査の報告内容をまとめる¹⁹。

図表 5-23 フィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）による肝炎発症の調査結果

年月日	報告症例数
①1987（S62）年 11月5日	3例
②1988（S63）年 4月5日	11例 （新規追加8例）
③1988（S63）年 5月6日（最終）	34例 （846症例中）

出所） H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8～10

ウ) フィブリノゲン HT-ミドリの回収後の被害実態の把握（1992（H4）年12月まで）

加熱製剤においても非A非B型肝炎の発症が確認されたことから、ミドリ十字は1988（S63）年6月6日に緊急安全性情報を配布するとともに、フィブリノゲン HT-ミドリの返品を医療機関に促した。

この1992（H4）年12月までの調査過程において、前節で示した1988（S63）年5月6日の最終報告以降も、肝炎の発現例が把握されている。しかし、この間に把握された症例は厚生省に報告されていない。これについては、『フィブリノゲン HT（SD 処理）治験薬の継続提供、及びフィブリノゲン HT（乾燥加熱）の肝炎事故報告の処理についての社内打合せ』（1994（H6）年2月10日作成）という資料に、「昭和63年から平成5年までフィブリノゲン HT（乾燥加熱）の肝炎発現が38例あり、その取扱いについて議論したが、63年当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する（薬事法での30日報告等）義務はない。」であり、その論法を取り厚生省への報告は今回行わない。」という記載が残されている。

② 副作用情報の伝達および対応

ア) 把握した被害実態の国への報告に関する事実整理

1986（S61）年9月22日に静岡のC医院からの肝炎感染報告3例が、国へ報告されたかどうかは不明である。また、1987（S62）年2月23日に青森のD市立病院から上がった肝炎感染報告が行われたのは、同年4月8日の厚生省との打合せである。この際には、口頭で3例²⁰の報告が為されている。同打合せ内では、1986（S61）年11月17日の広島B医院の報告と、1987（S62）年1月17日の青森A医院の報告も、「調査中」という形ではあるが口頭で報告されている。また同年4

¹⁸ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙9

¹⁹ 同調査における報告内容については、非加熱製剤の時と同様に過少報告であったことが明らかになっている。

²⁰ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書によると、報告書の中では4例が報告されているが、ここで3例となっている差は不明

月30日には、これらの症例を含んだ15例の症例報告が、文書（薬事法の規程に基づく様式）で厚生省へ報告されている²¹。

1987（S62）年4月～6月には、フィブリノゲン-ミドリによる肝炎感染の被害実態を調べる調査が実施されている。同調査の結果は、「フィブリノゲンの事故報告について」として、1987（S62）年5月8日、同年5月19日、同年6月12日、同年7月14日の計4回の報告が為されている。

しかし、実際にはこれらの報告症例数が過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

図表 5-24 フィブリノゲン-ミドリによる肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数

年月日	報告症例数 ²²	実際の把握症例数 ²³
①1987（S62）年 5月8日	39軒 57例 （4月28日時点）	39軒 57例 （4月28日時点）
②1987（S62）年 5月19日	45軒 65例 （5月15日時点）	62軒 89例 （5月15日時点）
③1987（S62）年 6月12日	47軒 71例 （6月10日時点）	74軒 109例 （5月29日時点）
④1987（S62）年 7月14日（最終）	41軒 74例	74軒 112例 （6月18日時点）

この表より、1987（S62）年5月19日の第2回中間報告以降、実際に把握している症例数よりも少ない数を厚生省に報告している事実を確認することができる。

次に、加熱製剤に関する調査は、1987（S62）年4月21日から提供した治験品に関する調査と、同年6月11日から提供した市販品に関する調査の2つに分けることができるが、調査結果の報告は、それらを合わせて1987（S62）年11月5日、1988（S63）年4月5日、同年5月6日の計3回なされている。しかし、これらの報告症例数も過少報告であったことが分かっている。当時の資料を基に、実際にミドリ十字が何例の症例を把握していたかを併せて整理したものが、次の表である。

図表 5-25 加熱製剤による肝炎発症の調査結果と実際の把握症例数

年月日	報告症例数 ²⁴	実際の把握症例数
①1987（S62）年 11月5日	3例	11例 ²⁵ （418人リスト ²⁶ によると30例）
②1988（S63）年 4月5日	11例	—
③1988（S63）年 5月6日（最終）	34例 （846症例中）	（418人リスト ²⁷ によると100例以上）

なお、1988（S63）年下期から1992（H4）年12月にかけて合計38例の肝炎発現が確認されているが、これについては、「昭和63年から平成5年までフィブリノゲン HT（乾燥加熱）の肝炎発現が38例あり、その取扱いについて議論したが、63年当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する（薬事法での30日報告等）義務はない。」であり、その論法を取り

²¹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

²² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4～7

²³ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-6

²⁴ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8～10

²⁵ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-7

²⁶ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

²⁷ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

厚生省への報告は今回行わない。」²⁸という理由から、国への報告は行われていない。

これらの過少報告の理由について、H13.3.26 ウェルファイド社報告書およびH14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書の中では、次のような理由が推察されている。

- ・適応外使用であるフィブリン糊の使用例を報告しなかった
- ・（非加熱製剤に関する調査において）集計対象とした1986（S61）年7月より早い時期の投与例は報告しなかった可能性がある
- ・報告期限内に報告されなかった症例は報告対象としなかった可能性がある
- ・報告内容が不十分な症例や詳細情報が不明なままの症例は、該当期間内の報告であっても除外した可能性がある
- ・フィブリノゲン製剤との因果関係が疑わしい症例を除外した可能性がある

一方、加熱製剤に関する第1回中間報告については、1987（S62）年11月5日時点で詳細情報を入手済みで、かつ輸血等の併用がない例に限定して11例中3例を報告した可能性がある、と推察している²⁹。

イ) 医療機関への危険性情報等の提供実態

紙面による情報提供

紙面による医療機関への情報提供として、加熱製剤による肝炎感染の実態が報告され始めた1988（S63）年2月に、「謹告」で始まる文書が各医療機関に配布されている。しかし、その後も非A非B型肝炎の発症が報告されたため、当局との協議の結果、緊急安全性情報が出された³⁰。この緊急安全性情報は謹告「フィブリノゲンHT-ミドリに関するお知らせとお願い」とともに、対象全医療機関に配布され、1988（S63）年6月6日～10日の間に、フィブリノゲンHT-ミドリの全納入施設に当たる2,428施設に配布・伝達が実施されている。

また、1987（S62）年4月にフィブリノゲン-ミドリを回収した後の1987（S62）年5月作成の加熱製剤の添付文書では、（1）一般的注意の欄に、「肝炎等の血液を介して伝播するウイルス疾患が知られているので、使用に際しては必要最小限の投与とし、十分な観察を行うこと。〔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を考慮すること〕」（注；〔〕内は赤字で記載）という記載が為されている。

また、緊急安全性情報が出された1988（S62）年6月作成の加熱製剤の添付文書では、冒頭に枠組みで「非A非B型肝炎が報告されているので、本剤の使用に当たっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」という記載が加えられている。

医薬情報担当者による情報提供

1987（S62）年4月に、医療機関向け、ならびに代理店向けに、フィブリノゲン-ミドリの回収に関するお願いをそれぞれ作成・配布している。同文書には「このたび青森県にて本剤を使用した患者に急性肝炎が発症したとの報告がありました」との記載が為されている³¹。また、医療機関向けの文書には「なお人道上の立場から、緊急時の出血に対しては、加熱処理製剤フィブリノゲンHTの治験品をご提供致しますので、ご要望の節は弊社学術課員までお申し付け下さい」とも記載されている³²。

また、フィブリノゲン-ミドリの回収後に、医薬情報担当者が医療機関へと持参したフィブリノゲンHT-ミドリのパンフレットにの表紙には、「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。」という記載が為されていた。

③ 1986（S61）年以降の副作用情報の収集、伝達における問題点

企業の情報収集に関しては、以下のような問題があったと言える。

まず、発生した事象全体を通じて、企業の対応が遅いことが伺える。

たとえば、1987（S62）年1月20日に青森県A医院における医薬品等副作用報告書を回覧し、投与8例中7例で肝炎発生という実態を把握したにもかかわらず、関連ロットによる類似事例の収集に至るには、同年2月27日の緊急業務連絡の配布まで待たなければならない。また1987（S62）年2月26日に、青森県D市立病院に関する医薬品等副作用報告書を回覧した際、同報告書には「本4症例については厚生省に報告する方向で検討して行きたい」と記載されているにもかかわらず、実際に

²⁸ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

³¹ フィブリノゲン-ミドリ販売中止ならびに回収についてのお問い合わせ 1987（S62）年4月（東京丙B53）

³² フィブリノゲン-ミドリ販売中止ならびに回収についてのお問い合わせ 1987（S62）年4月（東京丙B52）

²⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-9

²⁹ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

厚生省に報告したのは同年4月8日での口頭報告が最初となっている³³⁾。

被害被害の拡大を防ぐためには、迅速な医薬品利用の停止が求められることを考慮すれば、製薬企業として安全性を迫及する意識が十分でなかったと言わざるをえない。

次に、行政への報告に関しては以下のような問題があったと言える。

フィブリノゲンミドリによる集団肝炎感染の情報は、1986 (S61) 年9月22日の静岡のC医院の例を初めとして、早くから支店より上がってきていたことが確認されている。しかし、「本4症例については厚生省へ報告する方向で検討して行きたい」と記された1987 (S62) 年2月23日の青森のD市立病院の報告ですら、実際に厚生省に報告されたのが(厚生省からの質問を受けて開催された)同年4月8日の打ち合わせの場であるなど、国への報告は極めて不十分な状態にあったと言える。

当時、薬事法上では肝炎等の感染症の報告義務が課されていなかったとは言え、安全性を重視して「疑わしきは報告する」という意識を持つことができていなかった点は、製薬企業として問題があったと考えられる。

これは、非加熱製剤および加熱製剤に関する製剤使用例調査での過少報告に関しても同じことが言える。安全性を最優先し、考えられうる最悪の規模の被害実態を報告する意識を持つことで、肝炎感染被害の重大さに目が向けられ、被害の拡大を抑制することができたかもしれない。

なお、過少報告の問題については、フィブリン糊による肝炎発症数を報告しないという姿勢も問題であったと考える。報告内容に含めなかった理由の一つとして、適応外使用であるフィブリン糊として多数使用されていることが問題と考えたことを挙げているが、自らの販売活動内容に一因がある適応外使用の実態を問題視して報告しないという意思決定は、製薬企業の姿勢として問題があったと言わざるをえない。

最後に、医療現場への情報伝達に関する問題点として、以下のことが言える。

まず、添付文書による危険性情報の提供が弱かったことがいえる。特にフィブリノゲンミドリ(非加熱製剤)を回収した直後のフィブリノゲンHTミドリ(加熱製剤)の添付文書内には、赤字で「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を考慮すること」と記載されているものの、製薬企業が集団肝炎感染の発生を把握していることを鑑みれば、その記載内容は肝炎感染の危険性を伝えるに際して具体性に乏しい表現であると言わざるを得ず、医療現場へ危険性を警告するには不十分なものであったと言える。また、加熱製剤のパフレットには、加熱製剤の安全性を過度に強調していると思われる表現が認められる。表紙に記載された「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。」という表現は、知見が確立していない中とは言え、非加熱製剤による肝炎発生が問題になっている中では控えるべき表現であり、問題だったと言える。

また、緊急安全性情報の配布までに時間がかかっていることも問題として挙げられる。

加熱製剤に関する肝炎調査の結果、1987 (S62) 年11月5日にはミドリ十字が11例の肝炎発生例を把握していたことは事実である。しかし、その後も肝炎発生例が収集されていたにもかかわらず、1988 (S63) 年2月に出されたものは「謹告：フィブリノゲンHTミドリ使用に際してのお願い」であり、回収を促すものではなかった。その4ヶ月後に緊急安全性情報が出されていることを考慮すれば、2月から6月までのリードタイムは不要であったと考えられる。

3) 医療現場・学会の認識および対応について

i) 今日の治療指針および産科学系教科書の記載

この項目では、臨床の現場で広く用いられている『今日の治療指針』(医学書院)の記述の変遷から、医療現場における認識の変遷を検証する。まず、主にフィブリノゲン製剤の使用が多かったと考えられる産科出血および血液凝固不全の項目を中心に、治療法としてフィブリノゲン製剤を用いるという記述があるものを以下の表に抜粋する。これによると、1966(S41)年以降、フィブリノゲン製剤が産科出血の治療薬として挙げられていることが分かる。その一方で、1980(S55)年になってようやく凝固因子欠乏症の項目に、血液製剤による肝炎の危険性が述べられている。しかしながらその記載内容は、「肝炎はまず避けられないが、自覚症状の無い軽症が多い」となっており、当時の医療現場では、肝炎は軽症で治まることが多い疾患として認識されていたことが伺える。また、1982年には凝固因子欠乏症の項目に「無線維素原血症、ビタミンK依存因子の欠乏症ではそれぞれ乾燥ヒトフィブリノゲン、乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体も用いられるが、肝炎の危険は大きい。」との記載がある。もっとも、これまでに述べてきたように、血液製剤による肝炎感染の危険性の報告はこれらの記述が見られる以前から存在しており、フィブリノゲン製剤が血液製剤である以上、肝炎感染の危険性があることは、以前から認識されていたと考えられる。しかしながら肝炎の感染率および予後の重篤性が軽視されてきたため、肝炎に関する記載が見られる時期が、このように遅れたのではないかと考えられる。また、これらの記述が見られるようになってからも、肝炎が重篤な疾患であるという認識は薄かったのではないかと考えられる。

なお、本書におけるフィブリノゲン製剤を用いた治療の記述では、昭和40年代前半(1965~1970)は、フィブリノゲンの投与について、注意点は挙げられていないが、1970(S45)年版では、産科と血液凝固不全の項目において、フィブリノーゲン、トランサミン、トラジロールによる治療について、「止血してしまったら早めにやめること」との記載があり、これ以降1971(S46)年版には「凝固が良好になったら中止し過剰に投与してはならない」、1973(S48)年版には前置胎盤、常位胎盤早期剥離の項目に、「過剰投与にならないように注意すること」等の記述があり、過量投与に対する注意を喚起している。しかしながら、1973(S48)年版の凝固因子欠乏症(含血友病)の項目に「無フィブリノゲン血症には全血輸血と濃縮フィブリノゲン製剤の輸注が行われるが、後者の反復輸注は患者血液中に抗体を生ぜしめることがあるので注意を要する」との記載があることや、最新産科学 異常編(文光堂)(1981(S56))の低線維素原血症の項目の治療の項に「止血したら速やかに線維素原や抗プラスミン剤の投与を中止する。血管内血液凝固を助長するからである。」との記載があることから考えて、肝炎感染の危険性を主に考慮した記述とは考えにくい。

また、今日の治療指針と同様に、産科学の教科書の記載も当時の専門家の認識を示しているものと考えられるため、当時の現場の認識を知るにあたっては重要な指標となる。最新産科学 異常編(文光堂)は1949(S29)年に初版が出版され、現在も改定が行われている産科学の代表的な教科書である。この教科書における産科出血に関する記載について後表にまとめる。記載の変遷から分かりますとおり、フィブリノゲン製剤の投与は1993(H5)年の改定第19版に至るまで推奨されている一方で、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性についての記述はない。このことから、当時、肝炎の感染率および肝炎の予後の重篤性に関する認識が産科領域ではなされていなかったことが伺える。

以上から、fibrinogen 製剤による肝炎感染は医療現場では認識されていたが、出血を止める緊急

³³⁾ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.28

の有用性と肝炎自体の重篤性の認識に解離があり、それにより使用を長引かせ、さらに緊急性に乏しい患者に対する安易な投与や後半な適応外使用を招き、感染者を増加させたものと推察される。

図表 5-26 今日の治療指針中の当該血液製剤による治療についての記載

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-1	1961 (S36)	小川玄一 (北海道大学産婦人科教授)	分娩・出産時の異常出血	☆フィブリノーゲン使用の記述なし
5-26-2	1966 (S41)	中津幸男 (同愛記念病院産婦人科医長)	妊娠後半期の異常出血	2. 常位胎盤早期剥離 低線維素原血症があれば、フィブリノーゲン（ミドリ十字）の注射（4gを37℃蒸留水200mlに溶かし徐々に静注し、効果が不十分などき10gまで使用する）、新鮮血の大量輸血をする。
5-26-3	1966 (S41)	品川信良 (弘前大学産婦人科教授)	産科的血液凝固不全	低線維素原血症の治療は、線維素原（約5グラム）の静注または新鮮血の大量輸血（2000mlないしはそれ以上）を行うのが最も合理的である
5-26-4	1967 (S42)	古谷博 (東京大学産婦人科助教授)	妊婦の異常出血	b. 後半期の出血 後半期の出血で妊娠に関係のある原因によるものは、早産以外では大部分が重篤な合併症によるもので、異常の種類や程度によっては輸血、輸液を大量に必要とする場合が多いから、血液型、凝血能の検査を行い、血液、特に新鮮血の確保、フィブリノーゲンの準備をしておく必要がある。 凝血能の検査で最も簡単な方法として、肘静脈から血液5mlをとり、試験管内で10分以上経っても凝固しなければ、無線維素原血症を疑う。フィブリノーゲンは溶解して2%溶液とし、2~4gを静注する。効果が不十分ならば総量10gまで使用する。新鮮血1,000ml中のフィブリノーゲン量は2gにすぎない。
5-26-5	1968 (S43)	小畑英介 (浜田病院院長)	妊娠晩期の出血	D. 胎盤早期剥離 無線維素原血症を併発することもあることから、フィブリノーゲンの注射も行ったほうがよい。
5-26-6	1968 (S43)	九嶋勝司 (東北大学教授・産婦人科)	後期妊娠中毒症	D. 早期胎盤剥離 早期剥離では、フィブリノーゲン欠乏症 afibrinogenemia をみることがある。本症特有な凝固しないジグジグ出血を認めたらフィブリノーゲン製剤（2~6g）を注射し、新鮮血の輸血を行う。
5-26-7	1968 (S43)	中嶋唯夫 (日本医科大学講師・産婦人科、日本赤十字本部産院部長)	弛緩出血	減線維素原血症の傾向ありと考えられれば、フィブリノーゲン1gを投与する。
5-26-8	1969 (S44)	安部英 (東京大学講師・内科)	出血性素因	2. 後天性凝固因子欠乏症の治療 凝固因子の補充にはやはり輸血、輸血漿、フィブリノーゲン、AHGなどの輸注がよい。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-9	1969 (S44)	小畑英介 (浜田病院院長)	前置胎盤、常位胎盤早期剥離	B. 常位胎盤早期剥離の処置 また本症には、低線維素原血症を併発することがときどきあるから血液の凝固性が低下する兆候があればただちに、フィブリノーゲン3g以上の静脈内投与を行う。
5-26-10	1969 (S44)	竹村喬 (大阪大学講師・大阪通信病院産婦人科部長)	弛緩出血	〔付〕無（低）線維素原血症 afibrinogenemia いぜん、弛緩出血とされていたもののなかには、無（低）線維素原血症が相当数含まれているといわれている。本症はフィブリノーゲン障害を起こしたもので、胎盤早期剥離、羊水栓塞、子宮胎内死亡、分娩時出血、各種手術処置後に起こる。本症の処置としては、上述の輸血や子宮収縮のみでは不十分で、フィブリノーゲン（1~4g）が効果的である。
5-26-11	1970 (S45)	真木正博 (弘前大学助教授・産婦人科)	産科と血液凝固不全	b. 分娩終了後の大出血 止血剤：出血血液が凝固しにくかったり、皮下出血、吐血などの出血傾向があったり、赤沈の遅延が認められるようなら、凝固障害があると考えて、フィブリノーゲン（ミドリ十字）2-5g、トランサミン（第一製薬）2-3gまたはトラジロール（バイエル）20-40万単位を静注する。これらは、止血してしまったら早めに止める。
5-26-12	1971 (S46)	吉田邦男 (奈良医科大学教授・小児科)	凝固因子欠乏症（含血友病）	A. 先天性凝固因子欠乏症 c. 第Ⅰ因子欠乏症（無フィブリノーゲン血症）および第Ⅲ因子欠乏症（FSF） これらの出血に対して、新鮮または保存血液、ヒトフィブリノーゲン製剤、AHG剤が有効である。無フィブリノーゲン血症の場合、血中フィブリノーゲン量を60mg/dl以上にさせればよく、減少曲線の半減期は3-4日であるので、血友病のごとき頻回大量の補充療法は必要としない。 B. 後天性凝固因子欠乏症 c. 脱線維素症候群 現在ヘパリン5,000-10,000単位の静注と抗プラスミン剤併用が最も多く行われており、また新鮮血、フィブリノーゲン製剤、AHG剤の輸注を行う。
5-26-13	1971 (S46)	大川公康 (日本医科大学教授・産婦人科)	前置胎盤、常位胎盤早期剥離	B. 常位胎盤早期剥離 3) フィブリノーゲン：血液の凝固が不良の場合に用いる。凝固に30分を要する場合はフィブリノーゲンが1/2に減少していると推定して静注し、1g静注する毎に血液の凝固の状態を検し、凝固が良好になった場合は中止し過剰に使用してはならない。 6) 帝王切開：児が生存している場合にはショックの予防的治療、輸血、抗プラスミン剤、フィブリノーゲンをを用いる。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-14	1971 (S16)	林基之 (東邦大学教授・産婦人科)	産科ショック	1. 産科出血が主徴となっているもの 子宮胎死死亡では子宮内容除去術で十分 であるが、術後無線維原血症に留意し、 必要ならば輸血、フィブリノーゲンを静 注する。正常位胎盤早期剥離では、出血 傾向に留意し、低線維素原血症が合併す ればフィブリノーゲンを投与する。
5-26-15	1971 (S16)	鈴木正勝 (日本医科大学教授・産婦人 科)	弛緩出血	2. 治療法 出血の状態をみて、凝血しにくれば afibrinogenaemia が疑われるのでフィ ブリノーゲンの補充をする。
5-26-16	1972 (S17)	白川光一 (香椎病院産婦人科医長)	線維素溶解現象	3) フィブリノーゲン注射：体重1kgに対 して100mg程度が望ましい。
5-26-17	1972 (S17)	川上博 (東京女子医科大学教授・産婦 人科)	産科ショック	2. 産科ショックの治療法 正常胎盤早期剥離における出血には線維 素原欠乏性出血のことが多く、この止血に は線維素原を投与する以外に方法はな い。凝固障害があればただちに線維素原 量を測定し、少なくとも140mg/dlに線維 素原量が達するように計算して注射する が、急を要する場合には3g位を注射し、 それでも止血しないときは1gくらいずつ、 追加して止血するまで注射する。
5-26-18	1972 (S17)	西村敏雄 (京都大学産婦人科教授)	産科と血液凝固不全	血液凝固不全が明らかとなれば、血管を 確保し、失血量を補うとともに線維素原 を補給すべく新鮮血輸血を精力的に行 う。この際、2gの線維素原を補うには 1,000mlの血液を要するため、人血漿フ ィブリノーゲンを投与するのがよい。 処方例：フィブリノーゲン—ミドリ 4g 点滴静注
5-26-19	1973 (S18)	梅垣健三 (奈良医科大学病態検査学教 授)	凝固因子欠乏症 (含血友病)	2. 血友病以外の欠乏症 無フィブリノーゲン血症には全血輸血と濃 縮フィブリノーゲン製剤の輸注が行われる が、後者の反復輸注は患者血液中に抗体 を生ぜしめることがあるので注意を要す る。
5-26-20	1973 (S18)	塚田一郎 (関東通信病院産婦人科副部 長)	常位胎盤早期剥離	2. 出血傾向に対する処置 本症では低フィブリノーゲン血症および 抗プラスミン血症が発生しやすいので、 著明な出血傾向が出現することが多い。 血液の凝固性が低下する兆候が認められ たら、ただちにフィブリノーゲン、トラ ンサミン、トラジロールなどを凝固性が 回復するまで静注する。
5-26-21	1973 (S18)	品川信良 (弘前大学教授・産婦人科)	産科ショック	2. 出血傾向を伴ったショック患者の治療 本症の治療は、①線維素原（通常2-5g） の輸注や大量の新鮮血の輸血（以下略）
5-26-22	1973 (S18)	藤原幸郎 (東京医科大学・産婦人科)	分娩後出血	2. 処置 低線維素原血症のあるときはフィブリ ノーゲン投与も必要である。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-23	1974 (S49)	藤巻道男 (東京医科大学助教授・臨床病 理学)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	1. 補充治療 AHG製剤 6) その他：AHG製剤には第1因子（フ ィブリノーゲン）、第Ⅷ因子（FSF）を含んで いるので、これらの因子欠乏症の治療に も用いられ有効である。
5-26-24	1974 (S49)	松田保 (都立老人総合研究所臨床第2 生理室長)	線維素溶解現象、 血管内凝固症候群	もし、一次線溶亢進による出血傾向と考 えられる場合には、原病の治療、抗線溶 薬の投与、補充療法などを実施する。 処方例：5) フィブリノーゲン、4-5 点滴静注 1回投与後経過を観察す る
5-26-25	1974 (S49)	田中敏晴 (井樋病院長)	常位胎盤早期剥離	1. 出血に対する処置 ③凝固障害に対し、新鮮血輸血、フィ ブリノーゲン静注（clotting observation test が30分以上ならフィブリノーゲン減少あ り）、フィブリノーゲン2-6g静注し、凝固能 の改善を見、止血傾向を見たら中止
5-26-26	1974 (S49)	尾島信夫 (聖母病院産婦人科部長)	分娩後出血	凝固障害 他に原因なく水のように出血する時は低 線維素原血症とみてフィブリノーゲンを開 封溶解して静注する。数ml採血して試験 管内に放置してみれば診断容易（clot observation test）。大量出血すれば、二次 的にも低線維素原血症が起こってくる。
5-26-27	1974 (S49)	杉本修 (京都大学講師・産婦人科)	産科の血液凝固異常	2. 低線維素原血症 Hypofibrinogenemia 早期に確実な診断を下すことが必要であ る。基礎疾患として、常位胎盤早期剥離、 稽留流産、羊水栓塞、癒着胎盤、前置胎 盤などがある。 治療としてはまず血漿代用剤と酸素を十 分与えてショック改善をはかり、できる かぎり早く新鮮血輸血、フィブリノーゲン 投与に切り替える。 処方例：3) フィブリノーゲン 5g以上
5-26-28	1975 (S50)	風間睦美 (帝京大学助教授・内科)	凝固因子欠乏症 (血友病をふく む)	補充療法 凝固因子欠乏時の救急止血や凝固因子産 生能が望めない場合行われる。 新鮮血漿はあらゆる凝固因子を含むの で、先天性、後天性を問わず広い適応が あるが、循環血液量の増加を伴うため大 量静注は困難である。適応が明らかな場 合は血漿分画製剤が有利である。 フィブリノーゲン欠乏（100-150mg/dl以下） に対しては、処方例 ヒト血漿フィブリ ノーゲン 1-3パイアル点滴
5-26-29	1975 (S50)	相馬広明 (東京医科大学助教授・産婦人 科)	常位胎盤早期剥離	さらに血小板、フィブリノーゲン、線溶因 子などの血液凝固検査をすばやく行い、 その時間内的変動によりフィブリノーゲン （2-6g）の補充を行うとともに、抗プラス ミン剤トランサミン（4-6g）、トラジロー ル（25,000-100,000単位）などの静注を 行う。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-30	1975 (S50)	林基之 (東邦大学教授・産婦人科)	産科ショック	羊水塞栓症 フィブリノーゲン2.5-10g、抗生物質等を投与し、心臓マッサージ、気道清掃、ジギタリゼーション、ヘパリン、イソプロテレノールなども使用する。
5-26-31	1975 (S50)	石塚祐吾 (国立東京第二病院小児科医長)	新生児の出血	臍出血 まず、上記の処置を行う。先天性無フィブリノーゲン血症によることから、診断が確定なときは、フィブリノーゲン静注を行う。
5-26-32	1976 (S51)	前川正 (群馬大学内科教授)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	2. その他の先天性凝固因子欠乏症の治療 Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ欠乏症はPPSB、コーナインが有効であり、無フィブリノーゲン症にはフィブリノーゲンが発売されているので、これを用いて補充療法を行う。
5-26-33	1976 (S51)	櫻川信夫 (新潟大学・内科)	線維素溶解現象、 血管内凝固症候群	A. 線維素溶解現象 3. 補充療法 貧血や低フィブリノーゲンを認める場合には輸血やフィブリノーゲン (1日4g位) 注入を行うが、抗プラスミン剤を同時に投与する。 B. 血管内凝固症候群 3. 補充療法 貧血、血小板現象、フィブリノーゲン減少のために新鮮血やフィブリノーゲンを補充する。
5-26-34	1976 (S51)	福田透 (信州大学助教授・産婦人科)	妊娠中毒症	2. 治療の実際 早剥 また、低線維素原血症にはフィブリノーゲン (1-4g)、線溶系の亢進にはトラジロー、トランスミンを適宜使用する。
5-26-35	1976 (S51)	福島積 (名古屋保健衛生大学教授・産婦人科)	産科ショック	10) bedside test その他で血液凝固能を検討し低線維素原血症が発見すればフィブリノーゲン4-6gを溶解し急速に静注。
5-26-36	1977 (S52)	山中学 (東京大学教授)	線維溶解現象、 血管内凝固症候群	3. 補充療法 貧血が著しい時には新鮮血の輸血あるいはフィブリノーゲンの減少にフィブリノーゲン (1日100mg/kg 体重) の注入を併せて行う。
5-26-37	1977 (S52)	西村敏雄 (京都大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	2. 薬物療法 線維素原欠乏性出血を警戒し、時間ごとに血液凝固能の検査を行って、もしこれがあればフィブリノーゲン4-8gの静脈内投与を行う。
5-26-38	1977 (S52)	杉本修 (大阪医科大学産婦人科教授)	分娩後出血	2. 個々の疾患への対策 血液凝固障害 低線維素原血症が明らかとなるときはフィブリノーゲンを3-6g 静注。
5-26-39	1978 (S53)	山田兼雄 (慶應義塾大学小児科講師)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	2. 血液製剤の輸注 先天性フィブリノーゲン欠乏症の輸注療法 フィブリノーゲン1回に3-8g (成人) を輸注する。フィブリノーゲンミドリ1バイアル中に1gの半精製フィブリノーゲンが含まれている。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-40	1978 (S53)	青木延雄 (自治医科大学教授・血液研)	血管内凝固症候群 (線維素溶解現象を含む)	4. 輸血 DICにおいては、輸血はヘパリン投与下において行うのが原則である。DICにおける輸血の目的は、止血に必要な因子の補充と、ヘパリン効果を得るためのアンチトロビンⅢの補充である。前者の目的のためには、新鮮血、血小板濃縮液、フィブリノーゲンが用いられ、後者の目的には、血漿が用いられる。
5-26-41	1978 (S53)	福田透 (信州大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	3. 主要治療法 2) 止血対策：特に低線維素原血症に対しては新鮮血輸血、フィブリノーゲン (2-6g 点滴静注) の投与が有効
5-26-42	1978 (S53)	寺尾俊彦 (浜松医科大学助教授・産婦人科)	産科ショック	☆フィブリノーゲン使用の記述なし
5-26-43	1979 (S54)	風間睦美 (帝京大学助教授・内科)	血管内凝固症候群、 線溶性出血	1. 血管内凝固症候群 濃縮血小板血漿、フィブリノーゲン、第Ⅶ因子製剤、第Ⅹ因子製の補充療法は原則として用いない。
5-26-44	1979 (S54)	小畑英介 (浜田病院院長)	常位胎盤早期剥離	⑤一方、ショックに対する万全の処置を施し、輸液、輸血を行うが、血液凝固障害をきたした時には、フィブリノーゲン (3-6g) の点滴を併用する。
5-26-45	1979 (S54)	鈴木重統 (北海道大学講師・産婦人科)	産科の血液凝固異常	2. 診断の要点 常位胎盤早期剥離 治療：フィブリノーゲン4-6g (フィブリノーゲンを焼く100mg/dl 増やすには、約4gのフィブリノーゲン製剤が必要である。) 羊水栓塞症 治療：フィブリノーゲン2-6g 稽留流産 治療：フィブリノーゲン2-6g
5-26-46	1979 (S54)	寺尾俊彦 (浜松医科大学産婦人科助教授)	産科ショック	4. 血管内血液凝固症候群の改善 トラジロー10万単位点滴静注、フィブリノーゲン3g 点滴静注、血小板輸注を行う。
5-26-47	1979 (S54)	蜂屋祥一 (東京慈恵会医科大学教授・産婦人科)	分娩後出血	3. その他の大量出血 原因がなかなか分からない大量出血では、血液凝固時間などの検査を行い、血液疾患、ならびにDIC (血液凝固、線溶系の疾患) を考えなければならない。特に、羊水過多症、多胎、胎盤早期剥離、死産などの場合にはDICを考え、輸血のほかにヘパリン、線維溶解酵素、ならびにフィブリノーゲンの適切な使用が急がれる。
5-26-48	1980 (S55)	安永幸二郎 (滋賀医科大学検査部教授)	血管性紫斑症	3. 特殊の治療を要するもの 電撃性紫斑 今日では、消費性凝固障害 (DIC) の一つと考えられている。抗生物質、副腎皮質ステロイド、フィブリノーゲン、新鮮血ないし血小板輸血、ヘパリン、などの投与が行われる。
5-26-49	1980 (S55)	長尾大 (神奈川県子供医療センター血液科長)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	4. 血液製剤の副作用 肝炎はまず避けられないが、自覚症状のない敬称が多い。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-50	1980 (S55)	榎本男 (関西医科大学産婦人科教授)	常位胎盤早期剥離	1. 出血性貧血とショック もし、出血傾向がみられ、血沈値 5-15mm/時間以下、出血時間 5-10 分以上であれば、血小板数 10 万-15 万/mm ³ 以下、血中フィブリノーゲン 100-150mg/dl 以下、血清 FDP 40-80 μ g/ml 以上をたしかめ、DIC の発生を確認して新鮮血輸血、フィブリノーゲン製剤 (4-8g)、トラジロール 30 万単位/6-8 時間) などを与える。
5-26-51	1980 (S55)	品川信良 (弘前大学産婦人科教授)	分娩後出血	3. 血液凝固障害の措置 一番多いのは消費性障害であるので、新鮮血輸血や線維素原輸血のほかに、血小板輸血や保存血輸血が行われる。いわゆる DIC の初期の凝固能亢進期には、少量 (1,500-5,000 単位) のヘパリンが用いられることもある。線溶阻止剤の使用に関しては、これを有害無益とする意見が、最近が多い。
5-26-52	1980 (S55)	諸橋侃 (慶応義塾大学教授・産婦人科)	産科ショック	☆フィブリノーゲン使用の記述なし
5-26-53	1981 (S56)	中島襄 (天理よろず相談所病院産婦人科部長)	常位胎盤早期剥離	4. 凝固障害を示して出血傾向が認められるとき フィブリノーゲン 5-6g (1 筒 1g) 点滴静注、この際、1-2g の少量では効果は期待できない。
5-26-54	1981 (S56)	加々美光安 (航空白衛隊那覇地区病院院長内科)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	1. 先天性凝固因子欠乏症の出血に対して ①補充療法 フィブリノーゲン欠乏症患者にはヒト乾燥フィブリノーゲン (1g/バイアル)、Cohn-1 分画 (500-800mg/バイアル) がある。
5-26-55	1981 (S56)	荒木日出之助 (昭和大学教授・産婦人科)	産科ショック	1. 出血性ショック 血液凝固障害、DIC 傾向を認めれば、フィブリノーゲン 4-6g、トラジロール、ヘパリンなどを用いる。
5-26-56	1981 (S56)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	分娩後出血	5. 出血が高度な場合 赤沈の遅延、出血時間の延長、その他 DIC を疑わせる所見があったら、かなり重篤であると考えて、多くの人手を集めるようにする。まず、次のような手段で止血機構の改善を図る 処方例 フィブリノーゲン 3-5g 輸注 3g の輸注で多くの場合必要な線維素原量を補給できる。
5-26-57	1982 (S57)	塚田恒安 (新潟市民病院血液内科科長)	凝固因子欠乏症	4. その他の先天性凝固因子欠乏症 補充材料として新鮮凍結血漿を用いる (10-15ml/体重 kg)。無線維素原血症、ビタミン K 依存因子の欠乏症ではそれぞれ乾燥ヒトフィブリノーゲン、乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体も用いられるが、肝炎の危険は大きい。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-58	1982 (S57)	蔵本敦 (広島大学原爆放射能医学研究所内科教授)	血管内凝固症候群、線溶性出血	5. 補充療法 産科的な一次線溶の亢進を併発している場合には、フィブリノーゲン輸注が必要である。 処方例 乾燥ヒトフィブリノーゲン 1g/瓶 (溶解液) 静注 1 回に 3-8g
5-26-59	1982 (S57)	鳥越正 (山口大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	出血傾向がみられ、赤沈値 5-15mm/時間以下、出血時間 5-10 分以上となれば、血小板数 10 万-15 万/mm ³ 以下、血中フィブリノーゲン 100-150mg/dl 以下、FDP 40-80 μ g/ml 以上を確かめ、DIC と診断して、新鮮血輸血、フィブリノーゲン製剤 4-8g、トラジロール 30 万単位/6-8 時間などを投与する。
5-26-60	1982 (S57)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	産科ショック	DIC による出血には、フィブリノーゲン (3-5g) を使用する。
5-26-61	1982 (S57)	稲島努 (福島県立医科大学教授・産婦人科)	分娩後出血	5. 血液凝固異常 凝固異常の臨床所見以外に赤沈、出血時間、プロトロンビン時間、血小板数、フィブリノーゲンおよび FDP の定量などにより DIC を確認したら新鮮血、血小板浮遊液、フィブリノーゲン、トラジロールなどを輸注する。分娩後出血の多くは established DIC であり、ヘパリンは奏効しない。
5-26-62	1982 (S57)	白幡聡 (産業医科大学小児科助教授)	新生児の出血性疾患	1. ビタミン K 依存性凝固因子欠乏症 出血症状が重篤な場合や未熟児の場合には、第IX因子複合製剤 (PPSB®)、クリスマシン®、プロブレックス®などを 10-20 単位/kg 使用する。
5-26-63	1983 (S58)	白井達男 (東邦大学教授・第 1 内科)	血管内凝固症候群、線溶性出血	☆補充療法の項に、フィブリノーゲンに関する記述なし
5-26-64	1983 (S58)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	治療方針 胎児死亡を伴うような定型例では DIC を伴っていることが多いので、赤沈、出血時間などを参考にして、必要なら、分娩前または帝王切開前にフィブリノーゲン (3-5g) の輸注、輸血などで出血傾向を改善させておく必要がある。
5-26-65	1983 (S58)	森憲正 (宮崎医科大学教授・産婦人科)	産科ショック	6. 基礎疾患に対する検査、診断、治療 出血に対しては収縮剤投与、胎盤娩出促進、止血操作などが必要であり、線溶凝固障害が認められる場合はヘパリン、アプロチニン製剤 (トラジロール、レパルゾン、アンチクレイン)、メシル酸ガベキサート (FOY)、トランサミン、フィブリノーゲンなど、感染に対しては、抗生物質を投与する。
5-26-66	1984 (S59)	中村克己 (鳥取大学教授・検査部)	血管内凝固症候群と線溶性出血	☆補充療法の項に、フィブリノーゲンを使用するという記述なし 「緊急や無を得ないと判断した場合のみ、不足成分の補充を行う。」とのみ記述

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-67	1984 (S59)	藤巻道男 (東京医科大学臨床病理学教授)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	☆補充療法の項に、フィブリノゲンを使用するという記述なし 「新鮮凍結血漿でフィブリノゲンなどの欠乏因子が補充できる」とのみ記述
5-26-68	1984 (S59)	鈴木重統 (北海道大学教授・医療技術短期大学部(産婦人科))	分娩後出血	4. 止血機構に異常がある場合の処置 血管内血液凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation) (DIC) がしばしば多く、しかも established DIC の場合がほとんどであるので、ヘパリンは用いない場合が多い。赤沈 1 時間値 10 以下、FDP40 μ グラム/ml になれば、疑いは濃厚である 処方例 1) フィブリノゲン 3-6g フィブリノゲン 100mg/dl の上昇をはかるには、4g のフィブリノゲンが必要とされる。
5-26-69	1984 (S59)	寺尾俊彦 (浜松医科大学助教授・産婦人科)	産科ショック	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-70	1985 (S60)	神谷忠 (名古屋大学第一内科講師)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	☆「最近、因子製剤の輸注による副作用として、肝炎、エイズ (AIDS) の問題がとりあげられているが、現在、加熱処理をした製剤について臨床試験中であり、近くこれらの製剤に先行される可能性もある」との記述
5-26-71	1985 (S60)	青木延雄 (東京医科歯科大学教授・第 1 内科)	血管内凝固症候群、線溶性出血	4. 補充療法 血小板が 1 万以下、フィブリノゲンが 50mg/dl 以下、そのほか凝固因子が著しく低下し、致死的な出血が恐れられる場合には、それぞれ、濃縮血小板、他血小板血漿、フィブリノゲン、新鮮凍結血漿などによる補充療法が行われる。
5-26-72	1985 (S60)	清水哲也 (旭川医科大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	2. 血液凝固障害 Hb、Ht、フィブリノーゲン、FDP の検査において凝固線溶系の障害が認められる場合は新鮮血、フィブリノーゲン (5-6g) の投与、又は、線溶系亢進状態には抗プラスミン剤としてトラジロール (50-100 万単位)、イブロシン 20g の点滴静注を行う。
5-26-73	1985 (S60)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	分娩後出血	4. DIC (血管内凝固症候群) 分娩時出血の原因となる DIC に対しては、ヘパリン療法は普通行わない。輸血、フィブリノーゲン (3-5g) 輸注などの補充療法、必要に応じてトランサミン (2-5g)、アプロチニン (30 万・50 万単位)、FOY (100-200mg) を静注する。
5-26-74	1986 (S61)	三上貞昭 (奈良県立医科大学新生児室助教授)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	4. その他の先天性凝固因子欠乏症 無および異常フィブリノゲン血症の出血症状に対するフィブリノゲンの補充には、フィブリノゲン (ミドリ) または、第Ⅷ因子製剤であるクリオプレシビデート剤が用いられる。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-75	1986 (S61)	渡辺清明 (慶應義塾大学講師・中央臨床検査部)	血管内凝固症候群、線溶性出血	4. 補充療法 血小板数や血液凝固因子が著しく低下しているときは、血小板輸血、全血輸血、フィブリノゲンなどの投与を行う。 フィブリノゲン、新鮮凍結血漿などの輸注による凝固因子の補充は、他の方法で止血困難である場合にのみ用いるべきである。
5-26-76	1986 (S61)	本郷基弘 (岡山赤十字病院・産婦人科部長)	常位胎盤早期剥離	4. 出血対策 赤沈遅延、凝固時間延長があればフィブリノゲン 4g-8g を使用する。
5-26-77	1986 (S61)	寺尾俊彦 (浜松医科大学産婦人科助教授)	分娩後出血、産科ショック	☆DIC の治療の項に、補充療法としてフィブリノゲンを使用するという記述はない
5-26-78	1987 (S62)	長尾大 (神奈川県立こども医療センター小児科部長)	凝固因子欠乏症 (血友病を含む)	☆先天性無フィブリノゲン血症の項に、「フィブリノゲン製剤もあるが、肝炎などの可能性はより高い」との記述あり。
5-26-79	1987 (S62)	松田保 (金沢大学教授・第 3 内科)	血管内凝固症候群、線溶性出血	☆補充療法の項に、「フィブリノゲンの補充は不要である」との記述
5-26-80	1987 (S62)	福田透 (信州大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	1. 母体に対する治療 ②フィブリノゲン 2-6g 点滴静注 (低フィブリノゲン血症の是正)
5-26-81	1987 (S62)	中山道男 (琉球大学教授・産婦人科)	分娩後出血・産科ショック	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-82	1988 (S63)	風間睦美 (帝京大学教授第一内科)	血管内凝固症候群、線溶性出血	☆補充療法の項には、「補充療法は原則として行わない」との記述あり
5-26-83	1988 (S63)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	産科ショック	⑨止血薬 処方例 フィブリノゲン 3-5g/日 止血したらやめる。
5-26-84	1988 (S63)	藤井仁 (東京都立母子保健院副院長)	分娩後出血	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-85	1989 (H1)	月本一郎 (東邦大学第一小児科助教授)	血友病およびフォンウィレブランド病	☆補充療法の項に、「輸注療法の副作用としては、蕁麻疹などアレルギー反応、肝炎、HIV 感染、高フィブリノゲン血症、溶血性貧血、凝固因子に対する抗体の発生などがある」との記述あり。
5-26-86	1989 (H1)	小林紀夫 (群馬大学講師・第 3 内科)	播種性血管内凝固症候群	3. 補充療法 顕著な出血症状を呈し、血小板や凝固因子の低下が著しい場合、新鮮凍結血漿、血小板、フィブリノゲンなどの補充療法を行うことがある。しかし、不用意に実施すると DIC をむしろ悪化させることが指摘されており、ヘパリン治療に併用するなど注意が必要である。他方、産科合併症の際には、DIC の原因が除去された後の凝固障害の改善にはこれらの補充療法は有用であると考えられている。
5-26-87	1989 (H1)	真木正博 (秋田大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	帝王切開分娩にせよ、経陰分娩にせよ分娩を契機に DIC による大出血を来すことがある。したがって、DIC の有無をチェックし、必要に応じて、輸血、フィブリノゲンや凍結血漿の輸注などで、止血機構を改善しておく必要がある。
5-26-88	1989 (H1)	中山道男 (琉球大学教授・産婦人科)	産科ショック	☆フィブリノゲン使用の記述なし

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-89	1990 (H2)	青木延雄 (東京医科歯科大学教授・第1内科)	播種性血管内凝固症候群	☆補充療法の項に、フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-90	1990 (H2)	中山道男 (琉球大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	治療方針 ②本症の重大な合併症は出血による急性DICと、これに伴う急性腎不全である。したがって赤沈を早めに計測し、血液の凝固性、出血傾向、血小板、フィブリノーゲン、FDPなど、凝固線溶系の検査を早急に施行し、まずは新鮮血1,000-2,000mlの輸血を行い、必要に応じて以下の投与を行う。 処方例 1) フィブリノゲン 4-6g 点滴静注
5-26-91	1990 (H2)	雨宮章 (聖マリアンナ医科大学産婦人科教授)	産科ショック	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-92	1990 (H2)	浮田昌彦 (倉敷中央病院副院長)	分娩後出血	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-93	1991 (H3)	長尾大 (神奈川県立こども医療センター小児科部長)	血友病	2. その他の血漿分画の併用 原疾患の如何によっては凝固因子の中でもフィブリノーゲンだけが特に著しく低下している場合があり、新鮮凍結血漿の補充のみで対処しえないと判断されれば、フィブリノーゲン分画製剤を輸注し、十分に堅固な止血血栓を作らせるように努めることも大切である。
5-26-94	1991 (H3)	藤村欣吾 (広島大学原爆放射能医学研究所助教授臨床第一(内科)研究部門)	血栓血小板減少性紫斑病	☆治療方針の項に、フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-95	1991 (H3)	堀田透 (信州大学教授・産婦人科)	常位胎盤早期剥離	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-96	1991 (H3)	中林正雄 (東京女子医科大学教授・産婦人科)	産科ショック	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-97	1991 (H3)	寺尾俊彦 (浜松医科大学助教授・産婦人科)	分娩後出血	☆フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-98	1992 (H4)	風間睦美 (帝京大学第一内科教授)	血友病	先天性フィブリノゲン欠乏症 成人にフィブリノゲン製剤 3-8g 静注、2-3日おき
5-26-99	1992 (H4)	太田孝夫 (帝京大学産婦人科教授)	常位胎盤早期剥離	☆補充療法の項に、フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-100	1992 (H4)	田中俊誠 (北海道大学産婦人科助教授)	産科ショック・分娩後出血	☆治療法の項に、フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-101	1994 (H6)	中川雅夫 (京都府立医科大学第二内科教授)	播種性血管内凝固症候群	4. 補充療法 消費型凝固障害が顕著な出血症例(急性白血病、産科的DICなど)では、抗凝固療法を行うとともに血液成分の補充が行われる。この目的で血小板濃縮製剤、フィブリノゲン、新鮮凍結血漿などが用いられる。
5-26-102	1994 (H6)	日高敦夫 (大阪市立母子センター所長)	常位胎盤早期剥離	☆管理方針の項に、フィブリノゲン使用の記述なし

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-103	1995 (H7)	福武勝幸 (東京医科大学臨床病理科教 授)	血友病	☆補充療法の項、その他の凝固因子欠乏症の項にフィブリノゲン使用の記述なし
5-26-104	1995 (H7)	丸山征郎 (鹿児島大学臨床検査学教授)	播種性血管内凝固症候群	☆補充療法の項に、フィブリノゲン使用の記述なし
5-26-105	1995 (H7)	雨宮章 (聖マリアンナ医科大学産婦人科教授)	常位胎盤早期剥離	☆DICの治療の項に、補充療法としてフィブリノゲンを使用するという記述はない

また、下表に産科領域における今日の治療指針のまとめを示す。

図表 5-27 産科領域における今日の治療指針の記述

番号	年	著者	所属	フィブリノゲン 投与推奨	フィブリノゲン 投与量	肝炎感染の 記述
5-27-1	1961(S36)	小川玄一	北海道大学教授	×		×
5-27-2	1966(S41)	中津幸男	同愛記念病院	○	4g (最大10g)	×
5-27-3	1966(S41)	品川信良	弘前大学教授	○	5g	×
5-27-4	1967(S42)	古谷博	東京大学助教授	○	2-4g (最大10g)	×
5-27-5	1968(S43)	小畑英介	浜田病院	○		×
5-27-6	1968(S43)	九嶋勝司	東北大学教授	○	2-6g	×
5-27-7	1968(S43)	中嶋唯夫	日本医科大学講師	○	1g	×
5-27-8	1969(S44)	小畑英介	浜田病院	○	3g以上	×
5-27-9	1969(S44)	竹村喬	大阪大学講師	○	1-4g	×
5-27-10	1970(S45)	真木正博	弘前大学助教授	○	2-5g	×
5-27-11	1971(S46)	大川公康	日本医科大学教授	○	1gずつ	×
5-27-12	1971(S46)	林基之	東邦大学教授	○		×
5-27-13	1971(S46)	鈴木正勝	日本医科大学教授	○		×
5-27-14	1972(S47)	白川光一	香椎病院	○		×
5-27-15	1972(S47)	川上博	東京女子医科大学教授	○	3g(止血しない場合は1gずつ追加)	×
5-27-16	1972(S47)	西村敏雄	京都大学教授	○	4g	×
5-27-17	1973(S48)	塚田一郎	関東通信病院	○		×
5-27-18	1973(S48)	品川信良	弘前大学教授	○	2-5g	×
5-27-19	1973(S48)	藤原幸郎	東京医科大学	○		×
5-27-20	1974(S49)	田中敏晴	井田病院	○	2-6g	×
5-27-21	1974(S49)	尾島信夫	聖母病院	○		×
5-27-22	1974(S49)	杉本修	京都大学講師	○	5g以上	×
5-27-23	1975(S50)	相馬広明	東京医科大学助教授	○	2-6g	×
5-27-24	1975(S50)	林基之	東邦大学教授	○	2.5-10g	×
5-27-25	1976(S51)	福田透	信州大学助教授	○	1-4g	×
5-27-26	1976(S51)	福島稔	名古屋保健衛生大学教授	○	4-6g	×
5-27-27	1977(S52)	西村敏雄	京都大学教授	○	4-8g	×
5-27-28	1977(S52)	杉本修	大阪医科大学教授	○	3-6g	×
5-27-29	1978(S53)	福田透	信州大学教授	○	2-6g	×
5-27-30	1978(S53)	品川信良	弘前大学教授	×		×
5-27-31	1979(S54)	小畑英介	浜田病院	○	3-6g	×
5-27-32	1979(S54)	鈴木重統	北海道大学講師	○	2-6g	×

番号	年	著者	所属	フィブリノゲン 投与推奨	フィブリノゲン 投与量	肝炎感染の 記述
5-27-33	1979 (S54)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	○	3g	×
5-27-34	1979 (S54)	蜂屋祥一	東京慈恵会医科大学 教授	○		×
5-27-35	1980 (S55)	樫木勇	関西医科大学教授	○	4-8g	×
5-27-36	1980 (S55)	品川信良	弘前大学教授	○		×
5-27-37	1980 (S55)	諸橋侃	慶應義塾大学教授	×		×
5-27-38	1981 (S56)	中島襄	天理よろず相談所病 院	○	5-6g (1-2gの少量 では効果は期 待できない)	×
5-27-39	1981 (S56)	荒木日出之 助	昭和大学教授	○	4-6g	×
5-27-40	1981 (S56)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-27-41	1982 (S57)	島越正	山口大学教授	○	4-8g	×
5-27-42	1982 (S57)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-27-43	1982 (S57)	福島努	福島県立医科大学教 授	○		×
5-27-44	1983 (S58)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-27-45	1983 (S58)	森憲正	宮崎医科大学教授	○		×
5-27-46	1984 (S59)	鈴木重統	北海道大学教授	○	3-6g	×
5-27-47	1984 (S59)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	×		×
5-27-48	1985 (S60)	清水哲也	旭川医科大学教授	○	5-6g	×
5-27-49	1985 (S60)	真木正博	秋田大学教授	○	2-5g	×
5-27-50	1986 (S61)	本郷基弘	岡山赤十字病院	○	4-8g	×
5-27-51	1986 (S61)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	×		×
5-27-52	1987 (S62)	中山道男	琉球大学教授	×		×
5-27-53	1987 (S62)	樋田透	信州大学教授	○	2-6g	×
5-27-54	1988 (S63)	真木正博	秋田大学教授	○	3-5g	×
5-27-55	1988 (S63)	藤井仁	東京都立母子保健院	×		×
5-27-56	1989 (H1)	中山道男	琉球大学教授	×		×
5-27-57	1989 (H1)	真木正博	秋田大学教授	○		×
5-27-58	1990 (H2)	中山道男	琉球大学教授	○	4-6g	×
5-27-59	1990 (H2)	雨宮章	聖マリアンナ医科大 学	×		×
5-27-60	1990 (H2)	浮田昌彦	倉敷中央病院	×		×
5-27-61	1991 (H3)	樋田透	信州大学教授	×		×
5-27-62	1991 (H3)	中林正雄	東京女子医科大学教 授	×		×
5-27-63	1991 (H3)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	×		×
5-27-64	1992 (H4)	太田孝夫	帝京大学教授	×		×
5-27-65	1992 (H4)	田中俊誠	北海道大学助教授	×		×
5-27-66	1994 (H6)	口高敦夫	大阪市立母子センタ ー	×		×
5-27-67	1995 (H7)	雨宮章	聖マリアンナ医科大 学教授	×		×

図表 5-28 最新産科学 異常編（文光堂）における記載の変遷

番号	年	版	著者	産科的異常出血に対する フィブリノゲン製剤の使用	肝炎感染に 関する記述
5-28-1	1949 (S24)	第1版	真柄正直	記載なし	記載なし
5-28-2	1953 (S28)	第4版	真柄正直	記載なし	記載なし

番号	年	版	著者	産科的異常出血に対する フィブリノゲン製剤の使用	肝炎感染に 関する記述
5-28-3	1954 (S29)	改定第5版	真柄正直	記載なし	記載なし
5-28-4	1968 (S43)	改定第14版	真柄正直	推奨	記載なし
5-28-5	1969 (S44)	改定第15版	真柄正直	推奨	記載なし
5-28-6	1975 (S50)	改定第16版	真柄正直	推奨	記載なし
5-28-7	1976 (S51)	改定第17版	真柄正直	推奨	記載なし
5-28-8	1981 (S56)	改定第18版	真柄正直	推奨	記載なし
5-28-9	1993 (H5)	改定第19版	真柄正直 (荒木勲改定)	推奨	記載なし
5-28-10	2002 (H14)	改定第20版	荒木勲	記載なし	記載なし

ちなみに、先述したフィブリノゲン製剤の過量投与に対する注意についてであるが、これについても先述の肝炎感染の危険性の報告と同様、文献報告等が複数存在する。以下に、フィブリノゲン製剤投与による肝炎以外の危険性を論じた報告を示す。

図表 5-29 フィブリノゲン製剤投与による肝炎以外の危険性を論じた報告

文献番号	年	出所	内容
5-29-1	1965 (S40)	Rodríguez-Erdmann F. Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption-coagulopathies). <i>The New England Journal of Medicine</i> 1965; 273(25): 1370-1378	Dieckmann が 1936 年に常位胎盤早期剥離ではフィブリノゲン値が低いことを実証し、Moloney らが 1949 年に後天性無線維素原血症の妊婦をフィブリノゲンを用いて治療したとの報告をしてから、無線維素原血症患者にフィブリノゲンを投与することが一般的となったが、Graham ら、Beischer 及び Gigon らなどが、常位胎盤早期剥離又は低線維素原血症患者に対して、フィブリノゲンを投与したところ、血管内血栓が生じたり、全身痙攣により死亡したり、無尿症が生じたりするなど、症状が悪化する例を報告したように、低線維素原血症患者に対するフィブリノゲン投与の安全性には疑問がある旨を記載。
5-29-2	1970 (S45)	松岡松三、渡部透 「血管内凝固症候群-内科領域を主として」 <i>血液と臓器</i> 1970; 1(2): 149-164	出血と血栓が密接な関連性を有する一連の疾患群があり、以前から悪性腫瘍、白血病、感染症などで多数の血栓が見られることが注目され、著しいフィブリノーゲンの減少を来すことから、脱線維素症候群ともいわれているが、単なる低フィブリノーゲン血症という一つの現象に止まらず、凝固系の亢進、微小血栓の形成、末梢循環障害による臓器障害、二次的線溶亢進などを包含するものであり、血管内凝固症候群と呼ぶのが適当と考えられていることが記載されている。 また、消費性凝固障害を来す主な疾患としては、感染症、腫瘍、溶血性疾患、脂肪栓塞、肝硬変症、産科的疾患などが挙げられている。そして、凝固過程において消費されるフィブリノーゲン、第Ⅴ、第Ⅷ因子の低下が著しいとの報告が多いが、著者の胃癌又は急性全骨髄性白血病の症例では、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子、接触因子の現象は著しかったが、プロトロンビン、第Ⅷ因子の現象はそれより軽度であり、第Ⅹ因子が減少した症例は少なく、フィブリノーゲンは、胃癌例では正常範囲にあるものが多く、減少しても 100mg/dl 前後で著しい減少は認められなかったことが記載されている。さらに、治療法としては、出血、血栓の原因の除去、血栓による臓器障害に対する治療、末梢循環不全の改善などを行う必要があり、輸血及びフィブリノゲンの単独投与は、血栓の材料を供給することになるため、禁忌であることが記載されている。
5-29-3	1973 (S18)	一戸喜兵衛、吉田裕 「常位胎盤早期剥離」 <i>産婦人科治療</i> 1973; 26(6): 675-679	常位胎盤早期剥離にみられる血液凝固障害は、臨床的には、初期の血液凝固亢進期に続く凝固能低下期で遭遇し、線維素原量が低線維素原血症の基準である 150mg/dl 以下の場合には、凝固因子の補充のため新鮮血輸血や線維素原 3g から 5g の静注を行うが、血小板低下及び多因子性の凝固障害も合併するため、輸血をするにしても新鮮血が望ましいこと、線維素原静注は最小限に止め、過剰投与により血管内血液凝固を亢進させ再び線維素原の消耗を誘発する危険に注意すべきであることを記載。
5-29-4	1976 (S51)	松田保 『DIC 症候群』 <i>中外医学社</i> 1976. p.204-207	DIC の補充療法について、フィブリノゲン投与は全く無効で、血液又は血漿分画製剤の輸注は、出血性素因を軽減する方向には働かず、むしろ血栓の材料を供給して DIC 症候群の進行を促進する方向に作用すると考えられると記載。
5-29-5	1978 (S53)	寺尾俊彦、小林隆夫 「DIC の診断と治療」 <i>産婦人科治療</i> 1978; 37(6): 664-669	DIC に対する補充療法として、輸血や線維素原の投与は、更に DIC を悪化させる可能性があるとも指摘されていることから、臨床症状や検査所見を勘案し過量投与にならないよう調整する必要があることが記載されている。

文献番号	年	出所	内容
5-29-6	1981 (S56)	Bonnar F. Haemostasis and coagulation disorders pregnancy. <i>Haemostasis and Thrombosis</i> 1981; 454-463	産科における血液凝固障害及び重篤な出血は、胎盤早期剥離、羊水栓塞症、死亡胎児停留又は稽留流産などを素因として生じ、この際、血管内凝固及び線維素溶解により凝固因子及び血小板が消費される結果として、止血障害が現れることが明らかにされていることが記載されている。また、胎盤早期剥離は、ほとんどの産科で凝固不全のもっとも一般的な原因となっており、その剥離の程度及び胎盤出血が著しいほど止血障害が現れやすいこと、フィブリノゲンが著しく減少している場合には、通常、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子及び血小板も減少しており、この凝固因子の減少に伴い、フィブリン分解産物等が上昇し、これが循環内に流入することにより抗凝固作用が働くことが記載されている。そこで、これを前提として、胎盤早期剥離においては、循環血液量減少性ショックは血管内凝固を亢進することから、循環血液量を十分に修復することが、血管内凝固からフィブリン溶解への過程を予防するための重要な要素であり、重症な出血や凝固障害がある場合には、新鮮血を輸血し、これを入手できない場合には、フィブリノゲンおよびアンチトロンビンⅢを補充できる新鮮凍結血漿を用いるべきであり、濃縮フィブリノゲンは、その投与後にアンチトロンビンⅢを急激に減少させ、血管内凝固を悪化させ得ることから避けるべきことなどが記載されている。
5-29-7	1983 (S58)	雨宮章 「産婦人科領域の DIC とその対策」 <i>産婦人科の実務</i> 1983; 32(1): 3-10	産科領域の DIC に対する療法として、フィブリノゲン製剤の投与については、DIC の発生機序から考えて、他科領域では DIC を助長するおそれがあることからむしろ禁忌と考えられているが、広範な創面を有し、大出血を伴う産科領域では、できる限り早急に止血することは患者の予後に有利と考えられ、この点が他科領域の DIC と異なると思われること、過量投与は DIC を助長させるおそれがあるため慎重な判断が必要であること、大出血に対する予防的投与は、DIC を医原的に発生させる可能性があり非常に危険であることから行ってはならないこと、その他の補充療法としては、新鮮凍結血漿及びクリオプレシビテートも利用価値が高いとされていることを記載。
5-29-8	1983 (S58)	神前五郎 「DIC とその治療」 <i>外科治療</i> 1983; 49(4): 398-406	DIC に対する、補充療法としては、輸血や新鮮凍結血漿の輸注が有効であり、フィブリノゲン液及びクリオプレシビテートなどは血管内の血栓形成を助ける可能性があることから、特別の場合以外には、使うべきではなく、使用する際にはヘパリン等の抗凝固療法で行うべきと記載。
5-29-9	1983 (S58)	寺尾俊彦 「産科ショックと DIC」 <i>産婦人科の世界</i> 1983; 35(9): 883-889	DIC により失われた凝固因子も新鮮凍結血漿で補うことができ、fibrinogen 量が低下し止血困難となった場合にも、その大部分の場合では fibrinogen 製剤は不要であるし、また、fibrinogen 製剤を大量に投与すると DIC を助長させることを記載。
5-29-10	1983 (S58)	鈴木正彦、阿部穰、岡宮久明 「DIC 症候群」 <i>産婦人科の世界</i> 1983; 35(1): 15-20	DIC により欠乏した血液凝固因子及び血小板を補充する補充療法としては、新鮮血輸血及び血小板輸血などが行われ、フィブリノゲンやその他の凝固因子製剤を投与することは、DIC を更に悪化させるとの考え方もあり、現時点では、その投与は否定的な傾向にあると記載。
5-29-11	1985 (S60)	松田保 「治療総論」 <i>臨床産科</i> 1985; 63(臨時増刊): 79-89	フィブリノゲンは、そのみでは 50mg/dl 以下に低下しないと出血を生じず、DIC に際してフィブリノゲン製剤を補充目的で使用することはあまり意味がないこと、血栓の材料を供給することにより DIC を悪化させる可能性があることを記載。
5-29-12	1988 (S63)	寺尾俊彦、朝比奈俊彦 「特集産科 DIC 治療の実際」 <i>臨床産科産科</i> 1988; 42(8): 735-738	消費性凝固障害に対する補充療法の項目で、DIC で失われた凝固因子や血小板は、諸種の凝固因子を含んでいる新鮮凍結血漿や新鮮血及び血小板凍遊液で十分補い得ること、fibrinogen 低下が著明な場合には、fibrinogen 製剤を投与することもあるが、大部分はその必要性はないこと、高 fibrinogen 状態はむしろ血液粘度を上昇させ、DIC をさらに悪化させる心配があること、同製剤を使用しても 1 日 3g にとどめることを記載。

文献番号	年	出所	内容
5-29-13	1988 (S63)	Bryan M. Hibbard Blood coagulation and its disorders in pregnancy. <i>Principles of Obstetrics</i> 1988. p.267-268	胎盤早期剥離は、産科でみられる凝固不全の原因としてももっとも一般的なものであり、これが起きると、血液凝固カスケードが活性化し、その結果、凝固成分が継続的に消費され、また、活性化因子が局所的に放出されると、それにより局所的な繊維素溶解が生じ、FDP が上昇し、これが全身循環中へと放出されると、血小板機能やトロンビン/フィブリノゲン反応に影響を及ぼし、また、抗凝固作用も示すことが記載されている。そして、その管理として、凝固不全の発見及びその影響を最小限に食い止めるためには、ショックの治療を行い、かつ妊娠を終了させる必要があること、血液量減少症に対しては、保存赤血球、クリオプレシビート又は新鮮凍結血漿を用い（11中に3gのフィブリノゲン、第Ⅴ、第Ⅷ、第Ⅸ因子を含有している）、フィブリノゲンを単独で投与することは凝固過程を悪化させることもあることから禁忌であること、血小板減少症に対しては、濃縮血小板又は多血小板血漿を投与することが記載されている。
5-29-14	1993 (H5)	高橋芳右「DIC 治療の変遷と考え方」 日本産科 1993; 51(1): 79-85	DIC の補充療法として、DIC により血小板及び凝固性因子（特にフィブリノゲン）が低下しているから、血小板の補充には濃厚血小板又は多血小板血漿を用い、凝固性因子の補充には新鮮凍結血漿、フィブリノゲン製剤などを輸注するが、DIC 亢進のおそれがあることから、抗凝固薬の投与下で補充を行うこと、血液製剤の使用に当たっては G 型肝炎、新鮮凍結血漿では過量投与に注意することを記載。
5-29-15	2003 (H15)	高松純樹（名古屋大学医学部附属病院輸血部） 『DIC の治療』総合臨床 2003; 52(5): 1671-1676	補充療法の項目で、APL や産科的 DIC ではフィブリノゲン製剤が有効であること、クリオプレシビートはフィブリノゲン以外に第Ⅷ因子、第Ⅸ因子、フィブロンectinなどを含有しており、フィブリノゲン製剤のかわりに欧米でよく用いられていること、新鮮凍結血漿はすべての凝固因子の補給に用いられるが、フィブリノゲン値を止血レベルである 150mg/dl 以上に維持できるように投与することは大量の血漿が必要になることから、フィブリノゲン製剤、あるいはクリオプレシビートが必要であることなどを記載。また、抗凝固療法を行わずに一方的に補充療法を行うことはかえって凝固状態をもたらすので決して行ってはならないと述べる。

上記の文献報告も含め、文献から推察される当該血液製剤による肝炎感染の危険性の認識について、時系列でまとめたものを以下に示す。

図表 5-30 フィブリノゲン製剤の危険性に関する各専門領域の認識の変遷

年代	フィブリノゲン製剤による 肝炎感染の報告	肝臓専門分野による 肝炎の重篤性の認識	産科の認識	(参考) 産科以外の認識
昭和 30 年代 (1955～ 1964)	海外では、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性を報告する文献が既に存在していた。国内でも、昭和 39 (1964)年に報告がなされた。	血清肝炎から慢性肝炎、さらに肝硬変に進展する例が報告され、予後の重篤性が注目され始めた。一方で、慢性肝炎の統一的な診断基準や分類はなされていなかった。	肝炎の予後の重篤性に関しては認識されておらず、肝炎感染の危険性についても、血液製剤には一般的に存在するという認識はあったが、それ以上の認識はなかった。 フィブリノゲン製剤の有効性を肯定し、国内でのフィブリノゲン製剤の発売を望む旨が記載された文献が散見される。	—

年代	フィブリノゲン製剤による 肝炎感染の報告	肝臓専門分野による 肝炎の重篤性の認識	産科の認識	(参考) 産科以外の認識
昭和 40 年代 (1965～ 1974)	国内においても、フィブリノゲンによる肝炎感染の報告がされ始めた。	慢性肝炎については、難治性ではあるものの、従前に考えられていたほど予後不良ではなく、肝硬変に進展する例もあるが、多くの場合は社会復帰が可能であるという報告がなされた。また、1974 (S49)年には、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの存在が示唆された。	肝炎の予後の重篤性に関しては認識されておらず、肝炎感染の危険性についても、血液製剤には一般的に存在するという認識はあったが、それ以上の認識はなかった。 また、産科出血の治療薬として、フィブリノゲン製剤の記載がある文献が多く見られる。今日の治療指針においても、産科出血の治療薬として、フィブリノゲン製剤が示されている。	前半は DIC に対する治療薬として、フィブリノゲン製剤の記載がある文献が多い。後半になると、DIC 治療について、フィブリノゲン製剤の血栓形成の危険性を述べる文献が散見され始める。中でも、1970 (S45)年に松岡らは、「輸血及びフィブリノゲンの単独投与は、血栓の材料を供給することになるため、禁忌である」と述べる。
昭和 50 年代 (1975～ 1984)	米国で、肝炎感染の可能性等を理由に、フィブリノゲン製剤の承認取り消しが行われた。 【1977 (S52)年】	レトロ Prospektiv 研究により、非 A 非 B 型肝炎が高率に慢性化すること非 A 非 B 型肝炎が慢性化することが認識された。また慢性肝炎から肝硬変に進展する例も多く報告され、Prospektiv 研究によっても慢性肝炎の肝硬変への進展例が報告された。ただ、慢性肝炎の長期予後の解明のためには、より長期の観察が必要と考えられていた。	肝炎の予後の重篤性に関しては依然として認識されておらず、フィブリノゲン製剤による肝炎感染についての認識はほとんど進展していないと考えられる。 また、フィブリノゲン製剤については、その有効性を肯定するものが多く、今日の治療指針にも記載があるが、「血液が凝固してきたら速やかに投与を止めること」などの記載もみられ、昭和 40 (1965)年代に比べると、使用に対しては慎重な姿勢になっている。他方、フィブリノゲン製剤の肝炎以外の危険性を述べる文献も散見されるようになる。また、「産科 DIC は他の DIC とは違い、フィブリノゲン製剤が有効」と産科 DIC を他の DIC と区別する記述のある文献が多くなる。	昭和 40 年代前半 (1970～1974) 同様、基本的には DIC の治療に対してフィブリノゲン製剤を使わないとの旨の報告が多くなり、フィブリノゲン製剤の使用が減少していったと考えられる。

年代	フィブリノゲン製剤による 肝炎感染の報告	肝臓専門分野による 肝炎の重篤性の認識	産科の認識	(参考) 産科以外の認識
昭和 60 年代 以降 (1985 ～)	昭和 62(1982)年に青森 県三沢市でフィブリノ ゲン製剤による集団肝 炎感染事件が発生し、 加熱製剤へ切り替えら れた。 しかしながら、その後 乾燥加熱製剤の単独投 与による肝炎感染の報 告がなされた。	昭和 50 年代 (1975～1984) に引き 続き、非 A 非 B 型肝炎 の慢性化例、肝硬変進 展例が集積されていっ た。 C型肝炎ウイルスゲノ ムのクローニングをき っかけに、C型肝炎の 診断が可能となり、こ れにより従前は非 A 非 B型肝炎として研究さ れていた慢性肝炎の多 くが C型肝炎であるこ とが判明した。	青森での集団肝炎感染 事件以降、フィブリノ ゲン製剤による肝炎感 染の危険性の認識が急 速に広まった。しかし、 その認識についてはこ の時点においても十分 とは言えず、「フィブリ ノゲン製剤の有効性に 疑問を投げかける文献 もあるが、やはりフィ ブリノゲン製剤が有効 であることには変わり ない。」という論調の論 文も見られる。 1990(H2)年に至るま で、依然として、今日 の治療指針に産科出血 の治療薬としてフィブ リノゲン製剤の記載が ある。	—

ii) 医療現場の認識および対応

項目(2)・2)・ii)で述べたように、当該血液製剤による肝炎感染に関しては、昭和 30 年代(1955～)から報告されており、国内における報告数も少なくない。それにもかかわらず、項目(3)・3)・ii)で述べたとおり、今日の治療指針や著名な教科書等には、当該血液製剤による肝炎感染の危険性に関する記載はなく、医療現場での認識は不十分であったと考えられる。これは、ある専門分野で得られた最新の情報が他の専門分野に十分に伝達されていないこと、また伝達されるのに時間を要することが大きな原因であると考えられる。さらに、当該血液製剤の投与は産科や外科等の分野で主に行われていたと考えられるが、肝炎の診断を行うのは主に内科分野であり、投与を行う分野と診断を行う分野が異なっているため、医療現場レベルでは肝炎の発症と当該血液製剤の投与の因果関係を把握しにくい状況であったと考えられる。このことも医療現場の認識が十分に行われなかった原因の一つとして考えられる。

ただし、医療現場の医師の肝炎感染に関する意識について実際に記された資料としては、現状では、裁判における小林隆夫（浜松医科大学、産科）、寺尾俊彦（浜松医科大学、産科）、青木延雄（東京医科大学、内科）らの以下の意見陳述³⁴³⁵³⁶程度しか資料がない。

そのため、現在研究班で調査を計画中である。

「産科医療の現場において、フィブリノゲン製剤の肝炎のリスクを考慮しても必要な製剤であることは、長年にわたり認められてきました。」（小林）

「フィブリノゲン製剤投与による肝炎の発生については、フィブリノゲン製剤が血液製剤である以上、肝炎が発生する可能性がゼロではないと考えられていましたが、このことは、新鮮血や新鮮凍結血漿などの他の血液製剤でも同様です。昭和 62（1987）年に青森県でフィブリノゲン製剤投与によって肝炎が発生したことが問題となるまでは、フィブリノゲン製剤投与による肝炎発生が特に多いなどの問題とはなっていませんでした。」（寺尾）

「フィブリノゲン製剤を使用すると肝炎になるということは、私が自治医大にいた時（※1967（S51）年）から既に聞いていましたので、私は、（血栓の形成だけでなく）フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性という観点からも、その使用は慎重にすべきであると感じておりました。」（青木）

³⁴小林隆夫『陳述書』2005（H17）年2月4日（東京乙A173）

³⁵寺尾俊彦『陳述書』2004（H16）年8月6日（東京乙A149）

³⁶青木延雄『意見書』2004（H16）年7月2日（東京甲A202）

iii) 学会の認識および対応

医療現場の意思疎通を図るべき学会が、どのような認識のもと、当該血液製剤を使用していたかは、葉害肝炎拡大の検証を行う上で極めて重要な要素である。

この項目では、学会が肝炎および当該血液製剤に対して、どのような知見を持っていたか、またどのような認識が学会内で大勢を得ていたのかについて、2002 (H14)年に厚生労働省が関係学会に対して行ったフィブリノゲン製剤に関する照会への回答結果³⁷を中心に検証する。

① 産科関連学会（日本産科婦人科学会、日本産科婦人科医会）の認識および対応

当該血液製剤は、産科領域での使用が多かったため、産科関連学会がどのような知見・認識を持っていたかは葉害肝炎拡大の検証を行う上で重要である。

産科関連の2学会の回答に大きな違いはなく、1977 (S52)年頃、1987 (S62)年頃ともに、フィブリノゲン製剤は産科 DIC の治療において有効だと考えられていたと述べられている。今日の治療指針においても1977 (S52)年版に、妊産婦の分娩後出血に伴う DIC の治療として「低線維素原血症が明らかとなき場合はフィブリノゲン 3-6g 静注」との記載があり、1987 (S62)年版にも、常位胎盤早期剥離に伴う急性 DIC の治療として「フィブリノゲン 2-6g 点滴静注」と記載されている。他方、フィブリノゲン製剤の投与による肝炎感染も認識しており、フィブリノゲン製剤について危険性よりも有効性の方が高いと考えられていたため、製剤の使用が行われていたと考えられる。しかしながら、危険性の認識に関しては、「新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシビテートでも肝炎発生の可能性は存在する」「加熱処理がなされるようになり肝炎発生の危険性が減少した」という回答が注目される。現在の知見では、前者に関しては、大規模なプール血漿を用いたフィブリノゲン製剤と、クリオプレシビテートや新鮮血の肝炎感染リスクが同一とは言いがたく、また、後者に関しては、(企業からいかなる説明を受けていたかは別として) C 型肝炎ウイルス同定以前には、加熱処理による十分な不活化効果の測定は困難であったことから考えると、一概に加熱処理を実施したことによって肝炎感染リスクが低くなったとは言えない等、認識にずれが生じていたことが伺える。また、これらの回答や先述の肝炎感染に関する報告等から考えると、産科領域においては、フィブリノゲン製剤による肝炎感染はフィブリノゲン製造承認当時 (1964 (S39)) から知られていたと考えられるが、その感染率および肝炎の予後の重篤性については、最新知見との間に認識のずれがあったと考えられる。

また、1980 年代 (S55-) 当時においても、肝臓の専門家の中では、非 A 非 B 型肝炎が慢性化し、長期間経過した後には肝硬変へと進展することなどが認識され始めており、その認識が産科の現場には伝わっていなかったことが推察される。また、「1977 (S52)年当時は、フィブリノゲンミドリの発売 (1964 (S39)年) 以来、2~3 例の肝炎発症が報告されていたに過ぎず、添付文書に記載されているように肝炎発生の危険性は否定しきれないものの、その利便性・有効性から DIC に対する緊急救命措置として重要な役割を果たしていたと考えられる。」との回答があるが、1980 (S50)年までには、国内において二之宮らによりフィブリノゲン製剤による肝炎感染が報告されており、これらの情報が産科の現場まで十分に伝わっていなかったと考えられる。

以上から、ミドリ十字社による肝炎感染の迅速な把握および医療現場への伝達があれば、フィブリノゲン製剤の危険性についての認識をより早期に産科の現場に広められた可能性が高いと考えられ

る。

図表 5-31 産科関連学会の回答内容

	日本産科婦人科学会	日本産科婦人科医会
フィブリノゲン製剤の使用について	<p>・1977 (S52)年頃 出血により起こった低フィブリノゲン血症に対する補充療法としてフィブリノゲン製剤の投与が当時行われていた。この補充療法としては、新鮮血や新鮮凍結血漿の投与等も併用して行われ、フィブリノゲンの単独投与はむしろ少ないと考えられる。常備可能なフィブリノゲン製剤を緊急救命の目的にて使用していた。</p> <p>・1977 (S52)年以降 日赤を中心とした血液供給体制の整備が進んだこと、また DIC の発生の予防に有効である淡白分解酵素阻害剤などの開発により、現在のフィブリノゲン製剤の使用量は減少したと考えられる。ただし、昭和 62 年当時の医療水準においても、DIC の治療においては補充療法としてフィブリノゲン製剤が有効であるとの考え方が一般的であった。</p>	<p>・1977 (S52)年頃 現在 DIC として取り扱われている症候群は、かつては産科の低線維素原血症と呼ばれており、フィブリノゲンの低下のみが注目されていたため産科では DIC の補充療法としてフィブリノゲン輸注の必要性が強調されていた。</p> <p>・1977 (S52)年以降 DIC の補充療法としては単にフィブリノゲンのみの補充よりも新鮮血や新鮮凍結血漿 (FFP) を輸注した方がよいとされるようになった。ただし、フィブリノゲンが著名に低下して、かつそれを輸血だけで補充すると大量の輸血によって赤血球過剰状態となり DIC を悪化させることが懸念される場合や緊急手術を要する場合には、フィブリノゲン製剤を用いていた。また、昭和 62 年当時の医療水準では、DIC の治療においては補充療法としてフィブリノゲン製剤が有効であるとの考え方が一般的であり、加熱処理がなされるようになり肝炎発生の危険性が減少したこと、3 年間の保存が可能であり常備保管可能であること等により、危険性より有用性が高いと考えていた。</p>
肝炎感染の危険性について	<p>フィブリノゲン製剤が血液製剤である以上、たとえ加熱製剤であっても肝炎が起こる可能性は零ではないと認識していた。ただし、新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシビテートでも肝炎発生の可能性は存在する。</p>	<p>当時の C 型肝炎に対する理解は不十分で、非 A 非 B 型肝炎としてとらえられており、血液製剤投与後に一過性のある肝障害が起るものの、やがておさまる程度の肝炎と考えられていた。また、1977 (S52)年当時は、フィブリノゲンミドリの発売 (1964 (S39)年) 以来、2~3 例の肝炎発症が報告されていたに過ぎず、添付文書に記載されているように肝炎発生の危険性は否定しきれないものの、その利便性・有効性から DIC に対する緊急救命措置として重要な役割を果たしていたと考えられる。</p> <p>また、加熱製剤への切り替えにより、肝炎の発生は減少したと認識している。</p>
使用に関するガイドラインについて	<p>使用方法に関するガイドラインはなく、旧ミドリ十字からの添付文書に従うことを原則としていた。一方、産科出血に対する臨床方針としては、旧日本母性保護医学協会が会員に対し、研修ノート配布していた。</p>	<p>緊急連絡事項が発生した場合には毎月発行している産婦人科会報 (旧日母医報) に掲載して周知徹底を図っている。また、研修ノートは年 2, 3 冊刊行して全会員に配布している。その中で、フィブリノゲン製剤の使用についての通知も行っていた。</p>
代替療法について	<p>新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシビテートは常備不能であり、当時の供給体制では使用が困難であった施設、地域があった。</p>	<p>日本において、フィブリノゲン製剤の代替品としてクリオプレシビテートが採用されなかった理由として、①クリオプレシビテートの供給体制が十分整備されていなかった。②クリオプレシビテートは緊急時の常備薬として常備できないこと (フィブリノゲン製剤は 3 年間、冷所保存が可能)。③産科 DIC の治療にクリオプレシビテートを用いる場合、多人数の供血者から得られたクリオプレシビテートを用いることになり、肝炎のリスクは依然として存在する。④クリオプレシビテートを産科 DIC に用いると、第Ⅷ因子過剰になり、DIC を悪化させる可能性も考えられる (データとして示された根拠はない)。等が挙げられると考えられる。</p>

³⁷ フィブリノゲン製剤に係る C 型肝炎に関する関係学会等への照会結果について (中間公表) (2002 (H14)年 7 月 9 日)

② 日本胸部外科学会の認識および対応

日本胸部外科学会からの下記の回答によれば、フィブリノゲンは外科領域においてもフィブリン糊として広く用いられていたことが確認できる。

また、「フィブリン糊による止血効果のため、むしろ輸血による肝炎感染リスクを減少させる効果を類推できる」との回答があり、これについては、当時の輸血およびフィブリノゲン製剤投与の肝炎感染リスクの比較考慮が正確に行われていたが問題となるが、そのことについての記述はなく、この回答内容から当該血液製剤による肝炎感染の危険性を十分に認識していたかは判断が難しい。

図表 5-32 日本胸部外科学会の回答内容

	日本胸部外科学会
フィブリノゲン製剤の使用について	1970 (S15)年代後半に、主にヨーロッパを中心にフィブリノゲンを利用したフィブリン糊の胸部外科領域手術時の使用が学会等で発表されていた。1980 (S55)年代になって日本でもフィブリン糊の使用の文献が散見されている。(※別紙に9報の文献が記載されている) 以後文献にはされていないが、心臓血管外科ではフィブリン糊として主に冠状動脈バイパス手術の吻合部止血、人工血管吻合部の止血等の目的で幅広く現在まで使用されている。その他肺外科並びに食道外科の分野を含めて手術野の止血目的で様々な使われ方がなされている。
肝炎感染の危険性について	上記で紹介した9報の文献の中には肝炎に関する記述のあるものがあるが、胸部外科関連の手術は手術操作も大きく、輸血を伴うことが多い。よって、1989 (H1)年 HCV 抗体検査スクリーニング開始以前の手術症例には肝炎の発生が散見されたがこれがフィブリン糊によるものなのか、輸血によるものなのかの判定は困難であると思われる。また、フィブリン糊の使用による止血効果が、輸血量を減少させることは臨床上一確かなことであるので、輸血による肝炎発生リスクを減少させる効果を類推できる。
使用に関するガイドラインについて	使用方法に関するガイドラインは、調べた範囲では存在しないようである。また、胸部外科学会においてそのようなガイドラインを作成したことはない。

③ 日本輸血学会の認識および対応

日本輸血学会からの回答については以下にまとめてあるが、フィブリノゲン製剤の代替療法について、「同種血液あるいは血漿輸注による危険を完全に回避するには自己の血液を使用する以外には方法がない。」と回答しており、フィブリノゲン製剤やその他血液製剤、輸血等血液そのものもしくは血液を原料とするもの全てに肝炎感染リスクが存在し、その中での肝炎感染リスクの差には触れられていない。このことから、日本輸血学会において、現在の知見から言えばフィブリノゲン製剤の肝炎感染リスクを十分に認識していたとは言いがたく、また、当時からプール血漿の危険性や、種々の血液製剤における肝炎感染の危険性が報告されていることから考えると、当時においてもフィブリノゲン製剤による肝炎感染リスクの認識が十分ではなかったと考えられる。

図表 5-33 日本輸血学会の回答内容

	日本輸血学会
輸血後肝炎発生調査について	日本輸血学会肝炎調査委員会(旧称日本輸血学会術後血清肝炎調査委員会)の昭和1963 (S38)年度より1970 (S45)年度に亘る調査報告においては、フィブリノゲン製剤投与に関する肝炎調査は行われていない。 厚生省肝炎研究連絡協議会、輸血後感染症研究班の各年次の報告においてもフィブリノゲン製剤に触れた報告はない。 フィブリノゲン製剤投与と肝炎発生の関連については、これまで日本輸血学会総会において3施設より5つの一般演題発表がある。
代替療法について	同種血液あるいは血漿輸注による危険を完全に回避するには自己の血液を使用する以外には方法がない。フィブリノゲンそのものについては自己血利用はないが、外科手術の臨床で評価を受けていたフィブリノゲン糊については、危険性の高い同種血由来の製剤を排除し、自己フィブリングルーを調整し、臨床使用することは1990年代頃より開始されている。

④ 日本肝臓学会の認識および対応

日本肝臓学会に対して、厚生労働省は肝炎に関する知見の進展について照会を行っている。日本肝臓学会の回答は、『C型肝炎(非A非B型肝炎)の発生原因、予後及び予防に関する歴史的考察』という表題であり、肝炎研究の歴史を概観したものである。一部は本検証の(2)-1)に反映している。以下には、肝炎研究の歴史を現時点から振り返った場合に言えることとして回答書中に記載されている記述を抜粋する。

図表 5-34 日本肝臓学会の回答内容

	日本肝臓学会
肝炎研究の歴史からいえること	この40年間(※回答日は2002 (H14)年6月24日)のウイルス肝炎の研究史でウイルス肝炎の予後について言えることは、A型、B型、C型肝炎の診断が明らかになって、40年前に血清肝炎と呼ばれたものの中で、症状が軽く、慢性化しやすいものの進展が遅く、一見、予後良好と思われた肝炎が、実際には肝硬変・肝細胞癌の最重要原因であり、予後不良であった肝炎の一群がC型肝炎であったということである。現時点から振り返れば、C型肝炎の予後が不良であるとの推定は40年前になされており、その実証が約20年前であったということである。 また、感染経路についても40年前に、血液・血漿によるもの、注射など医療に関するものなど、すでにその大部分は推定あるいは実証されていた。

iv) 医療現場の責任

今回の薬害肝炎が引き起こされた理由の一つに、医療現場において知見の認識が十分にされていなかったことが挙げられる。肝臓専門分野においては1980(S55)年前後ないしはそれ以前から非A非B型肝炎は慢性の経過をたどり予後不良患者がいることが認識されていた。しかしその一方、産科領域ではフィブリノゲン製剤により非A非B型肝炎に感染する可能性があることは認識されていながら、その予後に関する認識が十分でなかったため、フィブリノゲン製剤の投与は続き、結果として多くのC型肝炎感染を引き起こした。もっとも、産科出血が緊急を要する事態であることも事実であり、決してすべてのフィブリノゲン製剤の使用が間違っていたとは言いきれない。しかしながら、フィブリノゲン製剤の使用が非輸血症例でも見受けられること等から同製剤が安易に使用されていたこともまた事実であろう。肝臓専門分野において盛んに研究が行われていた慢性肝炎の予後に関する知見やフィブリノゲン製剤をはじめとする血液製剤による肝炎感染の危険性に関する知見が十分に産科領域に伝達されていればこれらの安易な使用を控えさせることができたと考えられる。

東京大学の康永は、自身の論文³⁸中に、フィブリノゲン製剤は産科出血に対して効果の検証が不十分なまま使用を続けられ、これは権威主義が治療方針の変更を妨げた結果に他ならない。科学者はevidenceの検証を繰り返し行わなければならない、治療方針を決定するものは、その方針を最新のevidenceにあわせる努力をすべきであるという旨を記載している。この論文の記載にもあるように当時のフィブリノゲン製剤の使用は最新知見に基づいていたとは言いきれなく、治療方針の改善の余地は大いにあったと考えられる。

ある専門分野における最新知見が他の分野へ十分に伝達されなかったこと、また、他の分野の最新知見を得て治療方針を見直そうとしなかったことが薬害肝炎の発生の一因であり、この点において医療現場の責任は小さくなく、今後はevidenceに基づいた治療と医師の裁量権に基づいた治療とのバランスをとり、最良の治療を提供していくことが強く望まれる。

³⁸ H.Yasunaga, 「Risk of authoritarianism: fibrinogen-transmitted hepatitis C in Japan」 Lancet 2007;370:2063-2067

(4) 各主体の対応の問題点の整理

本項目では、慢性肝炎の予後の重篤性に関する知見および当該血液製剤による肝炎感染の危険性に関する知見および情報に対する対応の問題点を行政、企業、医療現場という主体ごとに簡潔にまとめる

1) 行政の対応の問題点

行政の問題点としては、まず、厚生労働科学研究費補助金による研究成果として、肝炎の予後に関する知見がある程度集積されていたにもかかわらず、その知見を医療現場へ十分に伝達していなかった点が挙げられる。これは、肝炎に関係する研究のみならず、厚生労働科学研究費補助金による研究全般に言えることである。研究によって得られた知見をその知見を必要とする組織・団体に迅速に伝達するシステムの構築が強く求められる。

次に、青森での集団肝炎感染事件の際、1987(S62)年1月に青森県三沢市の産婦人科医院から電話での副作用報告があったにもかかわらず、1987(S62)年4月まで対応を取らなかった点、加熱製剤への切り替えに際して危険性について十分に検討しないまま承認ありきの短期間の承認審査を行ったことも大きな問題点として挙げられる。

2) 企業の対応の問題点

企業の問題点として、まず副作用情報の収集という観点では、集団肝炎感染事件以前は、副作用情報の収集を自発報告のみに頼っていたことが挙げられ、また、医薬安全室の人員不足、社内での情報の伝達および集約が十分でなかった点も問題である。

また、情報の伝達という観点では、添付文書等において、当該血液製剤の安全性を強調した記載を続けていた点が問題点として挙げられ、また1986(S61)年には静岡および広島から、1987(S62)年には名古屋、宇都宮、仙台そして青森から肝炎感染の疑いがあるとの情報が入ってきていたにもかかわらず、それらの情報入手後迅速に行政および医療機関に伝達しなかったことは、当時、薬事法上では感染症の報告が義務付けられていなかったとはいえ、大きな問題点として挙げられる。また、非加熱製剤および加熱製剤に関する製剤使用例調査での過少報告についてもいえることだが、安全性を重視して「疑わしきは報告する」という意識が欠如していた点は、製薬企業として大きな問題であった。

3) 医療現場の対応の問題点

医療現場の問題点としては、ある専門分野での最新知見が他の分野に十分伝達されていなかったことが挙げられる。例えば、肝臓専門分野においては1980(S55)年前後ないしはそれ以前から非A非B型肝炎は慢性の経過をたどり予後不良患者がいることが認識されていた。しかしその一方、産科領域ではフィブリノゲン製剤により非A非B型肝炎に感染する可能性があることは認識されていながら、その予後に関する認識が十分でなかったため、フィブリノゲン製剤の投与は続き、結果として多くのC型肝炎感染を引き起こした。フィブリノゲン製剤の使用例の中には出血の予防的に、あるいはただ安易に使用された症例もあると考えられ、専門分野間での情報伝達が十分に行われていれば、これらの症例に対する投与は防げた可能性がある。

また、一度確立した治療方針の見直しが不十分であったことも問題である。フィブリノゲン製剤については、肝臓専門分野において非A非B型肝炎が慢性肝炎を経て肝硬変に進展する場合があるということが明らかにされ、産科領域においては産科出血の治療法として、フィブリノゲン製剤の補充

以外の治療法も報告されている。これらの知見から考えれば、当時のフィブリノゲン製剤の使用は最新知見に基づいていたとは言い難く、治療方針の改善の余地は大いにあったと考えられる。

(5) まとめ(現時点での)

肝臓専門分野では、非 A 非 B 型肝炎の時代から C 型肝炎ウイルス発見後に至る臨床データからは、1980 年前後、乃至はそれ以前から、非 A 非 B 型乃至は C 型肝炎は慢性の経過をたどり予後不良患者がいることが認識されていた。しかしその後、血液製剤からの感染は極力避けるべきであるとの肝臓病専門家からの指導的情報の発信がされていたとは言い難い。昭和 50-60 年代ですら、肝炎の予後には、専門家の間でも見解の相違が見られており、ましてや他分野に対して統一した教育的指導は成し難かったと推察される。実際には C 型肝炎ウイルスが発見された 1988 年以降、予後ははっきりしてきてから肝臓専門分野以外への波及力も及んでいったものと推察される。一方、売血やプール血漿では一層感染のリスクが高まることは 1970 年以前から認識されていた。感染のリスクを下げるための努力も企業ベースでは成されてはいたが、こと C 型に関してはウイルスが発見されていない段階での検討は容易ではなかったかもしれない。第 IX 因子による肝炎発症に関しても適切な指導がなされていなかった点、その後の肝炎発症については同様な経過と考えられる。輸血学会分野、血液学会分野ではその止血効果が定かではなくむしろ使用が血栓形成を促進する危険も指摘されており積極的使用は推奨されてはおらず、かつまた肝炎発症リスクが高まっていることは 1960 年代から報告されている。もっとも積極的に fibrinogen を使用し、かつその有用性を論じたのは当時の産婦人科医たちである。Fibrin 糊は外科領域でも多く使われ肝炎のリスクは同様であり、輸血しないような症例にも出血予防に安易に用いられた可能性がある。

産科領域の出血治療の変遷を、実地区間向けの『今日の治療指針』を年度別に見てみると、1966 年(昭和 41 年)からフィブリノゲンの使用が推奨され、1990 年まで続き、慎重投与としての肝炎の危険性についての記載は皆無に等しい。2004-5 年の裁判の陳述書からは当時の産婦人科医は、現在でもフィブリノゲン製剤の有用性は肝炎感染のリスクを上回るものであるとして、使用の正当性を述べている。

総合すれば、C 型肝炎ウイルス発見以前から非 A 非 B 型慢性肝炎の予後に関するデータは蓄積されてはいたが、C 型肝炎が診断できるようになってようやく、はっきりとした慢性肝炎の進行の危険性が evidence となった。その重症度に関しては、緊急の出血の制御に関する明確な手立てを持たなかった産科医、外科医は感染の危険性は感じながらも現場での緊急性を優先してフィブリノゲンを使用し

ていた。しかし、医師の裁量の範囲で安易に投与されていた可能性が高く、輸血しないで用いられた症例がいることなどから危険性に対する認識が薄かったことは否めない。産科的出血に対してフィブリノゲンがほとんど用いられなくなった今日でも、妊産婦死亡は年間 35 人程度に激減しており、他の治療の進歩も当然のことながら関与するとはいえ、本剤が出血治療に必要不可欠であったとは到底断じられない。これらの結果を今後に反映させるためには、当時のフィブリノゲンを使用した医師へのアンケートや聞き取りが必要となるが、その内容の検討も必要であると同時に、アンケート自体の医師や医療環境への影響もないとは言い切れない³⁹。いずれにしても再発防止についての提言として、学会や専門分野が独自に各分野の知見を治療応用に広めていく際には、医師の裁量権は大いに尊重されるべきであるが、それを野放しにしておくことも避けなければならない。問題が予見される場合には学際的な諮問会議を設置して集中的な検討、バランスの取れた監視機構と学際的なかつ社会への還元を大きな柱とした情報公開、伝達システムを構築しなければならない。

³⁹ ここで言う医療環境への影響とは、産科領域が分娩に伴う多くの訴訟を受けており、また福島県立大野病院事件の後産婦人科医の希望者減少が懸念された様に、本件でも産科領域の医療問題としての側面が強調された場合のさらなる同分野への影響が少なからず発生するのではないかと懸念を指す。

参考 1:

東京地方裁判所昭和 50 (1975)年 2 月 13 日判決「弛緩出血ショック止血措置輸血措置懈怠」の影響
医療現場のフィブリノゲン製剤の使用に関し、「弛緩出血ショック止血措置輸血措置懈怠」の裁判
により医師側が敗訴したという事実がある。この裁判の概要を以下に示す。

昭和 42 年の事例であり、分娩後、子宮の収縮不全を原因とする弛緩出血によりショック状態に陥つた産婦に対し、医師としては迅速な止血措置を行うと共に、出血量、血圧数及び一般状態を確実に観察把握の上、輸血適応の状態に達したときには、時期を失することなく速やかに輸血措置を講ずべきであり、これを怠った過失があるものとされた事例である。

この裁判の判決要旨にて、以下のように述べられている。
「分娩時の出血の中でも特に重大視されている弛緩出血、しかも子宮の収縮不全がその原因として疑われる状態であったのであるから、医師としては、これに対して迅速な止血措置を行うと共に、出血量、血圧数及び一般状態を確実に観察把握の上、輸血適応の状態に達したときには、時期を失することなく速やかに輸血措置を講ずべきであり、これに伴い、血液の性状につき凝固性が疑われるとき、又は多量の出血によって生ずる出血傾向を防止する必要があるときには、線溶阻止剤や線維素原の投与をなし、輸血にしても新鮮血の大量輸血を施すのが当を得た注意義務ということができるとすべきである。」

また、この判決では、輸血による血清肝炎の危険性についても以下のように述べられている。
「輸血には血清肝炎の問題があつて、昭和 40 年、同 41 年はその発生のピーク時であり、また昭和 42 年当時血液の供給体制も不備な状況にあったことから、血液に代わるものでまず体液のバランスを維持するということが医師の通念であつたが、前示のような理由から、産科医としては輸血に踏切るタイミングも念頭に置くべきであるとされ、また産科出血に際して行われる輸血は生命に関係し、緊急を要する場合が多いので、さしあつての問題はその必要量を確保することであると唱えられていた。」

以上の判決が、昭和 50 (1975)以降、フィブリノゲン製剤の使用増加につながったとの指摘があるが、医療現場においては、裁判の判決よりも教科書、治療指針等の記載を参考に治療を行っていると考えられる。

参考 2: フィブリノゲン製剤の有用性についての主な報告

図表 5-35 フィブリノゲン製剤の有用性・危険性に関する主な報告

※下記文献には、本編にて示された文献も含まれる

文献番号	年	出所	内容
5-35-1	1957 (S32)	GRAHAM JH, EMERSON CP, ANGLEMAN TJ. Postoperative hypofibrinogenemia: diffuse intravascular thrombosis after fibrinogen administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1957; 257(3):101-104	従来、フィブリノゲンは先天性及び後天性フィブリノゲン血症状態を改善するために使用されており、その使用による合併症は、当時まで肝炎発生のみであったが、著者がフィブリノゲンを投与した後、術後低フィブリノゲン血症を生じて広汎な血管内フィブリン沈着及びこれによる内臓梗塞が生じた症例があったことを報告。
5-35-2	1959 (S34)	川上博「産科領域に於ける無線維素原血症」産婦人科の実験 1959; 8(5): 349-355	Fibrinogen の静注は確実な効果を有し、大体 30 分から 60 分で止血すること、現在わが国では Fibrinogen を入手することができず極めて不安である旨を記載。
5-35-3	1959 (S34)	田村久彌「無線維素原血症」日本産科婦人科学会雑誌 1959; 11(8): 186-198	無線維素原血症について、大量の輸血とフィブリノーゲン (3g から 5g) の注射がなし得る唯一の手段であり、単なる輸血だけでは往々その出血を止めることができないことを記載。
5-35-4	1963 (S38)	CRONBERG S, BELFRAGE S, NILSSON IM. Fibrinogen-transmitted hepatitis. <i>The Lancet</i> 1963; 1(7288): 967-969	フィブリノゲン製剤を投与した 49 例の患者のうち、15 例に肝炎発生したこと、そのうち 6 例は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害の薬剤を服用したことがなかったこと、15 例すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いことを記載
5-35-5	1965 (S40)	Rodriguez-Erdmann F. Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption-coagulopathy). <i>The New England Journal of Medicine</i> 1965; 273(25): 1370-1378	Dicekmann が 1936 年に常位胎盤早期剥離ではフィブリノゲン値が低いことを実証し、Moloney らが 1949 年に後天性無線維素原血症の妊婦をフィブリノゲンをを用いて治療したとの報告をしてから、無線維素原血症患者にフィブリノゲンを投与することが一般的となったが、Graham ら、Beischer 及び Gignon らなどが、常位胎盤早期剥離又は低線維素原血症患者に対して、フィブリノゲンを投与したところ、血管内血栓が生じたり、全身痙攣により死亡したり、無尿症が生じたりするなど、症状が悪化する例を報告したように、低線維素原血症患者に対するフィブリノゲン投与の安全性には疑問がある旨を記載。
5-35-6	1967 (S42)	百瀬和夫「ほか」「正常位胎盤早期剥離におけるショック」産婦人科の実験 1967; 16(3): 203-211	胎盤早期剥離の治療方法として、精製人 Fibrinogen 製剤の注射については、若干の例外はあるかもしれないが、胎盤早期剥離の凝固障害にはほとんど特効的な効果を持つとされており、本邦でも近年製品化されるに至ったので、地区ごとに depot として 10g 程度常備しておくことが望ましいと記載。
5-35-7	1967 (S42)	二之宮景光「ほか」「輸血源よりみた血清肝炎発生に関する考察」日本輸血学会雑誌 1967; 14(4・5・6): 184-185	供血源と肝炎の発生について調査したところ、献血単独輸血で肝炎を発病したものの中にフィブリノゲン製剤の投与が行われていたこと、胸部外科でフィブリノゲン製剤の投与を受けた 6 症例のうち 4 症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
5-35-8	1968 (S43)	真木正博、小宅教之、小川克弘「正常位胎盤早期剥離の臨床」産婦人科治療 1968; 17(1): 14-20	低線維素原血症の疑いがある場合には、出血量と出血時間を指標にしながらできるだけ新鮮血を輸血すること、輸血は保存血でも良いが、止血に必要な血小板、第Ⅴ因子などは不足すること、線維素原を 3g から 6g は注射することは低線維素原血症による出血傾向の改善に極めて効果的であることなどを記載

文献 番号	年	出所	内容
5-35-9 ,	1968 (S43)	二之宮 景光 ―ほか「手術後肝 障害発生に及ぼす各因子に関 する研究」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1968; 16(4・5): 119-121	東大第2外科、胸部外科における輸血後肝炎発生の状況につ いて、フィブリノゲン製剤を投与したものの中で、3例について 発生を認めたとして、さほど出血も甚だしくなく必然性の乏し い2,3の症例に対して行われたフィブリノゲン製剤の漫然とし た投与は反省すべきものと考えていると述べる。
5-35-10	1969 (S44)	島田信宏「分娩周産期の出血 -産科ショック-」 <i>助産婦</i> 1969; 23(5): 24-37	無フィブリノゲン血症の治療は、出血対策のほかにフィブリ ノゲン自体を投与する必要があるとした上で、フィブリノ ゲンが入手できないときは、乾燥血漿や新鮮血輸血でも代用と して役に立つと記載している。
5-35-11	1969 (S44)	村 上 元 孝 ― ほ か Consumption-Coagulopathy. <i>臨床血液</i> 1969; 10(2): 110-118	消費性凝固障害の治療としては、輸血及びフィブリノゲンの 輸注などが凝血因子の補給は出血症状に対しては無効なことが 多く、ヘパリンのような抗凝固薬の投与が疾患の本質からも効 果が期待されるが、その投与方法、効果に関してはいまだに一 致した結論が得られていないと記載。
5-35-12	1970 (S45)	真木正博「産科的低線維素原 血症の臨床的考察」 <i>日本医事 新報</i> 1970; 別刷(2387): 13-17	産科的低線維素原血症の治療として、第一には輸血（新鮮血が 望ましい。）を行うが、輸血だけでは不足した線維素原を補うこ とができないため、フィブリノゲン3gから5gを静注すること を記載。
5-35-13	1970 (S45)	松岡松三、渡部透「血管内凝 固症候群-内科領域を主として -」 <i>血液と脈管</i> 1970; 1(2): 149-164	出血と血栓が密接な関連性を有する一連の疾患群があり、以前 から悪性腫瘍、白血病、感染症などで多数の血栓が見られるこ とが注目され、著しいフィブリノゲンの減少を来することから、 脱線維素症候群ともいわれているが、単なる低フィブリノ ゲン血症という一つの現象に止まらず、凝固系の亢進、微小血栓 の形成、末梢循環障害による臓器障害、二次的線溶亢進などを 包含するものであり、血管内凝固症候群と呼ぶのが適当と考え られていることが記載されている。 また、消費性凝固障害を来す主な疾患としては、感染症、腫瘍、 溶血性疾患、脂肪栓塞、肝硬変症、産科的疾患などが挙げられ ている。そして、凝固過程において消費されるフィブリノ ゲン、第Ⅴ、第Ⅷ因子の低下が著しいとの報告が多いが、著者の 胃癌Ⅹは急性全骨髄性白血病の症例では、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子、 接触因子の現象は著しかったが、プロトロンビン、第Ⅷ因子の 現象はそれより軽度であり、第Ⅹ因子が減少した症例は少なく、 フィブリノゲンは、胃癌例では正常範囲にあるものが多く、 減少しても100mg/dl前後で著しい減少は認められなかったこ とが記載されている。さらに、治療法としては、出血、血栓の 原因の除去、血栓による臓器障害に対する治療、末梢循環不全 の改善などを行う必要があり、輸血及びフィブリノゲンの単独 投与は、血栓の材料を供給することになるため、禁忌であるこ とが記載されている。
5-35-14	1971 (S46)	川上博「産科ショックとその 対策」 <i>産婦人科治療</i> 1971; 22(1): 1-7	いわゆる弛緩出血と呼ばれるものの中には線維素原減少性出血 がかなり含まれていると考えられ、これは線維素原を補給しな い限り輸血その他のいかなる治療を行ってもその出血は停止す ることがないから、早期に線維素原を補給する必要があると記 載。
5-35-15	1971 (S46)	Sutton DM. et al. Intravascular coagulation in abruptio placentae. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 1971; 109(4): 604-614	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノゲンを投与することは、血 清肝炎を伝播するリスクがかなり高く、線維素溶解を一層亢進 させ、凝固障害が悪化する可能性があることから、適切ではな いことを記載。

文献 番号	年	出所	内容
5-35-16	1972 (S47)	Waxman B, Gambrell R. Use of heparin in disseminated intravascular coagulation. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 1972; 112(3): 434-438	常位胎盤早期剥離10症例における凝固及びフィブリノゲン溶 解系並びに血小板の機能の研究より、新鮮全血輸血及び、血小 板を含む止血成分を十分補うことで循環血液量減少の状態を是 正することがもっとも合理的な治療法であると考えられるこ と、多量の出血があり、放血の危険が迫っていない限り、フィ ブリノゲン投与や輸血をする必要はほとんどなく、フィブリノ ゲン投与は他の枯渇した凝固因子の不足を補うことができない こと、病態の背景には凝固系が全体的に活性化することにある ことから、抗凝固治療によりこれを抑えることは理に適っている ことなどから、従来のフィブリノゲン投与から抗凝固剤である ヘパリンの投与に変化してきたことなどを記載。
5-35-17	1973 (S48)	一戸喜兵衛,吉田裕「常位胎盤 早期剥離」 <i>産婦人科治療</i> 1973; 26(6): 675-679	常位胎盤早期剥離にみられる血液凝固障害は、臨床的には、初 期の血液凝固亢進期に続く凝固能低下期で遭遇し、線維素原量 が低線維素原血症の基準である150mg/dl以下の場合には、凝 固因子の補充のため新鮮血輸血や線維素原3gから5gの静注を 行うが、血小板低下及び多因子性の凝固障害も合併するため、 輸血をするにしても新鮮血が望ましいこと、線維素原静注は最 小限に止め、過剰投与により血管内血液凝固を亢進させ再び線 維素原の消耗を誘発する危険に注意すべきであることを記載。
5-35-18	1975 (S50)	真木正博「産婦人科領域にお ける出血」 <i>診断と治療</i> 1975; 63(5): 769-773	（新鮮血、フィブリノゲン、抗プラスミン剤について）これら は血管内血液凝固症候群を促進する可能性があるが、著明な貧 血や出血傾向がある場合はそれ自体が死亡につながるもので、躊 躇することなく十分量を使用すべきであると記載。
5-35-19	1975 (S50)	真木正博「DICの治療」 <i>日本 産科</i> 1975; 33(12): 43-49	DICによる消費性凝固障害に対する補充療法として、諸種の凝 固因子を十分に含んでいる新鮮血輸血がよいが、消費性凝固障 害であっても必ずしも出血を伴うとは限らないことから、出血 や著明な貧血でなければ、輸血の必要はないこと、線維素原の 低下が著明な場合はフィブリノゲン（ミドリ十字）を追加補 充し、線維素原濃度を約150mg/dlまで上昇させることが望ま しいこと、輸血や線維素原の輸注は、DICを更に悪化させない かとの心配もあるので、止血してしまったら補充療法も切り上 げるのが良いと考えることを記載。
5-35-20	1976 (S51)	松田保『DIC症候群』 <i>中外医 学誌</i> 1976; p.204-207	DICの補充療法について、フィブリノゲン投与は全く無効で、 血液又は血漿分画製剤の輸注は、出血性素因を軽減する方向に は働かず、むしろ血栓の材料を補給してDIC症候群の進行を促 進する方向に作用すると考えられると記載。
5-35-21	1978 (S53)	寺尾俊彦,小林隆夫「DICの診 断と治療」 <i>産婦人科治療</i> 1978; 37(6): 664-669	DICに対する補充療法として、輸血や線維素原の投与は、更に DICを悪化させる可能性があるとも指摘されていることから、 臨床症状や検査所見を勘案し過量投与にならないよう調整す る必要があることが記載されている。
5-35-22	1978 (S53)	寺尾俊彦「ショック、生体防 衛能力低下と輸血」 <i>産婦人科 の世界</i> 1978; 30(5): 13-16	ショックの末期では、いずれのショックでも血管内血液凝固症 候群（DIC）が発生し、前身の末梢血管に微細血栓が形成され ると、血中の各種凝固因子（特にフィブリノゲン、第Ⅷ因子 が消費されやすい。）や血小板が消費され、出血部位の止血が困 難になること、止血を目的とした輸血には新鮮血が用いられる ほか、血小板以外の凝固因子を補う目的では新鮮凍結血漿を使 用することを記載。また、止血を目的とした血液製剤にはその 他にフィブリノゲンやAHG製剤があり、産科では、現在DIC として取り扱われる症候群がかつては産科的低線維素原血症と 呼ばれ、フィブリノゲンの低下のみが注目されてきたことか ら、フィブリノゲン輸注の必要性が強調されてきたが、現在 ではDICが起こるとフィブリノゲンのみならず血小板数な ども低下するため、むしろ新鮮血を輸注した方がよいとされて いることを記載。

文献 番号	年	出所	内容
5-35-23 (S53)	1978	高木輝、大里敬一「外科領域における DIC」 <i>臨床病理</i> 1978; 32(臨時増刊): 153-166	DIC の症状や経過には、部門ごとに多少差があること、DIC の治療としては、基礎疾患の除去、ヘパリンの使用、欠乏因子の補給の 3 点が考慮されなければならないこと、欠乏因子の補充療法においては、極端な出血増加がない限り根拠強くヘパリン使用を続けながら循環障害の改善に努めると同時に、新鮮凍結血漿による凝固因子の補給や血小板輸注による補充療法を行うことなどを記載。
5-35-24 (S53)	1978	吉利和 訳『ハリソン内科書 第 8 版』 <i>廣川書店</i> 1978, p.2446-2455	正常血漿中のフィブリノゲン値は、200mg/dl から 400mg/dl であるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のもとの火傷、死児稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度がことが記載されている。 また、DIC に対する第 1 の処置は、原因疾患に対するものであり、次の処置は、血液成分の補充であることから、補充療法は、抗凝固療法を行わずに施行すると血液凝固に対してより多くの基質を提供するにすぎず、血液凝固がコントロールされているかどうかを確実に知ることは困難である上、肝炎感染の危険があることから、フィブリノゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。
5-35-25 (S54)	1979	坂元正一、中村正雄、佐藤和雄「産科領域と DIC」 <i>医学のあゆみ</i> 1979; 109(13): 927-933	産科領域の DIC の多くは消費性凝固障害の状態であるから、新鮮血輸血が理想的であるが、必要に応じて新鮮血漿輸血、血小板輸血、fibrinogen 製剤、アンチトロンビンⅢ製剤の投与などの補充治療を行うことと記載。
5-35-26 (S51)	1979	貞木正博__ほか「産科における急性 DIC の臨床 95 例から」 <i>汎発性血管内血液凝固症調査研究班『昭和 53 年度事業総報告』</i> 1979; p.18-22	フィブリノーゲンの使用や抗プラスミン剤の使用は DIC を悪化させるのではないかと心配はあるが、差し当たっての問題は止血させることであり、出血死から免れることであり、極端に言えば、輸血自体も DIC を悪化させる危険性はあること、95 症例のほとんどの症例に輸血、フィブリノーゲンの輸注、抗プラスミン剤の使用を行ってきたが、患者の止血による一次死亡を考えながら、今後もこの方針を変えるつもりはない旨を記載。
5-35-27 (S55)	1980	赤羽賢浩__ほか「チンパンジーを用いたヒト Non-A、Non-B 型肝炎の感染実験 - 血漿分画製剤 (Fibrinogen) による継代感染実験」 <i>肝臓</i> 1980; 21(1): 78	ヒトに非 A 非 B 型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤 10ml を静脈内に接種して経過を観察し、その第 1 代感染チンパンジーの血清を第 2 代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第 2 代感染チンパンジーの血清を第 3 代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非 A 非 B 型肝炎発症を確認したことを記載。
5-35-28 (S56)	1981	寺尾俊彦、尾池純子、能登裕志「羊水栓塞症」 <i>産婦人科 MOOK</i> 1981; 16: 187-197	羊水栓塞症について、最近では、フィブリノーゲンの使用は、よほど大量に出血した時以外は、使用しない方が賢明であるとの意見に傾いてきていること、発症すれば急速な転帰をとることが多いため、いたずらに手をこまねくことになりやすいので、不断のショック対策を講じておく必要があることなどを記載。
5-35-29 (S56)	1981	小林隆夫__ほか「最近経験した DIC の 3 例」 <i>産婦人科・新生児血液</i> 1981; 5(1): 95-96	DIC が進行していたことから、ヘパリンを用いず、新鮮血輸血を施行しながら抗線溶液であるトラジロール、腎不全に対するラシックスなどを投与した後、子宮内死亡胎児の娩出を行うなどした結果、患者を救命することができた旨を記載。

文献 番号	年	出所	内容
5-35-30 (S56)	1981	Bonnar F. Haemostasis and coagulation disorders pregnancy. <i>Haemostasis and Thrombosis</i> 1981; 454-463	産科における血液凝固障害及び重篤な出血は、胎盤早期剥離、羊水栓塞症、死胎胎児滞留又は稽留流産などを要因として生じ、この際、血管内凝固及び繊維素溶解により凝固因子及び血小板が消費される結果として、止血障害が現れることが明らかにされていることが記載されている。また、胎盤早期剥離は、ほとんどの産科で凝固不全のもっとも一般的な原因となっており、その剥離の程度及び胎盤出血が著しいほど止血障害が現れやすいこと、フィブリノゲンが著しく減少している場合には、通常、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子及び血小板も減少しており、この凝固因子の減少に伴い、フィブリン分解産物等が上昇し、これが循環内に流入することにより抗凝固作用が働くことが記載されている。そこで、これを前提として、胎盤早期剥離においては、循環血液量減少性ショックは血管内凝固を亢進することから、循環血液量を十分に修復することが、血管内凝固からフィブリン溶解への過程を予防するための重要な要素であり、重症な出血や凝固障害がある場合には、新鮮血を輸血し、これ入手できない場合には、フィブリノゲンおよびアンチトロンビンⅢを補充できる新鮮凍結血漿を用いるべきであり、濃縮フィブリノゲンは、その投与後にアンチトロンビンⅢを急激に減少させ、血管内凝固を悪化させることから避けるべきことなどが記載されている。
5-35-31 (S57)	1982	Ashley T. Coopland COAGULATION DEFECTS. <i>『Obstetrics and Gynecology Fourth Edition』</i> 1982, p.740-746	DIC の治療法について、従来は、重要と考えられていたフィブリノゲンを投与する治療法については、フィブリノゲンは消失した凝固因子の一つに過ぎないほか、肝臓がフィブリノゲンを回復させる能力はほぼ無制限であるから、このような治療法は、必要がないことが記載されている。
5-35-32 (S58)	1983	雨宮章「産婦人科領域の DIC とその対策」 <i>産婦人科の実務</i> 1983; 32(1): 3-10	産科領域の DIC に対する療法として、フィブリノゲン製剤の投与については、DIC の発生機序から考えて、他科領域では DIC を助長するおそれがあることからむしろ禁忌と考えられているが、広範な創面を有し、大出血を伴う産科領域では、できる限り早急に止血することは患者の予後に有利と考えられ、この点が他科領域の DIC と異なると思われること、過量投与は DIC を助長させるおそれがあるため慎重な判断が必要であること、大出血に対する予防的投与は、DIC を医原的に発生させる可能性があり非常に危険であることから行ってはならないこと、その他の補充療法としては、新鮮凍結血漿及びクリオプレシビテートも利用価値が高いとされていることを記載。
5-35-33 (S58)	1983	神前五郎「DIC とその治療」 <i>外科治療</i> 1983; 49(4): 398-406	DIC の治療として、基礎疾患の除去、抗凝固療法、補充療法、抗線溶療法があり、抗凝固剤としては、ヘパリンと FOY が使用されることが、補充療法としては、輸血や新鮮凍結血漿が輸注が有効であり、フィブリノゲン液及びクリオプレシビテートなどは血管内の血栓形成を助ける可能性があることから、特別の場合以外には、使うべきではなく、使用する際にはヘパリン等の抗凝固療法下で行うべきと記載。
5-35-34 (S58)	1983	寺尾俊彦「産科ショックと DIC」 <i>産婦人科の世界</i> 1983; 35(9): 883~889	DCI により失われた凝固因子も新鮮凍結血漿で補うことができ、fibrinogen 量が低下し止血困難となった場合にも、その大部分の場合では fibrinogen 製剤は不要であるし、また、fibrinogen 製剤を大量に投与すると DIC を助長させることを記載。
5-35-35 (S58)	1983	池ノ上克、鯉島浩「母体の出血傾向出現例に対する治療」 <i>周産期医学</i> 1983; 13(4): 525-529	産科 DIC の補充療法として、従来しばしば用いられてきた fibrinogen 製剤は、血清肝炎を起こす危険性が高いことから最近では避ける傾向にあると記載。

文献 番号	年	出所	内容
5-35-36	1983 (S58)	鈴木正彦, 阿部穰, 岡宮久明 「DIC 症候群」 <i>産婦人科の世界</i> 1983; 35(1): 15-20	DICにより欠乏した血液凝固因子及び血小板を補充する補充療法としては、新鮮血輸血及び血小板輸血などが行われ、フィブリノゲンやその他の凝固因子製剤を投与することは、DICを更に悪化させるとの考え方もあり、現時点では、その投与は否定的な傾向にあると記載。
5-35-37	1983 (S58)	吉原なみ子 「供血者の選択に必要な検査」 <i>Medical Technology</i> 1983; 11(7)臨時増刊: 592-601	直近3年間の非A非B型肝炎発症率の上昇の原因の一つに、平均輸血量とくに血液成分輸血（血液成分製剤）の増加があると思われること、加熱人血漿蛋白及びアルブミンは輸血後肝炎の原因になりにくい、血漿、特にグロブリン製剤、フィブリノゲン、凝固性剤などは輸血後肝炎と大いに関連があり、これらの製剤の使用量急増は、非A非B型肝炎の増加の一端を担っているかもしれないと記載。
5-35-38	1984 (S59)	横井泰一ほか 「凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1984; 30(5): 370-371	東大胸部外科教室において、濃縮凝固因子製剤の投与を試みた結果、肝機能障害例の多発をみたことから、その追跡調査を行った報告であり、肝炎発生率は、凝固因子製剤と輸血併用の場合57%、凝固因子製剤のみの利用の場合33%、輸血のみの場合2%であったこと、凝固因子製剤別の肝炎発生率は、フィブリノゲン製剤57%、クリスマシン82%、AHF（乾燥抗血友病人グロブリン）88%、クリオプリン60%、コンコエイト40%となったが2剤以上併用した症例が多いため、ある凝固因子製剤の肝炎発症率の高さは併用されることの多かった他剤による可能性があることを記載した上で、凝固因子製剤投与における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以降教室では凝固因子製剤投与に關してきわめて慎重に対処することとしていると述べる。
5-35-39	1985 (S60)	寺尾俊彦 「妊娠時の血液性状の変化フィブリノーゲン」 <i>産婦人科・新生児血液</i> 1985; 9(5): 445-455	今日ではDICに治療におけるフィブリノーゲンの占める位置も以前ほど絶対的なものではなくなったものの、DICの診断上は欠かせない物質であること、産科領域のDICでは、他科領域のそれとは異なり、フィブリノーゲンの低下が著明であることには変わりはないことを記載。
5-35-40	1985 (S60)	松田保 「治療総論」 <i>臨床病理</i> 1985; 63(臨時増刊): 79-89	フィブリノゲンは、そのみでは50mg/dl以下に低下しないと出血を生じず、DICに際してフィブリノゲン製剤を補充目的で使用するとはあまり意味がないこと、血栓の材料を供給することによりDICを悪化させる可能性があることを記載。
5-35-41	1987 (S62)	松田保 「DICとその治療」 <i>臨床科学</i> 1987; 23(6): 680-687	DICの補充療法として、フィブリノゲンの輸注はあまり意味がないこと、最も著明に低下し、出血とも関連するのは、血小板及びプロトロンビンであるため、プロトロンビンを含む新鮮凍結血漿の補充がむしろ有効であることを記載。
5-35-42	1988 (S63)	貞木正博 「フィブリノゲンと産科出血」 <i>医学のあゆみ</i> 1988; 145(11): 736-738	DICによる消費性凝固障害に対する治療法としては、①基礎疾患の排除、②これが困難な場合の抗凝固治療法、③抗蛋白分解酵素療法、④補充療法、⑤フィブリノゲン療法があることを記載。 フィブリノゲン療法について、「産科のDICの患者の中にはフィブリノゲンが著減し、致死的な出血をみるものがまれではなく、このような場合、もちろん輸血も行うが、最終的基質であるフィブリノゲンの補充は量的にも時間的にも効果的に行わなければならない。このときに及んで、輸血さえしていれば理論的に凝固因子が補えるのだから、フィブリノゲンを含めて成分輸血は不要と考える産科医はほとんどいないのではないかと」の旨を述べ、外国の教科書ではクリオプレシベータを用いるのが肝炎発生防止の意味では有利としているが、フィブリノゲンの含有量には大差があるし、コスト的にも高価であることを記載。

文献 番号	年	出所	内容
5-35-43	1988 (S63)	寺尾俊彦, 朝比奈俊彦 「特集 産科 DIC 治療の実際」 <i>産婦人科産科</i> 1988; 42(8): 735-738	消費性凝固障害に対する補充療法の項目で、DICで失われた凝固因子や血小板は、諸種の凝固因子を含んでいる新鮮凍結血漿や新鮮血及び血小板浮遊液で十分補い得ること、fibrinogen 低下が著明な場合には、fibrinogen 製剤を投与することもあるが、大部分はその必要性はないこと、高 fibrinogen 状態はむしろ血液粘度を上昇させ、DIC をさらに悪化させる心配があること、同製剤を使用しても1日3gにとどめることを記載。
5-35-44	1988 (S63)	Bryan M. Hibbard Blood coagulation and its disorders in pregnancy. <i>Principles of Obstetrics</i> 1988. p.267-268	胎盤早期剥離は、産科でみられる凝固不全の原因としてもっとも一般的なものであり、これが起きると、血液凝固カスケードが活性化し、その結果、凝固成分が継続的に消費され、また、活性化因子が局所的に放出されると、それにより局所性の繊維素溶解が生じ、FDP が上昇し、これが全身循環中へと放出されると、血小板機能やトロンビン/フィブリノゲン反応に影響を及ぼし、また、抗凝固作用も示すことが記載されている。そして、その管理として、凝固不全の発見及びその影響を最小限に食い止めるためには、ショックの治療を行い、かつ妊娠を終了させる必要があること、血液量減少症に対しては、保存赤血球、クリオプレシベータ又は新鮮凍結血漿を用い（11中に3gのフィブリノゲン、第V、第Ⅷ、第Ⅸ因子を含有している）、フィブリノゲンを単独で投与することは凝固過程を悪化させることもあることから禁忌であること、血小板減少症に対しては、濃縮血小板又は多血小板血漿を投与することが記載されている。
5-35-45	1989 (H1)	「研修ノート No.35 産科における救急処置」 <i>社団法人日本母性保護医協会</i> , 1989	DICの治療法の補充療法について、保存血、新鮮血、新鮮凍結血漿及び血小板輸血を行って凝固因子を補充し、フィブリノーゲンは止血困難な場合に用い、3g使用するが、肝炎ウィルスが完全には除去されていないので慎重投与が必要と記載されている。
5-35-46	1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky Coagulation defects in pregnancy. <i>Obstetrics</i> 1989; 557-568	DICを伴う産科的出血の場合、フィブリノゲンが欠乏することはよく知られているが、フィブリノゲンの欠乏を重視しすぎており、フィブリノゲンの欠乏は、全般的な消費性凝固障害の一部に過ぎないことから、濃縮フィブリノゲンを用いてはならないこと、新鮮凍結血漿では、欠乏している第V因子、第Ⅷ因子、アンチトロンビンⅢとともに、フィブリノゲンを豊富に投与することができること、プールした血液から調整した濃縮フィブリノゲンは、肝炎及びAIDS感染のリスクがより高いほか、血管内凝固を悪化させるとの見解もあることを記載。
5-35-47	1993 (H5)	高橋芳右 (新潟大学医学部第1内科) 『DIC 治療の変遷と考え方』 <i>日本臨床</i> 51(1)	DICの補充療法として、DICにより血小板及び凝固性因子（特にフィブリノゲン）が低下しているから、血小板の補充には濃厚血小板又は多血小板血漿を用い、凝固性因子の補充には新鮮凍結血漿、フィブリノゲン製剤などを輸注するが、DIC亢進のおそれがあることから、抗凝固薬の投与下で補充を行うこと、血液製剤の使用に当たってはC型肝炎、新鮮凍結血漿では過量投与に注意することを記載。
5-35-48	1993 (H5)	泉信一ほか 「C 型慢性肝炎経過中に急性肝不全症状を呈した Acute on chronic の一例」 <i>日本消化器病学会雑誌</i> 1993; 93(臨時増刊): 336	フィブリノゲン製剤の単独投与により、その1か月後から肝機能障害異常が出現し、以後、C型慢性活動性肝炎と診断されたことを報告。

文献 番号	年	出所	内容
5-35-49	2003 (H15)	高松純樹（名古屋大学医学部附属病院輸血部）『DICの治療』 総合臨牀 2003; 52(5): 1671-1676	補充療法の項目で、APLや産科的DICではフィブリノゲン製剤が有効であること、クリオプレシビテートはフィブリノゲン以外に第Ⅷ因子、第Ⅸ因子、フィブロンectinなどを含有しており、フィブリノゲン製剤のかわりに欧米でよく用いられていること、新鮮凍結血漿はすべての凝固因子の補給に用いられるが、フィブリノゲン値を止血レベルである150mg/dl以上に維持できるように投与することは大量の血漿が必要になることから、フィブリノゲン製剤、あるいはクリオプレシビテートが必要であることなどを記載。また、抗凝固療法を行わずに一方的に補充療法を行うことはかえって凝固状態をもたらすので決して行ってはならないと述べる。
5-35-50	2008 (H20)	高松純樹（名古屋大学医学部附属病院輸血部）ら『術中大量出血にともなう希釈性凝固障害の病態と止血治療—フィブリノゲン補充の重要性—』日本血栓止血学会学会誌 2008; 19(5): 644	2007年4月以降、術中に循環血液量を上回る大量出血をきたした約20例について、ほぼすべての症例でフィブリノゲン値が150mg/dlを下回っていたため、濃厚血小板製剤の発注・輸血を行うとともに、フィブリノゲン製剤3-6gもしくは院内調整したクリオプレシビテート3-6バックを投与したところ、出血傾向が改善して止血が得られたことを記載し、考察の項目で、術中の大量出血時に低フィブリノゲン血症を認めた場合には適切なフィブリノゲン補充を行うことが止血のために極めて重要であると述べる。

提言とりまとめに向けた議論のための資料

本資料は、第6回委員会（10月27日）の資料1の3頁（今年度末にとりまとめていただく提言の現時点でのイメージ（たたき台））を念頭に、提言とりまとめに向けた議論のために、これまでの委員会での議論を中心に、事務局で整理したものである。

平成21年2月27日

目次

第1 はじめに

第2 薬害肝炎事件の経過から抽出される問題点

(1) フィブリノゲン製剤に関する主な経過に対応した整理

- ①1964年の承認取得、②1976年の名称変更に伴う承認申請
- ③1977年のFDAによる承認取消、
- ④1965年、1985年の不活化処理方法の変更
- ⑤1987年の青森県における集団感染の発生、⑥1987年の加熱製剤の承認
- ⑦1993年に原料血漿を献血由来に変更
- ⑧1998年の再評価決定公示まで
- ⑨2002年に製薬企業から提出された資料の取扱い

(2) 第Ⅸ因子製剤に関する主な経過に対応した整理

- ①1972年のPPSBーニチヤク承認申請
- ②1972年のコーナインの承認申請
- ③1973年のPPSBーニチヤクの製造工程変更（原料血漿のプールサイズ
の拡大）の承認及び1975年のPPSBーニチヤクの適応拡大
- ④1976年のクリスマシンの承認申請
- ⑤非加熱第Ⅸ因子製剤（クリスマシン）の投与によるHIV感染の判明後
の対応

(3) フィブリノゲン製剤、第Ⅸ因子製剤を通じた事実関係に基づく整理

- ①添付文書による情報提供、②情報収集と分析・評価
- ③医療現場の問題、④知見の収集と伝達

第3 これまでの主な制度改正等の経過

第4 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直し

(1) 基本的な考え方

- ① 医薬品行政に携わる者に求められる基本精神
- ② 医薬品行政に係る行政機関の体制とこれに携わる人材の育成
 - ア 体制の強化
 - イ 人材の育成・確保の在り方
- ③ 薬害教育・医薬品評価教育

(2) 承認審査

- ① 安全性、有効性の評価
- ② 審査手続、審議の中立性・透明性等
- ③ 添付文書
 - ア 添付文書のあり方
 - イ 効能効果（適応症）の設定
- ④ 再評価

(3) 市販後安全対策等

- ① 情報収集体制の強化
- ② 得られた情報の評価
 - ア 評価手法の見直しと体制の強化
 - イ 電子レセプト等のデータベースの活用
- ③ 情報の円滑な提供
- ④ 新たなリスク管理手法の導入
- ⑤ 副作用情報の本人への伝達や情報公開のあり方
- ⑥ 必要な情報提供と適正広告による医薬品の適正使用
- ⑦ GMP調査
- ⑧ GVP、GQP調査
- ⑨ 個人輸入

(4) 健康被害救済制度

(5) 医療機関における安全対策

- ① 医療機関の取組の強化
- ② 医療機関での措置のチェック体制の構築

(6) 専門的な知見を有効に活用するための方策

- ① 学会に期待される取組
- ② 知見の適切な集積

(7) 医薬品行政を担う組織の今後のあり方

- ① 中間とりまとめまでの議論
- ② 組織のあり方について

第1 はじめに

本委員会は、薬害肝炎事件の発生及び被害拡大の経過及び原因等の実態について、多方面からの検証を行い、再発防止のための医薬品行政の見直し等について提言することを目的として設置された委員会であり、すなわち、①薬害肝炎事件の検証と、②再発防止のための医薬品行政のあり方の検討、という二つの役割を担っている。

委員会の進め方については、第1回委員会において、事務局から、①の事件の検証については、平成20年度厚生科学研究費補助金による「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究」の研究班（主任研究者：堀内龍也 社団法人日本病院薬剤師会会長、本委員会委員。以下単に「研究班」という。）で資料の収集・整理等の作業を行い、秋以降の本委員会で順次議論を行いそれを踏まえてさらに調査研究を進め、研究班として報告書を取りまとめるということと、②の再発防止のための医薬品行政のあり方の検討について、事件の検証を踏まえ、今年度末を目途に提言を行っていただきたいとの要請があった。

その上で、5月から7月までの4回については、事務局の提案に基づき、緊急の課題として、平成21年度予算の概算要求に間に合うよう特に市販後の安全対策の強化について、集中的な検討を行うこととした。薬害肝炎被害者3人の方からのヒアリングを第2回委員会で実施する等、本委員会の発足の契機となっている事件を念頭に置きつつ、事務局が提案する早期に実施が必要な安全対策の案を基にした議論を行い、7月31日に、中間的なとりまとめを行い、8月末には、厚生労働省において、これに基づき平成21年度予算の概算要求が行われた。

中間とりまとめに際し、本委員会は、今後、薬害肝炎事件の検証を進め、医薬品・医療機器の開発、承認、市販後等の各段階はもとより、医療現場における医薬品・医療機器の使用に係る問題等を含めた医薬品・医療機器行政全般にわたる検証と抜本的な改革の提案をしていきたいと考えている旨を表明した。

10月の第5回委員会以降、薬害肝炎事件の検証を議題として、本委員会で順次議論を行うとともに、事件の経過の中から、今後の再発防止策の検討を行うに当たっての論点の抽出とこれについての議論を重ねてきた。

委員会の議論の過程では、薬害肝炎事件の検証については、1年で完了させることは難しく、ある程度の時間がかかると考えられ、無理に1年で終わらせると考えるべきではないといった意見や、検証が全て終わらなくても、事件を検証する中から抽出された論点に対応して再発防止策について議論し、提言を行うことは可能であるといった意見、さらに、その場合には、当初のスケジュールに従って年度内を目途に提言をとりまとめたとしても、その後も継続される検証作業を踏まえた提言のフォローアップや見直しも必要である、といった意見も出されたところである。

以上の経緯に基づき、これまでの議論を踏まえ、本委員会として、提言のとりまとめを行う。

国は、薬害肝炎の全国原告団、全国弁護士との平成20年1月15日の基本合意書において、フィブリノゲン製剤及び血液凝固第Ⅸ因子製剤によるC型肝炎ウイルス感染被害者の方々に甚大な被害が生じ、その被害の拡大を防止し得なかったことについての責任を認め、感染被害者及びその遺族の方々に心からおわびするとともに、さらに、今回の事件の反省を踏まえ、命の尊さを再認識し、薬害ないし医薬品による健康被害の再発防止に最善かつ最大の努力を行うことを誓ったところである。また、「薬害根絶の碑」には「命の尊さを心に刻みサリドマイド、スモン、HIV感染のような医薬品による悲惨な被害を再び発生させることのないよう医薬品の安全性・有効性の確保に最善の努力を重ねていくことをここに銘記する」と記されている。厚生労働省においては、これらのことを想起し、二度と薬害を起こさない、そして国民の命をしっかりと守ることのできる医薬品行政を目指すべく、二度と薬害を再発させないことを目標とする抜本的改革に着手されたい。そして、国は、政府全体として、この改革に取り組むべきである。

もとより、医薬品・医療機器の開発、承認、市販後等の各段階を通じた医薬品・医療機器行政全般を考えると、医薬品を製造・輸入、販売する企業における取組が求められることは言うまでもない。さらに、本委員会において議論してきたとおり、再発防止の観点からは、医療現場における医薬品・医療機器の使用に係る問題等を含めた改革が求められている。本委員会としては、薬という製品を通じた規制を中心とする医薬品分野に限定されない行政の取組や、医薬品製造・販売業者、さらに医療従事者の取組についても、提言を行っているところである。

本提言を踏まえた厚生労働省をはじめとする政府における迅速な取組を要請するとともに、薬害の再発防止のため、関係者の力強い取組を望むものである。

第2 薬害肝炎事件の経過から抽出される問題点

※ 研究班が並行して行っている薬害肝炎事件の検証に係る報告書のとりまとめ作業を踏まえ、さらに加筆修正する予定。

薬害肝炎事件について、これまでの検証作業の中で、研究班が収集・整理し、本委員会に提示した資料を基に、薬害肝炎事件の経過の中から、今後の再発防止の観点から抽出される問題点を、下記のとおり整理した。

もとより、下記に整理した内容で全てが網羅されているわけではなく、また、薬害肝炎事件の検証については、研究班において引き続き実施されることとなっているところではあるが、本委員会において提言をとりまとめるにあたり、現在までの作業を踏まえて整理したものである。

整理に当たり、フィブリノゲン製剤・第IX因子製剤に関するそれぞれの主な経過に対応した整理と、両製剤を通じた事実関係に基づく整理とで分けて整理することとした。また、それぞれの論点・事実関係に対応した再発防止策について、第4のどこに記述されているが理解されやすいよう、各項目に、その記載場所も付記することとしている。

(1) フィブリノゲン製剤に関する主な経過に対応した整理

① 1964（昭和39）年の承認取得

- 1962（昭和37）年の承認申請の際の臨床試験の資料は、症例数は最小限の数に合わせたもので、また、試験計画、症例の経過観察なども、ほとんど記載されず表一枚のみのものなど現在の水準で見ると杜撰なものだった。
- 承認の際に用いられた安全性に関する情報の記載は、売血による血漿由来の血液製剤に対するウイルス感染の危険性が言及されていない不十分なものであるとともに、これに対する認識、情報収集監督体制が不十分だった。

【→第4（2）承認審査】

② 1976（昭和51）年の名称変更に伴う承認申請

- 1976（昭和 51）年に名称変更に伴う承認申請が行われた際には、承認時（1964（昭和 39）年）から 12 年を経過しており、その間に製造承認申請時の必要書類の拡充や、臨床試験資料における必要症例数の増加等承認申請に必要な資料に関する規制が強化されていたが、この機会を捉えて新たな資料提出が求められることなく承認された。
- 1971（昭和 46）年 12 月から行政指導として再評価制度が実施され、同制度では 1967（昭和 42）年 9 月 30 日以前に製造承認を受けた医薬品を対象にすることにしていたが、名称変更に伴う承認を 1976（昭和 51）年に得たことで、この時の再評価制度の対象とならないという事態が生じた。

【→第 4（2）承認審査】

③ 1977（昭和52）年の F D A による承認取消

- 1977（昭和 52）年 12 月に F D A による承認取消がなされた当時、厚生省における副作用情報の収集体制は十分でなく、特に、海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制が整っていなかった。
- 旧ミドリ十字社は、上記承認取消が告示されていた 1978（昭和 53）年 1 月 6 日付け Federal Register を添付した資料を、同年 1 月 30 日付けで社内回覧しているが、その後も特段の対応を採っていない。

【→第 4（3）①情報収集体制の強化】

④ 1965（昭和40）年、1985（昭和60）年の不活化処理方法の変更

- 1985（昭和 60）年のウイルス不活化処理方法の変更時に、旧ミドリ十字社は一部変更承認申請を提出せず、厚生省は処理方法変更の事実を認識できていなかった。

【→第 4（2）承認審査、（3）⑦ GMP 調査】

⑤ 1987（昭和62）年の青森県における集団感染の発生

- 1986（昭和 61）年 9 月頃から、青森、静岡、広島において、製剤の使用後の肝炎発生症例について、医療機関から旧ミドリ十字の各地の支社に対して報告があったものの、これらの情報が厚生省に報告されたのは、1987（昭和 62）年 4 月であった。
- 青森の集団感染については、1987（昭和 62）年 3 月までに、医療機関から電話又は文書により厚生省に報告されたが、厚生省において自ら原因究明を行うのではなく事実確認を製薬企業に求めるのみの対応であり、同年 4 月に厚生省は、旧ミドリ十字社に対し、調査報告、非加熱製剤の自主回収、加熱製剤の承認申請の検討等を指導したにとどまった。また、同社の記録には、当時に同社と厚生省との間で、「理論武装の用意が必要」等の打ち合わせが行われたことが残されている。

【→第 4（3）①情報収集体制の強化】

⑥ 1987（昭和62）年の加熱製剤の承認

- 上記⑤の経過の中で行われた 1987（昭和 62）年 4 月の加熱製剤の承認は、事前に旧ミドリ十字社と打ち合わせを行って申請及び承認の時期が計画されており、わずかに、7 例の臨床試験、10 日間の審査期間で承認された。不十分なデータを補うために必要な追加調査が承認条件に加えられておらず、行政指導として追跡調査を指示するにとどまった。この間に肝炎の発生数が拡大し、緊急安全性情報を発出したのは、翌 1988（昭和 63）年 6 月だった。

【→第 4（2）承認審査】

⑦ 1993（平成5）年に原料血漿を献血由来に変更

- ※ 1964（昭和 39）年に「献血の推進について」（閣議決定）があり、1974（昭和 49）年に輸血用血液製剤については原料が全て献血で確保され、その翌年の血液問題調査会の意見具申で「血液製剤の全てを献血で確保すべき」とされたにも関わらず、フィブリノゲン製剤をはじめとする血漿分画製剤の原料としては国内外の売血が使用された経過について、研究班の報告書を踏まえ、記載する予定。

⑧ 1998（平成10）年の再評価決定公示まで

- 1985（昭和 60）年の再評価実施の決定から、1998（平成 10）年の評価決定公示までに多くの時間がかかった。効能・効果を先天性の低フィブリノゲン血症に限定することに対して、臨床現場から重大な問題があることから反対である旨の要望書が提出され、これを受けて旧ミドリ十字が後天性疾患への適応を残す道を選んだこと、そのための新たな臨床試験や特別調査の実施を待つ必要があったこと等が背景だが、再評価結果の公示が行われるまで、当該医薬品は使用され続けることになった。

【→第4（2）④再評価】

⑨ 2002（平成14）年に製薬企業から提出された資料の取扱い

- 2002（平成 14）年に、フィブリノゲン製剤の投与によるC型肝炎ウイルス感染に関して実施した調査の過程で製薬企業から提出された、418名の症例一覧表を含む資料については、個人情報等をマスキングして公表した後、マスキング無しの資料とともに、職員の手により、十分に整理されていない厚生労働省地下の倉庫に移され、その後活用されなかった。
- 症例一覧表自体には実名やイニシャル等は記載されていないもののこれを作成した製薬企業や医療機関を通じることで、この資料をもとに、患者の特定・告知に向けた配慮が可能であった。法制度上や行政の遂行上の責任の所在という問題以前に、患者の視点に立ち、肝炎で苦しんでいる人々に対し行うべきことは何かについて思いが致せていなかった。

こうした結果を踏まえ、文書管理の改善はもとより、国民の生命・健康を所掌する厚生労働省の業務遂行に当たって、その職員一人ひとりが、患者・被害者への配慮を絶えず自覚すべきであるという意識改革が求められる。

- 上記の調査の過程で製薬企業から提出されたフィブリノゲン製剤の納入先医療機関名等が記載された文書等に関して、2002（平成 14）年 12 月に行政機関の保有する情報の公開に関する法律に基づく開示請求が

あり、利害関係者の意見や情報公開審査会での答申を踏まえ、その時点で保有していた一部の医療機関名だけでなく全ての納入先医療機関名を公表することが適当であると判断したが、情報公開の手續や再度製薬企業に全納入先医療機関名の提出を求めたこと等で時間を要し、公表は2年後の2004（平成16）年12月になった。

【→第4（3）⑤副作用情報の本人への伝達や情報公開のあり方】

（2）第Ⅸ因子製剤に関する主な経過に対応した整理

① 1972（昭和47）年のPPSBーニチャク承認申請

- 国内有償採血由来血漿を原料として製造されており、一定のドナースクリーニングは行われていたものの、ウイルス不活化処理はなされていなかった。

【→第4（2）承認審査】

② 1972（昭和47）年のコーナインの承認申請

- 申請時に添付された臨床試験資料は、いずれも先天性疾患（血友病B）に関するものだったが、効能・効果を先天性に限定せず「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」として申請され、後天性も効能に含めたままで輸入承認が行われた。

【→第4（2）承認審査】

③ 1973（昭和48）年のPPSBーニチャクの製造工程変更（原料血漿のプールサイズの拡大）の承認及び1975（昭和50）年のPPSBーニチャクの適応拡大

- 1973（昭和48）年8月に、採血時の検査方法を感度の高いものに切り替えるのに伴い、原料血漿のプールサイズについて、「3人分以下」から「50人分以上」に変更しているが、その際に肝炎感染リスクがどのように評価されたかは明らかでない。
- 1975（昭和50）年5月に、「肝疾患の凝血因子欠乏に基づく出血」

が効能・効果に追加されたが、これに関する臨床試験資料は1論文のみであり、そこで取り扱われている臨床試験は11例のみだった。

【→第4（2）承認審査】

④ 1976（昭和51）年のクリスマシンの承認申請

- 国内有償採血由来血漿を原料として製造されており、一定のドナースクリーニングは行われていたものの、ウイルス不活化処理はなされていなかった。

【→第4（2）承認審査】

⑤ 非加熱第Ⅷ因子製剤（クリスマシン）の投与によるHIV感染の判明後の対応

※ 研究班の報告書を踏まえ、記載する予定。

(3) フィブリノゲン製剤、第Ⅲ因子製剤を通じた事実関係に基づく整理

① 添付文書による情報提供

- 肝炎感染リスク情報の表示内容から、医療現場で感染リスクを十分に認識できなかった。
- 原材料に関し「健康人由来の血漿」とのみ表現され、国内外（米国等）の売血由来であることの表示が無かった。
- 製造工程に関する記載が不十分だった。（処理方法、プールサイズ等）
- 添付文書等の安全性情報が医療現場で浸透しなかった。
- 製薬企業内での情報収集と検討体制の確立が不十分だった。

【→第4（2）③添付文書、（3）①情報収集体制の強化、
（5）医療機関における安全対策】

② 情報収集と分析・評価

- 特にモニター報告制度しかなかった頃、国（規制当局）に報告される副作用情報が少数に留まっていた。
- 感染後、時間を経て発症、進行するウイルス性肝炎のような遅発性の有害事象に対する系統的な因果関係の究明、評価手法が構築されていなかった。

【→第4（3）①情報収集体制の強化、②得られた情報の評価】

③ 医療現場の問題

- 日本肝臓学会などでは肝炎に対する認識と血液製剤に対する危険性の認識は次第に高まったが、産婦人科などフィブリノゲン製剤を実際に使用する外科系医師に対する新しい知見の伝達は十分ではなく、ウイルス感染と肝炎の推移に対する認識にズレがあった。（肝炎感染のリスクや感染後の予後に関する最新の知見を、医療現場に伝える仕組みが不十分であった）
- 産科の DIC にはフィブリノゲン製剤を使用する場合のように、一度標準的な治療法になった基準・治療法について、医療現場の認識を変

えることが困難であった。(標準的治療法として教科書に記載されていた治療が広く行われていた。さらに、予防的な投与を含め、不必要と思われる投与もなされていた可能性があった。)

- 学会間、専門領域間で情報が共有されていなかった。

【→第4(3)③情報の円滑な提供、

⑥必要な情報提供と適正広告による医薬品の適正使用

(5) 医療機関における安全対策、

(6) 専門的な知見を有効に活用するための方策】

④ 知見の収集と伝達

- 副作用等に関する情報は学会報告、論文としてまとめられることはあるが、必ずしも専門外の医師には情報は伝っていない。また、同時並行で行われているはずの製薬企業への報告の際には新たに報告書を作成する必要があるため、手間がかかるため、取りまとめた資料の全てが製薬企業に伝わっていたとはいえない。
- 製薬企業には、当時、最新の知見まで情報収集を定期的・体系的に行う体制は十分ではなく、製薬企業が最新の知見を収集し、活用することが徹底していたとはいえない。(プール血漿や売血の利用が危険であることは、一流雑誌の論文にも掲載されていたにもかかわらず、プール血漿や売血が利用され続けた。FDA承認取消し時や、青森集団肝炎発生事件当時に、製薬企業には関連情報の報告義務がなく、最新知見の収集・活用の仕組みが脆弱であった。)
- 行政において、最新の知見を承認審査や市販後対策に活用するための仕組みが構築できておらず、新たな知見(リスク)が明らかになった時点で過去の判断を適切に見直すことができていたとはいえない。
- 1988(昭和63)年に緊急安全性情報が出されるまでの間は、多くの医療現場では、添付文書と製薬会社の営業担当者であるプロパー(現在のMR)からの情報以外、フィブリノゲン製剤等のウイルス感染に関する情報は殆ど存在せず、新たな知見を医療現場に周知徹底する仕組みが存在しなかった。

【→第4(3)①情報収集体制の強化、②得られた情報の評価、③情報の円滑な提供

(5) 医療機関における安全対策、(6) 専門的な知見を有効に活用するための方策】

第3 これまでの主な制度改正等の経過

第2において、薬害肝炎事件の経過の中から、今後の再発防止の観点から抽出される問題点を整理したが、これら製剤をめぐる事実関係が生じた時期以降に制度改正が行われているという経過もあり、今後の再発防止策について検討するに当たっては、これまでに行われた制度改正で対応できている部分を確認し、その上で、残された課題が何であるかを検討していくことが必要である。（ここで言う「残された課題」に、薬害肝炎事件の経過の中からは抽出されなくても、現状を踏まえ薬害再発防止の観点から対策を考えるべき事項が含まれることは言うまでもない。）

このため、ここで、これまでの主な制度改正等の経過について、簡単に整理することとする。

○1967（昭和42）年

- ・ それまでに慣行的に行われてきた承認の方針について、承認申請時の添付資料を明確にするなどによる体系化等を行った「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」（薬務局長通知）を策定。【承認審査】

○1971（昭和46）年

- ・ 薬効問題懇談会の答申を受けて、1967（昭和42）年9月30日以前に承認された医薬品について、最新の進歩した医学・薬学の学問レベルにより、医薬品の有効性と安全性を再検討する再評価制度を開始。【再評価】

○1979（昭和54）年

薬事法改正により、以下の措置を講じた。

- ・ 医薬品の有効性及び安全性の確保を図るため、薬事法の目的規定に「医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保する」旨を明示するとともに、新医薬品について承認から一定期間経過後に有効性等の再確認を受けることを義務づける再審査制度を導入したほか、再評価制度の法制化や製薬企業による副作用報告の義務化など行政指導による従来の施策を徹底。【承認審査】【再評価】【市販後安全対策】
- ・ 製薬企業等に対して、病院や医師等の医療関係者等に、医薬品の有

効性及び安全性に関する情報や医薬品を適正に使用するために必要な情報の提供に努めることを義務化。【医療機関における安全対策】

○1988（昭和63）年

- ・ この年以降、再評価制度については、承認時期を問わず、再評価を行う必要のある医薬品の成分を対象として再評価を実施。【再評価】

○1994（平成6）年

- ・ 薬事法改正により、病院や医師等の医療関係者等に対して、医薬品を適正に使用するため、製薬企業等から提供される情報の活用その他必要な情報の収集、検討及び利用を行うよう努めることを義務化。【医療機関における安全対策】

○1996（平成8）年

薬事法改正により、以下の措置を講じた。

- ・ 製薬企業に対して、医薬品の承認審査、再審査及び再評価にあたって、厚生大臣の定める基準に従って資料の収集等を行うことを義務化。【承認審査】【再評価】
- ・ 製薬企業に対して、医薬品の再審査、再評価に関連するものを含め、医薬品の適正な使用に必要な情報の収集、検討を始めとする市販後調査について、厚生大臣の定める基準に従って行うことを義務化。【再評価】【市販後安全対策】
- ・ 製薬企業に対して、医薬品による感染症等の発生及び外国で保健衛生上の危害の発生等の防止措置（製造・販売の中止、回収等）が取られた場合の報告を義務化。【市販後安全対策】

○1997（平成9）年

- ・ 薬事法に基づく行政措置が的確かつ迅速に行使できるよう、国内外の文献等の安全性情報等の収集方法、行政権限の発動条件、手続きなどを定めた「医薬品等健康危機管理実施要領」を策定。【市販後安全対策】
- ・ 医療用医薬品の添付文書の記載要領について、重要項目を添付文書の前段に配置するほか、承認に当たって試験の実施等の条件を付された場合にはその内容を記載することとするなど、医療関係者が医薬品

の内容を理解しやすく、使用しやすいものするための改正を実施。【医療機関における安全対策】

○2000（平成12）年

- ・ 新医薬品には、承認前に予測できない副作用等が発現するおそれがあることなどから、厚生省令改正により、製薬企業に対して、新医薬品の販売開始直後6か月間、医療機関に対して適正な使用を繰り返し促すとともに、重篤な副作用等を可能な限り迅速に把握し、必要な安全対策を講じることを義務化。（市販直後調査）【市販後安全対策】

○2002（平成14）年

薬事法改正により、以下の措置を講じた。

- ・ 製薬企業に対して、承認医薬品について、不活化処理の方法等の医薬品の品質に影響を与える事項の変更について、承認を受けることを義務化。【承認審査】
- ・ 不活化処理の方法等の医薬品の品質に影響を与える事項の変更を未承認で行った場合など、薬事法上の重大な違反行為に対して、いわゆる法人重罰規定を整備し、法人に対して1億円以下の罰金刑を科する等の規定を新設。【市販後安全対策】
- ・ 市販後安全対策の充実と企業責務強化の観点から、製薬企業に対して、医薬品の使用により保健衛生上の危害が発生、拡大するおそれがあることを知ったときは、これを防止するために廃棄、回収、販売停止、情報提供その他必要な措置を講ずべきことを義務化。【市販後安全対策】
- ・ 製薬企業に対して、感染リスク等に対応した安全対策を講じるために高度な製造工程管理が必要とされる生物由来製品については、製造所における構造設備や製造管理・品質管理の方法に関し、通常 of 医薬品の製造基準に加えて、厚生労働省令に定める付加的な基準に適合すべきことを義務化。【承認審査】
- ・ 生物由来製品について、最新の科学的知見を安全対策に反映させるため、製薬企業に対して、最新の論文等により得られる知見に基づく製品の評価を行い、定期的に厚生労働大臣に報告を行うことを義務化（感染症定期報告制度）【市販後安全対策】
- ・ 病院や医師等の医療関係者等に対して、医薬品の副作用等や感染症

の発生を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要と認めるときに、厚生労働大臣に報告することを義務化。【市販後安全対策】

- ・ 厚生労働大臣が、毎年度、国に対して行われる感染症定期報告、副作用等の報告及び医薬品回収の報告の状況について薬事・食品衛生審議会に報告し、必要があると認めるときは、その意見を聴いて、医薬品の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要な措置を講ずることを制度化。【市販後安全対策】
- ・ 医師等の医療関係者に対して、血液製剤等の特定生物由来製品について、製剤の有効性と安全性（いわゆるリスクとベネフィット）について患者に説明を行い、理解を得るよう努めることを義務化。【医療機関における安全対策】
- ・ 血液製剤について、採血国及び献血・非献血の別の表示を義務化。【医療機関における安全対策】
- ・ 血液製剤等の特定生物由来製品について、感染症等が発生した場合の遡及調査のため、医療機関において当該製品の使用記録を20年間保管することを、製薬企業において製造記録、販売先記録等を30年間保管することを義務化。【市販後安全対策】【医療機関における安全対策】

○2003（平成15）年

- ・ 平成14年薬事法改正の附帯決議に基づき、血液事業を定期的にチェックし、緊急時には迅速に対応できるよう、薬事・食品衛生審議会血液事業部会の下に、血液製剤を使用する患者の代表、医療関係者等血液事業に専門的知見を有する者で構成される運営委員会を設置。【市販後安全対策】

○2004（平成16）年

- ・ 日米間で、医薬品の情報共有に関連するルールを整備すること（覚書）により、医薬品の承認審査から市販後安全対策等に至るまで、海外から医薬品情報の収集等を行う体制を強化。【承認審査】【市販後安全対策】

○2006（平成18）年

- ・ 医療法改正により、病院等の管理者に対して、医薬品安全管理責任者の配置、従業員に対する医薬品の安全使用のための研修の実施、医薬品の安全使用のための業務手順書の作成、医薬品の安全使用のために必要となる情報の収集等を義務化。【医療機関における安全対策】

○2007（平成19）年

- ・ 日EU間で、医薬品の情報共有に関連するルールを整備すること（覚書）により、医薬品の承認審査から市販後安全対策等に至るまで、海外から医薬品情報の収集等を行う体制を強化。【承認審査】【市販後安全対策】

第4 薬害再発防止のための医薬品行政等の見直し

第2において整理したとおり、薬害肝炎事件の経過からは様々な問題点が抽出されるところであるが、医薬品行政に係る当時の制度に不備があったほか、制度のよりよい運用がなされていれば、被害の拡大の防止につながっていたことが想定される。第3において整理したとおり、累次の制度改革が行われてきていることを確認した上で、薬害の再発防止のための医薬品行政等の見直しについて、以下のとおり提言する。

(1) 基本的な考え方

① 医薬品行政に携わる者に求められる基本精神

- ・ まず、強調されるべきことは、医薬品行政（国、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、地方自治体）（注）に携わる者の本来の使命は国民の生命と健康を守ることであり、命の尊さを心に刻み、高い倫理観を持って、医薬品の安全性・有効性の確保に全力を尽くすことが欠かせないことを改めて認識する必要がある。
- ・ 現在の医薬品行政は、ともすれば、医薬品という製品を通じた規制に偏りがちであるが、医薬品は医療の場で適切に使用されてこそ、その役割を果たすものである。したがって、医薬品行政に携わる者は、医師、薬剤師等の医療関係者が果たすべき役割や患者の現在置かれている状況等を十分に理解し、医療関係者や研究者等と密接に連携して、職務を遂行することが必要である。
- ・ 副作用等の分析・評価の際には、先入観を持たず、命の尊さと最新の科学的知見に立脚して評価にあたることが重要である。さらに、医学・薬学の進歩が知見の不確実性を伴うことから、常に最悪のケースを想定して、予防原則に立脚し、安全対策の立案・実施に努めることが必要である。

（注）以下、本報告書においては、医療機器も含めて医薬品行政あるいは医薬品の安全性・有効性といった表現をとっている。

- ・ 安全対策に関わる情報の評価と対策の実施に当たっては、①薬害は、最新知見が不足して起きたというより、既に製薬企業や行政が把握していたリスク情報の伝達が十分に行われてこなかった、あるいはリス

ク情報の不当な軽視により、適切な対応・対策がとられなかったこと
によって発生する場合があることや、②入手していた情報の評価を誤
り、行政が規制するという意思決定を行わなかった点に本質的な問題
がある場合があることに留意した上で、安全対策に係る情報の過小評
価や評価における誤りを発生させないためにも、現場での被害の実態
を効果的に把握し、評価に活用することが必要である。特に、そのた
めの職員の確保、養成を行うべきである。

② 医薬品行政に係る行政機関の体制とこれに携わる人材の育成

ア 体制の強化

- ・ 医薬品の承認審査に関わる医薬品行政の体制については、審査の迅速化・質の向上を目指し、これまでに2007（平成19）年度から医薬品医療機器総合機構の新医薬品の審査人員を倍増し、約500人とする体制強化が進められている。
- ・ 一方、安全性に関する情報の分析・評価等の充実・強化や、新たな分析・評価手法及びリスク管理手法の導入を実施するためには、現行の職員数（厚生労働省と総合機構を合わせて 66 人）では不十分であり、安全対策に係る人員の緊急かつ大幅な増員が必要である。

医薬品医療機器総合機構において、2009（平成 21）年度に 100 名が当面増員されることとなったが、求められる対応に応じた適切な配置がなされることが必要である。

- ・ もとより、単に人数を増やすということだけではなく、国民の健康を守るために意欲を持って働くことのできる倫理観をもった質の高い人材を確保、育成し、また、そこで働く人材が国民のために働けるような良好な環境を整備することが重要である。

イ 人材の育成・確保の在り方

- ・ 薬害等の問題については、これまでに対応したことがない未知の問題が将来的に発生する可能性が否定できず、将来の未知のリスクに備えた予防的な対応を実施するための評価・分析及び施策の提言を客観的に行うことができる組織文化の形成につとめなければならない。そ

のためには、国民の健康を守る意識をもって、薬事関係行政の信頼回復を図るために将来にわたる人材育成と組織及び活動に対する透明性を確保できるシステムを構築することが必要である。

- ・ 副作用等報告の分析評価や、安全対策措置の実施に当たり、医学、薬学、統計学等の専門性が必要であることは言うまでもないが、これに加え、科学、社会全般に関する広い視野や最新の知見、人の生命・健康に直接関わる業務を担っているという高い倫理観が求められる。また、安全対策の担当者が、医療現場などで患者に直接接触すること等により、現場感覚を養うことが重要である。

このため、こうした資質を備える人材の養成や研修の方策について検討するとともに、医療現場や大学等との人事交流や幅広い人事ローテーションを実施することが必要である。

- ・ なお、製薬企業出身者の活用や製薬企業との人材交流等については、専門性や経験を活用できる点で有用であるとの意見がある一方で、これまでの薬害事件の経緯等を踏まえると慎重に対応すべきとの意見があり、引き続き検討する必要がある。
- ・ 今後の組織の在り方については、(7)において改めて述べることにするが、どのような組織形態であろうとも、そこで働く職員の資質の確保、能力を発揮できる環境の確保が必要であることは共通の課題であると言える。

③ 薬害教育・医薬品評価教育

- ・ 大学の医学部・薬学部教育において、薬害問題や医薬品評価に関して学ぶカリキュラムが少ないため、関係省と連携し、医療に従事することになる者における医薬品に対する認識を高める教育を行う必要がある。また、初等中等教育においても、薬害を含む医薬品との関わり方に関する教育を取り上げる方策を検討するなど、教育の問題について検討すべきである。例えば、学校薬剤師等による薬物乱用対策等の教育活動等も参考にしつつ、各種メディアの活用なども含めた、医薬品教育への取組みを検討すべきである。
- ・ 製薬企業においても、予防原則に基づいた対応ができるよう企業のトップから全ての職員に至るまで意識を改革する必要がある、製薬企業での「教育訓練」の内容として薬害教育も実施すべきである。

(2) 承認審査

① 安全性、有効性の評価

- ・ 承認申請に当たり、安全性と有効性に関する質の高いエビデンスが要求されるようになっており、審査の質を確保するため、現在の審査体制について、現状を十分に評価した上で必要な審査員の増員と研修等による資質の向上に一層努めるべきである。
- ・ 承認条件に対して、内容、期間等を明確にし、可及的速やかに承認条件による調査・試験を実施し、その結果を速やかに提出することを厳格化する必要がある。
- ・ 承認後、承認に必要な要件に変更があり、承認内容を見直す必要がある場合には、医薬品の名称変更の機会を待つまでもなく、再評価等の措置を講ずるべきである。

② 審査手続、審議の中立性・透明性等

- ・ 承認後の審査報告書や審議会議事録等にとどまらず、特に慎重な対応が求められる医薬品については、積極的に、審査段階での公開（例えば、審査報告書等の公開、意見募集等）を行う手続を組み入れるべきである。
- ・ 一回の審議会で多くの医薬品の審議が行われることがあるが、委員が十分に資料を吟味して出席できるような措置を講じるべきである。
- ・ 審議会における委員（臨時委員等を含む。）、医薬品医療機器総合機構の専門協議における専門委員については、審議の中立性、公平性及び透明性を図る観点から寄附金・契約金等の受領と審議参加に関するルールが定められている。さらに、ガイドラインの作成等を学会に依頼する際においても、学会において同様の対応が十分に行われているのかという観点からの検討を促す必要がある。
- ・ 審議会委員及び医薬品医療機器総合機構の専門委員の役割の違いを明確化するとともに、審議会のあり方を含め、迅速かつ質の高い審査等の体制を検討するべきである。

③ 添付文書

ア 添付文書のあり方

- ・ 添付文書については、製薬企業が最新の知見を医療現場に情報伝達する重要なものであることから、既に実施している承認時の内容の確認に加え、承認審査時点以降も最新の知見を反映するよう製薬企業に義務づけ、安全対策にとってクリティカルな内容を変更する場合には、基準を定め、公的な確認手続を明確にすべきである。

イ 効能効果（適応症）の設定

- ・ 効能効果（適応症）の記載の不明確さが科学的な根拠のない使用を誘発しているのではないかという意見もあるため、「効能又は効果に関連する使用上の注意」を利用してその範囲を明確化するなどの工夫を行うべきである。また、小児や患者数が限られる疾患等への使用を考慮し、使用上の注意に「〇〇に対する有効性及び安全性は確立していない」等と記載して、一定の注意を促す方法についても引き続き適切に運用すべきである。
- ・ 適応外使用については、患者の治療上の利益が確保される範囲において、患者等の理解を得るよう努めるとともに、医療現場における医師の医学的に適正な判断により実施されるべきである。

④再評価

- ・ 1979（昭和 54）年の薬事法改正において再評価制度が法制化されて以降の状況を踏まえて、さらなる改善を図るため、再評価制度自体のあり方の見直しを行うべく、例えば以下の点について検討する必要がある。
 - ー 指示した試験が終了しなければ結果を出さない現行の運用を改め、調査・試験結果の提出期限や内示後の製薬企業の反証期間に期限を設定すること
 - ー 必要な試験結果が提出されずに再評価開始から一定期間経過した場合には、自動的に効能効果等を削除すること

- 一 副作用・感染症報告、文献報告等を起点として、効能等の承認内容の変更や必要な試験の実施を製薬企業に指示する手続等を明確化すること

(3) 市販後安全対策等

医療現場における安全対策を製薬企業に任せるだけでなく、行政が、必要に応じて医療現場での対応を確認しつつ、緊急時に適切な対策が行うことができることも含め、次のような対応を検討すべきである。

① 情報収集体制の強化

- ・ 医療機関からの副作用等報告について、報告方法のIT化の推進、報告者の負担軽減、報告者へのインセンティブの付与等により、その活性化を図るべきである。
- ・ 患者からの副作用に関する情報を活かせる仕組みを検討する必要がある。なお、その場合には、分析・評価に必要な診療情報が得られていない場合も想定されることから、くすり相談を拡充し、当該情報の分析評価に必要なより詳細な診療情報の入手方法についても検討するべきである。
- ・ 行政の外国規制当局との連携について、米国FDAや欧州医薬品庁(EMA)に駐在職員を派遣等するなど、リアルタイムでより詳細な情報収集や意見交換が可能な体制を整えるべきである。
- ・ 行政の取組として、国内外の副作用・感染症を把握する仕組みの構築が進んでいるが、さらに国際連携の強化を図るため、外国規制当局やWHOにおける国際的な副作用情報の収集とその有効活用(報告システムの互換化の促進が前提)を推進するべきである。
- ・ 医療機関からの副作用報告のうち、例えば、死亡・重篤症例の報告については、個人情報等の保護に配慮しつつ、行政から当該症例に関わる医療関係者への直接の照会等の必要な調査を実施するべきである。

② 得られた情報の評価

ア 評価手法の見直しと体制の強化

- ・ 医薬品の分野ごとの特性に合わせ、審査時と市販後の安全性情報を一貫して評価できる薬効群毎の医学・薬学・薬剤疫学・生物統計学等

の専門職からなるチーム制による分析・評価体制を構築する。

- ・ チーム体制における情報の伝達、評価のプロセスを明確化し、その実効性の評価を行うべきである。
- ・ 副作用等のリスクをより迅速に検出し、安全対策に繋げるための取組を強化する必要がある。例えば、評価体制の見直しや体制強化に伴い、新たな行政的なリスク管理手法として、因果関係等が確定する前にも、安全性に関わる可能性のある安全性情報についても公表し、一層の情報収集を行う予測的な対応を強化するなどの対応も検討する必要がある。
- ・ 副作用等のシグナルの検出の迅速性、報告症例全体に対する網羅性を向上するため、諸外国の例を参考に、データマイニングの実装化を推進し、随時改善を図るべきである。
- ・ ファーマコゲノミクスの市販後安全対策への利用について、実用化をめざし、調査研究を促進するべきである。副作用発現リスクの高い患者群の検知等のため、多角的・横断的な分析・評価を体系的、恒常的に実施する必要がある。

イ 電子レセプト等のデータベースの活用

- ・ 諸外国の活用状況等を調査の上、薬害発生防止に真に役立つものとなるよう、行政においても、個人情報の保護に配慮しながら、電子レセプト等のデータベースを活用し、副作用の発生に関しての医薬品使用者母数の把握、投薬情報と疾病（副作用等）発生情報の双方を含む頻度情報や安全対策措置の効果の評価のための情報基盤の整備を進めるべきである。
- ・ このような、膨大で多様な安全性情報を医学・薬学・薬剤疫学・生物統計学・情報工学等の専門家が効率的・効果的に活用できるよう、組織・体制の強化を図るとともに、電子レセプト等のデータベースから得られた情報を活用し、薬剤疫学的な評価基盤を整備することが必要である。
- ・ 今後保険者等から提出される電子レセプトにより構築される電子レセプトデータベースについては、匿名化を行い個人情報保護に配慮しつつ、安全性目的での調査研究のための行政のアクセスを可能とするとともに、データの提供等について医療保険の関係者等からの行政の

調査研究への協力を促す必要がある。また、レセプトデータの価値を高めるため、十分な倫理的配慮を行った上で、関係者との協力の下で、医療機関におけるカルテとの照合を可能にすることの検討も行う必要がある。

③ 情報の円滑な提供

- ・ 行政においては、現在情報提供している「緊急安全性情報」、「医薬品・医療機器等安全性情報」等を全面的に見直し、医療機関において、提供される情報の緊急性・重大性を判別しやすくする方策を進めるべきである。
- ・ 行政においては、製薬企業や医療機関等から行政に報告された副作用情報や使用成績調査等のデータについて、匿名化を行い個人情報保護に配慮しつつ、利用者がアクセスし、分析が可能となるよう整備するべきである。
- ・ 行政においては、患者の安全に資するため、一定の医薬品については、専門性を持った医師や薬剤師が適切に関与し、患者への説明と同意等が徹底されるような方策を講じるべきである。
- ・ その他、中間とりまとめにおいても整理した、以下の点について取り組むべきである。
 - － 国民や医療関係者に対するより効果的な情報伝達の方策に関する調査研究を実施し、具体的な方策を検討すること
 - － 副作用疾患に着目した情報の発信など、更なる多面的な患者向けの情報発信方策について検討すること
 - － 最新の情報（副作用等に関する最新知見）や採るべき安全対策措置について、製薬企業等から医療機関の安全管理責任者等への情報提供が強化されるとともに、医療機関においても最新の情報等が臨床現場まで徹底して伝達される院内のシステムが構築されるよう行政が指導すること
 - － 製薬企業が医療機関等に対して確実に情報を伝達しているかなど、企業における安全対策措置の実施状況を確認すること
 - － 安全対策措置をとった際の根拠やその経緯を文書としてとりまとめて公表することにより、その透明化を図ること
 - － 患者への情報発信を強化するため、「患者向医薬品ガイド」のよ

り一層の周知を図るとともに、患者ニーズに合わせたガイドの充実を含め、その活用方法について検討すること

④ 新たなリスク管理手法の導入

- ・ 中間とりまとめにおいても示したとおり、欧米における制度を参考に、「リスク最小化計画・管理制度」（仮称）を速やかに導入すべきである。
 - － 具体的には、承認審査の段階から、市販後のリスク管理の重点事項やその管理手法等を定めた計画を作成し、承認後に適切な実施を求めるとともに、その後も当該計画の必要な見直しを行うことを基本とする。
- ・ 本制度におけるリスク管理手法には、市販後調査の実施、添付文書をはじめとする情報提供の徹底、販売制限等の種々のものがあるが、それぞれの医薬品の特性に応じて、適切な手法を組み合わせる必要がある。
 - － 例えばサリドマイドのように、厳格なリスク管理が必要とされる医薬品については、当該医薬品を投与される患者を製造販売業者等に登録し、安全対策の実施状況を一元的に管理し、評価・改善するシステムを構築する。
- ・ なお、本制度は、まず新薬をその対象とするほか、既承認薬についても、必要に応じて対象とできるようにする必要がある。
- ・ 各製薬企業において、安全性に関する情報をグローバルに収集し、入手した情報を自発的に評価を行い、速やかに行政に報告する体制は、ほぼ構築されつつあるが、このような管理手法に対応し、製薬企業においても自発的に適切な評価を行い、予防原則に基づき、より一層効果的かつ迅速に安全対策を講ずる体制を確保すべきである。

⑤ 副作用情報の本人への伝達や情報公開のあり方

- ・ 早期に患者に告知することにより、適切な治療を受けることが望み得るような一定の副作用等については、因果関係が不確かな段階において、医薬品の安全性情報を広く収集し、迅速な安全対策につなげるという副作用等報告制度の機能を損なうことなく、また、個人情報の

保護や医師と患者との関係にも十分配慮しつつ、個々の患者（国民個人）がその副作用等の発現について知り得るような方途のあり方を検討すべきである。

- ・ 上記の検討に当たっては、当該医薬品を製造販売等した企業の積極的な協力を求めるものとする。（医療機関への協力依頼や情報提供窓口の設置等）
- ・ 行政は、感染リスクの高い生物由来製品については、医療機関や製薬企業で記録を保存させるだけでなく、患者本人が使用された製剤名やロットを知って自らも記録を保存しておくことができるような方策を検討すべきである。
- ・ 製薬企業が国に報告した医薬品の納入先等の医療機関名についての国に対する開示請求の時に、情報公開への国の消極姿勢がみられたが、被害発生が確認された後の国民への情報伝達のあり方について検討が必要である。
- ・ 電子レセプトデータベースが構築された場合は、緊急の安全情報の提供が必要な場合において、レセプト情報を活用した患者本人への通知等に関する方法・問題等を検討する必要がある。

⑥ 必要な情報提供と適正広告による医薬品の適正使用

- ・ 行政は、医師の裁量の下で行われる医薬品の適用外使用等について、製薬企業のMRがプレスリリースや医師の対談記事の配布、学術情報の伝達や、患者会への情報提供等を装って実質的な宣伝行為を行っていることがあることから、製薬企業等による広告の適正化を指導すべきである。
- ・ 医師の医学的に適正な判断により患者にとって治療上の利益のある適応外使用が行われる状況を阻害しないよう配慮すべきである。
- ・ 承認審査時における、広告を含めた情報提供全般に関する指導を充実させるべきである。

⑦ GMP 調査

- ・ GMP 調査は、製造販売承認の要件である、医薬品の製造所における製造管理・品質管理の状況がGMP省令（「医薬品及び医薬部外品

の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」)に適合しているかどうかを確認するために行われている。この適合性調査は、生物学的製剤の製造施設には医薬品医療機器総合機構の職員が、その他の医薬品等の製造施設については地方自治体の薬事監視員が当たっており、医薬品の製造管理・品質管理の対策を強化させるとともに、製薬企業に規制を遵守することを徹底させるべきである。

⑧ GVP、GQP調査

- ・ 製造販売業者の許可要件であるGQP省令(「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」)、GVP省令(「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」)に従って医薬品の安全性、品質及び有効性の確保に努めているかどうかを確認するための調査である。製造販売業者を管轄する都道府県の薬事監視員が当たっており、その資質向上や人数の確保等につき国の配慮が必要である。

⑨ 個人輸入

- ・ 個人輸入として国内で使用される未承認医薬品について、薬監証明により使用数量等を把握するとともに、当該データを公表するべきである。
- ・ 個人輸入された未承認医薬品に係る副作用情報に関して、必要に応じ、広く迅速に注意喚起等を図るべきである。
- ・ 個人輸入代行を装って実質的に未承認医薬品の広告、販売等を行っている者への監視・取締を強化するべきである。

(4) 健康被害救済制度

- ・ 医薬品の副作用及び生物由来製品を介した感染等による救済制度のさらなる周知徹底を図る。また、がんその他の特殊疾病に使用されることが目的とされている医薬品の同制度における取扱いなど救済の対象範囲について検討するなど、不幸にして健康被害に遭った患者の救済の在り方を検討する必要がある。

(5) 医療機関における安全対策

① 医療機関の取組の強化

- ・ 医療機関内の薬事委員会や薬剤部門等においても、各医療機関内の情報伝達、医薬品の使用に係る安全性・有効性の客観的な情報収集・評価など、健康被害の発生や薬害防止の観点から積極的な取組を行い、一定の役割を担うよう促すべきである。
- ・ また、医療機関においても、副作用や感染症について、使用記録等の保管を徹底する必要がある。
- ・ 医療機関の安全管理責任者（医薬品安全管理責任者・医療機器安全管理責任者）を中心に一層の安全対策に取り組むべきである。安全管理責任者の取組みを推進するため、例えば、医薬品医療機器総合機構のプッシュメールに加入することを積極的に勧奨するなど、行政から強力に働きかけ等を行う必要がある。
- ・ 厚生労働省や医薬品医療機器総合機構から電子メール等により発信される注意情報が、医療機関内のオーダリングシステム等に反映される等情報が確実に活用されるためのシステムづくりの方策を検討する必要がある。

② 医療機関での措置のチェック体制の構築

- ・ 添付文書情報の周知が困難な現状も踏まえた安全性情報の院内での周知、健康被害の発生状況等に関するチェック機能（自己点検）など、重要な情報の評価、医療現場への伝達・周知徹底の仕組みを構築することが必要であり、医療機関内部の体制としては、例えば以下のようなチェック体制を構築することを促すべきである。
 - ー 病院の薬剤部などの医薬品情報部門を取扱う部門において、添付文書や最新のデータ、副作用等を収集して評価を行うなど、医療の安全確保に関する情報を評価し、臨床現場に伝達するシステムを構築し、そのシステムにおける薬剤師の関与を強化
 - ー 医師の裁量による適応外や研究的な医療行為について、リスクの高いものについて、倫理審査委員会等による院内の定期的なチェック機能の確保

- ー 情報が多すぎて、医師にかかる負担だけが大きくなり、大事な情報が伝わらなくなることがないように、担当医以外の医師や、薬剤師等コメディカルも含めた安全性情報管理をチーム医療に組み込み、徹底すること
- ・ 医療機関における上記の自己点検等の安全対策措置の実施状況を行政が実地に確認し、情報共有を通じて改善が図られる仕組みの構築を促す必要がある。

(6) 専門的な知見を有効に活用するための方策

① 学会に期待される取組

- ・ 学会間での情報共有のための仕組みの構築、特に、副作用や有用性の評価が変化している等の情報に関し、異なる領域の学会間で最新知見を共有する仕組みの検討を促す。
- ・ 安全性と有効性に関するエビデンスづくりとその普及について、学会が専門的な立場から指導性を発揮することに期待する。

② 知見の適切な集積

- ・ エビデンス収集のための臨床研究が倫理的に問題なく実施できるような制度の整備を進めることが必要である。
- ・ 厚生労働省が告示する「臨床研究に関する倫理指針」において、研究者の研究計画の公表（UMIN等のデータベースへの公表責務）、研究者が被験者への補償に関する保険に加入すること、倫理審査委員会に関する情報の報告及び公開等の遵守事項が平成21年4月から新たに課せられることとされており、これらが医療現場において適切に実施されるかを見守り、被験者の保護が確保されるよう必要な制度上の検討も継続して行うべきである。
- ・ 臨床研究における研究者と企業の契約においても、適正な研究が実施され、公表されると同時に、研究者の権利が保護される方策を検討する必要がある。
- ・ 厚生労働省の班研究の結果やまとめですら、十分に社会へ還元され

ているとは言い難い現状にあることから、冊子、web での公開のみならず、必要に応じ、学会、関連企業等への情報伝達を行い、その結果を評価することを検討する必要がある。

(7) 医薬品行政を担う組織の今後のあり方

① 中間とりまとめまでの議論

② 組織のあり方について

※ 行政主体の類型による権限及び業務の基本的考え方、専門性の確保、医薬品行政の監視機能といった論点についての議論を踏まえ記載する。