

資料 1-4

2009年3月24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

中間報告書(案)

- 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.....	5
2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点.....	12
i) 原材料(ヒト血漿)の問題.....	12
ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点.....	20
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	21
(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.....	35
1) 第Ⅸ因子複合体製剤の概要.....	35
2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点.....	40
i) 原材料(ヒト血漿)の問題点.....	40
ii) 製造の手技とロットの大きさの問題点.....	41
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	42
(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について.....	43
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.....	43
2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い.....	53
i) 通常時.....	53
ii) 集団肝炎発症時.....	74
3) 市販後の危険性情報の提供.....	92
i) 国への報告.....	92
ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供.....	99
iii) 患者に対する情報提供.....	130
(5) 検証4のまとめ.....	131
(6) 提言.....	135

## (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、肝炎発症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について、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) 用いた血漿の危険性はどの程度だったか?

- ・どのような血漿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による血漿をいつまで使用していたか?
- ・製造承認申請の時点で、企業は肝炎発症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?

- ・多人数の血漿プールを原料とすることで、ウイルスの混入の危険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?

- ・どのようなウイルス不活化処理がとられたか?
- ・BPL処理を含め、各処理方法は有効だったか?
- ・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) 用いた血漿の危険性はどの程度だったか?

- ・どのような血漿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による血漿をいつまで使用していたか?
- ・製造承認申請の時点で、企業は肝炎発症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?

- ・多人数の血漿プールを原料とすることで、ウイルスの混入の危険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あるにもかかわらず、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、企業はどのような対応をとったか?
- ・収集した情報の取り扱いは製薬企業として十分であったか?
- ・集団肝炎が発生した際に、十分な体制を組んで情報収集を行ったか?
- ・集団肝炎発症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・患者等への報告/提供に問題はなかったか?

- ・肝炎発生情報の国への報告は適正だったか? 特に集団肝炎発症時の被害実態の報告は過小報告だったのではないか?
- ・安全性情報の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?
- ・集団肝炎が発生した際、その情報が的確に医療機関へと伝達され、被害拡大を抑制できたか?
- ・危険性が高いと判断された製剤の回収は適切に実施されたか?

(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

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、その製造から販売までの経時変化をまとめる。ただし、原料血漿の変更やウイルス不活化処理の変動は(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を効能・効果として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は該当する。

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 ミドリ十字社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、ミドリ十字社の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が報道されたことや非加熱製剤を回収したこと、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。

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。

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	SD- 加熱 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	・フィブリノゲン-ミドリ(～4月) ・フィブリノゲン-ミドリ(4月～)
1976(S51)年	57,619			57,619	
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～) <sup>2</sup>
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	
1995(H7)年				1,390	
1996(H8)年				2,820	
1997(H9)年				681	
1998(H10)年				1,554	
				1,554	・フィブリノゲン HT-ミドリ(～3月)

<sup>1</sup> 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)」

<sup>2</sup> 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。

					・フィブリノゲン HT-ヨシトミ (4月~)
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 (後のミドリ十字社) のフィブリノゲン製剤として、「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、本研究室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ゲンと変更されたことに伴い「フィブリノゲン-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「フィブリノゲン HT-ミドリ」の製造承認を申請し、承認されている。

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"> <li>入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し、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中凝固性蛋白 1g 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。</li> </ul>
製造方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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℃に保ってある湯ぶねに浸して溶融し、溶融した血漿は 500L 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。</li> <li>分画 I の分離 <ul style="list-style-type: none"> <li>PH7.2、<math>\Gamma/2=0.14</math>、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。</li> </ul> </li> <li>分画 I の精製 <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> </li> </ul> 溶液の調製

	<ul style="list-style-type: none"> <li>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緩衝液に溶解し、除菌濾過する。</li> <li>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。</li> <li>他方、大部の濾過液は直ちに、無菌的に紫外線照射を行う。</li> </ul> 分注・凍結・乾燥 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

## 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、腱接着や腱縫合の補強、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<sup>3)</sup>。

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ーティング(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) H13.5.18 ウェルファイド社報告書 p.5

<sup>3)</sup> 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。

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製剤からフィブリン糊を作る方法を記した2種類の小冊子を参考に、その製造工程を記載する。2種類の小冊子は「フィブリン製剤-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ン製剤-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	フィブリン製剤-ミドリ: 1 瓶中凝固性蛋白 1g 含有 トロンビン-ミドリ: 1 瓶中トロンビン 500 単位含有 コンクライト-Ca: ⑤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】 ・フィブリン製剤-ミドリを注射用蒸留水**mL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-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	【塗布法】 ・接着面にフィブリ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 ・肝臓破裂、肝臓切開部および胆嚢切開部の接着 ・腎臓部分切除、腎臓液漏および前立腺切除時の創傷処置 ・腸吻合の保全 ・裂皮片弁の接着 ・骨および軟骨部創傷部の閉鎖 (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) 「フィブリン製剤-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ン製剤-ミドリ、トロンビン-ミドリの応用」(1982(S57)年版)

2) フィブリン製剤の開発・製造段階における問題点

イ) 原材料(ヒト血漿)の問題

① フィブリン製剤の原料の変遷

フィブリン製剤に用いられた血漿の変遷は図表4-6の通りである。大部分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%が輸入血と国内産血を混合している。1987(S62)年5月から1992(H4)年10月製造分までは、輸入血と国内産血の混合ロット、輸入血のみのロット、国内産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産血原料を使用している。

図表 4-6 フィブリン製剤の原材料の変遷 (1984(H6)年まで)

年	原料
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ン製剤・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、ミドリ十字社での有償採血による国内産血により3ロットのフィブリ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、ミドリ十字社での有償採血による国内産血により9ロットのフィブリ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、ミドリ十字社での有償採血による国内産血により9ロットのフィブリ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、ミドリ十字社での有償採血による国内産血により14ロットのフィブリ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、ミドリ十字社での有償採血による国内産血により14ロットのフィブリ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、ミドリ十字社での有償採血による国内産血により6ロットのフィブリ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、ミドリ十字社での有償採血による国内産血により12ロットのフィブリ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、ミドリ十字社での有償採血による国内産血により1ロットのフィブリン製剤が製造される。

4 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)』

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、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図表4-7、4-8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

年月日	工場名称	仕 組 号	本数・不適合品	自 来 品 数	工 場 別 本 数
1992.10.1	製 造		974		
1992.9.30	分 庫 出 荷				
1992.10.1	分 庫 出 荷		1016		
1992.10.1	分 庫 出 荷		1,016		
1992.10.5	製 造 (再製成済)		1016	1	1015
1992.10.8	製 造		1015	1	1014
1992.10.9	製 造 (再製成済)		1014	0	1014
1992.10.12	本 庫 出 荷		1014	4	1010
1992.10.12	製 造 (再製成済)		1010	20	990
1992.10.30	製 造		990	10	999
1992.11.1	製 造		977		977
1992.11.1	製 造 (再製成済)		977	0	977
1992.11.12	製 造		977	0	977
1992.11.19	製 造		977	3	974
1992.11.19	出 荷				974

076訂 添付文書 保用 10-10 (前掲書40頁) の記載通り

図表 4-8 国内献血に切り替わった後のロットの製造記録

年月日	工場名称	仕 組 号	本数・不適合品	自 来 品 数	工 場 別 本 数
1992.9.30	製 造		1671		1671
1992.9.30	分 庫 出 荷		1667		1667
1992.9.30	分 庫 出 荷		1667		1667
1992.10.1	製 造 (再製成済)		1667	1	1666
1992.10.4	製 造		1666	1	1665
1992.10.9	製 造 (再製成済)		1665	1	1664
1992.10.11	本 庫 出 荷		1664	4	1660
1992.10.11	製 造 (再製成済)		1660	20	1640
1992.10.28	製 造		1640	10	1630
1992.12.16	製 造		1627	0	1627
1992.12.23	製 造		1627	0	1627
1992.12.23	製 造		1627		1627
1992.12.24	製 造		1627	2	1625
1992.12.27	出 荷				1625

ミドリ十字社が国内で献血以外に採血を行っていた場所は、銀行血の製造等を行う為に開設されたプラズマセンター（採血所）であり、大阪・神戸・名古屋・東京・京都・小倉・静岡の計7箇所存在していた。収集血液量の推移を、図表4-9および図表4-10に整理する。

図表 4-9 全血採血期（単位：200ml/瓶）における収集血液量の推移

年	血漿用血液 <sup>5</sup> （瓶）	保存血液 <sup>6</sup> （瓶）	合計（瓶）
1951(S26)	1,000	1,200	2,200
1952(S27)	11,200	3,000	14,200
1953(S28)	10,800	9,200	20,000
1954(S29)	30,400	16,800	47,200
1955(S30)	18,800	40,400	59,200
1956(S31)	16,400	70,400	86,800
1957(S32)	9,200	93,600	102,800
1958(S33)	12,400	123,300	135,700
1959(S34)	16,000	130,000	146,000
1960(S35)	21,200	146,400	167,600
1961(S36)	28,982	190,577	219,559
1962(S37)	28,491	222,777	251,268
1963(S38)	90,616	266,186	356,802
1964(S39)	150,455	198,461	348,916
1965(S40)	176,411	169,629	346,040
1966(S41)	74,868	99,942	174,810
1967(S42)	53,918	80,704	134,622
1968(S43)	68,107	65,868	133,975
1969(S44)	68,911	26,919	95,830
1970(S45)	---	9,699	9,699
合計	888,159	1,965,062	2,853,221

出所) H21.3.17 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答(6)』

<sup>5</sup> 採血した原料血液（200ml/瓶）より原料血漿として供用した血液瓶数  
<sup>6</sup> 採血した血液（銀行血200ml/瓶）瓶数

図表 4-10 成分採血期（血球遠選）における収集血液量の推移

年	血漿用血液・保存血液	血漿 <sup>7</sup> （袋）	合計（袋）
1970(S46)	(9,699)	187,539	187,539
1971(S46)	---	206,651	206,651
1972(S47)	---	233,372	233,372
1973(S48)	---	171,389	171,389
1974(S49)	---	135,970	135,970
1975(S50)	---	152,637	152,637
1976(S51)	---	117,288	117,288
1977(S52)	---	88,556	88,556
1978(S53)	---	70,151	70,151
1979(S54)	---	71,239	71,239
1980(S55)	---	99,291	99,291
1981(S56)	---	158,657	158,657
1982(S57)	---	176,071	176,071
1983(S58)	---	126,893	126,893
1984(S59)	---	125,094	125,094
1985(S60)	---	123,304	123,304
1986(S61)	---	157,865	157,865
1987(S62)	---	149,912	149,912
1988(S63)	---	117,081	117,081
1989(H1)	---	55,107	55,107
1990(H2)	---	23,978	23,978
合計	(9,699)	2,748,045	2,748,045

出所) H21.3.17 田辺三菱提供資料『研究班からの質問に対する回答(6)』

<sup>7</sup> プラズマフェレーシスによる採取した血漿袋数



② フィブリノゲン製剤中の HCV の遺伝子解析による証明と同一ロット投与による感染の証明

本来製造された製剤について、少なくとも生物学的製剤については全ての製造ロットのサンプルを保存しておき、問題が生じたときに検証できるように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。全ての製剤ロットについて廃棄するというミドリ十字社の所業は医薬品メーカーとしてあるまじき行為であり、強く非難されなければならないし、今後二度とこのようなことが起こらないようにしなければならない。

フィブリノゲン製剤については、辛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 遺伝子の配列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。

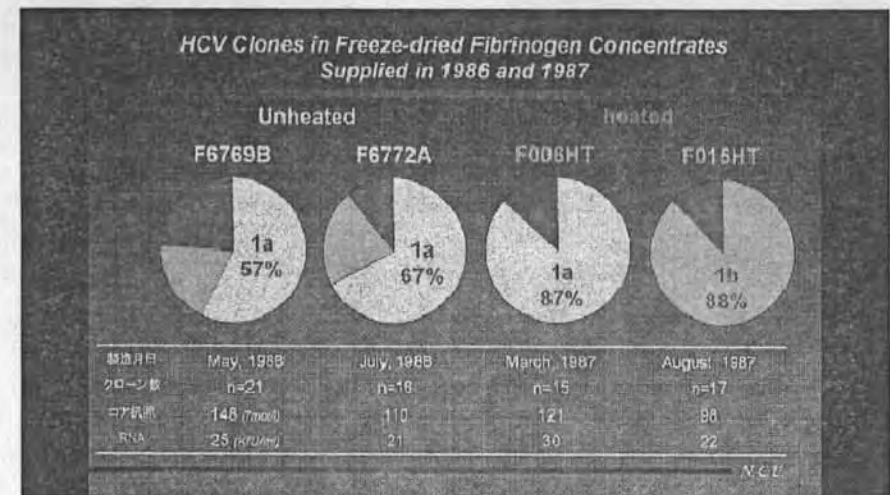
4 ロット (非加熱製剤 2 ロット、加熱製剤 2 ロット) のフィブリノゲン製剤と、それらのロットのフィブリノゲン製剤の投与を受けた 13 人の患者のそれぞれから HCV RNA を抽出し、PCR で増幅して遺伝子の塩基配列解析を行い、全ロットに HCV の存在を確認した。

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、塩基配列を決定して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 4-11 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している。

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、図表 4-12 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。これらロットによる肝炎の報告は 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、感染患者の把握が不十分であった事を示している。

図表 4-11 4 つのロット内に含まれる genotype の割合



出所) 長谷川泉、田中靖人、加藤孝宣、折戸悦朗、溝上雅史

図表 4-12 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*	製造年月日	出荷本数			推定使用量	原材料* (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)』

\* 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。

\* 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使用した問題

ミドリ十字社のフィブリノゲン製剤の原料には、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た。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、加熱製剤にも HCV が混入し、それらのロットによって感染した患者がいたことが明らかになっている。

また、当時の肝炎発症の様々な報告を見れば、原料血漿そのものの感染の危険性を企業が十分に掌握していたことは間違いない。1979（S54）年4月の雑誌 JAMA (the *Journal of the American Medical Association*) の 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などからも危険性を十分認識でき、このような危険性の高い原料を長い間使い続けたことの問題点を指摘せざるを得ない。

### ii) 製剤の手法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法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。1962（S37）年のフィブリノゲン-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～9,000 人分程度をプールして分画していたことになる。

さらに、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。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 万人程度から採血したものと考えられている<sup>10</sup>。

現在、日本赤十字社による献血の際の NAT 検査は 50 人分について検査を行い、このサイズをさらに小さくしようとしているが、当時の売血環境を考えると全てのロットの原料血漿に HCV が混入していたものと推定される。

#### ② 製剤の手法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問題

プール血漿の大きさは、1962（S37）年のフィブリノゲン-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。

<sup>10</sup> 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) にまとめ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、及び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検証する。

フィブリノーゲン-BBank の製造承認がされた 1964 (S39) 年頃の企業の認識について、当時の同社の役員であり、会長になったあつた内藤良一氏の『輸血後肝炎と戦う』(内藤良一.MEDICAL POSTGRADUATES 1963; vol.1, No.7; 17-29) <sup>11</sup>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) <sup>12</sup>が同社の首脳陣の認識を端的に示している。

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（ $\alpha$ 、 $\beta$ ）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)と記載されており、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あります」と述べている。

このように、企業は製造承認段階から肝炎発症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」と判定されたことを述べた上で、加熱プラズマネート-BBank をアピールしている。

プラズマネート製剤は、人血漿蛋白のうちでは安定性の高いアルブミン等の混合溶液を 60°C10 時間加熱して製造したものである。一方、凝固因子の蛋白変性の問題から、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。それらを裏付ける表現として、1993 (H5) 年にミドリ十字社中央研究所が作成した『GB-0999 の物理的・化学的性状』<sup>13</sup>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  $\beta$ -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<sup>14</sup>」という記述が残されている。しかし、加熱処理が困難であるとの理由だけで不活化処理として無意味な紫外線処理を採用したことは、医薬品の安全性を担保することが使命の企業にとって重大な責任問題を指摘せざるを得ない。

<sup>11</sup> 東京地裁 丙 A215

<sup>12</sup> 東京地裁 甲 A148

<sup>13</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(8)-1

<sup>14</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(1)-2

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の通りである。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のみを採用しており、1987 (S62) 年の加熱処理製剤の承認までに 23 年を要している。界面活性剤の有効性は発表当時から解っていたにもかかわらず、実際に承認を受けたのは 1994 (H6) 年であり、30 年を要している。

承認以降のフィブリノーゲン製剤全般に係る不活化処理の変遷を、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 4-13 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、 $\beta$ プロピオラクトン処理を実施。 $\beta$ 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 $\beta$ プロピオラクトン処理が記載されている。
1972(S47)年 7月	旧ミドリ十字社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	旧ミドリ十字社における HBs 抗原スクリーニング法を RPHA 法に変更
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字社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 + $\beta$ 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、 $\beta$ プロピオラクトンが入手不能になったため、 $\beta$ 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	旧ミドリ十字社にて抗 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°C96 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	ミドリ十字社にて抗 HTLV-1 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+有機溶剤/界面活性剤 (SD) 処理) 製造承認取得。 60°C72 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

時期	概要
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 酸増幅試験開始
1997(H9)年	日本赤十字社において、RHA 法によるパルボウイルス 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（1998.4 にミドリ十字社と吉富製薬が合併）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

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社、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 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図表 4-14～図表 4-17 に整理した。

図表 4-14 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	旧ミドリ十字社にて 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	旧ミドリ十字社における 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 旧ミドリ十字社にて抗 HCV 抗体ドナースクリーニングの子備検査実施
1990(H2)年 7月	（旧ミドリ十字社の採集センター閉鎖）
1992(H4)年 1月	旧ミドリ十字社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 4-15 HBV に関するドナースクリーニング

時期	概要
1971(S46)年 12月	旧ミドリ十字社にて HBs 抗原ドナースクリーニングの子備検査開始
1972(S47)年	旧ミドリ十字社にて電気泳動法による HBs 抗原ドナースクリーニング開始

時期	概要
7月	
1977(S52)年 6月	旧ミドリ十字社における HBs 抗原ドナースクリーニング法を RPHA 法に変更
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字社にて原料プール血漿における HBs 抗原検査開始（検査法不明）
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字社が米国アルファ社を買収。この時点でアルファ社は HBs 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	旧ミドリ十字社にて 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	旧ミドリ十字社における GPT による排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2)年 7月	（旧ミドリ十字社採集センター閉鎖）
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
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.14

図表 4-16 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（47IU を超えるものを排除）
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字社にて 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	旧ミドリ十字社における GPT の排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2)年 7月	（旧ミドリ十字社の採集センター閉鎖）
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 4-17 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	旧ミドリ十字社にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングの子備検査
1986(S61)年 2月	日本にて抗 HIV 抗体試薬輸入承認
1986(S61)年 4月	旧ミドリ十字社にて抗 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	旧ミドリ十字社にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始（採集ごと）

10月	
1987(S62)年 9月	旧ミドリ十字社にて原料プール血漿における抗 HIV 抗体検査開始
1987(H2)年 7月	(旧ミドリ十字社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.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

企業がどのような経緯・認識でウイルス不活化処理方法を変えたかについて、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書よりまとめる<sup>15</sup>。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社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  $\beta$  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 (S89) 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<sup>16</sup>。

##### 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を用いたと考えられる。

##### 実施状況

<sup>15</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

<sup>16</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18

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) $\beta$ プロピオラクトン処理

##### 導入経緯

$\beta$  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、 $\beta$  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 (旧ミドリ十字社の研究業績集) 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、 $\beta$  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<sup>17</sup>。

##### 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。

2002 (H14) 年 6 月に厚生労働大臣の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、図表 4-18 に示したように、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  $\beta$  プロピオラクトン (BPL) 処理では、SIN に対して感染力は 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。このことは、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ている。現段階でも HCV に対する不活化の最適条件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

<sup>17</sup> 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。

るが、これでもまだ完全な不活化ができていない。

図表 4-18 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1(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。」<sup>18</sup>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、旧ミドリ十字社では、1964年(昭

<sup>18</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(6)-7

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)年に入手不能になったことに起因している。βプロピオラクトンが入手不能となった理由について、ミドリ十字社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。

また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。

なお、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。ただし、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HB<sub>s</sub>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。

#### 抗HB<sub>s</sub>グロブリン添加処理に関する当時の認識と実施状況

抗HB<sub>s</sub>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<sup>19</sup>。抗HB<sub>s</sub>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

ミドリ十字社の子会社であるアルファ社の社長であったThomas Dreaseは1996(H8)年に開催された「薬害エイズ国際会議」の講演で、ミドリ十字社の加熱処理技術について、1976(S51)年から1981(S56)までに4件の特許を取得しており、加熱処理についてかなりわかっていたが、活性の収率が下がる為に積極的に採用しようとしなかったことを述べている。その後、1985(S60)年になってやっと、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、Rouzioux<sup>20</sup>、Dietz<sup>21</sup>ら、Rosenberg<sup>22</sup>らの報告を根拠として図表4-19のような乾燥加熱処理の検討を行っている。

図表 4-19 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
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

<sup>19</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

<sup>20</sup> Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272, 1985

<sup>21</sup> Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

<sup>22</sup> Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

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) 有機溶媒/界面活性剤(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 4-20 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検討
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
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、図表 4-21 に示す。

図表 4-21 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 経年	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)	83,166	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

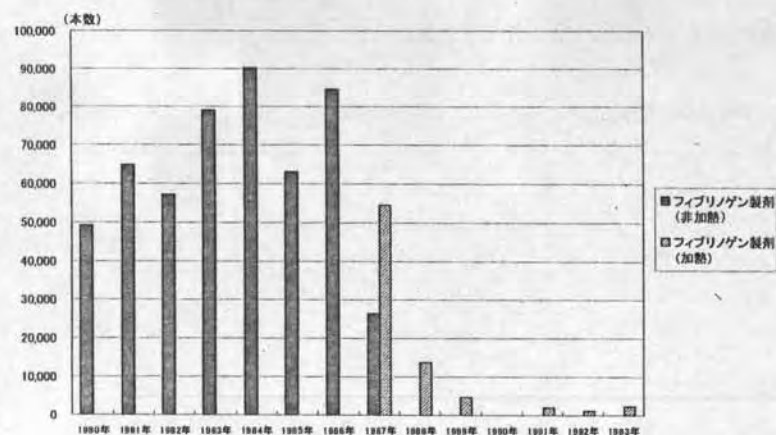
(\*2) 代理店からの電算データに基づく。昭和55年以降の全納入医療機関数は、6523軒

(\*3) 5月出荷分から

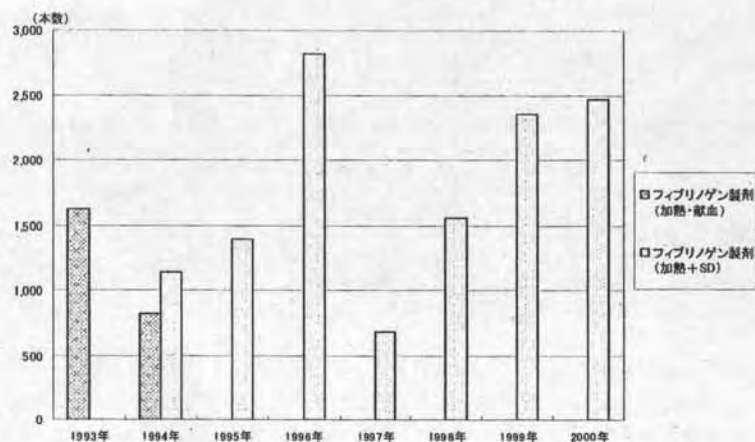
出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書



図表 4-22 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 4-23 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) II13.3.26 ウェルファイド社報告書

⑤ ウイルス不活化処理の問題点に関する考察

製造承認段階から肝炎発症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問題

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。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られ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責任を問われなければならない。

効果が明確になっていない不活化処理方法を行っていた問題

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。

(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

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 4-24 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]

ミドリ十字社は、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図表 4-25 のとおりである<sup>23</sup>。

図表 4-25 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漿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入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。活性分画は脱塩のもの凍結乾燥する。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。

<sup>23</sup> 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 E81）

「クリスマシン」の製造承認時 [1976 (S51) 年 12 月]

ミドリ十字社は、1972 (S47) 年以来、米国カッター社より非加熱第IX因子複合体製剤である「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た。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は図表 4-26 のとおりである<sup>24</sup>。

図表 4-26 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	(一般の名称) 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 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 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、血球選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。分画法を图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 (薬備基準)、包装単位 1 瓶 20ml 用 本品は (株) ミドリ十字社輸入品「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-ニテヤク

ア) 概要

日本製薬は、非加熱第IX因子複合体製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-ニテヤク」、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-ニテヤ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<sup>25</sup>。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-ニテヤ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<sup>26</sup>。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 4-27 PPSB-ニテヤクの変遷

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

<sup>25</sup> 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)

<sup>26</sup> 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)

<sup>24</sup> 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 株式会社ミドリ十字社 1986 (昭和 61) 年 2 月 p.37-47 (東京地裁 乙 B93)

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図表4-28のとおりである<sup>27</sup>。

図表 4-28 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	(一般的名称) (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 因子複合体の凝血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 10ml/150 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社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、原料はフィブリノゲン製剤に用いたものと同じ血漿であり、肝炎発症の危険性は高かったと推定される。

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社と同様に、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。

<sup>27</sup> 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 B1)

## 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<sup>28</sup>。

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 IAHA 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。肝炎発症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ウイルス感染の危険性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 型肝炎ウイルス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當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 時間が適當であると結論づけている。

なお、ミドリ十字社は 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言いがたく、肝炎発症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、肝炎ウイルス感染の危険性は高いものであったと言える。

<sup>28</sup> 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

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

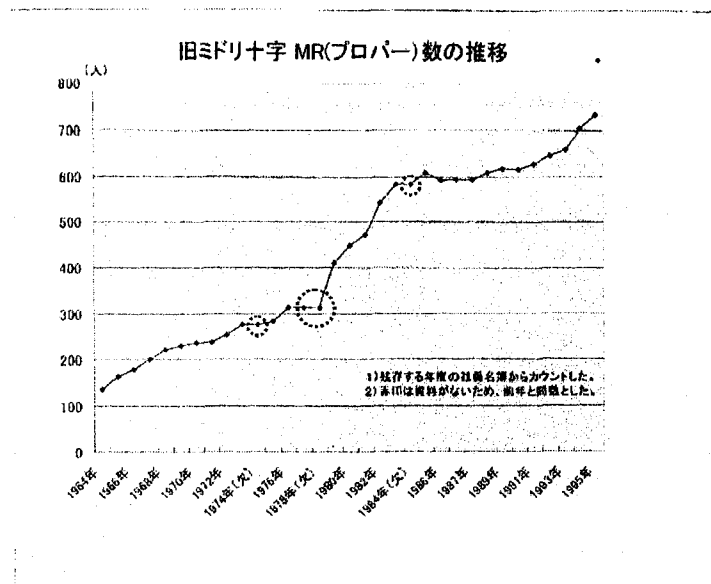
まずは、当該医薬品の医療機関への販売の仕方について、企業の動向をまとめる。ここでは、特に営業担当である医薬情報担当者<sup>20</sup>の動きに着目し、当該医薬品をめぐる医療機関への販売の仕方を整理する。なお、当時の医薬情報担当者の具体的な行動を把握することは困難であるため、ここでは医薬情報担当者で構成される営業体制と、活用していた営業ツールという2つの項目に焦点を当てた検証を行うものとする。

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、ミドリ十字社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、旧ミドリ十字社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(S30)年以降、右肩上がりで増大している。

図表 4-29 ミドリ十字社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)』

<sup>20</sup> 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。

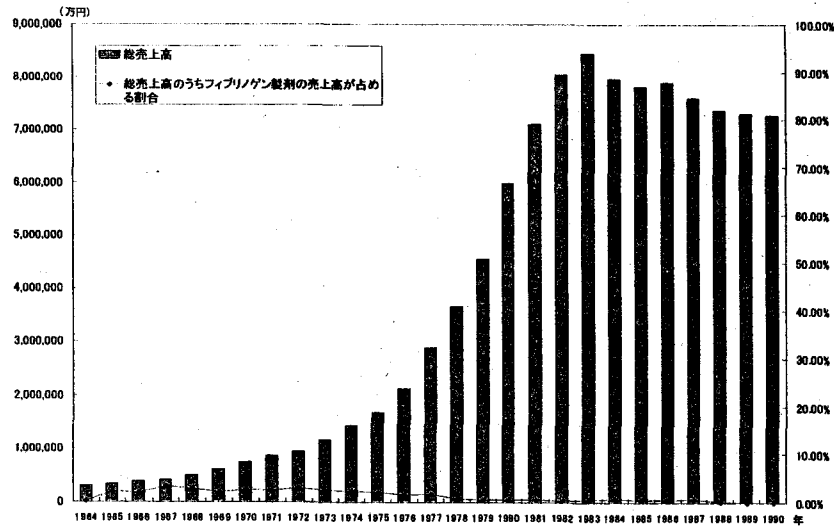
一方、ミドリ十字社における総売上高のうち、フィブリノゲン製剤が占める割合をまとめると図表4-30のようになる。概ね2~3%の間を推移しており、当時のミドリ十字社における主要な製剤ではなかったと考えられる。ただし、ミドリ十字社の営業体制が強化される中で、その強化対象からフィブリノゲン製剤が外されたとは言えない。

図表 4-30 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 4-31 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<sup>30</sup>



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)』

<sup>30</sup> 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ができない。
- ・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、図表 4-32～図表 4-33 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 4-32 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	カキオビ	輸液	血液製剤	グロブリン	ゲムグロブリン	ブラスマート	血腫因子	フィブリゲン
72'上	443,069	62,869	128,505	174,456	83,196		61,825	9,049	10,872
72'下	500,773	93,416	153,316	171,030	61,997		71,184	11,801	12,245
73'上	524,192	101,177	147,017	187,668	77,783		72,640	10,801	12,498
73'下	622,546	129,820	190,142	199,344	77,942		71,772	17,266	14,317
74'上	694,327	152,803	197,777	239,023	103,167		81,904	20,017	14,349
74'下	780,914	200,475	225,688	226,131	77,126		85,747	22,287	16,259
75'上	866,241	230,078	223,445	289,154	100,293		107,851	22,304	16,808
75'下	887,876	282,042	248,381	253,951	89,452		99,916	26,815	17,963
76'下	1,176,013	347,584	286,850	434,682	65,014	161,828	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 4-33 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
ゲムグロブリン 50mg/ml	-	-	-	-	1,140	1,140
ブラスマート 5x100ml	2,522	?	2,738	4,480	4,480	4,890
ブラスマート 5x250ml	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)』

② 営業ツール

医薬情報担当者が活用していた主な営業ツールをまとめる。

ア) フィブリノゲン製剤のパフレット

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<sup>31</sup>。

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<sup>32</sup>。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<sup>33</sup>。

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<sup>34</sup>。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<sup>35</sup>。

以下、パンフレットの該当箇所を貼付する。

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

図表 4-34 「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

The image shows two pages from a brochure. The left page is titled "乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ" and contains a flowchart and text. The right page is titled "フィブリノゲンの特長" and contains a list of features. Both pages have red circles and arrows pointing to specific areas of concern.

**乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ**

特長

- 少量の投与で十分止血効果が見られる。
  - 100mg/ml 以上投与した場合には、止血効果は顕著に向上する。
  - 100mg/ml 以下の投与でも、止血効果は顕著に向上する。
- 長時間でフィブリノゲン濃度を低下させる。
  - 本剤は、長時間にわたってフィブリノゲン濃度を低下させる。
- 副作用、禁忌、注意事項は添付文書に記す。
  - フィブリノゲン-ミドリは、副作用、禁忌、注意事項は添付文書に記す。

**フィブリノゲンの特長**

- 少量の投与で十分止血効果が見られる。
  - 100mg/ml 以上投与した場合には、止血効果は顕著に向上する。
  - 100mg/ml 以下の投与でも、止血効果は顕著に向上する。
- 長時間でフィブリノゲン濃度を低下させる。
  - 本剤は、長時間にわたってフィブリノゲン濃度を低下させる。
- 副作用、禁忌、注意事項は添付文書に記す。
  - フィブリノゲン-ミドリは、副作用、禁忌、注意事項は添付文書に記す。

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 参考資料 1





拡充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、当該拡充ニュースを保有している者は見つかっていない<sup>43</sup>。

図表 4-36 「拡充ニュース」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
トロンピン-ミドリ	人トロンピン	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	取想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因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

<sup>43</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.36

### 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問題

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<sup>44</sup>。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、またミドリ十字社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社は保有しておらず、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<sup>45</sup>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<sup>46</sup>。

<sup>44</sup> H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.5

<sup>45</sup> 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)

<sup>46</sup> なお、フィブリン糊に関してミドリ十字社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』)

## 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「集団肝炎発症時」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。

### 1) 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をまとめる。

### 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<sup>47</sup>。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、直接ミドリ十字社本社の担当部署（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<sup>48</sup>。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<sup>49</sup>。

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

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社に届けられた、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<sup>50</sup>。

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 4-37 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

年 使 は が き

5 3 6 - □ □

大阪府城東区中央1-1-47

株式会社 ミドリ十字

営業部医薬安全課 宛

血清肝炎調査票	
病 院 名	
科 室 名	
患 者 名	
年 齢	性 別
病 名 (現 状)	
医 生 氏 名 (科 別 氏 名)	
フィブリノゲン	使用日 月 日 月 日
	使用量
併用薬の有無	有 無
輸血の有無	有 無
病 状・経過	時 間 日 月 日
肝 臓 病 (加齢肝炎と 区別されるもの)	
予防としてのグロブリン <sup>®</sup> 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、ミドリ十字社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<sup>51</sup>。すなわち、1986 (S61) 年 2 月に提出

<sup>47</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

<sup>48</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.9

<sup>49</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.9

<sup>50</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

<sup>51</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5



年	出所	内容
1979 (S54)	安田純一 (国立予防衛生研究所) 『血液製剤』 近代出版: 1979.	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ビート (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)	赤羽賢浩 (東京都臨床医学総合研究所肝臓部門研究部) 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 -」肝臓 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。
1980 (S55)	麦島秀雄 (静岡県立こども病院血液腫瘍科)、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 -」小児科 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%、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、今後肝炎患児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)	麦島秀雄 (日本大学板橋病院小児科)、上瀬英彦、三間屋純一「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 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。
1981 (S56)	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽 訳『肝炎とウイルス』講談社: 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。
1982 (S57)	出口克己 (三重大学第2内科) ほか「血友病における補充療法の副作用」日本血液学会雑誌 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症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)、鯨島浩「母体の出血傾向出現例に対する治療」周産期医学 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。

年	出所	内容
1983 (S58)	吉原なみ子 (国立予防衛生研究所血液製剤部) 「供血者の選択に必要な検査」 Medical Technology 1983; 11(7)臨時増刊; 692-601	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、凝固因子製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。
1983 (S58)	清水勝 (東京都立駒込病院輸血科) 「血液凝固異常と輸血」医学と薬学 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 (東京大学胸部外科) ほか「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 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 (宮崎医科大学第2内科) 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 (昭和62) 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。
1989 (H1)	井上憲昭 (長野県厚生連富士見高原病院) 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°C 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)	大久保進 (関西医科大学付属病院輸血部) ほか「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 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。
1993 (H5)	泉信一 (旭川医科大学第3内科) 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」日本消化器病学会雑誌 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。

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、以下にまとめる。

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<sup>52</sup>。

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 4-40 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	開発部門	研究部門
1977	S52	営業部 医薬安全課-1名	開発部 薬効再評価室-1名	中央研究所 情報特許室-8名
1978	S53		開発部 資料整備室-2名	
1979	S54		開発部 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)』

<sup>52</sup> 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<sup>53</sup>。

続いて、1988 (S63) 年3月の医薬情報部設置以降の情報取扱い体制について、その変遷を以下にまとめる。

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、ミドリ十字社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 4-41 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	営業部門	開発部門	研究部門
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
2000	H12		3部1室に集約	医薬情報本部外に信頼性保証部 GPMSP保証室を設け
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

<sup>53</sup> 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問題

集団肝炎発症が発生する以前の、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言いがたい。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<sup>54</sup>。

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<sup>55</sup>。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社の対応には、問題があったと言わざるをえない。

なお、このような自発報告に頼っていたにもかかわらず、ミドリ十字社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) 発生の告知を受けただけであった」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問題

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、輸血併用の発症がある時点で、当該医薬品による肝炎発症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、当時のミドリ十字社における 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。

<sup>54</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

<sup>55</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

### 情報取扱い体制の構築が十分でなかった点

1988 (S63) 年の 3 月になるまで、当時のミドリ十字社には、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発症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。

また図表 4-39 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発症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<sup>57</sup>。

これらを総合すれば、当時のミドリ十字社において、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。

<sup>56</sup> H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.7

<sup>57</sup> 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に値する。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つの項目を中心に見ていくこととする。

### 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

当時のミドリ十字社は、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<sup>58</sup>。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<sup>59</sup>。

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<sup>60</sup>。

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<sup>61</sup>。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<sup>62</sup>。

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アックス（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<sup>63</sup>。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、ネイチャー、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<sup>64</sup>。

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、ミドリ十字社が把握できていたかどうかは判断できない。

図表 4-42 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）による肝炎発症についての主な報告

年	出所	内容
1957 (S32)	Graham JH(USA), Emerson CP, Anglem 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、当時まで肝炎発症のみであったが、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 S(Sweden), 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
1963 (S38)	Medical Economics. Physicians' desk reference. Medical Economics inc; 1963.	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)	Sutton DM.(USA) 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。

<sup>58</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

<sup>59</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.16

<sup>60</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.32

<sup>61</sup> 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)』

<sup>62</sup> 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)』

<sup>63</sup> 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)』

<sup>64</sup> 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
1974 (S49)	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
1976 (S51)	Hoofnagle JH.(USA) 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)	Gerety RJ(USA), 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。
1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky. Coagulation defects in pregnancy. In: SA Turnbull, G Chamberlain, editors. <i>Obstetrics</i> . Churchill Livingstone; 1989.	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と記載。

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<sup>66</sup>。

- 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ビテートより高いことをあげているが、この時点で、旧ミドリ十字社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、旧ミドリ十字社の製剤 (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。

#### ウ) 海外の規制当局の動向確認

本節では、特にフィブリノ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ビ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<sup>65</sup>。

ミドリ十字社は、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、

<sup>65</sup> H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.1

<sup>66</sup> 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 Licenses<sup>67</sup>

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

<sup>67</sup> 空欄部分は資料からの判読が不能だった箇所である。

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 manufacturers 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



の Cryoprecipitated Antihemophilic Factor (Human) によって代替し得るといふことらしい。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、肝炎発症の危険が大いなので、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いと、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<sup>75</sup>では、B 型肝炎ウイルス感染の恐れで 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。

・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まとめる。

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法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<sup>76</sup>。

<sup>75</sup> 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

<sup>76</sup> H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.4

【参考】 Ness&Perkins. Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement. JAMA 1979; vol241, No.16: 1690-1.<sup>77</sup>

【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。

<sup>77</sup> 「Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement」 JAMA Vol.241 No.16 (東京地裁 甲 A814)

## 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問題

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<sup>78</sup>。

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。

海外の情報取得体制が不十分であったと推察される点<sup>79</sup>と併せて考察すれば、社内回覧までしておく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問題

FDA の承認取消しが行われた 1977 (S52) 年は、ミドリ十字社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<sup>80</sup>。仮に FDA の承認取消しだけ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。

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) 集団肝炎発症時

続いて、集団肝炎発症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、集団肝炎発症の発覚から、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まとめる。

### ① 被害実態の把握に関する整理

#### ア) 集団肝炎発症以降の自発報告による被害実態の把握

肝炎発症に関する情報は、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まとめる。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ものか」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<sup>81</sup>。参考までに、当該資料のコピーを図表 4-44 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社本社の営業本部・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。

<sup>78</sup> 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

<sup>79</sup> 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。

<sup>80</sup> 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。

<sup>81</sup> 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)』



図表 4-45 青森県 A 病院での肝炎発生に関する医薬品等副作用報告書 (1987 (S62) 年 1 月 17 日作成)

社名: 三菱ウエルファーマ株式会社 支店: 青森支店 報告書番号: 1987年1月17日 報告者: 〇〇〇〇	
<b>医薬品等副作用報告書(B)</b> 品名: フィブリノゲン 包装: 1V 投与経路: 静注	
発症年月日: 86年10月17日 発見場所: 〇〇〇〇 報告者: 〇〇〇〇 所在地: 〇〇〇〇	
氏名: 〇〇〇〇 性別: 男 年齢: 〇〇歳 職業: 〇〇〇〇 既往症: 不明	
投与用法: 〇〇〇〇 副作用: 〇〇〇〇	
経過: 〇〇〇〇 検査結果: 〇〇〇〇	
備考: 〇〇〇〇	

出所) H14.7.16 三菱ウエルファーマ社報告書 資料 2-(2)-2

上記 4 病院における肝炎発生報告を受け、ミドリ十字社は、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) の肝炎発症またはその疑いの報告がなされている。

イ) 集団肝炎発症に関する厚生省とのやりとり

こうして各地から肝炎発症の情報が集められていく中、ミドリ十字社は 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。この時ミドリ十字社は青森県 D 市立病院の肝炎 3 例<sup>84)</sup>を報告し、青森県 A 病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<sup>85)</sup>。

ウ) フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱製剤) の提供

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<sup>86)</sup>。

エ) ミドリ十字社による肝炎調査の開始 (非加熱製剤について)

ミドリ十字社は、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) による肝炎発症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<sup>87)</sup>。

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

<sup>84)</sup> 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 三菱ウエルファーマ社報告書の中でも「不明」としている。  
<sup>85)</sup> H14.7.16 三菱ウエルファーマ社報告書 資料 2-(2)-9  
<sup>86)</sup> H14.7.16 三菱ウエルファーマ社報告書 別紙 9  
<sup>87)</sup> H14.7.16 三菱ウエ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<sup>88</sup>。

図表 4-46 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 <sup>89</sup> 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) ミドリ十字社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<sup>90</sup>。

図表 4-47 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、ミドリ十字社は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

<sup>88</sup> 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。

<sup>89</sup> 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)

<sup>90</sup> 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。

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<sup>91</sup>。

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、肝炎の発症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) の肝炎発症が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「肝炎発症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<sup>92</sup>。

また、2001 (H13) 年3月から4月にかけて、新たに医療機関等の協力により、肝炎発生状況のアンケート調査を行い、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月から2002 (H14) 年5月までに新たに収集されている。

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

#### 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、集団肝炎発症に関連したミドリ十字社の動き、集団肝炎発症に関連する自発報告の収集状況、ならびに集団肝炎発症以降の当該製薬企業による調査内容を整理したものを、それぞれ図表4-48~図表4-50に示す。

<sup>91</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-10

<sup>92</sup> H13.3.26 ウェルファイド社報告書 別添



図表 4-48 集団肝炎発症に関連したミドリ十字社の動き

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、ミドリ十字社に文献を持参させよ」との連絡あり。 旧ミドリ十字社が文献、「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)
1987 (S62) 年 1月8日	青森県A医院よりミドリ十字社に調査依頼あり。
1987 (S62) 年 1月9日	ミドリ十字社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	ミドリ十字社担当者が青森県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例の肝炎発症が起こった件で、青森県D市立病院をミドリ十字社担当者が訪問。
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	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	ミドリ十字社支店長会議で「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。
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 4-49 集団肝炎発症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)

年	月日	概要		手法		備考
		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 4-50 集団肝炎発症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、肝炎発症率と発生概数を推定
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 肝炎発生概数 静注 8,051 例 糊 474 例 計 8,525 例と推定 2002 (H14) 年 3 月 4 日 肝炎発生概数 静注 9,409 例 糊 1,185 例 計 10,594 例と推定	

出所) III4.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.11

② 集団肝炎発症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問題

(4) -2) -i) と同様、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、肝炎発症時においても問題であった。

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一斉に肝炎ウイルス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」で肝炎発症例が報告された 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問題

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) による肝炎発症実態調査<sup>93</sup>、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発症実態調査<sup>94</sup>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<sup>94</sup>。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<sup>95</sup>。

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<sup>96</sup>。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問題

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。

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 例以外ででない。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・仙台からも肝炎発症の疑いがあるとの情報が入ってきてい

<sup>93</sup> 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。

<sup>94</sup> H13.9.27 ウェルファイド社報告書 p.4

<sup>95</sup> H13.9.27 ウェルファイド社報告書 p.3

<sup>96</sup> 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。

#### 安全性の追求に関する意識が欠如していた問題

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は明白である。

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<sup>97</sup>。

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、最新の肝炎発症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。

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。

#### 【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<sup>98</sup>。

#### 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。



**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。

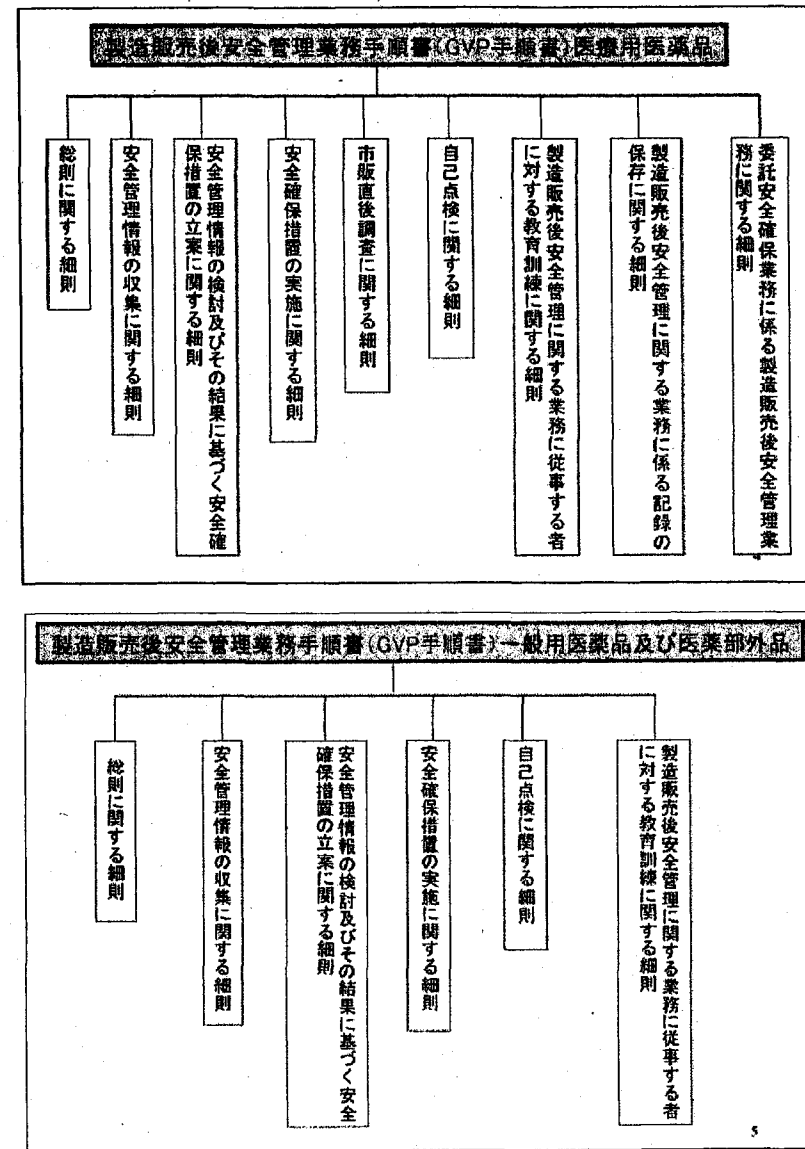
収集した情報の取り扱いに関しては、GVP に準拠した社内体制を構築している。安全管理部門は営業部門から独立させ、信頼性保証本部に設置した安全管理統括部を充てている。同部は業務機能によって国際安全管理部、安全性情報部、調査管理部と分けられている。業務の手順を標準化するために、GVP に準拠した手順書・細則を制定し、その遵守状況は社内の第三者組織である薬事監査部による自己点検によって確認し、不備があれば都度改善している。収集した安全性情報は上記手順によって評価されている。

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 4-53 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、実施に際して適宜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、集団肝炎ウイルス感染が発生した 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。

当時のミドリ十字社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、青森での集団肝炎発症が問題となった 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 4-54 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 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 <sup>99</sup>
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。 <sup>100</sup>
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。 <sup>101</sup>
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。 <sup>102</sup>
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。 <sup>103</sup>
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。 <sup>104</sup>
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。 <sup>105</sup>
1979 (S54) 年	薬事法改正

<sup>99</sup> 厚生省 50 年史 p.1067 (東京甲 A187)

<sup>100</sup> 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)

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

<sup>102</sup> 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

<sup>103</sup> サリドマイド裁判第 1 編総括 (抜粋) (東京甲 B54)

<sup>104</sup> 東京判決 判例時報 1975 号 p.91

<sup>105</sup> 薬害スモン全史第 3 巻運動編 (東京甲 B65)

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 集団肝炎発症時

集団肝炎発症時に、把握した被害実態をミドリ十字社が国(厚生省)へ正確かつ適切に報告していたかについて、その実態をまとめる。

### 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発症報告 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要。9/26」という記載がなされて<sup>106</sup>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発症報告は、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<sup>107</sup>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 日の青森の 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<sup>108</sup>。

#### 非加熱製剤による肝炎発症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-ミドリによる肝炎発症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、実際にミドリ十字社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。

<sup>106</sup> 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。

<sup>107</sup> 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

<sup>108</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

図表 4-55 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 <sup>109</sup>	実際の把握症例数 <sup>110</sup>
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<sup>111</sup>。

**加熱製剤による肝炎発症実態の調査<sup>112</sup>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、実際にミドリ十字社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 4-56 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 <sup>113</sup>	実際の把握症例数
①1987 (S62) 年 11月5日	3例	11例 <sup>114</sup> (418人リスト <sup>115</sup> によると30例)
②1988 (S63) 年 4月5日	11例	—
④1988 (S63) 年 5月6日 (最終)	34例 (846症例中)	(418人リスト <sup>116</sup> によると100例以上)

ミドリ十字社は、1987 (S62) 年11月5日に、加熱製剤による肝炎発症症例数として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

<sup>109</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4~7

<sup>110</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-6

<sup>111</sup> 1987 (S62) 年7月14日に報告した「41軒74症例」と数値が異なるのは、報告の直前に整理を行った結果、47軒ではなく41軒であったことが判明したためである。

<sup>112</sup> 治験品に関する調査も含む。

<sup>113</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8~10

<sup>114</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-7

<sup>115</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

<sup>116</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

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、ミドリ十字社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。

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。」<sup>117</sup>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社は認識しており」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力済みで、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<sup>118</sup>。

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

<sup>117</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-9

<sup>118</sup> 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、厚生省から使用后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社が認識していたことも事実であり<sup>119</sup>、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問題

フィブリノゲン-ミドリによる集団肝炎発症の情報は、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。

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えない。

#### 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問題

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<sup>120</sup>。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。

<sup>120</sup> 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」

<sup>119</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(2)-5





保存ならびに有効期間

1. 貯蔵法 10°C以下  
-40°Cまで10%の湿度に保存する。
2. 有効期間 製造の日から3年間  
経過の月から3年間
3. 溶解後速に使用しなければならない。

包 装

ファイブリンノーゲン 50Bank 14入 (品番 343)  
50ml 日馬注射用無菌水 (99%純度) 添付  
再溶解化用同液針・遠隔針・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; Powell, A.H.; Ralle, R. J.: Effect of Tissue Damage on the Plasma Fibrinogen Level, Surg. Gyn. & Obs., Dec. 1952.
7. Page, E. W.; Fulton, L. D.; Glendening, 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. Sawitzky, Arthur; Pietkls, David: From a paper presented at Am. Assn. of Blood Banks meeting, Chicago, Oct. 17-20, 1953.
12. From editorial: Acquired Afibrinogenemia in Pregnancy, I.A.M.A., Jan. 2, 1954.
13. Schneider, C.L.: Rapid Estimation of Plasma Fibrinogen Concentration and Its Use as a Guide to Therapy of Intravascular Defibrination, Am. J. of Obs. & Gyn., July 1952.

製造発売元  
株式会社 日本ブラッド・バンク  
本行 大阪市東区東船場3丁目1番地  
支店 東京・名古屋・京都・福岡・仙台  
支店 札幌・横浜・神戸・大阪・新潟  
支店 東京・小倉・金沢・新潟

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図表 4-58 にまとめる。併せて、添付文書の改訂のきっかけとなった事象についても、主だったものを表中にまとめる。

図表 4-58 旧ミドリ十字社によるフィブリノゲン製剤の添付文書の変遷<sup>121)</sup>

添付文書作成時期	添付文書の内容
1963(S38)年2月	承認時における添付文書(フィブリノゲン-BBank) 【2. フィブリノゲンBBankの使い方】 「注意: フィブリノゲン-BBankは紫外線照射を施してあるが、この方法による滅菌は必ずしも全ウイルス-万-原血漿中に同種血清肝炎ウイルスの接触汚染があったとしたらそのウイルスをも含む-の完全不活性化を信頼することができない。」
1964(S39)年6月	【関連事象】フィブリノゲン-BBank製造承認
1965(S40)年2月	添付文書改訂(フィブリノゲン-ミドリ) ・名称の変更(フィブリノゲン-BBank→フィブリノゲン-ミドリ) ・「プラスマ・フィブリノゲン値の測定法」を追記
1965(S40)年11月	添付文書改訂(フィブリノゲン-ミドリ) 【フィブリノゲン注射による血清肝炎】 「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字社は研究、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。」・(c)
1970(S45)年4月21日	【関連事象】第167号 各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省薬務局監視課長通知 副作用が少なく安全である旨の過大な強調、臨床報告例と称して承認内容以外の効能または効果を列挙すること、等を不適正な表示として例示し、添付文書の指導取締りを行うように通知。
1971(S46)年5月	添付文書改訂(フィブリノゲン-ミドリ) 【用法および用量】 1968年(昭和43年)6月まで『用法および用量』と書かれた項目において「先天的フィブリノゲン減少症および後天的無フィブリノゲン血症に」と書かれていた箇所を一部組みなおし、新たに「効能・効果」という項目を設け、その中に「低フィブリノゲン血症の治療」という1行が記載されている。なお、『用法および用量』には引き続き「先天性または後天性低フィブリノゲン症」記載。

<sup>121)</sup> 重要事項を太字で表記している。

添付文書改訂時期	添付文書改訂の内容
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な大問題に対し、ミドリ十字社は研究、努力を傾注しフィブリノゲン-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社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

添付文書作成時期	主な添付文書の改訂および関連事業の動向
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	【関連事業】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	【関連事業】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	主な添付文書の改訂および関連事業の動向
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	【関連事業】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ため、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	【関連事業】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ヨシトミ) ・合併に伴う社名変更(ミドリ十字社→吉富製薬へ)
1999(H11)年10月	添付文書改訂(フィブリノゲンHTヨシトミ) ・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-WD) ・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-WD) ・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ス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スシンの添付文書のコピーを貼付する。これを基にしつつ、以降の変遷をまとめる。

図表 4-59 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以上の濃度に溶解して投与してはならない。
3. 過量投与を行なわないこと。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Ⅲ因子が増加する。患者の第Ⅱ因子、第Ⅲ因子および第Ⅳ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ぬ。
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 4-60 販売当初のクリスマスシンの添付文書

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

## クリスマスシン® Christmassin®

血友病 B は Biggs ら (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因子の補充が第一候でありクリスマス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**

クリスマスシンは、HBs 抗原陰性 (HAI法) の新鮮プールの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Ⅲ因子 (Proconvertin) および第Ⅳ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**

クリスマスシンは、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、pH 6.4~7.4 で無色ないし淡黄色の均とんど透明な液剤となる。その 0.9% 生理食塩水に対する沈降圧比は約 1 である。

本剤は防腐剤を含有していない。

クリスマスシンの蛋白含有量は極めて少量で、新鮮血漿の 1% 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 1g 程度である。

— 1 —

本剤はトロンピンを含有せず、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、血液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 (hyper-  
volemia) 一脳浮腫、肺水腫、心臓障害などの危険が伴う。  
クリスマシンは血液にくらべ約1/6の蛋白質量となっており、このような危険はな  
く、しかも第IX因子量の上昇は注射後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確認、関節・筋肉出血では血腫、腫脹、疼痛  
の速やかな消失、軽快を確認、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て適宜増減する。

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

慢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(Parls, R. W. 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清中に血液凝固因子に対するインヒビター  
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) 本剤はチモ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、肝臓不全による血液凝固障害を併発、第  
V因子19%、第VIII因子+第X因子5.7%、第IX因子53%、第II因子48.3%、第  
VII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、外部から数分間の心臓マッサージを試みた。その結果  
E.C.G. は両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例報告に基し、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 Konynae. 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患児に対する濃縮第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患児の歯科治療例について、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 十 字**

大阪市城東区中央1-1-47

(1977年7月作成)

- 4 -

図表 4-61 旧ミドリ十字社による第Ⅸ因子製剤の添付文書の変遷

主要添付文書の変遷及び関連事項の動向	
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社が提出 ・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(東京内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、以降の変遷をまとめる。

図表 4-62 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  
ピービー エスピー  
**PPSB-ニチヤク**  
**PPSB-NICHIYAKU**

● 本製及び成分  
本剤は供血者集団においてオーストラリア特異性で且肝臓病発症として S-CPTで40単位未満、S-CPTで35単位未満、(いずれも Keilman-Frankel 法による Karman 単位)の人の血液から分離した血液を原料とし、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。  
なお、血液を凍結3カラムで処理し、その抽出液を低塩イオン交換法 (Cohn 分離法) に準じて処理し得られた画分を精製し、ヘパリンを加えた後除菌までほどこし20%塩溶液して凍結乾燥法で凍結した製剤である。なお、血漿貯蔵液等のおそれを最少限に止めるための原料血液の量を3人分に止め、例々に処理する方法をとっている。  
この製剤は血液凝固因子として第Ⅸ(PTC)因子をはじめ第Ⅷ因子及び第Ⅴ、Ⅷ因子複合体の乾燥性プロテインを含む蛋白質であり、この製剤1びんあたりの乾燥蛋白質量は280±100mgで、第Ⅸ因子の方法は每100ml(10ml)注射用保水液で溶解したとき、正常人血清1mlの200倍である。

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

● 用法及び用量  
適量の凍結液(10ml)注射用保水液10mlで溶解し、溶解後1時間以内に静脈内に注射する。  
用量は普通1回1-6ブレンを用いるが、患者の第Ⅸ因子量の減少の程度と年齢に応じて適量増量する。

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

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

● 包装  
5-10ml 10ml 1瓶  
5-10ml 10ml 1瓶  
添付品(10ml)注射用保水液10ml 1瓶

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

図表 4-63 日本製薬による第Ⅸ因子製剤の添付文書の変遷

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ヶ月後同量を筋肉に注射することがかなり効果的である。]
1977(S52) 年 10 月	添付文書改訂 (PPSB-ニチヤク) ・組成・性状、使用上の注意、取扱上の注意を改訂。
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) ・有効期間など改訂。
1983(S58) 年 10 月	添付文書改訂 (PPSB-ニチヤク) ・薬効・薬理など改訂。
1984(S59) 年 5 月	添付文書改訂 (PPSB-ニチヤク) ・組成・用法・用量など改訂。

出所) 各添付文書資料等より作成

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)

#### 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種類のパンフレットのうち、「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輸血セット及び輸液セット基準(昭和45年8月厚生省告示第301号)に適合するセット(ろ過器、点滴筒等を具備し、各種試験に適合して密封包装されており、1回のみ使用される)を用いること。
- (2) 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、心悸亢進または血管内凝固による栓塞を起こすおそれがあるのでゆっくり注入すること。
- (3) 溶解時に沈殿の認められるものを投与してはならない。また一度溶解したものは1時間以内に使用すること。  
本剤はチメロサルその他の防腐剤を含有していないので溶解後は速やかに使用し、残液を保存して再使用してはならない。
- (4) 他の製剤と混注しないこと。
- (5) 電解質補液の輸注等により脱水等の体液異常を改善した後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、同パンフレットの中には記載されていない。

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

また、同パンフレットの表紙には、以下の3項目が箇条書きで表記されている。

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

#### フィブリノゲン研究会向け小冊子

(4) -1) でも説明しているように、ミドリ十字社では、フィブリノゲンの調製法や使用方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ノゲンの調製法や使用方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)に記載されている「一般的注意」の項目は書かれていないし、また副作用については、「肝臓：ウイルス性肝炎があらわれることがある」とだけ記載されている。

#### 拡売ニュース

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

#### ウ) 医療機関に対する通常時の情報提供に関する考察

##### 添付文書内で安全性に関する情報が過度に強調されていた問題

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月以降に各パイアルの包装にアンケートハガキを同封し、自主的に投函されたものを市販後調査として集計したものである。1968 (S43) 年6月改訂版の添付文書には「各包装ごとにアンケート回収はがきを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967年10月まで22ヶ月間に30,330瓶を供給したところ、僅かに2例の黄疸(肝炎)発生の報告を受けただけであった。フィブリノゲン-ミドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発症は経験されていない。」と記されており、1972 (S47) 年1月版では「1971年末までに145,990瓶を供給しているが、僅かに2例の黄疸(肝炎)発生の告知をうけただけであった」と報告が当初の2例だけで、いかにも安全性がますます高まっているがごときの記載になっている。アンケートハガキが使用医師に必ずしも届いているはずはなく、自発報告による市販後調査の結果が肝炎発症の実態を捕捉できているとは考えにくい上、添付文書の改訂につれて、母数となる供給瓶数が増加していく点を鑑みれば、当該フィブリノゲン製剤の安全性が不当に強調されていたと言わざるを得ない。また血清肝炎の予防に関して、同年の添付文書にはグロブリン-ミドリを初回25-30mg/kg、1ヶ月後に同量再注射がほぼ完全な予防手段とみとめられていると記載されている。

また、フィブリノゲンHT-ミドリ(加熱製剤)の添付文書では、「本加熱処理によりマーカーとして用いた、各種病原ウイルスはいずれも検出限界以下になっている。」という記載がなされている。仮に、当時の加熱処理では不活化効果が低いという認識がなかったとしても、フィブリノゲン-ミドリ(非加熱製剤)によって集団肝炎発症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。

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らないで、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問題

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問題

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る。

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、医師の裁量を守られている範囲もあり、かつ、患者にとっ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(ドクターレーター)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問題

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度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、集団肝炎発生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。

フィブリン糊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。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 集団肝炎発症時

集団肝炎発症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、その実態をまとめる。

### ア) 集団肝炎発症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<sup>122</sup>。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<sup>123</sup>。なお、治験品の提供は全てミドリ十字社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<sup>124</sup>。

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<sup>125</sup>および 12 月に、ミドリ十字社の松本支店から『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、その動向をまとめる。

<sup>122</sup> 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い 1987 (S62) 年 4 月 (東京丙 B 53)

<sup>123</sup> 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い 1987 (S62) 年 4 月 (東京丙 B 52)

<sup>124</sup> 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

<sup>125</sup> 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 4-64 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子供がどうなるのか、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る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発症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 4-65 謹告で始まる文書 (1988 (S63) 年2月)

資料1-(3)-4

謹告

## 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-ミドリご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 三ドリ十字

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<sup>126</sup>。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・伝達を実施されている。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っている。

図表 4-66 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 時下は々々情勢のこととお慶び申し上げます。  
弊社製品につきましては、早業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、今更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たく重ねてお願い申し上げます。

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おります。その結果、246症例(407発症)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、十分に留意下さいませ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. 適応対象の制限について  
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。

緊急安全性情報

本剤の承認された用途・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のみその矯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、やむを得ない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、肝機能等に異常が興われた場合は、すみやかに適当な処置を取るようにお願いいたします。

フィブリノゲンHT-ミドリの用途・効果

低フィブリノゲン血症の治療

なお今後は非A非B型肝炎の発症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、貴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、肝機能異常等が興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) 227-4835

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(3)-5

<sup>126</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

#### 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。

ミドリ十字社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まとめる。

図表 4-67 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のお願ひ」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ひ」を持参して説明し、ミドリ十字社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、人道上的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熱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 4-68 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社は、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ひ」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ひ」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問題

(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は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ウイルス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発症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いうことができる。

##### 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問題

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、問題であった。

##### 他機関での発症例に関する情報伝達できていない問題

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。特に F 医院での投与は 1987 (S62) 年 10 月下旬のことであり、ミドリ十字社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、医療機関間での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問題

加熱製剤に関する肝炎調査の結果、1987 (S62) 年 11 月 5 日にはミドリ十字社が 11 例の肝炎発症例を把握していたことは事実である。しかし、その後も肝炎発症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、その事実をまとめる。

##### 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 集団肝炎発症時

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<sup>127)</sup>。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 4-69 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

先生
私は治療上フィブリノゲン HT-ミドリの使用が必要であること 及びその使用により肝炎発症の可能性があることの説明 を受け了承しました。
年 月 日
目 録 : _____ ①
代 理 者 : _____ ②

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)』

<sup>127)</sup> H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12

## (5) 検証4のまとめ

### 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

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) 年の承認申請書によると売血の「健康人の血漿を 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と記載されている。当時は一回につき 200mL を採血していたことと、血漿は全血の 53% 程度であることを考慮すると、1 ロットは 4,500 人～9,000 人分程度をプールして分画していたことになり、貧民街における売血が日常的に行われていたことを考えると、このロットの大きさは原料プールが感染していることを前提にしなければならない。このことは当時のミドリ十字社の内藤良一会長も認めている。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、「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）」と回答しており、プールサイズの大きさが肝炎発症の危険性を極めて高いものにしたと推察される。

また、原料の血漿として、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、それ以前は主として米国から輸入した売血と一部国内売血を用いていたことが製薬企業からの回答でも明らかになっている。輸入血は、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や、貧民街で他の採血業者が採血したものを購入したものが混合されていると結論できる。当時、売血を行う人たちの感染の状況を鑑みると、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、フィブリノゲン製剤と同じ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漿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、後にミドリ十字社の会長になった内藤良一は、血漿分画法を第二次世界大戦直前に米国で学んでいるが、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ことを述べている。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育で、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もあります。」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、ミドリ十字社の前身である日本ブラッドバンク社は 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。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発症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。

感染の可能性を取り除く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、企業が独自に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 月に厚生労働大臣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 回の報告を遅延したあと 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不活化手法の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 と構造が近く HCV のモデルウイルスである 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。UV 照射と界面活性剤である  $\beta$  プロピオラクトン (BPL) 処理を加えると、SIN ウイルスに対しては感染率を 100 万分の 1 にまで減少するものの、BVD ウイルスに対しては 1/160 に減少させるにとどまるデータを示している。このことは、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、不活化効果は異なっていることを意味している。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 以下には低下しているが、これでもまだ完全な不活化ができていないとは言えない。HCV に対する完全な不活化方法については現在も確立していない。原料を献血由来の血漿にすることと相まって感染の確率を低く抑えているのが現実である。

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、僅かに医療機関に保存されていた非加熱製剤と加熱製剤の各 2 ロットから HCV RNA を抽出し、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、地域によってウイルスの RNA 配列に違いがあることを根拠に、人種差の観点から含まれるウイルスの由来を考察している。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、十分に感染が可能な HCV の存在が確認され、加熱製剤 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ており、同一ロットに複数のヒト由来の HCV が混入していたことを示している。

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 月に米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の製造承認が取り消されたことが記述されている 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把握できる。ミドリ十字社は JAMA の論文は無視し、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に報告し、関係者で回覧したが、会社は全く対応をとらなかった。ウイルス感染の危険性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かったと言わざるを得ない。

## 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

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である。

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発症の危険性の高さも等しくあったと言える。PPSB・ニチャクについ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人分以上の血漿を原料血漿としていた。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人分以上とすることを願う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、肝炎発症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極めて重要である。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ウイルスに対する感染防止に対応したものであり、肝炎ウイルス感染の危険性は依然として高かったと考えられる。

## 3) 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、「医療機関への販売方法に関する問題点」「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問題点としては、第一に、一部の医薬情報担当者(プロパー)が承認外

事項であったフィブリノゲンの使用法が記載された小冊子を活用して医療機関へ営業活動を行っていた点を挙げることができる。意思から求められた為としているが、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責められるべきであろう。

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<sup>128</sup>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ことも問題である。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、前述のように会社も認識している虚偽であり、当該製剤の安全性を過度に強調するために利用されている。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かどうかは検証できないが、医療機関への危険性情報の適切な提供がされていなかった当時の販売姿勢の責任は問われなければならない。

市販後の危険性情報等の収集は、医薬品の安全性確保の為に極めて重要である。ミドリ十字社の特に国内における感染情報の収集については、重大な問題があったと判断した。副作用得情報等の収集はフィブリノゲン製剤のパッケージに同封されたアンケート調査用紙を自発的に意思が投函してくれることに大きく依存していた。当初に2症例戻ってきただけで、使用患者数当りの肝炎発症率は使う患者が増えるとともに低下していくことになり、いかにも安全性が極めて高いという不正確な情報を添付文書に記載している。また、医薬情報担当者から集められた症例報告もメモ的なものから記載は様々であり、患者状況を把握するには不十分であった。自発報告からは当然正確な情報の収集は難しく、肝炎発症被害の実態を完全に把握できたとは言えず、厚労省への報告の遅れ、医療機関へのフィードバックの遅れにつながり、企業の情報収集手段として極めて不適切であった。

加えて、1988 (S63) 年の3月まで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、企業としての対応を遅くした要因である。当時は営業・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・管理しており、副作用情報や国内外の最新知見が一元的に収集・管理されず、十分な安全管理の対策がとれなかったと考えられる。たとえばFDAでフィブリノゲン製剤の承認が取り消された1977 (S52) 年頃には、ミドリ十字社にフィブリノゲン製剤による肝炎発症の報告が入っていたにもかかわらず、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) 年頃の集団肝炎発症については、1986 (S61) 年9月に静岡支店から報告された感染情報が、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おり、薬害被害の発生・拡大に影響を与えた。

また、取得した危険性情報等の提供においても、企業の対応における幾つかの問題点が指摘される。特に添付文書における情報提供では、長い間いかにも肝炎の発症が少ないように過度に強調されていた。フィブリノゲン製剤の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、自社のフィブリノゲン製剤の安全性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。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唯一公的な文書である。今回の教訓を踏まえて添付文書の在り方についても再検討すべきである。

<sup>128</sup>医薬発第939号 2001 (H13) 年8月28日 (東京甲B108)

## (6) 提言

本検証から明らかにされた薬害肝炎発生における血液製剤製造会社の責任を鑑みると、まず企業の姿勢が問われなければならない。肝炎ウイルスに感染する危険性を承知しながら、売血を使い続け、あまつさえ血漿プールサイズを拡大して危険性を増大させた。さらにこのような危険性を十分に承知しながら、ウイルス不活化の検討を必死に行おうとせず、危険性の情報を医療側に適切に伝達せずに、使用の責任を医療側に委ねている。肝炎ウイルスの専門家ではない産科医に対する情報提供をみるだけでも明らかであり、薬害被害の拡大に多大なる影響を与えている。

薬害肝炎事件における企業の姿勢を改めて問うことは、薬害再発防止という観点から極めて重要であると考え、製薬企業としてあるべき姿を追求していかなければならない。

このように、企業の意識の向上を問う一方で、製薬企業との関連において薬害再発防止のための医薬品行政の見直しに以下のように提言する。

### 提言 1：添付文書をより公的な文書に位置づける

現在の添付文書は、承認申請した企業で原案をつくり、新薬の承認審査の段階で医薬品・医療機器総合機構ならびに厚労省審査管理課で内容をチェックし、さらに、薬事食品審議会医薬品分科会の新薬を審査する部会で審議をおこなっており、これまでも準公文書扱いである。しかしながら、市販後は厚労省の主管部署は安全対策課に移行する。市販後に起こる副作用や感染などへの対処は安全対策課の主管事項になり、添付文書の変更及び表現などの指導監督は安全対策課が行うが、責任の所在はあくまで企業にある。一方、米国では添付文書は公文書であり、FDA が一字一句まで手をいれており、監督官庁である FDA が文書全体に責任を負っている。

フィブリノゲンによる薬害肝炎の発症を医療機関が早期に防止し得なかつた要因の一つは、添付文書の記載内容とそれに伴う情報伝達であった。企業は自分に都合の良い表現にし、厚労省は人員不足と相まって、内容の精査を行って変更を求めなかつたと言わざるを得ない。今後、分子標的薬や生物学的製剤が多数承認されることが予想され、それらの特性から感染や発がん、あるいは重篤な副作用が発生する危険は増加すると予想せざるをえず、それらによる薬害の防止は緊急の課題であり、添付文書による対策が必要であると考えられる。

そこで、添付文書を今以上に公的な文書として位置づけて、厚労省が企業とともに責任を持つことを明確にすることが必要であると判断した。添付文書は、当該医薬品の基本情報をはじめ最新の知見を医療現場に情報伝達する重要なものであり、医薬品の適正使用の基本となる文章である。定期的(例えば年1回)な見直し原案を企業が作成し、最新の客観的知見を反映するよう義務づけ、その内容及び表現については厚生労働省(または総合機構)が監査を行うなど、厚労省も責任を共有し、添付文書は国の承認事項として公文書扱いとする。

ただし、承認されている医薬品数は12,000品目を超え、医薬品数でも1500種を超える。特に、承認審査から市販後まで一貫した添付文書の取り扱いが必要であり、添付文書を公文書として作成して迅速に最新の情報(特に危険英情報)を加えていくためには、製薬企業との協議も含めて多くの人員が必要である。そのため、公文書として位置づけると同時に、それを実現する体制として十分な人員を確保することを求める。

### 提言 2：医薬品安全管理者の積極的活用による医薬品の適正使用の推進

本薬害肝炎事件では、当該医薬品の危険性情報について最小限の情報提供しかなかったために、医療現場で感染リスクを十分に認識することができなかつた。特に肝臓を専門とする診療科と産婦人科のような使用量の多い診療科における感染に対する情報量に隔たりがあった。

すべての病院に医薬品安全管理責任者をおくことが義務づけられているが、研修会が開催されるなどしているものの、まだ院内における位置づけと医薬品安全管理者に対する医療従事者の意識が定着していない。そこで、医薬品安全管理責任者に権限を付与することにより、医療機関における医薬品安全の責任者として明確に位置づけ、医薬品の安全性確保を推進する。

資料 1-5

2009年3月24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発症の危険性及び

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

中間報告書(案)

- 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.....	5
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.....	5
i) 昭和39年以前(～1964)の知見.....	5
ii) 昭和40年代(1965～1974)の知見.....	9
iii) 昭和50年代(1975～1984)の知見.....	12
iv) 昭和60年以降(1985～)の知見.....	17
v) 内科学の教科書における記載.....	21
2) 血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見.....	23
i) 血液製剤の原料のおよび製造法の危険性について.....	23
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.....	29
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.....	36
(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理.....	43
1) 行政の認識および対応について.....	43
i) 厚生労働科学研究費による研究について.....	43
ii) 当該血液製剤による肝炎感染情報の把握と対応.....	46
2) 企業の認識および対応について.....	51
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.....	51
ii) 1985(S60)年までの市販後の副作用情報の収集と対応.....	58
iii) 1986(S61)年以降の市販後の副作用情報の収集と対応.....	60
3) 医療現場・学会の認識および対応について.....	68
i) 『今日の治療指針』および産科学系教科書の記載.....	68
ii) 医療現場の認識および対応.....	88
iii) 学会の認識および対応.....	89
iv) 医療現場の責任.....	93
(4) 各主体の対応の問題点の整理.....	94
1) 行政の対応の問題点.....	94
2) 企業の対応の問題点.....	94
3) 医療現場の対応の問題点.....	94
(5) まとめ.....	96
(6) 提言.....	98

## (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当該血液製剤の危険性に関する認識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、問題意識を以下に列挙する。

### ■ 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。
- ・ 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。

### ■ 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。
- ・ 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。

### ■ 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。
- ・ 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。

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。

なお本検証に引用した資料、文献の主な収集方法を以下に示す。

### ①web 検索

医中誌 web および PubMed による和雑誌および洋雑誌の検索を行った。

和雑誌は下記の文献を検索対象とした。

- 肝胆臓
- 肝臓
- 犬山シンポジウム proceedings
- 肝臓学会抄録
- 日本消化器学会雑誌
- 日本産婦人科学会雑誌
- 日本輸血学会（現日本輸血細胞治療学会）雑誌
- 血栓止血学会雑誌

上記検索対象雑誌に対して、以下の検索語にて抽出を行った。

- ・ 血清肝炎
- ・ 非A非B型肝炎
- ・ C型肝炎
- ・ 第9因子

### ・ フィブリノゲン

洋雑誌は主に下記の文献を検索対象とした。

- Journal of the American Medical Association
- Lancet
- New England Journal of Medicine
- British Medical Journal
- Annals of Internal Medicine
- Gastroenterology
- Hepatology
- Obstetrics and Gynecology
- Transfusion
- Thrombosis and Hemostasis

上記検索対象雑誌に対して、以下の検索語にて抽出を行った。

- ・ serum hepatitis
- ・ Non-A Non-B hepatitis
- ・ hepatitis C
- ・ fibrinogen

### ②その他

厚生省、厚生労働省の班会議、専門者会議等の報告書および薬害肝炎訴訟に用いられた資料

### ③上記方法で収集された資料の引用資料

①および②の方法で収集された資料に引用されている資料の中から重要と考えられる資料

### ④『今日の治療指針』および当時から出版されている国内外の内科、産婦人科分野の教科書

(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)	隣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	オーストラリア抗原 (後にHBs抗原と判明) の発見	
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：隣日本ブラッドバンクの『フィブリノゲン-BBank』製造承認取得		

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 5-2-7) 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 5-2-6)、1962(S37)年の上野らの報告 (文献 5-2-10) 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 5-2-14) 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』を開議決定した。」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33%であったことなどを記載。	他	原	●
5-2-2	1953 (S28)	今永一 (名古屋大学), 田中義守 「輸血後の黄疸について」 治療 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症処置により急速に消褪し、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)	World Health Organization. Expert committee on hepatitis first report. World Health Organization technical report series No.62	感染性肝炎および血清肝炎は前黄疸ステージと黄疸ステージの2つのステージに分けられ、多くの症例では無黄疸型肝炎が発症すること、典型的な症状として、食欲不振、吐気、嘔吐、腹痛、肝肥大、黄疸等があり、それらの症状が1-10週間続くこと、肝炎の症状が数年間持続するものはごく一部であること等を記載。	他	他	○
5-2-4	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	●
5-2-5	1954 (S29)	桶井賢造 (和歌山医科大学内科) 「血清肝炎について」 日本臨牀 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して死亡した例があり、その死亡率はProPort: 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	●
5-2-6	1959 (S34)	小坂淳夫 (岡山大学医学部第1内科) 「流行性肝炎、血清肝炎の臨床」 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, 1959.p.69-70	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、慢性肝炎と鑑別したものは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	●

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
5-2-7	1960 (S35)	市田文弘(京大ウイルス研究所予防治療部), 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」医学のあゆみ 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を記載。	他	レ	●
5-2-8	1962 (S37)	北村治(東京大学伝染病研究所内科学研究部)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-」肝臓 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	△
5-2-9	1962 (S37)	Allen JG, Carif PA, Sayman WA. Serum hepatitis from transfusions of blood. JAMA 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	△
5-2-10	1963 (S38)	上野幸久(自衛隊中央病院内科)ほか「血清肝炎-とくに発生率、転帰と予防対策について-」肝臓 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	●
5-2-11	1963 (S38)	上野幸久(自衛隊中央病院内科, 東京大学医学部)ほか「血清肝炎の脅威とその対策」日本医事新報社『日本医事新報』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	●
5-2-12	1963 (S38)	北本治(東京大学伝染病研究所付属病院内科), 高山久郎「輸血後肝炎の臨床」内科 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	●
5-2-13	1964 (S39)	上野幸久(東京大学)ほか「無黄疸性肝炎」内科 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	●

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
5-2-14	1964 (S39)	織田敏次(東京大学吉内科), 鈴木宏「血清肝炎の予後」内科 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、発病例で18例中6例(33%)、無黄疸例で38例中11例(29%)が慢性化し、吉内内科教室では、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	△
5-2-15	1964 (S39)	厚生省薬務局 監修「愛の血液助け合い運動」薬務広報 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	●
5-2-16	1964 (S39)	World Health Organization Expert committee on hepatitis second report. World Health Organization technical report series No.285	肝炎から肝硬変への進展に関しては、ウイルス性肝炎と肝硬変は関係ないとする観察者がいる一方、慢性活動性肝炎および肝硬変は、臨床ウイルス性肝炎と区別できない疾病から進展するとする観察者もあり、意見の一致は見られていないことを記載。	他	他	△

注) 文献の種類: 学=学会誌、厚=厚生科学研究、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	肝炎の予後の進展
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。
1968 (S43)		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』製造承認および綱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		
1973 (S48)		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を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 hepatitis. <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(九州大学医学部第3内科)「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(自衛隊中央病院内科)・芳賀稔「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、一方的に進んで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(自衛隊中央病院三宿病院内科)・芳賀稔「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遷延化し、慢性化し、さらには肝硬変へと進むものが増える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、致死率は流行性肝炎が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、大多数は多少の弛緩性を示しつつ、漸次病状が好転し門脈域の線維化という軽い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(東京大学医学部)「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	大塚の関与	予後の記載
5-1-6	1972 (S47)	奥村英正 (日本医科大学第1内科) 「慢性肝炎」内科 1972;29(G): 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	△
5-1-7	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血管手術を行った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 (三病病院)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り、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、難治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』(米国献血使用)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(USA) 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(長崎大学医学部第1内科)「肝炎と肝硬変」臨床と研究 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、治癒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(東京大学医学部第1内科)、三田村圭二「急性ウイルス肝炎」臨床科学 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も予想されること記載。	他	レ	●
5-6-4	1977 (S52)	Robert G. Knodell(USA) 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 型肝炎が慢性肝疾患及び肝硬変症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(新潟大学内科)「慢性肝炎の予後」からだの科学 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、特に活動性のは、前硬変であるとはいえず、慢性肝炎の概念のもと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いから認められ、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(東京大学第1内科)、三田村圭二、平沢巻「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班 昭和 51 年度研究報告』1977. p.68-70	輸血後肝炎が発生するという事は、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(東京都立駒込病院感染症科)、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)	長山正二郎(新潟大学医学部内科)「非 B 型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(6):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(東京女子医科大学消化器病センター内科)、林直諒、本池洋二「肝硬変・肝がんウイルス肝炎」総合臨床 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(東京大学)「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(国立長崎中央病院消化器科)「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. <i>Gastroenterology</i> 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	大塚の記載	大塚の記載	大塚の記載
5-6-14	1979 (S54)	矢野右人(国立長崎中央病院消化器科), 古賀満明, 古河隆二「輸血後肝炎」臨床と研究 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か月以上におわ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(東京都立駒込病院感染症科), 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(東京大学第1内科)「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(国立長崎中央病院消化器科), 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. <i>Gut</i> 1982; 23(4): 270-275	開胸手術後に非A非B型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(東京大学医学部第1内科)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	大塚の記載	大塚の記載	大塚の記載
5-6-20	1982 (S57)	清沢研道(信州大学第2内科)ほか「非A非B型慢性肝炎患者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、輸血時から肝疾患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(信州大学第2内科), 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年度研究報告集』1982, 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、また長期にわたる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(信州大学第2内科), 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(広島大学付属病院輸血部)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性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型肝炎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 5-8 昭和 60 年以降 (1985~) の肝炎の予後に関する主な報告

図表 5-7 昭和 60 年代以降 (1985~) の肝炎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)	ミドリ十字、抗 HCV 抗体ドナースクリーニングの予備検査を実施		

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
5-8-1	1986 (S61)	吉野泉 (国鉄中央保健管理所) ほか「輸血後肝障害の長期追跡調査研究」肝臓 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 (国立療養所東京病院内科)「輸血後肝炎」Progress in Medicine 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)	古田精市 (信州大学第 2 内科) ほか「非 A 非 B 型肝炎の長期予後」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	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 (新潟大学医学部第 3 内科), 渡辺俊明, 樋口庄市「非 B 型輸血後肝炎の長期予後」肝臓 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 (新潟大学第 3 内科) ほか「非 A 非 B 型肝炎の転帰に関する検討」厚生省特定疾患難治性肝炎調査研究班『昭和 62 年度研究報告』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、改善する例が少ないことが特徴であると記載。	厚	原	○
5-8-6	1990 (H2)	西岡久壽彌 (日本赤十字社中央血液センター)「輸血後肝炎・肝臓予防のアプローチ: 診断と治療」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% とすると、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	●

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 5-8-8) 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、最終的に肝疾患で死亡するのは 20%前後と推定される、としている。

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
5-8-7	1990 (H2)	西岡久壽彌(日本赤十字社中央血液センター) 「輸血後肝炎の予防」 最新医学 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、HFs 抗原陰性の慢性肝炎 262 例、肝硬変 159 例、原発性肝癌 105 例中それぞれ 76%、67%、76%が HCVAb 陽性 <sup>1</sup> 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、原発性肝癌と進展した 21 症例を提示し、HCV 感染と肝癌の病的因果関係を立証したと記載。	他	レ	●
5-8-8	1990 (H2)	Kiyosawa K (信州大学医学部内科) et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis c virus. <i>Hepatology</i> 1990; 12(4Pt1): 671-675	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、肝がんと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 Kenny-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%に見られたことを記載し、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	予後の重要性
5-8-11	2002 (H14)	World Health Organization. Hepatitis C. ( <a href="http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hcpc.pdf">http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hcpc.pdf</a> , 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%が肝がんに進展すること、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)	DB, Strader et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. <i>Hepatology</i> 2004; 39(4): 1147-1171	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)	CL Liu et al. Stability of hepatitis C virus RNA in various processing and storage conditions. <i>Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi</i> 2006; 14(6): 1238-1243	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 8 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 et al. Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2007; 28(5): 519-524	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	2007 (H19)	日本肝臓学会 『慢性肝炎の治療ガイド (2008)』 文光堂; 2007.	C 型肝炎の遷延、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、肝癌に進展した。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	●

<sup>1</sup> Ab は抗体のことであり、HCVHb は C 型肝炎ウイルス抗体のことである。HCVAb 陽性とは、体内に HCVAb が存在しているということであり、HCV が体内に存在している、もしくはかつて存在していたことを意味する。

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ということは昭和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、治療ににくい疾患である。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、治療ににくい疾患である。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型輸血後肝炎で約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いまだである。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ア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(日赤中央病院血液銀行)「血清肝炎の輸血対策」肝臓 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なども四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級から得られており、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(東京大学本学外科,東京大学輸血部)「輸血による血清肝炎の発生とその対策」肝臓 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(東京大学)ほか「ヒールズ性肝炎と輸血」内科 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、文献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もかなりあり、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ことがあり得るのではないかと指摘されていると記載。

文献番号	年	出所	内容
5-10-4	1964 (S39)	村上省三(日赤輸血研究所)「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(東京大学中尾内科)「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和複雑な社会性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)	吉利和「血清肝炎の予防に関する研究 総括」『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; p.1	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. the Journal of American Medical Association 1979;241(16):1690-1691	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(肝炎ウイルスの不活性化のために必要な)60度の加熱に耐え得ないことにより生じたことと記載。
5-10-8	1983 (S58)	吉原なみ子(国立予防衛生研究所血液製剤部)「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)	厚生省業務局生物製剤課「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行けることから、自己の健康をも顧みず売血を営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(献血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、個人経営あるいはメーカーでない会社のもので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むことが望ましい」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(文献5-12-1, 5-12-2)。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(文献5-12-4, 5-12-6等)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 S.(USA), et 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(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)各プールの、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(和歌山医科大学内科)「血清肝炎について」日本臨床 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 (S33)	1958	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 (S36)	1961	島居有人(国立東京第一病院外科)「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 (S38)	1963	内藤良一(日本ブラッド・バンク)「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 (S39)	1964	岩田和夫(東京大学細菌学)「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 Lehane、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り、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 (S43)	1968	U.F.Gruber(Switzerland)著・内藤良一訳『失血とそのおぎない』医学書院: 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 (S53)	1978	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はないこと、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 (S54)	1979	P.M.Ness, H.A.Perkins. Cryoprecipitate as a reliable source of fibrinogen replacement. <i>the Journal of American Medical Association</i> 1979; 241(16): 1690-1691	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 度の加熱に耐えられないことにより生じたことと記載。

文献番号	年	出所	内容
5-12-10 (S55)	1980	Arie J. Zuckerman 著・三代俊治、赤羽賢浩 訳『ウイルス肝炎』文光堂: 1980.	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『肝炎とウイルス』講談社: 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。

<sup>2</sup> Ag とは抗原のことであり HBsAg は HBs 抗原のことである。HBsAg 陰性とは体内に HBsAg が存在していないということであり、通常は B 型肝炎ウイルスに感染していないことを意味する。

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)	楠井賢造(和歌山医科大学内科)「血清肝炎について」日本臨床 1954; 12(10): 44-50	紫外線照射がウイルスを不活性化すること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. American Journal of Clinical Pathology 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	
	5-14-3	1960 (S35)	市田文弘(京大ウイルス研究所予防治療部)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」医学のあゆみ 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(自衛隊中央病院内科)ほか「血清肝炎-特に発生率、転帰と予防対策について」肝臓 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(楠日本ブラッド・バンク)「乾燥人血漿について私のお詫び」日本産科婦人科学会雑誌 1963; 15(11): 1-4	米国では昭和24年ご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、米国陸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(岡山大学医学部第1内科)山本繁「血清肝炎」肝臓 1960; 2(1): 26-37	Oliphant, Blanchardらは、2637人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」血清肝炎」診断と治療社 1965	現在(1965年)のどこも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	
	BPL処理および紫外線照射処理	5-14-8	1960 (S35)	小坂淳夫(岡山大学医学部第1内科)山本繁「血清肝炎」肝臓 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面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(京大ウイルス研究所予防治療部)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」医学のあゆみ 1960; 34(5): 245-250	LoGrippeらが臨床的に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(自衛隊中央病院内科)ほか「血清肝炎-特に発生率、転帰と予防対策について」肝臓 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を混ざるとは無効であるとされていると述べる		
5-14-11	1964 (S39)	岩田和夫(東京大学細菌学)「肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点」内科 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、わが国でも市田らが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)	LoGrippe GA, Wolfram BR, Rupe GE. Human plasma treated with ultraviolet and propiolactone. Six-year clinical evaluation. JAMA 1964; 187: 722-726	BPLと紫外線照射を組み合わせること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(東京大学医学部) 「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.(USA). 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 (bp/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型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> 1982; 23(4): 463	感染価を10 <sup>4</sup> /ml以上10 <sup>6</sup> /ml以下を規定した非A非B型肝炎の感染材料に対し、紫外線照射(480nm/cm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 (S55)	Prince AM(USA), Stephan W, Brotman 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	1986 (S60)	Prince AM(USA) 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生しなかったと記載。
	5-14-20	1988 (S63)	Stephan W.(Germany), 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』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	5-14-22	1983 (S58)	Brummelhuis HG(Netherlands), 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Ⅳ因子製剤、プロトロンビン複合体、濃縮CIエステラーゼ阻害剤、プラスミノゲン、アンチロロンビン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ウされたがB型肝炎感染の証拠は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(Russia), 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、イヌ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Ⅳ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(化学及血清療法研究所)ほか「濃縮第Ⅲ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Ⅲ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成さ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(宮崎医科大学第2内科)ほか「加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月の加熱処理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、加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(長野県厚生連富士見高原病院)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6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6名(全例うち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行っていた、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(文献 5-14-1~7)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)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(文献 5-14-25, 5-14-26 等)。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。

③ 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存在していた(文献5-16-1~6)。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(文献5-16-10~17等)、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(文献5-16-5,5-16-6等)。

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	国名	内容
5-16-1	1967 (S32)	Graham JH(USA), Emerson CP, Anglem TJ. Postoperative hypofibrinogenemia: diffuse intravascular thrombosis after fibrinogen administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1967; 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)ほか「正常位胎盤早期剥離に伴う低纖維素原血症」産婦人科治療 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。Rettaw(1967)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(1968)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(Sweden), 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. Medical Economics inc: 1963.	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)	橋田保(順天堂大学)ほか「国際輸血学会議から」日本医事新報 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つたことを記載。
5-16-6	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 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(東京大学医学部)「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つたことを報告

文献報告	年	出所	内容
5-16-8	1967 (S42)	二之宮景光 (東京大学輸血部) 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。
5-16-9	1968 (S43)	二之宮景光 (東京大学胸部外科) ほか「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 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.(USA). 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.(USA) et al. Intravascular coagulation in abruptio placentae. <i>Am. J. Obst. 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。
5-16-12	1971 (S46)	B. F. Boklan(USA). 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(USA), 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充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(USA), 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.(USA). 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慮の上、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 (S48)	AMA department of drugs. AMA drug evaluations 2nd ed. Publishing Sciences Group, inc: 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%とされていること、クリオプレシテートが有効なフィブリノゲン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 (S49)	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)	J. Craske et al. An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate. <i>The 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。
5-16-19	1976 (S51)	Hoofnagle JH.(USA) 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、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て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なっていることなどを記載。
5-16-20	1978 (S53)	吉利和訳『ハリソン内科書第8版』廣川書店: 1978.	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。

文献報告	年	出所	内容
5-16-21	1979 (S54)	安田純一(国立予防衛生研究所)『血液製剤』近代出版:1979.	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性が特に大きく、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性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汎用ではなく、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促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。
5-16-22	1980 (S55)	赤羽賢浩(東京都臨床医学総合研究所肝炎部門研究部)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」肝臓 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。
5-16-23	1980 (S55)	友島秀雄(静岡県立こども病院血液腫瘍科)、上瀬英彦、三間屋純一「血友病患児におけるB型肝炎について-自験例を中心に」小児科 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。
5-16-24	1980 (S55)	Arie J. Zuckerman 著・三代俊治、赤羽賢浩 訳『ウイルス肝炎』文光堂:1980	1965(S40)年に Musley 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。
5-16-25	1981 (S56)	友島秀雄(日本大学板橋病院小児科)、上瀬英彦、三間屋純一「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 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。

文献報告	年	出所	内容
5-16-26	1981 (S56)	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽弥 訳『肝炎とウイルス』講談社: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	1982 (S57)	出口克己(三重大学第2内科)ほか「血友病における補充療法の副作用」日本血液学会雑誌 1982; 45(5): 80-91	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に比べると、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	1982 (S57)	Gerety RJ(USA), 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	1983 (S58)	池ノ上克(鹿児島市立病院周産期医療センター) 鮫島浩「母体の出血傾向出現例に対する治療」周産期医学 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	1983 (S58)	吉原なみ子(国立予防衛生研究所血液製剤部)「供血者の選択に必要な検査」Medical Technology 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	1983 (S58)	清水勝(東京都立駒込病院輸血科)「血液凝固異常と輸血」医学と薬学 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。
5-16-32	1984 (S59)	横井泰(東京大学胸部外科)ほか「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 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%となったことが2割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生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。



文献報告	年	出所	内容
5-16-33	1985 (S60)	C.M.Mannucci et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. <i>The 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	1988 (S63)	堀之内寿人 (宮崎医科大学第2内科) ほか「加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」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ー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。
5-16-35	1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky. Coagulation defects in pregnancy. In: SA Turnbull, G Chamberlain, editors. <i>Obstetrics</i> : Churchill Livingstone; 1989.	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。
5-16-36	1989 (H1)	井上憲昭 (長野県厚生連富士見高原病院) 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」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。
5-16-37	1989 (H1)	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	1990 (H2)	大久保進 (関西医科大学付属病院輸血部) ほか「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 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
5-16-39	1993 (H5)	泉信一 (旭川医科大学第3内科) 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」日本消化器病学会雑誌 1993; 90(臨時増刊): 336	フィブリノー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。
5-16-40	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」肝臓 2003; 44(2): 169, A430	1986-1987年に製造されたフィブリノーゲン製剤中に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ーゲン製剤中にHCV 1a, 1b, 2bのそれぞれ複数のcloneが確認されたこと、特定のフィブリノー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人がフィブリノーゲン製剤中のHCV cloneの遺伝子配列(1a)と高い相同性が認められ、フィブリノーゲン製剤によるHCV感染が強く示唆されたことおよび体内で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。

文献報告	年	出所	内容
5-16-41	2007 (H19)	H.Yasunaga. Risk of authoritarianism: fibrinogen-transmitted hepatitis C in Japan. <i>The 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。

##### 1) 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・高度化などに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進めら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ヵ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年度から記載されている。）

##### 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）年には非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の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進められており、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、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<sup>3</sup>によれば、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。

#### 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すとともに、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た。

<sup>3</sup> 濱野強、河野聡明、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

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マスコミの動きに十分注意する
	4月15日	青森県三次市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」とは言い難く、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 <sup>4</sup>
	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 <sup>5</sup>
	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) <sup>6</sup> ※調査対象は昭61年7月～昭62年4月投与例
	5月19日	同上第2回報告(累計65例) <sup>7</sup>

4 フィブリノゲンミドリの自主的回収およびフィブリノゲンHT-ミドリ治験用サンプルの提供について 株式会社ミドリ十字取締役社長 1987(S62)年4月17日(東京乙B13)

5 フィブリノゲンミドリの回収について 株式会社ミドリ十字営業本部長 1987(S62)年4月18日(東京乙B14)

6 フィブリノゲンミドリの事後報告について(第1回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年5月8日(東京乙B24)

7 フィブリノゲンミドリの事後報告について(第2回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年5月19日(東京乙B25)

年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月26日	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 <sup>8</sup>  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って使用するべきである。 (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る。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。  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。
	5月27日	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
	6月11日	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 <sup>9</sup>
	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) <sup>10</sup>
	6月25日	第50回血液用剤再評価調査会 乾燥人フィブリノゲンに関する調査報告書を了承 <sup>11</sup>
	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) <sup>12</sup> ※社内報告は112例であった <sup>13</sup>
	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 <sup>14</sup>
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 <sup>15</sup>
	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(673例中17例) <sup>16</sup>

8 評価委員会検討結果 厚生省 1987(S62)年5月26日(東京乙B28)

9 フィブリノゲンHT-ミドリ使用症例の継続フォロー調査について 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年6月1日(東京乙B31)

10 フィブリノゲンミドリの事後報告について(第3回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年6月12日(東京乙B26)

11 (東京甲B40、乙B52)

12 フィブリノゲンミドリの事後報告について(第4回中間報告) 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年7月14日(東京乙B27)

13 (東京甲B17)

14 フィブリノゲンHT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1987(S62)年11月5日(東京乙B32)

15 フィブリノゲンHT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1988(S63)年4月5日(東京乙B33)

16 フィブリノゲンHT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1988(S63)年5月6日(東京乙B34)

年	月日	当該医薬品の製造履歴
	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
	5月20日	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 <sup>17</sup> 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。(1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。  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。
	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	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 <sup>18</sup> 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。
	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

1987(S62)年の青森集団感染事件の発生時点において、厚生大臣は、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、製造承認内容の変更、販売の一時停止、回収等の命令を行うことが薬事法上認められていた。また、当該権限に関し、ドクターレーターの配布や広報機関を利用したPRの指示といった具体内容も厚生省薬務局通知にて示されていた。

しかし、厚生省は非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎集団感染発生の事実を認識した後、ミドリ十字に対しそれらの規制権限を行使することではなく、自主回収および加熱製剤への切替を指示したのみであった。

この点については、①承認取消しや緊急命令・回収命令等が企業に与える影響度を考慮し、それらの権限行使は、血液製剤評価委員会により肝炎発生と非加熱製剤の因果関係が明らかにされるまで待つ、②しかしその間の被害拡大を抑えるために自主回収を進めておく、という考え方にに基づき採られたものと解釈することもできるが、既存資料からでは当時の意図まで把握することはできない。

ただし、薬務行政としては、国民の健康、そして自らの規制権限の影響度を考慮したうえで、このように薬害が懸念される事態が発生した際に、規制権限の展開ステップおよび発動条件を予め定めおくことは、迅速な対応、および国民・企業への透明性を確保するうえでも有用と考えられる。

<sup>17</sup> フィブリノゲン-HTに起因するNANB肝炎の事故報告に関する審議結果 株式会社ミドリ十字 1988(S63)年5月20日(東京乙B35)

<sup>18</sup> フィブリノゲンHTミドリの肝炎調査報告添付文書の変更及び緊急安全性情報の配布について 厚生省薬務局安全課長 1988(S63)年6月2日(東京乙B36)

なお、今回の検証の過程において、厚生省が、青森集団感染事件が報道される前に、ミドリ十字に対しマスコミの動きに注意するよう指示をしていたこと、また社会問題化した後、血液製剤投与後の患者の不利益は止むを得ないことを示した文献や、現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献がないかをミドリ十字と協議していたことが明らかになった。

これは、問題が顕在化し自らの規制・監督の責を問われることを防ぐ動きと見られかねないものである。薬務行政には、薬害が懸念される事態が発生した際には、こういった対策ではなく、まず国民の健康・安全確保に必要な対策に尽力することが期待される。

加熱製剤への切替後、同製剤でも肝炎が発生した旨の報告を受け、1988(S63)年6月2日、厚生省はミドリ十字に対し、添付文書の改訂と緊急安全性情報の配布を指示した。

しかし、厚生省がミドリ十字から第一報を受けた1987(S62)年11月5日からは既に7ヶ月が経過していた。

この間の厚生省の動きを確認すると、11月5日に肝炎発症例の第一報(3症例)を受領した後、翌1988(S63)年4月5日に第二報(8症例)、5月6日に第三報(17症例)を受領し、5月12日の血液製剤評価委員会にて対応方針を検討したうえで、6月2日の緊急安全性情報配付指示へと至っていた。

ここで、第一報と第二報の間には5ヶ月間の空白が存在する。そしてその間、ミドリ十字では、11例の肝炎発症の社内報告が存在していたが厚生省へは3例のみ報告したと常務会で報告されており、また12月23日に新たに4例の肝炎発症がおきていたにも関わらず、厚生省には即座にその旨が報告されなかった。この点に関しては、一義的にはミドリ十字に責任があると考えられるが、同製剤による肝炎の危険性が認識されていたことを考慮すると、第一報が入った後、厚生省からミドリ十字に対し、報告の徹底をより強く指示することもできたものと考えられる。

薬害肝炎事件では、非加熱フィブリノゲン製剤はミドリ十字により自主回収され、加熱フィブリノゲン製剤も肝炎発生が明らかになった後、在庫回収が行われた。

そして、回収された製剤がミドリ十字により廃棄処分されていたために、後年、同製剤への肝炎ウイルス混入有無やウイルスの詳細に関する試験を行おうにも、製剤の発見自体が困難となってしまった。

このような事態を防止するためにも、なんらかの問題が発生し回収に至った医薬品については、薬務行政がその回収品を検査するとともに、その時点の知見では検査・判断できない場合には、後年検査できるよう企業に一定量を管理・保存させるといった取り組みも必要ではないかと考えられる。

## 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<sup>19</sup>。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<sup>20</sup>。

##### 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。

### 1) 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<sup>21</sup>。

#### 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<sup>22</sup>。数値が大きいく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<sup>2</sup>(=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。

<sup>21</sup> 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。

<sup>22</sup> 『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)

<sup>19</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

<sup>20</sup> 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	H <sub>19</sub> A	H <sub>19</sub> V	H <sub>19</sub> D	H <sub>19</sub> E	H <sub>19</sub> G	H <sub>19</sub> S
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 HB<sub>s</sub> グロブリン添加工程の試験は実施せず

HBIG: 抗 HB<sub>s</sub> 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 HB<sub>s</sub> 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。」<sup>23</sup>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 HB<sub>s</sub> グロブリン添加処理

#### 導入経緯

抗 HB<sub>s</sub> 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。

また、βプロピオラクトンが入手不能になった後、抗 HB<sub>s</sub> 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 HB<sub>s</sub> 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 HB<sub>s</sub> 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 HB<sub>s</sub> 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、HB<sub>s</sub> 陽性血漿から製造した血漿分画製剤に、抗 HB<sub>s</sub> 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Ⅳ、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 HB<sub>s</sub> 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 HB<sub>s</sub> 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 HB<sub>s</sub> 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

<sup>23</sup> 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

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<sup>24</sup>。

#### 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、Rouzioux<sup>25</sup>、Dietz<sup>26</sup>ら、Rosenberg<sup>27</sup>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 ～ウイルス不活化法とその効果～

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
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

<sup>24</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

<sup>25</sup> Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272, 1985

<sup>26</sup> Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

<sup>27</sup> Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

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發出している。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<sup>28</sup>。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症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<sup>29</sup>。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

<sup>28</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

<sup>29</sup> 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言いがたい。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<sup>30</sup>。

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<sup>31</sup>。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	概要
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・要望等は出す。
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・対応・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。

<sup>30</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

<sup>31</sup> 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	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

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)

年	月日	概要		手段		備考
		場所	症例数	属性	報告元	
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	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<sup>32</sup>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<sup>33</sup>。

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 <sup>34</sup> 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

<sup>32</sup> 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。

<sup>33</sup> 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。

<sup>34</sup> 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)

りの治験品の提供が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<sup>35</sup>。

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<sup>36</sup>。

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<sup>37</sup>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

<sup>35</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙9

<sup>36</sup> 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。

<sup>37</sup> 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<sup>38</sup>。

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 <sup>39</sup>	実際の把握症例数 <sup>40</sup>
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 <sup>41</sup>	実際の把握症例数 <sup>42</sup>
①1987(S62)年 11月5日	3例	11例 <sup>43</sup> (418人リスト <sup>44</sup> によると30例)
②1988(S63)年 4月5日	11例	---
④1988(S63)年 5月6日(最終)	34例 (846症例中)	(418人リスト <sup>44</sup> 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

<sup>38</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

<sup>39</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-4~7

<sup>40</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-6

<sup>41</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料1-(4)-8~10

<sup>42</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-7

<sup>43</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙2

<sup>44</sup> 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。」<sup>45</sup>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ノゲン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人手済みで、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<sup>46</sup>。

#### 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<sup>47</sup>。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ひ」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ひをそれぞれ作成・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<sup>48</sup>。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<sup>49</sup>。

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人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

<sup>47</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

<sup>48</sup> 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ひ 1987 (S62)年4月 (東京丙B53)

<sup>49</sup> 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ひ 1987 (S62)年4月 (東京丙B52)

<sup>45</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(1)-9

<sup>46</sup> 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。

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追求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いと言え、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例の肝炎発症例を把握していたことは事実である。しかし、その後も肝炎発症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(文献5-26-2以降)。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(文献5-26-49)。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、肝炎の危険性は大きい。」との記載がある(文献5-26-57)。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止める」との記載があり(文献5-26-11)、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」(文献5-26-13)、1971(S46)年版には前置胎盤、常位胎盤早期剥離の項目に、「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」等の記述があり、過量投与に対する注意を喚起している。しかしながらこれらの記載は、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(文献5-26-19)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るとおり、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。

る。

以上から、フィブリノゲン製剤による肝炎感染は医療現場では認識されてはいたが、出血を止める緊急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、効果が不十分なとき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あるから、フィブリノ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、フィブリノゲン(1~4g)が効果的である。
5-26-11	1970 (S45)	貞木正博 (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、止血してしまつたら早めに止める。
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 e. 第I因子欠乏症(無フィブリノゲン血症)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、ヒトフィブリノゲン製剤、AHG剤が有効である。無フィブリノゲン血症の場合、血中フィブリノゲン量を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。 5) 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、フィブリノゲンを用いる。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-14	1971 (S46)	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児死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 (S46)	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 afibrinogenemia 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 (S47)	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 (S47)	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 を注射し、それでも止血しないときには 1g くらいずつ、追加して止血するまで注射する。
5-26-18	1972 (S47)	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 (S48)	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 (S48)	塚田一郎 (関東逓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 (S48)	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 (S48)	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 製薬 6) その他：AHG 製薬には第 I 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、4-6 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、止血傾向を見たなら中止
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 バイアル点滴
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、イソプロテレンオ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があるから、診断が確実なときは、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)、線維素系の充進にはトラジロール、トランサミンを適宜使用する。
5-26-35	1976 (S51)	福島穰 (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 トラジロール 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、線維素系の疾患) 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、輸血のほかにはヘパリン、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、自覚症状のない軽症が多い。

番号	年	執筆者	項目	記載内容
5-26-50	1980 (S55)	楳本勇 (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 <sup>3</sup> 以下、血中フィブリノーゲン 100-150mg/dl 以下、血清 FDP40-80 μg/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、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)	中島豊 (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)	楳本敦 (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、線溶製出血	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 <sup>3</sup> 以下、血中フィブリノーゲン 100-150mg/dl 以下、FDP40-80 μg/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) などを与える。
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)	福島努 (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、ヘパリンは奏功しない。
5-26-62	1982 (S57)	白幡馨 (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 <sup>®</sup> 、クリスマシン <sup>®</sup> 、プロプレックス <sup>®</sup> 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、分娩前または帝切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 出血に対しては取縮剤投与、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	記述内容
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 $\mu$ 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。 ☆フィブリノゲン使用の記述なし
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治験中であり、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)、イプロシン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ート剤が用いられる。

番号	年	執筆者	項目	記述内容
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のみに用いるべきである。
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)	風間隆美 (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	③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、経膈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 (神奈川県立子ども医療センター小児科部長)	血友病	2. その他の血漿成分の併用 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)	福田透 (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 消費製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	☆補充療法に、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 投与量	フィブリノゲン 投与量	肝臓病の 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)	竹村番	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	井植病院	○	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)	福島肇	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)	鈴木重敏	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量	フィブリノゲン投与量	肝臓機能の経過
5-27-33	1979 (S54)	寺尾俊彦	浜松医科大学助教授	○	3g	×
5-27-34	1979 (S54)	蜂屋伴一	東京慈恵会医科大学教授	○		×
5-27-35	1980 (S55)	榎本勇	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)	鳥越正	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)	福田透	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)	福田透	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)	日高教夫	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)	Rodriguez-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 (新潟大学医学部第 1 内科), 渡部透 (血管内凝固症候群-内科領域を主として): 血液と脈管 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 VII 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 VII 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 (S48)	一戸喜兵衛 (和歌山県立医科大学産婦人科), 吉田裕 (常位胎盤早期剥離: 産婦人科治療 1973; 26(9): 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 (東京都老人総合研究所生理学部臨床第 2, 東京都養育院付属病院) 『DIC 症候群』 中外医学社: 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 (浜松医科大学産婦人科), 小林隆夫 (DIC の診断と治療: 産婦人科治療 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. In: Arthur L. Bloom, Duncan P. Thomas, editors. <i>Haemostasis and Thrombosis</i> . Churchill Livingstone: 1981.	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、死亡胎児停育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 VII 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、循環血流量減少性ショックは血管内凝固を亢進することから、循環血流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、重篤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 (聖マリアンナ医科大学産婦人科) (産婦人科領域の DIC とその対策: 産婦人科の実験 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デ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 (東京都立駒込病院) 『DIC とその治療: 外科治療 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デ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 (浜松医科大学産婦人科) (産科ショックと DIC: 産婦人科の世界 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充ことができ、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 (杏林大学産科婦人科), 阿部隆, 岡宮久明 (DIC 症候群: 産婦人科の世界 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 (金沢大学医学部第 3 内科) 『治療総論』 臨床病理 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 (浜松医科大学産婦人科), 朝比奈俊彦 (特集産科 DIC 治療の実験) 臨床婦人科産科 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。

文献番号	年	出所	内容
5-29-13	1988 (S63)	Blood coagulation and its disorders in pregnancy. In: Bryan M. Hibbard(UK). <i>Principles of Obstetrics.</i> Butterworth & Co. (Publishers) Ltd. 1988.	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ピ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(新潟大学医学部第1内科)「DIC治療の変遷と考え方」日本臨床 1993; 61(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。
5-29-15	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時的に補充療法を行うことはかえってか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、従前と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】	レトロブスペクティブ研究により、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、ブスペクティブ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、「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。	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っ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(1987)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<sup>51)52)53)</sup>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)

51)小林隆夫『陳述書』2005(G11)7年2月4日(東京乙A173)

52)寺尾俊彦『陳述書』2004(H16)年8月6日(東京乙A149)

53)青木延雄『意見書』2004(G11)6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、薬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<sup>64</sup>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薬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なき場合はフィブリノーゲン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

<sup>64</sup> 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)

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1977 (S52)年頃 出血により起こった低フィブリノーゲン血症に対する補充療法としてフィブリノー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、フィブリノー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ーゲン製剤を緊急救命の目的にて使用していた。</li> <li>・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、現在のフィブリノー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年当時の医療の水準においても、DICの治療においては補充療法としてフィブリノーゲン製剤が有効であるとの考え方が一般的であった。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1977 (S52)年頃 現在DICとして取り扱われている症候群は、かつては産科的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目玉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。</li> <li>・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年当時の医療の水準では、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。</li> </ul>
肝炎感染の危険性について	<p>フィブリノー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型肝炎として知られており、血液製剤投与後に一過性のある肝障害が起るもの、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、研修ノートを配布していた。</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科医会報(旧日母医報)に掲載して周知徹底を図っている。また、研修ノートを年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った。</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>

## ② 日本胸外科学会の認識および対応

日本胸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 日本胸外科学会の回答内容

	日本胸外科学会
フィブリノゲン製剤の使用について	1970 (S45)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で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ため、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、慢性化は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型肝炎は慢性的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<sup>65</sup>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えず、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。

#### (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型肝炎は慢性的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として、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

<sup>65</sup> H.Yasunaga. Risk of authoritarianism: fibrinogen-transmitted hepatitis C in Japan. *The Lancet* 2007; 370: 2063-2067

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いえず、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

ア) 肝臓専門分野における肝炎の予後の重特性に関する知見が、他の分野に伝達されていなかったのではないか？

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までの臨床データからは、1980(S55)年前後、ないしはそれ以前から、非 A 非 B 型ないしは 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。また、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(S45)年以前から認識されていた。しかしその後血液製剤からの肝炎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いえず、1980(S55)年以降ですら、慢性肝炎の予後については、専門家の間でも見解の相違が見られており、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、C 型肝炎の予後が不良であることがはっきりしてから肝臓専門分野以外へその情報が波及していったものと推察される。肝臓学会などの専門領域において慢性肝炎の予後の重篤性が明らかになった後も、産婦人科などの他領域への速やかな情報伝達が行なわれる手立てが存在せず、結果的にしばらくの間止血薬としての有効性が優先され、フィブリノゲン製剤の使用は続き、肝炎の拡大を防ぐことができなかった。第 IX 因子による肝炎感染に関してもその後の肝炎の予後については同様の経過であったと考えられる。

イ) 出血治療における不適切なフィブリノゲン製剤の使用はなぜ改善されなかったのか？

医療現場で言えば、もっとも積極的にフィブリノゲン製剤を使用し、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。産科領域の出血治療の変遷について、実地医家向けの『今日の治療指針』を年度別に見てみると、1966(S41)年からフィブリノゲン製剤の使用が推奨され、1990(H2)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。1989(H1)年の産科研修医向けの教科書にも、“慎重に”、と記載があるものの使用は認められている。2004(H16)年から 2005(H17)年にかけて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効性は肝炎感染の危険性を上回るものであるとして、使用の正当性を述べている。そこには学会の権威者達によるフィブリノゲン製剤の使用推奨が、エビデンスに基づく科学的検証を妨げていたものと思われる。産科的出血に対してフィブリノゲン製剤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 人程度に減少しており、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いえず、フィブリノゲンは主に外科領域で多く使われ、肝炎感染の危険性はフィブリノゲン製剤と同様であるにもかかわらず、輸血しない症例にも出血予防に安易に用いられていた。胸部外科学会などではこれによって輸血を減少させ、ひいては肝炎感染を減少させるとの認識がもたれていた。輸血、血液専門分野ではフィブリノゲン製剤の止血効果が定かではなくむしろ使用により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ならず、かつまた肝炎感染の危険性が高まっていることは 1965 年(S40)以降から報告されている。しかし、2008(H20)年の血栓止血学会でも低フィブリノゲン血症を呈した大量出血患者に濃厚血小板とフィブリノゲン製剤を投与することが重要であるとの報告があり、未だにフィブリノゲン製剤の使用が全く否定された訳ではないことも事実である。

行政側については、ウイルス不活化に関する企業側への指導や、肝炎の集団感染の報告の有効活用など、その責務の遂行が不十分であった。さらに厚労省の主催する研究班のウイルス性肝炎の予後に

ついでに知見でさえも、実地の医療現場に充分還元されてはいなかった。

企業側については、フィブリノゲン製剤の止血剤としての薬効保持がウイルス不活化を含む安全性を高める作業と相反するというジレンマを技術的に克服できないまま、副作用としての肝炎感染の情報の収集、伝達を十分に行わず、結果的に臨床現場での対応の遅れを招き、肝炎患者の増加に繋がったことは明白である。これには利益追求を優先する企業論理が関与していた可能性も否定できない。

ウ) 総合的にフィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性および重篤性と医療現場への伝達状況はどうであったか?

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予後の危険性がエビデンスとなった。しかし、臨床現場において、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、外科医は肝炎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製剤を使用していた。また、情報伝達の不十分さなどにより安易に投与されていた可能性もあり、輸血しないで用いられた症例があ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。これらの背景には、行政側からの情報収集、伝達、企業への指導等の不足、企業側の副作用情報収集、臨床現場への伝達の不十分さがあり、これらが複合して薬害としての肝炎感染者の増大を招いた。

以上のように、フィブリノゲン製剤による薬害肝炎は、行政、製薬企業、医療現場のいずれにも責任の一端が有り、これら複合的な要因が、権威主義による治療法の変更の妨げ、不十分な情報伝達などと相まって肝炎感染者を増加させたことになったものと考えられる。

## (6) 編言

まず、当時の実状を正確に把握することを目的とした、当時本件に関与した医師、企業、行政担当者への聞き取り調査、および当時フィブリノゲン製剤を使用した医師へのアンケート調査を行うことが重要となる。そこではアンケート内容の検討も必要であると同時に、特にアンケート自体の医師や現在の医療環境への影響も考慮すべきであろう。すなわち日本では産科領域が分娩に伴う多くの訴訟を受けており、最近では福島県立大野病院事件<sup>56</sup>などの例もある状況下でのアンケートの影響である。産婦人科医の希望者減少が起きないように配慮にもとづき、その意義が正確に関係者ならびに国民全体に伝わるための周到な事前準備が必要である。また、アンケート等を実施する際には、回答者が萎縮しバイアスの入った回答をすることがないように留意すべきである。

医薬品分野では、フィブリノゲン製剤などのような人の血漿から抽出された生物学的製剤に加え、遺伝子工学により作成されたワクチンや凝固因子が実際に商品化され、いくつもの分子標的治療薬が臨床応用される様になり、さらに近い将来ES細胞、iPS細胞なども臨床応用可能となり、患者に投与される日が来ることが予想される。これらの医薬品が優れた臨床効果をもたらし、多くの難治性疾患患者に福音をもたらすことは想像に難くない。フィブリノゲン製剤の遺伝子工学による製品化も既に成功していて、いずれ商品化されることになる。それによって少なくとも感染性に関する懸念は払拭されることになる。しかし副作用に関しては、人への投与が一般化して初めて見出されるものが少なくないことも事実であり、分子標的治療薬であるゲフィチニブ(イレッサ<sup>®</sup>)による間質性肺炎の多発はすでに社会問題化しており、ES細胞やiPS細胞では常に癌化のリスクがつきまとうことになる。このように新たな医薬品の登場はこれまでの感染性とは別の新たな薬害を生み出す可能性を孕んでおり、さらに厳格な対策を講じておかねばならない。すなわち、これら薬害も含む医療上の問題が予見される場合には産官学の連携の下、専門分野を横断する学際的な諮問会議を設置して集中的な検討を進めることが肝要である。

また、論文や学会発表などの情報の発信、文科省、厚労省の科学研究費による研究成果、各種班会議などのまとめた公表において、発表者はそれらが結果的に専門分野を超えた活用や、社会に還元されたか否かを検証する責務を負ってはいない。現に厚労省主催の難治性肝炎研究班などの報告が産科や外科領域に十分伝わっていたとは思われない。このように今回のフィブリノゲン製剤による肝炎発症の拡大は、専門分野間の情報交換も大きな要因であり、今後は、特に公費による研究成果については、社会への波及性の予測、公表後数年経過してからの評価を改めて報告させるなどして、有機的かつ学際的な結果の活用を求めることも一法であろう。

一方で、医療現場では個々の多様な症例に対する医師の専門的判断においては裁量が尊重されるべきであり、学会などで新しい診療技術を広めていく際にも専門性は尊重されるべきである。しかし、こうした一連のプロセスの中で、医師がプロフェッションとして自らを律することもまた重要であり、権威主義による、エビデンスに基づく治療法の見直しの妨げなどは排除されなければならない。

行政のみならず、学会などの医療者自らが積極的に監視機構を設立し、社会への還元を柱とした情報公開、伝達システムの構築に主体的に取り込むことが求められる。

<sup>56</sup> 2004年12月におきた帝王切開手術時に大量出血し死亡した事件で、医師が逮捕・起訴され、医療界に衝撃をもたらした。2008年6月に福島地方裁判所で無罪判決が言い渡された。

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った産婦に対し、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える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、さしあつた問題は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つ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(USA), Emerson CP, Anglem TJ. Postoperative hypofibrinogenemia: diffuse intravascular thrombosis after fibrinogen administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1957; 267(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(鹿児島市立病院産婦人科)「産科領域に於ける無線維素原血症」産婦人科の実際 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(沼津緑町病院)「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(Sweden), 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	Dicekman 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。
5-35-6	1967 (S42)	百瀬和夫(東邦大学産婦人科)ほか「正常位胎盤早期剥離におけるショック」産婦人科の実際 1967; 16(3): 203-211	胎盤早期剥離の治療方法として、精製 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つたので、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(東京大学輸血部)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(弘前大学産婦人科)、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、出血量や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(東京大学胸部外科)ほか「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 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である中、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。
5-35-10	1969 (S44)	島田信宏(国際聖母病院産婦人科)「分娩周産期の出血・産科ショック」助産婦 1969; 23(5): 24-37	無フィブリノーゲン血症の治療は、出血対策のほかにはフィブリノーゲン自体を投与する必要があるとした上で、フィブリノー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(金沢大学村上内科)ほか「Consumption-Coagulopathy」臨床血液 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ーゲンの輸注などが凝固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(弘前大学医学部産科婦人科)「産科的低線維素原血症の臨床的考察」日本医事新報 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、フィブリノーゲン3gから5gを静注することを記載。
5-35-13	1970 (S45)	松岡松三(新潟大学医学部第1内科)、渡部透「血管内凝固症候群-内科領域を主として」血液と脈管 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、二次的凝固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、著者の胃痛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、胃腸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る、輸血及びフィブリノーゲンの単独投与は、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(東京女子医科大学産科婦人科)「産科ショックとその対策」産婦人科治療 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 (USA) et al. Intra-vascular coagulation in abruptio placentae. Am. J. Obstet. Gynecol. 1971; 109(4): 604-614	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノー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(USA), Gambrill R. Use of heparin in disseminated intravascular coagulation. Am. J. Obstet. Gynecol. 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ー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、フィブリノーゲン投与や輸血をする必要はほとんどなく、フィブリノー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から、抗凝固治療法によりこれを抑えることは理に達していることなどから、従来のフィブリノー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(和歌山県立医科大学産婦人科)、吉田裕「常位胎盤早期剥離」産婦人科治療 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(弘前大学医学部産科婦人科)「産科内科領域における出血」診断と治療 1975; 63(6): 769-773	(新鮮血、フィブリノーゲン、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ため、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(弘前大学医学部産科婦人科)「DICの治療」日本臨牀 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ーゲン(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、止血してしまつ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。
6-35-20	1976 (S51)	松田保(東京都老人総合研究所生理学部臨床第2、東京都養育院付属病院)「DIC症候群」中外医学社; 1976. p.204-207	DICの補充療法について、フィブリノー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(浜松医科大学産婦人科)、小林隆夫「DICの診断と治療」産婦人科治療 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(浜松医科大学産婦人科)「ショック、生体防衛能力低下と輸血」産婦人科の世界 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(特にフィブリノーゲン、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ーゲンや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、フィブリノーゲンの低下のみが目目されてきたことから、フィブリノー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ー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 (九州大学医学部第1外科) 大里敬一「外科領域におけるDIC」臨床病理 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』廣川書店: 1978.	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などが記載されている。 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 (東京大学医学部産婦人科)、中村正雄、佐藤和雄「産科領域とDIC」医学のあゆみ 1979; 10(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療法を行うことと記載。
5-35-26 (S54)	1979	真木正博 (秋田大学医学部産婦人科) ほか「産科における急性DICの臨床95例から」汎発性血管内血液凝固症調査研究班『昭和53年度事業業績集報告』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 (東京都臨床医学総合研究所肝炎部門研究部) 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」肝臓 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 (浜松医科大学産婦人科) 尾池純子、能登裕志「羊水栓塞症」産婦人科 MOOK 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ため、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」産婦人科・新生児血液 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ゾロール、腎不全に対するラニックスなどを投与した後、子宮内死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. In: Attuhr L. Bloom, Duncan P. Thomas, editors. Haemostasis and Thrombosis. Churchill Livingstone: 1981.	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、死胎児滞留又は稽留流産などを原因として生じ、この際、血管内凝固及び線溶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つ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させることから、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。
5-35-31 (S57)	1982	Ashley T. Coopland Coagulation defects. In: William J. Dignam, editor. Obstetrics and Gynecology Fourth Edition: 1982.	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 (聖マリアンナ医科大学産婦人科)「産婦人科領域のDICとその対策」産婦人科の実験 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 (東京都立駒込病院)「DICとその治療」外科治療 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、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 (浜松医科大学産婦人科)「産科ショックとDIC」産婦人科の世界 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 (鹿児島市立病院周産期医療センター) 岐島浩「母体の出血傾向出現例に対する治療」周産期医学 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 (S58)	1983	鈴木正彦 (杏林大学産婦人科), 阿部穰, 岡宮久明 「DIC 症候群」産婦人科の世界 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 (S58)	1983	吉原なみ子 (国立予防衛生研究所血液製剤部) 「供血者の選択に必要な検査」 Medical Technology 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 (S59)	1984	横井泰 (東京大学胸部外科) ほか 「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 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%、クリオプロリン60%、コンコエト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つ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症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。
5-35-39 (S60)	1985	寺尾俊彦 (浜松医科大学産婦人科) 「妊娠時の血液性状の変化フィブリノゲン」産婦人科・新生児血液 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 (S60)	1985	松田保 (金沢大学医学部第3内科) 「治療総論」臨床病理 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、血栓の材料を補給することによりDICを悪化させる可能性があることを記載。
5-35-41 (S62)	1987	松田保 (金沢大学医学部第3内科) 「DICとその治療」臨床科学 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 (S63)	1988	真木正博 (秋田大学医学部産科婦人科) 「フィブリノゲンと産科出血」医学のあゆみ 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ビテートを用いるのが肝炎発症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 (S63)	1988	寺尾俊彦, 朝比奈俊彦 「特集 産科DIC 治療の実際」臨床産科産科 1988; 42(8): 736-738	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、高フィブリノゲン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 (S63)	1988	Blood coagulation and its disorders in pregnancy. In: Bryan M. Hibbard(UK). Principles of Obstetrics. Butterworth & Co. (Publishers) Ltd. 1988.	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つ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纖維素溶解が生じ、FDPが上昇し、これが全身循環へと放出されると、血小板機能やトロンピン/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、クリオプレシビテ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。
5-35-45 (H1)	1989	「研修ノート No.35 産科における救急処置」社団法人日本母性保護医協会, 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、フィブリノゲンは止血困難な場合に用い、3g使用するが、肝炎ウイ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されている。
5-35-46 (H1)	1989	Elizabeth A. Letsky. Coagulation defects in pregnancy. In: SA Turnbull, G Chamberlain, editors. Obstetrics: Churchill Livingstone: 1989.	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、アンチトロンピン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 (H5)	1993	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」日本臨床 51(1): 79-86	DICの補充療法として、DICにより血小板及び凝固因子(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 (H5)	1993	泉信一 (旭川医科大学第3内科) 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」日本消化器学会雑誌 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か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)ほか「術中大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。