

2009年2月27日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究会

検証4:薬害肝炎に対する血液製剤製造会社の責任

アウトプット・イメージ

- 目次 -

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

## (1) はじめに

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

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

### 1) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

- i) 用いた原材料の危険性はどの程度のものであったか？
  - ・どのような原材料を用いて当該医薬品を製造していたか？ 危険性の高い有償採血を原料としていたのではないか？
  - ・製造承認申請時を含めた各時点において、企業はその危険性をどのように認識していたか？
- ii) 製造工程（ロットの大きさ等）に問題がなかったか？
  - ・多人数の原料血漿をプールする製造工程を経ることで、ウイルスの混入可能性が高まっていたのではないか？
- iii) ウイルス不活化処理に問題はなかったか？
  - ・ウイルス不活化処理のためにどのような処理方法を実践していたか？
  - ・BPL処理を含め、各処理方法は有効だったのか？
  - ・各処理方法の有効性について企業はどのような認識でいたか？

### 2) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について

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

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

### iii) ウイルス不活化処理に問題はなかったか？

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

### 3) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について

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

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

#### ii) 市販後の危険性情報の収集および取り扱いに問題はなかったか？

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

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

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

## (2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

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

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

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

このような原材料の状況から、発売当初からミドリ十字社は血清肝炎の生じる危険があることを認識しており、日本ブラッド・バンクの専務取締役で、血漿分画法を第二次世界大戦直前に米国で学んだ内藤良一は、1963 (S38) 年に日本産科婦人科学会雑誌 15 巻 11 号に「乾燥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などを述べている。また、同文書で「私の罪業と申しますのは、実は私は陸軍軍医学校教官で、戦争直前米国フィラデルフィアにおいて凍結真空乾燥の技術を学んだことが契機となって、この日本における乾燥血漿の製造を開発したことであり、その結果多くの患者さんをこの乾燥血漿によって肝炎に罹らせたことであります。」と述べ、併せて乾燥血漿による肝炎発生率は英国で 4.5%～11.9% と報告されている、と述べている。それにもかかわらず、1964 (S39) 年に紫外線照射で「不活化」することを条件にフィブリノゲン-BBank の承認を得て発売しているのである。添付文書にも発売当初から「完全不活化を信頼することが出来ない」と記載している。このように血液製剤による肝炎発症を自らの罪業といいながら、内藤良一雑文集「老 SL の騒音」には、1974 (S49) 年の「創立 24 周年を迎えて」で「輸血の普及 (それは当社

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

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

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

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

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

かったと言わざるをえない。

これらの問題点について、実態を整理して問題の要点を検討する。

## 1) フィブリノゲン製剤の概要

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

### ① フィブリノゲン製剤

#### ア) 概要

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

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

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 ミドリ十字によるフィブリノゲン製剤の変遷

| 時期                   | 概要  |
|----------------------|---|
| 1964(S39)年<br>6月9日   | 日本ブラッドバンクの「フィブリノーゲン-BBank」製造承認取得  |
| 1964(S39)年<br>10月24日 | ミドリ十字社は、社名変更に伴い、「フィブリノーゲン-ミドリ」に販売名変更  |
| 1976(S51)年<br>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<br>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<br>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<br>4月1日   | ウェルファイド株式会社に社名変更したため、販売名を「フィブリノゲン HT-Wf」に変更                                 |

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

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

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

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

|             |  |  |       |       |  |
|-------------|--|--|-------|-------|--|
| 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)<br>・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

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

|             | 製造数量(本) |        |           |           |        | 製剤   |
|-------------|---------|--------|-----------|-----------|--------|--|
|             | 非加熱     | 加熱     | 加熱・<br>献血 | SD・<br>献血 | 合計     |  |
| 1964 (S39)年 | 539     |        |           |           | 539    | ・フィブリノゲン-BBank (~10 月)<br>・フィブリノゲン-ミドリ (10 月 24 日~)        |
| 1965 (S40)年 | 13,135  |        |           |           | 13,135 | ・フィブリノゲン-ミドリ   |
| 1966 (S41)年 | 12,387  |        |           |           | 12,387 |  |
| 1967 (S42)年 | 23,692  |        |           |           | 23,692 |  |
| 1968 (S43)年 | 23,603  |        |           |           | 23,603 |  |
| 1969 (S44)年 | 22,410  |        |           |           | 22,410 |  |
| 1970 (S45)年 | 33,115  |        |           |           | 33,115 |  |
| 1971 (S46)年 | 35,581  |        |           |           | 35,581 |  |
| 1972 (S47)年 | 47,384  |        |           |           | 47,384 |  |
| 1973 (S48)年 | 49,742  |        |           |           | 49,742 |  |
| 1974 (S49)年 | 56,323  |        |           |           | 56,323 |  |
| 1975 (S50)年 | 63,046  |        |           |           | 63,046 |  |
| 1976 (S51)年 | 57,619  |        |           |           | 57,619 | ・フィブリノゲン-ミドリ (~4 月)<br>・フィブリノゲン-ミドリ (4 月~)                 |
| 1977 (S52)年 | 88,980  |        |           |           | 88,980 | ・フィブリノゲン-ミドリ   |
| 1978 (S53)年 | 48,491  |        |           |           | 48,491 |  |
| 1979 (S54)年 | 47,302  |        |           |           | 47,302 |  |
| 1980 (S55)年 | 63,811  |        |           |           | 63,811 |  |
| 1981 (S56)年 | 64,773  |        |           |           | 64,773 |  |
| 1982 (S57)年 | 57,271  |        |           |           | 57,271 |  |
| 1983 (S58)年 | 79,118  |        |           |           | 79,118 |  |
| 1984 (S59)年 | 90,299  |        |           |           | 90,299 |  |
| 1985 (S60)年 | 63,166  |        |           |           | 63,166 |  |
| 1986 (S61)年 | 84,464  |        |           |           | 84,464 |  |
| 1987 (S62)年 | 26,329  | 51,646 |           |           | 80,975 | ・フィブリノゲン-ミドリ (~4 月)<br>・フィブリノゲン HT-ミドリ (6 月~) <sup>3</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     | 1,959  |  |
| 1995 (H7)年  |         |        |           | 1,390     | 1,390  |  |
| 1996 (H8)年  |         |        |           | 2,820     | 2,820  |  |
| 1997 (H9)年  |         |        |           | 681       | 681    |  |
| 1998 (H10)年 |         |        |           | 1,554     | 1,554  | ・フィブリノゲン HT-ミドリ (~3 月)<br>・フィブリノゲン HT-ヨシトミ (4 月~)          |

<sup>2</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>3</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。

イ) 開発・製造過程

日本ブラッド・バンク（後のミドリ十字）のフィブリノゲン製剤として、「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、本研究班からの質問に田辺三菱製薬が回答している。

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

続いて、1976 (S51) 年 3 月、フィブリノーゲンの一般名がフィブリノ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。

|        |   |
|--------|---|
|        | <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塩緩衝液に溶解し、除菌濾過する。この時の溶液の蛋白濃度は約 4% であるが、正確には除菌濾過液の一部を採って凝固性蛋白含有量を測定し、分注量を決定する。</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 <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ul> |
| 用法及び用量 | 注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラムないし 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。   |
| 効能又は効果 | 低フィブリノーゲン血症の治療  |

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

|            |  |
|------------|--|
| 名称         | フィブリノーゲン-BBank   |
| 成分及び分量又は本質 | <ul style="list-style-type: none"> <li>人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの(フィブリノーゲン) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌ろ過した後小分けし、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空中で密封した製剤である。1 瓶中凝固性蛋白 1 g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。</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解し、溶解した血漿は 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> </ul> 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> 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> 溶液の調製 |

## ② フィブリン糊

### ア) 概要

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

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

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) I113.5.18 ウェルファイド社報告書 p.5

### イ) 製造工程

フィブリン糊は適応外使用のため、医薬品製造承認申請書における記載がない。そのため、ミドリ十字社が発行したフィブリン糊に関する2種類の小冊子を参考に、その製造工程を記載する。なお参考とした2種類の小冊子とは「フィブリノゲン-ミドリ、トロンビン-ミドリをもってする組織・臓器接着法」(1981(S56)年9月版)と「手術用接着剤としてのフィブリノゲン-ミドリ、トロンビン-ミドリの応用」(1982(S57)年版)である。

図表 4-5 フィブリン糊の製法

|             |   |
|-------------|---|
| 準備する薬剤とその数量 | フィブリノゲン-ミドリ:1瓶中凝固性蛋白1g含有<br>トロンビン-ミドリ:1瓶中@トロンビン500単位含有<br>コンクライト-Ca: @塩化カルシウムの0.5M液<br>アプロチニン注射液:10,000KIE/ml<br>注射用蒸留水:日本薬局方品  |
| 調製方法        | 【A液】<br>・フィブリノゲン-ミドリを注射用蒸留水を加えて溶解する。<br>【B液】<br>・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        | 【重層法】<br>・接着面にフィブリノゲン液を最初に塗布しておいて、あとでその上からトロンビン液を塗布する方法。<br>【混合法】<br>・接着面にフィブリノゲン液とトロンビン液を予め容器の中で混ぜておき、これを直ちに組織に塗布する方法。   |
| 適用範囲        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・硬膜接着</li> <li>・神経吻合</li> <li>・微小血管吻合</li> <li>・血管縫合の保全</li> <li>・外傷性鼓膜欠損の閉鎖</li> <li>・代用血管の封鎖および縫合部位の保全</li> <li>・肝臓破壊、肝試験切開部および胆嚢切開部の接着</li> <li>・腎臓部分切除、腎臓破壊および前立腺切除時の創傷処置</li> <li>・腸吻合の保全</li> <li>・裂皮筋弁の接着</li> <li>・骨および軟骨部創傷腔の閉鎖(特に出血の危険性のある患者)</li> <li>・軟骨および骨部接着</li> <li>・腱縫合の補強</li> <li>・気胸時の胸膜の接着</li> <li>・出血の恐れのある場合、抜歯後歯槽封鎖</li> <li>・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)</li> <li>・熱傷患者の遊離植皮術</li> </ul> |

出所) 「フィブリノゲン-ミドリ、トロンビン-ミドリをもってする組織・臓器接着法」(1981(S56)年9月版)

「手術用接着剤としてのフィブリノゲン-ミドリ、トロンビン-ミドリの応用」(1982(S57)年版)

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