

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
「C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究」(19KC2003)」
2020 年度分担研究報告書

「C型肝炎ウイルス発見時期前後におけるフィブリノゲン製剤に関する医療者への
 情報提供状況についての検証」

研究分担者 正木尚彦 国立国際医療研究センター病院中央検査部門 臨床検査科診療科長

研究要旨: 薬害肝炎をもたらしたフィブリノゲン製剤投与時期のピークは製剤の種類、医師の専門性、所属機関・教室の投与方針、等々で微妙に異なっていることが報告されている。供血者の HCV 感染がある程度検出しうるようになった時期において、製造販売元から医療者への情報提供が十分になされていたか否かについて、当時の添付文書、緊急安全情報の記載内容を時系列的に検討した。その結果、フィブリノゲン製剤製造に供する供血者スクリーニングに抗 HCV 抗体測定が導入されたことに関する周知時期にタイムラグがあったこと、また、肝炎発症リスクに関する記述に関して、非 A 非 B 型肝炎の大部分が C 型肝炎であったことへの認識がやや不十分であった可能性が示唆された。

A. 研究背景

今年度山口班では、フィブリノゲン製剤投与に関する後ろ向きカルテ等確認作業で入手したデータの個別解析を行い、フィブリノゲン製剤投与時期のピークが製剤の種類（静注、糊）、医師の専門性（内科、産科、心臓外科、歯科ほか）、所属機関・教室の投与方針、等々の影響を受けて若干のずれがあることを見出している。尚、「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究（主任研究者：堀内龍也）」班の最終報告書（2010年3月）によると、患者及び遺族を対象とした調査研究（880名から回答）では製剤投与時期のピークは1985～1989年（63.7%）で、1990～1994年3.9%と激減し、1995年以降は0%であった。

C型肝炎ウイルス（HCV）の抗体測定系（第一世代）が1988年に米国から報告され、本邦でも翌1989年12月から供血者スクリーニングに導入されたことで、赤血球・血小板等投与に起因する輸血後急性C型肝炎は激減したが、もちろん医療者側はそれ以前から血清肝炎、非A非B型肝炎等の名称で輸血後肝炎の存在、

輸血のリスクを認識していたことは言うまでもない。そもそもフィブリノゲン製剤投与後に血清肝炎が発症する可能性については1965年頃から製造販売元（株式会社ミドリ十字社）においても認識されていたことが当時の添付文書にも記載されており、未知の病原体を不活化するためにβプロピオラクトン（BPL）処理および紫外線照射を講じていた。後日の検証でこのBPL処理が偶然にもC型肝炎ウイルス（HCV）を不活化していたことが報告された。しかし、BPLに発がん性のあることが判明し、その供給元が製造販売を中止したため、1985年11月に不活化処理法が変更（HBsグロブリン付加）された。その結果、B型肝炎ウイルス（HBV）のみの不活化となり、非A非B型肝炎発症報告例が増加した一因になったと推定されている。その後、加熱製剤（フィブリノゲンHT-ミドリ）が1987年4月に承認・販売されたが、これもHIV、HBVには有効であったが、非A非B型肝炎ウイルスには必ずしも十分な不活化処理法ではなく、HCVに対して有効な不活化処理法であるSD処理（有機溶媒

[Solvent]・界面活性剤[Detergent]) 加熱製剤の製造承認取得(1994年8月)迄にさらに7年以上を要した。

しかし、血漿製剤投与による感染症発症リスクについては、まさに同時期において社会問題となっていた血友病患者への第8因子製剤投与に起因するHIV感染(+HCV重複感染)に関する先行事例においても明らかにされたように、当時の医療者、医療行政担当者にそのリスクが十分に理解されていなかったことも一因であると想定される。非A非B型肝炎が慢性化し、肝硬変、肝臓癌に至るという病態への理解が、消化器・肝臓内科医ならばその当時でも常識であったかも知れないが、特に大量出血に遭遇する機会が多く、人命優先のために本製剤を投与せざるを得なかった心臓血管外科、産科系等の医療者の置かれていた状況も勘案されるべきであろう。

B. 研究目的

供血者のHCV感染がある程度検出しうるようになった時期において、製造販売元から医療者への情報提供が十分になされていたか否かについての検証はきわめて重要であると考え、今年度分担研究の目的とした。

C. 方法

HCVが発見された1988年前後(1985~1995年)にフィブリノゲン製剤の製造販売元であった株式会社ミドリ十字社が作成した添付文書、緊急安全情報を入手し、改訂時期、供血者の感染症チェック、不活化処理法、肝炎発症リスクに関する記載、について時系列的に検討した。尚、分担研究の遂行に関しては分担研究者所属施設(国立国際医療研究センター)の倫理審査委員会の承認を受けている(NCGM-G-003203-00)。

D. 研究結果

フィブリノゲン製剤の主たる製造販売元で

あった株式会社ミドリ十字社は1985年から1994年10月までの10年間に添付文書の改訂を計8回、緊急安全性情報の発出を1回行っていた。

1. フィブリノゲン製剤製造に供する供血者スクリーニング:

1985年時点ではRPHA法によるHBs抗原スクリーニングのみで、1987年12月から抗HIV抗体測定が追加され、さらに1993年10月から抗ATLV(HTLV-1)抗体、血清ALT値、抗HCV抗体測定が追加されていた。尚、ミドリ十字社が1978年8月に買収した米国アルファ社では、1986年7月に血清ALT測定、1992年10月に抗HCV抗体スクリーニングを開始したとの別情報もあることから、当時は原料血漿を輸入に依存していたことを考え合わせると、あえてその記載を省略していた可能性は否定できないものの、医療者への周知時期にタイムラグの存在していた事実は無視出来ないとと思われる。

2. 不活化処理法の推移と肝炎発症リスクに関する記載:

フィブリノゲン製剤(名称:フィブリノゲン-ミドリ)の製造過程におけるウイルス不活化処理法として、1965年頃から実施されていた紫外線照射+BPLが1985年11月に紫外線照射+抗HBsグロブリン添加に変更されたが、添付文書には明確な記載はなされていなかった。肝炎発症リスクについては、「米国では15~20%の急性肝炎発症あり・・・」との記載があるが、米国ではBPLによる不活化処理がなされていなかったこともその一因と想定されている。但し、米国FDAは「有効性について疑いがあること、不活化処理が困難でプールサイズが大きいためB型肝炎の感染リスクが高いこと、クリオ製剤への代替でフィブリノゲン製剤の適応症への対応が可能と判断されたこと」などを理由に、1947年以来使用されていたフィブリノゲン製剤の承認を1977年12月に取り消していた。

1987年12月添付文書（フィブリノゲン HT－ミドリへ名称変更）にはそれまでの凍結真空乾燥に代えて60℃、96時間の乾燥加熱処理が導入された旨の記載がある。しかし、本剤上市後に行われた追跡調査により非A非B肝炎の発症が1.7%（14/846）に認められたことから、その直後の1988年6月に緊急安全性情報が発出され、非A非B型肝炎発症リスクに関する注意喚起がなされていた。

その後の改訂は1991年1月に行われているが、すでにHCV抗体測定系が供血者スクリーニングに導入されていたにもかかわらず、「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・・・（下線附記はミドリ十字社による）」の記載にとどまっており、1992年8月の改訂でも同様であった。尚、「いまだ原因ウイルスが同定されておらず」の箇所は、供血者スクリーニングに「ALT（GPT）値、抗HCV抗体」を追加したことが明記された1993年10月の改訂時には削除されていた。また、別情報によると、わが国の献血由来のフィブリノゲンHT－ミドリ（乾燥加熱）が発売されたのは1992年12月、旧吉富製薬にて原料血漿に対するHCVのミニプールNATが開始されたのは1998年5月であった。

E. 考察

本研究班のテーマである薬害肝炎、すなわちHCVに汚染された原料血漿から製造された特定製剤（フィブリノゲン、第IX因子製剤）の投与に起因するC型肝炎の場合には、HCVの遺伝情報が解明された1989年前後において、製造販売元および医療者がその重要性をどの程度認識していたか、について検証する目的で本検討を行った。そのツールとして、当時の添付文書および緊急安全性情報を用いることにした理由は、一般的にこれらの文書が医薬品に関するさまざまな知見を医療者へ提供するきわ

めて重要な情報源であり、特に血液・血漿製剤については未知の病原体汚染のリスクが高いだけに、製造販売元による時宜を得た対応が望まれると考えたからである。

供血者スクリーニングに抗HCV抗体検査が導入された時期については、添付文書上では1993年10月改訂版で初めて記載されていた。しかし、原料血漿の主たる提供国米国の子会社においてすでにその1年前に開始されていたという別情報が事実であるならば、その旨が医療者に伝わるような記載がなされるべきであったと思われる。また、肝炎発症リスクに関する記載についても、非A非B型肝炎の成因の大部分を占めていたHCVの遺伝情報が1989年には解明され、日本赤十字社が供血者スクリーニングに抗HCV抗体測定を1989年12月に導入していたこと、さらにC型慢性肝炎治療薬であるインターフェロン単独療法が1992年3月に承認されていたこと、等を考え合わせると、「C型肝炎」という表記も可能であったかと思われる。

F. 結論

あくまで私見ではあるが、1985～1994年当時のフィブリノゲン製剤に関する添付文書の記載はやや不十分であった可能性が示唆された。尚、HCV同定後もフィブリノゲン製剤による薬害肝炎が発症していたか否かについては、今回の検討結果が言及するものではないことを強調しておきたい。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他

表 フィブリノゲン製剤（製造販売元：株式会社ミドリ十字社）に関する添付文書の記載内容の変遷

製剤名	改訂年月	供血者スクリーニング	不活化処理法	肝炎発症リスクに関する記載
フィブリノゲン ーミドリ	1985年1月	RPHA 法にて HBs 抗原陽性 血を除外	除菌汙過し紫外線照射後に凍結真空乾燥	血清肝炎等の肝障害があらわれることがある。 アメリカでは15～20%の急性肝炎発症ありとの 報告
フィブリノゲン ーミドリ	1985年8月	HBs 抗原陽性血を除外	Cohn の低温エタノール分画法で得たフィブリノゲ ン画分を除菌汙過し紫外線照射後に凍結真空乾燥	血清肝炎等の肝障害があらわれることがある。 アメリカでは15～20%の急性肝炎発症ありとの 報告
フィブリノゲン HTーミドリ	1987年12月	HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体 陰性を確認	最終小分け製剤に対して 60℃、96 時間の乾燥加熱 処理	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
緊急安全性情報 「フィブリノゲ ンHTーミドリ」に よるとされる 非 A 非 B 型肝炎の 発症について」	1988年6月		本剤使用後の肝炎発現について追跡調査を継続し て行ってまいりました。その結果、846 症例（407 施 設）の報告のうち、本剤の投与によると思われるか、 又は可能性を否定出来ない非 A 非 B 型肝炎 14 症例 の発現が報告されました。	添付文書の冒頭に「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、投与は必要最少限と し、十分な観察を行うこと」を追記する改訂を 行った旨の周知。
フィブリノゲン HTーミドリ	1988年6月	HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体 陰性を確認	最終小分け製剤に対して 60℃、96 時間の乾燥加熱 処理	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・・冒頭に「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、投与は必要最少限と し、十分な観察を行うこと」との追記あり

フィブリノゲン HT-ミドリ	1991年1月	HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体陰性を確認	最終小分け製剤に対して 60℃、96 時間の乾燥加熱処理	非 A 非 B 型肝炎については、 <u>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</u> ・・・(下線はミドリ十字社が附記) 冒頭に「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、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと」との追記あり
フィブリノゲン HT-ミドリ	1992年8月	HBs 抗原陰性、抗 HIV 抗体陰性を確認	最終小分け製剤に対して 60℃、96 時間の乾燥加熱処理	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・・・冒頭に「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、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと」との追記あり
フィブリノゲン HT-ミドリ	1993年10月	HBs 抗原・抗 HIV 抗体・抗 ATL 抗体陰性で、ALT (GPT) 値、抗 HCV 抗体をスクリーニング	製造工程において 60℃、96 時間の乾燥加熱処理	非 A 非 B 型肝炎については、予防措置が確立していない・・・冒頭に「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、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと」との追記あり
フィブリノゲン HT-ミドリ	1994年10月	HBs 抗原・抗 HIV 抗体・抗 ATL 抗体陰性で、ALT (GPT) 値、抗 HCV 抗体をスクリーニング	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 時間の乾燥加熱処理	非 A 非 B 型肝炎については、予防措置が確立していない・・・冒頭に「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、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと」との追記あり