

平成14年(ワ)第10567号
平成14年(ワ)第13365号
平成15年(ワ)第4680号
平成15年(ワ)第12314号

C型肝炎損害賠償請求事件

判決

大阪地方裁判所第17民事部

目次

主文	20
事実及び理由	23
第1章 請求の趣旨	23
第2章 事案の概要	25
第3章 前提事実(争いのない事実及び括弧内に掲記の証拠により認定できる事実)	27
第1 当事者等	27
第2 血液及び血液製剤	28
第3 フィブリノゲン及びフィブリノゲン製剤の概要	34
第4 血液凝固第IX因子及び第IX因子複合体製剤の概要	40
第5 C型肝炎	43
第6 医薬品製造承認及び輸入承認	66
第7 医薬品再評価	69
第8 フィブリノゲン製剤の承認と再評価	75
第9 第IX因子複合体製剤の承認と再評価	86
第4章 争点及び争点に対する当事者の主張	93
第1 フィブリノゲン製剤について(原告番号1番ないし6番, 8番ないし13番 番について共通)	93
1 フィブリノゲン製剤の有効性	93
2 フィブリノゲン製剤の危険性(その1-C型肝炎の予後の重篤性)	125
3 フィブリノゲン製剤の危険性(その2-フィブリノゲン製剤によるC型肝炎 の感染の危険性)	147
4 代替療法について	171
5 フィブリノゲン製剤の有用性	184
6 FDAによるフィブリノゲン製剤の製造承認取消しについて	207

7	ミドリ十字（被告会社ら）の過失	208
8	厚生大臣の行為の違法性	226
9	適応外使用について	242
10	因果関係（総論）について	251
11	損害（総論）について	289
(1)	C型肝炎の予後の重篤性	289
ア	C型肝炎の自然経過	289
イ	C型肝炎の治療法とその効果	289
(2)	包括一律請求の可否と損害額	308
12	個別原告の因果関係、損害について	315
(1)	原告番号1番	315
ア	前提事実	315
イ	当事者の主張	316
(2)	原告番号2番	322
ア	前提事実	322
イ	当事者の主張	323
(3)	原告番号3番	327
ア	前提事実	328
イ	当事者の主張	328
(4)	原告番号4番	332
ア	前提事実	332
イ	当事者の主張	333
(5)	原告番号5番	341
ア	前提事実	341
イ	当事者の主張	342
(6)	原告番号6番	345

ア	前提事実	345
イ	当事者の主張	346
(7)	原告番号8番	350
ア	前提事実	350
イ	当事者の主張	351
(8)	原告番号9番	356
ア	前提事実	356
イ	当事者の主張	357
(9)	原告番号10番	362
ア	前提事実	362
イ	当事者の主張	362
(10)	原告番号11番	371
ア	前提事実	371
イ	当事者の主張	372
(11)	原告番号12番	376
ア	前提事実	376
イ	当事者の主張	376
(12)	原告番号13番	381
ア	前提事実	381
イ	当事者の主張	381
13	消滅時効について	384
14	除斥期間について	384
第2	非加熱第IX因子複合体製剤について（原告番号7番）	412
1	非加熱第IX因子複合体製剤の有効性	412
(1)	医薬品の有効性の確認方法	412
(2)	非加熱第IX因子複合体製剤の後天性疾患に対する有効性の知見とその変遷	

.....	425
2 非加熱第IX因子複合体製剤の危険性 (その1-C型肝炎の予後の重篤性)	443
.....	443
3 非加熱第IX因子複合体製剤の危険性 (その2-非加熱第IX因子複合体製剤によるC型肝炎の感染の危険性)	443
4 非加熱第IX因子複合体製剤の危険性 (その3-HIV感染の危険性, DIC発症の危険性等)	445
5 非加熱第IX因子複合体製剤の有用性	447
6 ミドリ十字 (被告会社ら) の過失	457
7 厚生大臣の行為の違法	461
8 因果関係 (総論) について	465
9 損害 (総論) について	466
10 原告番号7番の因果関係, 損害について	466
(1) 前提事実	466
(2) 当事者の主張	466
第5章 当裁判所の判断	473
【フィブリノゲン製剤関係】	473
第1 血液製剤について	473
1 血漿分画製剤の概要	473
2 フィブリノゲン製剤の概要	478
3 第IX因子製剤の概要	479
第2 本件の基本的な事実関係の概観	480
1 医薬品承認手続と再評価	480
(1) 医薬品の承認	480
(2) 医薬品再評価	484
2 フィブリノゲン製剤の承認と再評価	496

(1) 非加熱フィブリノゲン製剤の承認	496
(2) 製造承認後, 第2次再評価指定までの (一部) 変更の承認等について	501
(3) 非加熱フィブリノゲン製剤と第1次再評価	502
(4) 非加熱フィブリノゲン製剤の第2次再評価	502
3 肝炎集団発生 (青森県三沢市肝炎集団発生を含む。) とその後の対応	509
4 加熱フィブリノゲン製剤の承認とその後の対応	517
5 加熱フィブリノゲン製剤の再評価	528
6 FDAのフィブリノゲン製剤承認取消し	532
第3 フィブリノゲン製剤の有効性	548
1 医薬品の有効性の位置付け	548
2 医薬品の有効性の確認方法	549
3 産科出血の特色	562
4 フィブリノゲン製剤製造承認時までの産科出血を取り巻く状況とフィブリノゲン製剤発売, その後の産科医療を取り巻く状況の変化	563
(1) フィブリノゲン製剤製造承認時までの産科出血を取り巻く状況	563
(2) 産科医療を取り巻くその後の状況の変化	566
5 後天性低フィブリノゲン血症及びDICに関する知見とその変遷	571
(1) フィブリノゲン製剤の有効性に対して肯定的な見解 (文献・論文等)	571
(2) フィブリノゲン製剤の有効性に対して否定的な見解 (文献・論文等)	620
6 後天性低フィブリノゲン血症とDIC	658
(1) 議論の整理の必要性	658
(2) 止血の仕組みとDICのメカニズム	662
(3) 後天性低フィブリノゲン血症 (DIC) の出血原因	663
(4) DICの診断	664
(5) 後天性低フィブリノゲン血症 (DIC) の治療法	664
7 いわゆる臨床的有効性について	668

(1) いわゆる臨床的有効性の位置付け	668	ウ C型肝炎ウイルス感染後の自然経過について	738
(2) 産科3証人(真木, 寺尾, 小林証人)の証言について	670	エ 無症候性キャリアについて	742
(3) 産科2学会の見解について	683	オ C型慢性肝炎について	745
(4) 日母研修ノート, 今日の治療方針, その他医学文献の記載について	693	カ 肝硬変について	747
8 後天性低フィブリノゲン血症及びDICに対する知見及びその変遷, 臨床的使用実態等を踏まえたフィブリノゲン製剤の有効性を巡る議論のまとめ	694	キ 肝細胞癌について	749
(1) 昭和39年(1964年)当時までの知見	695	ク C型肝炎の治療について	749
(2) 昭和53年(1978年)当時までの知見	696	(2) 血清肝炎, 輸血後肝炎, 非A非B型肝炎及びC型肝炎の知見とその変遷	764
(3) 昭和60年(1985年)から昭和62年(1987年)当時までの知見	699	(3) 血清肝炎, 輸血後肝炎, 非A非B型肝炎及びC型肝炎の病態と予後の重篤性に関する知見のまとめ	908
9 フィブリノゲン製剤の有効性	700	ア 肝炎の予後の重篤性のとらえ方	908
(1) フィブリノゲン製剤の有効性に関する当事者の主張に対する疑問	701	イ 血清肝炎, 輸血後肝炎, 非A非B型肝炎及びC型肝炎の病態及び予後の重篤性に関する知見のまとめ	910
(2) 昭和39年6月(非加熱製剤製造承認時)当時の有効性	702	㊦ 昭和39年(1964年)当時(血清肝炎)	910
(3) 昭和53年当時の有効性	718	㊧ 昭和53年(1978年)当時まで(血清肝炎, 非A非B型肝炎)	913
(4) 昭和60年当時の有効性	727	㊨ 昭和60年(1985年)ないし昭和62年(1987年)当時まで(非A非B型肝炎)	916
(5) 昭和62年4月当時の有効性(非加熱製剤及び加熱製剤)	728	ウ 補足説明	918
ア 非加熱製剤の有効性について	728	3 フィブリノゲン製剤によるC型肝炎感染の危険性	924
イ 加熱製剤の有効性について	731	(1) HCVの感染経路	924
(6) まとめ	732	(2) HCVの感染力(感染価)	924
第4 フィブリノゲン製剤の危険性	733	(3) フィブリノゲン製剤の原料と製法	933
1 医薬品の危険性の位置付け	733	(4) フィブリノゲン製剤の原料と製法上の危険性	934
2 C型肝炎の知見と予後の重篤性	733	(5) フィブリノゲン製剤につき行われたウイルス不活化処理の内容とその効果	952
(1) C型肝炎に関する現在の知見	733		
ア C型肝炎の原因と発症に至る機序	734		
イ C型肝炎の診断について	736		

ア	凍結融解操作（製造開始時から実施）	952
イ	紫外線照射処理（昭和39年（1964年）ないし昭和40年（1965年）11月ころ実施）	953
ウ	紫外線照射処理とBPL処理の併用（昭和40年（1965年）年11月ころないし昭和60年（1985年）8月実施）	956
エ	紫外線照射処理と抗HBsグロブリン添加の併用（昭和60年（1985年）年8月ないし昭和62年（1987年）2月実施）	964
オ	60℃・96時間乾燥加熱処理（昭和62年（1987年）3月ないし平成6年（1994年）6月実施）	966
(6)	ウイルスバリデーション試験とその評価	970
(7)	フィブリノゲン製剤と肝炎感染の報告等	976
(8)	フィブリノゲン製剤の各時代（各不活化方法）ごとのHCV感染の危険性（まとめ）	984
第5	フィブリノゲン製剤の有用性	989
1	有用性の位置付け	989
2	有用性の判断方法	990
3	フィブリノゲン製剤の有用性	991
(1)	昭和39年6月当時（非加熱製剤製造承認時）	991
(2)	昭和53年当時	993
(3)	昭和60年8月当時	995
(4)	昭和62年4月当時（加熱製剤承認時）	999
(5)	まとめ	1001
第6	フィブリノゲン製剤の添付文書と被告会社らが実施していた市販後安全対策	1002
1	添付文書における使用上の注意・警告	1002
2	感染症情報の収集	1016

(1)	感染症（肝炎）情報の収集方法	1016
(2)	情報収集状況	1017
第7	ミドリ十字（被告会社ら）の過失	1018
1	製薬会社の医薬品安全確保義務とその内容	1018
(1)	製薬会社の医薬品安全性確保義務	1018
(2)	製薬会社の医薬品安全性確保義務の内容	1019
2	フィブリノゲン製剤についての医薬品安全性確保義務違反（適応限定義務）の有無	1022
(1)	昭和39年（1964年）6月製造承認時における注意義務違反	1022
(2)	昭和53年（1978年）当時における注意義務違反	1024
(3)	昭和60年（1985年）8月当時における注意義務違反	1027
(4)	昭和62年（1987年）4月当時における注意義務違反	1028
3	フィブリノゲン製剤についての警告義務違反等の有無	1029
4	適応外使用	1033
5	まとめ	1034
第8	厚生大臣の行為の違法性	1034
1	厚生大臣の医薬品安全性確保義務	1034
2	医薬品の安全性確保に関する厚生大臣の行為の違法性	1035
(1)	医薬品の製造承認と国家賠償法上の違法性	1035
(2)	医薬品製造承認後の規制権限の不行使と国家賠償法上の違法性	1036
(3)	再評価（指定）と国家賠償法上の違法性	1036
3	フィブリノゲン製剤に関する厚生大臣の行為の違法性	1037
(1)	昭和39年6月当時（製造承認時）における違法性	1037
(2)	昭和53年当時（製造承認後）における規制権限不行使の違法性	1037
(3)	昭和60年8月当時（製造承認後）における規制権限不行使の違法性	1043

(4) 昭和62年4月当時(製造承認後)における非加熱製剤についての規制権 限不行使の違法性	1044
(5) 昭和62年4月当時における加熱フィブリノゲン製剤の製造承認の違法性	1046
4 フィブリノゲン製剤についての警告義務違反の有無	1048
5 適応外使用について	1048
6 まとめ	1049
第9 因果関係(総論)	1049
1 訴訟上の因果関係の立証の基本的考え方	1049
2 因果関係の検討の対象となる原告	1049
3 フィブリノゲン製剤によるHCV感染の蓋然性	1050
4 C型肝炎の他の感染経路	1050
5 フィブリノゲン製剤と輸血(全血のほか新鮮凍結血漿, 濃厚赤血球浮遊液等 を含む。)が併用された場合	1051
6 まとめ(個別原告におけるフィブリノゲン製剤投与とC型肝炎感染との因果 関係判断の枠組み)	1056
第10 損害(総論)	1056
1 C型肝炎ウイルス(HCV)感染により生じる各病態について	1056
2 C型肝炎ウイルス持続感染者(HCVキャリア)であることにより生じる損 害	1066
3 包括一律請求の可否	1071
4 類型的損害額(基礎的損害額)	1072
第11 損害(各論)	1073
1 原告番号9番	1073
2 原告番号13番	1077
3 原告番号4番	1081

4 原告番号3番	1088
5 原告番号5番	1092
6 原告番号12番	1097
7 原告番号8番	1102
8 原告番号1番	1108
9 原告番号2番	1116
【第IX因子複合体製剤関係】	1121
第1 本件の基本的な事実関係の概観	1121
1 医薬品の承認	1121
(1) 医薬品の承認及び承認拒否事由	1121
(2) 昭和37年版医薬品製造指針と昭和42年基本方針	1122
(3) コーナインの輸入承認申請(昭和46年(1971年))当時の医薬品輸 入承認手続	1122
(4) クリスマシンの製造承認申請(昭和51年(1976年))当時の医薬品 製造承認手続	1123
2 医薬品再評価	1123
3 第IX因子複合体製剤の輸入, 製造承認と再評価	1123
(1) 第IX因子複合体製剤(コーナイン)の輸入承認	1123
(2) 第IX因子複合体製剤(クリスマシン)の製造承認	1138
(3) クリスマシンの第2次再評価	1140
(4) クリスマシン-HTの輸入承認	1143
4 FDAの対応	1143
第2 第IX因子複合体製剤投与の対象となる後天性第IX因子欠乏症の主要な疾患の 病態と重篤性	1146
1 第IX因子複合体製剤が含有する血液凝固因子とビタミンKの関係	1146
2 新生児ビタミンK欠乏性出血症	1147

- 3 乳児ビタミンK欠乏性出血症1148
- 4 肝・胆道疾患患者の出血1149
- 5 ビタミンK拮抗薬（ワーファリン等）投与患者の出血1150
- 第3 第IX因子複合体製剤の後天性疾患に対する有効性1150
- 1 クリスマシン承認当時（1976年（昭和51年））及び承認後の臨床における新生児ビタミンK欠乏性出血症及び乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する第IX因子複合体製剤の有効性についての知見1150
- (1) クリスマシン承認当時の文献等1150
- (2) クリスマシン承認後の文献等1153
- (3) 今日の小児治療指針及び今日の治療指針1170
- (4) クリスマシン承認当時（昭和51年（1976年））及び承認後の臨床における新生児ビタミンK欠乏性出血症及び乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する第IX因子複合体製剤の有効性についての知見のまとめ1172
- 2 クリスマシン承認当時（昭和51年（1976年））及び承認後の臨床における肝・胆道疾患による出血（傾向）に対する第IX因子複合体製剤の有効性についての知見1191
- (1) クリスマシン承認当時の文献等1191
- (2) クリスマシン承認後の文献等1198
- (3) クリスマシン承認当時（昭和51年（1976年））及び承認後の臨床における新生児ビタミンK欠乏性出血症及び乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する第IX因子複合体製剤の有効性及び必要性についての知見のまとめ1205
- 3 クリスマシン承認当時（昭和51年（1976年））及び承認後の臨床におけるビタミンK拮抗薬（クマリン薬、ワーファリン等）投与患者の出血（傾向）に対する第IX因子複合体製剤の有効性についての知見1206
- (1) クリスマシン承認当時の文献等（海外の文献）1206

- (2) クリスマシン承認後の文献等1207
- (3) クリスマシン承認当時（昭和51年（1976年））及び承認後の臨床におけるビタミンK拮抗薬（クマリン薬、ワーファリン等）投与患者の出血（傾向）に対する第IX因子複合体製剤の有効性及び必要性についての知見のまとめ1211
- 4 第IX因子複合体製剤の後天性疾患に対する有効性1212
- (1) クリスマシン承認当時の有効性1212
- (2) その後のクリスマシンの有効性1216
- 第4 第IX因子複合体製剤の危険性1218
- 1 血清肝炎，B型肝炎，非A非B型肝炎，C型肝炎の知見及び予後の重篤性1218
- 2 第IX因子複合体製剤の原料と製法上の危険性1218
- (1) 第IX因子複合体製剤の原料と製法1218
- ア コーナイン1218
- イ クリスマシン1219
- (2) 第IX因子複合体製剤の製法上の危険性（プール血漿）1219
- (3) 第IX因子複合体製剤の原料の危険性（有償血漿）1219
- (4) HCV関連マーカー開発後に第IX因子複合体製剤につき行われたHCV汚染調査1220
- 3 第IX因子複合体製剤（コーナイン，クリスマシン）のウイルス不活化処理1222
- 4 第IX因子複合体製剤と肝炎感染の報告等1223
- 5 第IX因子複合体製剤（クリスマシン，コーナイン）の肝炎感染の危険性1226
- 6 第IX因子複合体製剤（クリスマシン，コーナイン）のHIV等感染，DIC等の副作用の危険性1226

第5	第IX因子複合体製剤の有用性	1227
1	輸入承認時のコーナイン及び製造承認時のクリスマシンの有用性	1227
2	その後のクリスマシンの有用性	1227
第6	第IX因子複合体製剤の添付文書	1228
1	コーナインの添付文書	1228
2	クリスマシンの添付文書	1228
第7	ミドリ十字（被告会社ら）の過失	1229
1	第IX因子複合体製剤についての医薬品安全性確保義務違反（適応限定義務違反）の有無	1229
(1)	昭和51年製造承認時における医薬品安全性確保義務違反	1229
(2)	製造販売開始後における医薬品安全性確保義務違反	1230
2	第IX因子複合体製剤についての警告義務違反	1230
3	まとめ	1231
第8	厚生大臣の行為の違法性	1231
1	第IX因子複合体製剤についての医薬品安全性確保義務違反（適応限定義務違反）の有無	1231
(1)	昭和51年製造承認時における医薬品安全性確保義務違反	1231
(2)	製造販売開始後における医薬品安全性確保義務違反	1231
2	第IX因子複合体製剤についての警告義務違反の有無	1232
3	まとめ	1232
【結論】	-----	1232
(別紙)	-----	1236

主 文

- 1 被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号9番の原告に対し、各自、3630万円及びこれに対する平成15年5月29日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 2 被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号13番の原告に対し、各自、3520万円及びこれに対する平成15年12月4日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

- 3 被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号4番の原告に対し、各自、3520万円及びこれに対する平成15年1月25日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 4 被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号3番の原告に対し、各自、1320万円及びこれに対する平成14年10月31日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 5 被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号5番の原告に対し、各自、1540万円及びこれに対する、被告国については平成15年1月24日から、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスについては同月25日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 6 被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号12番の原告に対し、各自、3630万円及びこれに対する、被告国については平成15年5月28日から、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスについては同月29日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 7 被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号8番の原告に対し、各自、3300万円及びこれに対する、被告国については平成15年1月24日から、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスについては同月25日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 8 被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号1番の原告に対し、各自、3520万円及びこれに対する、被告国については平成14年11月1日から、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスについては同年10月31日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

- 9 被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号2番の原告に対し、各自、1650万円及びこれに対する、被告国については平成14年11月1日から、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスについては同年10月31日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 10 原告番号9番の原告、原告番号13番の原告、原告番号4番の原告、原告番号3番の原告の被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスに対するその余の請求、被告国に対する請求を、いずれも棄却する。
- 11 原告番号5番の原告、原告番号12番の原告、原告番号8番の原告、原告番号1番の原告、原告番号2番の原告の被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスに対するその余の請求を、いずれも棄却する。
- 12 原告番号10番の原告、原告番号11番の原告、原告番号6番の原告、原告番号7番の原告の被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスに対する請求を、いずれも棄却する。
- 13 訴訟費用の負担は、次のとおりとする。
- (1) 原告番号9番の原告、原告番号13番の原告、原告番号4番の原告、原告番号3番の原告と被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスとの間に生じた訴訟費用は、これを2分し、その1を上記原告らの負担とし、その1を上記被告らの負担とする。
- 上記原告らと被告国との間に生じた訴訟費用は、すべて上記原告らの負担とする。
- (2) 原告番号5番の原告、原告番号12番の原告、原告番号8番の原告、原告番号1番の原告、原告番号2番の原告と被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスとの間に生じた訴訟費用は、これを2分し、その1を上記原告らの負担とし、その1を上記被告らの負担とする。
- (3) 原告番号10番の原告、原告番号11番の原告、原告番号6番の原告、原

告番号7番の原告と被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスとの間に生じた訴訟費用は、すべて上記原告らの負担とする。

14 この判決は、1ないし9項に限り、仮に執行することができる。

- 3 被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号4番の原告に対し、各自、3520万円及びこれに対する平成15年1月25日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 4 被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号3番の原告に対し、各自、1320万円及びこれに対する平成14年10月31日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 5 被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号5番の原告に対し、各自、1540万円及びこれに対する、被告国については平成15年1月24日から、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスについては同月25日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 6 被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号12番の原告に対し、各自、3630万円及びこれに対する、被告国については平成15年5月28日から、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスについては同月29日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 7 被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号8番の原告に対し、各自、3300万円及びこれに対する、被告国については平成15年1月24日から、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスについては同月25日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 8 被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号1番の原告に対し、各自、3520万円及びこれに対する、被告国については平成14年11月1日から、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスについては同年10月31日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。

- 9 被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスは、原告番号2番の原告に対し、各自、1650万円及びこれに対する、被告国については平成14年11月1日から、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスについては同年10月31日からそれぞれ支払済みまで年5分の割合による金員を支払え。
- 10 原告番号9番の原告、原告番号13番の原告、原告番号4番の原告、原告番号3番の原告の被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスに対するその余の請求、被告国に対する請求を、いずれも棄却する。
- 11 原告番号5番の原告、原告番号12番の原告、原告番号8番の原告、原告番号1番の原告、原告番号2番の原告の被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスに対するその余の請求を、いずれも棄却する。
- 12 原告番号10番の原告、原告番号11番の原告、原告番号6番の原告、原告番号7番の原告の被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスに対する請求を、いずれも棄却する。
- 13 訴訟費用の負担は、次のとおりとする。
- (1) 原告番号9番の原告、原告番号13番の原告、原告番号4番の原告、原告番号3番の原告と被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスとの間に生じた訴訟費用は、これを2分し、その1を上記原告らの負担とし、その1を上記被告らの負担とする。
- 上記原告らと被告国との間に生じた訴訟費用は、すべて上記原告らの負担とする。
- (2) 原告番号5番の原告、原告番号12番の原告、原告番号8番の原告、原告番号1番の原告、原告番号2番の原告と被告国、被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスとの間に生じた訴訟費用は、これを2分し、その1を上記原告らの負担とし、その1を上記被告らの負担とする。
- (3) 原告番号10番の原告、原告番号11番の原告、原告番号6番の原告、原



告番号7番の原告と被告国，被告三菱ウェルファーマ株式会社及び被告株式会社ベネシスとの間に生じた訴訟費用は，すべて上記原告らの負担とする。

14 この判決は，1ないし9項に限り，仮に執行することができる。

第5章 当裁判所の判断

【フィブリノゲン製剤関係】

第1 血液製剤について

前記前提事実、証拠（乙B医19、60ないし63、丙A1、丙共B医1）及び弁論の全趣旨によれば、血液製剤について、次の事実が認められる。

1 血漿分画製剤の概要

(1) 血液の組成と機能

人の循環血液量は、全体重の約1/3ないし1/2（7～8%）とされ、正確には身長と体重の相関から求められる。日本人成人の血液量は、男女差や個人差はあるものの、通常、体重1kgにつき約80ml、体重60kgの人で約5lあるとされている。

血液は、体内を循環することにより、各種栄養素、ガス、ホルモンの運搬、体温調整、そして、浸透圧、pHなど人体の内部循環の保持と多様な役割を担い、人間の生命活動の大きな要となっている。そのため、一般に短時間のうちに全血液量の2分の1を失うと、生命に危険が起るといわれている。

血液は、有形成分と無形成分から成り立っている。有形成分は、その形態により赤血球、白血球、血小板に分けることができ、その血液中の割合は、通常40～45%である。無形成分は血漿と呼ばれ、その約90%が水分で、残りは蛋白質、無機塩、脂質、酵素、ホルモン等の有機・無機物質から成っている。

血漿中の蛋白質には、浸透圧・循環血漿量の維持を担うアルブミン（血漿1dl当たり3.5～4.5g）、細菌・ウイルスなどの感染防御を担う免疫グロブリン（血漿1dl当たり1～2.5g）のほか、フィブリノゲンその他の各種の血液凝固因子などがある。血液凝固因子のうちフィブリノゲンを除く第Ⅷ因子・第Ⅸ因子等の血液凝固因子は、ごく微量であるため、重量で表示されず単位数で表示される。例えば、正常人血漿1ml中の第Ⅷ因子量を第Ⅷ因子1単位として表示している。

(2) 血液凝固の機序と凝固因子欠乏症

血液は、通常固まることなく流動性を保って血管内を循環しているが、けがなどにより血管が損傷し出血が起ると血液が固まって止血を生ずるといいう性質がある。この血液凝固の性質は最も基本的な生体防御作用の一つである。止血の機序は単純ではないが、大きくは血小板の粘着、凝集と血液凝固の二つから成っている。すなわち、血管が損傷し出血すると、損傷部分に血小板が粘着、凝集し、止血栓を構成して一時的に傷口を塞いで止血する。これを一次止血と呼んでいる。しかし、一次止血だけでは不十分で、次に血小板凝集塊を中心にフィブリンが生成され、止血栓が壊れないように強固なものとし止血を完全なものにする。このフィブリン生成までの過程を血液凝固反応と呼んでいる。これらの反応は連続したもので、たとえこの段階で一つでも反応が停止した場合には止血されないことになる。

この血液凝固反応はカスケード反応と呼ばれる効率のよい連鎖反応であり、この反応に関与する微量物質が血液凝固因子である。血液の凝固に多くの因子が関与することが知られており、この因子には発見の順にローマ数字で命名され、現在までに12の因子が知られている。例えば、第Ⅰ因子（フィブリノゲン）、第Ⅷ因子（抗血友病因子）、第Ⅸ因子（クリスマス因子）等がある。

フィブリノゲンは、止血において重要な働きを担う血液凝固因子の一つで

あり、出血の際に他の凝固因子（トロンピン）の作用によってフィブリンとなり、それらが血管損傷部に積み重なり糊状となって止血する機能を有する。フィブリノゲンは、主に肝臓で生成され、これがおおむね100mg/dl以下になると一般に「低フィブリノゲン血症」といわれ、出血傾向が強くなる。同様に、第Ⅷ因子及び第Ⅸ因子については、止血のためには、それぞれ正常値の10～15%が血漿中に必要であり、それ以下になると出血傾向がもたらされる。先天性の第Ⅷ因子欠乏症は血友病A、先天性の第Ⅸ因子欠乏症は血友病B（クリスマス病ともいう。）と呼ばれ、血液凝固機能が働きにくくなるために、特に誘因なく、あるいはささいな外傷や打撲によって、皮下出血斑、皮下血腫、口腔内出血、鼻出血、関節内出血、筋肉内出血、消化管出血、頭蓋内出血などの症状を来し、しかも、それらの出血は突然に、繰り返して起こる。これら凝固因子欠乏症には、血友病A・Bなどの先天性の欠乏症のほか後天的な欠乏症がありいずれも凝固異常を呈する。

(3) 血液製剤の種類

血液製剤とは、人間の生命活動にとって不可欠な役割を果たしているヒトの血液の各成分を、血液そのまま、あるいは分離又は単離して作られた医薬品の総称である。血液製剤は、現在、全血製剤、血液成分製剤、血漿分画製剤に大別されている。

ア 全血製剤

全血製剤とは、ヒトの血液に抗凝固剤を加えたもので、これには保存血液と新鮮血液がある。保存血液とは、採血後、4ないし6℃で72時間以上保存したもので、その有効期間は、採血後21日間とされており、手術や事故等による大量出血時の輸血に使用される。新鮮血液とは、採血後72時間以内のものをいい、体外循環装置を用いる場合など特別に新鮮な血液成分が必要な場合に使用される。なお、有効期間が経過した全血製剤は、血漿部分を分離し、後述するアルブミン製剤、グロブリン製剤、フィブリ

ノゲン製剤、第Ⅸ因子製剤等の血漿分画製剤の原料として再利用することが可能である。

イ 血液成分製剤

血液成分製剤とは、血液に遠心分離その他の物理的操作を加えることにより赤血球、白血球、血小板、血漿に分離し、各成分を製剤化したものである。赤血球製剤は、慢性貧血、亜急性出血性貧血等の治療に利用されるもので、赤血球濃厚液等がある。有効期間は、赤血球濃厚液は採血後21日間とされている。血小板製剤は、血小板減少症の治療に用いられるもので、その有効期間は採血後72時間とされている。また、血漿製剤は、血液凝固因子の補充に用いられるもので、凍結状態での有効期間は1年間となっている。

プールした血漿を凍結した後に0ないし4℃に静置すると沈殿物が析出するが、この中には第Ⅷ因子やフィブリノゲンが多量に含まれており、これをクリオプレシピテート（クリオ製剤）と呼び、血液成分製剤に分類されている。クリオ製剤は、1ないし2名から採取した血漿から製造され、第Ⅷ因子製剤が広く普及するまで血友病Aの治療に用いられていた。

ウ 血漿分画製剤

血漿分画製剤とは、血漿中の蛋白成分を物理的及び化学的方法を組み合わせた手法により個々の成分に分画し、精製した製剤である。

血漿分画製剤には、アルブミン製剤、グロブリン製剤、フィブリノゲン製剤、第Ⅷ因子製剤、第Ⅸ因子製剤等がある。その有効期間は各製剤により異なるが、いずれも1年以上5年以下となっている。

フィブリノゲン製剤は、先天性低フィブリノゲン血症のほか、後天的な低フィブリノゲン血症にも用いられ、特に産科における大出血の治療などに賞用されていた。第Ⅸ因子製剤は、血友病Bの治療に用いられていたが、臨床現場においては、肝硬変等の肝疾患や新生児・乳児における後天性の

各種凝固因子の生成能低下例などにも有効であるとして使用されていた。

(4) 血液製剤の特質

ア 未知、既知のウイルス混入のリスク

血液製剤は、ヒトの血液、血漿から作られるものであるところ、血液には生来的に既知、未知のウイルスが混入している可能性がある。しかも、ウイルスは種々のものがあり、その性質、例えば、耐熱性、感染力、発症率、発病後の経過、その重篤性などはウイルスの種類によって様々である。また、既知のウイルスといっても、単にその存在が疑われるにすぎないもの、存在は確かであるが同定されていないもの、同定はされたがその感染力、発症率など不明なものまであり、医学的な知見もウイルスの種類及びその時期によっても異なる。とりわけ、血漿分画製剤の場合は、全血製剤や成分製剤とは異なり、製剤によってウイルスを不活化したり除去する種々の方法が導入されているため、ウイルス感染リスクは製剤により、また、ウイルスの種類によって異なる。

以上のように、血液製剤には、既知、未知のウイルス感染の危険性があるが、だからといって直ちにその使用を止めるべきということにはならず、その製剤による効果とリスクを比較考量し、その製剤の有用性の有無によって使用が検討されることになる。

イ 生物学的製剤基準

生物学的製剤とは、ヒトの血液を原料として製造する血液製剤のほか、病原微生物やその産出する毒素を原料として製造されたワクチンや抗毒素及びインターフェロン（IFN）などの免疫に関連した製剤をいう。これら製剤の品質の確保には格別な配慮が必要であるため、厚生省（厚生労働省）は、その製造、規格、品質、貯法に関して製造企業が遵守すべき基準を生物学的製剤基準として制定している。

そして、この基準に適合し、かつ、原則として厚生大臣（厚生労働大臣）

が指定した検定機関である国立予防衛生研究所（国立感染症研究所）の検定に合格しなければ、その製剤を使用に供することはできない（薬事法43条1項）。

生物学的製剤基準は、通則、血液製剤総則、医薬品各条、一般試験法から構成されているが、この解説書が、厚生省監修により、「生物学的製剤基準解説」として昭和48年と昭和61年の2回発行されている。「生物学的製剤基準解説」は、同基準の内容全般にわたり、WHO基準その他各国の規定と比較しながら詳細に説明を加えたものである。

2 フィブリノゲン製剤の概要

(1) フィブリノゲン製剤の開発の経緯

血漿を分画することにより、血液凝固因子だけではなく、様々な血漿中の有効成分（アルブミン・免疫グロブリン等）が分画され、それぞれ治療のために利用されるのであるが、貴重なヒトの血漿を無駄にすることなく、効率的かつ有効に利用し、品質の均一な各種の血漿分画製剤を製造するためには、多人数から提供された血漿をプールし、それを分画することが必要であった。

ハーバード大学の Edwin Cohn により1946年（昭和21年）ころまでに血漿分画技術としての低温エタノール分画法が確立され、さらに、その後、Blomböckらにより、コーン画分Iを原材料として、エタノール・グリシン・クエン酸緩衝液を巧みに使い分けて、フィブリノゲンを精製する方法が確立された。

この血漿蛋白の分画法は、プール血漿を利用することにより、初めて実用化が可能となった。

特に、フィブリノゲン製剤は正常血漿の5ないし10倍、第Ⅷ因子製剤は25倍、第Ⅸ因子製剤は20倍という高単位の凝固因子を含んでおり、重度出血及び外科的手術に対する止血目的で製造された。

米国では、1947年（昭和22年）にフィブリノゲン製剤の製造販売が

認可され、先天性及び後天性の低フィブリノゲン血症に伴う出血に対する治療を目的として用いられていた。一方ヨーロッパでは、1964年（昭和39年）に当時のベーリング・ベルケ社がドイツで、ヘモデリバート社がオーストリアでフィブリノゲン製剤の承認を取得し販売を開始した。その後、英国、フランス、イタリア、オランダ、スイス、ベルギー、スペイン、ポルトガル、中国でも販売が開始され、現在も販売が継続されているのは、ドイツ、フランス、イタリア、オーストリア、オランダ、ポルトガル、中国である。

なお、ドイツ、オーストリア、フランス、中国においては、現在においても先天性低フィブリノゲン血症とともに、後天性低フィブリノゲン血症にも適応が認められている。

(2) ミドリ十字における開発の経緯と効能

ミドリ十字（当時の商号は、日本ブラッドバンク）は、昭和39年（1964年）6月9日、「フィブリノーゲン-B B a n k」としてフィブリノゲン製剤の製造承認を受けたが、同年10月24日、社名変更により「フィブリノーゲン-ミドリ」に、昭和51年3月3日、生物学的製剤基準における収載名が、「ヒト血漿フィブリノーゲン（乾燥）」から「乾燥人フィブリノゲン」に変更されたことに伴い、「フィブリノーゲン-ミドリ」に、昭和62年4月30日、製造方法の変更（加熱処理）に伴い「フィブリノゲンHT-ミドリ」に、平成10年4月にミドリ十字と吉富製薬株式会社の合併により「フィブリノゲンHT-ヨシトミ」に、平成12年4月に商号変更により「フィブリノゲンHT-W f」にそれぞれ名称が変更された。

ミドリ十字（被告会社）のフィブリノゲン製剤の効能、効果は、発売当初から平成10年3月まで、「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だけでなく、後天性低フィブリノゲン血症にも用いられていた。

3 第IX因子製剤の概要

(1) 第IX因子製剤開発の経緯

第IX因子製剤は、第IX因子等の濃縮製剤として、1969年（昭和44年）に米国で開発された。ミドリ十字は、昭和47年（1972年）4月に凝固第IX因子製剤である「コーナイン」の輸入承認を受け、米国カッター社から「コーナイン」を輸入した。「コーナイン」は、第IX因子以外に第II・第VII・第X因子を含有する複合体製剤である。昭和51年（1976年）12月には、ミドリ十字は、同じ第IX因子複合体製剤である「クリスマシン」の製造承認を受け、その製造を開始し、昭和60年（1985年）12月には加熱処理された「クリスマシン-HT」（ヘプタン加熱）が輸入承認された。さらに、平成5年（1993年）3月には第IX因子のみを高度に濃縮した製剤である「クリスマシン-M」の製造承認を受け、製造を開始した。

(2) 第IX因子製剤の効能、効果

第IX因子複合体製剤であるクリスマシンの効能、効果は、「血液凝固第IX因子欠乏症」で、先天性血液凝固第IX因子欠乏症（血友病B）だけでなく、後天性血液凝固第IX因子欠乏症にも用いられていた。

第2 本件の基本的な事実関係の概観

1 医薬品承認手続と再評価

(1) 医薬品の承認

前記前提事実、証拠（甲B他31ないし33、乙B他1、71ないし73、89、90、丙共B他7）及び弁論の全趣旨によれば、医薬品の承認について、以下の事実が認められる。

ア 医薬品の承認及び承認拒否事由

医薬品製造業者が、日本薬局方に収められていない医薬品、医薬部外品、厚生大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療用具を製造しようとする場合には、その物について厚生大臣の承認を要し、厚生大臣は、上記の物について、医薬品製造業者から申請があったときは、その名称、成分、

分量、用法、用量、効能、効果等を審査して、品目ごとにその製造についての承認を与える。ただし、厚生大臣は、医薬品に有用性が認められない場合は、製造承認を与えることはできない。医薬品の有用性が否定される場合としては、薬事法（昭和35年8月10日法律第145号）14条2項3号イ、ロにおいて承認が拒否される事由として定めがあり、「イ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。」「ロ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療機器として使用価値がないと認められるとき。」とされている。

この承認が拒否される事由の定めは、昭和54年10月1日法律第56号による薬事法改正により新たに設けられたものであり、昭和39年の非加熱フィブリノゲン製剤承認当時は薬事法上には承認拒否事由の明文はなかったが、当時もほぼ同様に考えられるものであった。

イ 非加熱フィブリノゲン製剤承認申請（昭和37年（1962年））当時の薬事法上の承認手続等

（ア）承認申請資料

非加熱フィブリノゲン製剤の製造の承認が申請された昭和37年当時、以下のとおり、承認申請書に添付する資料等は、薬事法施行規則及び行政指導により定められていた。

a 薬事法の定め

昭和37年当時の薬事法は、製造の承認について、「厚生大臣は、日本薬局方に収められていない医薬品、医薬部外品、厚生大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療用具（厚生大臣の指定する医療用具を除く。）につき、これを製造しようとする者から申請があつたときは、その名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果等を審査して、

品目ごとにその製造についての承認を与える」（薬事法（昭和44年法律第51号による改正前の薬事法をいう。）14条1項）と規定していた。

b 薬事法施行規則の定め及び運用

（a）承認申請書の記載事項

医薬品の製造承認の申請は、各製品に関する名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果等を明記した申請書を提出することによって行うこととされていた（薬事法施行規則17条、様式第10（ただし、昭和39年厚生省令44号による改正前のもの。）。）

（b）添付資料

製造承認の申請に当たり提出すべき資料については、「厚生大臣が前三条の承認について必要と認めて医薬品等若しくはこれらの原料の見本品、基礎実験資料、臨床成績その他の参考資料の提出を求めたときは、申請者は、当該参考資料を厚生大臣に提出しなければならない」（薬事法施行規則20条）とされていた。

（c）臨床試験

i 臨床試験の数と内容

昭和37年度医薬品製造指針では、新医薬品製造承認申請書添付資料としての臨床実験に関する資料について、「2カ所以上の十分な施設がある医療機関において、経験ある医師により、原則として合計60例以上について効果判定が行なわれていること。なお当該資料中2カ所以上は専門の学会に発表し、または学術雑誌あるいはこれに準ずる雑誌に掲載され、もしくは掲載されることが明らかなものであることを要する」とされており、その理由として、臨床試験に関する資料は、当該医薬品が実際に応用されていかなる効果、いかなる副作用を有するかを明らかにするもの

で、効果を判定する際の重要な資料であるから、臨床家自身の意見が示され、かつ、権威あるものでなければならないとされていた。

なお、臨床実験資料については、個々の資料のほかに、①投与方法、投与量、投与期間一覧表、②効力一覧表を添付するようすべきであるとされていた。

ii 臨床試験の具体的方法

昭和37年度医薬品製造指針では、明文上、二重盲検や比較臨床試験は要求されていなかった。

iii 臨床試験の結果

臨床試験の結果は、当該医薬品の有効性について、「著効」、「有効」、「稍有効」、「無効」に分けて報告するよう指導されていた。

(イ) 審査

昭和37年当時、新たな医薬品の製造の承認が申請されると、厚生省の事務局において審査がされた後、薬事審議会の幹事会（通称「調査会」）において厚生省と専門の委員との間で検討がされ、場合により更に厚生大臣の諮問により薬事審議会（新医薬品特別部会、常任部会）において審議がされ、その答申に基づいて承認の許否が決定されていた。

血液製剤については、まず、薬事審議会の血液製剤特別部会において審査がされた上、常任部会において審査がされた。

(ウ) 基本方針

厚生省は、昭和42年9月13日、医薬品の製造承認に必要な資料の範囲と内容について「医薬品の製造承認等に関する基本方針」（基本方針）を策定し、これを厚生省薬務局長通知（薬発第645号）として発した。

基本方針の具体的な取扱いについては、同年10月21日、厚生省薬

務局長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針の取扱いについて」（基本方針取扱い。薬発第747号）として発した。

基本方針では、同年10月1日以降新たに承認を受けようとする医薬品については、5か所以上の医療機関における合計150以上の精密かつ客観的な考察が行われた臨床試験成績資料（精密かつ客観的な考察がなされているものであること。）の提出が必要となり、原則として二重盲検法等の比較試験法を採用した治験成績を要求されることとなった。また、提出を求められた資料のうちの主なものは、原則として、日本国内の専門の学会若しくは学会誌に発表され、又はこれらに準ずる雑誌に掲載され、若しくは掲載されることが明らかなものでなければならぬとしていた。

(2) 医薬品再評価

前記前提事実、証拠（甲B他32ないし34、89、105、202、205、乙B他40、117ないし135）及び弁論の全趣旨によれば、医薬品再評価制度について、以下の事実が認められる。

ア 医薬品再評価の意義

医薬品再評価とは、既に承認された医薬品について、承認後の医学、薬学の進歩等に応じ、現時点の医学、薬学の学問水準から、その有効性、安全性を見直す制度である。

再評価制度は、昭和46年12月に導入され、当初は行政指導に基づき行われていたが、昭和54年の薬事法の改正により昭和55年4月からは薬事法（14条の5）に基づく制度として実施されるようになった。

原則として昭和42年9月30日までに承認された医薬品を対象として昭和46年から昭和53年10月にかけて行政指導に基づき指定が行われた再評価を第1次再評価と呼び、昭和42年10月以降昭和55年3月31日までの間に承認された新医薬品を対象として行われた再評価を第2次

再評価と呼んでいる。

イ 第1次再評価に至る経緯

ア) 再評価制度の要請

大衆保険薬を中心に行われた大衆広告の増大、医療保険の普及により、昭和40年当時、年間10%台で増加していた医薬品の生産額は、昭和43年には22%の伸びを示し、また、政府管掌健康保険の医療費に占める薬剤費の割合も昭和37年度に29%であったものが昭和40年度には40%に増加した。一方、過度の広告による誤解、医薬品消費量の増大に伴う副作用の発生は国民の医薬品に対する信頼感を揺るがす原因となった。また、二重盲検比較試験法の導入等の医薬品の評価方法の変更により新しいより優れた医薬品が生み出されると同時に、現に使用されている医薬品の薬効に対しても、その再検討が求められるようになった。このような事態は、医療保険財政の慢性的赤字と絡んで、国会においてもしばしば問題視され、昭和45年5月19日には衆議院決算委員会において薬効問題について学識経験者の意見を求める公聴会が開催された。次いで、昭和45年7月10日、衆議院決算委員長から医薬品の効能について、既承認の大衆保険薬等も含め、権威ある新しい機関を設け、速やかに検討するよう要望が出された。

イ) 薬効問題懇談会

厚生省は、上記決算委員長の要望を尊重し、厚生大臣は、昭和45年8月25日、私的な諮問機関として、薬効問題懇親会を設置し、医薬品再評価の方針について検討を依頼した。薬効問題懇親会は、検討を重ね、昭和46年7月7日付けで、厚生大臣あてに答申(薬効問題懇談会答申)を出した。

薬効問題懇談会が同答申で述べた医薬品再評価の実施計画の概要は、以下のとおりである。

a 対象となる医薬品の範囲としては、原則として昭和42年10月以降に承認された新開発医薬品並びに医療用配合剤を除くすべての医薬品とする。その理由は、医薬品の製造承認の取扱いが、昭和42年9月以前に比べ、基本方針が実施された昭和42年10月以降は次の点で著しく改善されているからである。

(a) 新医薬品の製造承認に必要な資料の範囲とその内容が明示されたこと。

(b) 臨床試験に二重盲検法を含む比較評価が広く実施されるようになったこと。

(c) 医療用配合剤については、配合理由を裏付ける基礎実験及び臨床試験の資料を必要とするようになったこと。

ただし、昭和42年10月以降に承認された新医薬品であっても類縁の医薬品が昭和42年9月以前に承認されて再検討の結果、疑念を持たれたときは、再検討の対象となる。

b 再評価のための組織としては、中央薬事審議会の中に医薬品再評価を担当する医薬品再検討特別部会を設置し、この会の下部機構として薬効群別に専門調査会を設ける。

医薬品特別部会は、広く医学薬学各領域の専門家で構成され、その審議内容は再検討を実施するに当たっての具体的方策の設定及び薬効判定に関する一般的な原則の確立であり、具体的には再検討の実施計画を定め、それに関連した専門調査会を設けることである。再検討の対象となる医薬品は膨大な数になることが予想されるので、それらのすべてにつき一斉に再検討を開始することは事務的にも人的にも事実上不可能であることから、特別部会による段階的実施計画の設定はやむを得ない措置と考えられる。

c 再評価を行う順序としてはビタミン剤等のように社会的要請の強い

ものと、精神神経用剤のように比較的再評価が容易なものから実施するのが常識的である。

d 再評価の具体的方法としては、膨大な数に上る再検討の対象医薬品の個々の品目について、実験によってその有用性を検討することはもちろん不可能であるから、専門調査会では前臨床試験あるいは臨床試験を実施することなく、当該品目の製造業者が収集整理した必要資料を一定の期間内に提出させて再評価を行うものとする。

e いわゆる一般用医薬品については、その使用目的からみて医療用医薬品と同一の方法で再評価を行うことは、必ずしも適切であるとは考えられないので、一般用医薬品の国民医療における役割などを更に十分討議した後、再検討を行うべきである。

薬効問題懇談会は、同答申の中で、上記医薬品再評価の実実施計画の概要のほか、医薬品評価及び再検討に関連する要望として、①医薬品の再検討が常時実施できるような体制を整えること、②再検討の結果については迅速かつ適切に行政的な措置を講じること、③広告宣伝及び能書等の添付文書に関して誇大にわたる点と共に事実を明示しない点について規制を強化すること、④世界各国における医薬品審査の状況、特に新医薬品及び再検討関係についてその実態の把握に努めることを要望した。

なお、薬効問題懇談会答申は、「医薬品再検討の必要性」の項で、「かつては、原則として一主要効能につき2カ所以上の医療機関において、合計60例以上の治験例を集積することが要求されていたが、このような少数の単純な治験例のみでは有効性を確認するに不十分である。その後治験例数の増加と比較の概念の導入が逐次行われ、現行では5カ所以上の医療機関において、合計150例以上の治験例の集積が必要であり、そのうえ治験例については、精密かつ客観的な観察が要求され、特殊な医薬品を除き、原則として二重盲検法等の比較試験法を採用した治験成

績が重要な資料となっている」と述べた。

厚生大臣は、昭和46年7月20日、医薬品再評価に関して中央薬事審議会に諮問し、中央薬事審議会は、常任部会を開催して審議した結果、中央薬事審議会の中に医薬品再評価特別部会を設置し、審議することを決議した。この決定を実施するため、行政機構として、薬務局に製薬第二課が設置され、再評価関係の業務を担当することになった。

ウ 第1次再評価

㉞ 医薬品再評価特別部会の開催

中央薬事審議会は、昭和46年10月1日、医薬品再評価特別部会を発足させ、第1回会議が開催された。

第1回医薬品再評価特別部会では、今後の実施計画及び特別部会の運用等について審議された。その中で、薬効問題懇談会答申にある再検討の順序としては、精神神経用剤のように比較的再検討の容易なもの、ビタミン剤等のように再検討に関する社会的要請の強いものから始めるとの意見に沿って、当面、4つの専門調査会（基礎調査会、抗菌製剤再評価調査会、精神神経用剤再評価調査会、ビタミン等代謝性製剤再評価調査会）の設置が決定された。

昭和46年12月16日、「医薬品再評価の実施について」の薬務局長通知（薬発第1179号）が出され、以下のとおり、再評価作業の実施の詳細が示された。

a 再評価を行う医薬品

再評価を行う医薬品は、下記の医薬品を除くすべての医薬品とする。

(a) 昭和42年10月1日以降承認を受けた新開発医薬品及びそれと同一の有効成分を含む医薬品

(b) 同日以降承認を受けた医療用配合剤

(c) 薬局製剤

(d) 専ら製造のために用いられる原料たる医薬品

b 再評価の実施方法

(a) 再評価は薬効群及び有効成分別に個々の製品ごとに行う。

(b) 同一の有効成分を含有する製品の再評価に当たっては、医療用医薬品、一般用医薬品に分けて行う。

(c) 再評価を行う医薬品の薬効群及び有効成分は別に順次通知で示す。

(d) 再評価は、医薬品製造（輸入販売）業者において製造（輸入）する意思のないものと認められる医薬品については行わない。

(e) 再評価の作業は、医薬品製造（輸入）業者の申請によって行う。

(f) 再評価を受けようとする医薬品製造（輸入販売）業者は、医薬品再評価申請書に、再評価の事項を記載した書類並びに現行及び今後予定している医薬品添付文書を添えて厚生省薬務局長に提出するものとする。

(イ) 医薬品再評価における判定区分及び判定結果により執られる措置

a 判定区分

医薬品再評価特別部会は、医療用単味剤（一つの有効成分から成る医薬品製剤）たる医療用医薬品について再評価の判定区分を以下のとおり定めた。

(a) まず、各成分ごとに、また投与経路ごとに各適応について有効性の判定を次の3段階に区分する。

- i 有効であることが実証されているもの
- ii 有効であることが推定できるもの
- iii 有効と判定する根拠がないもの

(b) 次に、各医薬品のブランドごとに副作用、投与方法、成分の含有量、剤型を勘案して総合評価判定（有用性の判定）を次の3段階

に区分する。

i カテゴリー1 有用性が認められるもの

ii カテゴリー2 適応の一部について有用性が認められるもの

iii カテゴリー3 有用性を示す根拠がないもの

b 判定結果により取られる措置

再評価を受けなかった医薬品については今後製造する意思のないものとして扱い、製造承認の整理、品目許可の廃止を行うこととなった。

医療用単味剤たる医薬品について、再評価により「有用性を示す根拠がないもの」と判定された医薬品については、それが日本薬局方収載医薬品である場合には日本薬局方より削除し、日本薬局方外医薬品についてはあらかじめ承認の整理、許可の廃止の手続がされていない場合は、その承認、許可の取消しを行うこととされた。いずれの場合も同時に医薬品として正当に存続することはできなくなり、市場に流通している医薬品については、回収の措置が指示されることとなった。

「有用性が認められるもの」及び「適応の一部について有用性が認められるもの」と判定された医薬品については、それが日本薬局方収載医薬品である場合には、それ以後製造するものに表示できる効能又は効果並びに用法及び用量は再評価結果で認められた範囲に限られ、また、日本薬局方外医薬品については、薬事法による承認事項のうち効能又は効果並びに用法及び用量を厚生大臣が再評価結果で認められた効能又は効果並びに用法及び用量に一括して変更する措置を同時に執り、それ以後製造するものについては、その範囲内で表示を行うこととされた。

(ウ) 再評価指定（昭和51年年まで）

再評価は、特別部会において各薬効群における状況を勘案して順次指定し、大体昭和50年度末終了を目途として指定を順次公示することと

されていた。

医療用単味剤については、昭和46年12月から対象成分の再評価指定が始まった（指定状況については、医療用医薬品再評価指定関係薬務局長通知一覧表記載のとおりである（乙B他123の表。）。）。

昭和50年7月16日、血液・体液用剤が対象薬効群として再評価指定され、さらに、同年9月18日の特別部会において、血液・体液用剤調査会の新たな設置と取扱医薬品の範囲が検討された。血液・体液用剤調査会の取扱医薬品の範囲は、薬効別小分類では、カルシウム剤、無機質製剤、糖類剤、蛋白アミノ酸製剤、臓器製剤、その他の滋養強壮変質剤、血液代用剤、止血剤、血液凝固阻止剤、その他の血液・体液用剤がその範囲として検討された。

なお、保険薬において、血液・体液用剤は、生理食塩液類やデキストラン系製剤などの血液代用剤、カルバゾクロム系製剤やゼラチン製剤などの止血剤、輸血用クエン酸ナトリウム製剤やヘパリン製剤などの血液凝固阻止剤等が同薬効群に分類されており、本件フィブリノゲン製剤等の血液製剤類は、血液・体液用剤に含まれず、生物学的製剤に分類されている。

再評価の当初の終了年次である昭和50年度最後の再評価指定は、昭和51年1月22日に行われたが、厚生省薬務局において、歯科口腔用剤、抗腫瘍剤、駆梅剤、駆虫剤、細胞不活剤等について再評価を行う成分の範囲を示す通知を行い、同通知をもって、医療用単味剤の主な成分の指定は終了するとされ、その時点での未指定成分は①麻薬、②覚醒剤、③ワクチン類、④血液製剤、⑤診断薬、⑥生薬類、⑦治療を主目的としない医薬品であったが、これらの再評価については将来の問題として考慮したいとされた。血液製剤の指定について将来の問題とされたのは、血液成分であって有用性に問題はないということがその理由であった。

同年3月17日開催された同年度最終の再評価特別部会で、薬務局安全課長は、出席者に対し、医療用単味剤の成分指定についてはこれまでに18回にわたり行い延べ1332成分の指定を終え、これにより現在医療に用いられている医療用単味剤の大部分をカバーしたこととなること、現在未指定成分は麻薬、覚醒剤、ワクチン類、血液製剤、診断薬、生薬類及び治療を主目的としない医薬品であり、これらについては将来問題があれば指定していくこととし、副作用などの点については副作用調査会などで検討してもらうこととしたいと発言し、熊谷部会長は、これを了解した。

(エ) 再評価指定（昭和51年以後）

行政管理庁から出された昭和52年12月19日付け「医薬品等の規制に関する行政観察結果に基づく勧告」では、医薬品再評価は、現に市販されている医薬品についてその有効性及び安全性を再検討するものであり、しかも、現在までの再評価結果において有用性が認められないと判定された医薬品が少なくないことからみて、再評価の促進を図ることが必要であるので、再評価特別部会の薬効群別調査会に分科会を設け、かつ、再評価事務処理体制を整備する等、その審査体制を強化するとともに、各段階間の審査手続の迅速化を図ることが勧告された。

昭和53年6月7日開催の再評価特別部会では、事務局から、昭和51年の段階では再評価指定が見送られた医療用単味剤である血液製剤、主として、血漿分画製剤、放射性医薬品、X線造影剤、機能検査用試薬などにつき、今後再評価対象に指定したい旨の説明があり、体液用剤再評価調査会の長谷川委員から、血漿分画製剤については、適応を見直す必要があるものが多くあるとの指摘があった。熊谷部会長は、事務局の説明をおおむね了承した。

その結果、昭和53年7月1日にはX線造影剤、同年10月16日、

放射性医薬品、検査用薬とともに血液製剤が再評価指定され、薬務局長から各都道府県知事あてに通知された。血液製剤として再評価指定された有効成分等の範囲は、液状人血漿、乾燥人血漿、加熱人血漿蛋白、人血清アルブミン、人免疫グロブリン、人赤血球抽出成分（エリトロゲン）であった。その際、血液製剤について、再評価対象から除外された有効成分及びその理由は、次のとおりとされた。

a 保存血液

専門家の意見によれば、生体成分である血液をそのまま用いるものなので、適応が明確であり、再評価の対象とする必要はないとのことである。

b 人赤血球濃厚液

血液の赤血球画分であるので、保存血液の場合と同様の理由が該当し、また、専門家の意見によれば、現在承認されている適応及び用法、用量は適切であり、再評価の対象とする必要はないとのことである。

c 人赤血球浮遊液

人赤血球濃厚液と実質的に同一成分であるので、保存血液の場合と同様の理由が該当する。また、現在承認されている製剤は「人赤血球再浮遊液」（日本赤十字社）のみであるが、専門家の意見によれば、当該製品の適応及び用法・用量は適切であるとのことである。

d 乾燥抗血友病グロブリン

生物製剤課において、乾燥濃縮抗血友病グロブリン（血液凝固第Ⅷ因子）の承認に伴い効能、効果の一部変更承認の申請を指導中であり、血液製剤調査会で実質的な審議が行われるので、再評価の対象とする必要がないと考えられる。この旨血液用剤再評価調査会においても了承済みである。

e 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン

専門家の意見によれば、特異的免疫反応に基づいて破傷風の予防、治療を図るものなので、適応が明確であるので、再評価の対象とする必要がないとのことである。

f 人フィブリン膜

昭和42年9月30日以前に承認された製剤（フィブリン膜－ミドリ）については既に承認整理済みである。また昭和42年10月1日以降に承認された製剤（フィブリン膜（柔軟）－ミドリ）については、新開発医薬品であるので、再評価の対象外である。

g 人免疫グロブリン加注射用クロラムフェニコール

全製剤が既に承認整理済みである。

さらに、生物製剤課における確認事項として、上記c人赤血球浮遊液については、「人赤血球浮遊液」（日本赤十字社）以外の人赤血球濃厚液製剤は全て承認整理済みである、上記d乾燥抗血友病グロブリンについては、乾燥濃縮抗血友病人グロブリン（血液凝固第Ⅷ因子）の承認に伴い乾燥抗血友病人グロブリンの効能、効果の一部変更承認を申請するよう、生物製剤課において業者を指導し、本件は血液製剤調査会で審議後、その結果を血液用剤再評価調査会に通知することとする、上記f人フィブリン膜については、「フィブリン膜（柔軟）－ミドリ」は血液製剤調査会の審議を経て承認されたものであり、新開発医薬品に該当することが確認された。

昭和53年10月16日の上記医療用単剤及び医療用配合剤の再評価指定により、医療用単剤については、当面再評価の対象となるすべての成分が指定されたこととされ、医療用配合剤の指定も一応終了したとされた。

エ 第2次再評価

昭和54年薬事法改正により、それまで医薬品製造（輸入）業者に対す

る行政指導によって実施されていた再評価が法令に基づくものとして規定され、翌昭和55年4月より施行された。

そして、第1次再評価の対象外とされていた昭和42年10月1日以降昭和55年3月までの間に新たに承認された成分を再評価の対象とする第2次再評価制度が設置された。

この第2次再評価は、第1次再評価と同様に医薬品の承認後の医学、薬学の進歩を踏まえて再評価時における医薬品の有効性及び安全性を評価する制度であるが、第1次再評価とは異なり、再評価する必要があるかどうかについてスクリーニング(基礎調査)が行われ、スクリーニングのために、調査対象医薬品の承認を有する医薬品製造(輸入販売)業者から、新医薬品再評価調査報告書及び調査対象医薬品の既存のデータを基に作成した資料の提出を求めることとした(昭和59年4月9日付け厚生省薬務局安全課長から日本製薬団体連合会薬効委員長あて通知(薬案第27号))。そこで再評価の必要が認められたものについて再評価指定を行うものであった。

第1次再評価において再評価指定された対象品目について、昭和59年4月9日時点で約8割の評価が終了し、これに伴い、昭和42年10月1日以降に承認を受けた新医薬品等についても、再評価の実施方法等が検討された。

中央薬事審議会は、医薬品製造(輸入販売)業者から提出された上記基礎資料に基づき再評価指定の必要の有無を審議し、昭和42年10月1日から昭和55年3月31日までに承認を受けた612成分のうち、131成分が、昭和60年2月1日から平成元年5月1日までの間、8回にわたり再評価指定された。

なお、昭和63年以降は、すべての医療用医薬品について5年間隔で定期的な見直しをすることを柱とする新再評価制度が実施されるに至ってい

る。

2 フィブリノゲン製剤の承認と再評価

前記前提事実、証拠(甲B他23ないし26, 37, 40ないし48, 60ないし67, 75, 95, 238, 甲B医224, 225の1, 乙B医43ないし61, 64ないし72, 132, 133, 乙B他8, 41ないし48, 51ないし60, 70, 73ないし75, 丙共B他60ないし75)及び弁論の全趣旨によれば、フィブリノゲン製剤の承認と再評価について、以下の事実が認められる。

(1) 非加熱フィブリノゲン製剤の承認

ア 申請

ミドリ十字(日本ブラッドバンク)は、昭和37年10月17日、製造所の所在地である大阪府知事を経由して、厚生大臣に対し、非加熱フィブリノゲン製剤につき、販売名「フィブリノーゲン-B B a n k」として、臨床実験成績等の添付資料とともに承認申請書を提出した。

ミドリ十字は、フィブリノゲン製剤の承認申請(医薬品製造承認申請書)に当たり、上記薬事法施行規則及び医薬品製造指針に基づき、臨床実験資料として、次の6つの報告を提出した。

- ① 東邦大学医学部産婦人科教室 百瀬和夫ほか「正常位胎盤早期剥離に伴う低線維素原血症(Fibrinogen注射の奏効例)」(百瀬報告)
- ② 弘前大学医学部産婦人科教室 品川ら「Fibrinogenの使用経験」(品川報告)
- ③ 日本医大産婦人科教室 岩谷宏ほか「Fibrinogen使用経験」(岩谷報告)
- ④ 阪大医学部陣内外科教室 村上文夫「フィブリノーゲンの使用経験」(村上報告)
- ⑤ 国立渋川病院外科 徳沢邦輔「フィブリノーゲン-B B a n kの使

用経験」(徳沢報告)

⑥ 中央鉄道病院小児科 土屋与之ほか「先天性無フィブリノーゲン血症の一例」(以下「土屋ら報告」という。)

ミドリ十字は、Fibrinogen臨床例総括表において、この6つの報告に基づき合計61例全例においてフィブリノーゲン製剤の効果判定が行われたと総括した。

イ 臨床成績の内容

ミドリ十字は、承認申請に当たり、合計6機関における臨床試験成績61症例に関する報告を提出したが、そのうち、1例にはフィブリノーゲン製剤が使用されていなかった。

ミドリ十字が提出した臨床試験成績に関する報告は、以下のとおりである。

(ア) 百瀬報告(一部について、昭和38年2月の108回日産婦東京地方部会のシンポジウムにおいて発表され、「産婦人科治療」7巻4号398ページ(丙共B医第21号証)に掲載された。)

a 症例報告

この報告は、常位胎盤早期剥離に後天性低フィブリノーゲン血症が合併した2例を報告し、そのうち1例は、「低線維素原血症(引用者注・低フィブリノーゲン血症のこと)(Fibrinogen推定60mg%以下)を合併した重症早剥に、人Fibrinogen製剤6gを注射して、血液の凝固性を著しく改善することができた。」「患者は現在(3月末)術後約50日になるが、黄疸などの副作用は認められていない」とされている。

b 考察

この報告は、当時の多くの文献を基に、分娩時血液凝固異常の発生報告、発生機序などについて詳細な考察を加えた上、これらの症候群

の名称は、「その本質はFibrinogenを中心とした凝固因子の欠乏であり治療的にもFibrinogenの補給が最も効果的であるので、低ないし無線維素原血症と呼称してよい」とし、「Fibrinogenの補給であるが、若干の例外はあるかもしれないけれど、今日では早剥の凝固障害には殆んど特効的な効果をもっているもの(と)されている。Goodfriend(1953)は低線維素原血症に対して、血中Fibrinogenが凝固可能域に達するまで、迅速に輸血することは實際上ほとんど不可能であると云い、Roemer(1956)、Stamm(1962)らもこれに賛同している」と述べている。

また、「重症早剥の死亡率は高く、失血による直接死亡の他に、出血性shockによる腎、下垂体の病変のための2次的な死亡も加えれば、妊産婦死亡のかなりの部分を占めるものと思われる。」「早剥における母体死亡の最大原因は、治療の時期を失することにあるので、輸血、酸素吸入でshockに対処すると共に、Fibrinogen、Cortisoneなどにより凝固障害を治し、急速遂娩をはかるのが治療の原則であろう」などと、常位胎盤早期剥離において死亡の危険が高いこと、生命を救うためにはフィブリノーゲン製剤が必要であることが指摘されている。

(イ) 品川報告

この報告は、産婦人科領域で不正子宮出血による低フィブリノーゲン血症2例について、フィブリノーゲン製剤を投与した結果、血中フィブリノーゲン値の上昇(88→210mg%, 96.8→220mg%), 顕著な出血傾向の抑制がみられたとし、「Fibrinogenの応用が、産婦人科領域における出血性疾患の治療に重大な意義をもつ」と評価している。

(ウ) 岩谷報告

この報告は、子宮胎盤溢血3例、子宮頸癌及び子宮腔部筋腫の手術例7例における出血について、フィブリノーゲン製剤を投与したところ、1

0例とも出血傾向が減少し、出血時間が短縮されたと報告している。

(エ) 村上報告

この報告は、低フィブリノゲン血症について、「手術侵襲に関連して発生する場合は、損傷組織よりの突発的なOozingという形で現われることが多く、私達の統計によれば、その5.5%が出血のため死亡している」とその重篤性を説明するとともに、「血液あるいは血漿輸注によるフィブリノゲン補給ということには、次のような種々の難点が指摘されていた」とし、以下の3点を挙げている。すなわち、①「輸注する血液或は血漿中のフィブリノゲン含量がさほど高くないので、フィブリノゲンの十分な止血閾値を保つためには大量且つ頻回の輸注を必要とするためHypervolemiaを招来する危険がある」、②「輸注にはある程度の時間がかかるので、突発的に起ったフィブリノゲン減少を急速に是正するのが困難である場合が多い」、③「正常血液（血漿）中には常に過剰のPlasminogenが存在するため高度の線維素溶解現象が起つていく症例（即ちActivatorが血流中に大量に放出されている状態）にこれを輸注すると、Plasminの活性化がかえって活発になり出血を増強させることになる」の3点である。

この報告は、また、フィブリノゲン製剤の使用実績の知見を報告し、「24例の術後出血にフィブリノゲン-BBank 1~2gを使用し何れも著効を取めた」とともに「全例（24例）に於いて何ら特記すべき副作用は見られなかった」、「外科領域に於ける出血性疾患に対し本剤の存在意義は実に大きく、その応用範囲も広いものと考えられる」などと論じている。

(オ) 徳沢報告

この報告は、前立腺癌等に対する手術侵襲に関連して発生した22例の「フィブリノゲン減少症」にフィブリノゲン-BBank 1ない

し3g使用し、何らの副作用もなく、「初期の目的を達した」などと略述している。

(カ) 土屋報告

この報告は、先天性無フィブリノゲン血症の女兒に対してフィブリノゲン製剤を投与したところ、血中のフィブリノゲン値が上昇し、血液凝固時間及び出血時間の正常化をもたらす一方、2か月後も肝炎の発現が認められないと報告している。

ウ 審査の経緯

非加熱フィブリノゲン製剤「フィブリノゲンBank」は、事務局における審査を経て、調査会における審査がされた後、中央薬事審議会血液製剤特別部会において審査され、同特別部会では、「人血漿フィブリノゲンは、低フィブリノゲン血症の治療剤として効果のあるものであるが、提出された資料について審議の結果、支障が認められない」として、申請どおり承認を可とする決議をした。

その後、フィブリノゲン製剤の製造承認の可否は、昭和39年3月2日に開催された中央薬事審議会常任部会の議題とされ、同常任部会は、異議なく承認を可とする決議をした。

厚生大臣は、昭和39年6月9日、非加熱フィブリノゲン製剤「フィブリノゲンBank」の製造を承認した。

エ 承認内容

上記のとおり、非加熱フィブリノゲン製剤の製造は、申請書のとおり承認されたことから、承認された効能又は効果は、「低フィブリノゲン血症の治療」であり、その効能又は効果は先天性低フィブリノゲン血症のみならず後天性低フィブリノゲン血症も含むものであり、用法及び用量は、「注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常1回3グラム乃至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ゲン量が正常となる

まで反復する。」であり、製造方法は無菌操作による採血のほか、除菌濾過、無菌的紫外線照射、凍結真空乾燥等となっていた。

オ 添付文書等

「フィブリノーゲン-B B a n k」の添付文書には、「注意」として枠で囲って、「フィブリノーゲン-B B a n k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つ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出来ない。」などと記載して、使用者への注意喚起を図っていた。

(2) 製造承認後、第2次再評価指定までの（一部）変更の承認等について

ア 日本ブラッドバンクは、昭和39年8月28日、「株式会社ミドリ十字」に商号を変更し、それに伴い、同年9月29日、前記非加熱フィブリノーゲン製剤「フィブリノーゲン-B B a n k」から「フィブリノーゲン-ミドリ」への名称変更のために「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認を申請した。これに対して、厚生大臣は、同年10月24日、「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認をした。

イ ミドリ十字は、昭和46年12月8日、非加熱フィブリノーゲン製剤の製造工程に紫外線照射を加えるため、承認事項（製造方法）の一部変更承認申請をした（ただし、承認申請以前から紫外線照射は実施していた。）。これに対して、厚生大臣は、昭和47年10月10日、申請どおり承認した。

ウ ミドリ十字は、昭和51年3月3日、「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認を申請した。これに対して、厚生大臣は、旧生物学的製剤基準名「人血漿フィブリノーゲン」が現行の基準名では「乾燥人フィブリノーゲン」となったため、これにあわせて販売名を「フィブリノーゲン-ミドリ」から「フィブリノーゲン-ミドリ」に変更するための申請であるとして、同年4

月30日、添付資料なしで「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認をした。

「フィブリノーゲン-ミドリ」と「フィブリノーゲン-ミドリ」は、販売名は異なるが、全く同じ非加熱フィブリノーゲン製剤であり、同日のフィブリノーゲン製剤の承認は、製剤の本質にかかわる変更ではなく、名称変更承認であって、新規承認ではない。厚生大臣は、この名称変更の際し、医薬品としての有効性、安全性に関する審査を一切していない。ミドリ十字は、同年8月24日、厚生省に対し、「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認の整理の届書を提出した。

エ ミドリ十字は、昭和51年7月30日、非加熱フィブリノーゲン製剤を輸入製造原料からも製造することを追加するため、承認事項（製造方法）の一部変更承認申請をした。これに対し、厚生大臣は、昭和52年9月26日、一部変更を承認した。

(3) 非加熱フィブリノーゲン製剤と第1次再評価

非加熱フィブリノーゲン製剤は、昭和46年12月から昭和53年10月16日までの第1次再評価指定の終了に至るまで、再評価指定されなかった。特に、昭和51年4月30日、「フィブリノーゲン-ミドリ」から「フィブリノーゲン-ミドリ」と販売名変更承認を取得したことから、昭和53年時点で、第2次再評価の対象と整理された。

(4) 非加熱フィブリノーゲン製剤の第2次再評価

ア 集団肝炎発生判明（昭和62年3月）ころまでの第2次再評価

厚生省薬務局安全課は、昭和59年6月6日、日本製薬団体連合会薬効委員長あてに、第2次再評価の調査対象医薬品の範囲及び再評価に係る基礎資料の提出期限を定める事務連絡を行い、資料提出期限を同年9月6日と定め、調査対象医薬品の一つに乾燥人フィブリノーゲン（フィブリノーゲン-ミドリ（非加熱））を指定した。

ミドリ十字は、同日、非加熱フィブリノーゲン製剤に関する再評価基礎資

料を厚生省に提出した。

同再評価基礎資料中には、諸外国における措置として、米国ではFDAがフィブリノゲン製剤について承認を取り消しているが、FDAの処置には多少の疑義を持たざるを得ない旨記載されていた。

同年12月11日、第45回血液用剤再評価調査会が開催され、天木、風間、衣笠、藤巻、前川、山口、山田、山中の各委員と長尾、浦山、仲本の各技官が出席した。同調査会では、藤巻委員が乾燥人フィブリノゲンの担当者とされた。

昭和60年1月31日、第46回血液用剤再評価調査会が開催され、藤巻委員は、乾燥人フィブリノゲンについて、基礎資料を検討した結果、適応を「フィブリノゲン欠乏患者に対し、血漿中のフィブリノゲンを捕いその出血傾向を抑制する」とし、用法・用量中の「血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する」を「年齢、症状に応じて適宜増減する」とするのが適切と思われること、米国では副作用（肝炎）のため販売が禁止されており安全性に問題があるとの指摘がされていることから再評価指定の必要があると報告し、同日、再指定の必要があるとの結論が出された。

厚生省薬務局安全課は、ミドリ十字に対し、再評価指定の事前ヒアリングを行い、指定理由について、肝炎発症の危険性等、安全性が問題であり、安全性に重点を置いて資料を準備するよう指示した。

厚生大臣は、昭和60年10月1日、乾燥人フィブリノゲンを再評価指定し、資料の提出とその期限を昭和61年2月1日と定め告示（厚生省告示第156号）した。

ミドリ十字は、昭和61年2月1日、非加熱フィブリノゲン製剤フィブリノゲン—ミドリ（品目名 乾燥人フィブリノゲン）の再評価申請を行い、併せて再評価資料を提出した。

昭和62年2月12日、第48回血液用剤再評価調査会が開催された。

フィブリノゲン製剤についての調査会の意見は、フィブリノゲン—ミドリにつき、承認適応である「低フィブリノゲン血症の治療」のうち、先天性のフィブリノゲン欠損症には有効性が認められるが、後天性のそれについては有効性が認められない、すなわち有効性を立証するに足るデータが乏しく、安全性（特に肝炎）を裏付ける資料も乏しいとして、結論的に有用性がないのではないかという意見が主流であった。調査会は、上記の見地から、ミドリ十字に対し、有効性、安全性に関して宿題とその回答を指示した。宿題の内容は、有効性について、①Federal Register 40(4) 1131, 1978に「凝固のメカニズムには種々の因子が関与しているので単にフィブリノゲン値が低値というだけで、フィブリノゲン製剤が適応となる疾患はほとんどない」云々の件があるので、これについてコメントし、さらに文献等を検索して概要のまとめ直しをすること、②評価できる文献がなく、治験等により有効性を立証しようとする場合は、治験実施のプロトコール及び治験スケジュールを提出する。治験実施の場合は単に投与前後のフィブリノゲンの変動をみるだけでは不十分であり、臨床症状等についても客観的な評価を行うことが指示され、また、安全性について、①肝炎発症等、安全性が疑われるので、再度安全性についてデータの洗い直しを行い、概要のまとめ直しを行うこと、②調査会委員より、「DIC進行中の患者には本剤を投与すべきではない」旨の発言があったので、このことについてコメントすること、③フィブリノゲン原料のプール血漿は何人くらいの規模かコメントすることが指示された。

これに対し、ミドリ十字は、同年3月、上記宿題に対する追加資料を提出した。

イ 集団肝炎発生判明ころ以降の第2次再評価

(ア) 昭和62年5月13日、第49回血液用剤再評価調査会が開催された（東京都立墨東病院院長・衣笠恵士委員を座長とした。）。同調査会で

は、乾燥人フィブリノゲンの評価について、先天性低フィブリノゲン血症患者の出血については、有効性が推定できるとの意見が述べられたが、他方で、一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する本剤（フィブリノゲン製剤）の有効性を示すデータは提出されておらず、本剤の一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する有効性は、治療等のバックグラウンドをそそえた比較臨床試験（臨床比較試験）でのみ実証し得、そのようなバックグラウンドとしては、ヘパリン、メシル酸ガベキサート、アンチトロンビンⅢ等の併用の有無、全血輸血の有無等が考えられ、その試験に際しては、本剤を実際に投与される患者が低フィブリノゲン血症であったかどうかを確認する必要があるとの意見が述べられた。

(イ) 昭和62年6月25日開催の第50回血液用剤再評価調査会では、フィブリノゲン製剤に関する調査報告書が了承されたが、同報告書の内容の要旨は以下のとおりである。

a 有効性

本剤は、先天性低フィブリノゲン血症の出血に対しては一般に有効性が認められるが、その他の一般的な低フィブリノゲン血症に対しては、提出された一般臨床試験の報告10報には輸血等が併用されているものやフィブリノゲン値が測定されていないものが多く、これらの報告からは本剤が有効であったかどうかを確認することはできない。なお、これらの資料から本来の適応以外に用いられていることがうかがわれ、この点についての指導も必要と思われる。効能、効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に改めることによりカテゴリー2の(2)（有効であることが「推定」できるもの）と判定した。

b 安全性

本剤はプール血漿より製造されており、単一のドナーから製造される製剤に比べ肝炎等の感染症疾患を起こすおそれ大きい。承認後も

肝炎が発症したとの報告があり、加熱製剤へ切り替えることが望ましい。しかし、加熱製剤であっても非A非B型肝炎については未解明の部分もあり、使用は最小限にとどめるべきであろう。本剤については、安全対策上所用の措置を執る必要があると考えられ、カテゴリー2と判定した。

c 総合評価

有効性が確認できるとした適応については、安全性とのバランスにおいて有用である場合があり得るので、乾燥人フィブリノゲンの評価はカテゴリー2（適応の一部について有用性が認められるもの）と判定した。

(ウ) 再評価内示

厚生省薬務局安全課は、昭和62年7月2日、ミドリ十字に対し、再評価調査会がまとめた調査報告書に沿って内示を行った。内示とは、再評価の最終結論に至る前に調査会の審議結果を申請企業に伝え、反論の機会を与えるものである。このときの内示の内容は、以下のとおりである。

- a 効能、効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に改める。
- b 用法、用量を通常1回3gに変更する（それまでは1回3～8g）。
- c 「先天性低フィブリノゲン血症の出血」については、現時点における適切な試験を追加し、有効性の再確認をしておく。

ウ 内示に対するミドリ十字及び産科婦人科領域の団体の反応

(ア) ミドリ十字の対応

ミドリ十字は、昭和62年8月12日、厚生省に対し、以下の内容の内示に対する意見書並びに先天性低フィブリノゲン血症及び後天性低フィブリノゲン血症に関する臨床試験計画書を提出した。

- a 「先天性低フィブリノゲン血症」については、内示を了承すると

もに追加臨床試験を実施する。

b 「後天性低フィブリノゲン血症」については、産科婦人科領域の団体から効能、効果が限定されることに反対する意見が寄せられたこと等を踏まえ、有用性を立証したい。

c 後天性低フィブリノゲン血症に関する臨床試験としては、封筒法による比較臨床試験とし、フィブリノゲン製剤投与群には同剤と全血あるいは新鮮凍結血漿を併用し、対照群には全血あるいは新鮮凍結血漿を投与する。併用薬剤は特に制限しない。取得目標症例数は60例以上（1群30例以上）とする。

(イ) 産科婦人科領域の団体の反応

産科婦人科領域の団体は、厚生省に対し、後天性低フィブリノゲン血症の効能、効果存続に関し、産科出血ではDICを伴いやすく、突然発症し止血し難く急性で重篤な経過をたどり、大量の出血を伴う場合には補充療法が極めて有用であるところ、フィブリノゲン製剤はDICなどの低フィブリノゲン血症の補充療法に極めて有用で、緊急治療薬としての常備も可能な薬剤であるとして、その効能、効果の存続を希望する旨の要望書を提出した。同年9月25日に日本産科婦人科学会が要望書を提出し、同年10月1日に日本母性保護医協会（現在の日本産婦人科医会。以下「日母」ということがある。）が要望書を提出した。

エ 比較臨床試験計画の検討

昭和62年10月22日、第52回血液用剤再評価調査会が開催され、ミドリ十字から提出された先天性・後天性フィブリノゲン血症2つの臨床試験計画書について検討が行われ、後天性低フィブリノゲン血症の比較臨床試験計画書について以下の指摘がなされミドリ十字に伝えられた。

(ア) 全血等との比較ではないから、目的を書き直すこと。

(イ) フィブリノゲン値を絶対値として比較しないこと。

(ウ) 対象の「DIC型後産期出血」を「DICによる後産期出血」に改めること。

(エ) 常位胎盤早期剥離とDICによる後産期出血とは、治療法がかなり異なるので別々に治験を行うこと。

(オ) 血漿フィブリノゲン濃度150mg/dl以下は、本剤投与に対し適切なレベルではないので再検討すること。

(カ) プロトロンビン時間及び赤沈については、プロトロンビン時間比とすること。

(キ) 全血や新鮮凍結血漿の投与量を固定することは、安全性の観点から適当ではないこと。

(ク) 原則として他の血液製剤の併用を避けること。

(ケ) 常位胎盤早期剥離のときには、原則としてヘパリンやFOYを併用しないこと。

(コ) 効果判定基準をあらかじめ設定すること。例えば、子宮出血量の測定値などにより客観的判定を可能にする努力など。

(ク) 有効性、概括安全度、有用性などについては主治医判定のほか、評価委員会判定を加えること。

(シ) フィブリノゲンの全投与量を知るため、全血や新鮮凍結血漿中のフィブリノゲン含量を測定すること。

オ 比較臨床試験計画の再検討

ミドリ十字は、上記血液用剤再評価調査会の指示を検討し、昭和63年2月12日、検討結果を回答した。ミドリ十字は、後天性低フィブリノゲン血症の治療におけるフィブリノゲン製剤の有用性を裏付ける臨床資料を鋭意精査したが、緊急DIC患者に対する集中的治療の一環としてフィブリノゲン製剤が使用された報告は多数あるものの、フィブリノゲン製剤そのものの有用性評価に主眼を置いた治療報告ないし症例報告等の公表論文

は見いだすことができなかつたこと、後天性低フィブリノゲン血症におけるフィブリノゲン製剤の有用性の立証にはかなりの困難を伴うが、産婦人科領域の医師の強い要望が依然としてあることから、後天性低フィブリノゲン血症の適応についてはとりあえず「産科領域での急性期の汎発性血管内凝固症候群（DIC）における血中フィブリノゲン濃度の著しい低下を伴う出血」として認めてもらった上で、これについての有用性の立証について、追加臨床試験を実施し、一定期間後に提出したい旨回答し、改訂した臨床試験計画書等を厚生省に提出した。

ミドリ十字は、臨床試験の実施に向けた準備を進めていたが、結局、後天性低フィブリノゲン血症なる病態に対する有効性を示すデータを何一つ提出できず、平成2年3月12日、効能、効果を先天性低フィブリノゲン血症に限定する旨の非加熱フィブリノゲン製剤に関する内示を了承することを厚生省に回答した（乾燥人フィブリノーゲンの再評価結果内示に対する回答）。

そのため、厚生省は、非加熱のフィブリノゲン—ミドリが昭和62年（1987年）5月20日に承認整理となっていたことを理由として、同年9月5日に非加熱フィブリノゲン製剤について、再評価申請後に申請者が承認を整理した品目として公表した。

なお、厚生省は、同年11月1日、加熱製剤フィブリノゲンHT—ミドリの再評価指定をした。

3 肝炎集団発生（青森県三沢市肝炎集団発生を含む。）とその後の対応

前記前提事実、証拠（甲B他21ないし23、119、120、乙B他10ないし14、17）及び弁論の全趣旨によれば、肝炎集団発生とその後の対応について、以下の事実が認められる。

(1) 各地の肝炎（集団）発生

ア 昭和61年9月22日、静岡県清水市の産婦人科からミドリ十字静岡支

店に対し、胎盤早期剥離3例に対し、非加熱フィブリノゲン製剤を使用したところ、3例とも血清肝炎が発生し、血液は使用していないのでフィブリノゲン製剤が原因であると思われる旨の苦情があり、これを受けたミドリ十字担当MRは、上記の苦情を報告するとともに、どのロットから発生したのかは不明である、3パイアル返品となり、血清肝炎発生についてはやむを得ないと思うが、3例の発生は多いと思われるとの意見と、他の支店で最近同様なことがあったかどうか教授願いたいことを記載した報告書を本社に提出した。上記報告書に対し、本社は、回答不必要との態度であった。

イ 昭和61年11月17日、広島県の産婦人科からミドリ十字広島支店に対し、フィブリノゲン製剤を同年9月下旬から10月にかけて2例に使用したところ、2例ともに肝炎を発症した旨の苦情があり、これを受けたミドリ十字担当者は、上記の苦情を報告するとともに、医師、薬局へはフィブリノゲンでの肝炎発症の可能性があることは確認したこと、しかし、同一ロットで2例続けての発症で当ロットが高率で発症しているのではと病院側は考えており、当社がつかんでいる情報でいいので報告のほどよろしく願うとの意見を記載した報告書を本社営業推進部に提出した。

ウ 昭和61年9月以降、青森県三沢市の産婦人科医院において、非加熱フィブリノゲン製剤を投与した妊婦8例中7例で非A非B型肝炎が発生し、後日更に残りの1例も肝炎を発症して8例全例が肝炎を発症した。

同産婦人科医院の院長は、2例目が発症した時点で、フィブリノゲン製剤が原因であると考え、ミドリ十字青森支店に対して肝炎発症の報告をした。同産婦人科医院では、3例目の患者以降も続々と肝炎を発症し、7例目までの患者を他院へ紹介、入院させたところ、同年12月、入院先の病院で非A非B型肝炎で院内感染の疑いがあると診断されたことから、上記産婦人科院長は、同病院で同年9月以降出産した妊婦及び病院職員の肝炎

検査を実施したが、肝機能数値異常者は1例もなかった。同産婦人科院長は、ミドリ十字に対し、当初輸血による原因等も考えたが、フィブリノゲン製剤非投与群では肝炎発症はゼロであり、肝炎発症例はすべてフィブリノゲン製剤を投与しているため疑いは濃厚であり、また、ロットも最近のロットで発症しているとして調査を依頼した。これを受けてミドリ十字青森支店担当者は、同産婦人科医院に調査に赴き、昭和62年1月17日、上記の8例中7例（1例検査中）の肝炎発症の経緯を報告するとともに、今までフィブリノゲンで連続して肝炎が発症したことは聞いたことがないが、ほかに原因も考えられないため早急に調査をお願いする旨の意見を記載した医薬品等副作用報告書を作成し、同報告書は同月20日、本社の関連部門に回覧された。肝炎に罹患した患者及びその家族からは、医療事故であるとの苦情があったが、これに対し、ミドリ十字は、輸血もしていることでもあり、また、フィブリノゲンは肝炎感染の危険性はあると使用説明書にも書いてあり、気の毒にもたまたま肝炎が続発しただけであるとの見解を示した。また、ミドリ十字は、同産婦人科院長に対し、その後のフィブリノゲン製剤の使用について、安全であろう、γグロブリンも併用してほしい旨説明したため、同産婦人科院長が同年2月2日にもフィブリノゲン製剤を投与したところ、被投与者にまたもや肝炎が発生した。

エ 昭和62年2月13日ころ、青森県の市立病院において2例の肝炎発症があった旨の情報をミドリ十字青森支店が得、同23日、青森支店担当者は、合計4例の肝炎発症に関する医薬品副作用報告書を作成した。同報告書は、同月26日から本社内で回覧された。本社では、連続して発現している点で製品に問題ありと思われるが、品質管理部の調査をお願いしたいこと、他支店での発生についても調査して、本4症例については厚生省へ報告する方向で検討していきたいとコメントした。同報告書については、ミドリ十字社員が「昨年末にも広島支店より連続して肝炎になったとの情

報があり、調査すればかなり発生しているのではないかと想像されます。何かバルクがここ最近変化したか製造部の正確なコメントをいただきたいと思います。このまま『うさわ』が広がれば・・・エイズはどうかさらに他の血漿分画製剤の売り上げにも大きく影響してくるものと思います。最悪の場合を想定して対応しておいた方がよいように考えます。」とコメントし、また、製造本部長が「非加熱のフィブリノゲン製剤の販売を中止する方向が正しいと思う。」とコメントした。

オ ミドリ十字は、昭和62年2月27日付け学術部長発の緊急業務連絡により、「青森支店で黄疸、肝炎が多数例発生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されたい」旨指示した。その結果、以下の報告が得られた。

(ア) 名古屋支店

2件（2施設）。使用ロットナンバーも現在に至っては不明。なお、因果関係が不明なため未報告。

(イ) 広島支店

7件（2施設）。4件は総合病院の産婦人科であり、そのうち2件は既に上記イで報告済み。3件は大学病院で、心臓外科（2件）、血友病患者（1件）であった。

(ウ) 宇都宮支店

1件（1施設）。静注による発生報告はないが、心臓外科手術の再フィブリン糊を使用した症例に劇症肝炎が発症した。この患者はフィブrogaminも同時に併用しており、肝炎とフィブリノゲン—ミドリとの因果関係は不明である。

(エ) 仙台支店

1ないし2例。肝炎らしき症例が昨年発生した。しかし、問題にはなっていない。なお、MR活動では添付文書記載の使用上の注意を説明し

PRを行っている。

(2) 厚生省の指示

ア 厚生省は、遅くとも、昭和62年3月24日、青森県三沢市の産婦人科医院において、非加熱フィブリノゲン製剤を投与された8例中7例で肝炎が発生したとの報告を受けた。厚生省は、同産婦人科院長に対し、詳細な症例報告の提出を依頼し、報告用資料を送付した。

イ 厚生省は、同月26日、ミドリ十字に対し、青森県三沢市での肝炎集団発生に関連して、全国調査の実施を指示した。

ウ 厚生省薬務局安全課及び生物製剤課は、同年4月7日、ミドリ十字に対し、青森県下のフィブリノゲン製剤による肝炎発生について問い合わせた。

ミドリ十字は、同月8日、薬務局安全課松田係長に対し、青森県三沢市の産婦人科医院のほか青森県の市立病院での3例の発生報告があること、広島県でも未確認ながら調査中のケースがあること、疑わしいロットが8ロットあり、そのロットについて全国に副作用の発症状況を調査中であること、使用上の注意にも肝炎のことは記載してあり、過去に問題になったケースはないことを報告した。これに対し、薬務局安全課松田係長は、1か所だけでなく、2か所3か所と複数で副作用が出ることは重大な問題であり、早急に調査を実施し報告するようとの指導をした。

ミドリ十字は、同日、薬務局生物製剤課平松主査に対し、安全課に対する上記説明と同様の説明をした。

薬務局安全課松田係長は、同月9日朝、ミドリ十字に対し、再度の説明を求めた。同日、薬務局内でフィブリノゲン製剤の副作用についてどう対処するか打合せが行われ、監視指導課平井課長補佐、安全課松田係長、生物製剤課平松主査とミドリ十字の担当者が出席した。この際、薬務局は、ミドリ十字に対し、今回の副作用問題については重大なことと考えていること、ミドリ十字からの情報が非常に少なくまた不確定であるので、より

早く確実な情報を入力し、当局に報告するよう強い指示をした。また、薬務局から、ミドリ十字に対し、①肝炎の発症した患者の現状、特に肝炎が何型かを早急に調査すべきこと、②今後2ないし3日中に厚生省としての対処を決定しなくてはならないので、疑いのあるロットの全国調査の結果を時間を追って報告すること、③青森県下で今回の件に関連のある4人の医師のコメントを入手して報告すること、④承認までに加熱製剤のサンプルを提供するとのことであるが、治験の扱いになるので、どのようなサンプルをどのようにして提供するのかを示すこと、⑤エイズ問題等で血液製剤がまた問題視されようとしている時期でもあり、マスコミの動きには十分注意することの5点が指示された。ミドリ十字は、これら指示を受けて、以後その日の情報を次の日の午前10時に厚生省に報告することとした。

ミドリ十字は、同日、非加熱フィブリノゲン製剤の出荷を停止した。

エ 厚生省薬務局は、昭和62年4月15日の時点で、フィブリノゲン製剤の取扱いについて、以下のことを検討していた。

㍑ 問題点

現在までのところフィブリノゲン製剤でエイズ患者が発生した事実は報告されていないが、他の凝固因子製剤に対して執られたエイズ対策と同様の措置を執るよう行政としてもミドリ十字に指示を行っており、現在加熱製剤に切り替えるべく臨床試験を実施しているところである。

一方、同年1月、肝炎の発生報告が青森県から報告され、現在、安全課より当病院あてにモニター報告用紙を報告するとともに、ミドリ十字に対し、事実関係の詳細について調査を指示している。なお、読売新聞青森支局が本件で情報を察知している。

これらのことから、フィブリノゲン製剤については、エイズ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いい難く、また、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えを行う必要がある。

(イ) 今後の方針

- a ミドリ十字に自発的に非加熱製剤の回収を行わせる。
- b 加熱製剤（60℃・96時間の乾燥加熱）の承認申請は同年4月20日を予定しており、同月30日の血液製剤調査会で審議を行い同日付けで承認する。
- c 同月23日以後加熱製剤の承認、検定（事務処理期間50日）までの間は、ミドリ十字に対し、加熱製剤を治験用として無償で供給させる。
- d 厚生省薬務局としては、非加熱製剤から加熱製剤への切替えをスムーズに行い、医療機関での混乱を避けるため承認後速やかに検定申請を行わせるとともに、検定に要する期間を最小限にするよう必要な配慮を行う（検定申請5月初め、上市6月初め）。
- e 承認申請後の承認取得までの間（約1か月）の治験用サンプルの提供の必要性については、別紙の文書を監視指導課あて事前に提出させるとともに、治験用サンプルの成績についても一応の報告を行わせる（1か月間の対象患者数1500ないし2000人、約6000バイアル相当）。

(ウ) その他

- a 回収の際医療機関が不審に思わないかについては、肝炎対策の万全を期すためと説明し加熱製剤を使用してもらおう。都道府県に対しても同様の説明を行うほか、検定手続の迅速化のための協力を事前に大阪府に行う。
- b 販売名については、「フィブリノゲンHT-ミドリ」として新規申請し、また再評価については申請中であり、安全課とも別途メーカーより報告させる。

- c フィブリノゲン製剤については、外国ではほとんど使用されていないことから、医療上の必要性をミドリ十字に再検討させ、将来的には使用の縮小の方向に持っていかなせる。

(エ) 追記

さらに、上記(イ)ないし(ウ)の検討事項が記載されたメモには、ミドリ十字から承認整理が出されるが再評価は続けること、フィブリノゲン製剤はFDAでアウトになっており、有効性に問題があるとされていることも記載されていた。

オ 厚生省は、昭和62年4月16日、ミドリ十字に対し、今後の方針等について説明を求めた。ミドリ十字は、同月17日、厚生省薬務局安全課、監視指導課及び生物製剤課に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の自主回収に着手すること及び加熱フィブリノゲン製剤（フィブリノゲンHT-ミドリ）の上市が可能となるまでの間必要な医療機関に対し加熱製剤治験サンプル（無償）を4月23日から提供する旨を届け出た。

(3) マスコミ報道、非加熱製剤回収・加熱製剤治験薬提供

昭和62年4月17日、読売新聞（青森）朝刊で、青森県三沢市の産婦人科医院で妊婦8人が急性肝炎を発症し原因としてフィブリノゲン-ミドリが原因として疑われる旨の報道がされ、翌18日、他の新聞、テレビで全国的に同旨の報道がされた。そのため、厚生省は、ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤回収の迅速化の指示を行い、ミドリ十字は、同月20日から情報の提供、非加熱製剤の回収に着手し、加熱製剤の治験品については同月22日から提供を開始した。

ミドリ十字は、非加熱製剤の回収、加熱製剤治験品提供の具体的対応として、病医院に対し、青森県での急性肝炎発症報告を受け非加熱フィブリノゲン製剤を販売中止、回収することとしたので返品してもらいたいこと及び緊急時の出血に対しては加熱処理製剤の治験品を提供するので申し出てもらい

たいことを記載した「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」と題する書面をMRが持参、説明し、返品を受けること、病医院から回収を拒否される場合には、治験品の提供で納得してもらうよう努力すること、回収も治験品の提供も拒否された場合にはその状況を営業企画部へ逐一報告すること、治験品使用例については、全例副作用調査票に使用后3か月以上観察の上記入してもらうこととし、調査票の回収については別途連絡することとした。また、非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎発症例の調査のために、昭和61年下期に非加熱フィブリノゲン製剤が納入された先については、回収のため病医院を訪問した際、同時に調査票を持参することとし、肝炎の多発の全体像を把握するため、副作用の有無にかかわらず必ず記入してもらうこととした。

4 加熱フィブリノゲン製剤の承認とその後の対応

前記前提事実、証拠（甲B他78, 79, 135, 234, 238, 乙B他4, 5, 10, 18ないし20, 23ないし27, 29, 31ないし39, 50, 149, 丙共B他26, 43, 80ないし82）及び弁論の全趣旨によれば、加熱フィブリノゲン製剤の承認とその後の対応について、以下の事実が認められる。

(1) 加熱フィブリノゲン製剤の承認申請

ミドリ十字は、昭和62年4月20日、厚生大臣に対し、乾燥加熱処理をしたフィブリノゲン製剤である「フィブリノゲンHT-ミドリ」について、臨床実験成績等の添付資料とともに製造承認申請書を提出した。同申請に係る効能又は効果は、「低フィブリノゲン血症の治療」とされ、先天性低フィブリノゲン血症の治療に限定されていなかった。

(2) 臨床成績の内容

ミドリ十字は、承認申請に当たり、フィブリノゲン製剤臨床試験成績として、次の①ないし⑦に係る合計2医療機関における7症例に関する報告等を

提出した。

- ① 症例1（岩手医科大学産婦人科）
- ② 症例2（岩手医科大学産婦人科）
- ③ 症例3（大阪府立千里救命救急センター・近畿大学医学部救命救急センター）
- ④ 症例4（大阪府立千里救命救急センター・近畿大学医学部救命救急センター）
- ⑤ 症例5（大阪府立千里救命救急センター・近畿大学医学部救命救急センター）
- ⑥ 症例6（大阪府立千里救命救急センター・近畿大学医学部救命救急センター）
- ⑦ 症例7（大阪府立千里救命救急センター・近畿大学医学部救命救急センター）

(3) 加熱フィブリノゲン製剤の承認

厚生省は、加熱フィブリノゲン製剤について、昭和62年に青森で肝炎発生が報告されたことから安全性の高い加熱製剤への切替えを早急に行う必要があることを理由として、非加熱フィブリノゲン製剤について優先審査を実施することとし、同年4月30日、中央薬事審議会血液製剤調査会にて審議を行い、承認して差し支えないとの回答を得た。厚生省は、ミドリ十字から、非加熱製剤について承認整理届を提出する旨の念書を差し入れさせていた。また、厚生省薬務局安全課は、ミドリ十字から非加熱フィブリノゲン製剤についての再評価はそのまま継続し、加熱フィブリノゲン製剤に再評価結果を反映させたい旨記載した念書も差し入れさせており、厚生省は、非加熱フィブリノゲン製剤に対する再評価作業を継続することとした。

厚生大臣は、同年4月30日、フィブリノゲンHT-ミドリについて効能又は効果を「低フィブリノゲン血症の治療」として製造を承認した。

ミドリ十字は、同年5月20日、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン－ミドリ）の製造承認整理届書を提出した。

(4) 非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎発症例の報告

ア 昭和62年4月30日、厚生省薬務局安全課において、牧野情報室長とミドリ十字学術部社員、東京支社社員は、フィブリノゲン製剤肝炎調査厚生省中間報告の件について、以下の協議をした。

ア) 報道機関の問い合わせがあった場合、ミドリ十字において、同日までの中間報告をまとめて連休明けに厚生省に報告することになっていると双方答えることにする。

イ) 本件（肝炎多発）に関しては中央薬事審議会での別の検討会で検討する必要があると考える。

ウ) 理論武装の用意が必要と考えられる。

a 血液製剤が使われた場合の患者の不利益についてやむを得ないことを述べている文献を用意できるか。

b 現在の学問レベルでは原因究明、予知は無理であるとの文献はないか。状況証拠から各々ということになる。だけど、こういうことが血液製剤の特性である。よくするには研究開発しか手がないということで肯定していく。すなわち努力してもここまです現状ということである。

イ 肝炎発症例の報告、検討

ア) 肝炎発症例の報告

ミドリ十字は、厚生省に対し、昭和61年7月から昭和62年4月の間に非加熱フィブリノゲン製剤が投与された後に肝炎を発症した症例について、4回（昭和62年5月8日報告（累計57例）、同月19日報告（累計65例）、同年6月12日報告（累計71例）、同年7月14日報告（累計41施設・74例。）にわたり、症例数の報告を行った。

イ) 肝炎発症例の検討

昭和62年5月19日の報告（累計65例）を受けた段階で、同月26日、血液製剤評価委員会（厚生省薬務局安全課長主催の検討会議であり、血液等の専門家によって構成され、血液製剤の安全確保等の審議を行うために設置された委員会）が開催され、肝炎発症調査報告について検討を行った。

a 検討結果は、以下のとおりである。

(a) 今回の調査報告によれば、非加熱フィブリノゲン製剤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。

(b) 非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎の発症は避けて通れない問題であり、必要やむを得ない場合に限り使用すべきである。

(c) したがって、安全性の観点から非加熱フィブリノゲン製剤の適応を明確にするための指導を行うとともに、使用上の注意を改訂する必要があり、併せてこれらの情報を提供し注意喚起する。

(d) 加熱製剤は非加熱製剤に比べより好ましいが、非A非B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。

(e) 今回報道された事例については、非加熱フィブリノゲン製剤の関与を否定できない。

b また、加熱製剤に対する今後の取扱方針として以下のものが定められた。

(a) 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。

(b) 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。

(c) 関係の情報を医療機関に提供し注意喚起する。

(d) 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) 加熱フィブリノゲン製剤の市販開始と添付文書の改訂

ミドリ十字は、昭和62年6月11日からフィブリノゲンHT-ミドリの市販を開始した。

同製剤の市販開始に当たり、前記血液製剤評価委員会の検討結果を踏まえ、厚生省は、ミドリ十字に対し、添付文書の改訂を指導した結果、添付文書の記載は、前文は、「本剤の使用に際しては・・・治療上必要不可欠の患者に使用すべきである」、一般的注意は、「(1)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。(2)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」と改訂された。

(6) 加熱フィブリノゲン製剤投与患者の追跡調査

ア 厚生省の追跡調査の指示

厚生省は、ミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の市販開始に当たり、市販後の肝炎発生について、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か月間の継続的な追跡調査を実施し厚生省に報告することを指示した。

イ ミドリ十字からの追跡調査報告

(ア) ミドリ十字は、厚生省に対し、昭和62年11月5日付けで、同年10月24日現在、加熱フィブリノゲン製剤に起因する疑いのある3症例を報告した。3症例に投与された加熱フィブリノゲン製剤はすべてロットの異なる製剤であった。

(イ) ミドリ十字は、厚生省に対し、昭和63年4月5日付けで、肝炎発症例累計11症例を報告した。

(ウ) ミドリ十字は、厚生省に対し、昭和63年5月6日付けで、取得症例

数84症例のうち肝炎発症例累計34症例（現在追跡調査中の症例含む。）を報告した。ミドリ十字は、同報告において、加熱フィブリノゲン製剤のみを投与しており因果関係確実又は可能性大と考えられる症例は6例で、他の例はいずれも血液製剤の併用があり、因果関係を明らかにすることは難しく、加熱フィブリノゲン製剤に原因を特定できなかった旨報告した。もともと、乾燥加熱処理では非A非B型肝炎ウイルスの不活化は完全ではないことが明らかになった現在、液状加熱処理の完成に鋭意努力し、併せて、今後の対策として、「使用上の注意」を周知徹底させるため、謹告をもって関係医療担当者に注意を促すこと、使用症例の追跡調査を継続すること、非加熱フィブリノゲン製剤の新たな製造は見合わせる事、現在の流通在庫をもって加熱フィブリノゲン製剤の適正使用を定着させる努力をすること、暫定的に製品の一部を留保し、万一の緊急必要時には対応し得るようにすることを報告した。

(7) 血液製剤評価委員会での対応方針の決定

昭和63年5月12日、血液製剤評価委員会が開催された。同委員会では、ミドリ十字から提出された上記追跡調査報告等の資料に基づき、対応方針を検討した。その検討結果は、以下のとおりである。

ア ミドリ十字からの追跡調査報告で肝炎発症の詳細が判明している15例と医薬品副作用モニター制度により報告された1例の計16症例中、7例については加熱フィブリノゲン製剤の投与による肝炎の発症の可能性が高い。また、残りの症例も判定不能の2症例を除き、加熱フィブリノゲン製剤の関与が否定できない。肝炎発症のこれらの症例を総合的に評価すると、加熱フィブリノゲン製剤投与により非A非B型肝炎が発現する危険性が示唆される。

イ 上記アの16症例中15症例は、加熱フィブリノゲン製剤の使用が適切であったとはいえない。

ウ 産婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の使用については学問的に検討する必要がある。内科、外科領域では先天性低又は無フィブリノゲン血症以外の出血、DICにおいてフィブリノゲン製剤を必要とされていない。先天性低又は無フィブリノゲン血症以外の事例にフィブリノゲン製剤が必須とは思われない。したがって、加熱フィブリノゲン製剤の適応は先天性低又は無フィブリノゲン血症に限るべきである。フィブリノゲン製剤の再評価審議の際に、日本母性保護医協会及び日本産科婦人科学会からフィブリノゲン血症の適応を先天性に限定しない旨の要望書が出され、また、産科において低フィブリノゲン血症を伴う分娩時出血においてフィブリノゲン製剤を使用する旨記載されたマニュアルがあることから、産科婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の有用性（低フィブリノゲン血症における）について、日本母性保護医協会等からその情報を入手し、学問的に十分に検討する必要がある。

エ 産科婦人科領域におけるフィブリノゲン製剤の適応の是非については議論の余地があるところであるが、加熱フィブリノゲン血症による非A非B型肝炎の発現の危険性があることから、その結論が出るまでは、加熱フィブリノゲン製剤が市場に残っているのは好ましくない。

オ 加熱フィブリノゲン製剤使用例については使用実態調査及び全数追跡調査を行うべきである。

カ 加熱フィブリノゲン製剤の添付文書の改訂と緊急安全性情報（ドクターレター）の配布を行うことが適当である。

(8) 緊急安全性情報配布の指示

ア 緊急安全性情報

緊急安全性情報とは、製薬会社が厚生労働省（当時は厚生省）に報告する副作用症例調査報告や医療機関からの報告例等を基に薬事・食品衛生審議会（当時は中央薬事審議会）が審議し、その結果に基づいて、厚生労働

省（厚生省）が安全性に関する緊急かつ重要な情報について、企業に指示をして医療機関に配布する情報のことである。黄色の紙を使用し、赤枠をつけて注意を喚起することから、イエローペーパーとも呼ばれる。

イ 緊急安全性情報の配布指示

昭和63年5月20日、厚生省は、上記の血液製剤評価委員会の検討結果に基づき、ミドリ十字に対し、引き続きフィブリノゲン製剤の使用例全例の追跡調査の必要性があること、ドクターレターの配布及び使用上の注意の変更により医師に非A非B型肝炎の情報を知らせる必要があること、ドクターレター配布時に製品を返してもらおう配慮をしてほしいこと、DICの治療においてフィブリノゲン製剤を使用することは血液製剤評価委員会では考えられないことであるとのことであったこと、日母の問題については厚生省として使用の適切について説明すること等の伝達を行った。

厚生省は、同年6月2日、ミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の添付文書の改訂及び緊急安全性情報配布について以下の指示を行った。

(ア) 添付文書を以下のとおり改訂する。

一般的注意の(I)は削除した上、フィブリノゲン製剤の添付文書の冒頭に赤字赤枠で、「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」との内容を追記する。

(イ) 緊急安全性情報を配布する（その内容は、やむを得ない場合に必要最少限量を使用すること等を内容とするもの）。

(ウ) これらの実施状況を報告する。

ウ 緊急安全性情報の配布実施

ミドリ十字は、厚生省の上記指示を受け、昭和62年6月6日からフィブリノゲン製剤の全納入医療機関に対する緊急安全性情報の配布を開始した。

ミドリ十字が、納入医療機関に配布した緊急安全性情報の内容は、以下のとおりである。

(ア) 表題

「フィブリノゲンHTー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」

(イ) 本文第1項（以下を四角で囲ってある。）

「1. フィブリノゲンHTー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現について追跡調査を継続して行っていました。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、又は可能性を否定できない非A非B型肝炎14症例の発現が報告されました。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、十分ご留意下さいます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、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」（上記1文は更に四角で囲ってある。）

(ウ) 本文第2項（以下を四角で囲ってある。）

「2. 適応対象の確認について」

「先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲン値が著しく低下している場合に限って使用すること。」

「本剤の承認された効能、効果は「低フィブリノゲン血症の治療」である、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是正を目的として投与される薬剤であります。本剤の使用決定に際しては添付文書の記載にご留意いただき、患者治療上本

剤の使用が有益か否かを十分考慮の上、やむを得ぬ場合にのみあらかじめ患者側によく説明し、必要最小限量をご使用いただくようお願いいたします。なお本剤を使用した場合には投与後、十分な経過観察を行い、肝機能等に異常が現れた場合は、すみやかに適当な処置を取るようお願いいたします。」

「フィブリノゲンHTーミドリの効能・効果」「低フィブリノゲン血症の治療」（上記1文はさらに四角で囲ってある。）

(エ) その他（四角の囲み外）

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

エ 回収率及び販売数の激減

ミドリ十字は、昭和63年7月7日、上記の報告指示に基づいて、厚生省に対し、緊急安全性情報の配布が同年6月23日までに完了したことの報告及び、加熱フィブリノゲン製剤については配布時点で医療機関において6199本の在庫があったこと、このうち、2557本が返品された（回収率41.2%）こと、返品に応じられないとする医療機関側の理由としては、先天性低フィブリノゲン血症患者がいること、緊急時に必要であること、医局会、薬審の結論待ちであること、病院内での手続上直ちに返品に応じることができないことなどを挙げていたことを報告した。

なお、昭和62年のフィブリノゲン製剤の販売数量は月平均4144本であったのに対し、平成元年1月から9月までのフィブリノゲン製剤の販売数量は月平均181本であり、昭和62年の月平均4144本の約4.4%まで販売数量は低下した。

(9) 産婦人科領域の団体との調整

ア 厚生省薬務局生物製剤課は、昭和63年5月23日、日母理事の真田医師（愛育病院長）に連絡し、フィブリノゲン製剤の使用の適切性について意見聴取をした。真田医師のフィブリノゲン製剤についての個人的な考えは次のとおりであった。

ア) 10年前に比べれば、使用量は大幅に減少している。

イ) 約20年前日母に救急委員会が設置され、救急セットにフィブリノゲン製剤が入っていた。

ウ) 昔の教育を受けた信者の先生方はフィブリノゲン製剤が無くなると心配になる。特に、離島、僻地にはやはり残してほしいとの意見は出よう。

エ) 愛育病院でもほとんど使用しておらず、東大病院での調査でも2年間で2例であり、しかも産婦人科であった。

オ) フィブリノゲン製剤が必須ではない症例で非A非B型肝炎が発現することはやはり問題であり、使用自粛をすべきであろう。液状加熱製品が利用できるまでの間、しばらく不便をかけるがよろしくということであれば納得できるのではないか。

イ 厚生省薬務局生物製剤課は、昭和63年5月24日、日本産婦人科学会の幹事長佐藤和雄医師（埼玉医大）にもフィブリノゲン製剤の使用の適切について説明を行った。同医師は、報告された肝炎症例のフィブリノゲン製剤の適用が適切でなかったとのことであれば、今後供給、製造をすべきではないとの考え方はやむを得ないが、学会としては先天性のもののみ限定してほしいこと、液状加熱製剤が利用できる状況になってから有効性のデータを作成し再評価に対応できるのであれば、製剤の供給が極端に減少するのは学会としても異論は出ないと思うこと、東京等都市の医師は、ほとんどフィブリノゲン製剤を使うことはないが、ただし、どうしても使用しなければならない場合、特に薬剤の供給が緊急にできないような

僻地の医師への供給体制は何らか考えてほしいことを回答した。

(10) その後の対応

ア HCVドナースクリーニングの開始

C型肝炎ウイルスの同定に伴い、抗HCV抗体検査試薬が認可され、ミドリ十字においてもこれにより平成2年3月からドナースクリーニングの予備検査を開始し、原料血漿輸入元でも平成4年からドナースクリーニングを開始した。

イ 献血由来製剤への切替え

ミドリ十字は、平成5年12月27日、外国由来の原料血漿の使用を中止し、すべて国内での献血由来の原料血漿を用いた製剤を発売するとともに、それ以前に販売された製剤との交換等を行った。

ウ SD処理

また、ミドリ十字は、平成6年8月12日、SD処理のフィブリノゲン製剤の承認を取得し、同年12月15日からSD処理製剤の発売を開始するとともに、自主的に加熱製剤を回収し、SD処理製剤と従来の製剤との交換等を行った。

5 加熱フィブリノゲン製剤の再評価

前記前提事実、証拠（甲B他59, 68, 76, 77, 236, 238, 240ないし251, 乙B他61ないし69, 111）及び弁論の全趣旨によれば、加熱フィブリノゲン製剤の承認とその後の対応について、以下の事実が認められる。

(1) 再評価指定と再評価申請

厚生省は、非加熱製剤の審議結果を加熱製剤に反映させるため、平成2年9月5日、非加熱フィブリノゲン製剤について再評価申請者が承認を整理した品目として公表するとともに、同年11月1日、加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定した。同社は、これを受けて平成3年3月1日に加熱製剤の再

評価申請を行った。これにより、フィブリノゲン製剤の再評価手続は、加熱製剤につき、なおも、後記のとおり平成10年3月12日まで続くことになった。

(2) SD処理製剤の一部変更承認申請

ミドリ十字は、昭和63年以降、SD処理技術の開発を進めており、平成5年7月9日に同剤のウイルス不活化方法の変更として承認内容の一部変更承認申請に当たり、平成3年から平成5年にかけて実施した臨床試験の結果を厚生省に提出した。ミドリ十字は、同剤の再評価においても、当該臨床試験成績を用いて審議することが有益であるとして、その取りまとめを待って、平成6年7月29日、再評価の追加資料として当該臨床試験結果を追跡調査結果とともに厚生省に提出した。

(3) 特別調査Ⅱ実施計画

平成7年1月23日、血液用剤再評価調査会が開催された。同調査会では、「先天性低フィブリノゲン血症」の臨床試験結果の評価、検討を行い、「先天性低フィブリノゲン血症」に対する有用性を確認した。この際、「後天性低フィブリノゲン血症」又は他に有効な効能、効果が認められるかについては、ミドリ十字に資料の提出を求めて再度審議することとし、ミドリ十字に対し、後天性低フィブリノゲン血症への適応についても医療の現場では必要との意見が出されたので、既存資料をまとめて1年以内できれば半年以内に提出することとし、資料がない場合は特別調査Ⅱ等の対応についても相談に応じるので会社の考えを示すこととの指示をした。これを受けて、ミドリ十字は、同年2月20日、「後天性低フィブリノゲン血症」に関する資料（文献3報）並びに特別調査及び使用成績調査の骨子を提出した。血液用剤再評価調査会は、提出資料（文献3報）では後天性の有効性を判定するのは困難であること、特別調査Ⅱ（臨床調査）では、産科、外科領域それぞれ20例ぐらい必要であること、フィブリノゲンHT-ミドリ投与前後のフィブリノ

ゲン値が必要であることを指示した。

ミドリ十字は、平成7年6月6日、フィブリノゲンHT-ミドリの特別調査Ⅱ実施計画書を提出し、同年7月19日、再評価調査会は、提出された同計画書を承認し、併せてフィブリノゲン製剤を先天性の患者以外に使用した場合の副作用発現状況をウイルス肝炎等を含めて提出するよう指示した。

ミドリ十字は、同年11月7日、厚生省薬務局安全課に対し、再評価特別調査Ⅱの進捗状況を報告した。産科領域については多施設共同研究がようやく内定し、同年12月1日に第1回の世話人会を開催してプロトコール等について検討する予定となったが、代表世話人によれば、特別調査Ⅱの骨子に合致した症例（特に投与前のフィブリノゲン値が100mg/dl以下のごとく極めて厳しい条件の患者）は各施設で年間1例あるかないかであり20例の収集は極めて困難であるとのことであり、フィブリノゲンHT-ミドリを原則として先天性に販売規制していること等も勘案すると、1年間の調査期間ではせいぜい15例程度が限界と考えられるとのことであった。また、外科領域でも、投与前のフィブリノゲン値が100mg/dl以下の患者に限定されると症例は産科以上に少ないと考えられるが、脳外科、整形外科ではフィブリノゲン値が急激に低下する症例がある可能性があるため、それも併せて検討することとなった。他方、血液内科等において特に急性前骨髄球性白血病の患者ではフィブリノゲン製剤が不可欠の場合があり得ることが判明したとのことであった。以上のことから、ミドリ十字は、特別調査Ⅱの調査対象について、対象患者の投与前フィブリノゲン値を「100mg/dl以下または150mg/dl以下で出血の危険性がある場合」とし、目標症例数を産科、外科領域併せて20例を努力目標とし、対象に内科（特に血液内科）を加えることを要望した。

ミドリ十字は、平成8年2月7日、再度、厚生省薬務局安全課に対し、再評価特別調査の進捗状況について報告し、併せて、産科領域についてのプロ

トコール（案）と血液領域（主に急性前骨髄球性白血病等の血液癌）についてのプロトコール（案）を提出したが、外科領域については該当症例が極端に少ないため、プロトコールがまだ確定していなかった。

平成8年4月11日、安全課からミドリ十字に対し連絡があり、特別調査Ⅱ実施計画書の内容について調査会委員の意見が出そろったので、連休明けころには内容を開示できる予定であること、計画書等の内容について調査会委員の了承が得られるまで調査を開始しないことが伝えられた。

(4) 特別調査Ⅱの実施断念

しかしながら、ミドリ十字は、平成9年2月17日、本特別調査Ⅱを実施するに当たり、もともとフィブリノゲン製剤をどうしても必要とする患者数が少ない上、昨今の血液製剤及びミドリ十字に対する極めて厳しい社会情勢から、ミドリ十字血液製剤で患者の同意を得ることが極めて困難であるなどにより所定の症例を収集するのは現実には不可能と判断せざるを得なくなったとして、「後天性低フィブリノゲン血症」の効能を断念することを申し出た。

これを受けて、血液用剤再審査再評価調査会は、平成10年1月28日、後天性低フィブリノゲン血症の取下げについて、低フィブリノゲン血症は患者数の問題、DICにおける使用について議論されたが、DICについてはフィブリノゲンに対する安全性の面から新鮮凍結血漿が使用されており、乾燥人フィブリノゲンの「後天性低フィブリノゲン血症」の効能について、申請者からの取下げを了承するとした。そして、乾燥人フィブリノゲンの有効性に係る再評価はカテゴリー2として、乾燥人フィブリノゲンの効能効果を「低フィブリノゲン血症の治療」から「先天性低フィブリノゲン血症の治療」へ改めることとされた。

再評価調査会は、同年3月12日の中央薬事審議会の答申を経て、同日、加熱フィブリノゲン製剤の効能、効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」とする旨の再評価結果を公示した。

6 FDAのフィブリノゲン製剤承認取消し

前記前提事実、証拠（甲B他69ないし74、269、乙B他5、パーカー証人）及び弁論の全趣旨によれば、次の事実が認められる。

- (1) 米国では、1947年（昭和22年）にフィブリノゲン製剤の製造承認がされて以後、フィブリノゲン製剤は、同国内で製造、販売されてきたが、FDAは、1977年（昭和52年）12月7日、フィブリノゲン製剤の製造承認を取り消し、それ以後、同製剤は販売されていない。
- (2) FDAがフィブリノゲン製剤の製造承認を取り消した経緯は、次のとおりである。

ア 血液及び血液製剤の再評価委員会（我が国の再評価委員会との混同を避けるため、以下「再評価パネル」という。）・第6回会議（1976年5月5日、6日）

イ 再評価パネル第6回会議の議事のフィブリノゲン製剤に関する部分の要旨は、次のとおりである。

フィブリノゲン製剤については、多くの適応症が現在のラベリングには含まれているが、その多くが適切にして十分にコントロールされた臨床研究によって裏付けられているものではない。James Tullis医師は、フィブリノゲン（ヒト）は、後天性無フィブリノゲン血症の治療選択肢ではなく、むしろ原因疾患が最初に治療されるべきであり、フィブリノゲン（ヒト）製剤は、今なお限定的に使用されているにもかかわらず、使われすぎであると結論した。さらに、Tullis医師は、フィブリノゲン製剤供給源としてクリオプレシピテート抗血友病因子を潜在的に使用することの議論の中で、高レベルのフィブリノゲン分解産物（FDP）が生じるかもしれないことを懸念していると述べた。

イ さらに、再評価パネルは、フィブリノゲン製剤に関し、次のように要請した。

フィブリノゲン（ヒト）製剤に関して、再評価パネルの初期の印象は、危険に対する利益の度合いが低いためにこの製品の製造承認を取り消すべきというものである。再評価パネルは、いかなる医師又はそれ以外の、現在入手できるフィブリノゲン製剤を用いてのフィブリノゲン療法の擁護者に対し、特定の良く規定され、限定された用法のためにフィブリノゲン製剤の継続的な入手可能性を支持するデータ又は意見を提出すべきことを要請する。フィブリノゲン補充療法のためには、クリオプレシブテート抗血友病因子（ヒト）を使用する方がフィブリノゲン製剤よりも比較的安かつ有効であるという批判的評価が特に参考になるであろう。

イ 血液及び血液製剤の再評価パネル・第7回会議（1976年6月25日）

再評価パネル第7回会議の議事のフィブリノゲン製剤に関する部分の要旨は、次のとおりである。

フィブリノゲン（ヒト）製剤に関し、幾つかの危険性と合併症が特定された。フィブリノゲン製剤は、多数の供血者の血漿から調合され、また、フィブリノゲン製剤が他の血液分画に用いられる滅菌工程に耐えられないために、フィブリノゲン製剤の投与は肝炎感染の重大な危険性と結びつけられてきた。しかし、現在の危険性は、以下の理由により評価がほとんど不可能である。

(ア) ほとんどの研究は、レシピエント（被投与者）を注意深くフォローアップしていない。

(イ) ほとんどすべての事例において、フィブリノゲン製剤のレシピエントには、他の血液製剤もまた投与されている。

(ウ) 第3世代の方法でB型肝炎表面抗原αを検査時に陰性であった供血者の血漿から調合されたフィブリノゲン製剤を投与された患者における肝炎発生の報告が全くない。

それゆえ、前回の会議（第6回会議）の議事録で表明された立場が再確認され、危険性に対する利益の度合いが低いためにこの製品の製造許可は取り消されるべきであるというのが一致した意見である。再評価パネルは、いかなる医師、製造業者又はそれ以外の、現在入手できるフィブリノゲン製剤を用いてのフィブリノゲン療法の利害関係者に対し、特定のよく規定され、限定された用法のためにフィブリノゲン製剤の継続的な入手可能性を支持するデータ又は意見を提出すべきことを促す。この問題は、再評価パネルの1976年11月12日、13日（第9回会議）の会合で検討される。

ウ 血液及び血液製剤の再評価パネル・第9回会議（1976年11月12日、13日）

再評価パネル第9回会議の議事のフィブリノゲン製剤に関する部分の要旨は、次のとおりである。

以前にフィブリノゲン（ヒト）製剤がかなり肝炎感染の危険性を有していると判定した後、再評価パネルは、医療従事者からのフィブリノゲン製剤の継続的な入手可能性、特に産科合併症におけるラベルにある用法を支持するその潜在的な利益に関する追加的なデータを探索してきた。再評価パネルに招集された専門家、William Bell医師（ジョンズ・ホプキンス大学）は、実務家の調査及び彼自身の経験に基づいて報告し、その製品が何か有効な利用があるとしても、それは極めてわずかであると述べた。再評価パネルは、また、低フィブリノゲン血症の治療のためには、他の選択肢が存在することにも注目した。それゆえ、これに反する追加的な証拠がない限り、再評価パネルは、期待される利益に対し潜在的な危険性が優勢であると結論するであろう。この製品に関する包括的な再評価は、1月の会議で議論される予定である。

エ 血液及び血液製剤の再評価パネル・第10回会議（1977年1月14

日、15日)

再評価パネル第10回会議の議事のフィブリノゲン製剤に関する部分の要旨は、次のとおりである。

(ア) Merck Sharp&Dohme調査研究書のKenneth M Given博士は、同研究所と契約している3人の血液学者がフィブリノゲン製剤が有用であるかもしれない臨床の状態が少なくとも一つはあると感じていると報告した。この3人は、これらの臨床的状态の処置において、クリオプレシペレートがフィブリノゲン製剤の適切な供給源となることに同意しているが、クリオプレシペレートが一般に利用可能かどうかに懸念を表明した。Given博士は、仮に、フィブリノゲンの補充を必要とする臨床的状态が一つ存在し、そして代替的治療法が一般的にあるいはずぐには利用可能ではないとすれば、商業的に利用可能なフィブリノゲン製剤の現状を変えることが賢明であるといえるかとの疑問を提起した。

(イ) 再評価パネルは、フィブリノゲン製剤の再評価において、次の勧告を行った。すなわち、肝炎感染の高度な潜在的危険性に加え、フィブリノゲン製剤が必要とされるかもしれないごくまれな場合に対しては、より安全な代替療法、すなわちクリオプレシペレート又は単一供血者由来の血漿が利用可能であることを考慮して、製造承認されているフィブリノゲン製剤は第2分類(Category II)に置かれるべきである。再評価パネルは、報告書のこの部分が公表されるべきこと、及びFDAが直ちに勧告を実行に移すことを勧告した。そして、フィブリノゲン製剤に関する再評価パネルの包括的声明が出された、その声明の中では、次の指摘がされた。

a フィブリノゲン欠乏の臨床的側面

フィブリノゲン製剤は、出血している患者であって、かつ、異常な大出血を引き起こすのに十分なほどフィブリノゲン濃度の低い者を治

療するために、使用されてきた。また、フィブリノゲン製剤は、例えば、外科手術等、血液凝固システムに対する大きな負荷が予期される場合に、フィブリノゲン濃度の異常に低い患者に対して使用されてきた。フィブリノゲンからフィブリンへの反応は、結果として正常な止血をもたらす一連の複雑な血管内の生化学的機構の中の一つにすぎないため、適当な治療法を決定するために、フィブリノゲン濃度だけを用いることはできない。同様の理由によって、フィブリノゲン製剤の静脈内投与は、多くの場合、大出血の事態を好転させるためには、十分ではない。通常は、数多くの異常が存在しているため、フィブリノゲン製剤だけを輸注しても正常な血液凝固を起こさないであろう。

フィブリノゲンの欠乏と異常出血との関連は、多くの疾患の状態においてフィブリン溶解システムが異常に活性化されていることにより、更に複雑となる。例えば、低いフィブリノゲン濃度は相当量のフィブリノゲンの分解が増大したことの反映であると思われるが、それゆえ、増大するフィブリノゲン溶解活性の原因となるものを同時に正すことなく、低濃度だけを解決しようとする試みは、有用であるというよりもむしろ有害であろう。

よく似たジレンマは、播種性血管内凝固症候群(DIC)の場合にも起こる。多くの内科的・外科的・産婦人科的病気による大出血の併発が、広汎に血管内で凝固が進行し、その結果フィブリノゲンを含む凝固因子が消耗することと関連があるという比較的最近の知見は、このような問題の治療の再評価を要求する。DICは、急性又は慢性的に起こり得るが、次のような極めて様々な状況、例えば、グラム陰性菌内毒素症、抗原抗体反応、胎盤早期剥離、羊水塞栓症、死亡胎児の子宮内での保持、溶血性の輸血反応、対外循環、外傷、前骨髄性白血病、血栓性血小板減少性紫斑病、脂肪塞栓症、毒蛇に咬まれた場合等

にみられる。検査所見は、患者によって幾分か異なるが、すべてのケースにおいて、いくつかの凝固因子、すなわち、普通は第Ⅴ・第Ⅷ因子そしてフィブリノゲン等の濃度の減少、血小板数の減少の証拠、及びフィブリノゲン溶解性の増大の証拠、すなわち、循環血液中にフィブリノゲン/フィブリン分解産物が検出されること等が認められる。様々な臨床状況に合併した無フィブリノゲン血症についての初期の理論の多くは、広く認められたDICの理論によってよりよく説明することができることは明らかである。このような状況の下で、病因論的にも、また、治療薬としても、フィブリノゲン製剤が今まで強調されてきたことについては、再検討の余地がある。

b 凝固に必要な濃度

フィブリノゲンの欠乏は、しばしば他の凝固異常と関連を持つため、それ以下の濃度では異常出血の危険性が増大する臨界フィブリノゲン値を指定することは困難である。先天性無フィブリノゲン血症のある患者の場合、舌の切傷からの出血が、フィブリノゲン濃度が78mg/dlに達したときに止まった。この患者の血漿について検査したところでは、フィブリノゲン濃度が50mg/dlという低い値の時、血餅の形成は遅いが、正常な血餅形成と血餅退縮を示すことが明らかにされた。しばしば産科の患者の出血の報告をしている他の著者は、100mg/dl程度の濃度で不安定な血餅形成をすると記述しているが、データを挙げていない。総説の多くは、100mg/dl以下の血漿フィブリノゲン濃度の患者は出血の増大を招くと示唆しているが、その記述に証拠を与えるデータは示されていない。

c 個別的な適応

(a) 播種性血管内凝固症候群 (DIC)

循環する凝固因子の消費、血小板の使用及びフィブリン溶解機構

の活性化を伴う広範囲の血管内凝固は、様々な臨床的状況全体にみられる凝固異常の病因学的プロセスとして定着してきた。このような状況の中には、胎盤早期剥離、羊水塞栓症、死亡胎児の子宮内保持、人工妊娠中絶等の産科的合併症に伴う深刻な凝固異常も含まれる。グラム陰性菌による敗血症における出血状況は、多くの場合、内科的、外科的合併症にみられるのと同様に、たいていの場合DICの現れである。したがって、以前は後天性低フィブリノゲン血症として診断、治療されたほとんどすべての出血状況は、現在では、濃縮フィブリノゲンの静脈内投与により、血漿中のフィブリノゲン濃度を回復させる努力でもって治療されるより、むしろ消耗性の凝固異常として治療される。一般に、DICの治療法は、不足した凝固因子を補充する努力よりも、むしろ基礎にある病理学的問題の治療に注意が向けられている。また、転移癌における場合のように、そのプロセスの制御が困難又は不可能な場合には、ヘパリンが使われてきた。抗凝固療法（ヘパリン）か、凝固因子補充療法か、あるいは、フィブリン溶解剤による治療かのいずれかを適切かつ賢明に選択することは、非常に困難な臨床的決断である。しかし、フィブリノゲンの補充は以前まで信じられていたほどには重要ではなく、ほとんどの患者が濃縮フィブリノゲンの投与を必要としないことは明らかである。

i 胎盤早期剥離

妊娠中の激しい出血の原因で最も頻度が高いのは、常位胎盤早期剥離である。DICの機序は、おそらく正常に付着した胎盤が破壊されることにより、引き続いて脱落断片や血清あるいは活性化された凝固因子が母体循環内に進入することに関連している。

適切な治療法は、敏速に子宮内を空にすること、ショックに対

する治療、そして輸血を含む。大抵の患者は、特定の凝固因子の補充を必要とすることはなく、ヘパリンも、もし適応があるとしても必要となることはまれである。フィブリノゲン補充が必要とされるわずかなケースにおいては、4 gの投与量が勧められてきた。

ii 子宮内胎児死亡及び死胎児稽留症候群

このような場合、残存する死亡胎児からトロンボプラスチン様物質が徐々に吸収され、生体内において、凝固系の慢性的活性化が引き起こされる。これは、しばしば、完全に進行するのに約5週間を要する緩やかな慢性DICを生じさせる。的確な治療法は、凝固検査を頻繁に行ってモニターしながら、重大な異常が明らかになったら直ちに子宮内容物を迅速に排出させることである。フィブリノゲン製剤の静脈輸注は、もし必要とされるとしても、めったに行わない。

iii 羊水塞栓症

羊水が母体の循環内に入ることは、通常は分娩の際に生じるが、呼吸困難、チアノーゼ、ショック、そして急性DICに特徴づけられる突然かつ壊滅的な出来事を起こすことがあり得る。大抵の場合、始まりは突如として起こり、数分内で死に至る。ショックが最もゆっくり起こり、そして、広範囲の出血が死の前に顕著になることも、ときどきある。羊水がトロンボプラスチン様物質に富んでいるため、広範囲の消耗性凝固異常の発生は、驚くべきことではない。このような患者には、即座に強力なショックに対する治療と血液喪失を回復するための輸血、そしてフィブリノゲンの補充を必要とする。4 gのフィブリノゲンが推奨されてきた。

iv 様々な状況

広汎な外傷、火傷、不適合輸血、敗血症（特に、グラム陰性細菌を伴う。）、前骨髄急性白血病、癌、肝炎、ウイルス感染、そして実にほとんどすべての深刻な内科的・外科的病気は、しばしば、DICを伴っている可能性がある。このようなケースの治療法は、様々であるが、静脈注射用のフィブリノゲン製剤の使用は、主要な治療法ではない。

d 危険性と合併症

多数のドナーの血漿からフィブリノゲンは調整される。このために、そして、他の血液成分中有の肝炎ウイルスを不活するために用いられる10時間60℃加熱にフィブリノゲンが耐えられないために、フィブリノゲン製剤の投与は伝染性のウイルス性肝炎にかかるという重大な危険と関連づけられてきた。しかし、実際に現在における危険は、以下の理由で、ほとんど評価が不可能である。

(a) 大抵の研究は、レシピエント（被投与者）の追跡調査を行っていない。

(b) ほとんどすべてのケースで、フィブリノゲン製剤のレシピエントは、他の血液製剤の輸注もされている。

(c) 第3世代の方法によるB型肝炎表面抗原α検査が陰性を示したドナー血漿から調整されたフィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症の頻度に関する報告がない。このテストは現在では製造工程に必要とされているから、1950年代から1960年代にかけて作成された報告は現在の危険性を反映するものではないかもしれない。

このような限界はあるにしても、報告によれば、フィブリノゲン製剤投与後の肝炎の発症頻度は、1.7%から55%に及んでいる。2つの最も最近の論文によると（両方ともミシガンから）、肝炎の発生率が異なっており、発表されたデータの検討が困難であることが示さ

れた。一方の研究によると、ある製造業者は、1人当たり平均2.2ユニットの濃縮フィブリノゲン製剤を投与した649人の患者についての報告を受けた。このうち452人は、6か月間、追跡調査された。フィブリノゲン製剤のみを投与された50人のレシピエントの中では、1例の肝炎のケース（発生率2%）が報告されたのに対し、平均7単位の全血の投与も受けた394人のレシピエントでは、34例（8.6%）が報告された。フィブリノゲンへと調整されるすべての血漿は、献血者によるものであったが、B型肝炎表面抗原 α 検査は、行われていなかった。その上、レシピエントを追跡する試みはされていなかったのので、報告された発症件数は、完全に最小値であるとみなさなければならない。2つ目の研究（その中で、レシピエントは、「注意深い身体検査と実験室での検査によって、短い期間おきに追跡調査がなされている」）によると、肝炎の発生率は、フィブリノゲン製剤を投与されて7日以上生存した9人の患者のうち55.5%であった。不運にも、フィブリノゲン製剤は、売血者によるものもあれば、献血者からによるものもあった。加えて、もちろんそのデータはB型肝炎表面抗原 α 検査が必要とされる前に収集されたものである。

B型肝炎表面抗原 α 検査で陰性のドナーからのフィブリノゲン製剤による肝炎の危険性についてのデータはないが、このようなドナーでも肝炎を伝染させる可能性があること、そして、現在の加工法だとH B s A gは、フィブリノゲン画分中に求められることが知られている。それゆえ、次のことは、証明されてはいないが、十分にあり得ることである。それは、大量のプール血漿は、たとえ初めはH B s A g陰性の原料によるものであったとしても、感染性を持つということである。フィブリノゲンについてのデータはないが、他の画分、例えば、抗血友病因子（ヒト）や第IX因子複合体（ヒト）は、より広く使われ研究

されてきた。プール血漿のサイズやその一般的な加工法は、すべてこのような非加熱成分にとって同じであるから、肝炎感染の危険性もまた同様であると推測するのはもつともである。そして、その危険性は、他の血液製剤との接触がほとんど又は全くないレシピエントにおいて、36~75%である。再びいうと、これらのデータは、初めの原料のドナーユニットそれぞれに関するB型肝炎表面抗原 α 検査の必要性がいわれる前に収集されたものであった。そうした事実があるにしても、非加熱プール原料の高い肝炎感染率は明らかである。B型肝炎表面抗原 α 検査陽性ドナーからのものを排除すれば、このような危険性は低くなるが、ゼロにはならないこと、そして、より最近のデータがない現在においては、最も賢明な道は、約25%というフィブリノゲン製剤の肝炎感染の危険性についての以前からの見積りを受け入れることである。

外科手術でフィブリノゲン製剤を投与した後に広汎な血管内血栓症を来したことによって、これまでに少なくとも1人が死んでいる。そして、フィブリノゲン製剤投与後に重篤な肺塞栓症を起こしたいくつかのケースも見られている。

e その他のフィブリノゲン製剤の原料

（ヒト）フィブリノゲン製剤は、上記の適応に対し、一般に使用することが認可された製剤である。しかし、フィブリノゲンの補充療法は、他の血液成分によって達成できる。クリオプレシピテートは、通常第VIII因子の供給源として製造されるが、同時に、クリオプレシピテートの1バッグが約250mgのフィブリノゲンを含有するため、フィブリノゲン製剤の優れた供給源ともなっている。クリオプレシピテートは、フィブリノゲンの補充療法の候補者である患者に対して使用されてきた。肝炎の危険性に関しては、不明であるが、おそらく、全

血輸注のそれと同じか、より少ないであろう。

f 勧告

多数のよく立証されている研究を含む最近の証拠により、後天性低フィブリノゲン血症の発生における主要な又はおそらく唯一の病因学的要因はDICであることが証明されている。そのため、治療法は、基礎疾患に対し適切に注意が向けられる。ヘパリンは時々使用されるが、フィブリノゲンの補充はほとんど常に不要である。後天性低フィブリノゲン血症にかかったごく少数の患者又は先天性無、低、異常フィブリノゲン血症にかかった珍しい患者においては、クリオプレシピテートがフィブリノゲン補充の適切な供給源である。

(ヒト) フィブリノゲン製剤と比較してのクリオプレシピテートの肝炎危険性は知られていないが、フィブリノゲンを必要とする患者が比較的まれであるため、危険性の比較を適切な研究に基づいて吟味することはできない。それゆえ、(ヒト) フィブリノゲン製剤からの肝炎感染の危険性を決定するための科学的に確実なデータは存在していないし、これからも現れないであろう。加熱処理が不可能なプール製剤からの肝炎感染の危険性は高いとかねてからいわれている。HBsAg陰性のドナーの血液のみの使用によってこの危険性は減少するが、なくなっていない。たとえ少量のウイルスでも大きなプールを汚染し得ることや、プールのサイズが大きくなるのに従い感染の危険性が増大することは、よく知られている。それゆえ、潜在的に感染可能性のある物質にさらす危険性を可能な限り最も低くして、必要な因子を供給するような血漿成分、画分、血漿派生物の投与に治療法を制限するのが論理的帰結であると思われる。フィブリノゲン欠乏の場合、望まれる治療法は、クリオプレシピテートで達成できる。最も大量の投与計画でも、患者がさらされるのは比較的少ないドナーである。フ

ィブリノゲン製剤が必要とされるほんの少しのケースにおいて、クリオプレシピテート、単ドナー(ヒト)血漿又は単ドナー新鮮凍結(ヒト)血漿でフィブリノゲン製剤を代用することは、ドナーにさらす危険を減少させるであろうし、肝炎感染の危険性も減少させるはずである。クリオプレシピテートとフィブリノゲン製剤の肝炎感染の危険性比較についての決定的なデータはないが、再評価パネルは次の勧告を行うことが最も安全な方向であると信じる。すなわち、(ヒト) フィブリノゲン製剤は回収されるべきこと、そして、そのような治療法が適応ありとされる数少ない臨床的狀態においては、フィブリノゲンの供給源としてクリオプレシピテートが使用されるべきことである。

オ 血液及び血液製剤の再評価パネル・第11回会議(1977年3月11日、12日)

再評価パネル第11回会議の議事のフィブリノゲン製剤に関する部分の要旨は、次のとおりである。

H. James医学博士(ペンシルバニア州フィラデルフィア)及びDavid Green博士(イリノイ州シカゴ)は、その書簡において、辺鄙な地域では、クリオプレシピテートは迅速な入手ができないかもしれないとの懸念を表明し、フィブリノゲン(ヒト)を数少ない特別な用途のために供給継続することを勧告した。

再評価パネルは、これに対し、新鮮凍結血漿がフィブリノゲンの供給源となること、及びこの書簡の主が指摘する状況は、複合的な凝固異常であり、フィブリノゲンの欠乏が主たる障害ではないと指摘した。再評価パネルは、これらの書簡を考慮したが、依然として以前の決定が有効であると勧告した。

カ FDAは、フィブリノゲン製剤に関して製造業者に与えたすべての製造承認を1977(昭和52)年12月7日をもって取り消し、また、フィ

ブリノゲン製剤のいかなる製造業者による販売、取引、交換も同日をもって禁止した。

キ FDAは、1978（昭和53）年1月6日付Federal Register Vol. 43, No. 4に、次の公示を行った。

(ア) 要旨

本文書は、生物製剤フィブリノゲン（ヒト）に関して与えたすべての製造承認を1977年12月7日をもって取り消し、また、フィブリノゲン（ヒト）製剤のいかなる製造業者による販売、取引、あるいは交換も同日をもって禁止することを発表するものである。この措置は、フィブリノゲン（ヒト）製剤の有効性に疑問が持たれること及び肝炎感染リスクのより低い他の製剤によって代替し得ることから、製造承認を受けた製造業者らの要請に応じてとられたものである。FDA長官は、さらに、製造業者により既に販売又は引渡済みのフィブリノゲン（ヒト）製剤について、1978年7月1日以降は再販してはならないとの通告を行っている。

(イ) 日付

フィブリノゲン（ヒト）製剤の製造業者に与えたすべての製造承認の取消しは、1977年12月7日から効力を生じた。現在保有されているフィブリノゲン（ヒト）製剤の在庫品は同日をもって製造業者による販売、取引、交換が禁止された。同日現在流通しているフィブリノゲン（ヒト）製剤は、1978年7月1日以降は所有者あるいは管理人による販売、取引、あるいは交換が禁じられる。

さらに詳しい情報に関しては、下記にご連絡ください（連絡先略）。

補足情報：FDA長官は、Merck Sharp & Dohme, Division of Merck & Co. Inc設立認可No. 2；Cutter Laboratories, Inc., 設立認可No. 8；E. R. Squibb & Sons, Inc., 設立認可No. 52；公衆衛生局ミシガ

ンラボラトリーズ局、設立認可No. 99；及びTravenol Laboratories, Inc., Hyland Division, 設立認可No. 140に対し、フィブリノゲン（ヒト）製剤の製造に対し与えた製品認可を取り消し、1977年12月7日をもって各製造業者によるフィブリノゲン（ヒト）製剤の販売、取引あるいは交換を禁じた。

フィブリノゲンは、凝血作用を持つ血液成分である。フィブリノゲンの欠乏あるいは異常は、先天性であろうとあるいは後天性であろうと、血液凝固の不良及び異常出血を招く。

フィブリノゲン（ヒト）製剤は、1947年以降製造承認されている生物製剤である。本製剤は、出血中でフィブリノゲン値が低い患者の治療並びにフィブリノゲン値が異常に低い患者に血液凝固系への重大なストレスが予想されるときに予防のために用いることが推奨されてきた。ヒトの止血過程は一連の複雑な血管及び生化学上の反応からなるものであることから、フィブリノゲン値のみが適切な治療に関する有効な指標となるとは必ずしもいえない。フィブリノゲン製剤の投与の適応がある患者ではほとんどの場合、多種の異常が存在しているので、フィブリノゲン製剤の単独投与のみでは正常な血液凝固は得られない。このようなことから、フィブリノゲン（ヒト）製剤の臨床効果を評価することは困難であり、その使用が有効とされる適応症はほとんどない。

フィブリノゲン（ヒト）製剤は、多数の供血者のプール血漿から製造されている。フィブリノゲン（ヒト）製剤において、B型肝炎ウイルスを不活化させるための加熱処理は、製剤の効力に望ましくない影響を与えるであろう。このような理由から、フィブリノゲン（ヒト）製剤の投与は、単一単位の血漿に由来する製品よりもB型肝炎感染のリスクが高い。主治医によりフィブリノゲンの補充療法が必要であるとみなされるようなごくわずかな臨床例においては、単一単位の血漿から調整したク

リオプレシビテート抗血友病因子（ヒト）やその他の製剤をフィブリノゲンの供給源として用いることができる。これにより、肝炎のリスクが低下することになる。このため、公衆衛生法 § 601. 25 (21. CFR, 601. 25) に従い設立された血液及び血液製剤の再評価諮問委員会では、フィブリノゲン（ヒト）製剤を市場より回収し、クリオプレシビテート抗血友病因子（ヒト）等の他の製剤を、このような治療法の適応があるごくわずかな症例にフィブリノゲンの供給源として用いることを勧告した。この再評価パネルの勧告に応じて、製造承認を得ているフィブリノゲン（ヒト）製剤のすべての製造業者は、製造承認の取消しを求めるとともに、公衆衛生法 § 801. 5 (a) (21. CFR, 601. 5 (a)) による公聴会の機会の放棄を申し出た。

以上の次第で、FDA長官は、1977年12月7日をもって、フィブリノゲン（ヒト）製剤に関する製造業者のすべての製造承認の取消しを発表した。

医師、病院及び血液銀行が、血液凝固障害の治療につき、フィブリノゲン（ヒト）の使用から他の適切な製剤へと秩序正しい移行を促進するために、公衆衛生法 § 381 (a) (42. U.S.C. 282 (a)) に基づき、FDA長官はここに、製造承認を受けた者から既に販売又は引き渡されたフィブリノゲン（ヒト）は、1978年7月1日、あるいは製剤の有効期限のいずれか早い期日までに限り、再販してもよいとすることを通知する。

(2) FDAのフィブリノゲン製剤承認取消しの事実は、昭和53年（1978年）1月6日付けFederal Registerに掲載され、ミドリ十字は、同月末には、この情報を得ていた。

第3 フィブリノゲン製剤の有効性

1 医薬品の有効性の位置付け

我が国において医薬品を製造するには、厚生労働大臣（厚生大臣）の承認を得ることが必要である（薬事法14条）。そして、この承認を得るためには、当該物質につき医薬品としての効能、効果が認められねばならない（同条2項1号）。薬事法（昭和35年8月10日法律第145号）は、14条2項3号イ、ロにおいて、「イ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。」「ロ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療機器として使用価値がないと認められるとき。」に承認が拒否されるとしている。なお、この承認が拒否される事由の定めは、昭和54年10月1日法律第56号による薬事法改正により新たに設けられたものであるが、昭和39年の本件フィブリノゲン製剤承認時にもほぼ同様の趣旨であったと解される。

このうち、「申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器の、その申請に係る効能、効果又は性能」を有効性というが、この有効性は、危険性（「申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、有害な作用を有すること」）とともに、有用性を判断するための重要な考慮要素の一つである。しかも、有効性が認められないときは、危険性を判断するまでもなく有用性が否定されることになるから、その意味では、有効性は更に重要である。

もともと、有効性、危険性、有用性は、主として、承認審査における事柄であり、被告国は、有用性のない医薬品を承認してはならないことはいうまでもない。

しかし、本件訴訟のように、損害賠償責任を追及する場合においては、まず加害行為を特定し、過失、違法性の有無を検討することになるので、承認審査とは、やや意味合いが異なる。そして、加害行為は、危険性を中核とするもの

であるから、有効性は、過失、違法性を総合判断する際の一要素として、位置付けられる。

原告らは、医薬品の有効性の確認がされたことの主張立証は被告ら（特に被告国）がしなければならないと主張する。しかし、本件訴訟は、原告らが被告会社らの医薬品の製造販売に不法行為責任があること、厚生大臣の製造販売承認等の行為に国家賠償責任があることをそれぞれ主張して損害賠償請求していること、フィブリノゲン製剤の有効性は、原告らが主張する被告会社担当者の行為に「過失」があること、あるいは厚生大臣の職務行為が「違法」であることを基礎付ける事実であるから、有効性が否定されることを基礎付ける事実、すなわち、製造承認時点等における医学的、薬学的知見を前提として、フィブリノゲン製剤が申請に係る効能、効果を有すると認められないことを基礎付ける具体的事実の存在について、原告らが主張立証責任を有するものと解される。

2 医薬品の有効性の確認方法

(1) 前提事実

前記認定事実、証拠（甲B他31ないし33、37ないし39、125、乙B他71、72の1、103ないし109、乙B医152、314、319ないし323、有本証人、椿証人、清水証人、衣笠証人）及び弁論の全趣旨によれば、以下の事実が認められる。

ア(ア) 本件フィブリノゲン製剤の製造承認申請（昭和37年）当時及び製造承認（昭和39年）当時、医薬品の製造承認手続は、当時の薬事法（昭和35年法律第145号、昭和36年2月施行）に基づいて行われており、製造承認申請に当たり提出すべき資料（医薬品の製造承認に関する明文規定）としては、薬事法施行規則20条に、「厚生大臣が前3条の承認について必要と認めて医薬品若しくはこれらの原料の見本品、基礎実験資料、臨床成績その他の参考資料の提出を求めたときは、申請者は、当該参考資料を厚生大臣に提出しなければならない。」と定められてい

たものの、申請書に添付すべき資料の具体的内容については、通達（通知）等で明確にされていなかった。

(イ) そして、当時の担当官らが示した承認許可事務の詳細な技術的解説書である「医薬品製造指針昭和37年（1962年）版」には、新医薬品製造承認申請書添付資料として「臨床実験に関する資料」が要求されていたが、その内容は、「2カ所以上の十分な施設がある医療機関において、経験ある医師により、原則として合計60例以上について効果判定が行われていること。なお当該資料中2カ所以上は専門の学会に発表し、または学界雑誌あるいはこれに準ずる雑誌に掲載され、もしくは掲載されることが明らかなものであることを要する。」と定めていただけで、実施すべき臨床試験の具体的方法などについての指示は全くなく、二重盲検査法等による比較臨床試験の資料の添付を要求した記述も一切なかった。

(ウ) また、上記「医薬品製造指針昭和37年（1962年）版」では、臨床試験の結果は、「先ず第一に臨床家自身の意見が示されていなければならない」とされ、専門家の意見が評価において重要な役割を果たしていた。

イ 昭和41年、「医薬品製造指針1966年改訂版」によれば、臨床実験に関する資料の解説において、「実験計画にあたっては、必要ならばダブルブラインド法（二重盲検法）を採用するなど慎重な配慮を要する。」と述べている。医薬品製造指針の中で、二重盲検法について言及したのは、これが初めてであるが、添付資料として要求しているというよりは、必要ならば採るべき慎重な配慮の一つとして述べられているにすぎない。そして、臨床試験の中核に関しては従前と変わらず、「先ず第一に臨床家自身の意見が示されていなければならない」とされ、「実験結果に対しては出来るかぎり客観的な評価が望まれる」と述べるにとどまった。

ウ 厚生省は、昭和42年10月、医薬品の製造承認において、それまで従前から慣行上行ってきた方針の一部と新たに決定した方針とを併せて、「医薬品製造承認等に関する基本方針」（基本方針）を示し、医薬品の種類等に応じ、承認申請書に添付すべき資料の基本的な範囲を初めて行政文書である通知において明らかにした。

基本方針では、5か所以上の医療機関において、合計150以上の治験例の集積を必要とし、そこにおける治験例については、精密かつ客観的な観察を要求し、特殊な医薬品を除き、原則として二重盲検法等の比較試験法を採用した治験成績を重要な資料としている。そして、「新医薬品（その薬の本質・化学構造組成又はその適応が一般に知れていないもの）」であり、「化学構造又は本質、組成が全く新しいもの」に係る製造承認申請の場合、具体的な要求資料の一つとして、「臨床試験成績資料（精密かつ客観的な考察がなされているものであること。）」が示された。もっとも、上記「精密かつ客観的な考察がなされているものであること」の詳細については、明確にされていなかった。

「誰がための臨床統計？」（甲D2添付資料）と題する論文には、基本方針が出たころの我が国は、長期間にわたって輸入薬に依存し、評価は権威者の経験や輸出国の研究に依存していた、二重盲検法を用いた臨床試験自体は、昭和32年以降、抗結核薬、精神安定剤などで先駆的に実施されてきた、しかし、新薬の承認審査での申請資料のほとんどは使用実績の集積にすぎなかった旨の記載がある。

エ 昭和45年5月19日の衆議院決算委員会において、医薬品の有効性評価と二重盲検試験に関して論じられているが、参考人として出席した東邦大学桑原章吾教授は、昭和45年当時の二重盲検法に関する見解について、向精神薬については、昭和40年以降二重盲検法が採用されていること、昭和42年に行われた医薬品製造承認基本方針の改正で、臨床試験につい

ては、客観的かつ精密な資料の整備が特に強調され、昭和45年当時では、精神神経科領域のほかに鎮痛剤、鎮静剤、催眠剤など、効果の判定に主観が入りやすい疾患あるいは薬剤、自然治癒傾向の大きい疾患については、基準の薬剤を使うか、あるいはプラシーボ群を含む二重盲検試験が行われる建前になっている旨発言した。また、同委員会に参考人として出席した東大高橋正講師は、昭和32年に結核病の領域において砂原茂一国立療養所東京病院長が抗結核薬の比較試験を行ったことに触れたものの、結核という特殊領域であったためであろうとし、一般の薬の領域には普及に至らなかった旨発言した。さらに、当時の中央薬事審議会会長であった国立衛生試験所石館守三所長も参考人として出席し、二重盲検法につき、学者でも大変議論があるところであり、本当に活用するためには、薬に対する知識について訓練された医師の養成、二重盲検法を実行する環境、施設、そういうテストをする患者を十分に自由に駆使できるような環境がすべてそろって初めて二重盲検法がその価値を発揮するであろう、そういう意味において、日本では、非常に困難な実情にあると発言した。

また、砂原茂一国立療養所東京病院長は、昭和45年4月、日本内科学会講演会で、対照試験という考えが全く顧みられていないのがかつては72%、今日もおお79%を占めている、対照試験の報告が50%に及んでいる英米に比し著しく立ち後れている、最近発売を許可された新薬についての臨床報告を調べると、少なくとも一編の対照試験報告を含んでいる薬剤は12.3%である、多くの報告は、何例使って何例有効であったという形のものであり、対照試験は0.8%にすぎないなどと発言している。

オ 薬効問題懇談会答申は、再検討が必要な医薬品の範囲について述べるが、再検討の具体的方法として、膨大な数に上る再検討の対象医薬品の個々の品目について、実験によりその有用性を検討することは不可能であるから、専門調査会では、前臨床試験あるいは臨床試験を実施することなく、当該

品目の製造業者が収集整理した資料について検討することを原則とするとしている。

カ 昭和47年に発足したコントローラー委員会は、臨床試験の科学性、信頼性、倫理性を向上させ、日本において、比較臨床試験を定着させることを目的として発足した。

キ 昭和51年の医薬品再評価特別部会では、血液製剤は、「血液成分であって有用性に問題がない」とした上、将来問題があれば指定するとの判断をしており、血液製剤につき、厳格な比較臨床試験のみならず、客観的なデータの提出を求めてはいなかった。

ク その後、新薬承認の一層の厳格化を図る観点から、昭和54年の薬事法改正（昭和54年法律第56号、昭和55年4月施行）により、薬事法14条3項に、「第1項の承認を受けようとする者は、厚生省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料を添付して申請しなければならない。」との条項が盛り込まれた。

また、同法80条の2には、製造（輸入）承認申請において提出すべき資料のうち、「臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施」（以下「治験」という。）に関して具体的に遵守すべき幾つかの項目が初めて示され、治験依頼者は治験を依頼するに当たって厚生省令で定める基準に従ってこれを行わなければならないこととされた。そして、同法施行規則には、治験の依頼に際して遵守すべき事項等の規定が盛り込まれた（薬事法施行規則の一部を改正する省令（昭和55年厚生省令第34号））。

このように昭和54年改正により、初めて、臨床試験成績の提出が法律で義務付けられるとともに、治験依頼の基準が規定された。

ケ 昭和59年、厚生省「血液製剤特に血漿分画製剤の評価法に関する研究」は、凝固線溶系の製剤について、総症例数150例以上の二重盲検試験、

well controlled試験を要求した。

コ フィブリノゲン製剤の再評価手続の過程では、血液用剤再評価調査会は、昭和62年、63年当時、フィブリノゲン製剤の一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する有効性は、治療等のバックグラウンドをそろえた比較臨床試験でのみ実証し得るとの立場を表明し、厚生省が示した条件も全く同じであった。

もともと、先天性低フィブリノゲン血症については、比較臨床試験を要求されることなく、一般に有効性があるものと判断され、比較臨床試験を要求されていないし、比較臨床試験は行われていない。この点につき、甲B医225の1・衣笠報告書でも、フィブリノゲンを添加すれば正常化することが知られており、症状が重い症例に対する先天性低フィブリノゲン製剤の有効性、有用性を認め（先天性は、単独の欠乏だから、補充するのが当然で、あまり詳しい討論はなかった。）、再評価については、委員間に異論は全く認められなかったとする。

サ その後、治験を倫理的配慮の下に、科学的に適正に実施するための基準として、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（GCP）（乙第106号証・平成元年10月2日薬発第874号薬務局長通知）が定められ、平成2年10月1日以降に開始された治験に関しては、この基準の適用を受けることとなった。

臨床試験の実施の基準が通達や法令上設けられたのは、GCP基準によってであり、GCPにより、臨床試験の本質の全容が初めて明らかになり、それまで、製薬企業や医療機関等が臨床試験の細部についてそれぞれの判断により手探りで行ってきた部分が基準として明確になった。

シ さらに、GCPについて国際的整合を図り、また、申請資料のより一層の信頼性を保証する観点から、GCPの法制化が必要となり、平成8年の薬事法改正において、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（い

わゆる新GCP基準。平成9年3月27日厚生省令第28号)が厚生大臣の定める基準として制定され、平成9年4月1日から施行された。この新GCPには、健康被害を防止し、医薬品の安全性を一層確保するため、新たに、治験の計画に関する調査の実施、治験を行う基準及び治験の管理の基準の遵守、治験薬等による副作用、感染症等の報告義務、治験に関する立入検査等及び治験依頼者等の守秘義務の規定等が加えられた。

ス 平成11年には、医薬品開発の国際化等の状況を踏まえ、医薬品の製造・輸入の承認申請に関する取扱いを見直し、基本方針を廃止して、承認申請全体を改めて体系的に一つの通知で示した(医薬品の承認申請について(平成11年4月8日医薬発第481号医薬安全局長通知))。

セ 血漿分画製剤ATⅢ(ノイアート)は、ヘパリンとの併用療法については、比較臨床試験が行われず、主治医による評価を基本として、DIC診断基準におけるスコアの変化による評価を加える方法により、有効性、有用性を認め、さらに、平成5年12月には、同じくATⅢ製剤として承認されたアンスロビンP-ベ어링について、ヘパリンとの併用療法については、比較臨床試験が行われていないが、ATⅢ製剤は、単独療法の場合は、比較臨床試験が行われた。

(2) 医薬品の有効性の確認方法

ア 基本的な考え方

前記認定のとおり、昭和42年に基本方針、基本方針取扱いを発し、その後も、昭和46年には、薬効問題答申を出した経緯や、その内容からすれば、比較臨床試験が有効性確認の基本に据えられてきたことは明らかであり、これに基づき製造承認等の審査がなされるべきことは、理念としては正しいし、実際にも望ましいことであることは間違いない。

しかし、医薬品の製造承認時の有効性は、その当時の医学、薬学的知見に基づき判断されるが、医学、薬学的知見が具体的にどのようなものであ

り、どのような知見が重要とされていたかについては、時代により、薬剤の性質、作用、使用方法等によって、異なってくる。

そして、上記医学的、薬学的知見につき、臨床専門家の判断を重視する場合、公知性を重視する場合、臨床試験を重視する場合、比較臨床試験を重視する場合などがあり得るが、高度の専門的かつ総合的な判断を要する領域の事柄であるから、当時の専門家による医学、薬学的判断に基づき、最終的には、厚生大臣の裁量の範囲に含まれるものと解される。

そうすると、原告らの主張するとおり、医薬品の製造承認(輸入承認を含む。)に当たっては、当該時点における薬事法及び科学水準に照らし、適切な手続に基づき、科学的にその有効性が確認されるべきであるとはいえるものの、その場合においても、どのような臨床試験資料等を要求するかの判断は、上記裁量に含まれるものであるから、申請資料(臨床試験資料)だけをもって、しかも、比較臨床試験でなければ、およそ客観的、科学的に有効性を確認できないといい切れるかは疑問である。上記理念と完全に一致しないまでも、比較臨床試験によらずに、有効性が確認され、製造承認がされることも実際にはあり得ることであり、それが厚生大臣の裁量の範囲内である限り、許容せざるを得ないものと解される。

また、医薬品の承認時の医学、薬学的知見をうかがわせるものとして、補充療法などの理論的裏付け、臨床現場での使用実態、評価、医学文献、諸外国での使用状況などが考慮要素になり、場合によっては、かなり重視されることもあり得るものと解される。

原告らは、製造承認手続は、有効と推測され得る薬剤について、本当に有効であるかどうか、製造承認申請資料に基づいて判断するものであるから、製造承認申請資料から有効性を確認できないのであれば、製造承認手続において有効性を認めることはできない旨主張する。このうち、製造承認申請資料に基づいて製造承認の判断をするのは原告らの主張の

とおりであるが、その判断に当たっては、製造承認申請資料だけからしか判断してはならないと考えるものではなく、当時の医学、薬学的知見を踏まえるべきことからすれば、製造承認申請資料以外の、例えば、臨床現場での使用実態、医学文献等も当然に考慮の対象になるというべきである。したがって、原告らの主張の趣旨が、製造承認申請資料という書面だけで判断すべきという趣旨であるとすれば、採用できない。

なお、補充療法という理論、あるいは、臨床現場での使用実態、評価、医学文献等だけで直ちに製造承認における有効性が結論づけられるというものではないことには、留意すべきである。

また、原告らの主張を極論すれば、比較臨床試験がされていない製造承認はすべて有効性が確認されないということになるところ、本件で問題となっているフィブリノゲン製剤（クリスマシンも）は、現在に至るまで一度も比較臨床試験による有効性判定が行われたことはない（これは当事者間に争いが無い。）のであるから、有効性はなく、これを承認した厚生大臣（被告国）、製造販売した被告会社らには、損害賠償責任がすべて認められることになる。逆に、被告らの主張を極論すれば、補充療法の理論、あるいは、臨床現場での使用実態があるから、製造承認は当然に有効であるということになり、これを承認した厚生大臣（被告国）、製造販売した被告会社らの損害賠償責任がすべて否定されることになる。しかし、有効性の判断は、上記のとおり、あくまで当時の医学、薬学的知見を前提にして、薬剤の性質、作用、使用方法等に応じて個別具体的に判断すべきものであるから、上記のような画一的な立場は採用できない。

イ 昭和39年6月当時の医薬品の有効性の確認方法

上記のとおり、昭和37年から昭和39年（フィブリノゲン製剤製造承認申請から製造承認）当時、臨床試験の具体的な方法等に関して、法令、通知、医薬品製造指針において、比較臨床試験、二重盲検試験（ダブルブ

ラインド法）等は要求されておらず、また、我が国において当時その実施は一般的でなかった。その当時の臨床試験は、GCP基準に相当するような臨床試験の実施方法に関する基準が設けられていなかったため、どのような試験を行うかの指針がない状態であり、どの症例を投与対象に選定し、どの点を効果の判定指標として用いるかなど、臨床試験の詳細な条件設定は、臨床治療に携わっている経験ある医師の判断により、どのような症例に対して投与するかが選定され、その効果判定もされていた状況であり、このような経験ある医師の裁量判断が重視されていた。

したがって、昭和37年から昭和39年当時、比較臨床試験や二重盲検法が法規や指針等において明文で要求されていなかったものであり、その当時、比較臨床試験が義務付けられていたということもできない。

ウ 昭和53年当時の医薬品の有効性の確認方法

昭和42年基本方針は、精密かつ客観的な考察を要求しており、それ以降は、これに従うことが理念とされていたが、これが直ちに比較臨床試験を要求するものといえるかについては、疑問がある。しかも、昭和45年当時をみても、比較臨床試験は、一部の薬剤はともかく、一般的に普及していたとはいえない状況にあったし、実施する環境も整っていなかった。どのような臨床試験を要求するかは、医薬品の内容、施設の条件、臨床医の認識等にもかかわってくるものであり、その意味では、医学的、薬学的専門家の裁量の幅が広いといわざるを得ないし、臨床現場での使用実態、医学文献等も当然に考慮されることになる。

エ 昭和62年当時の医薬品の有効性の確認方法

昭和62年当時は、フィブリノゲン製剤の再評価過程で血液用剤再評価調査会が明らかにしたとおり、後天性低フィブリノゲン血症については、治療等のバックグラウンドをそろえた比較臨床試験でのみ実証し得るとの厳格な基準が示されており、フィブリノゲン製剤の有効性の確認は、比較

臨床試験により行うというのが当時の医学的、薬学的水準であったものと認められる。

したがって、昭和62年当時のフィブリノゲン製剤の有効性の確認方法に関する知見としては、医師の主観的な判断による症例報告、臨床現場での使用実態、文献などだけでは有効性を認めることはできないというべきである。

オ 補足説明

(ア) 原告らは、昭和39年当時の科学水準でも、比較臨床試験は必要であった旨主張する。

確かに、どの時代であれ、医薬品の効能、効果（有効性）を判断するに当たり、医師、患者の主観や先入観をできるだけ排除し、科学的に正しく有効性の有無、程度を判定する必要があることはいうまでもない。したがって、有効性の確認方法は、できる限り、比較臨床試験（十分に吟味した判定基準を設定し、比較のための適切な対照を置き、相対的に評価する方法）によるべきである。

しかも、薬効判定基準（本件では、昭和42年基本方針）は、発せられた時点以前からの医薬品の有効性と安全性を確保するための意識の積み重ねにより、最終的に明文化に至るものであって、素地の全くないところにいきなり基準が創設されるわけではないことは、原告ら主張のとおりである。

まして、証拠（甲B他35、36、271、乙B他102）及び弁論の全趣旨によれば、我が国において、昭和36年に発生したサリドマイド事件等の薬害事件を契機とする医薬品の安全性の確保の要請の高まりなどを背景として、その充実化を図るべきとの要請の気運が起こっており、また、世界的にみても、例えば、米国においては、昭和37年（1962年）に、キープオーバー・ハリス修正法が成立し、同法の中で、

新薬の有効性を裏付けるために「適正かつ十分な対照比較による臨床試験」からなる「有効性の本質的証拠」が求められたこと、我が国でも、昭和37年には、医薬品製造（輸入）承認に関する特別審査制度が設けられ、医薬品製造承認申請書に記載された「規格及び試験方法」欄に記載された試験方法の適否について、試験研究機関（主として国立衛生試験所）で実地に検討を行うこととされ、医薬品の品質の確保を図ることとされたこと、昭和38年に承認されたA B O B剤を始めとして、二重盲検法による客観性の高い臨床試験資料が要求されるようになり、添付されていたことなどからすれば、この時点で、臨床試験資料の内容として、比較臨床試験の必要性が論じられ、要請される方向に推移していたといえるのであるから、昭和42年（1967年）の基本方針は、これらの積み重ねを集大成して、明文化されたものと評価することができる。したがって、フィブリノゲン製剤の製造承認がなされた昭和39年（1964年）当時には、医薬品の有効性判定について、比較臨床試験による科学的な判定を可能にする資料の添付が要請されつつあったということではできよう。

しかしながら、他方で、昭和39年当時、比較臨床試験や二重盲検法が法規や指針等において明文で要求されていなかったことは、事実であり、前記基本方針が発せられたのは、昭和42年であって、フィブリノゲン製剤の製造承認は、基本方針の適用を直接受けるものではないことからすれば、上記の状況を考慮しても、いまだ法的義務として、比較臨床試験による有効性の確認が要求されていたと認めるのは困難である（もつとも、少なくとも、比較臨床試験の要請、その理念の正当性は、十分理解されており、医師の主観を排し、事後的な検証が可能になるよう客観的な検査資料を要求する姿勢自体は、当時としても、行政としてのあるべき姿であり、後記のようなずさんな申請資料の添付などを考え

れば、その時点としての判断として、当不当の問題は残ろう。)

原告らは、フィブリノゲン製剤の製造承認当時の臨床試験資料として、比較臨床試験が必要である旨主張するが、上記のとおり、有効性の確認方法として、比較臨床試験が不可欠であったということはできないから、原告らの主張は、採用できない。

(イ) 原告らの主張には、比較臨床試験が有効性確認につき唯一、絶対的なものごとく主張する部分がある。

おそらくは、できる限り科学的で、客観的な資料により審査されるべきである旨を強調するのが本旨であろうと思われる。もっとも、昭和42年基本指針は、行政指導に基づき、「精密かつ客観的な考察がなされているものであること」を要求しているが、その内容は、抽象的であり、詳細については、明確にされていなかったから、これが比較臨床試験と全く同じ意味というわけにはいかない(清水証人)。しかも、昭和45年当時でも、一般的に比較臨床試験が行われていたというわけではないことは、前記の桑原、高橋、砂原発言からもうかがえるところである。

また、原告らの主張するように昭和42年基本方針で比較臨床試験による医薬品の有効性の確認が確立したのであれば、それ以降は、比較臨床試験をしているかどうかという点とその試験結果の内容だけを見ればよいのであるから、審査に当たり、有効性の判断は容易かつ明確であるが、現実には、そうっていないのも事実である。例えば、椿証人(甲D2)は、第1次再評価手続では、基本的には、比較臨床試験を行う必要があるとの認識であったが、現実問題として再評価の対象となる薬品のすべてに実際に比較臨床試験をしたかどうかは別である旨証言している。また、藤巻意見書(乙B医155の1、2)によれば、先天性疾患の場合、比較臨床試験は必ずしも不可欠ではなく、比較臨床試験を行わないのが一般的ともいえる状況であった旨の記載

もあり、このことは、当時の委員の中に誰も異論はなかったことから明らかなおと、血液用剤再調査委員会においてすら、一律に比較臨床試験を要求しているわけではない。このような判断を是認する限り、時代や、薬剤の性質、作用、使用方法等に応じて、有効性の確認方法に違いがあることは認めざるを得ない。したがって、正に医学的、薬学的分野の専門家の認識、判断が重視されており、厚生大臣の専門的な裁量を認めざるを得ない面があることは否定できない。

3 産科出血の特色

証拠(乙B医23、27、204、丙共B医6、8、10、50、53、真木証人、寺尾証人、小林証人)及び弁論の全趣旨によれば、産科出血(被告らの主張する産科DIC)の特色について、以下の事実が認められる。

(1) 急性かつ突発的で出血傾向が激しく、予測が難しい。

妊婦の胎盤や脱着膜には産後の止血のために組織トロンボプラスチンが大量に含まれているが、胎盤早期剥離が起こると大量の組織トロンボプラスチンが短時間の間に血中に流入する。そして、組織トロンボプラスチンが大量に血中に入ると外因系の血液凝固反応が秒単位で一気に進み、分単位ないし数時間単位で血液凝固障害が起こり、血液凝固亢進病態、消費性凝固障害病態及び線溶亢進病態がほぼ同時に進行し、出血傾向が激しくなる。

胎盤早期剥離の場合には、お腹が張るという予兆はあるが、通常の妊婦でも同じような所見が認められることから、超音波等医療機器の発達するまでは、胎盤早期剥離が起こることを予測することは困難であった。

(2) 広い創面を有しているため、大出血を来することが多い。

胎盤早期剥離の場面においては、胎盤と子宮面に広汎な剥離面が認められ、さらに、帝王切開の場合には切開創があることから、当該部位から出血が起こりやすい。

(3) 重篤なものが多く、短時間で死亡に至ることがある。そのため、検査成績を

待たずに様々な処置を行う必要がある。

出産時の通常の出血量は約200～300mlで、多くても約500mlであるが、胎盤早期剥離等により産科出血を起こした場合には、出血傾向が著しい上、広い創面を有しているため、少なくとも約1000ml、多い場合には約4000ml（体重50kgの人であれば、全血液量は約3500mlであるので、全血液及び輸血した血液も失うという状態）もの出血を非常に短時間の間に起こし、救命できるか否かというのは24時間以内で決まってしまうことから、その間に止血を行うことが必要となってくる。ちなみに、循環血液量の35%以上が急激に失われると血圧の極端な低下、無尿、昏睡などが生じ、50%を超えると適切な治療をしない限り短時間のうちに失血死するといわれている。

4 フィブリノゲン製剤製造承認時までの産科出血を取り巻く状況とフィブリノゲン製剤発売、その後の産科医療を取り巻く状況の変化

(1) フィブリノゲン製剤製造承認時までの産科出血を取り巻く状況

ア 証拠（乙B医232ないし234、丙共B医7、16、17、24、29、31、33、38、真木証人）及び弁論の全趣旨によれば、以下の事実が認められる。

ミドリ十字がフィブリノゲン製剤を製造、発売した昭和39年当時及びそれ以前の我が国の産科領域においては、妊産婦の死亡（とりわけ、出血死）及びそれにどう対処するかが非常に重大な問題であった。

昭和39年の出生10万に対する妊産婦死亡率は、デンマーク15.6、英国25.9、フランス32.5、米国33.1に対して、日本は97.8と、欧米先進諸国と比較すると極めて高い数値であり、それ以前の死亡率は更に高かった。また、妊産婦死亡の主要な原因が出血であり、昭和39年のデータでは、出生10万に対する出血による妊産婦死亡率は、英国2.2、フランス5.5、米国5.7に対して日本は24.6と、欧米先

進諸国と比較すると5倍程度の高率であった。

このような妊産婦死亡の最大の原因は出血死で、昭和43年の厚生省人口動態統計によれば、出血による死亡は、妊産婦、褥婦の死因別分類の第1位（約40%）を占めており、この出血による妊産婦の死亡も、諸外国に比べて極めて高率（英米の約5倍）であった。

産科出血の原因としては、常位胎盤早期剥離、子宮破裂、前置胎盤、胎盤の剥離障害、弛緩出血等いろいろな原因があるが、これらの大部分は動脈性の出血であって、急激に進行し、死亡までの時間が極めて短時間であり、また、多くの場合、深夜、医療機関の休日など、時を選ばず、全く予期しない時に突発的に起きることが特徴である。

したがって、これらの産科出血に対しては緊急の対応が不可欠であるが、医療機関の夜間、休日診療体制が不十分であったことに加えて、治療に不可欠な輸血用血液が不足し、配給機構も不備であった1960年代当時においては、突発的な出血に対処するには極めて不十分な医療体制であり、あるいは、当時は超音波診断装置などもなく、常位胎盤早期剥離等による妊産婦の出血死を減少させることができなかった。

このように、血液供給体制が不十分な状況下において、産科出血からいかにすれば妊産婦を救命できるかということが、産科臨床医にとって大きな問題となっていた。

イ 証拠（乙B医237、丙共B医18ないし24、82、83、166、169、235、236ないし238）及び弁論の全趣旨によれば、以下の事実が認められる。

分娩時の出血が、産道損傷や子宮収縮不全（弛緩出血）などに伴って発生することは古くから知られてきたが、昭和30年代に入って、産道損傷や子宮収縮不全が認められないにもかかわらず、大量出血が持続する症例が少なくないことが認識されるようになり、このような大量出血の原因と

して血液凝固障害が注目され、研究が進められるようになった。大量出血を来した症例ではしばしば血中線維素原（フィブリノゲン）の低下が顕著に認められ、その結果、血液は凝固性を失い出血が持続することが明らかとなり、低線維素原血症（低フィブリノゲン血症）あるいは無線維素原血症（無フィブリノゲン血症）と呼ばれるようになった。

低線維素原血症の重篤症例が、昭和30年代に我が国でも報告されるようになる中で、米国等では、積極的にフィブリノゲン製剤を使用することによって、良好な治療成績を得ていることが知られるようになった。

そして、産科医の間では、昭和30年代に、低フィブリノゲン血症による瀕死の重症患者を救命するための特効薬として、フィブリノゲン製剤に対する関心と期待が高まっていた。例えば、昭和34年、川上は、「無線維素原血症による分娩直後の大出血はFibrinogenを与える以外の方法では殆んど治療の目的を達することは不可能であるが、適当な時期にFibrinogenを与えれば殆んど治療の目的を達することが出来る。現在わが国ではFibrinogenを入手することが出来ないのは極めて不安であり、一日も早く使用できるよう切望する。」と述べている（丙共B医166）。

もっとも、我が国では、一般の病院や産婦人科の医院がフィブリノゲン製剤を入手することは極めて困難であったから（ミドリ十字がフィブリノゲン製剤を発売する以前の我が国のフィブリノゲン製剤を使用した臨床報告例では、特別のつてをたどって米軍の病院から製剤の供給を受け、あるいは米国の製剤を入手して使用している。）、産婦人科の医師たちは、我が国においてもフィブリノゲン製剤が発売されるようになることを心から待ち望んでいた。

なお、フィブリノゲン製剤承認当時の我が国における論文は、産科出血の原因は、専らフィブリノゲンの低下によると考えていたものがほとんどであり、他の血液凝固因子の低下も関与していると述べているものは、ほとんど存在しない。そして、その治療のためにはフィブリノゲンを補充すべきであ

るという考え方が支配的であり、他の各種血液凝固因子を補充すべきであるという考え方はほとんど存在しなかった。

そして、昭和39年6月、フィブリノゲン製剤が製造承認され、販売されるようになった。

(2) 産科医療を取り巻くその後の状況の変化

証拠（乙B医238、240ないし243、245ないし247、251、324、乙B他141、142）及び弁論の全趣旨によれば、産科医療を取り巻くその後の状況の変化は、おおむね、以下のとおり認められる。

ア 妊産婦死亡率低下の背景

我が国の妊産婦死亡率は、終戦後間もない昭和25年には出生10万対比176.1と極めて高率であったが、施設分娩が普及した昭和40年には87.6と半減し、以後更に10年単位で半減し、昭和60年には15.8、平成7年には7.2と低下し、平成12年には6.6となっている。

このような大幅な妊産婦死亡率の改善は、医学の進歩、さらには、次に述べる診断治療技術の高度化、母子保健対策の整備充実等様々な要因が複合的に寄与して達せられたものである。

イ 超音波診断装置の開発、導入

かつては、妊娠18～19週ごろに、妊婦が胎動を自覚するまでは、子宮内の胎児の生存を認知することは不可能であったが、現在では、経膈超音波断層法によって、妊娠4～5週ごろから胎嚢、胎芽が観察可能となり、妊娠6週までには胎児心拍が検出可能となり、月経の停止やつわりの出現などにより妊婦が妊娠の可能性を疑った時点、あるいは、妊娠の可能性を疑うよりも以前の段階での妊娠初期から胎児の生存を把握することが可能であり、また、しばしば大量出血の原因となる子宮外妊娠などの異常妊娠の早期診断も可能である。妊娠8週以降には、超音波診断装置により、胎児の頭から臀部までの長さを測る頭臀長測定などにより、妊娠週数、分娩

予定日をわずかな誤差で推定でき、さらに、妊娠が進むに従って、胎児の身長・体重の推定、胎児の外形や臓器異常の有無の確認が行われ、超音波診断装置の使用により、現在では、子宮内の胎児の発育状態がリアルタイムで観察可能となっている。

妊娠中期以降には、常位胎盤早期剥離や前置胎盤などの診断に、超音波診断装置が効果を発揮する。例えば、常位胎盤早期剥離では、胎盤と子宮壁との間の出血（胎盤後血腫）や胎盤内の出血、胎盤端の異常、胎盤の肥厚などの所見を呈するので、超音波診断装置でこれらの所見を確認することにより早期に診断し、大出血やD I Cの発生を起こさないように早期の治療が可能となっている。

このように、現在では超音波診断装置を活用した診断法が確立され、これが導入される昭和50年代以前には想像もできないぐらい、常位胎盤早期剥離等の異常妊娠の診断と治療は容易なものとなった。

超音波診断装置は、先端的な病院には昭和50年ころから導入され始めたものの、高価な上に、現在のように動画像ではなく、静止画像であって精度は悪く、診断上の意義は限定的であり、普及率も高くなかった。その後、次第に精度が改善され、昭和50年代後半ころから医療機関において普及し始めたが、昭和60年代前半の時点で、すべての開業医が現在のように、常位胎盤早期剥離などの基礎疾患を早期発見、早期治療して、大出血やD I Cの発症を未然に防止することは困難であった。

ウ 分娩監視モニタリング技術の発展

胎児の心音を確認することは、妊娠中の胎児の状態を知るための基本的方法の一つであり、とりわけ、妊娠後期や分娩時には、胎盤から胎児への酸素供給が阻害され胎児死亡のリスクが高く、胎児心音等に異常が認められた場合には、母体及び胎児双方の救命のため迅速な対応が必要である。

19世紀の初頭に、ドイツの医師トラウベが考案したとされるトラウベ

聴診器は、長らく、妊娠中の胎児の心音を確認するために、産科医療の現場で使用されてきた。トラウベ聴診器を使用した場合、妊娠5～6か月以降に胎児の心音が聴取可能となり、昭和40年代までは、分娩室で医師や助産師が時々妊婦の腹部にトラウベ聴診器を当てて胎児心音を確認しながら分娩が行われていた。

その後、超音波ドプラー法の開発などによる装置の改善、データ解釈についての検討などが進められ、胎児心拍陣痛図（CTG）の検査として、昭和45年ころから、子宮収縮剤を使用して人工的に10分間に3回の子宮収縮を起こし胎児心拍数の変化を見るCST（収縮ストレス試験）が、昭和50年ころからは陣痛のようなストレスがない状態での胎児心拍曲線の変化をみるNST（ノンストレス試験）が導入され、妊娠・分娩の管理が大幅に改善された。さらに、昭和60年ころ以降には、複数の指標により胎児の健康状態を推定するBPPが提唱、導入されたり、パルスドプラー法の応用により胎児の血流動態の評価が可能になるなど、分娩監視モニタリング技術の革新が続いている。

エ 母子保健対策（母子健康手帳の交付、妊婦検診等）の整備

母子保健法案が昭和40年8月18日に法律第141号として公布された。昭和40年代以降、母子保健法に基づき、種々の母子保健サービスが実施されてきたが、母子保健手帳を活用した妊産婦に対する保健指導が充実するとともに、地域住民への教育、啓発活動の成果として妊婦検診の定期受診が促された結果、母体や胎児の異常を早期発見することが可能となったことも、妊産婦死亡率の改善に大きく寄与している。

オ 救急救命医療に関する診断、治療技術の発展

ショックやD I Cを来した重症患者の治療に当たっては、刻一刻と全身状態が変化する患者の循環呼吸動態を迅速に把握することが重要である。

昭和40年代までは大量出血症例等で大量輸血、大量輸液が必要な場合

には、しばしば静脈切開術が行われていたが、その処置自体が侵襲的で時間がかかり、熟練を要するなどの制約があり、昭和50年代以降は、中心静脈穿刺が普及し、この点が改善された。

昭和50年ころからは中心静脈圧（CVP）測定により循環動態の把握が試みられるようになったが、CVP測定で得られる情報には限界があり、現在では、スワングantz・カテーテルやカラー・ドプラー超音波診断装置を用いた心機能、循環動態のリアルタイムの把握が行われている。

また、現在では、ショックやDICなどにより呼吸不全や腎不全を発症した患者に対しては、日常的に人工呼吸器や人工透析装置が使用されているが、これらの治療器具が開発され臨床の現場に導入されたのは昭和40年代であり、昭和50年代以降に普及し、その後も、日進月歩で高性能化が図られている。このように、救急救命医療に関連する診断、治療技術の発展に伴い、産科救急の症例に対する管理、治療法もこの40年間に経年的に向上し、妊産婦死亡率の改善に寄与している。

カ 我が国の施設分娩

現在は、医療技術の進歩や産科管理の向上より、妊産婦死亡率は大きく低下した。

妊産婦死亡率が満足すべき水準でなかったこと背景には、我が国の産科医療の構造的課題として、緊急時への対応が不十分であったことが指摘されている。すなわち、出生場所と妊産婦死亡との関連については、施設分娩率（病院、診療所又は助産所で分娩を受けた率）が昭和25年にはわずか4.6%であったのが、昭和35年には50.1%、昭和45年には96.1%と劇的に上昇するに従って、妊産婦死亡数も減少していることから、施設分娩化が妊産婦死亡率の減少に大きく寄与したことは疑う余地はない。欧米諸国では、従来から、全身管理を担当する麻酔科医が常駐し、24時間を通じて検査機能が確保され、複数の産婦人科医（米英では一施設

当たり6ないし7名の産婦人科医）が勤務している病院において主として分娩が行われるのに対し、我が国では、施設分娩化が進んだといっても、おおむね1人の常勤産婦人科医で運営されている病院や診療所で分娩を受ける妊婦が少なくなく、分娩を扱う施設の数が諸外国と比べて極端に多くマンパワーが分散していた。

産科出血で死亡した症例を調査した結果、医師が出血の増加を認めて原因の検索や縫合等の止血処置、輸血の依頼等を1人でやっているうちに、ある時点で母体の生命に重大な危機が迫っているという判断に至り、近隣の中核施設へ搬送されたもの手遅れであった症例が多く、マンパワーの充実した、しかも、麻酔科医師など全身管理の専門家が常にチームの一員として診療を行い得る施設で分娩を行えば救命できた可能性のある症例が少なくないことが指摘されている。

キ まとめ

このように、フィブリノゲン製剤が承認された昭和39年ころには、超音波診断装置や分娩監視装置は存在せず、妊婦検診を受けない妊婦も少なくなく、救急医療に必要な検査、処置法も現在のように整備されておらず、輸血の確保にも支障を来していたという状況において産科医療が行われていた。また、我が国は諸外国と比較し、施設分娩化が大きく遅れており、マンパワーが分散している状況にあった。その後、施設分娩化が進むとともに、医学知識や医療技術が高度化、進歩し、母子保健対策が充実した現在に至った。

なお、超音波診断装置や分娩監視装置などの診断機器は、昭和60年代初頭には医療現場で普及が図られつつあったが、平成に入って以降の、コンピューター電子工学、画像処理技術の目覚ましい進歩、高度化によりこの十数年間に大幅に性能や精度が向上した。また、現在日常的に使用されている救急医療の診断、治療機器、薬剤であっても、昭和60年代初頭に

は医療現場に導入されていないものもあり（DICの治療薬であるアンチトロンビンⅢ製剤の承認日は昭和62年3月，薬価収載は昭和62年5月，販売開始は昭和62年6月である。），昭和60年代初頭においてさえ，産科救急医療の内容と水準は今日のものとは大きく異なっていた。

5 後天性低フィブリノゲン血症及びDICに関する知見とその変遷

後掲各証拠によれば，後天性低フィブリノゲン血症及びDICに関する主な文献，研究報告，その内容等は，以下のとおりであることが認められる。

(1) フィブリノゲン製剤の有効性に対して肯定的な見解（文献・論文等）

○ Weinerら（「American Journal of Obstetrics and Gynecology」66巻；1953年・昭和28年，丙共B医171）

Weinerらは，次のように述べている。

1948年（昭和23年）以降，数百例の産科出血を調査したところ，早剥で死亡する患者の大多数は即時的で高度な失血で死亡するが，死亡例の残りの症例では通常は腎臓及び下垂体のダメージの後に死亡する，出血による死亡は凝固機序の欠陥によるものであるとの証拠が蓄積されつつある，根本的な障害は循環血液中のフィブリノゲンが出血が起こる程度にまで低下することである，フィブリノゲンの枯渇は血液の血管内凝固が高度に起こることによるものと考えられている，このことはおそらく，子宮内容物由来のトロンボプラスチン性物質が全身循環中に入り込むことによって開始されるのであろう。止血のためには，輸血のみではフィブリノゲンを凝固に必要なレベルまで上昇させることができず，フィブリノゲン製剤の投与が必要である。

上記数百例の産科出血例の調査から重篤な早剥患者で血液が凝固しない状態の患者について，そのような患者の管理の第1ステップは無フィブリノゲン血症が存在するかを調べることである。…フィブリノゲン濃度が危険な程度まで低下している場合には，最初の凝固はみられないであろう。

しかし，凝固が起こりその後1時間以内に断片化と溶解を伴うことの方が多い。これらの知見は血液の凝固能を回復させるためにフィブリノゲンの補充療法を直ちに行うことを要求しており，このような状況は複数回の輸血のみでは補正し得ないものである。…同時に，ショックに対抗し，血液量を正常に回復させるための複数回の輸血が開始される。…平均して2から4回の輸血が最初の1時間で行われる。同時に，無フィブリノゲン血症の証拠があれば，2から4gのフィブリノゲン（CohコーンのフラクシオンI）をブドウ糖を含んだ水で溶解して静脈内投与する。脱線維素状態が重症である患者では，複数回の輸血のみでは循環血液中のフィブリノゲンを凝固に有効なレベルまで上昇させ得ないことは強調しておかねばならない。実際に，これらの患者が活発に出血している場合には1回の輸血では血中のフィブリノゲンレベルを5から10mg/dl以上増加させることはできない。…血液，血漿又は血液の画分を投与する際には，同種血清黄疸の危険性を常に考慮しなければならない。同種血清黄疸のおそれであっても，必要な場合にはフィブリノゲンをを用いるべきである。したがって，10gのフィブリノゲン，これは一人の患者を治療するのに十分な量であるが，この量のフィブリノゲンを産科を行っているすべての病院で準備しておくことを推奨する。

○ 小坂清石ほか（「日本産婦人科全書」掲載「分娩の病理」；1955年・昭和30年，乙B医73）

産科的出血の原因となる胎盤早期剥離は，往々胎児及び母体の急死を招く危険なる合併症である，と記載されている。

また，Barnesは17例の完全なる閉鎖性血腫に13例の母死亡を経験し，Irvingは234例の外出血，119例の内出血において，母死亡それぞれ1.7%，11.8%を報告している。…小畑も胎児娩出前にはさほど重症と思われない場合でも，娩出後に至り必ずしも後出血をみることなく

わかにショック様に虚脱状態となりついに死亡を見ることあるを警告したと記載されている。

また、Weiner, Reid等は重症胎盤早期剥離における腹式帝王切開術の成績が、母死亡21%を示した経験から、分娩中又はその数時間後における母死亡の原因は出血及びショックであって、血液凝固性の障害が認められることから、大量輸血、フィブリノーゲンの使用を奨めたと記載されている。

- 加納泉（「産婦人科の世界」掲載「無線維素血症例（人工妊娠中絶時に現れた重篤死亡例）」；1958年・昭和33年，乙B医312）

加納は、人工妊娠中絶時にフィブリノーゲン値が20以下に低下した重篤死亡の症例を検討し、脱線維素症に対しては、輸血、人血漿（特に3倍の高濃度に溶解したものが良いといわれる。）を注入することにより、凝固性の回復を得ることができるが、重症の場合は純粹のfibrinogenを注射しなければ恢復し得ない。欧米においては1.8gから多くは12gを投与して成功した例が報告されているが、本邦では治療用fibrinogenは入手できない現状であると述べている。

- 貴家寛而（「産婦人科の実際」掲載「Fibrinogen欠乏症と産科出血」；1958年・昭和33年，丙共B医172）

貴家は、産科出血においてフィブリノーゲンのみならず第II，V，VII因子及び血小板が減少している症例について、「特殊な症例」，「興味ある症例」としかとらえておらず、産科出血（後天性低フィブリノーゲン血症）の発生機序を理解する上においては、これらの複雑な凝固機転（「Thrombinの生産に至るまでの血液凝固機転」）は関係ない、すなわち、産科出血においては、各種血液凝固因子の中でもフィブリノーゲンの減少のみが重要である旨を述べている。

- 川上（「産婦人科の実際」8巻；1959年・昭和34年，丙共B医1

66）

川上は、次のように述べている。

早剥による後天性低フィブリノーゲン血症においては、shockとこれに続く凝血障害による大出血に対して処置を行う必要があり、shockと急性貧血に対しては全血輸血は必要であるが、大量の全血を輸血しても、このみではフィブリノーゲンの不足を十分補うことはできない。また、あまり大量の輸血や、輸液を行うことは、acute cor pulmonale（急性肺性心）を起こし、心臓に負担をかけてかえって有害である。したがって、輸血は、1000～1200～1500ccくらいに止め、…それと同時に、フィブリノーゲンを8～10gm位静注するのである。凝血障害による大出血には、Fibrinogenの静注は確実な効果を有し、大体30～60分で止血する。無線維素原血症による分娩直後の大出血は、Fibrinogenを与える以外の方法ではほとんど治療の目的を達することは不可能であるが、適当な時期にFibrinogenを与えれば、ほとんど治療の目的を達することができる。現在我が国では、Fibrinogenを入手することができないのは、極めて不安であり、1日も早く使用出来るよう切望する。

- 田村（「日本産科婦人科学界雑誌」掲載「無線維素原血症（Afibrinogenemia）」；1959年・昭和34年，丙共B医169）

田村は、次のように述べている。

- ・ フィブリノーゲンが減少する理由について、2説のうちどちらが正しいかについて、このどちらで無線維素原血症が起こるのか、あるいは両者の協同で起こるのであるのかということは今日明らかでない。
- ・ 日本における使用例として、第1例は定型的早剥を起こし、ショックにおち、採血は一時凝固したがすぐに融解して出血性素因あり、輸血及びフィブリノーゲンの注射により血液の凝固性を確かめた後帝王切開をして、一命を救い得た例で、第2例も同様に早剥発作を起こし、肘静脈

よりの血液は凝固せず、血尿及び歯根出血あり、ショックに陥ったが輸血及びフィブリノーゲン3gを注射して助かった例を紹介し、今日米国では、市販品としてそのフィブリノーゲン乾燥製剤が出されている。…この製品は、人血清よりほんのわずか抽出されるので、やや高価(1g40ドル)であるが、これによって人命が救われるならば高いとはいえない。米国においては本疾患の一般の理解が行きわたり、人口10万くらいの都市には必ずその5g以上が血液銀行に保管されている。我が国においても、東京、大阪その他の中心都会の血液銀行に常備され、本疾患が発生したら、輸血を強力にやって患者の生命をつないでにおいて、そのある所から急いで運んでくるようにせねばならぬ、大量の輸血とフィブリノーゲン(3~5g)の注射がなし得る唯一の手段である。単なる輸血だけでは往々その出血を止めることができず、それはあたかも栓を抜いた桶に水を充たそうとするに似ていて、まずフィブリノーゲンを注射して、出血性素因をとめなければ患者を救うことができない。

○ 石田二郎ほか(「最新内科学」; 1962年・昭和37年, 乙B医76)
後天性凝血異常症の一つとして「後天性フィブリノーゲン欠乏症」が挙げられ、その治療法は、原因原病の治療と並んで大量の輸血のほかフィブリノーゲンの投与とされている。

○ 中島精ほか(「分娩時死亡と出血」産婦人科治療4巻3号342ページ左欄; 1962年・昭和37年, 乙B医237)

中島らは、従来血液凝固に関してはいわゆる血液凝固因子のみが考えられてきたが、この血液凝固因子のほかに線維素が生成される原料となる線維素原もまた極めて大切なものである、この線維素原については従来ほとんど顧みられなかったが、近年に至ってようやく脚光を浴びるに至ったと述べている。

○ 百瀬ら(「産婦人科治療」7巻掲載「正常位胎盤早期剥離に伴う低線

維素原血症」; 1963年・昭和38年, 丙共B医21)

百瀬らは、フィブリノーゲンが減少する理由について、血液凝固機序は複雑な要素からなり、変化が動的なために、現象を明確に把握することが困難で、したがって、本症(後天性低フィブリノーゲン血症)の発生機序にも多数の説が発表されている、産科における凝固障害の発生機序は極めて複雑で、恐らくこれらの要因が組み合わされているのだらうと述べている。

また、百瀬らは、Kinch(1956年, 1957年)は、fibrinogen減少だけでなく、血小板、Ac-globulin、第V因子なども減少しているので、凝固機序自体を正しくするために、新鮮血2000mlごとに、Ca-gluconate 10ml, fibrinogen 4~6gを加える必要があるといい、Roemer(1956年)も低線維素原血症に他の因子の欠乏を合併すると、症状が重篤となるので、これらの不安定因子を新鮮血として補給すべきであると述べているという報告を紹介しているが、百瀬自身は、全血輸血は出血性shockに対してももちろん必要であると述べ、本症候群(後天性低フィブリノーゲン血症)における血液障害が、単なるfibrinogen濃度の低下だけでないことが明らかになるにつれて…などの名称が提案されている、しかし、現在のところでは、その本質はfibrinogenを中心とした凝固因子の欠乏であり、治療的にもfibrinogenの補給が最も効果的であるので、低ないし無線維素原血症と呼称してもよいと思うとしている。

さらに、百瀬らは、近年の血液凝固学説の発展につれて、産科における凝固障害の説明も複雑な諸因子(第V, VII因子, 血小板等)の組み合わせによってなされようと試みられている、…本症候群においては、線維素原減少と線維素分解が重要な因子になっていることに異論はないようであると述べている。

○ 西村敏雄ほか(「産婦人科治療」掲載「〈治療〉無線維素原血症(Afibrinogenemia)特にその成立機序について」; 1963年・昭和38年, 丙

共B医237)

西村らは、近時欧米諸国においては afibrinogenemia に人精製 fibrinogen の静脈内投与が行なわれ症状の劇的好転をみていることを紹介している

- 百瀬ら（「正常位胎盤早期剥離に伴う低線維素原血症」，一部について，昭和38年2月の108回日産婦東京地方部会のシンポジウムにおいて発表され，「産婦人科治療」(丙共B医21)に掲載された。；甲B他43，乙B医67，丙共B医80)

(ア) 症例報告

この報告は、常位胎盤早期剥離に後天性低フィブリノゲン血症が合併した2例を報告し、そのうち1例は、低線維素原血症(低フィブリノゲン血症のこと)(Fibrinogen推定60mg%以下)を合併した重症早剥に、人Fibrinogen製剤6gを注射して、血液の凝固性を著しく改善することができた、患者は現在(3月末)術後約50日になるが、黄疸などの副作用は認められていないとされている。

(イ) 考察

分娩時血液凝固異常のこれらの症候群の名称は、その本質はFibrinogenを中心とした凝固因子の欠乏であり治療的にもFibrinogenの補給が最も効果的であるので、低ないし無線維素原血症と呼称してよいとし、Fibrinogenの補給であるが、若干の例外はあるかもしれないけれど、今日では早剥の凝固障害には殆んど特効的な効果を持っているものとされている。Goodfriend(1953年)は低線維素原血症に対して、血中Fibrinogenが凝固可能域に達するまで、迅速に輸血することは實際上ほとんど不可能であるといひ、Roemer(1956年)、Stamm(1962年)らもこれに賛同していると述べている。

また、重症早剥の死亡率は高く、失血による直接死亡のほかに、出血

性shockによる腎、下垂体の病変のための2次的な死亡も加えれば、妊産婦死亡のかなりの部分を占めるものと思われる、早剥における母体死亡の最大原因は、治療の時期を失することにあるので、輸血、酸素吸入でshockに対処すると共に、Fibrinogen、Cortisoneなどにより凝固障害を治し、急速遂娩をはかるのが治療の原則であろうなどと、常位胎盤早期剥離において死亡の危険が高いこと、生命を救うためにはフィブリノゲン製剤が必要であることが指摘されている。

百瀬らは、欧米における症例として、Weiner(1953年)は、早剥の患者では、凝固障害の有無を知ることが、分娩型式(腔式か帝切か)を決めるよりも重要であることを強調し、34例の重症早剥(フィブリノゲン値0~175mg%)に対して、輸血(6000mlまで)、フィブリノゲン注射(12gまで)を行い、帝切率47%で全例救い得たことを報告している。

また、百瀬らの報告では、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云われている、以上のごとく本剤は低線維素原血症には極めて有効な反面、また危険性も伴っているもので、その使用には十分の慎重さが必要であろうと述べている。

- 真木ら（「Fibrinogenの使用経験」；1962年・昭和37年ころ，甲B他44，乙B医68，丙共B医81）

真木らは、後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤投与について、現在なお多数の症例について追試中であり、その臨床効果を劇的に見られることも少なくないと述べている。

この報告は、Fibrinogenの応用が、産婦人科領域における出血性疾患の治療に重大な意義を持つと評価している。

- 岩谷ら（「Fibrinogen使用経験」；1962年・昭和37年ころ，甲B

他45, 乙B医69, 丙共B医82)

岩谷らは、3例の子宮胎盤溢血並びに7例の子宮頸癌及び子宮腔部筋腫の手術による出血に対してフィブリノゲン製剤を投与したところ、10例とも出血傾向が減少し、出血時間が短縮したと報告している。

- 村上(「フィブリノーゲンの使用経験」; 1962年・昭和37年ころ, 甲B他46, 乙B医70, 丙共B医83)

この報告は、低フィブリノゲン血症について、手術侵襲に関連して発生する場合は、損傷組織よりの突発的なOozingという形で現われることが多く、私達の統計によれば、その5.5%が出血のため死亡している、血液あるいは血漿輸注によるフィブリノーゲン補給ということには、次のような種々の難点が指摘されていたとし、①輸注する血液或は血漿中のフィブリノーゲン含量がさほど高くないので、フィブリノーゲンの十分な止血閾値を保つためには大量かつ頻回の輸注を必要とするため、Hypervolemia(循環血液量の過多)を招来する危険がある。②輸注にはある程度の時間がかかるので、突発的に起ったフィブリノーゲン減少を急速に是正するのが困難である場合が多い。③正常血液(血漿)中には常に過剰のPlasminogenが存在するため高度の線維素溶解現象が起こっている症例(すなわち、Activatorが血流中に大量に放出されている状態)にこれを輸注すると、Plasminの活性化がかえって活発になり出血を増強させることになる、フィブリノーゲン含量が高く、しかもPlasminogen含量の少ない血液製剤の出現が待たれていたが、ついにCohnの血漿第I画分がこの目的にかなうものとされて、1950年ころより欧米においてはさかんに用いられ、かなり良好な成績を上げている、私達も最近かかる製剤であるフィブリノーゲンBankの提供を受け…と述べている。

村上は、24例の各種術後出血に対してフィブリノゲン製剤を投与したことにつき、24例の術後出血にフィブリノーゲン-BBankないし

2gを使用し何れも著効を収めた、全例(24例)において何ら特記すべき副作用は見られなかった、外科領域における出血性疾患に対し本剤(フィブリノゲン製剤)の存在意義は実に大きく、その応用範囲も広いものと考えられると述べている。

- 徳沢(「フィブリノーゲン-BBankの使用経験」; 1962年・昭和37年ころ, 甲B他47, 乙B医71, 丙共B医84)

徳沢は、前立腺癌等に対する手術侵襲に関連して発生した22例の後天性低フィブリノゲン血症に対してフィブリノゲン製剤を投与したところ、何らの副作用もなく、「初期の目的を達した」と報告している。

- 土屋ら(「先天性無フィブリノーゲン血症の一例」, 第14回東日本小児科学会発表予定; 1962年・昭和37年ころ, 甲B他48, 乙B医72, 丙共B医85)

土屋らは、先天性無フィブリノゲン血症の女兒に対して、フィブリノゲン製剤を投与したところ、血中のフィブリノゲン値が上昇し、血液凝固時間及び出血時間が正常化し、2か月後も肝炎の発現が認められなかったと報告している。

- 川上博(「産婦人科の実際13巻」; 1964年・昭和39年, 丙共B医236)

川上は、正常位胎盤早期剥離の出血が軽度の場合は新鮮血の輸血で対処できるが、高度のHypofibrinogenemieではFibrinogenそのものを補充しない限り止血しないと述べている。

- 品川(「助産婦雑誌」20巻掲載「産科出血の原因と対策」; 1966年・昭和41年, 丙共B医247)

品川は、少なくとも、各地区の指導的な医療機関や薬店には、最低5mgの繊維素原が常備されるべきである、逆説的に聞こえるかもしれないが、辺地ほどこの備えを必要とすると述べている。

- 野嶽幸雄ほか（「産婦人科治療」掲載「分娩時の出血」；1967年・昭和42年，丙共B医16）

野嶽らは、産科出血における最も重要な課題は、「出血」である、いまやわが国の妊産婦死亡の40～50%が出血によるものと推定され、従来の妊娠中毒症に代わって死因の第一位を占めるに至った、しかも欧米に比し数倍の高率を示す事実は寒心に耐えない、出血を主題にした論著が相次いで発表され、学会のシンポジウムや学術誌の特集が繰り返し行なわれるのも当然であろうと述べている。

また、野嶽らは、緊急手術は低線維素原血症が制圧されるまでは決して行なってはならない。まず内科的治療で凝固転機を恢復させてからでなければ例え強固に結紮しても患者はあらゆる新鮮創面から出血を続け、死に至ることを忘れてはならないと述べている。

- 小畑（「産婦人科の世界」19巻掲載「産科失血対策」；1967年・昭和42年，丙共B医17）

小畑は、産科における出血は、多くの場合予期せざるときに突発的に起こり、しかも深夜であろうが、休日であろうが時をかまわず起こり得る、…強いていえば、外科領域の交通事故に匹敵するものであり、短時間で大量出血を来し、しばしば産婦を死に至らしめることもあるにもかかわらず、一般には案外このことが認識されておらず…、我が国の妊産婦死亡率は、諸外国に比し非常に高く、なかんずく出血による死亡は英米に比べると約5倍の高率となっている、すなわち、出生10万に対し、米国で6.2、英国で5.1であるのにわが国では、26.6である、と述べている。

また、小畑は、最も大切なことは輸血用血液の確保の問題である、我が国の輸血用保存血液の製造は、買血廃止から献血への切換え途上にあるためもあって、現状では需要量を下回っており、第一線の病院では血液不足に悩まされている、特にその配給機構は極めて貧弱であるので、産科出血

のごとき緊急を要する場合には、現在の機構では到底間に合わないのが現状である。民間血液銀行の配給機構によって辛うじて救急治療が行なわれているが、出血による妊産婦死亡率を低下せしめる最も大きなキーポイントは、この抜本的な解決にあると述べている。

- 百瀬和夫ら（「産婦人科の実際」16巻掲載「正常位胎盤早期剥離におけるショック」；1967年・昭和42年，丙共B医18）

百瀬らは、常位胎盤早期剥離による血液凝固障害に対する治療として「精製人Fibrinogen製剤の注射については、若干の例外はあるかもしれないが、早剥（常位胎盤早期剥離）の凝固障害にはほとんど特効的な効果を持つとされている、本邦でもようやく近年製品化されるに至ったので、地区ごとにdepotとして10g程度常備しておくことが望ましい、Fibrinogenの使用基準としては、①異常出血がcontrolされ、②凝血の性状が改善し、③定性、定量試験で血中濃度が100～150mg%以上になるまでといわれている、4～8gは必要であろう」と述べている。

- 井槌（「産婦人科の世界」掲載「分娩時の異常出血について」；1967年・昭和42年，丙共B医19）

井槌は、常位胎盤早期剥離に合併して生じる後天性低フィブリノゲン血症に関して、本症で血液凝固性を消失するのは3～5%であるが、本症の30～50%に低線維素原血症がみられる、したがって、線溶亢進に対して抗プラスミン剤や血管強化剤（アドレノクローム製剤など）の投与はもちろん、輸血は保存血のみでなく、大量の新鮮血が必要なことは当然であるが、血液1000cc中のフィブリノーゲン量は2.5g程度であり、投与にも時間を要するので、フィブリノーゲン4～8gの投与が最も効果的であると述べている。

- 百瀬ら（「産婦人科の実際」16巻掲載「正常位胎盤早期剥離におけるショック」；1967年・昭和42年，丙共B医18）

百瀬らは、常位胎盤早期剥離による血液凝固障害に対する治療として、精製人 Fibrinogen 製剤の注射については、若干の例外はあるかもしれないが、早剥の凝固障害にはほとんど特効的な効果を持つとされている、本邦でも漸く近年製品化されるに至ったので、地区ごとに depot として 10 g 程度常備しておくことが望ましいと述べている。

- 社団法人日本母性保護医協会編（「妊婦と薬—その影響と注意/止血剤と抗凝固剤」；1972年・昭和47年，乙B医281）

低線維素原血症に対するフィブリノゲンの補充療法によって、さらに血管内凝固を起こし、腎障害などの臓器障害を増悪させはしまいかという危惧もある。しかし低線維素原血症による大出血に対しては、フィブリノゲンの使用は不可欠なわけで、これをさし控えるわけにはいかない。

- 鈴木雅洲ほか（「妊娠合併症（1）出血と血液疾患のすべて」；1972年・昭和47年，乙B医74）

我が国における妊産婦死亡の第1の原因は、おそらくは妊娠中毒ではなく出血であろう、といわれ始めてから、既にかかなりの歳月が流れた。この妊産婦の出血の原因の中で、現在最も注目されているものは、ここに述べる血液凝固障害である。

- 木下（「産婦人科の世界」19巻掲載「産科失血ショック」；1967年，昭和42年，丙共B医25）

木下は、急速に大量の輸血を行う場合に注意すべきことは心機能の障害と出血傾向の出現である、すなわち急速な出血につづく急速な輸血という循環血液量の急激な大きな変動は心臓に対して非常な負担であり、反射的に冠動脈の攣縮がきて心拍停止に移行することがあると述べている。

また、産科領域において母体の生命をおびやかす重大な異常の一つは、いうまでもなく出血でありと述べている。

- 松浦鉄也ら（「産婦人科の実際」16巻掲載「出血による産科ショック

死の実態と予防」；1967年・昭和42年，丙共B医29）

松浦らは、人血漿フィブリノーゲンを2瓶程度冷蔵庫内に常備することが望ましいと述べている。

- 岡田紀三男（「産婦人科の実際」16巻掲載「産科領域における出血性ショックとその対策」；1967年・昭和42年，丙共B医20）

岡田は、「低（無）線維素原血症」の3症例を紹介した上で、本症（後天性低フィブリノゲン血症。以下同じ）の治療はショックの対策とフィブリノーゲンの補給である、すなわち大量の新鮮血の輸血により、循環血液量の充実と血液凝固機能の改善を図るのであるが、血液に含まれるフィブリノーゲン量は血液500cc中に1gくらいである、したがって、失血量を上回る輸血を行っても、フィブリノーゲンは、なお不足しているわけで3~10gの投与が望ましい、本症例の①②はいずれも昭和36年度に扱った例で、フィブリノーゲンの国産化はいまだなく、入手困難な時代で、ひたすら大量の新鮮血、保存血の輸血に委ね、ついに子宮摘出までも余儀なくされながら、殊に症例②はあらゆる対策も無償と帰し、不幸の転帰をとるに至った。これに対し、症例③は最近の例で、血液の非凝固性を発見次第、輸血などの一般療法に加え、いち早くフィブリノーゲン（ミドリ）の投与を行い、子宮保存したまま止血、救出に成功した例であると述べている。

また、「重症胎盤早期剥離」の症例について、早剥重症例ではフィブリノーゲン減少による血液凝固障害がしばしばみられる、したがって、血液凝固能に注目するとともに、早めにフィブリノーゲンの投与を行うべきであると述べている。

- 真木正博（「産婦人科の実際」掲載「産婦人科診療と止血剤」；1968年・昭和43年，乙B医268）

真木は、線維素原（3~6g）の注射は低線維素原血状態の改善に大い

に役立つと述べた後で、ただし、線維素原投与は、止血し次第、速やかに中止すべきである、低下している血中の線維素原量を正常値に戻すには、どれだけの線維素原を投与する必要があるかを計算して、出血が止まってからも線維素原を投与し続けるというようなことは良くない、かえって、血管内血液凝固ないしは線維素析出を助長して、このために腎不全などを起こす危険のほうが大きいと述べている。

- 真木ら（「産婦人科治療」18巻掲載「正常位胎盤早期剥離の臨床」；1968年・昭和43年，丙共B医22）

真木らは、常位胎盤早期剥離の治療として、第1には出血傾向やショックの改善を図ることである。…線維素原の3～6gの注射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と述べている。

また、母体の死亡は51例中9例で、全体の約18%に認められた、その死因をみると、半数以上の5例が出血死（おそらく低線維素原血症によると思われる。）であり…早剥の場合には止血対策が最も重要と述べられている。

- 竹村ら（「産婦人科の世界」20巻掲載「産科出血と大阪の血液事情」；1968年・昭和43年，丙共B医31）

竹村らは、産科出血機構よりみれば、産科出血のためには単に保存血の輸血だけでは不十分のことがあるから、抗プラスミン剤、ビタミンK、子宮収縮剤、フィブリノーゲン等の常備が望ましいと述べている。

- 松浦ら（「産婦人科の実際」18巻掲載「分娩時の輸血対策」；1969年・昭和44年，丙共B医30）

松浦らは、産科出血に対する輸血は、輸血用血液の確保が何より先決である、出血死や子宮外妊娠死亡の多くは輸血の手遅れといわれても仕方ないが、私の行った調査では分娩時出血死44例中「血液輸送がまにあわなかったもの」9、「手持血液が不足したもの」13となっている、また、

最近大阪の飯島、唯、竹村氏らが共同調査を行った成績をみても、死亡96例中、「血液が間に合わなかった」9、「血液、輸液薬剤、酸素などの準備不十分」11という数字が示されていると述べている。

また、松浦らは、これに続けて、日本母性保護医協会が厚生大臣あてに「①分娩を取り扱うすべての産婦人科医療機関からの要請に応じて、おそくとも15分以内に所要の血液を配送し得る体制を確立する。②血液保管の地域的偏在や、保存可能期間の短いことを考慮して、需要量をかなり上回る供血源を確保する。③前述の諸条件を具備した血液配送センターを全国各地の網羅する。」との内容を含む「産科出血の特殊性に即応した輸血体制を確立していただきたい」との要望書を提出したことに触れ、この要望書に盛られた内容は、いわば理想に近いものではあるが、行政面においてこの線まで充実してもらわないことには、産科医は安心して分娩を取り扱うことができないと述べている。

さらに、松浦らは、低線維素原血症の傾向が現われた場合にフィブリノーゲンの静注が必要なことも当然であり、2～3gの常備が望ましいと述べている。

- 島田（「助産婦」23巻掲載「分娩周辺期の出血—産科ショック—」；1969年・昭和44年，丙共B医24）

島田は、無フィブリノーゲン血症の治療は出血対策のほか、フィブリノーゲンそのものを投与しなくてはならない、大変高価で貴重なものであるが、現在は我が国でも作られているのでフィブリノーゲンそのものを投与することができる、この薬品の投与で、みている間に血液が凝固して来るようになり、止血して来るのは誠に劇的といわざるを得ない、このフィブリノーゲンが手に入らない時は、乾燥血漿や新鮮血輸血も代用として大いに役立つことを忘れてはならないと述べている。

また、妊産婦死亡の原因の最も多いのが産科出血であると述べている。

- 品川信良（「産科と婦人科」掲載「子宮胎盤溢血に関する最近の知見」；1970年・昭和45年，丙共B医9）

弘前大学産婦人科の品川は，飛躍的とはいえませんが，本症（後天性低フィブリノゲン血症）の場合の母児の死亡率も，近年少しずつ低下している，…母体の予後の改善に最も貢献しているものはおそらく，血液凝固学的な配慮が払われるようになったことと，人工透析の技術が発達してきたこととであろうと述べている。

また，子宮胎盤出血（（常位）胎盤早期剥離）の重症例には血液凝固障害がしばしば伴い，子宮胎盤溢血のときに血液凝固障害がみられるのは主として低線維素原血症のためであるとし，産科的低線維素原血症の経過を次の3期に分け，それぞれの治療法を紹介している。

- ① トロンボプラスチン中毒期，血管内血液凝固期又は凝固能亢進期：この時期は，普通極めて短いか，又は見逃されやすく，産科医師がこの時期のものに遭遇することは滅多にないが，この時期のもの治療はヘパリンを静注することである。
- ② 低線維素原血症期又は凝固能低下期：臨床的に最もしばしばみられるのはこの時期のものであり，この時期のものに対しては，不足している凝固因子の補充として，線維素原の静注や新鮮血の輸血が行われる。静注される線維素原の量は必要最小限にとどめるのがよく，過量の線維素原を与えるとそれがまた血管内血液凝固から脱線維素の原因にもなる。線維素原の静注だけでウイルス性肝炎を起こすこともある。
- ③ 線溶亢進期：血管内血液凝固や線維素析出に対する二次的，反応性のものであり，この異常に亢進した線溶は線溶阻害剤によって抑制されることが多い。

- 川上博（「産婦人科治療」掲載「産科ショックとその対策」；1971年・昭和46年，丙共B医12）

東京女子医科大学産婦人科の川上は，産婦人科における出血によるショックの態様とその治療について以下のことを述べている。

弛緩出血と呼ばれているものの中には，線維素原減少性出血も含まれているが，線維素原欠乏性出血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なく，結局は死亡することから考えて，なるべく短時間内に正しく診断し，線維素原を補給する必要がある。赤沈が遅い例，あるいは細試験管内で凝血せしめて正常例と比較して凝固障害が認められる場合にはフィブリノゲンを直ちに補給すべきである。フィブリノゲン製剤は，常に5gぐらいは準備しておくことが望ましく，軽度の線維素原減少性出血に対しては新鮮血の大量輸血が効果をもたらずが，ある程度以上の例に対してはフィブリノゲンそのものを補給する以外に救命的治療は存在しない。

常位胎盤早期剥離による出血では，線維素原欠乏性出血が起こりやすい。常位胎盤早期剥離による線維素原欠乏性出血では，フィブリノゲンを補充しない限り絶対に止血することなく，ついに不幸な運命をたどることになる。

いずれの場合もフィブリノゲンの適量を補充して凝血性を回復せしめないかぎり，止血しないゆえにフィブリノゲンは常に準備しておく必要がある。

- 白川（「周産期医学」2巻掲載「分娩時出血」；1972年・昭和47年，丙共B医34）

白川は，常位胎盤早期剥離に関して，本症における血液凝固障害の最大の特徴は低線維素原血症（hepofibrinogenemia）の名称からも明らかであるが，線維素原（フィブリノーゲン）の高度減少である。したがって最初にフィブリノーゲン3～6gを静注すべきであると述べている。

- 大村清ほか（「臨床婦人科産科」掲載「開業医の救急体制の現状と将来」

; 1972年・昭和47年, 乙B医327)

「フィブリノーゲンに至っては(記載者注:産科開業医の)50%が1本も所持していない実状」を問題視し、「緊急症対策は一言でいえば母体に関しては血液供給対策であり,すくなくとも,15分以内に必ず所要の血液,フィブリノーゲンが充足できる体制にせねばならない」と述べている。

- 村上(「助産婦雑誌」掲載「輸血の作用・副作用」;1972年・昭和47年,丙共B医39)

村上は,妊娠出産の時は,殊に出産時胎盤剥離後に児の血液が少量母の体の中に侵入します,これはいわば自然に仕組まれた輸血です,したがって,妊娠出産によってできた抗体が,その女性のその後の輸血に際して何んやかやの副作用を起こすこともありますし,逆に輸血によってできた抗体が,その後の妊娠出産に対して流産死産の原因となって現れることもあります,この点女性に対する輸血は男性に対する輸血に比べ,事前の準備から輸血後の副作用の監視まで,何倍もの慎重さと真剣さと深い洞察が必要であります,皆様の輸血の対象となる患者さんは,輸血の上からは,一番難しい患者さんであることをまず認識される必要がありますと述べている。

- AMA DRUG EVALUATIONS (1973年・昭和48年,甲B医132)

全米医師会は,AMA DRUG EVALUATIONSにおいて,フィブリノーゲン製剤について要旨次のように述べている。

- ・ 産科的合併症(子宮内胎児死亡,胎盤早期剥離)あるいは不適合輸血という2つの臨床状態において,DIC及び顕性の出血が現れるが,決定的な証拠は得られていないもののヘパリンの投与による出血により血管内凝固を矯正することが可能である。

線維素溶解については,病理的線維素溶解を生じるような状況の下で

は(ストレス,術後合併症,産科合併症,新生物疾患),フィブリノーゲンやその他の凝固因子の欠乏症が生じ,重篤な出血性血液疾患に至ることもある。このような急性状態の場合には,フィブリノーゲンの投与は,止血を改善させないだけでなく,実際には,利用可能な基質の増加により,線維素溶解活性の上昇を招くものと思われる。後天性線維素溶解性出血のエピソードのほとんどは血管内凝固に続発するものであることから,フィブリノーゲンの使用を決定する前に正確な診断を行わねばならない。

大手術でフィブリノーゲン濃度が低い場合,急性無フィブリノーゲン血症に続発する出血性合併症の治療の補助として用いる場合,又は,ある種の産科合併症(例えば,胎盤早期剥離,羊水塞栓,子宮内胎児死亡)においては,フィブリノーゲンが使われることがあるかもしれないが,新鮮凍結血漿の使用をより優先すべきであろう。

- ・ 新鮮血漿あるいは新鮮凍結血漿の輸血の方がより効果があると思われる。

- 小國(「産婦人科治療」掲載「分娩時出血とその対策」;1973年・昭和48年,丙共B医45)

小國は,産科出血に備えて,分娩室の冷蔵庫には常時最低3gのフィブリノーゲンを用意しておくべきだろうと述べている。

- 川上(「日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報」第18号掲載「生命を脅かすような産科大出血の処置と予防について」;1973年・昭和48年,丙共B医33)

川上は,次のように述べている。

- ・ この様な胎盤早期剥離においては貧血のほかには線維素原欠乏性出血が問題になる。すなわち,剥離後脱膜や絨毛組織中のトロンボプラスチンが母体血流中に流れ込み,これがプロトロンビンと結合して血流中にト

ロンビンを形成し、これが線維素原と結合して血管内にフィブリンを析出することになる。この過程中線維素原は消費されて、血液は第一凝固因子の線維素原の欠乏を来し、分娩直後に大出血を起こすことになる。この出血はフィブリノーゲンを補給すれば直ちに止血するが、それ以外の方法では止血しない。したがって、線維素原の補給が不可欠である。

・ 産科大出血ではFibrinogen欠乏性出血も念頭におかねばならない例がある。これの大多数は正常位胎盤早期剥離の例にみられるが、妊娠5か月以後の胎児が胎内で死亡し、5週間以上も胎内に留まる場合、羊水栓塞、ときには帝王切開、胎盤用手剥離の例にもみられることがある。今まで弛緩性出血と思われていた大出血の中にはこの種の出血がかなり含まれていたものと思われる。線維素原欠乏性出血は不足した線維素原を注射しない限り絶対に止血しないので現在まで弛緩性出血による死亡とされていた大出血の中にはこの種の出血がかなり含まれているものと思われる、分娩後弛緩性出血に類する大出血があった際には直ちに本症を念頭においてFibrinogen欠乏の有無を確かめ、欠乏症の例には必要量を補給しなければならない、線維素欠乏性出血を来すものに正常位胎盤早期剥離のほか、妊娠5か月以上の胎児が胎内死亡を来し、これが5週間以上そのまま放置されたときも線維素原欠乏性大出血を来す例がある。このような例の胎児排出術を行う際にはフィブリノーゲンを一応3～5g位準備しておいて行う必要がある。

○ 野口圭一（「産婦人科の実際」24巻掲載「IV 線維素原欠乏性出血」；1975年・昭和50年、丙共B医40）

・ 産科出血で最も突発的で、しかも重篤な経過をとるものの一つに低線維素原血症がある。…その発症は突発的であり重篤な病像を呈して、致死率も極めて高い。さらにその発症の予測もなし難く…緊急時に備える準備と心構えだけは常に持っていなければならない。

・ フィブリノーゲンの注入がいかに有効なものか言を待たないところである。

・ しかし、過量の使用も避けるべきで、線維素原は理論的な必要量を投与することにすべきであるから、出血が止まれば投与を止めるようにして投与しすぎないようにする注意が必要である。

○ 真木（「診断と治療」掲載「産婦人科領域における出血」；1975年・昭和50年、乙B医117）

真木は、出血傾向に対しては新鮮血、線維素原（フィブリノーゲン、3～5g）、…を使用する、これらは血管内血液凝固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ので、躊躇することなく十分量を使用すべきであると述べている。

○ 産婦人科医会（「研修ノート」掲載「分娩時出血」；1977年・昭和52年、乙B医122）

・ DICの出血の治療

産科的DICに伴う出血の治療として、「フィブリノーゲン3～5g」を挙げている（同号証表15）。

・ 常位胎盤早期剥離

常位胎盤早期剥離の治療として、「DICによる消費性凝固障害、つまり低線維素原血症の合併を考える。新鮮血輸血やフィブリノーゲン3～5gの輸注により、止血機構の改善を図りながら、急速遂娩を行う。」と述べ、DICに合併した低フィブリノーゲン血症に対する「フィブリノーゲン3～5gの輸注」を挙げている。

・ 血液確保体制

血液センターに保存血を依頼しても、常に適合血液を入手し得るとはかぎらない。かといって、100例の分娩に1回か2回しかない分娩時の異常出血に備えて、保存血を手許に常備しておくわけにはいかないと

述べている。

○ FDA（「包括的声明」；1977年・昭和52年，甲B他69）

包括的声明（FDA生物製剤局の血液及び血液製剤の再評価委員会1977年（昭和52年）1月14，15日議事要旨添付包括的声明）によると，DICの中でも常位胎盤早期剥離については，「フィブリノゲン補充が必要とされるわずかなケースにおいては，4gの投与量が勧められてきた」（“In those few cases where fibrinogen replacement is required, a dose of 4 g ... has been advised.”）と記載されており，また，羊水塞栓症については，「このような患者には，即座に強力なショックに対する治療と血液喪失を回復するための輸血，そしてフィブリノゲンの補充を必要とする。4gのフィブリノゲンが推奨されてきた」（“These patients require immediate and massive treatment for shock, transfusion to replace blood loss and fibrinogen replacement... Four grams of fibrinogen have been recommended”）と記載されている。

○ 池田友信ほか（「臨婦産」掲載「常位胎盤早期剥離」；1977年・昭和52年，乙B医328）

池田らは，以下のように述べている。

- ・ 正常妊婦の血中フィブリノーゲン量は300～500mg/dlであるが，100mg/dl以下では凝固機転が障害される。低フィブリノーゲン血症の際に胎盤剥離が起こると剥離面からの出血は増大するだけでなく，胎盤後血腫のため子宮内圧が上昇して脱落膜や胎盤の組織内トロンボプラスチンが母体血中に入り，プロトロンビンと結合してトロンビンを形成する。トロンビンはフィブリノーゲンに作用してフィブリンを析出し，血管内血液凝固を起こしてフィブリノーゲンを消費するので，低フィブリノーゲン血症を助長することになる。
- ・ もし低フィブリノーゲン血症が証明されたならば，後に血清肝炎を発

症する危険はあるが，分娩時の大出血を予防する目的からもフィブリノーゲン製剤投与など，低フィブリノーゲン血症改善に対する考慮が必要であろう

- ・ フィブリノーゲン製剤5gを使用して止血した常位胎盤早期剥離の症例を報告している。

○ 八神（「産婦人科の実際」26巻；1977年・昭和52年，丙共B医32）

八神は，本症（記載者注：常位胎盤早期剥離）における血液凝固障害の初めのstepは血管内血液凝固期に始まるわけで，この時期における処置はheparin（2000～5000単位）の投与がよいとされているが，この時期は短時間であり，臨床的には見逃されやすい，したがって，臨床的に我々が遭遇するのは低線維素原血症期であり，重篤な出血が持続し，線維素原の低下が認められたならば，前述した輸血とともにフィブリノーゲンの静脈内投与が必要となる，すなわち直ちに輸血（できれば新鮮血）を開始し，フィブリノーゲン2～6gの点滴静注を行い血液凝固試験を行い血清フィブリノーゲンが正常値となり凝固障害がなくなるだけで，補充投与（ママ）すると述べている。

○ 中山道男（「周産期医学」掲載「常位胎盤早期剥離と処置」；1978年・昭和53年，丙共B医37）

中山は，血中fibrinogenの量が増加し，止血効果を認めたら中止する。過剰投与は血液凝固を促進し，逆に出血傾向が発現したり，腎，肝への障害も懸念されるからであると述べている。

○ 真木正博（「産婦人科領域におけるDICの臨床」；1978年・昭和53年，乙B医282）

真木は，フィブリノーゲンや輸血をやれば，それがまたDICを悪化させるという考え方もあるが，瀕死の失血患者に何もやらないでいるわけには

ゆくまい、私なら断固として輸血もフィブリノーゲンもやる、止血したら止めればよいと述べている。

- 高木輝ほか（「臨床病理」掲載「外科領域におけるDIC」；1978年・昭和53年，甲B医135）

九州大学第一外科の高木らは、外科領域におけるDICに対する治療について、播種性転移癌症例や重症感染症例では、基礎疾患を完全に排除することは困難であるので、DIC発生に際して補助療法としてヘパリンを使用することにより危機をしのがねばならないことの方が多く、ヘパリン使用開始とともに、出血量の増加をみることが多いが、極端な出血増加がない限り、根気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、新鮮凍結血漿は元来安定である第I，II，VII，IX，X因子などはもちろん、保存に対して不安定である第V，VIII因子も含むため凝固因子の補給に有用であると述べている。

- 天野和彦（「周産期医学」掲載「分娩時にみられる大出血と処置」；1978年・昭和53年，丙共B医38）

天野は、子宮収縮不全（弛緩出血）に関して、子宮収縮不全は頸管裂傷など高度の産道裂傷と並んで分娩時大出血を起こす疾患として主要なものであり、大量出血による血液凝固障害のみられることがあるので血液検査を行いつつ、凝固系異常に対しフィブリノーゲン投与、新鮮血輸血など適切な処置を行ってゆくことも同時に大切であると述べている。

また、我が国における妊産婦死亡率が…他の欧米諸国との比較において…高率を示しており、その原因として分娩時異常出血が上位に挙げられると述べている。

- 杉山（「周産期医学」8巻掲載「産科救急，とくに出血に対しての備品」；1978年・昭和53年，丙共B医46）

杉山は、産科出血に備えて、フィブリノーゲン5個、血液パック5個の常備があればよいと述べている。

- 松田保（「臨床病理」掲載「DICの臨床治療総論」；1978年・昭和53年，甲B医107）

金沢大学の松田は、著者らの経験は主として老年者の内科的疾患に合併したDICを対象とするものであるとした上で、DICに対する対症的療法について、以下のことを述べている。

DIC自体の発現又は進行を阻止する方法としては、抗凝血薬の投与が考えられ、DICによる出血を阻止するには血小板や凝固因子の補充療法がまず考えられる手段であるが、抗凝血薬を大量に使用することはDICにみられる出血症状を増悪せしめるおそれがあり、又は重量法を行って低下した血小板や凝固因子を補充することは、一面血管内凝固の発現を加速することにより、DICの火に油を注ぐことになる可能性も考えられる。おそらく、DICの原因、凝固異常の程度は、ほとんど一例一例といつてよいほど異なり、また、時期によってもDICの様相は異なるので、現在、DICに対する対症的治療に関する一般的な意見の一致はみられないが、しかし、DICに対する治療経験の蓄積により、控え目ながら、DICに対する治療はかくあるべしとする諸家の意見がまとまりつつあるように思われる。

さらに、松田は、対症的療法のうち、補充療法について以下のことを述べている。

DICにおいて止血の目的で消費によって低下した凝固因子や血小板を補充するのは、血栓の材料をも補充することになるので、当初火にまきにくべると同じだと指摘がなされたが、現在では、ヘパリンさえ併用すれば止血という意味で補充療法は必要とする考え方が一般となっている。

すべての凝固因子とATⅢ，プロテインC， α_2 -プラスミンインヒビ

ターを含む新鮮凍結血漿が重篤な出血症状を有するDICには必要とする意見が多い。新鮮凍結血漿は一種のvolume expanderでもあり、ウイルス感染の危険も比較的少ない点も有利である。

クリオプレシピテートは、フィブリノゲン、第V因子、第Ⅷ因子、第ⅩⅢ因子、プラスミノゲンを含んでおり、新鮮凍結血漿のようにvolume overloadを生じない点へパリンと併用すればDICに対する補充療法的手段としては、新鮮凍結血漿より優れているとする意見もあり、確かにフィブリノゲンや第Ⅷ因子の低下が著明なタイプのDICではクリオプレシピテートが好ましいかもしれない。しかし、実際にはDICにおける凝固因子の低下はクリオプレシピテート中には含まれないプロトロンビンがもっとも著明である点に問題があり、またATⅢやプロテインCを含んでいないので、新鮮凍結血漿よりもDICを悪化させやすいかもしれない。

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ぜず、DICに際してフィブリノゲン製剤(第Ⅷ因子、プラスミノゲンも含まれている。)を補充の目的で使用することは余り意味がない。またフィブリノゲン製剤は肝炎感染の危険が比較的高くなる上に、血栓の材料を補給することによってDICを悪化させる可能性が考えられる。実験的にもフィブリノゲンを低下せしめた動物ではDICを生じにくいといわれる。

- 寺尾俊彦(「産婦人科の世界」掲載「ショック、生体防衛能力低下と輸血」; 1978年・昭和53年, 甲B医114)

浜松医大産婦人科の寺尾は、産科ショックの病態及び血液凝固因子の補充としての輸血について、要旨以下のことを述べている。

- ・ ショックの末期では、いずれのショックでもDICが発生し、DICの進展で全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や血小板が消費され、出血部位の止血が困難になるが、凝固因子の中

でもフィブリノゲンや第Ⅷ因子、血小板が消費されやすい。

- ・ 止血を目的とした輸血には保存血のみではなく新鮮血が用いられる。止血の目的には濃縮血小板血漿、又は多血小板血漿がより効果的である。血小板以外の血液凝固因子を補う目的では新鮮凍結血漿があり、1年間の保存が可能であり緊急に備えて常備するとよい。
- ・ その他の止血を目的とした血液製剤には、フィブリノゲンやAHG製剤がある。産科ではフィブリノゲン輸注の必要性が強調されてきた。その理由は、現在DICとして取り扱われている症候群がかつては産科的低線維素原血症と呼ばれフィブリノゲンの低下のみが注目されていたからである。現在ではDICが起こるとフィブリノゲンのみならず血小板なども減少するので、むしろ新鮮血を輸注した方が良いとされている。
- ・ 全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や血小板が消費され、出血部位の止血が困難になる。

- 大川昭二ら(「産婦人科の実際」28巻「分娩時の失血ショック」; 1979年・昭和54年, 丙共B医44)

母体死亡の原因が妊娠、分娩周辺に関与する失血ショックであることは幾多の報告によって明らかとしている。

- 真木正博(「産婦人科治療」掲載「分娩大出血の管理」; 1979年・昭和54年, 丙共B医7)

秋田大学産婦人科の真木は、産科的大出血に対する救急処置のABCを挙げる中で、フィブリノゲン製剤について、産科医師がフィブリノゲン製剤をしばしば使う旨述べ、また、常位胎盤早期剥離の際のDICによる消費性凝固障害すなわち低線維素原血症に対して新鮮血輸血やフィブリノゲン(3ないし5g)の輸注により止血機構の改善を図りながら急速遂娩を行う旨述べている。

また、真木は、DICに対して線維素原や抗プラスミン剤の使用は禁忌

と考える考え方もあるがそれは内科的な考え方である。産科の急性DICの場合は何よりも出血を早く止めることが先決で、理屈に走って、出血死させてしまつてはなににもならないと述べている。

- 真木正博ほか（「汎発性血管内血液凝固症調査研究班昭和53年度業績集報告」掲載「産科における急性DICの臨床95症例から」；1979年・昭和54年，乙B医116）

真木は、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いう心配はあるが、さしあ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る、極端にいえば、輸血自体もDICを悪化させる危険性はあるわけである、それでも、これを行うのはやはり、出血死から免れるためである、私たちは、ここに掲げたほとんどすべての症例に輸血、フィブリノーゲン輸注、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ということを考えながら、今後ともこの方針を変えるつもりはないと述べている。

- 青木延雄（「医学のあゆみ」掲載「DICの治療 総論」；1979年・昭和54年，甲B医103）

自治医科大学の青木は、DICの治療における補充療法についての論述の中で、要旨次のことを述べている。

DICにより血小板を始めとして各種凝固因子が消費され、いわゆる消費性凝固障害として出血傾向が出現し、この出血傾向が、しばしばDICの最も顕著な重篤な症状となり、生命を脅かすことがある。このような際には、消費された因子を補充し止血機構を正常化する努力をすることが中枢神経への出血のように生命に危険な出血を防ぐために必要となり、特に、血小板 $5万/mm^3$ 以下、フィブリノーゲンが $100mg/ml$ 以下になった場合には何らかの補充療法が必要となる。これらの因子が単独にこの程度減少した場合には、特に重篤な出血傾向とみなすことはできないが、D

ICの場合には複数のほとんどすべての止血に関与する因子が減少しているとみななければならないので、血小板、フィブリノーゲンのこの程度の低下は致死的な出血の可能性への警告とみなして、補充療法をすべきと思われる。補充療法としては新鮮全血、新鮮多血小板血漿、新鮮凍結血漿、ときに血小板濃厚浮遊液、フィブリノーゲンなどが用いられる。新鮮血漿はほとんどすべての凝固因子を含有しているばかりか、凝固・線溶の生理的阻害因子も含んでおり、これら阻害因子が血漿輸注によって補われる意義も大きい。

- 坂元正一ほか（「医学のあゆみ」掲載「産科領域とDIC」；1979年・昭和54年，甲B医106）

東大の坂元らは、産科領域のDICの治療における補充療法について、産科領域のDICの多くは消費性凝固障害の状態にあるので、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、フィブリノーゲン、アンチトロンビンIII製剤の投与などの補充療法を行うと述べ、この補充療法によって凝固因子、血小板のみならず、凝固線溶阻害因子の補充も行ふことになり、ヘパリンの効果も有効となると述べている。

また、産婦人科領域におけるDICは急性、激症であることが多く、迅速な診断と治療が要求される。…なお、産科のDICの大部分は、原因が一過性であったり、基礎疾患の排除が比較的容易であることが多いので、重篤なわりには迅速適切な治療により救命し得る可能性が高いと記載されている。

- 坂元ら（「DICとその周辺」；1980年・昭和55年，丙共B医53）

坂元らは、産婦人科領域におけるDICは急性、劇症であることが多く、迅速な診断と治療とが要求されると述べている。

- 竹内正七ら（「助産婦」掲載「産科ショック」；1980年・昭和55

年，丙共B医51)

妊産婦死亡に結びつく重篤なショックの直接原因としては、「出血」と記載されている。

- 坂元正一ほか（「図説臨床産婦人科講座」掲載「治療法の基礎」；1989年・昭和55年，乙B医75）

輸血による代替性について，「低線維素原血症（早剥，羊水栓塞症，子宮内胎児死亡，敗血性ショック，ある種の後産期出血など）に対しては，輸血だけでは不十分なことが多く，線維素原の輸注が必要となってくる。

- 品川信良ら（1980年・昭和55年，乙B医75）

品川らは，止血に必要な血中線維素原の必要最低濃度は，ほぼ100mg/dl（厳密には1g/l）といわれている，産科領域でときおりみられる低線維素原血症（早剥，羊水塞栓症，子宮内胎児死亡，敗血性ショック，ある種の後産期出血など）に対しては，輸血だけでは不十分なことが多く，線維素原の輸注が必要となってくる，投与量は，逐次血液の凝固能をチェックしながら決定することが望ましいが，通常3～4gを投与することにより，凝固性が回復してくる，線維素原3～4g投与すると血中濃度は約100mg/dl上昇するといわれていると述べている。

- 寺尾ら（「助産婦」34巻掲載「DIC」；1980年・昭和55年，丙共B医50）

寺尾らは，次のように述べる。

DICとは…その典型的なものは産科領域に多く，適切な処置がなされないときは致死的なものとなる。

DICの結果二つの大きな変化が起こる。一つは血液の変化でもう一つは組織の変化である。血管内で広汎に血液が凝固するとその凝固過程で消費される諸種の凝固因子が低下する。さらに広汎な微小血栓を溶解すべく線溶の亢進が起こる。いわゆる二次線溶である。このような消費による凝

固因子の低下および二次線溶亢進のために著明な出血傾向を来すようになるわけである。

補充療法として，フィブリノーゲンが低下しているときはフィブリノーゲン製剤2～6gを点滴静注し，止血に必要な150mg/dl以上にしよてる。

- 五十嵐正雄（「産婦人科最新治療指針」全面改訂第4版；1982年・昭和57年，乙B医77）

出血のみられる産科DICの治療法として，（輸血による）処置でまだ止血しない時にはfibrinogen 2gを100～50mlの生理食塩水か蒸留水に溶いて，静かに静注，…，必要なら更に2g追加静注。4gのfibrinogen注射で血中fibrinogenを100mg/100ml上昇させることができる。必要に応じ更に2gを追加し，全量8gまでは使用してよいとされている。

- 鈴木重統ら（「産科領域におけるDICの治療」；1982年・昭和57年，丙共B医47）

・ 鈴木らは，北海道大学医学部産婦人科において8年間に経験した23例の常位胎盤早期剥離患者の凝固学的所見を正常妊婦と比較した結果を発表したが，それによると，常位胎盤早期剥離患者においては，フィブリノーゲン値は正常の約2分の1に低下しているが，第V因子，第XIII因子はそれぞれ正常値の約3分の1にまで低下し，血小板数については，正常値の約4分の1にまで低下している。

・ また，鈴木らは，上記23例の常位胎盤早期剥離に対して「フィブリノーゲン投与（100mg/dlフィブリノーゲンの血中濃度を上げるには，フィブリノーゲン4grが必要）」による治療を行なった結果，治療開始後24hr後の成績をみると，治療開始前よりもいづれも著明な改善をみている。早剥の凝固障害発生機転は図1（略）に示した，か

くのごとく、原因となる(トロンボプラスチン産生源)胎児・胎盤を娩出し、in activeな状態にしておいて失われたフィブリノーゲンを始めとする凝固因子を補充してやれば、比較的短時間のうちに患者は回復する、少なくとも早剥に関しては、我々はヘパリンを使用したことはないし、その必要もないものとする。早剥の血液凝固学的な検索を他科の疾患のごとく、凝固亢進期と線溶亢進期に分けて、凝固亢進期にはヘパリンを線溶亢進期にはフィブリノーゲンや新鮮血又はアプロチニン(トラジロールなど)を投与するという事は、理論的にはもちろん正しい、しかし実際の問題として、凝固の亢進の時期にはっきりと早剥の診断がつけられることはまずまれであり、ほとんどが線溶亢進期、二次的な線溶亢進の時期である、したがって、フィブリノーゲン又はアプロチニン製剤、新鮮血輸血が何よりも必要である、次にフィブリノーゲンの投与についてであるが、フィブリノーゲンを100mg/dl上昇させるのに必要なフィブリノーゲン製剤は4grであって、分娩室には7~10grぐらいは常備しておくことが望ましい、理論的には、4grで100mg/dlぐらいのフィブリノーゲンを上昇せしめ得るが、DICの状態は特殊であって、フィブリンがプラスミンの作用を受けて分解されるいわゆる二次線溶の亢進の際、フィブリノーゲンも巻き添えをくって分解されるために、予期したように上昇しない症例もしばしば経験するからであると述べている。

- 内藤正文ほか(「産婦人科の実際」31巻掲載「常位胎盤早期剥離に対する治療一わが教室で経験した13症例を中心に」; 1982年・昭和57年、丙共B医10)

千葉大学産婦人科の内藤らは、上記品川信良の論文(「産科と婦人科」掲載「子宮胎盤溢血に関する最近の知見」; 1970年・昭和45年、丙共B医9)を参照し、第1期では、凝固能が亢進しているの、ヘパリン

の投与の適応となるが、理論上はともかく、臨床的にこの時期に常位胎盤早期剥離と診断されることはまれで、我々の出会う常位胎盤早期剥離は、ほとんど第2期、第3期のものである。したがって、不足している凝固因子、特に繊維素原の補充ということで新鮮血や繊維素原製剤が投与される、繊維素原製剤は4gの投与で血中繊維素原を約100mg/dl上昇させる旨述べている。

- 雨宮章(「産婦人科の実際」掲載「産婦人科領域のDICとその対策」; 1983年・昭和58年・丙共B医8)

聖マリアンナ医大産婦人科の雨宮は、産婦人科領域のDICの特殊性として、産婦人科のDICでは大きな創面を有することが多く大出血を伴うことが多いこと及び急性ないし超急性DICの形を取ることが多いことが内科的とは異なる考え方が必要になる点である旨指摘した上、産婦人科的DICの治療としてのフィブリノーゲン製剤について次のように述べている。

DICの発生機序から考えて、他科領域では一般にフィブリノーゲンの使用は、DICを助長するおそれがあり、むしろ禁忌と考えられているが、広範な創面を有し、大出血を伴う産科的DICでは、止血を行う血栓を生成する材料となるフィブリノーゲンを与えて、できる限り早急な止血を図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と異なる点と思われる。

fibrinogen 1gの投与は、血中fibrinogen値を約50mg/dl上昇させるといわれている。通常2~6gを点滴静注する。投与に当たっては過量投与はDICを助長するおそれがあり、慎重な判断が必要であり、事後の血清肝炎の発生についても十分な管理が必要である。

その他の補充療法としては、種々の凝固因子を有する新鮮凍結血漿輸血も有用で、またさらに高単位の凝固因子を含有するクリオプレシピテート

も利用価値が高いという意見である。

産婦人科領域では、補充療法が積極的に行われているが、他科領域のDICでは状況はやや異なり、補充療法は副作用の発現もあって効果にあまり期待をかけられていないようであり、補充療法を行う場合には抗凝固剤の併用が推奨されている。

- 神前五郎（「外科治療」掲載「DICとその治療」；1983年・昭和58年，甲B医104）

神前は、消費されて減少した凝固因子を補うために輸血や新鮮凍結血漿輸注が有効である、フィブリノゲン液や、クリオプレチペタイト（第Ⅷ因子製剤）や血小板濃厚浮遊液は血管内血栓形成を助ける可能性があるため、特別の場合以外には使うべきではない、使うときにはヘパリンなどの抗凝固剤療法下に用いるのがよいと述べている。

- 雨宮（「聖マリアンナ医科大学雑誌」；1984年・昭和59年，丙共B医4）

雨宮は、次のように述べている。

- ・ 常位胎盤早期剥離…子宮腔内に大出血を起こす疾患で、母児ともに重篤な状態となる。
- ・ フィブリノゲン製剤は、凝固因子の補充療法の一つで、通常他科領域ではDICを助長するとして禁忌と考えられている。産科領域では、出血性shockや急性DICに用いられることが比較的多く、凝固因子の激減した症例に、血栓を生成する材料を補充して、一刻も早く止血させることが患者の予後に有利と考えられている。fibrinogenの投与は、失血死を避けるためのやむを得ない処置とも考えられる。これに対して、DICを助長する危険性が強いとして反対する意見も少なくない。過剰投与や予防的投与は危険で、出血の状態を観察しながら早目に切り上げることが必要であろう。通常2～6gを点滴静注する。理論的には、1g

のfibrinogenは血中fibrinogen値を約50mg上昇させると考えられている。その他の補充療法としては新鮮凍結血漿も有用である。

- ・ 妊婦は、妊娠の進行に伴い、第Ⅲ因子を除くほとんどの凝固因子が著しく増加し、血液は凝固亢進状態を呈するようになる。さらに妊婦は高脂血症状態にあり、これも凝固に促進的に働く。
 - ・ 胎盤、脱落膜、羊水及び胎児付属物はthromboplastin様物質を豊富に含み、これらの一部が母体血流中に入るとDICの引き金となる。
 - ・ 胎児・胎盤剥離面を主とする広汎な創面が存在し、これらの部位からの出血が持続すれば大出血となる…他科領域の比較的慢性経過をとるDICと異なり、産科のDICは一般に急性～超急性DICのことが多く、症状は激烈で重篤なものが多い。大出血を呈する疾患が多く、出血性shockからDICと診断される時期には既に高度の線溶亢進が進行し、凝固因子が極度に低下していることが多い。経過が急激なため十分な検査ができない場合が多く、しかも大出血が持続しているため、緊急な止血対策と抗shock対策が要求される。
- 角川正弘（「現代医療」掲載「DICの診断と治療」；1985年・昭和60年，甲B医108）

防府温泉病院の角川は、DICに対する補充療法について、新鮮全血、新鮮凍結血漿、濃厚血小板血漿、フィブリノゲンなどが用いられるが、このうち新鮮凍結血漿はほとんどすべての凝固因子を含有しているため、DICに対する補充療法には最適のものであると述べている。

- 真木正博（「内科MOOK」掲載「産婦人科領域のDIC」；1986年・昭和61年，乙B医23）

真木は、次のように述べている。

- ・ 産科領域のDIC患者を実際に診療する際には、完全な消費性凝固障害期であることが多い。また死因も凝固障害による出血死であること

が多い。産科DICでは一次的な出血死の防止に最大の努力が払われると述べている。

- ・最も重要なことはDICの原因となった基礎疾患をできるだけ早く排除してしまうことである。

- 松田保ほか（「medicina」掲載「DIC；治療の動向」；1986年・昭和61年，甲B医110）

金沢大学の松田は，DICに対する補充療法について次のように述べている。

DICにおいて血小板や凝固因子の低下することは，血管内凝固の進行を多少とも抑制するが，とって出血の危険のみられるときには補充療法をためらうべきではない。凝固因子に関しては，単にフィブリノゲンを補充することには疑問があり，volume overloadにならぬ限り，むしろ最も著しく低下するプロトロンビンや凝固阻止物質であるATⅢ，プロテインC，プロテインSなどを含む，完全なplasma expanderでもある新鮮凍結血漿をヘパリンとともに輸注すべきであると思われる。

DICの原因を比較的容易に除去することのできる産科疾患のDICでは，子宮内容物の排出と対症的な補充療法のみによってDICを治癒せしめることが可能である。

- 日本産婦人科学会（「フィブリノゲン製剤の効能・効果に関する要望書」；1987年，昭和62年，乙B他55）

産科出血は血管内血液凝固症候群，DICを伴いやすく，しかも突然発症し止血し難く急性で重篤な経過をたどるため，その対策に産科医は苦慮しております。DICの血液凝固学的治療には現在，抗凝固療法（ATⅢ，FOYなど）と補充療法（血小板浮遊液，新鮮凍結血漿，フィブリノゲン製剤など）が行われておりますが，特に大量の出血を伴う場合には，後者の補充療法が極めて有用であります。

今秋，フィブリノゲン製剤の薬効再評価に当たり，その効能，効果が「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」にのみ限定されると聞き及んでおります。現在のところフィブリノゲン製剤の効能，効果は，「低フィブリノゲン血症の治療」となっておりますが，「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」に限定されますとDICには使用が不可能となります。フィブリノゲン製剤は，DICなどの低フィブリノゲン血症の補充療法に極めて有用な製剤である上に，最近加熱処理がなされるようになりウイルス感染の危険性も減じております。また3年間の保存が可能のため救急治療薬として常備でき，突発する出血に備えることが出来る薬剤であります。

これを失うことは私達産科医にとって重大な問題であり，効能，効果を「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」に限定せず従来どおりの「低フィブリノゲン血症の治療」として使用できるように，日本産科婦人科学会として要望致します。

- 社団法人日本産婦人科医会（「フィブリノゲン製剤の効能・効果（いわゆる適応症）に関する要望書」；1987年・昭和62年，乙B他56）

産婦人科医療の領域においては，例えば分娩時，あるいは悪性腫瘍の術前，術中，術後などの場合に，しばしば急激かつ大量の出血に遭遇し，しかもそのような症例の一部には，容易に低フィブリノゲン血症の状態に陥る傾向が認められます。さらに，産科領域では妊娠中毒症・腐敗性流産など，婦人科領域では種々の悪性腫瘍など，従来からDIC（播種性血管内凝固症候群）の誘因と指摘されている疾病の存在と関連して，急性大量出血に対する治療手段には，全血あるいは諸種の成分輸血，各種血液凝固剤の投与，あるいはDICに対するヘパリン療法などが症例に応じて選択されてきました。

なかでも，フィブリノゲン製剤は，低フィブリノゲン血症に対する直接的な効果はもとより，DICに対してもヘパリンなどによる抗凝固療法に

併用する補充療法の主体として、従来多くの患者の救命に大きい役割を果たしてきました。

今回、同剤の薬効再評価が行われるに際しましては、是非、上述の産婦人科領域における役割にご配慮を賜りました上、従来どおりの同剤の適応症についてご検討下さいますようお願いいたします。

なお、同剤が血漿製剤であることと関連して、肝炎発生の副作用が指摘されておりますが、この点につきまして本会としましては、今後なお一層厳重な注意を払うべく、会員指導に当たる所存であります。

- 「血液製剤その使用ガイド」(1987年・昭和62年, 丙共B医251)

新鮮凍結血漿は、大量に使用する傾向があるので、輸血量と肝炎発生率の相関をみても、新鮮凍結血漿による輸血後肝炎は頻度が高いと推定される。清水が調査した血漿交換例で、新鮮凍結血漿使用症例80例では、36例45.0%に輸血後肝炎が認められ、おそらく、通常の輸血による輸血後肝炎の3倍から4倍くらいの発生率であろうと記載されている。

- 高柳(「医薬ジャーナル」24巻; 1988年・昭和63年, 丙共B医55)

高柳は、DIC時は血液凝固系だけではなく、線溶系及びキニン産生系の活性化が起こり、それぞれに関与する酵素系の活性化が起こるが、血中の阻止物質により中和され消失する。すなわち、最初は各系の異常亢進が起こるが、次いで消費されて消費性凝固障害となると述べ、またDICの補充療法として輸血とフィブリノゲンを挙げ、後者について、フィブリノゲンの使用は、完全にDICが起こっている時で、線溶亢進期に使い、予防的投与は行わないと述べている。

- 真木正博(「医学のあゆみ」掲載「フィブリノゲンと産科出血」; 1988年・昭和63年, 丙共B医11)

秋田大学産婦人科の真木は、フィブリノゲン輸注による肝炎の発生が問題となっているが、一方、産科的DICによる大出血ではフィブリノゲンの使用が救命上不可欠であり、この問題についてどう考えるべきかというテーマのもと論文を発表し、フィブリノゲン療法について次のように述べている。

- ① フィブリノゲンは第XIII因子とともに、凝固反応における最終基質であるから、フィブリノゲンなしには凝固は起こらない。
- ② 多くの凝固因子は正常を100%とした場合、約20%の濃度があれば止血可能であるが、フィブリノゲンの場合は約100mg/dlが必要とされ、ほぼ40%に相当し、ほかの凝固因子よりも止血に必要な量が相対的に多い。
- ③ 産科のDICの患者の中にはフィブリノゲンが著減し、血液はほとんど凝固せず、致死的な出血をみることもまれではないが、このような場合、もちろん輸血も行うがやはり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れなければならない。生と死の境目の産科大出血では、一滴の出血でも惜しいのである。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は補えるのだから、フィブリノゲンを含めて成分輸血は必要ないと考える産科医はほとんどいないのではあるまいか。

さらに真木は、産科DICに対するフィブリノゲン療法に対する見解として、次のように述べている。

- ① 産科における臨床の現場からすると、フィブリノゲン療法は欠かせないが、有用性を立証する客観的データを示す必要はある。
- ② 適応を厳格にし、低フィブリノゲン(100mg/dl以下)血症による出血傾向にのみ用い、単なる止血剂的な使い方は慎まなければならない。

③ 感染などの危険性のない安全なフィブリノゲン製剤が開発される必要がある。

○ 遠山（「血液学」；1989年・平成元年，丙共B医244）

遠山は，ABO式不適合輸血は致死になる可能性を常に持っているとして述べている。

○ 産婦人科医会（「研修ノート」掲載「産科における救急処置」；1989年・平成元年，乙B医114，乙B医195）

真木は，DICは消費性凝固障害の状態であり，輸血（保存血，新鮮血，FFP，血小板輸血）を行って凝固因子を補充する。…フィブリノゲンは止血困難な場合に用いられるが，現在の製品は乾燥加熱製品であるが，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である。3g程度使用する，と述べている。

○ 竹尾高明ほか（「日本血栓死血栓学会誌」掲載「DICによる後天性無フィブリノゲン血症に対し大量フィブリノゲン投与にて救命されたAPLの1例」；1993年・平成5年，丙共B医14）

名古屋大学第一内科の竹尾らは，急性前骨髄球性白血病（APL）の患者が入院直後にフィブリノゲン値が10mg/dl未満と無フィブリノゲン状態になったのに対し，新鮮凍結血漿の補充だけでは早期死亡の可能性が高いと判断し，新鮮凍結血漿に加えフィブリノゲン製剤を投与した。

竹尾らは，上記重篤なDIC状態でも致死的な出血を起こさずに寛解導入療法を無事終了し得た理由の一つにフィブリノゲン製剤の輸注があり，フィブリノゲン製剤の単独輸注はそれ自体が血栓症の原因になる可能性があり，無あるいは低フィブリノゲン血症でも，DICが存在する場合には更にその危険性が高くなるが，出血による一次死亡を避けるためフィブリノゲン製剤を投与したと述べている。また，肝炎発症のリスクについて，現在のフィブリノゲン製剤の輸注は常に肝炎発症の危険をはらんでおり，肝

炎は十分に危険な合併症であるところ，本患者でもフィブリノゲン製剤が原因として最も疑わしい急性肝炎の発症を認めたとし，肝炎防止の意味ではシングルドナー由来のクリオプレシピテートの使用が有利とされるが，本症例のごときフィブリノゲン値でかつ極端なtumor burdenを思わせる症例において目標とするフィブリノゲン値を維持するには容量負荷的にやや問題があると考え，今ひとつには一刻も早い投与を優先したと述べている。

○ Seppo T, Hiippala et al.（「止血因子と大量失血の乏血漿赤血球濃厚液での補充」(Anesth. Analg. 81, 360-365)；1995年・平成7年，丙共B医379）

Hiippalaらは，外科手術により大量出血を来した症例において止血に必要なプロトロンビンの必要最小量は20%であると明記している。

○ 新井ら（「血漿分画製剤とその補充の原則」；1995年・平成7年，丙共B医243）

新井らは，フィブリノゲン製剤などの血漿分画製剤の利点を次のように述べている。

- ・ 同じ原料血漿から分画技術により様々な成分に分離精製することができるため，血漿，ひいては血液の有効利用につながる。
- ・ 必要な成分に濃縮してあるため，輸注をした際，循環系に与える容量負荷を最低限に押さえることができる。
- ・ 不必要な成分の混入が少ないためそれに伴う輸血副作用を軽減できる。
- ・ 精製過程において加熱処理や有機溶剤処理によってウイルスの不活化がなされており，ウイルス感染症に対し，安全性が高まる。
- ・ 分画製剤化および凍結乾燥化などにより蛋白の安定性が高まり，10℃以下で長期の保存が可能となり，製剤の使用期限が長くなる。

○ 寮隆吉（「ベッドサイドの新輸血学 効果的な輸血・輸液の実践」；1

996年・平成8年，乙B医332)

急性前骨髄性白血病によりDICを合併した症例を報告し、「典型的なDICであったが，補充を要する凝固因子はフィブリノーゲンと第XIII因子だけである。」，本症例は「過凝固と線溶亢進を治療する目的でヘパリン1万2000単位と抗プラスミン剤3gの投与下に，フィブリノーゲン製剤と第XIII因子製剤を補充したところ，重篤な出血傾向を脱することができた。」，「DICの適応と考えられているFFPの投与なしで，うまく治療が行われた症例である。典型的なDICである本症例でも，凝固因子活性は全てが低下していない。もし安易にFFPを投与していたら，減少していない凝固因子の蓄積でDICの増悪を招来していた可能性も考えられる。DICの出血管理は複雑で，適応があるからといって安易なFFPの投与は慎むべきことを本症例は示している。」と述べている。

- 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会（「スタンダード輸血検査テキスト」；1999年・平成11年，乙B医331）

DICの際は，血栓形成のために凝固因子が消費されて出血傾向を招来すると考えられているが，30%以下に低下する凝固因子はほとんどない。時にフィブリノーゲンが100mg/dl以下になると，出血傾向が出現してくることがあるが，この場合はフィブリノーゲン製剤を投与するのが最も有効であると記載されている。

- John Bonnar（「大量産科出血．広汎性血管内凝固症候群」(Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology；2000年・平成12年，丙共B医373)

J. Bonnar は，輸血やFFPを投与しても凝固異常が続く場合は，急性DICを疑うべきである。この状態では，フィブリノーゲン値が，100mg/dl以下で，トロンビン時間が著しく延長する。…激しい出血が続くときには，少なくとも，2～3gのフィブリノーゲンを含有する10単位の

プールから作られるクリオプレシピテートが用いられるべきである。外科的治療を必要としているDICの患者では特にこの処置を行わなくてはならない。クリオプレシピテートや血小板製剤を用いる補充療法については，いかなる外科処置であってもその開始前に開始されなければならないと述べている。

- 松田保（「止血・血栓の臨床．DICに対する補充療法」；2001年・平成13年，丙共B医372）

産科領域のDICに対してはフィブリノーゲンの濃縮製剤を要望する声が強い。松田は，フィブリノーゲン以外の凝固因子や凝固阻止因子を含まない製剤がどの程度有効かについては，産科を専門としない著者には正直よく分からない，あるいは，線溶の著しく亢進することがある産科領域のDICではフィブリノーゲンに，選択的といってよい低下がみられるかもしれないと述べている。

- 高松純樹（「産科と婦人科」69巻掲載「新鮮凍結血漿の特徴とその用法」；2002年・平成14年，丙共B医13）

名古屋大学輸血部の高松は，産科領域におけるDICに対する新鮮凍結血漿の投与について，産科領域にみられるDICは他の領域にみられるDICに比して経過が極めて速く，凝固因子の低下特にフィブリノーゲン値が著しく低下することから新鮮凍結血漿の投与だけでは不十分で，原因除去の子宮摘出に加えて，高濃度のフィブリノーゲンの補充が必要であるが，フィブリノーゲン製剤の保険診療が先天性無・低フィブリノーゲン血症患者に限られていることから一般的に使用できず，また，クリオプレシピテートも日赤から供給されていないことなどから院内で新鮮凍結血漿から作成する必要があるが，クリオプレシピテートを緊急時に直ちに作成することは不可能であり，何らかの対策が必要であると述べている。

また、高松は、血漿分画製剤とは異なり、我が国のFFPは一切のウイルス不活化の処理はなされていないことから分画製剤に比して感染の危険性が高いことはいうまでもないと述べている。

○ 日本産科婦人科学会の意見（2002年・平成14年、乙B他6）

フィブリノゲン製剤に関する昭和52年以降の知見及び使用方法について、日本産科婦人科学会は、次のように述べている。

分娩周辺期には時に大量の出血が発生することがあり、適切な治療が施されない場合には、DICに進展する可能性が高く、その結果母体死亡に至ることがまれではありませんでした。その場合の治療としては、出血の原因を取り除くことと、出血に伴って失われたものを補充する治療があり、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おりました。この補充療法としては、新鮮血や新鮮凍結血漿の投与も併用して行われ、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ますが、常備不能である新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートを低フィブリノーゲン血症に当初から使用するには、当時の供給体制では困難であった施設、地域があったことも事実であり、常備可能なフィブリノーゲン製剤を緊急時救命の目的にて使用していたと考えられております。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ーゲン製剤が有効であるとの考え方が一般的でした。

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蛋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ていると考えられています。

○ 社団法人日本産婦人科医会（「日本医師会雑誌」；2002年・平成14年、乙B他7）

日本産婦人科医会は、次のように述べている。

分娩周辺期には時に大量の出血が発生することがあり、適切な治療が施されない場合には、DICに進展する可能性が高く、その結果母体死亡に至ることがまれではありません。昭和52年当時は分娩前、分娩後の出血による妊産婦死亡は年間100例ほどありました。その多くはDICを併発したためと考えられます。緊急の対応が求められます。

昭和52年ころまでは、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ました。その理由は、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、フィブリノゲンの低下のみが注目されていたからです。その後、DICが起こるとフィブリノゲンのみならず血小板や他の凝固因子も低下することが多いということが明らかにされ、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）を輸注した方が良いとされるようになりました。ただし、フィブリノゲンが著明に低下していて、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ます。

昭和52年当時の状況では、常備するには不能な新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートを低フィブリノーゲン血症に当初から使用するには、当時の供給体制では困難であった施設、地域があったことも事実であり、常備可能なフィブリノーゲン製剤を緊急時救命の目的にて使用していたと考えられます。その有効性は著明なものがあり、多くの産婦を救命したと認識しております。

産科的DICは妊娠のターミネーション（帝王切開などによる緊急の手術的ターミネーション）により改善することが多いのですが、この場合、フィブリノゲン量が100mg/dl以下では出血の危険が高く、したがって、フィブリノゲン量を上昇させてから手術に踏み切りますが、このよ

うな場合にフィブリノゲン投与の適応となります。

フィブリノゲン製剤については、3年間の冷所保存が可能であり、その利便性から救急用品として保存に適しています。一方、新鮮凍結血漿（FFP）は、1年間の保存期間、専用冷凍庫が必要です。緊急出血に手元にフィブリノゲン製剤が存在することは有利なことです。

昭和62年当時の医療水準では、DICの治療においては、補充療法としてフィブリノゲン製剤が有効であるとの考え方が一般的でした。

- Sheila Macphail et al. (「分娩後大量出血と広汎性血管内凝固症候群の管理」Current Obstetrics & Gynaecology; 2004年・平成16年, 丙共B医374)

S. Macphail らは、現在でも、産科出血が母体死亡の重大な原因であり続けているとして、産科出血に対する止血処置の重要性を指摘するとともに、産科出血例でDICが強く疑われ、フィブリノゲン値が 100mg/dl であれば、直ちに血小板とクリオプレシテートを投与すべきであるとして、フィブリノゲンの補充を推奨している。

- Lawrence M. Tierney, Jr. ほか (「2004カレント・メディカル診断と治療」; 2004年・平成16年, 乙B医190の1, 2)

DICの治療法について、第1に、DICを招いている原疾患の診断と治療を行うべきである。DICの原疾患が速やかに(産科的症例のように)治癒する場合、補充療法のみが適応となる。補充療法では、血小板輸血を行い、血小板数が $3\text{万}/\mu\text{l}$ を上回るよう、可能ならば $5\text{万}/\mu\text{l}$ を上回るようにする、フィブリノゲンはクリオプレシテートで補充し、 150mg/dl の血漿フィブリノゲンレベルを目指すべきである。通常、クリオプレシテート1単位は、フィブリノゲンレベルを $6\sim 8\text{mg/dl}$ 上昇させることができると記載されている。

- メディカル・サイエンス・インターナショナル (「ワシントンマニユア

ル第10版」; 2005年・平成17年, 乙B医277)

- ・II 肝疾患(中略)出血しているか観血的手技を必要とし、凝固検査異常(PT又はaPTTが正常対照の1.5倍以上に上昇)を認める患者にはFFPが適応である。クリオプレシテートは濃縮フィブリノーゲン源であり、出血や観血的手技の必要性がある症例には、重度の低フィブリノーゲン血症($<100\text{mg/dl}$)の是正のためには $1.5\text{U}/10\text{Kg}$ 体の用量で投与する。(中略)

- ・III 播種性血管内凝固

播種性血管内凝固 Disseminated intravascular coagulation (DIC)は、敗血症、外傷、熱傷、ショック、産科的合併症、悪性疾患(特に急性前骨髄球性白血病)など、様々な全身疾患に合併する。(中略)。単独でDICの確診を得られる検査はないが、罹患患者の多くでPT又はaPTTの延長、血小板減少症、血中フィブリノゲン量低下、フィブリン分解産物(FDPs)増加、D-ダイマー陽性を認める。治療は支持療法が主体となり、可能であれば基礎疾患の是正に努め、必要であればFFP、クリオプレシテート、血小板の投与を行う(I, II参照)。

- 欧州医薬品庁 (「ヒト血漿由来フィブリノゲン製剤の基本添付文書(Core SPC)改訂のためのコンセプトペーパー」; 2005年・平成17年, 丙共B他95)

「ヒト血漿フィブリノゲン製剤のcore SPC(記載者注;基本添付文書)の改訂についてのコンセプトペーパー」の中で、後天性低フィブリノゲン血症は、通常、総合的止血機構の重度の障害を伴う複雑な臨床状況において観察される、フィブリノゲン治療は、これらの臨床状況の処置において限定的ではあるが重要な役割を担っており、基本添付文書に適切に反映される必要がある、血液製剤特別調査委員会は、人血漿フィブリノゲン製剤の基本添付文書を修正することを推奨すると記載されている。

○ F. Gary Cunninghamほか（「Williams Obstetrics（ウィリアムズ産科学）」；2005年・平成17年，乙B医255の1・2）

以下のとおり，記載されている。

- ・ 手術による出血で，フィブリノゲン 100mg/dl 以下，又はプロトロンビン時間や部分トロンボプラスチン時間の延長を伴う場合，新鮮凍結血漿を $10\sim 15\text{ml/Kg}$ 投与する。
- ・ クリオプレシピテートは理想的なフィブリノゲン源であり，フィブリノゲンが危険な低値を示す場合や外科切開部位からの毛細血管性出血に適している。
- ・ 「低フィブリノゲン血症」の説明で，妊娠後期の血症フィブリノゲン値は通常 $300\sim 600\text{mg/dl}$ である。消費性凝固障害では，妊娠後期におけるフィブリノゲン濃度の高値状態が，時に臨床的に重要な低フィブリノゲン血症に対し保護的に働く場合がある。臨床的に凝固を促進するためのフィブリノゲン値は 150mg/dl 以上でなければならない。
- ・ 「プロトロンビン時間および部分トロンボプラスチン時間」の説明で，これら凝固試験でみられる凝固時間の延長は，トロンビンの形成に必須の凝固因子の顕著な減少，フィブリノゲン濃度が危険水準である約 100mg/dl 以下への減少，又は血中FDP濃度の相当な増加を反映している可能性がある。
- ・ 「胎児死亡及び遅延分娩」における「凝固変化」の説明で，胎児の娩出がさらに遅延した場合，約25%の女性が凝固障害を生じた。通常フィブリノゲン濃度は非妊娠時の正常値のレベルにまで下がるが，症例によっては危険水準（ 100mg/dl ）以下にまで下がることもある。

○ MARSHALL A. LICHTMANほか（「WILLIAMS HEMATOLOGY第7版」，2006年・平成18年，乙B医326の1・2）

- ・ DICの症状として出血や 1g/l 未満への低フィブリノゲン血症が認められる場合には，クリオプレシピテートの投与によりフィブリノゲン及び第Ⅷ因子レベルを迅速に増加させることができる。
- ・ （重度のDICにおいて），新鮮凍結血漿輸液を行うことの最大の問題として，毛細血管滲出の悪化による体液量増加がある。この状態においては，肺水腫の発症又は増悪の危険性が高まり，さらには急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を発現しやすくなる上に，腹水や全身浮腫を引き起こすこともある。
- ・ 肝臓移植手術時の止血治療に関し，血漿輸液を行ってもフィブリノゲン濃度が $0.7\sim 1\text{g/l}$ 以上とならなかった場合には，フィブリノゲン製剤又はクリオプレシピテートが使用されると記載し，DICの治療についても，クリオプレシピテートの投与によりフィブリノゲン及び第Ⅷ因子レベルを迅速に増加させることができ，とりわけ，DICの症状として出血や 1g/l 未満へのフィブリノゲン濃度の低下が認められる場合に使用される。

(2) フィブリノゲン製剤の有効性に対して否定的な見解（文献・論文等）

○ James H. Grahamほか（「THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE」掲載「術後低フィブリノゲン血症：フィブリノゲン投与後に生じた散在性血管内血栓」；1957年・昭和32年，甲B医120）

Grahamらは，機能的子宮内出血に対する単純子宮全摘出術の術後に，術後出血を生じ，フィブリノゲンが著明に減少していた患者に，血漿分画Ⅰ（フィブリノゲン65%を含む。）を投与したところ，尿量過少を来して死亡し，死後病理解剖で，腎臓，副腎，肺に無数のフィブリン血栓を生じていた症例を報告した。

Grahamらは，血漿分画Ⅰは，救命薬であることもしばしばあるが，止血を達成するため多量に投与すると危険であり，特に”thromboplastic sub

stance”が低フィブリノゲン血症の一部あるいはすべての原因ということが示された症例では危険である旨述べている。

Grahamらは、ヒトでのフィブリノゲン投与後の合併症は、現在までのところ、肝炎が生じることだけであった、プールした血漿から製造するからである、本症例は、フィブリノゲン投与後に術後低フィブリノゲン血症を生じて広範な血管内フィブリン沈着を生じさせる可能性があること、そのことが、内臓梗塞として示されることで現れることを示すものである、と述べている。

- 八木（「日本輸血学会雑誌」掲載「適正な輸血輸液量 産婦人科」；1958年・昭和33年，甲B医157）

弛緩出血…すなわち第Ⅲ期出血の如き危険な合併症に対しては輸血はこれを救う独壇場でもあります、輸血とO₂吸入によるショック療法によるだけで分娩に対しては全く保存的待期に出ていますとされている。

- 百瀬ら（「正常位胎盤早期剥離に伴う低線維素原血症」，一部について，昭和38年2月の108回日産婦東京地方部会のシンポジウムにおいて発表され，「産婦人科治療」（丙共B医21）に掲載された。；甲B他43，乙B医67，丙共B医80）

DICは単なるフィブリノゲン濃度の低下だけでないことが明らかになった旨記載されている。

- 藤原ら（「産婦人科治療」掲載「妊娠後半期の出血に対する治療」；1963年・昭和38年，甲B医158）

藤原らは、常位胎盤早期剥離の治療について、フィブリノーゲンは実際高価であり、本邦では入手できないので、それよりも輸血の大量投与……を行う方が望ましいと思う、子宮出血の対策としては子宮内容を速やかに排除するのが鉄則である、現在では十分な輸血や……ショック対策を行うことなしに直ちに帝王切開を行う事は考えられないし、線維素原減少症に

対する対策も明らかであると述べている。

- 竹内（「産婦人科治療」掲載「分娩時出血とその対策」；1963年・昭和38年，甲B医159）

常位胎盤早期剥離の治療について、もし凝固時間が延長していれば、新鮮血輸血…などにより保存的に処置しと説明している。

- 白川光一ほか（「産科と産婦人科」掲載「周産期の血液凝固能，とくに線維素活性について」；1963年・昭和38年，甲B医136）

九州大学産婦人科の白川らは、周産期の線維素原の活性度をThrombin Time, Thrombin Titreの測定により検査した。白川らは、血漿中線維素原活性の変化は出血により線維素原の濃度が低下したことに基づく結果であって、線維素原減少が出血の原因ではないということが窺われるとし、また、諸凝固因子が異常出血によって失われてもその喪失が非常に高度でない限り、これら因子のReservoirからの動員や肝臓内での生産により補充されるから、産褥期の出血や線維素原減少状態は胎盤組織遺残や非常にまれな先天性凝固因子欠乏症以外ではほとんど考慮する必要はないものと思われると述べている。

- F.Rodriguez-Erdmann（「THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE」掲載「血液凝固因子の消費により生じた出血性症候群（消費性凝固障害）」；1965年・昭和40年，甲B医115）

F.Rodriguez-Erdmannは、上記の総説において、低線維素原血症や無線維素原血症という用語の不適切さ及びフィブリノゲン投与の危険性について、要旨以下のように述べている。

defibrinogenemia（線維素原減少血症）や（中略）hypofibrinogenemia（低線維素原血症）（中略）の名称は、フィブリノゲンと血小板の異常のみを示したものであり、疾病を一部しか記述しておらず、真の性質を示したのではないので適切ではない。

afibrinogenemia (無線維素原血症)には広い範囲の疾病が含まれ、フィブリノゲンレベルの低値は、多くの段階からなる連鎖反応の最後の段階である。

フィブリノゲン減少状態が生じている際にフィブリノゲンを投与してトロンピンが血管内に存在していると、その結果は致命的なものとなる。Grahamらは術後低線維素原血症の患者でフィブリノゲン投与後に散在性の血管内血栓を示した1症例を報告している。Beischerは、フィブリノゲンを投与した後に全身性痙攣を生じて10分後に死亡した症例を報告している。AlbrechtsenとSkjodtは、常位胎盤早期剥離患者で、低線維素原血症のため複数回のフィブリノゲン静脈内投与を受け、フィブリノゲン溶液を注入するたびに数ml注入した直後に患者の状態が悪化した症例を報告している。Gigonらは、典型的な消費性凝固障害の1症例で、フィブリノゲンを注入して4、5時間以内に急速な増悪と重篤な無尿症が生じ、検死解剖で腎皮質の双方壊死を示していたことを報告している。Lutz, McGallyとVasicka, MaKayが報告した低線維素原血症症例にも同様のことが当てはまる。これらの症例は、低線維素原血症状態でフィブリノゲンを投与する安全性に疑問を投げかけるもので、フィブリノゲンを投与すると凝固可能な基質を増やすことになるばかりであると思われる。このことからすると、低線維素原血漿や無線維素原血症の用語は、先天性症例を除いて不適切であり、治療に関して誤解を招くおそれがあると考えられ、消費性凝固障害の用語の方がより適切であると思われる。

- 「医薬の門2003年」掲載「DIC今昔物語(3)」(2003年・平成15年、甲B医116)

東京医科歯科大学の青木延雄は、我が国で一般にDICが問題になってきたのは諸外国に遅れて1970年代に入ってからと思われると述べている。

- 真木ら(「産婦人科治療」18巻掲載「正常位胎盤早期剥離の臨床」; 1968年・昭和43年、丙共B医22)

真木らは、全血凝固時間は、線維素原が50mg/ml以下(おそらくは20mg/ml以下)にならないと著明に延長したり、非凝固性になったりはしないと述べている。

- 松岡松三(「内科」掲載「血漿線維素原の臨床的意義」; 1968年・昭和43年、甲B医122)

新潟大学内科の松岡は、フィブリノゲンの二次的減少に関して、次のことを述べている。

フィブリノゲンが100mg/dl以下の著しい減少を来す疾患が凝固能亢進により小血栓が形成されて消費される場合と線溶亢進により溶解されて減少する場合に限られるといっても過言ではない。しかし、血栓形成と線溶亢進とは密接な関連を有し、松岡は、線溶亢進は血栓形成に伴う生体の防御反応として起こる二次的現象であり、この場合のフィブリノゲンの減少は消費が主役を演ずるものと考えており、このような疾患を脱線維素症候群といい、著しい出血が認められるが、この出血は、①フィブリノゲンの減少、②FDPの凝血阻止作用によるものである。

脱線維素症候群に属する疾患には胎盤の早期剥離などがあるが、これらの疾患では、フィブリノゲンの減少のほかに凝血因子、血小板の減少が認められる。もともと、脱線維素原血症と称せられる疾患の中には必ずしもフィブリノゲンの減少の認められぬものがあるので、血管内凝固症候群と称する方が適当であろう。

線溶亢進によるFDPの凝血阻止作用として、今日考えられているのは、①トロンピン作用を阻止するアンチトロンピン作用、②fibrin monomerがフィブリンに重合するところを阻止する作用、③antithromboplastin作用、④血小板の粘着性を減少せしめ凝集能力を阻害する作用を有しており、⑤

後期のFDPはアンチトロンビン作用だけ有する。

- John Bonnar (「J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth」掲載「常位胎盤早期剥離における凝固と線溶機序の作用」; 1969年・昭和44年, 甲B医128)

Bonnarは、要旨次のことを述べている(原告らの訳文による。)

- ・ フィブリノゲンとプラスミノゲンのレベルは顕著に低下しており、血清のFDPレベルは非常に高く、(中略)第II, V, VIII凝固因子レベルは分娩後まで異常に低値であった。分娩後に、循環FDPレベルが急速に低下し、トロンビン凝固時間並びに第II, V, VIII凝固因子レベル及びフィブリノゲンレベルが正常に戻った。
- ・ フィブリノゲンそれ自体が枯渇することは、したがって、他の凝固因子が枯渇することや、高レベルのフィブリン溶解産物により誘発される凝固過程の障害や血小板機能の障害よりも脱線維素症候群において重要ではないと考えられる。
- ・ 第II, V, VIII因子のレベルが低下すること、並びに血小板機能に障害があることは、最も理にかなった治療アプローチは、(中略)新鮮全血を輸血して凝固因子を十分に補うことである。
- ・ 常位胎盤早期剥離でフィブリノゲンが枯渇するのは、止血機序の複雑な障害のほんの一つの側面であることが示された。フィブリノゲンレベルの低値に、プラスミノゲン並びに(凝固因子である)第II, V, VIII因子の低下が伴っていた。全身で線維素(フィブリン)溶解活性が低下する中で、FDP-フィブリン分解産物が相当高いレベルで存在することが認められ、これらの分解産物は、循環フィブリノゲンではなく血管内に堆積したフィブリンが局所的に溶解された結果であることを示している。
- ・ FDPが高値で存在することが、常位胎盤早期剥離での止血障害の主

要な因子であるものと考えられる。

- ・ フィブリノゲンを投与すると、循環FDPレベルが急速に上昇することが分かった。新鮮血を輸血して、血小板を含むすべての止血成分を補充することで循環血液量減少の状態を是正することが最も合理的な治療のアプローチであると思われる。
- 真木(「臨床科学」掲載「脱線維素症候群」; 1969年・昭和44年, 甲B医162)
産科の真木は、線維素原、プロトロンビン、第V因子、第VIII因子などのいわゆる血漿因子と血小板の低下がみられる。(中略)低線維素原血症(hypofibrinogenemia)といっても、単なる線維素原の低下だけではなく、上記の各因子の低下による多因子性の凝固障害であることはいまでもないと述べている。
また、真木は、最も重要なことは、脱線維素症候群の原因となった基礎疾患を除去することである、血管内血液凝固が更に進行するのを防ぐには、ヘパリンの使用が合理的であると述べている。
- 村上元孝ら(「臨床血液」掲載「Consumption-coagulopathy」; 1969年・昭和44年, 甲B医123)
金沢大学内科の村上は、消費性凝固障害(Consumption-coagulopathy)について、次のように述べている。
最近、血小板数、フィブリノゲン量の低下、線溶亢進などによる激的な後天性出血性素因が注目されており、その本態は広範な血管内血栓の発現による血小板・凝血因子の消費とされ、消費性凝固障害として総括されている。
消費性凝固障害の凝血学的検査所見については、血小板数の異常な減少、第V因子、フィブリノゲンの低下などが、本症候群に最も特異な変化と考えられ、このほか血小板機能異常、毛細血管抵抗性減弱、第VIII因子、第II

因子、抗thrombinⅢの減少、血漿抗thromboplastin増加などが挙げられ、第Ⅶ因子、第Ⅹ因子、第ⅩⅢ因子の低下も報告されている。二次線溶を伴う場合には、proactivator, plasminogen, kinase inhibitorの低下、フィブリン又はフィブリノゲン分解産物の増加などが認められる。抗plasminに関しては、一定の報告がないが、著者らのほとんどの例に抗plasmin, 抗tysinの増加が認められている。

消費性凝固障害においては、多くの場合原疾患が予後不良である点、出血や血栓に対する対症的治療が問題となる場合が多い。輸血、フィブリノゲン輸注などの凝血因子の補給は出血症状に対しては無効のことが多く、EACA, AMCHA, PAMBA, Trasylolなどの抗線溶薬も多くを期待できない。

- 真木正博（「産婦人科治療」掲載「産科出血と止血方法」；1969年・昭和44年，甲B医124）

弘前大学産婦人科の真木は、血管内血液凝固症候群について、次のことを述べている。

常位胎盤早期剥離や羊水塞栓，子宮内死児長期稽留などの場合に血液の凝固障害が起こって，大出血を来すことがあり，これらは線維素原の著明な低下によるものであることが分かり，hypofibrinogenemia, afibrinogenemia, fibrinogenopeniaなどと呼ばれており，また成因の立場から，fibrinogen-fibrin conversion syndrome, defibrination syndrome, disseminated intravascular coagulation, coagulation fibrinosis syndrome, thromboplastin intoxicationなどの多くの同義語が生まれ，日本語訳としては脱線維素症候群，血管内血液凝固症候群，血管内血液凝固亢進症候群などが挙げられる。defibrinationに対して脱線維素という日本語訳は一面では正しいにしても，その意味する内容は，線維素が取り除かれることではなく，血管内における線維素の析出，すなわち血管内血液凝固であり，disseminated intravascular coagulation, fibrinogen-fibrin conv

ersionなどが最も当を得た言葉といえる。

血管内血液凝固症候群の病理では，広汎な血管内血液凝固が起こるために，血液自体と諸臓器に，種々の変化が起こる。血液では，線維素原の低下のほか，血液凝固過程において消費される種々の因子，例えば，血小板，プロトロンビン，第Ⅴ因子，第Ⅷ因子などが低下し，凝固障害が起こる。また，線維素溶解酵素活性が高まって，出血傾向はますます助長される。血管内血液凝固の度合いが強ければ強いほど，血液の線維素原の低下は著明になる。

また，真木は，低線維素原血症と血管内血液凝固症候群との関係について，次のことを述べている。

脱線維素症候群とか血管内血液凝固症候群という診断は，線維素原濃度が100mg%以下というような，線維素原の終濃度によって決められるのではなく，析出した線維素の絶対量（実際にはこれを測定することは困難）と臓器の障害度によって決められるものである。低線維素原血症は血管内血液凝固によって起こり得るが，低線維素原血症すなわち血管内血液凝固症候群とはいえないし，また，血管内血液凝固が必ずしも低線維素原血症となるわけでもない。

プラスミンが異常に活性化されると，線維素原や線維素が分解されるだけでなく，凝固因子である第Ⅴ因子，第Ⅷ因子も分解され著明な凝固障害がくる。また，線維素原や線維素の分解産物にはトロンビンによる線維素の重合を阻止する作用，さらには血小板凝集阻止，トロンボプラスチン生成障害作用などがあって，凝固障害はますます増強される，このような線溶亢進は前述の血管内血液凝固に随伴するもの（secondary fibrinolysis, Begleit-Fibrinolyse）が多い。

- 寺尾ら（「産科と婦人科」掲載「産科出血におけるトラジロールの使用経験」；1970年・昭和45年，甲B医273）

同論文は、寺尾を含む名古屋大学医学部産婦人科の医師らが産科出血に対して抗線溶剤であるトラジロールを使用した症例報告であるところ、症例1において、胎盤早期剥離の患者に対し、輸血とトラジロールの投与によって、止血に苦勞することなく、手術は無事終了したことを報告している。

- 松岡松三（「血液と脈管」掲載「血管内凝固症候群～内科領域を主として～」・1970年・昭和45年，甲B医164）

血液学の松岡は、DICにおける出血原因は、血小板の減少，血小板機能異常，凝血因子の低値，循環抗凝血素の増加，フィブリン分解産物のアンチトロンビン作用と血小板凝集阻止作用，血栓による二次出血，線溶亢進による血管透過性亢進，血管脆弱性の増加などが考えられていると述べた。

- 真木正博（「産婦人科の実際」掲載「基礎的面からみた止血機構の障害による産婦人科の出血」；1970年・昭和45年，甲B医126）

弘前大学産婦人科の真木は、産婦人科にみられる後天性の主な出血性素因は消費性の凝固障害であり、産婦人科における消費性凝固障害の基礎疾患には常位胎盤早期剥離，羊水梗塞，子宮内死児稽留症候群，敗血性流産などがあるとし，血管内血液凝固症候群でみられる血液の変化について，次のように述べている。

血管内血液凝固が起こると，凝固過程で消費される因子が減り，また二次的に線溶の亢進もみられ，線溶が異常に亢進すると種々の凝固因子を破壊し，血栓をも溶解するので，さらに出血を助長して，endless bleedingとかoozingという言葉で特徴づけられる出血傾向が出てくる。また，プラスミンの活性化が亢進している場合は，プラスミンの作用で分解されて生じた線維素原の分解産物あるいは線維素分解産物はトロンビンの作用を抑え，これがさらに出血傾向を助長するようになる。

産科領域では，低線維素原血症という言葉がよく使われるが，これは消費性凝固障害の一種であり，したがって，実際は線維素原だけが低いのではなく，血小板，プロトロンビンと第V因子，第VIII因子などのいろいろの凝固因子が低下しているわけで，多因子性の凝固障害である。

- David M. G. Sutton（「Amer. J. Obstet. Gynec」掲載「常位胎盤早期剥離における血管内凝固」；1971年・昭和46年，甲B医129）

Suttonらは，常位胎盤早期剥離の発生頻度，病因機序，自然史を研究するため，分娩前に常位胎盤早期剥離と診断された患者17例の凝固プロファイルを測定した。Suttonらは，測定結果から，次のようにコメントしている。

- ・ FSPは，血液凝固や血小板の機能に対して著明な阻害作用を示すことが知られており，FSPが存在することが，対象となった患者での出血性素因の重篤度に大きく貢献している。フィブリノゲン濃度が200mg%以上であったにもかかわらず，トロンビン時間とClaussフィブリノゲン検査の測定では凝固しなかった患者がおり，これらの結果は，フィブリノゲンが存在しないことでは説明できず，多量に存在していたFSPの阻害作用によって生じたものに違いない。

消費性凝固障害の論理的に適切な治療法は，主にヘパリンなどの抗凝固薬を用いてフィブリン沈着がさらに進行するのを防ぐことであり，この治療を行った後に，消費性凝固障害の患者では劇的な改善が認められ，出血が止まり，フィブリノゲン，血小板，その他の凝固因子のレベルが上昇した。（中略）循環血液減少状態を防ぐのに十分な量の輸血をして治療したが，子宮から胎児が排出されると，凝固機序が急速に改善し，出血が止まること，それまでに数例の患者で認められていたのもので，ヘパリンは投与しなかった。

- ・ 常位胎盤早期剥離では，子宮から胎児が排出されると，脱線維素のプ

プロセスが終了する。

- ・ 凝固因子濃縮剤の投与、とりわけフィブリノゲンを投与することは、血清肝炎が伝播するリスクがかなり高く、フィブリン沈着が一層進み、フィブリン溶解を一層亢進させ、凝固障害が増悪する可能性がある。
- ・ フィブリノゲンその他の凝固因子の重篤な欠乏が生じていたことは、凝固障害が消費性凝固障害により生じたものであることを示している。胎児を子宮から排出させることで、全ての患者で迅速に改善した。
- ・ 第V, VIII, XIII因子のレベルが、対照値の20~30%まで低下することは胎盤後出血だけでは説明がつかない。
- ・ 凝固因子濃縮剤、とりわけフィブリノゲンを投与することは適切ではない。
- ・ また、常位胎盤早期剥離では、子宮が空になると、凝固プロフィールが迅速に漸進的に改善される、不必要に遅らせることなく子宮から胎児を排出させることが重要である。

○ Lloyd Roberts (「THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE」掲載「フィブリノゲンは治療に使えない」; 1971年・昭和46年, 甲B医130)

Lloyd Robertsは、血管内凝固にフィブリノゲン療法を用いることに対して疑問があるとして、THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE誌の編集長にあてて、次の要旨の意見を述べている。

著者の多くは血管内凝固の治療法について論じる際にフィブリノゲンについて言及しておらず、制御できない凝固をフィブリノゲンで補強するのは不合理であると思われる。常位胎盤早期剥離の場合に患者に分娩させるのが根本的治療法であるのであれば、フィブリノゲン製剤を使用する最後の良好な適応例が消失したように思われる。フィブリノゲン製剤を注射すると低下していた血漿中フィブリノゲンレベルが一時的に回復するが、この経路でフィブリノゲンレベルを上昇させ、それによって血管内凝固を悪

化させることは望ましくないという事実が既に確立しているように思われる。

フィブリノゲンを投与された患者4例で、2例は広汎に血栓が生じて死亡し、1例は腎不全に至り、もう1例は常位胎盤早期剥離から数か月後に血清肝炎で死亡した。

フィブリノゲンは肝炎のリスクが高く、フィブリノゲンを治療に用いている状態(低フィブリノゲン血症)の原因となる状態(血管内凝固)を悪化させる可能性が高い。このように、フィブリノゲンの使用を合理的に弁護できる状況は一つも見出せず、FDAがいまだに製造禁止にしていな

いことは驚くべきことである。
○ Benny Waxmanほか (「Am. J. Obstet. Gynecol」掲載「播種性血管内凝固症候群におけるヘパリンの使用」; 1972年・昭和47年, 甲B医131)

Benny Waxmanらは、子宮内胎児死亡における播種性血管内凝固症候群について、次のことを述べている。

- ・ 子宮内胎児死亡で、子宮内に胎児が留まっていることに伴う出血傾向すなわち播種性血管内凝固症候群は、凝固機序が開始されることにより二次的に生じるものであり、凝固因子の消費を含み、フィブリン溶解が二次的に伴うが、凝固障害は、常位胎盤早期剥離とは反対に、通常は慢性的なものである。

治療法として、血液及び血液製剤とりわけフィブリノゲンが従来はほぼ全ての症例に使われていたが、病因に関する解明が進むにつれて治療法は変化し、ヘパリンを用いるという一見するとパラドックス的な治療法が広く使われるようになってきた。死亡した胎児が子宮内に留まっている場合には、プロセスは慢性的なものであり、患者が手術を受けない限り、出血が持続することはあまりない。多量の出血があり、放血の危

険が迫っていない限り、フィブリノゲンや輸血をする必要はほとんどない。患者は低フィブリノゲン血症を示すが、フィブリノゲンを投与するのでは問題をうまく是正できない。胎児や胎盤を排出させずにフィブリノゲンを投与すると、回復したフィブリノゲンレベルが24時間以内に以前のレベルまで低下する。この臨床的問題は、しばしば「低フィブリノゲン血症」と呼ばれているが、多くの他の凝固因子も枯渇し、フィブリノゲン投与だけでは、それらの凝固因子の不足を是正することができない。

フィブリノゲン投与には医原性血清肝炎が生じるリスクが常にあり、発生率としては5～33%との報告があり、MainwaringとBruecknerは、フィブリノゲン投与を受けた患者での肝炎の発症率は、全血輸血を受けた患者での発症率よりも3.2倍高いことを指摘し、フィブリノゲンは生命に危険のある場合にのみ使用すべきであると述べている。また、フィブリノゲン減少状態が生じ、トロンビンが存在している間にフィブリノゲンを補充して死亡に至った症例の報告があり、研究者は、凝固可能な基質を増加するだけであるため「低フィブリノゲン血症」にフィブリノゲンをを用いる安全性には疑問があると論じている。

- ・ フィブリノゲンを補充することには様々な危険が伴い、場合によっては死を招くことがある。凝固機序を止めなければ、補充してもフィブリノゲンは枯渇し続け、フィブリン溶解が問題の重篤度を大きくする。ヘパリンを投与し、同時に子宮から胎児や胎盤を排出させることで、凝固の初期段階が停止し、その結果、低フィブリノゲン血症とフィブリン溶解が予防できる。
- ・ 播種性血管内凝固によって、反応に関与している物質の多くが枯渇する。その中で最も重要なものがフィブリノゲン、プロトロンビン、血小板並びに第V、Ⅷ因子である。

- ・ 患者は低フィブリノゲン血症を示すが、フィブリノゲンを投与するのでは、問題をうまく是正できない。
- ・ 過剰な消費状態が止まれば、フィブリノゲンレベルは短期間で正常レベルに回復する。
- ・ 子宮内胎児死亡を基礎疾患とする血液凝固障害において、最も理にかなった治療法は、ヘパリンを用いて凝固を安定化させ、同時に胎児や胎盤を子宮から排出させることである。

○ 松岡松三（「妊娠合併症(1)出血と血液疾患のすべて」；1972年・昭和47年，甲B医125）

新潟大学内科の松岡は、血管内血液凝固について、血管内凝固を起こすtrigger substanceがあつて、生体内で凝固能が亢進し、小血管内に多数の血栓形成が起こり、フィブリノゲン、プロトロンビン、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子とともに血小板も消費されて減少し、二次的に線溶亢進が加わって凝血因子の溶解が起こり、凝血因子は著しく低下して極めて重篤な出血を来すと述べている。そして、この際、凝固能亢進の相（phase）と線溶亢進の相にはそれぞれの症例によってその程度と持続時間の相違があるが、両者の間に悪循環が形成されてhemostatic balanceの複雑な破綻を来すものと考えられ、このような出血は常位胎盤早期剥離、羊水栓塞、流産などの産科的合併症、急性全骨髄急性白血病、播種性癌移転、電撃性紫斑病、TTPなどにみられるとする。

○ 前川正（「現代血液学基礎と臨床」掲載「血液凝固とその異常」；1972年・昭和47年，甲B医127）

前川は、フィブリノゲン減少による出血性素因について、次のことを述べている

後天性のフィブリノゲンの減少は肝機能障害などによる生成低下、血栓形成などによるフィブリノゲンの消費亢進及び線溶によるフィブリノゲン

の消化などによる。後天性の場合にafibrinogenemiaの状態を呈すことはまれであるが、後二者の機転では100mg/dl以下に減少することがまれでない。臨床的にはこれらをdefibrination syndromeと呼ぶことがあるが、フィブリノゲン以外に種々の凝固因子や血小板の変化を伴うので、この名称は好ましくないと考えられている。血管内凝固のためにフィブリノゲンその他の凝固因子が消費されて減少し、出血傾向を示すものを消費性凝固障害と呼び、血管内に血栓が多発することに基づくものが多いので、DICと呼ばれることもある。

消費性凝固障害の出血に対する治療としては、消費性凝固障害との診断が確実ならばヘパリンを投与し、診断が不確実な場合にはフィブリノゲンの減少が顕著であればこれを補い、線溶亢進が著明であればEACAを投与してみる。改善のみられないものやかえって悪化する症例ではヘパリン投与に踏み切る。フィブリノゲン投与で増悪して死亡するような症例の報告もあるので、投与は慎重に行う。

○ AMA DRUG EVALUATIONS (1973年・昭和48年、甲B医132)

全米医師会は、AMA DRUG EVALUATIONSにおいて、フィブリノゲン製剤について、要旨次のように述べている。

- ・ 産科的合併症(子宮内胎児死亡、胎盤早期剥離)あるいは不適合輸血という2つの臨床状態において、DIC及び顕性の出血が現れるが、決定的な証拠は得られていないもののヘパリンの投与による出血により血管内凝固を矯正することが可能である。

線維素溶解については、病理的線維素溶解を生じるような状況の下では(ストレス、術後合併症、産科合併症、新生物疾患)、フィブリノゲンやその他の凝固因子の欠乏症が生じ、重篤な出血性血液疾患に至ることもある。このような急性状態の場合には、フィブリノゲンの投与は、止血を改善させないだけでなく、実際には、利用可能な基質の増加によ

り、線維素溶解活性の上昇を招くものと思われる。後天性線維素溶解性出血のエピソードのほとんどは血管内凝固に続発するものであることから、フィブリノゲンの使用を決定する前に正確な診断を行わねばならない。

大手術でフィブリノゲン濃度が低い場合、急性無フィブリノゲン血症に続発する出血性合併症の治療の補助として用いる場合、又は、ある種の産科合併症(例えば、胎盤早期剥離、羊水塞栓、子宮内胎児死亡)においては、フィブリノゲンが使われることがあるかもしれないが、新鮮凍結血漿の使用をより優先すべきであろう。

- ・ 新鮮血漿あるいは新鮮凍結血漿の輸血の方が、より効果があると思われる。
- 松田保(「臨床血液」掲載「血管内凝固症候群(DIC)」;1976年・昭和51年、甲B医161)
松田は、次のように述べている。
 - ・ 著しい出血傾向のみられる例にヘパリンを投与する点については、当初大きな抵抗感があったが、DICに対して比較的大量のヘパリンを投与しても、通常出血傾向の増悪はみられず、しばしば比較的急速に、まずフィブリノゲンの、次いで血小板数の増加がみられるので、近年、DICと診断されれば、ためらうことなくヘパリンが投与されるようになった。
 - ・ DICにおいては、血小板並びにほとんどすべての凝固因子が低下する。
 - ・ 止血の目的に基づくフィブリノゲンその他血液分画製剤の輸注は、血栓の材料を提供するとどまって、無効であるか、又はむしろDICを悪化せしめる場合が多い。
 - ・ 多くの場合、DICの出血性素因中最も重要なのは血小板数の低下で

あり、フィブリノゲンの低下は、先天性フィブリノゲン欠乏症や、蛇毒による脱線維素療法の場合にも明らかなように、出血の原因としては重要でない。

- 松田保（「DIC症候群」；1976年・昭和51年，甲B医133）
東京都老人総合研究所生理学部臨床第2研究室の松田は，DICに対する補充療法について，要旨次のように述べている。
 - ・ DICに対する全血，新鮮血漿，フィブリノゲンなどの血液分画製剤を補充するねらいはDIC以外の単純な出血性素因に対して行われるものと同一であるが，全く無効でむしろ症状の悪化を招く場合が多かった。殊にフィブリノゲンの投与は全く無効で，血液又は血液分画製剤の輸注は，出血性素因を軽減する方向に働かず，むしろ血栓の材料を補給してDICの進行を促進する方向に作用すると考えられる。したがって，緊急やむを得ない場合にのみ補充療法を行いこれにヘパリンを併用すべきであろう。
 - ・ DICにおいて，出血を来す機序としては，血小板の数並びに機能の低下，凝血因子の低下，線溶の亢進，FDP血小板機能低下作用並びに抗トロンビン作用，凝固系の活性化によって生じたキニンの血管透過性亢進作用，出血性梗塞又は循環障害のための壊死に陥った組織からの出血，また静脈に血栓が多発した場合，静脈のうっ血による破綻などが出血の原因となる。
 - ・ 実際問題として，DICにおける出血にもっとも大きく関与するのは，むしろフィブリノゲンよりは血小板であり，血小板数がある程度維持されていれば，先天性フィブリノゲン欠乏症や蛇毒による脱線維素療法の場合のように，フィブリノゲンの低下が極めて著明であっても出血を生じない。
 - ・ （DICに）フィブリノゲンなどの血液分画製剤を補充するねらいは，

DIC以外の単純な出血性素因に対して行われるものと同一であるが，全く無効でむしろ症状の悪化を招く場合が多かった。

- 第6回会議（FDA議事録；1976年・昭和51年，甲B他70）
フィブリノゲン製剤の有効性に関し，多くの適応症が現在のラベリングには含まれているが，その多くが，適切にして十分な比較臨床試験によって裏付けられているものではない，フィブリノゲン（ヒト）は，後天性無フィブリノゲン血症の治療選択肢ではなく，むしろ原因疾患が最初に治療されるべきであるなどの意見が提出された。
- 第7回会議（FDA議事録；1976年・昭和51年，甲B他71）
危険性に対する利益の度合いが低いためにこの製品の製造許可は取り消されるべきであるというのが一致した意見である。
- 第9回会議（FDA議事録；1976年・昭和51年，甲B他72）
「有効な利用があるとしてもそれは極めてわずかである。」
- Lewellys F. Barker（「意見書」；2004年・平成16年，甲B医223）
第9回会議（甲B他72）において，臨床血液学者で血液凝固異常の専門家であるWilliam Bell医師（ジョン・ホプキンス大学）は，開業医らの実態調査及び彼自身の経験に基づき，フィブリノゲン製剤には有効な利用がほとんど全くないと報告した。
- FDAの血液及び血液製剤再評価委員会（「包括的声明」；1977年・昭和52年，甲B他69）
 - ・ フィブリノゲンからフィブリンへの反応は，結果として正常な止血をもたらす一連の複雑な血管中の生化学的機構の中の一つにすぎないため，適当な治療法を決定するためにフィブリノゲン濃度だけを用いることはできない。同様の理由によって，フィブリノゲンの静脈内投与は，ほとんどの場合，大出血の事態を好転させるためには，十分でない。通

常は、数多くの異常が存在しているため、フィブリノゲンだけを輸注しても正常な血液凝固を起こさないであろう。

- ・ 増大するフィブリノゲン溶解活性の原因となるものを同時に正すことなく、低濃度だけを解決しようとする試みは、有用であるというよりもむしろ有害である。

- ・ フィブリノゲン欠乏の臨床的側面（甲B他69号証・訳文5頁）

フィブリノゲンの静脈内投与は、多くの場合、大出血の事態を好転させるためには、十分でない。通常は、数多くの異常が存在しているため、フィブリノゲンだけを輸注しても正常な血液凝固を起こさないであろう。

低いフィブリノゲン濃度は相当量のフィブリノゲンの分解が増大したことの反映であると思われるが、それゆえ、増大するフィブリノゲン溶解活性の原因となるものを同時に正すことなく、低濃度だけを解決しようとする試みは、有用であるというよりもむしろ有害であろう。

多くの内科的、外科的、産婦人科的病気による大出血の併発が、広範に血管内で凝固が進行し、その結果フィブリノゲンを含む凝固因子が消耗することと関連があるという比較的最近の知見は、このような問題の治療の再評価を要求する。

すべてのケースにおいて、いくつかの凝固因子、すなわち普通は第V・第Ⅷ因子そしてフィブリノゲン等の濃度の減少、血小板数の減少の証拠、及びフィブリン溶解性の増大の証拠、すなわち循環血液中にフィブリノゲン分解産物が検出されること等が認められる。様々な臨床状況に合併した無フィブリノゲン血症についての初期の理論の多くは、広範囲のDICによって、よりよく説明することができることは明らかである。このような状況の下で、病因論的にも、また治療薬としても、フィブリノゲンが今まで強調されてきたことについては、再検討の必要がある。

- ・ 個別的な適応（同号証・訳文6頁）

現在では、濃縮フィブリノゲンの静脈内投与により、血漿中のフィブリノゲン濃度を回復させる努力でもって治療されるより、むしろ消耗性の凝固異常として治療される。一般に、DICの治療法は、不足した凝固因子を補充する努力よりも、むしろ基礎にある病理学的問題の治療に注意が向けられている。

フィブリノゲンの補充は以前まで信じられていたほどには重要ではなく、ほとんどの患者が濃縮フィブリノゲンの投与を必要としないことは明らかである。

外科手術でフィブリノゲン製剤を投与した後に広汎な血管内血栓症を来したことによって、これまでに少なくとも1人が死んでいる。そして、フィブリノゲン製剤投与後に重篤な肺塞栓症を起こしたいくつかのケースも見られている。

- ・ 危険性と合併症（同号証・訳文8頁）

多数のドナーの血漿からフィブリノゲンは調製される。このために、そして、他の血液成分中の肝炎ウイルスを不活化するために用いられる10時間60℃加熱にフィブリノゲンが耐えられないために、フィブリノゲンの投与は、伝染性のウイルス性肝炎にかかるという重大な危険と関連づけられてきた。

報告によれば、フィブリノゲン投与後の肝炎の発生頻度は、1.7%から55%に及んでいる。

HBsAgテストで陰性のドナーからのフィブリノゲンによる肝炎の危険性についてのデータはないが、このようなドナーは、肝炎を伝染させるかもしれないし、現在の加工法だと、HBsAgはフィブリノゲン画分に認められることが知られている。それゆえ、次のことが十分にあり得るが、証明はされていない。それは、大量のプール血漿は、たと

え初めはHBsAg陰性の原料によるものであったとしても、感染性を持ち得ることである。

・ 勸告（同号証・訳文10頁）

多数のよく立証されている研究を含む最近の証拠により、後天性低フィブリノゲン血症の発生における主要な又はおそらく唯一の病因学的要因はDICであることが証明されている。そのため、治療法は、基礎疾患に対し適切に注意が向けられる。ヘパリンはときどき使用されるが、フィブリノゲンの補充はほとんど常に不要である。

フィブリノゲン欠乏の場合、望まれる治療法は、クリオプレシピテートで達成できる。最も大量の投与計画でも、患者がさらされるのは比較的少ないドナーである。フィブリノゲンが必要とされるほんの少しのケースにおいて、クリオプレシピテート、単ドナー（人）血漿又は単ドナー新鮮凍結（人）血漿でフィブリノゲンを代用することは、ドナーへの曝露を少なくし、肝炎感染の危険性を減少させるはずである。

委員会は次の勸告を行うことが最も安全な方向であると信じる。すなわち、（人）フィブリノゲン製剤は回収されるべきこと、そして、そのような治療法が適応ありとされる数少ない臨床的状态においてはフィブリノゲンの供給源としてクリオプレシピテートが使用されるべきことである。

○ 寺尾俊彦（「産婦人科の世界」掲載「ショック、生体防衛能力低下と輸血」；1978年・昭和53年，甲B医114）

浜松医科大学産婦人科の寺尾は、産科ショックの病態及び血液凝固因子の補充としての輸血について、要旨以下のことを述べている。

ショックの末期では、いずれのショックでもDICが発生し、DICの進展で全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や血小板が消費され、出血部位の止血が困難になるが、凝固因子の中でもフ

ィブリノゲンや第Ⅳ因子、血小板が消費されやすい。

止血を目的とした輸血には保存血のみではなく新鮮血が用いられる。止血の目的には濃縮血小板血漿、又は多血小板血漿がより効果的である。血小板以外の血液凝固因子を補う目的では新鮮凍結血漿があり、1年間の保存が可能であり緊急に備えて常備するとよい。

その他の止血を目的とした血液製剤には、フィブリノゲンやAHG製剤がある。産科ではフィブリノゲン輸注の必要性が強調されてきた。その理由は、現在DICとして取り扱われている症候群がかつては産科的低線維素原血症と呼ばれフィブリノゲンの低下のみが注目されていたからである。現在ではDICが起こるとフィブリノゲンのみならず血小板なども減少するので、むしろ新鮮血を輸注した方が良いとされている。

○ 真木正博ら（「産科の実際」掲載「産科における急性DICの診断基準」；1978年・昭和53年・甲B医260）

真木らが、産科領域の急性DIC75例につき、DIC患者の血小板数、プロトロンビン、第V因子活性、フィブリノゲン値等を測定した結果を発表したものであるが、フィブリノゲン値だけでなく、血小板数、プロトロンビン活性、第V因子活性も正常値に比べて低下していること、特にプロトロンビンや第V因子の測定結果がゼロであった症例も複数存在していると述べている。

○ ハリソン内科学第8版（1978年・昭和53年，甲B医134）

ハリソン内科学では、低フィブリノゲン血症を伴ったDICの治療について、要旨次のように述べている。

第1の処置は原因疾患に対するものであり、胎盤早期剥離や死児稽留による血管内凝固は子宮の内容を取り除くことによって治療されるべきである。次に行うべき治療は血液成分の補充である。出血に対しては問題なく補充を行うべきであるが、もしも血液凝固に対する治療を行わないで補充

療法を行うならば、その療法は血液凝固に対してより多くの基質を提供するにすぎない。血液凝固がうまく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し、また肝炎ウイルスの感染の危険があるのでフィブリノゲンはできるだけ投与しない方がよく、もしも元にある条件が改善されたり、あるいはヘパリンが与えられるならば、欠損した凝固因子は血漿の投与によって補充されねばならない。血小板減少に対しては血小板輸血によって治療を行う必要もある。

- 寺尾俊彦ら（「産婦人科治療」掲載「DICの診断と治療」；1978年・昭和53年，甲B医259）

異常に強く活性化されたプラスミンは析出線維素(血栓)を溶解するのみならず、プラスミンの基質となり得る諸種の凝固因子，例えば線維素原，第V因子，第VIII因子，第XIII因子などの凝固因子を分解してしまうため、これらの因子は更に低下するとされている。

- 松田保（「臨床病理」掲載「治療総論」；1978年・昭和53年，甲B医107）

金沢大学の松田は、DICに対する対症的療法について以下のことを述べている。

DIC自体の発現又は進行を阻止する方法としては、抗凝血薬の投与が考えられ、DICによる出血を阻止するには血小板や凝固因子の補充療法がまず考えられる手段であるが、抗凝血薬を大量に使用することはDICにみられる出血症状を増悪せしめるおそれがあり、又は重量法を行って低下した血小板や凝固因子を補充することは、一面血管内凝固の発現を加速することにより、DICの火に油を注ぐことになる可能性も考えられる。おそらく、DICの原因、凝固異常の程度は、ほとんど一例一例といっただいほど異なり、また、時期によってもDICの様相は異なるので、現在、DICに対する対症的治療に関する一般的な意見の一致はみられないが、

しかし、DICに対する治療経験の蓄積により、控え目ながら、DICに対する治療はかくあるべしとする諸家の意見がまとまりつつあるように思われる。

さらに、松田は、対症的療法のうち、補充療法について、以下のことを述べている。

DICにおいて止血の目的で消費によって低下した凝固因子や血小板を補充するのは、血栓の材料をも補充することになるので、当初火にまきにくべると同じだとの指摘がなされたが、現在では、ヘパリンさえ併用すれば止血という意味で補充療法は必要とする考え方が一般となっている。

すべての凝固因子とATIII，プロテインC， α_2 -プラスミンインヒビターを含む新鮮凍結血漿が重篤な出血症状を有するDICには必要とする意見が多い。新鮮凍結血漿は一種のvolume expanderでもあり、ウイルス感染の危険も比較的少ない点も有利である。

クリオプレシピテートは、フィブリノゲン，第V因子，第VIII因子，第XIII因子，プラスミノゲンを含んでおり、新鮮凍結血漿のようにvolume overloadを生じない点ヘパリンと併用すればDICに対する補充療法の手段としては、新鮮凍結血漿より優れているとする意見もあり、確かにフィブリノゲンや第VIII因子の低下が著明なタイプのDICではクリオプレシピテートが好ましいかもしれない。しかし、実際にはDICにおける凝固因子の低下はクリオプレシピテート中には含まれないプロトロンビンがもっとも著明である点に問題があり、またATIIIやプロテインCを含んでいないので、新鮮凍結血漿よりもDICを悪化させやすいかもしれない。

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ぜず、DICに際してフィブリノゲン製剤(第VIII因子，プラスミノゲンも含まれている)を補充の目的で使用することは余り意味がない。またフィブリノゲン製剤は肝炎感染の危険が比較的高くなる上に、血栓の材

料を補給することによってDICを悪化させる可能性が考えられる。実験的にもフィブリノゲンを低下せしめた動物ではDICを生じにくいといわれる。

- 高木輝ほか（「臨床病理」掲載「外科領域におけるDIC」；1978年・昭和53年，甲B医135）

九州大学第一外科の高木らは，外科領域におけるDICに対する治療について，播種性転移癌症例や重症感染症例では，基礎疾患を完全に排除することは困難であるので，DIC発生に際して補助療法としてヘパリンを使用することにより危機をしのがねばならないことの方が多く，ヘパリン使用開始とともに，出血量の増加をみることが多いが，極端な出血増加がない限り，根気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。新鮮凍結血漿は元来安定である第I，II，VII，IX，X因子などはもちろん，保存に対して不安定である第V，VIII因子も含むため凝固因子の補給に有用である。

- 青木延雄（「医学のあゆみ」掲載「DICの治療 総論」；1979年・昭和54年，甲B医103）

自治医大の青木は，DICの治療における補充療法についての論述の中で，要旨次のことを述べている。

DICにより血小板を始めとして各種凝固因子が消費され，いわゆる消費性凝固障害として出血傾向が出現し，この出血傾向が，しばしばDICの最も顕著な重篤な症状となり，生命を脅かすことがある。このような際には，消費された因子を補充し止血機構を正常化する努力をすることが中枢神経への出血のように生命に危険な出血を防ぐために必要となり，特に，血小板 $5万/mm^3$ 以下，フィブリノゲンが $100mg/ml$ 以下になった場合には何らかの補充療法が必要となる。これらの因子が単独にこの程

度減少した場合には，特に重篤な出血傾向とみなすことはできないが，DICの場合には複数のほとんどすべての止血に関与する因子が減少しているとみななければならないので，血小板，フィブリノゲンのこの程度の低下は致死的な出血の可能性への警告とみなして，補充療法をすべきと思われる。補充療法としては新鮮全血，新鮮多血小板血漿，新鮮凍結血漿，ときに血小板濃厚浮遊液，フィブリノゲンなどが用いられる。新鮮血漿はほとんどすべての凝固因子を含有しているばかりか，凝固・線溶の生理的阻害因子も含んでおり，これら阻害因子が血漿輸注によって補われる意義も大きい。

- 青木（「医学のあゆみ」掲載「DICの治療 総論」；1979年・昭和54年，甲B医169）

青木は，新鮮血漿はほとんどすべての凝固因子を含有しているばかりか，凝固，線溶の生理的阻害因子も含んでおり，これら阻害因子が血漿輸注によって補われる意義も大きいと述べている。

- 坂元正一ほか（「医学のあゆみ」掲載「産科領域とDIC」；1979年・昭和54年，甲B医106，甲B医170）

東大の坂元らは，産科領域のDICの治療における補充療法について，産科領域のDICの多くは消費性凝固障害の状態にあるので，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，フィブリノゲン，アンチトロンビンIII製剤の投与などの補充療法を行うと述べ，この補充療法によって凝固因子，血小板のみならず，凝固線溶阻害因子の補充も行うことになり，ヘパリンの効果も有効となると述べている。

また，坂元らは，産科領域のDICの多くは消費性凝固障害の状態にあるので，新鮮血輸血が理想的である，この補充療法によって凝固因子，血小板のみならず，凝固線溶阻害因子の補充も行うことになるとしている。

- 安田純一ほか（「血液製剤」；1979年・昭和54年，甲B医113）

国立予防衛生研究所の安田は、上記文献において、次のことを述べている。

我が国では、特に産科における出血に対してフィブリノゲンが賞用され、医師から血液センターへの要求の一つに、「注文後15分以内でフィブリノゲンが入手できること（そうでないと患者の生命にかかわる）」ということが含まれていたようである。ところが、アメリカでは1947年（昭和22年）以来与えられていたFibrinogen (Human) の製造承認を1977年（昭和52年）に一切廃止した。その理由はフィブリノゲンの効果は疑わしく、また、フィブリノゲンより肝炎伝播の危険性の少ない他の製剤、例えば1人の供給者由来のCryoprecipitated Antihemophilic Factor (Human) によって代替し得るといふことらしい。

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、血管内凝固が起こっているときは、単独投与は凝血をより亢進させることになるので禁忌である。さらにフィブリノゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいので、できれば1人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシピテート（又は乾燥抗血友病人グロブリン）をもって代用すべきであるという意見がある。

- 寺尾ら（「産婦人科MOOK 16」掲載「羊水塞栓症」；1981年・昭和56年，甲B医271）。

フィブリノゲンの使用は、低線維素原血症の是正に良いといっているが、現在ではむしろ使用しない方が良いという意見が多い。

肝機能が正常ならば、フィブリノゲン量は、消費性凝固障害の過程が収まると急速に回復する。

- Coopland（「Obstetrics and Gynecology 4th ed.」掲載「凝固障害」；1982年・昭和57年，甲B医165）

- ・ 「産科低フィブリノゲン血症」という古い概念は次第に忘れ去られて

いる。止血の複雑な機序が次第に解明されるにつれて、産科患者が遭遇する出血障害は、単なるフィブリノゲン枯渇によるものではなく、はるかに複雑な要素が関わったものによるものであることが明らかになってきた。それらの病態生理は、他の医学分野で遭遇する止血障害の多くと同様のものである。

- ・ 産科では、最も緊急に検討すべき点は、DICを生じさせる疾病を改善させることである。ほとんどの症例で、この処置を行うだけで凝固障害を改善できる。
- ・ 従来は重要であると考えられていた2つの治療法が、必要ないか、危険となり得ることが、現在では分かっている。フィブリノゲンのレベルが低下していることを是正する試みは、もはや推奨されない。フィブリノゲンは消失した凝固因子の一つにすぎず、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。

- 荻野満春ほか（「産科と婦人科」掲載「常位胎盤早期剥離に起因するDICの1例」；1983年・昭和58，甲B医119）

茨城日立総合病院産婦人科の荻野らは、常位胎盤早期剥離などに伴う産科領域の血液凝固障害について、その病態については、凝固、線溶の研究の進歩に伴いかなりの変遷がみられており、したがって、治療に対する考え方も昭和35年（1960年）ころを境にして大きく変わってきたように思われ、従来のhypo(a)-fibrinogenemia（低（無）線維素原血症）という概念からconsumption coagulopathy（消費性凝固障害）、DICという概念が確立され、さらに最近ではintravascular coagulation fibrinosisという言葉の方がよりの確に病態を説明しているのではないかと考えられるようになってきたと述べている。

また、荻野らは、常位胎盤早期剥離に伴う血液凝固障害の治療について、諸家の報告に共通する立場は輸血、酸素投与、並びにステロイド投与であ

り、Bonnarらは血液は新鮮血であることを強調しており、また、Suttonらは、フィブリノゲン製剤がintravascular coagulation fibrinosisの増悪因子であるとして使用に対し注意を喚起していることを紹介している。

また、萩野らは、昭和40年(1965年)ころを境にして、早剥などに伴う血液凝固障害をICFの立場からとらえ、heparin使用によりhypercoagulationを阻止し、t-AMCHA、EACAあるいはaprotininなどによりhyperfibrinolysisの阻止を目的とした治療成功例が報告されてきていると述べている。

- 神前五郎(「外科治療」掲載「DICとその治療」; 1983年・昭和58年、甲B医104)

東京都立駒込病院の神前は、DICの病態とその治療についての論述の中で、要旨次のことを述べている。

血管内血液凝固に伴って凝固因子の消費が起こるがその程度は病状による。急性DICではフィブリノゲン、第V因子、第VIII因子の著明な低下とプロトロンビンの低下がみられる。亜急性DICでは第V因子、第VIII因子の低下がみられるが、プロトロンピンは正常に近いことが多い。フィブリノゲンは著明低下から正常まで様々である。軽症慢性DICではフィブリノゲン、第V因子、第VIII因子が正常よりかえって高値をとることがある。これは代償性の合成促進によるものである。

DICに対する補充療法としては、循環血液量の確保のために、消費されて減少した凝固因子を補うために輸血や新鮮凍結血漿輸注が有効である。フィブリノゲン液やクリオプレシピタイト(第VIII因子製剤)や血小板濃厚浮遊液は血管内血栓形成を助ける可能性があるため、特別の場合以外には使うべきではない。使うときにはヘパリンなどの抗凝固剤療法下を用いるのがよい。

- 鈴木正彦(「産婦人科の世界」掲載「DIC症候群」; 1983年・昭

和58年、甲B医166)

鈴木は、補充療法の項では、「i) 新鮮血輸血・血小板輸血など」として新鮮血輸血・血小板輸血を推奨し、フィブリノゲン製剤については、「ii) フィブリノーゲン、凝固因子、凝固因子を投与することにより、DICを更に悪化させるという考え方もあり、現時点では、その投与は否定的な傾向にある」と述べている。

- 萩野満春、中林正雄ら(「産科と婦人科」50巻掲載「常位胎盤早期剥離に起因するDICの1例—凝固、線溶動態と治療経過に関する検討—」; 1983年・昭和58年、甲B医119)

萩野らは、次のように述べている。

- ・ DICの治療については、(中略)共通の立場は輸血、O₂投与並びにステロイド投与である。ここで、Bonnarらは血液は新鮮血であることを強調しており、またSuttonらは、fibrinogen製剤がICFの増悪因子であるとして使用に対し注意を喚起している。

- ・ 昭和40年(1965年)ころを境にして、早剥などに伴う血液凝固障害をICFの立場からとらえ、heparin使用によりhypercoagulationを阻止し、t-AMCHA、EACAあるいはaprotininなどによりhyperfibrinolysisの阻止を目的とした治療成功例が報告されてきている。

- 池ノ上克ほか(「周産期医学」掲載「母体の出血傾向出現に対する治療」; 1983年・昭和58年、甲B医282)

池ノ上らは、産科DICにおける補充療法につき、出血に対する対症療法としては、消費された凝固因子やAntithrombinIII(ATIII)及び血小板の補給が重要である、この目的でcryoprecipitateや新鮮凍結血漿(FFP)が用いられる、と述べ、フィブリノゲン製剤については、今まで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ため最近では避ける傾向にある。

- 雨宮（「聖マリアンナ医科大学雑誌」；1984年・昭和59年，丙共B医48）

雨宮は，次のように述べている。

plasminによってfibrin又はfibrinogenが分解されると，fibrin又はfibrinogen分解産物が生成され，このFDP（殊にY分画）には強い抗thrombin作用があり，凝固・止血の障害を促進すると考えられる。

- 前川正（「内科セミナーBLD4 出血・凝固異常」中「凝固亢進の臨床」；1984年・昭和59年，甲B医117）

群馬大学内科の前川は，DICの概念について次のことを述べている。

DICは基礎疾患によって惹起された血液凝固性の亢進という準備状態に何らかの引き金が作用して凝固系が活性化され，微小血栓が多発し，その結果主にフィブリノゲン，プロトロンビン，第V因子，第VIII因子などのトロンビンに感受性を示す凝固因子や血小板が消費され，血液中で減少し，続いて，線溶系の活性化が亢進する。このようにして生じたFDPは血液凝固や血小板反応に様々な影響を与え，フィブリン，フィブリノゲン，その他の凝固因子の分解も加わって，止血障害は顕著となり出血傾向を招来するに至る。

しかし，その臨床像や検査所見は個々の基礎疾患により，個体の反応性の程度により著しく異なり，血小板や凝固因子の消費による著しい減少を伴い，顕著な出血症状，乏尿，ショックなど多彩な臨床症状を示して急性の経過をたどるものから慢性に経過してほとんど臨床症状を示さず，凝固因子が正常か，あるいはむしろ増加を示すものまで症状はまちまちである。

DICの概念の変遷について，次のように述べている。

DICはMckayやHardawayが早くから用いた術語であるが，以前は，defibrination syndromeが広く用いられていたことがあり，Schneiderは1951年（昭和26年）に報告した論文のタイトルで既にdefibrinationもd

isseminated intravascular coagulationも共に用いている。defibrination syndromeでは先天性アフィブリノゲネミアや肝障害による生成低下に基づく低フィブリノゲン血症と異なり，消費が亢進した結果フィブリン，フィブリノゲンが除去されたという意味を含むことは十分理解できるが，DICの病態は，単にフィブリン，フィブリノゲンの減少のみではないことが主な理由となってその使用の頻度が低くなった。defibrination syndromeの原因は主として一次線溶亢進とみなされた時期があり，現実に一次凝固二次線溶の理解と共にこの術語が使用されなくなった事実もある。

DICの検査成績については次のように述べている。

DICにおいて血小板は多くの凝固線溶因子が減少するが，減少の程度や，続発線溶の強さは基礎疾患や引き金因子，あるいは症例ごとに異なるので，検査成績は決して一様でない。凝固線溶因子の血中レベルは，消費と産生によって決定される。DICの進行中はフィブリノゲンなどの消費は亢進し，静注された放射性同位元素標識フィブリノゲンの血中からの消失は促進されるが，同時にフィブリノゲンの産生を検討すると，その著しい亢進も証明できる。したがって，引き金因子の作用が停止し，消費が低下すれば，凝固線溶因子は急速に増加することになる。増加は代謝回転の早い因子ほど早く出現することが予想される。

DICの補充療法については，次のように述べている。

DICにより血小板をはじめとして各種凝固因子の消費が高度で，減少が著しい場合，あるいは出血により多量の血液を失う場合には補充療法が必要であり，後者には，新鮮全血が良く循環血液量を確保するために投与する。その他必要に応じ，血小板血漿，フィブリノゲン分画，新鮮（凍結）血漿などを加える。

- 角川正弘（「現代医療」掲載「DICの診断と治療」；1985年・昭和60年，甲B医108）

防府温泉病院の角川は、DICに対する補充療法について、新鮮全血、新鮮凍結血漿、濃厚血小板血漿、フィブリノゲンなどが用いられるが、このうち新鮮凍結血漿はほとんどすべての凝固因子を含有しているため、DICに対する補充療法には最適のものであると述べている。

- 寺田秀夫（「出血性疾患の臨床」；1986年・昭和61年，甲B医109）

昭和大学の寺田は、DICに対する補充療法について、産科領域のDICで二次線溶現象の亢進が著しい例では、抗線溶剤のトランサミン剤も併用されるが、しかし、フィブリノゲン単独やクリオプレシピテートなどの輸注はまず不要であると述べている。

- 松田保ほか（「meDICina」掲載「DIC；治療の動向」；1986年・昭和61年，甲B医110）

金沢大学の松田は、DICに対する補充療法について、次のように述べている。

DICにおいて血小板や凝固因子の低下することは、血管内凝固の進行を多少とも抑制するが、とって出血の危険のみられるときには補充療法をためらうべきではない。凝固因子に関しては、単にフィブリノゲンのみを補充することには疑問があり、volume overloadにならぬ限り、むしろもっとも著しく低下するプロトロンビンや凝固阻止物質であるATIII、プロテインC、プロテインSなどを含む、完全なplasma expanderでもある新鮮凍結血漿をヘパリンとともに輸注すべきであると思われる。

- 前川正（「診断と治療」掲載「血液DICの診断」；1987年・昭和62年，甲B医105）

群馬大学の前川は、DICの病態について、次のように述べている。

DICは多彩な基礎疾患により惹起された凝固能亢進という準備状態に、何らかの引き金因子が作用して凝固系が活性化され、微小血栓が多発

して諸臓器機能を障害する。他方、血栓形成過程における消費による血小板、血液凝固因子の減少、続発性の線溶系活性化の結果生じたフィブリン分解産物（FDP）の抗凝固、抗血小板作用などに基づき出血傾向を併発する症候群である。臨床病態は基礎疾患の別、引き金因子の作用の強さ、その持続の加わる頻度、個体の血小板、凝固、線溶系を始めとする諸機能を代償する能力、血栓抑制機構の優劣などにより異なる。ショック症状と多臓器機能障害に加え、激しい出血症状を呈し急性に経過する症例のある一方、顕著な臨床症状に乏しい、あるいは間欠的に軽度の出血症状を呈す程度で慢性に経過する症例もある。いわゆる凝固亢進状態に近いとみなされる過代償型、代償型を除外しても、DICと診断される病態の臨床的表現は決して一様ではなく、これらに共通する診断基準を設定することは容易な作業ではない。

- 厚生省生物製剤課（「加熱フィブリノゲン製剤の非A非B肝炎問題」；1988年・昭和63年，甲B他80）

問題なのは、低フィブリノゲン血症の適応についての臨床家の使用（産科領域のDICに使用）であるとの指摘がある。血液の専門家の言によると、本製剤による補充療法はほとんど意味がなく…との記載がある。

- 血液用剤評価委員会（「血液用剤評価委員会記録」1988年・昭和63年，甲B他76）

以下のとおり、議論された。

- ・ 産科婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の使用については学問的に検討する必要がある。
- ・ 今回検討した16症例中15例が低フィブリノゲン血症を未確認のまま使用した症例であり、この点から推測して、産科婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の使用が不適正であるおそれがある。フィブリノゲン製剤の再評価審議の際に、日本母性保護医協会及び日本産科婦人科

学会からフィブリノーゲン製剤の効能、効果に関して、「先天性の無または低フィブリノーゲン血症」に限定しないよう要望書の提出がなされており、また、産科において低フィブリノーゲン血症を伴う分娩時出血においてフィブリノーゲン製剤を使用する旨記載されたマニュアルがあることから、産科婦人科領域でのフィブリノーゲン製剤の有用性（低フィブリノーゲン血症における）について、日本母性保護協会等からその情報を入手し、学問的に十分に検討する必要がある。

- ・ 産科婦人科領域におけるフィブリノーゲン製剤の適応の是非については議論の余地があるところであるが、FHT投与による非A非B型肝炎の発現の危険性があることから、その結論が出るまでは、FHTが市場に残っているのは好ましくない。
- 「血液製剤評価委員会議事」（1988年・昭和63年、甲B他77）
 - ・ DICは婦人科以外でも問題になる。フィブリはきかない。なぜ婦人科のみでフィブリが使用されるのか。
 - ・ 一部、婦人科マニュアルにフィブリの使用がかかれてある。…研修ノート 「低フィブリノーゲン症の出血のときに使用」と記載してある。婦人科での認識が異なる。婦人科内の血液専門家の見解が、他の領域の血液の専門家の見解が異なる。
 - ・ 適応症については専門家間で十分学問的に議論する必要がある。
 - ・ 加熱製剤についても肝炎の発症がみられ、リスクが大きすぎることを、「日本母性保ゴへ言ってキイてもらわなければならない」。
 - ・ 産婦人科領域での有効性について白黒はっきりするまで肝炎患者が増加することをほっておくのか。有効性の疑義について、産婦人科へ働きかけることが必要であろう。
 - ・ 産婦人科領域においてはベネフィットは0である。これを婦人科領域に十分伝達すべきである。

- 小林隆夫ら（「産科出血」；1989年、平成元年、甲B医264）

DICにより多量のトロンビンが形成されると、その主たるインヒビターであるアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）により複合体を形成され不活化されると記載されている。

- Seppo T, Hiippala et al.（「止血因子と大量失血の乏血漿赤血球濃厚液での補充」（Anesth. Analg. 81, 360-365）；1995年・平成7年、丙共B医379）

- ・ 文献によれば、適切な止血をもたらすフィブリノーゲンの最小濃度は0.5から1.0g/lの間である。しかし、臨床状況は場合によって異なり、また同時に起こっているフィブリノーゲン以外の因子の欠乏も結果に影響を及ぼすので、フィブリノーゲンの危険レベルを明確に求めることは不可能である。
- ・ 止血に必要なフィブリノーゲン量を100mg/dlと設定した理由について、「文献によれば、適切な止血をもたらすフィブリノーゲンの最小濃度は0.5から1.0g/lの間である。しかし、臨床状況は場合によって異なり、また同時に起こっているフィブリノーゲン以外の因子の欠乏も結果に影響を及ぼすので、フィブリノーゲンの危険レベルを明確に求めることは不可能である。本研究では、危険レベルを慎重を期して1.0g/lとした」と記載されている。

- 雨宮章ほか（「周産期医学」掲載「産科DIC治療」；1997年・平成9年、甲B医111）

雨宮らは、産科DICの治療について、DICの治療のために種々の製剤が開発されているが、産科DICの治療はあくまでも輸血が基本であり、また一番有効である。新鮮血が有効であるが、調達できない場合は保存血又は濃厚赤血球を使用し、同時に新鮮凍結血漿や症例により濃厚血小板を併用することもある、誤った凝固療法は出血の増悪を招く危険性がある、

治療は基礎疾患の除去，抗DIC療法，抗ショック療法を柱とするが，薬物療法では，輸血が一番有効であると述べている。

- 雨宮章ほか（「産婦人科治療」掲載「産科DICとその管理」；1997年・平成9年，甲B医112）

聖マリアンナ医大の雨宮らは，産科DICに対する治療について，以下のことを述べている。

大量出血による出血性ショックに対しては輸血が第1の治療法であり，循環血液量の確保と同時に，減少した凝固因子の補充にもなる。近年輸血は成分輸血が推奨されており全血製剤は減少しているので，2000g異常の大量出血や出血性ショックを伴った症例では赤血球濃厚液に加えて新鮮凍結血漿を使用することになる。新鮮凍結血漿はすべての凝固因子と凝固制御因子，線溶制御因子を含んでおり，DICの補充療法に不可欠である。しかし，血小板は含まれていないので血小板減少が著明な場合は血小板輸血を実施する。

- 黒川ほか（「内科学」5分冊版；1999年・平成11年，乙B医64）

先天性の凝固因子欠乏症を除き，出血等で特定の凝固因子のみ減少する病態はあまりなく，また各因子とも正常の20-30%以下に減少しない限り，出血に影響する可能性は少ないと記述されている。

- Levi（「播種性血管内凝固症候群」；1999年・平成11年，甲B医347）

・ 血小板や凝固因子が低レベルであると，重篤な出血を生じたり，侵襲的処置を必要とする患者での出血のリスクが高まったりするものと考えられる。そのような患者では，濃縮血小板製剤や血漿を投与すると有効であることが明確に示されている。

・ 濃縮凝固因子製剤を投与することで，血漿を多量に注入する必要性を克服できるであろうが，播種性血管内凝固症候群患者に使用することは，

一般的には推奨できない。このような濃縮製剤には，微量の活性化凝固因子が混入していて，それが凝固障害を増悪させる可能性があるからである。また，このような濃縮製剤には，一部の凝固因子しか含まれていないが，播種性血管内凝固症候群の患者では，通常，すべての因子が欠乏している。

- 小林ほか（「周産期の出血と血栓症 その基礎と臨床」；2004年・平成16年，甲B医257）

出血には内出血型（包埋型出血，約20%）と外出血型（約80%）があるが，胎盤後血腫のみで外出血を伴わない内出血型は子宮内圧の亢進を伴い，早期にDICを併発するため母児ともに予後不良である。しかし外出血型は子宮内圧の亢進をあまり来さないため，比較的予後良好である。

- 厚生労働省医薬食品局血液対策課（「血液製剤の使用指針」（改訂版）；2005年・平成17年）

生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最少の血中活性値は，正常値の20-30%程度である。

- MARCEL LEVIら（「Critical Care Medicine」28巻掲載「Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation」（播種性血管内凝固症候群の管理に関する新規アプローチ）；2000年・平成12年，甲B医346）

DIC管理のコーナーストーンは，基礎疾患の特異的で積極的な治療を行うことであることは確定している。一部の症例では，基礎疾患が解消するとDICは完全に消失する（例えば，胎盤剥離や羊水塞栓症により誘発されるDIC）。

6 後天性低フィブリノゲン血症とDIC

(1) 議論の整理の必要性

ア 議論の整理の必要性

各当事者の主張をみると、低フィブリノゲン血症、D I C、内科D I C、産科D I Cなど、いろいろな用語が飛び交っており、それぞれについて各当事者の立場から種々の意味付けを行っているため、用語の定義、意味付けを巡り、議論が紛糾しているようにも思える。

しかし、本件訴訟は、医学的、科学的論争をすることを主目的としているわけではなく、被告らにおいて、フィブリノゲン製剤の製造販売、製造承認等につき、損害賠償責任が認められるかどうかを問題にしているのであるから、そのための判断に必要な限度での検討で足りるものである。

そのような観点から、当事者双方の主張をみれば、おおむね、以下のとおり、議論を整理することができる。

イ 本件訴訟において争点となるフィブリノゲン製剤の効能、効果について昭和39年の製造承認時のフィブリノゲン製剤の効能、効果は、「低フィブリノゲン血症の治療」とされており(甲B他41)、本件訴訟では、後天性低フィブリノゲン血症に対する適応を制限すべきであるかが問われているのであるから、問題となるフィブリノゲン製剤の効能、効果(有効性)の有無は、後天性低フィブリノゲン血症に対してフィブリノゲン製剤を投与することにより出血傾向が改善されるか否かであるととらえることができる。

被告らも、フィブリノゲン製剤投与の目的が失血死を防ぐことであると主張していることから明らかなように、フィブリノゲン製剤投与に効能、効果があるといえるためには、単に血中フィブリノゲン濃度が上昇するというのではなく、出血傾向が改善されなければならないことを当然の前提としていると解される。

ウ フィブリノゲン値が上昇するD I Cは本件訴訟の争点ではないこと

D I Cであっても、必ずしもすべてが低フィブリノゲン血症になるわけではない(真木証人、小林証人)ことは事実であるが、本件では、低フィ

ブリノゲン血症にならないD I Cは特に問題にならない。産科D I Cと内科D I Cにつき、議論が激しく交わされているが、例えば、内科D I Cでも、本件訴訟で検討されるべきであるのは、フィブリノゲン値が減少するD I C(例えば、急性白血病(特に、前骨髄球性白血病(A P L))に合併したD I Cでは、著しい線溶亢進と出血傾向を見る例がある。甲B医254、255))に関してであり、そもそも、フィブリノゲン値が上昇するD I Cについては議論の枠外である。

エ 本件訴訟で検討を要する後天性低フィブリノゲン血症について

被告国の分類によると、「後天性低フィブリノゲン血症」とは、①白血病など内科D I Cに基づくもの、②常位胎盤早期剥離、羊水塞栓など産科D I Cに基づくもの、③重症肝障害に基づきD I Cを原因としないものがあるという(被告国第8準備書面13頁)。

この分類の適否はともかくとして、仮にこれに従うとしても、そのうち、③重症肝障害に基づきD I Cを原因としない低フィブリノゲン血症については、「本症の治療にフィブリノゲン製剤を投与した報告はない」(甲B他236)というのとおり、そのような病態が問題となることはほとんど考えられず、少なくとも、本件訴訟の争点としては無視できる。また、①の内科D I Cについても、本件訴訟では、フィブリノゲン値が減少するD I Cが問題となるのであって、そもそも、フィブリノゲン値が上昇するD I Cについては議論の枠外であることは、前記のとおりである。

そして、被告国自身、「現在の知見によると、後天性低フィブリノゲン血症の大多数は、D I Cの病態の一つとして出現する」(被告国第8準備書面8頁)としているとおり、「後天性低フィブリノゲン血症」とは、結局のところ、D I C発症の結果として血小板や複数の凝固、線溶に関する因子が減少した病態のうち、フィブリノゲン値が低下している一面を指し示す用語ととらえても、大きく外れるものではないと解される(FDAにお

いても、「後天性低フィブリノゲン血症の発生における主要な又はおそらく唯一の病因学的要因はDICであることが証明されている。」(甲B他69)と指摘しており、また、後天性低フィブリノゲン血症の大多数がDIC発症の結果生じる病態であるということについては、衣笠証人が、「後天性の低フィブリノゲン血症とDICとは、定義としては違いますが、臨床家としては、実際上はほとんどシノニム、同意に使われている。」「実際上はほとんど同じ」としているとおおりである(甲D3, D4)。

また、被告らは、「後天性低フィブリノゲン血症とは、『血漿中のフィブリノゲン濃度が100ミリリットル中100ミリグラム以下になると、一般的に『低フィブリノゲン血症』といわれ、出血傾向が強くなる病態』のうち、先天的にはなく後天的に発症する病態である。」(被告国第8準備書面8頁)とか、「後天性低フィブリノゲン血症とは、正常時には160~450mg/dlが存在する血中のフィブリノゲンが、後天的に100mg/dl以下になることによる血液凝固異常症である。」(被告会社第2準備書面6頁)と主張する。

このうち、「100mg/dl以下になることによる」出血傾向を強調することには、議論もあるところであるが、その点を留保すれば、本件訴訟において、フィブリノゲン製剤の効能、効果を問題とすべき後天性低フィブリノゲン血症とは、「DICによって血漿中のフィブリノゲン値がおおむね100mg/dlを切り出血傾向がある状態」のことといてよいと思われる。

そうすると、「DICによって血漿中のフィブリノゲン値がおおむね100mg/dlを切り出血傾向がある状態」のことを意味する用語として「後天性低フィブリノゲン血症(DIC)」という用語を用いる(基本的に原告らの立場)としても、本件争点に対する判断としては、大きな支障はないものと解される。そこで、以下では、上記の意味で、「後天性低フ

ィブリノゲン血症(DIC)」という用語を用いることがある。

(2) 止血の仕組みとDICのメカニズム

ア 止血の仕組み

前記のとおり、フィブリノゲン製剤の効能、効果は、後天性低フィブリノゲン血症(DIC)に対してフィブリノゲン製剤を投与することにより出血傾向が改善されるかどうかで決せられる。したがって、フィブリノゲン製剤の効能、効果を検討するためには、止血の仕組み及びDICのメカニズムに関する理解が不可欠となる。

前記前提事実、証拠(甲B医102, 257, 乙B医20)及び弁論の全趣旨によれば、生体内では、血小板、血管、主として血漿に存在する凝固、線溶因子及びそれぞれの阻害因子が相互に複雑に作用し合い、凝固反応と抗凝固反応、線溶反応と抗線溶反応のバランスを極めて巧妙に取ることによって必要な個所のみ血栓が作られ止血が行われること、止血のメカニズムは、極めて複雑であり、凝固因子は複雑な止血機構の一部を構成するにすぎず、さらに、フィブリノゲンは、止血機構の一部である凝固機序に関しての因子の一つであることが認められる(この点は、FDAの包括的声明においても、「フィブリノゲンからフィブリンへの反応は、結果として正常な止血をもたらす一連の複雑な血管中の生化学的機構の中のひとつにすぎない」(甲B他69)と述べられているとおおりである。)

イ DICのメカニズム

証拠(甲B医102ないし105, 乙B医20)及び弁論の全趣旨によれば、DICのメカニズムについては、おおむね、以下のとおりと認めることができる。

何らかの基礎疾患の存在により、組織因子が血管内に流入し、それが引き金となって微小血管内において過度の血液凝固が起こる。過度の血管内血液凝固によって血液内の血小板や血液凝固因子が消費され減少して

出血傾向が生じる(消費性凝固障害)。血管内血液凝固と同時に異常な血液凝固に反応して線溶の亢進が起こり更なる出血傾向が生じるとともに、線溶の結果析出されるFDP(フィブリン分解産物)の抗血小板凝集機能、抗トロンビン機能によって止血障害が助長される。また、凝固や線溶を抑制する因子も凝固因子や線溶因子を中和して消費され、適切に凝固と線溶をコントロールすることができなくなる。さらに、血管の透過性が高まることなどにより、血管の止血機能にも影響を及ぼす。

このように、DICによる出血傾向の原因は、止血機構全体が破綻していることである。

そして、組織因子の流入が引き金となって凝固、線溶の異常が起きるというDICのメカニズムは、内科であろうと外科であろうと産科であろうと、基本的には同じである。

(3) 後天性低フィブリノゲン血症(DIC)の出血原因

本件訴訟で争点となっているのは、フィブリノゲン製剤によって後天性低フィブリノゲン血症(DIC)における出血傾向が改善されるかどうかである。また、止血の措置は、出血原因に応じてふさわしい措置を執る必要がある(甲B医124, 小林証人)。

したがって、フィブリノゲン製剤の効能、効果を検討するためには、後天性低フィブリノゲン血症(DIC)の出血原因を理解しておく必要がある。

証拠(甲B医105, 122, 124, 128, 257, 259, 269, 乙B医20, 122, 丙共B医48)及び弁論の全趣旨によれば、後天性低フィブリノゲン血症(DIC)の各出血原因として、以下のとおり、複数の要因が複合的に出血原因を形成していることが認められる。

ア 血小板の減少及び各種因子の減少

人が出血すると血小板が凝集し凝固機序が作用して血栓を形成するが、DICが起きた場合には、微小血管内で血栓の形成が多発し、その結果、

止血に必要な患部において血小板や凝固因子が不足し、出血原因の一つとなる(消費性凝固障害)。

イ 線溶の亢進

DICが起きると、凝固の亢進に伴う生体の防御反応として、止血の目的で形成された血栓を溶かそうとする作用、すなわち、線溶が亢進し、出血傾向が助長される。

ウ FDP(fibrin degradation products)による止血障害

DICが発症し、線溶が亢進すると、線溶によってフィブリノゲンやフィブリンが分解されてFDPという分解産物を生じる。FDPは、血小板凝集作用及びトロンビン形成作用を低下させることから、一層出血傾向が助長されるとされている。

(4) DICの診断

証拠(乙B医113, 208, 丙共B医6, 小林証人)及び弁論の全趣旨によれば、以下の事実が認められる。

DICの診断については、基礎疾患の有無、臨床症状の有無、血液凝固学的所見(血小板数、フィブリノゲン、プロトロンビン時間、FDP)によって行う厚生省特定疾患「汎発性血管内血液凝固症調査研究班」(昭和52年結成)のDIC診断基準(昭和55年作成)があり、同基準で7点以上がDICと診断される。

ただし、産科については、その経過が急性で血液凝固検査の結果を待つことができない場合があるとして、真木、寺尾らにより、基礎疾患の重篤性と臨床症状だけでDICと考え早期に治療に踏み切るための産科DICスコアが提唱されており(昭和60年)、このスコアで8点以上となれば、十分な検査成績が得られなくてもDICと診断し、採血だけして詳細な検査は治療開始後に行うとされている。

(5) 後天性低フィブリノゲン血症(DIC)の治療法

後天性低フィブリノゲン血症（D I C）においては、複数の要因が複合的に重なって出血が生じている。そのため、出血を止めるためには、それら各要因に応じた治療法が採られるべきである。

証拠（甲B医103, 104, 106ないし112, 114, 117, 128, 129, 131, 132, 134, 135, 161ないし170, 222, 271ないし273, 309, 乙B医20, 111, 丙共B医5, 6, 寺尾証人, 小林証人）及び弁論の全趣旨によれば、後天性低フィブリノゲン血症（D I C）における凝固因子等の産生（急性相蛋白）、後天性低フィブリノゲン血症（D I C）の治療法として、以下のとおり認められる。

ア 凝固因子等の産生（急性相蛋白）

フィブリノゲンを含む凝固因子の多くは、急性相蛋白（acute phase protein）と呼ばれ、D I Cの場合など、体に異常があると急速に体内で産生補充される。

他方、後天性低フィブリノゲン血症（D I C）においては、凝固因子の著しい低下が起こっているが、これは、フィブリノゲンなどの凝固因子は急性相蛋白であり、体内で急速に産生されてはいるものの、凝固による消費や線溶による減少の速度のほうが速いため、産生が消費に追いつかず、結果的に血小板や凝固因子の測定結果としては低下するからである。

このように、後天性低フィブリノゲン血症（D I C）においては、凝固因子等の産生を上回る速さで凝固因子等が消費、減少していることが出血にとって重要な意味を持っており、以下に述べるように、基礎疾患の除去や抗凝固療法、抗線溶療法によって出血傾向が改善する理由となっている。

イ 後天性低フィブリノゲン血症（D I C）の治療法

（ア）基礎疾患の除去

前記のとおり、後天性低フィブリノゲン血症（D I C）においては、凝固因子等は急速に産生されつつも減少のスピードがそれを上回るため総体的に凝固因子等は低下する。そして、D I Cの引き金となっている組織因子の流入がなくなれば組織因子の流入による凝固亢進、線溶亢進という一連の流れは遮断されて、凝固因子等が回復してくる。その結果、出血傾向は改善することになる。例えば、常位胎盤早期剥離にD I Cを併発した患者の凝固因子活性が分娩を境に急速に回復したとの例があるが、これは、分娩（胎児及び胎盤の娩出）によって組織因子の流入が途絶えたからである。

したがって、後天性低フィブリノゲン血症（D I C）の治療は、原因となる基礎疾患の除去が最優先となる。

もっとも、真木証人、寺尾証人、小林証人ら産科医の中には、基礎疾患を除去するまでの間に、患者が出血死してしまわないかどうかを懸念している者も多い。

（イ）抗凝固療法、抗線溶療法

基礎疾患の除去が容易でない場合には、抗凝固療法、抗線溶療法によって出血傾向を改善することが可能である。すなわち、前記のとおり、後天性低フィブリノゲン血症（D I C）においては凝固因子等は急速に産生されつつも減少のスピードがそれを上回るため総体的に凝固因子等は低下する。したがって、凝固、線溶による凝固因子の減少を抑制すれば、凝固因子等は回復してくることになる。

後天性低フィブリノゲン血症（D I C）に対して抗凝固療法、抗線溶療法が効果的であることは一般的な知見である。

また、抗凝固、抗線溶療法が合理的であることを実証している臨床記録は数多く存在する（甲B医272, 273など）。

抗凝固、抗線溶療法について、D I Cの治療と低フィブリノゲン血症

の治療とが別物かどうかが問題になるが、前記のとおり、後天性低フィブリノゲン血症（DIC）とはDICの一側面にすぎず、DICの治療は後天性低フィブリノゲン血症（DIC）の治療にほかならず、DICに対する抗凝固療法、抗線溶療法により凝固因子等が回復して出血傾向が改善するのであるから、抗凝固・抗線溶療法などのDICに対する治療がDICに同時進行している低フィブリノゲン血症に対しても有効である（小林証人も、この点を認めている。）。

ウ) 補充療法

後天性低フィブリノゲン血症（DIC）の出血傾向に対しては、基礎疾患の除去、抗凝固療法、抗線溶療法により出血傾向の改善を図ることができるが、不足した因子を補充する補充療法も対症療法の一つである。

後天性低フィブリノゲン血症（DIC）においては、ほとんどすべての凝固因子、血小板が減少し、凝固阻止因子や線溶阻止因子も減少している。そのため、補充療法としては、失われた各種因子や血小板を補う必要があり、そのためには新鮮血やFFPの投与が適切である。例えば、この点について指摘している見解として、「新鮮凍結血漿や新鮮血が補充療法として有効なのは、ほとんどすべての凝固線溶因子を含有しているだけでなく、凝固・線溶阻止因子も含んでいるからです。」（甲B医222・青木意見書）、「産科の急性DICによる出血傾向対策としては、血球成分、凝固因子、抗凝固因子、抗線溶因子を含む新鮮血が最も有効です。」（甲B医309・斉藤意見書）、「産科ではフィブリノーゲン輸注の必要性が強調されてきた。その理由は、現在DICとして取り扱われてい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注目されていたからである。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

低下するので、むしろ新鮮血を輸注した方が良いとされている。」（寺尾俊彦・「ショック、生体防衛能力低下と輸血」・甲B医114）などがある。

7 いわゆる臨床的有効性について

(1) いわゆる臨床的有効性の位置付け

ア 被告らは、フィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性及び必要性が、産科の臨床現場で認められてきたと主張する。

これに対し、原告らは、このような被告らの主張する有効性を、「臨床的有効性」と呼ぶ（以下、この意味で「臨床的有効性」ということがある。）とともに、比較臨床試験の検証がない限り、有効性の根拠にはならないだけでなく、その点をおくとしても、そもそも臨床的有効性すら認められないと主張する。

そこで、この臨床的有効性の位置付けについて検討する。

イ 被告らが臨床的有効性をいかなるものとして位置付けているかは、その主張からは、必ずしも明らかではない。

しかし、例えば、比較臨床試験により有効性を確認することが医学的、薬学的知見となっている場合においても、臨床的有効性が認められることから、薬事法という効能、効果（有効性）があるとする主張であれば、そのままでは採用できない。

薬事法上の有効性（椿証人のいう許認可の立場からの有効性（甲D1））は、医薬品の有用性を検討する際の考量要素として、「危険性」と対比されるものであるところ、少なくとも上記知見の下では、有効性は、比較臨床試験に基づいて判断されるべきであることは前記のとおりであり、臨床的有効性はこれに当てはまらないからである。

このことは、寺尾証人も、日母の研修ノートのような叢書的な文書、産科2学会の要望書や報告書などは、医薬品の承認審査の際の臨床試験資料

に代わるべき有効性を立証する資料となり得ないことは当然のことである旨、さらに、寺尾証人が自らの陳述書でいう有効性とは、薬事法上の有効性とは違う意味で使用している旨の証言をしていること(乙D1)、ミドリ十字自身、再評価の手続で、臨床的有效性が認められるから、有効性があるとの主張は一切していないし、被告国も、そのような立場を排斥していたこと(前記認定事実、弁論の全趣旨)からも明らかである。

ウ もっとも、有効性の判断は、その時点における医学的、薬学的知見を前提として行われるべきであるところ(前掲クロロキン訴訟最高裁判決)、臨床的有效性は、各時点における当該領域(本件では、特に産科領域)での臨床現場の実情を把握し、理解するための意味を持つだけでなく、その内容によっては、当該時点における医学的、薬学的知見をうかがう根拠になり得るものと考えられる。

そして、各時点での有効性の判断方法によっては、そのような臨床的有效性が重視されることにより、薬事法上の有効性判断につながる場合もあり得ると考えられる。逆に、臨床現場の必要性や有効性の認識に疑義が生じてきた場合、その程度に応じて、臨床的有效性は意味を持たなくなってくる。

したがって、比較臨床試験の検証がない限り、有効性の根拠にはならぬとの原告らの主張も採用できない。

エ 被告らは、臨床的有效性の根拠として、とりわけ、①被告国が申請した真木、寺尾、小林の3証人(以下、「産科3証人」という。なお、文脈によっては、産科3証人の陳述書、証言の内容につき、特に断らない限り、単に「寺尾」「小林」「真木」と呼ぶことがある。)の証言、②産科2学会の見解(産科2学会の要望書、回答書)、③「日母研修ノート」、「今日の治療指針」その他医学文献の記載などを援用して、フィブリノゲン製剤が多数使用されてきた事実を強調し、フィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲ

ン血症に対する有効性や必要性がある旨主張するので、以下において、必要な限度で、上記各証拠を個別に検討する。

(2) 産科3証人(真木、寺尾、小林証人)の証言について

ア はじめに

産科3証人は、細かい点はともかく、おおむね同じ研究、治療分野(特に、産科領域における分娩時出血、血液凝固学)の医師であって、本件訴訟においても、産科DICの意義を強調し、フィブリノゲン製剤は、産科DICにおいて、必要かつ有効であった旨、その有効性を肯定する立場に立ち、ほぼ同趣旨の立場からの陳述、証言を繰り返していることは、その陳述書、証言からも明らかである。

そして、産科3証人の上記陳述書、証言からは、産科3証人ともに、産科領域において、とりわけ急激な大出血を起こす患者に対し、フィブリノゲン製剤を投与し、血液が凝固し(フィブリノゲン製剤だけで、あるいはその効果として血液が凝固したといえるかどうかは争いがあるところであるが)、患者の救命に役立ったことがあるとの臨床経験を持ったことがあり、フィブリノゲン製剤が臨床的に有効であると考えていることが認められる。

これに対し、原告らは、我が国の産科領域においても、産科血液を専門とする医師らは、DICの概念の確立に伴い、フィブリノゲン製剤に否定的見解を唱えていたにもかかわらず、一部の産科医師、具体的には、本件の産科3証人を中心とする立場の者が、低フィブリノゲン血症からDIC概念への転換に応じた治療法の変更を素直に受け入れられず、いつまでもフィブリノゲン製剤にこだわり続けたため、我が国の産科領域では、フィブリノゲン製剤が完全には淘汰されなかったと位置付ける。

そこで、以下においては、産科3証人の陳述、証言の具体的内容を、検討する。

イ フィブリノゲン製剤が必要な場合についての産科3証人の証言について

(ア) 産科3証人は、産科DICによって後天的にフィブリノゲン値が減少した症例にフィブリノゲン製剤を使用し、その有効性を臨床的に実感し、また、フィブリノゲン製剤はなくてはならない薬であるとする。そして、産科3証人は、フィブリノゲン製剤を使用する必要があると考えている症例について、例えば、①産科現場で、DICに伴って消費性凝固障害となって低フィブリノゲン血症となり、止血困難な状態になってきた場合、②消費性凝固障害や線溶亢進によってフィブリノゲン値がおおむね 100mg/dl 以下に低下して出血している場合、③現に出血しているか、又は、外出血がなくとも、出血傾向があり、帝王切開等の手術等の処置により、基礎疾患を除去しなければならないが、フィブリノゲン値が下がって止血機構に異常があり、そのままの状態です手術を敢行すると止血困難となるおそれがある場合などを指摘しているものと理解することができる。

そして、寺尾は、フィブリノゲン値が著明に低下しフィブリノゲン製剤の投与がどうしても必要な場合には、抗線溶剤や輸血等他の薬剤によっては救命し得ない、産科領域の後天性低フィブリノゲン血症のうち、フィブリノゲン値が 100mg/dl を大幅に下回った症例では、フィブリノゲン製剤がなければ他の治療法では救命できないとする。

(イ) 他方、寺尾と小林は、浜松医大において、昭和50年以降も、産科3証人らがフィブリノゲン製剤を使用する必要があると指摘する要件に該当する症例を経験しているが、フィブリノゲン製剤を投与しないで、患者を救命したことがある(乙B医293, 寺尾証人)。

例えば、①DICの基礎疾患は、後天性低フィブリノゲン血症の原因として最も頻度の高い常位胎盤早期剥離であり、臨床症状としては、出血傾向と腎不全が認められ、消費性凝固障害の所見が認められ、血沈等

の検査結果から、後天性低フィブリノゲン血症であることが推測された症例において、寺尾及び小林は、昭和56年、抗凝固療法であるヘパリン投与と抗線溶療法であるトラジロール投与を行ったものの、フィブリノゲン製剤は投与しないで、患者を救命した(「最近経験したDICの3例」の症例2(赤沈 3mm 症例)・甲B医293・昭和56年、小林証人)。

また、②腹痛、嘔吐が起り、無尿となったため、浜松医大に転送された症例は、基礎疾患は、後天性低フィブリノゲン血症の原因として最も頻度の高い常位胎盤早期剥離であり、臨床症状として、全身の出血傾向(最終的には 2000ml 近い出血量)及び重篤な腎不全があり、浜松医大に転送された時の検査所見は、典型的なDICの所見、すなわち、消費性凝固障害と線溶亢進の所見を示し、フィブリノゲン値は、術前で 36mg/dl と 100mg/dl を大幅に下回り、後天性低フィブリノゲン血症の状態になっており、さらに、緊急に帝王切開手術による基礎疾患の除去が行われなければならない症例であったことから、本症例は、フィブリノゲン製剤を投与しなければ他の治療法によっては救命し得ないと思われる症例であった。ところが、本症例で、寺尾と小林は、昭和54年、補充療法として血小板、新鮮血輸血を行い、抗線溶療法としてトラジロール投与を行ったものの、フィブリノゲン製剤は投与せずに、患者を救命した(丙共B医50「DIC」の症例、甲B医293の症例1と同じ症例「フィブリノゲン値 36mg/dl 症例」、小林証人)。

(ウ) 寺尾、真木は、産科領域のDICにより後天性フィブリノゲン血症になった場合でも、すべての場合にフィブリノゲン製剤がなければ他の治療法では救命できないと主張しているのではなく、そのような必要性があるのは、更にそのごく一部であるとする。

(エ) 寺尾、小林は、後天性低フィブリノゲン血症は、産科DICによって

生じることから、帝王切開等により基礎疾患を除去することが何よりも重要である、基礎疾患を除去することにより、亢進している凝固や線溶が抑制されDICそのものが抜本的に解決されるとともに、急性相蛋白であるフィブリノゲンは回復するとしており、基礎疾患の除去の重要性を認めている。

(ア) 個々の症例ごとに患者の状態、臨床経過（基礎疾患や出血状況、フィブリノゲン値、輸血等の要否、その他）、病院の体制（転送された時間、検査、治療体制等）等が異なり、かつ、救命を最重要な目的とする臨床医としての立場からすれば、必ず特定の治療方針を採るべきであるとはいえず、したがって、産科3証人が、フィブリノゲン製剤の有効性を強調しているからといって、常に臨床の場で第一選択としてフィブリノゲン製剤を投与すべきと考えているわけではない（小林証人）ことは理解でき、刻々と容態の変化するこの患者を目前にしての臨床の場での判断とある程度抽象化、一般化した学問、研究の場での見解が異なるとしても、これを矛盾であると非難することは相当ではない。

しかし、他方で、上記の症例等を通じて、患者の置かれた状況に応じて、治療方法が異なることは十分あり得ること、産科DICの場合には、たとえ、大量出血し、フィブリノゲン値が激減していたとしても、フィブリノゲン製剤の使用が絶対のものではなく、当然に第一選択となるわけでもないこと、他の治療方法（基礎疾患除去、新鮮血輸血、抗凝固療法等）の実施も十分にあり得ることであり、それにより、フィブリノゲン製剤を使用しなくとも、救命できる場合があり、フィブリノゲン製剤が必要ではない場合もあることを指摘することができる。この点につき、寺尾証人は、フィブリノゲン製剤が全く必要ないとは考えていない、必要な症例があるという考え方は何ら変わっていないと証言するが、仮にそうであり、フィブリノゲン製剤が臨床上必要な症例があるとしても、

その必要性の程度が低下しているということ否定できないと思われる。

したがって、重篤な産科DICに伴う後天性フィブリノゲン血症においては、フィブリノゲン製剤がなければ救命できないという見解が絶対のものとはいえない（もともと、そうであるからといって、その当時、産科臨床の場で、フィブリノゲン製剤が不要であるとか、これを使用するような症例は存在しないといい切つてよいかについては、疑問の余地はある。）。

しかも、上記症例は、昭和54年及び昭和56年の症例であり、AT-IIIやFUTといった抗凝固剤がまだ開発されていなかった時代の症例である（小林証人）にもかかわらず、フィブリノゲン製剤を使用せずに患者を救命し得たということからすれば、新たな抗凝固剤が開発されるまでは、フィブリノゲン製剤が絶対的に必要であったともいえないであろう。

ウ 寺尾、小林のフィブリノゲン製剤の使用経験について

(ア) 寺尾は、後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤使用経験につき、名古屋大にいた昭和40年代には使っていた記憶があるが、浜松医大に移った昭和50年代になってはおそらく使っていなかったような記憶であるとしていること（寺尾証人）からすれば、寺尾は、昭和50年以降、後天性低フィブリノゲン血症に対する治療としてフィブリノゲン製剤を使用していなかったか、仮に使用してもほとんど記憶に残らない程度であったものとみることができる。

また、小林は、昭和50年に名古屋大医学部を卒業しているが、フィブリノゲン製剤を使用したと記憶しているのは、昭和50年代の前半くらいと思うとし、それ以降は、後天性低フィブリノゲン血症にフィブリノゲン製剤を使用しなかったことを認めている（小林証人）。

(イ) このことは、少なくとも寺尾、小林の所属する大学病院では、昭和5

0年代,あるいは、遅くとも、昭和50年代後半以降は、産科臨床の現場において、低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の持つ重要性の程度が低下していたことをうかがわせる。

エ DICの知見の進展等とフィブリノゲン製剤の使用の関係

(ア) 寺尾は、論文(甲B医114号証・昭和53年)において、産科ではフィブリノゲン輸注の必要性が強調されてきた、その理由は、現在DICとして取り扱われている症候群がかつては産科的低線維素原血症と呼ばれ、フィブリノゲンの低下のみが注目されていたからである、現在では、DICが起こるとフィブリノゲンのみならず、血小板数なども低下するので、むしろ新鮮血輸血を輸注した方がよいとされているとしている。この点について、真木も、症例によっては対処の仕方は異なってくるが、大筋ではOKであるという。

(イ) 小林も、昔は、産科的な低線維素原血症という状態が明らかになり、フィブリノゲンだけが下がることがクローズアップされてきて、フィブリノゲンだけを投与すればよいというような考えが最初にあったが、その後、産科DICの病態が明らかになってくるにつれ、フィブリノゲンの減少はDICに付随して起こる消費性凝固障害の中の一部であることが分かってきて、昔はフィブリノゲンだけを投与すれば治ると思われていた病態が、実はDICという一つの大きな病態の、それと同時に進行する低フィブリノゲン血症の部分だけであったことが分かり、全体を治すためには、やはりDICの根本治療をしなければならない、フィブリノゲンだけを投与したって、助からないやつが中にはあるのではないか、ということが分かってきたという。ただし、小林は、それでも、低フィブリノゲン血症となって、現在でもなお出血が止まらない場合には、その部分を治すためにはフィブリノゲンを補充して血を固めることが大事であり、結果的には総合的にDICが治る場合もあると考えていると

する。

(ウ) 寺尾は、胎盤早期剥離の例を挙げながら、昭和50年ころから超音波装置が猛烈な勢いで浸透し、超音波装置により胎盤早期剥離が分かるなどの早期診断ができ、フィブリノゲンが低下する程度が100mg/dlとなる症例が時代とともに、少なくなってきたとする。また、昭和62年ころは、止血技術も上手になっていたこと、産科領域の出血死亡例も減少していることなども指摘する。

(エ) このように、DICの知見の進展、超音波装置等の医療機器の発展等につれ、フィブリノゲン値が低下した産科DIC症例についても、フィブリノゲン製剤を使用しない傾向にあったこと、DICの機序に基づき、基礎疾患の除去、抗凝固療法、抗線溶療法、新鮮血輸血による補充療法を行う治療方針を採る傾向にあったことをうかがわせる。

オ DIC治療と後天性低フィブリノゲン治療

(ア) 被告らは、DICと後天性低フィブリノゲンとは必ずしも一致していないとか、DICに対する治療と後天性低フィブリノゲン血症に対する治療は異なり、フィブリノゲン製剤は、DICに対する治療ではなく後天性低フィブリノゲン血症に対する治療であると主張し、産科3証人もその旨証言する。

(イ) 確かに、産科DICの多くの場合にはフィブリノゲンが激減して、後天性低フィブリノゲン血症の状態に陥ることはあるが、DICの場合でも後天性低フィブリノゲン血症にならない場合もあり、例えば、慢性DIC(1週間以上、場合によっては年単位で経過)においては、フィブリノゲンが減少するのではなく、むしろ増加することが多いとされている(真木証人、寺尾証人、小林証人)。

そして、DICと後天性低フィブリノゲン血症は同じではないことにつき、小林は、ベン図を用いながら(乙B医194)、DIC症状は、DIC

の転機となる基礎疾患やその重症度によって、3つの病態のうちいずれが強く現れるかは多種多様であり、症状の進行が急激か緩慢かも異なる、確かに、後天性低フィブリノゲン血症の多くがDICに合併して出現することは事実であるが、これはあくまでも多種多様なDICの病態の一つにすぎず、後天性低フィブリノゲン血症とDICは必ずしも一致するものではない、ひとくちにDICといってもフィブリノゲン値が低下する場合もあれば、正常ないしは上昇する場合もあり、また、DICとは関係なく出現する後天性低フィブリノゲン血症も存在するとする。

したがって、後天性低フィブリノゲン血症とDICとが必ずしも一致するものではないことは、被告らの主張するとおりであろう。

(ウ) しかし、本件で大切なのは、フィブリノゲンが減少する場合を問題としているのであって、これが増加する場合を問題にしていないうことである。

被告らの指摘を待つまでもなく、産科DIC（多くは急性DIC）と内科DIC（多くは慢性DIC）とでは、フィブリノゲンが激減するか増加するか、止血の必要性が強いか否か等、大きな違いがあるとしても、フィブリノゲン製剤は、DICの中でもフィブリノゲン値が低下して止血の必要がある症例に対して効能、効果を有しているかどうかを問題にしているのであるから、例えば、内科DICのうちでも、フィブリノゲン値が減少せず、しかも止血の必要がないような疾患にフィブリノゲン製剤を投与する必要性がないのはいうまでもないことである。

被告らは、フィブリノゲン製剤は低フィブリノゲン血症等に対する治療薬であり、DICに対する治療薬ではないとして、フィブリノゲン製剤の独自の治療領域を主張する。

この点につき、小林も、フィブリノゲンを投与してDIC全体を治そうというようなすごい薬ではない、DICという病態の中のほんの一部

の部分、低フィブリノゲン血症となって出血している部分の中のフィブリノゲン値を上げてあげる、これがフィブリノゲン補充療法の我々産科医の臨床医としての立場であるとする。

しかし、現在の知見としては、産科出血（後天性低フィブリノゲン血症）は、DICの病態の一つとして出現すること、DICにおいては、フィブリノゲンだけでなく、第II、V、VIII、XIII因子などほとんどすべての各種凝固因子及び血小板が消費されることなどが明らかとなっているのであるから、DICに対する治療と切り離れた低フィブリノゲン血症等だけに限定した治療（フィブリノゲン補充）を議論する意味はどこにあるのか疑問である。しかも、後天的にフィブリノゲンのみが低減する病態などが存在するかどうかは問題であり、原告らは、これは存在しないと主張するが、仮に存在するのであれば、その限りでは、後天的にフィブリノゲン血症をとりわけ取り上げる被告らの主張は意味を持つてくると思われるが、被告らにおいて、そのような主張立証をしているようでもない。

しかも、仮に被告らや産科3証人が主張するように、DICに対する治療と後天性低フィブリノゲン血症に対する治療を切り離して考えることができる（それが有意なものであれば）のであれば、DICに対する治療を行うと否とにかかわらず、後天性低フィブリノゲン血症に対してはフィブリノゲン製剤を投与することになるはずである。

ところが、実際には、上記症例において、寺尾と小林は、DICに対する治療は行ったものの、フィブリノゲン製剤の投与を並行して行っていないこと、しかも、DICに対する治療（基礎疾患の除去、抗凝固療法及び抗線溶療法、及び新鮮血輸血や血小板の投与）によって、出血傾向を改善させ、後天性低フィブリノゲン血症の状態からも回復させていること、小林も、DICの治療により低フィブリノゲン血症も改善する

(D I Cの治療が低フィブリノゲン血症の治療になる) ことを認めていること(小林証人)からすれば、実際の臨床現場で、D I Cに対する治療と後天性低フィブリノゲン血症に対する治療とを分けて考えることの意味がどれほどあるかについては疑問が生じる。

この点は、本件で争点となっている産科領域の後天性低フィブリノゲン血症の有効性との関係では、産科出血は、基本的にD I Cによって生じるものであって、後天性低フィブリノゲン血症は、D I Cによって起こる一つの異常所見(フィブリノゲン値の低下)を示すにすぎず、全体としてのD I Cの状態も、その一部であるフィブリノゲン値が低下している状態も、一人の人間の体内で同時に起こっている(小林証人も「D I Cという病態と、その一部に見られる低フィブリノゲン血症という病態で同時に起こっている」という。)同じ一つの病態であって、D I Cの部分と後天性低フィブリノゲン血症の部分に分けることなどできないとする原告らの主張が素直な理解というべきであろう。

カ フィブリノゲン製剤が必要であると主張する症例の頻度とフィブリノゲン製剤の納入量

(ア) 真木は、産科領域における後天性低フィブリノゲン血症の発症頻度について、昭和45年の論文で、1000から2000分毎に1例くらいで、比較的まれなものであるとする。

寺尾も、浜松医大でフィブリノゲン製剤投与の適応例は、昭和52年から60年の間、年間1、2例、出産全体の300分の1程度という。

(イ) 産科3証人は、フィブリノゲン製剤の必要性を強調しているが、実際にフィブリノゲン製剤が必要であると主張する症例の頻度は、時代とともに確実に減少してきている。真木、寺尾、小林も、昭和50年代からの超音波装置、1980年代ごろからの分娩監視装置(胎児心拍数モニタリング)などの発達、妊産婦の検診、産科医の診断技術の向上などに

より、重篤なD I Cになる前に早期診断、治療ができるようになった、例えば、常位胎盤早期剥離などである可能性が高いことが分かると、事前に新鮮血確保や帝王切開の準備を進めておくこともできるようになり、低フィブリノゲン血症を呈するような症例は少なくなってきた、真木は、昭和50年あるいは昭和55年度の後半になるとフィブリノゲン製剤が必要な症例が激減したとする(もともと、小林は、かなり多かったという)。なお、後記のとおり、再評価の過程では、「産婦人科領域での必要性は、極めて稀であるとはいえ、全く使えなくなるのは非常に不安が残る」との見解が表明されたとおり、極めてまれに必要性がある状況にあった。

(ウ) しかし、それにしては、これまで、フィブリノゲン製剤の重要性が強調されすぎた感がある。本件訴訟における被告らの主張をみても、同様である。

そして、産科領域の後天性低フィブリノゲン血症は、最も頻度の多かった昭和45年ころから昭和50年ころ以降は更に頻度が激減していったのであるから、臨床的にみれば、フィブリノゲン製剤が必要とされ、使用される場面も次第に狭まっていたと考えられるはずである(1980年代の年間分娩件数は150万分娩くらいであり、低フィブリノゲン血症の発症頻度を1000分の1とみても、患者数は1500人となる(真木証人、弁論の全趣旨))にもかかわらず、フィブリノゲン製剤の納入量は、例えば、昭和49年5万7450本、昭和50年6万6672本、昭和51年5万5635本、昭和52年9万2901本、昭和53年4万1332本、昭和54年5万772本、昭和55年6万6321本、昭和56年6万6231本、昭和57年6万113本、昭和58年7万7238本、昭和59年8万9049本納入(甲B他225ないし228)と、1980年代に入ってから、減少

するどころか、横ばいか、増加しているのは、納入量と使用量の違い、使用されず廃棄された物がある可能性、大学等での実験用の可能性など（真木証人、小林証人）を考慮しても、異常というほかない。

キ フィブリノゲン製剤の止血効果

㉞ 真木は、産科DICに伴う後天性低フィブリノゲン血症に対し、フィブリノゲン製剤を投与すると、まもなく、さらさらして固まらなかった血液が凝固するようになるのが目で見て分かり、止血することから、フィブリノゲン製剤は有効であるとする。

真木は、いまだDICという概念が定着せず、低線維素原血症と呼ばれ、日本でフィブリノゲン製剤が製造承認される前の昭和37年から、フィブリノゲン製剤を入手し、使用し、フィブリノゲン製剤の製造承認時の治験論文も執筆し、その後も、フィブリノゲン製剤の使用を広く推奨してきた医師であり（甲B他44, 51, 乙B医68, 丙共B医81）、フィブリノゲン製剤とのかかわりは深く、長期間にわたるのであるから、フィブリノゲン製剤の止血効果は臨床で血液の変化を見ていれば分かるとの趣旨の真木の証言、あるいは、フィブリノゲン製剤の止血効果について、固まらない血が固まるようになれば、フィブリノゲンが奏功した、止まれば効いたということ、止まらなければまだ効いていないということになるとの趣旨の真木の証言には、長年にわたるこの種分野の研究及び臨床に携わってきた医師としての臨床経験に裏付けられた証言として理解できる面がある。

㉟ もっとも、「見ていればわかる」というのは、主観的判断という面があり、これを重視するということは、第三者が認識、理解し、後に検証することができないから、科学的、客観的評価に欠ける点は否定し難い（時代により知見は変化するが、少なくとも昭和60年代の知見からすれば、そういえる。）。

そして、昭和62年10月22日、第52回血液用剤再評価調査会は、フィブリノゲン製剤の有効性を評価するに当たり、「主治医判定のほか、評価委員会判定を加えること」、「11）効果判定基準を予め設定すること。例えば子宮出血量の測定値などにより客観的判定を可能にする努力など」として、有効性の判断を第三者に検証させ客観性を求め、さらに、効果を客観的に判定するために出血量を測定することを求めている。これらは、いずれも、担当医師（主治医）の判断には主観が入り込む危険があることから、客観的判定を求めているのであって、あるべき姿勢といえよう。

㊦ また、「止まれば効いたということ」については、真木は、フィブリノゲン製剤を投与した全症例に必ず輸血を併用して施行したことを認めているのであるから、フィブリノゲン製剤の止血効果を考える場合には、たとえ止血したとしても、輸血とフィブリノゲン製剤のどちらがどの程度関与して止血したかを検討すべきである。ところが、真木は、臨床の場では、要するに、血が止まればよい、輸血の効果かフィブリノゲン製剤の効果か誰も分かるはずはないと思うとしている（それ自体も臨床経験に基づくものであり、救命を第一に考える立場からは理解できないではない。）。

しかし、第50回血液用材再評価調査会は、一般臨床記録報告10報には輸血等が併用されているものやフィブリノゲン値が測定されていないものが多く、これらの報告からはフィブリノゲン製剤が有効であったか確認できないとしていることからみても、真木のいう止血効果は、輸血とフィブリノゲン製剤を併用したときの止血効果をいうにすぎず、フィブリノゲン製剤による止血効果をいうものではないとの非難は免れない。

まして、前記のとおり、フィブリノゲン製剤が必要であると被告らが

主張する症例においては、DICとなって消費性凝固障害や線溶亢進による出血が起こっている場合がほとんどである。DICを抜本的に解決するため、基礎疾患の除去や、抗凝固療法、抗線溶療法、新鮮血や新鮮凍結血漿による多因子補充などの治療法を行うと、同時に、出血に対しても効果を有している。したがって、フィブリノゲン製剤の投与だけでなく、上記基礎疾患の除去、抗凝固療法、抗線溶療法、新鮮血や新鮮凍結血漿による多因子補充などの治療法を併用した場合、フィブリノゲン製剤の効果があったといえるためには、当該症例で実施された多数の治療のうち、何が原因で出血が止まったのかの検討が不可欠である。この点につき、厚生省の作成した『「フィブリノゲンHT」の protocols 案について』と題する書面（甲B他240）及び青木延雄医師がフィブリノゲン製剤の protocols 案について意見を述べた回答書（甲B他241）にも、「DICなどに対する治療が行われるであろうから（併用薬剤に制限がない）、それらの効果が出て、フィブリノゲン補充の有効性は判定できない」、「フィブリノゲン製剤とFFPなどの血液製剤を併用した場合、止血効果・DICの臨床的改善度はフィブリノゲン製剤以外の血液製剤の効果である可能性を否定できない」と記載されており、また、衣笠証人も、DICでいろんな治療法を同時にしていた場合、この中からフィブリノゲンだけを取り出して単独の効果をいうのは非常に難しいとしている。

そうすると、真木の経験をもってしても、止血結果につき、フィブリノゲン製剤の有効性の根拠とするには不十分である。

(3) 産科2学会の見解について

ア 被告らの主張

被告らは、フィブリノゲン製剤の再評価手続の際、日母と日産婦学会（以下、二つを併せて「産科2学会」ということがある。）が後天性低フィブ

リノゲン血症の適応を限定しないよう要望したこと、日母の研修ノートでフィブリノゲン製剤の使用が推奨されていたこと、平成14年に産科2学会が厚生労働省に出した回答書にフィブリノゲン製剤の有効性が認められてきたとの記載があることを理由に、産科の臨床現場においてフィブリノゲン製剤の有効性が認められてきたと主張する。

そこで、以下検討する。

イ 再評価手続の際に上記産科2学会の要望書が出された経緯について

証拠（甲B他6, 7, 37, 40, 44, 51, 64, 66, 67, 76ないし79, 238, 239, 242ないし250, 甲B医224, 225の1, 乙B他35, 55, 56, 証人真木, 証人寺尾）及び弁論の全趣旨によれば、再評価手続の際に上記産科2学会の要望書が出された経緯について、以下の事実が認められる。

(ア) 厚生省は、ミドリ十字に対し、昭和62年7月2日、フィブリノゲン製剤の再評価の審議の結果、先天性低フィブリノゲン血症については有効性が推定されるが、後天性低フィブリノゲン血症については有効性が確認できないとの内示を出した。

ミドリ十字は、上記内示結果が出て間もなく、承認時治験論文を執筆し、「フィブリノゲン—ミドリ治験報告集」にも論文を掲載していた真木に上記結果を知らせた。

真木は、ミドリ十字から厚生省の内示結果を聞き、同月17日に開かれた日母の理事会で、フィブリノゲン製剤の使用が制限されることにより治療に問題が生じると説明したため、日母から厚生省に働きかけをすることになった。そして、真木は、同月20日、日母理事会で厚生省に働きかけることになった旨を、ミドリ十字に伝えた。

ミドリ十字は、翌21日、社内連絡会で、日母等の動きについて検討し、また、同日、厚生省安全課に対し、日母の動きなどについて報告し、

産婦人科領域の後天性低フィブリノゲン血症について臨床試験をするためのプロトコールを作成する予定である旨告げた。

しかし、厚生省安全課は、再評価調査会の観点は日母の観点とは異なっているため、同調査会で認められるかどうかは別問題であると回答した。

ミドリ十字は、真木、寺尾との話合いの結果を受けて、同月23日、日産婦学会の会長を訪問した。

日産婦学会の会長は、ミドリ十字に対し、「このような問題は有力な会員から会長あての要望書があつて初めて動ける。」「産婦人科血液研究会があるので、この有力メンバーから専門家の意見として、産婦人科学会会長あてに正式依頼を出して欲しい。」「日母と本学会とは別組織であるが、日母から要望書（厚生省へ）を提出してもらうことは強力な武器となる。」と述べ、自らは産科血液分野の専門家ではないため、産婦人科血液研究会の有力メンバー（真木、寺尾がその世話人であった。）から日産婦学会会長あてに、厚生省への要望書を出すようにとの依頼をするよう要請した。

日産婦学会長の上記意向を受け、同年8月6日、産婦人科血液研究会の有力メンバーが、日産婦学会会長あてに、本件フィブリノゲン製剤がDICを伴う産科出血等にも使用できるよう厚生省に働きかけるよう依頼する旨の要望書を提出した。

その結果、同年9月25日に日産婦学会から厚生省に対し、同年10月1日に日母から厚生省に対し、フィブリノゲン製剤の適応限定をしないようにとの要望書が提出された。

(イ) ミドリ十字は、後天性低フィブリノゲン血症の適応が外されないよう、臨床試験においてフィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性を立証することを試みることにした。

ところが、昭和62年10月22日に開かれた第52回血液用剤再評価調査会では、ミドリ十字が作成した治験計画は、客観的に有効性を判定し得るものではないと判断された。

ミドリ十字は、再評価調査会から上記指摘を受け、同年11月10日、後天性低フィブリノゲン血症について治験を実施すること自体について再検討をすることとし、その旨を厚生省に伝えた。

真木は、ミドリ十字から、後天性低フィブリノゲン血症の適応を断念したい旨の連絡を受け、適応断念を渋った。

そこで、ミドリ十字は、同年12月15日、真木を訪問し、治験をしないで効能を残すよう厚生省に対して要望してみる旨を伝えた。

他方、同日、ミドリ十字は、厚生省安全課をも訪問し、「産婦人科学会に陳情を出している医師（真木）」の説得が難航しているため、後天性低フィブリノゲン血症についての対応を決める期限を延期するよう求めた。

これに対し、厚生省は、学会の陳情にミドリ十字も関与していることは分かっているので説得することは企業の責任と考えていること、後天性については有効性を示す資料がないことの結論が出ていることを、ミドリ十字に伝えた。

また、ミドリ十字は、同年17日、寺尾を訪問し、真木に対して説明したのと同趣旨の説明をした。

ミドリ十字は、同月19日、フィブリノゲン製剤の再評価について、社内で打合せを行い、真木らの要望を受け、産婦人科領域のDICに伴う後天性低フィブリノゲン血症について、適応を認めてもらう方向で進めることにした。

(ウ) 厚生省は、フィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性は、治療等のバックグラウンドを揃えた比較臨床試験でのみ実

証し得るとし、治験なしに有効性を認めることはあり得ないとの立場を採っていたことから、昭和63年1月18日、ミドリ十字は、厚生省に対し、産婦人科領域の後天性に限って治験を行うと述べた。

そして、ミドリ十字は、同年2月12日、「乾燥人フィブリノゲンの再評価調査会指示事項に対する回答」を提出するとともに、改訂した臨床試験計画書を提出した。なお、このとき、ミドリ十字は、真木や寺尾など、産科血液分野の専門医師と頻りに連絡を取り合っていたにもかかわらず、フィブリノゲン製剤の有効性を立証し得る新たな文献を提出することはできなかった。

(エ) 厚生省は、ミドリ十字との打合せ等から、真木とミドリ十字の働き掛けによって産科2学会の要望書が出されていたことを認識していた。

しかしながら、昭和63年(1988年)5月12日に開催された血液用剤評価委員会では、産婦人科以外の領域でもDICによる低フィブリノゲン状態が生じるが、他科では使用されておらず、なぜ産婦人科だけで使用されるのが疑問であること、フィブリノゲン製剤は有効ではないこと、フィブリノゲン製剤の有効性の疑義について産婦人科領域に働き掛ける必要があることなどが議論され、真木ら産科領域の見解を採用せず、むしろ疑問視していた。

そして、厚生省は、再評価調査会の上記見解を踏まえ、それまで日母の説得をミドリ十字に任せていたが、厚生省としても日母に接触を図り、直接日母の見解を聴取するとともに、フィブリノゲン製剤の使用の適正を図るよう説明することとした。

厚生省は、上記方針に従い、同月23日、日母理事の真田医師(愛育病院)と日母会長の森山医師と連絡を取り、フィブリノゲン製剤の有効性、必要性について聴取した。日母理事、会長からの聴取内容が記載された厚生省生物製剤課作成の書面(甲B他78, 79)には、「昔の教

育を受けたフィブリノゲン信者の医師」はフィブリノゲン製剤が「無くなると心配になる」といった記載がある。また、日母の会長も、フィブリノゲン製剤の適応が後天性低フィブリノゲン血症について認められないとの結論について了承する考えを厚生省に伝えた。

(カ) 厚生省は、昭和63年10月3日、ミドリ十字に対し、実際に治験を行うことが可能なのかについて書面で提出するよう指示した。

また、厚生省は、平成元年9月1日、ミドリ十字に対し、後天性低フィブリノゲン血症の適応が本当に必要なのか、日母ともう一度話合ってみるようという指示をした。

厚生省からの上記指示を受け、ミドリ十字は、同年10月11日、真木を訪問し、後天性低フィブリノゲン血症についての治験を断念することについて打合せをし、真木も断念することにつき了承した。

また、ミドリ十字は、同年11月2日、寺尾を訪問し、寺尾も、フィブリノゲン製剤の有効性を裏付ける臨床試験の状況につき全く進展がなかったことから、後天性低フィブリノゲン血症の治験の実施について断念することを了承した。

真木と寺尾が日産婦学会から厚生省に要望書を提出するよう依頼した経緯があることから、治験の断念に当たっても、学会あてに報告書を提出することが決まった。そして、同年11月24日、フィブリノゲン製剤の治験世話人だった真木、寺尾らが、日母と日産婦学会あてに、治験の断念を了承した旨の報告書を提出した。

その後、翌平成2年1月、ミドリ十字は、産科2学会が後天性低フィブリノゲン血症の適応断念を了承したことを厚生省に報告し、同年3月12日、ミドリ十字は、再評価調査会の審議結果に異議がない旨の回答書を厚生省に提出した。

(キ) 真木は、後天性低フィブリノゲン血症の適応について一度は断念した

ものの、どうしても後天性低フィブリノゲン血症の適応をあきらめきれなかった。

他方、厚生省は、非加熱フィブリノゲン製剤が既に承認整理がなされていたことなどから、平成2年9月5日、フィブリノゲン製剤の再評価結果について、再評価申請後に申請者が再評価申請を取り下げた品目として公表した上、同年11月1日、加熱フィブリノゲン製剤について再評価指定をした。

そこで、加熱フィブリノゲン製剤の再評価手続の中で、真木が治験総括医師となって、再度後天性低フィブリノゲン血症の適応を認めてもらうための治験を実施することになった。

しかしながら、真木らは、結局、後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の有効性を示す臨床試験を行うことができず、平成8年12月19日、ミドリ十字は、真木を訪問して、臨床試験の実施を断念する意向を伝えた。

平成10年3月12日、フィブリノゲン製剤の適応が先天性に限定された。

(※) 産科2学会は、平成14年に厚生労働省に対して回答書を提出したが、このうち、日本産婦人科医会(元日母)の大纲は、寺尾が大纲を書いたものであり、また、日産婦学会の回答書は、日本産婦人科医会の回答書と一部表現が全く同じであり、日本産婦人科医会の回答書から一部記載を削除して作成されたものである。

ウ 再評価手続における厚生省の産科2学会に対する態度

証拠(甲B他24, 26, 64, 75, 76, 78ないし80, 乙B他35)及び弁論の全趣旨によれば、再評価手続における厚生省の産科2学会に対する態度について、以下の事実が認められる。

(ア) フィブリノゲン製剤についての再評価申請資料をミドリ十字が出した

後の第48回血液用剤再評価調査会(昭和62年2月12日)記録には、「DIC進行中の患者には、本剤を投与すべきでないとの考え方がある」との記載があった。

また、再評価調査会は、ミドリ十字に対し、FDAがフィブリノゲン製剤の有効性に問題があることも理由の一つとして承認取消しをした点について、釈明を求めた。すなわち、ミドリ十字の社内資料(同月26日付け)には、「Federal Register., 40(4): 1131, 1978に“凝固のメカニズムには種々の因子が関与しているので単にフィブリノゲン値が低値というだけで、フィブリノゲン製剤が適応となる疾患は殆どない”云々のくだけりがある(別添1)ので、これについてコメントし、さらに文献等を検索して概要のまとめ直しをすること。」との記載がある。

これに対し、ミドリ十字は、これまでの肝炎発症例や安全対策についてのみ回答し、FDAの有効性に関する声明についての釈明には回答しなかった。

厚生省は、同年7月2日、フィブリノゲン製剤の適応を先天性低フィブリノゲン血症に限定するとの内示を出した。

(イ) 内示後、真木らが産科2学会に働き掛けたことにより、産科2学会から、厚生省に対し、フィブリノゲン製剤の適応限定をしないで欲しいとの要望書が出された。

しかし、厚生省は、産科2学会の要望書につき、ミドリ十字との打合せ(同年12月15日)から、真木やミドリ十字の働き掛けによるものであることを認識しており、後天性フィブリノゲン血症につき有効性が認められないとの結論は既に決まっていることをミドリ十字に伝えていた。

また、昭和63年5月12日の血液用剤評価委員会では、「産科婦人

科領域でのフィブリノーゲン製剤の使用については学問的に検討する必要がある」、「今回検討した16症例中15例が低フィブリノーゲン血症を未確認のまま使用した症例であり、この点から推測して、産科婦人科領域でのフィブリノーゲン製剤の使用が不適正である恐れがある。フィブリノーゲン製剤の再評価審議の際に、日本母性保護医協会及び日本産科婦人科学会からフィブリノーゲン製剤の効能・効果に関して、『先天性の無または低フィブリノーゲン血症』に限定しないよう要望書の提出がなされており、また、産科において低フィブリノーゲン血症を伴う分娩時出血においてフィブリノーゲン製剤を使用する旨記載されたマニュアルがあることから、産科婦人科領域でのフィブリノーゲン製剤の有用性（低フィブリノーゲン血症における）について、日本母性保護医協会等からその情報を入手し、学問的に十分に検討する必要がある。」、「産科婦人科領域におけるフィブリノーゲン製剤の適応の是非については議論の余地があるところであるが、FHT投与による非A非B型肝炎の発現の危険性があることから、その結論が出るまでは、FHTが市場に残っているのは好ましくない。」との議論がされた。

上記記録の元となる同日付「血液製剤評価委員会議事」（甲B他77）には、「DICは婦人科以外でも問題になる。フィブリはきかない。なぜ婦人科のみでフィブリが使用されるのか」、「一部、婦人科マニュアルにフィブリの使用がかかれてある。日本母性保護〇〇協会発行の研修ノート『低フィブリノーゲン症の出血のときに使用』と記載してある。婦人科での認識が異なる。婦人科内の血液専門家の見解が、他の領域の血液の専門家の見解が異なる。」、「適応症については専門家の間で十分学問的に議論する必要がある。」、「加熱製剤についても肝炎の発症がみられ、リスクが大きすぎることを、日本母性保ゴへ言ってキイてもらう必要がある。」、「産婦人科領域での有効性について白黒はっきりす

るまで肝炎患者が増加することをほっておくのか。有効性の疑義について、産婦人科へはたらきかけることが必要であろう。」、「反対する（中略）学会をどうするか」、「産婦人科領域においてはベネフィットは0である。これを婦人科領域に十分伝達すべきである。」との記載もされている。

(ウ) 厚生省は、上記血液用剤評価委員会における議論を踏まえ、厚生省としても日母に接触を図り、直接日母の見解を聴取するとともに、フィブリノーゲン製剤の使用の適正を図るよう説明することとした。

そして、厚生省が日母と接触を行った結果作成された昭和63年5月23日付け「フィブリノーゲン問題と日母の関係」と題する書面には、「約20年前日母に救急委員会が設置され、救急セットにフィブリノーゲンが入っていたもの。」、「信者の先生方は、無くなると心配になる。」、「愛育病院でも、ほとんど使用していないし、東大病院での調査でも2年間で2例であり、しかも、婦人科であった。」との意見が記載されていた。

また、同月25日に厚生省生物製剤課が作成した書面（甲B他79）にも、「5月23日、日母理事の真田先生に連絡し、26日に生物製剤課長が説明に行くこととなった。真田先生によれば、会長は、結論は決まっているな、とのことであったとの由。液状製剤が利用できるまでの間は、使用を自粛すべきとの考えで納得されるような感触。」、「ただし、昔の教育を受けたフィブリノーゲン信者の医師、離島、僻地の医師には本製剤又は代替製剤の供給が確保されることが必要」、「東京等都市の医師は、ほとんどフィブリノーゲンを使うことはない。」との記載がある。

さらに、厚生省生物製剤課が作成した「加熱フィブリノーゲン製剤の非A非B型肝炎問題」と題する文書にも、「問題なのは、低フィブリノーゲン血症の適応についての臨床家の使用（産科領域のDICに使用）であるとの指摘がある。血液の専門家の言によると、本製剤による補充療法は

殆ど意味がなく、仮にあるとしても、それは、抗凝固療法としても効果がない場合に限られるものとのことである。」との記載がある。

エ まとめ

上記認定によれば、フィブリノゲン製剤の再評価手続当時、フィブリノゲン製剤の適応限定をしないようにとの産科2学会の要望がなされたが、これは、フィブリノゲン製剤の有効性、必要性にこだわる真木、寺尾が主体的に働き掛けた結果であり、基本的には、真木、寺尾の意見にすぎないとの見方もできる。しかも、厚生省は、産科2学会の要望に対し、産科領域でフィブリノゲン製剤の有効性、必要性を主張しているのは、ミドリ十字とミドリ十字に協力している産科領域の一部の医師だけであると認識し、この見解（日母が研修ノートでフィブリノゲン製剤の使用を推奨していることを含む。）を疑問視して採用せず、内示前後を通じ終始、産科領域も含め、フィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性は、確認できないとの見解を採っていたものである。

そうすると、フィブリノゲン製剤の再評価手続当時としては、産科2学会の上記見解や平成14年の産科2学会の回答書の存在をもって、フィブリノゲン製剤の有効性の根拠として重視することは相当ではない。

なお、本件訴訟における被告国の主張をみると、被告国は、再評価当時のフィブリノゲン製剤の有効性についての上記立場を覆し、かつて自らが排斥していた真木や産科2学会の見解をほぼ援用し、産科臨床の現場で後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の有効性が認められるとの主張を展開している。訴訟という立場はあるにせよ、従来と異なる立場を採る場合には（とりわけ、国という立場においては）、なぜそのような立場を採るかにつき、合理的かつ納得のいく説明をすべきであると思われるが、被告国の主張の中には、このような態度はうかがわれない。

(4) 日母研修ノート、今日の治療方針、その他医学文献の記載について

ア 被告らは、日母研修ノート、今日の治療指針を始め、多数の医学文献を書証として提出し、これらの記載を根拠に、産科臨床の現場では、フィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性が認められていた旨主張する。

イ 前記のとおり、これらの文献は、直ちに医薬品の有効性を裏付けるものとはいえないが、当時の医学的知見をうかがう根拠になり得るという意味はある。とりわけ、昭和53年ころの知見をうかがうには、それなりに意味がある。

ウ もっとも、いわゆる「総説」論文は、有効性等を議論をするときの参考文献に取り上げられないとされているとの見解もある（衣笠証人）し、フィブリノゲン製剤の再評価手続当時としては、日母研修ノート、今日の治療方針、その他医学文献の記載については、上記産科2学会の見解の位置付けにおいて判断したと同様の理由により、これをフィブリノゲン製剤の有効性の根拠として重視することは相当ではない（このような文献等では有効性が立証できるのであれば、再評価の際にもできたはずであり、被告国も有効性を認めたはずである。）。ミドリ十字も、再評価手続において、「後天性低フィブリノゲン血症の治療におけるフィブリノゲン製剤の有用性を裏付ける臨床資料を鋭意調査いたしました。緊急DIC患者に対する集中的治療の一環としてフィブリノゲン製剤が使用された報告は多数あるものの、フィブリノゲン製剤そのものの有用性評価に主眼をおいた治療報告ないし症例報告等の公表論文は見い出すことができませんでした。」（甲B他40）と述べていることから分かります。また、多数の医学文献の記載がフィブリノゲン製剤の有効性の根拠として位置づけられていないことを認識していたはずである。

8 後天性低フィブリノゲン血症及びDICに対する知見及びその変遷、臨床的使用実態等を踏まえたフィブリノゲン製剤の有効性を巡る議論のまとめ

前記各年代における文献、研究報告等、産科3証人の証言、その他、前記で検討したところを総合すると、昭和39年、昭和53年、昭和60年から昭和62年各当時までの後天性低フィブリノゲン血症及びDICに関する知見及びその変遷、臨床的使用実態等を踏まえたフィブリノゲン製剤の有効性を巡る議論については、次のとおりまとめることができる。

(1) 昭和39年(1964年)当時までの知見

ア 海外(主として米国)における知見の変遷

Dieckmannが、1936年(昭和11年)、常位胎盤早期剥離の異常出血でフィブリノゲン濃度の低下が異常出血に関係があることを報告し、低線維素原血症(hypofibrinogenemia)と名付けて以降、フィブリノゲンの低下が着目されるようになった。産科の常位胎盤早期剥離での出血では、トロンボプラスチン様物質が母体血中に流入し、広範な血管内凝固が起こり、フィブリノゲンが消費されて出血傾向を呈すると考えられた。これに従い、コーンの分画Iやフィブリノゲン製剤を用いて産科出血の止血に成功した旨の報告がなされるようになった。

その後、産科出血においては、フィブリノゲンだけではなく、血小板や各種血液凝固因子(第V因子、プロトロンビン、第Ⅷ因子)も減少していることが報告されており、血液凝固障害が単なるフィブリノゲン濃度の低下だけではないと考えられるようになり、これら他の血液凝固因子も減少しているので、新鮮血をも投与する必要があるとの指摘も一部でなされていた。

もっとも、新鮮血の投与が必要との見解においても、フィブリノゲン輸注によるフィブリノゲン補充の有効性を否定するものではなかった。

イ 我が国におけるの知見の変遷

我が国においても、産科出血において、フィブリノゲンだけではなく他の凝固因子も減少し、単なるフィブリノゲンの低下だけではないとの海外

の知見は知られていたが、血液供給体制、超音波診断装置等の未開発など、現在のように進歩しておらず、産科領域では妊産婦の出血死(産科出血による死亡)の比率が高く、これに対処し、産科出血による死亡を防ぐことに大きな関心があり、主として、産科出血による血液凝固障害でフィブリノゲンの低下が果たす役割に注目されており、フィブリノゲン低下(欠乏)に重きが置かれてきた。また、海外におけるフィブリノゲン製剤を投与して止血に成功した旨の症例報告等からフィブリノゲン製剤による低下したフィブリノゲンの補充が産科出血の止血に有効である旨考えられており、国内でのフィブリノゲン製剤販売に対する期待が高い社会的状況にあった。

(2) 昭和53年(1978年)当時までの知見

ア 海外(主として米国)における知見の変遷

Mckayは、1965年(昭和40年)、Hardawayは、1966年(昭和41年)、実験的にも臨床的にも多くの器官にフィブリノゲン血栓が認められることから、播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation(DIC))との名称を提唱し、「disseminated intravascular coagulation」と題する著書を発表した。

F.Rodriguez-Erdmannは、1965年(昭和40)年、Graham, Beischer, Albrechtsenらの症例を紹介して、低線維素原血症状態でフィブリノゲンを投与する安全性に疑問を投げ掛けるもので、フィブリノゲンを投与すると凝固可能な基質を増やすことになるばかりであると思われるとし、1969年(昭和44年)には、Bonnarは、常位胎盤早期剥離における止血障害には、複数凝固因子の低下を伴い、また、フィブリン分解産物が高レベルで存在することが主要な因子であるとした上、フィブリノゲンを投与すると循環フィブリン分解産物レベルが急速に上昇することから、最も合理的な治療アプローチは、新鮮全血を輸血して、血小板を含む止血成分を

補充することで循環血液量減少の状態を是正することであると、Suttonらは、1971年（昭和46年）、常位胎盤早期剥離の患者の凝固プロファイルを測定した結果、消費性凝固障害の論理的に適切な治療法は、主にヘパリンなどの抗凝固薬を用いてフィブリン沈着が更に進行するのを防ぐことであり、この治療を行った後に、消費性凝固障害の患者では劇的な改善が認められ、出血が止まり、フィブリノゲン、血小板、その他の凝固因子のレベルが上昇したとし、凝固因子濃縮剤の投与、とりわけフィブリノゲンを投与することについては、血清肝炎が伝播するリスクがかなり高く、フィブリン沈着が一層進み、フィブリン溶解を一層亢進させ、凝固障害が増悪する可能性があるとするなど、従来低線維素原血症としてフィブリノゲンの補充が強調されてきた病態に対し、疑問が呈された。AMA（全米医師会）は、1973年（昭和48年）、AMA DRUG EVALUATIONSにおいて、産科合併症（子宮内胎児死亡、胎盤早期剥離）などの病理的線維素溶解を生じるような状況の下ではフィブリノゲンやその他の凝固因子の欠乏症が生じ、重篤な出血性血液疾患に至ることもあるが、このような急性状態の場合には、フィブリノゲンの投与は、止血を改善させないだけでなく、実際には、利用可能な基質の増加により、線維素溶解活性の上昇を招くものと思われ、後天性線維素溶解性出血のエピソードのほとんどは血管内凝固に続発するものであることから、フィブリノゲンの使用を決定する前に正確な診断を行わねばならないと指摘した。また、ある種の産科合併症（例えば、胎盤早期剥離、羊水塞栓、子宮内胎児死亡）においては、フィブリノゲンが使われることがあるかもしれないが、新鮮凍結血漿の使用をより優先すべきであるとした。

このように、米国においては、産婦人科領域を含め、従来低後天性低フィブリノゲン血症とされてきた病態のほとんどがDICに続発するもので、DICが複数の凝固因子の低下及び凝固亢進、線溶亢進を伴う複雑な

病態を呈するため、その治療として、抗凝固療法の重要性、低下する複数凝固因子の補充が認識され、他方、凝固の基質であるフィブリノゲンを投与することについて、かえって凝固障害が増悪する可能性が指摘されるようになった。

その後、米国では、FDAが有効性の度合いが低いことを理由の一つとして、1977年（昭和52年）12月、フィブリノゲン製剤の承認を取り消すに至った。

イ 我が国におけるの知見の変遷

我が国において、DIC概念が紹介されたのは、昭和42年であるが、主として問題となったのは1970年代に入ってからであった。

DICの病態については、血管内凝固を起こすtrigger substanceがあって、生体内で凝固能が亢進し、小血管内に多数の血栓形成が起こり、フィブリノゲン、プロトロンビン、第V因子、第VIII因子とともに血小板も消費されて減少し、二次的に線溶亢進が加わって凝血因子の溶解が起こり、凝血因子は著しく低下して全身的の極めて重篤な出血を来し、この際、凝固能亢進の相（phase）と線溶亢進の相にはそれぞれの症例によってその程度と持続時間の相違があるが、両者の間に悪循環が形成されてhemostatic balanceの複雑な破綻を来すものと考えられるようになった。

このように、DICの病態が血液凝固機構の複雑な破綻と考えられるようになり、内科の専門家からは、DICに対する補充療法について、全血、新鮮血漿、フィブリノゲンなどの血液分画製剤を補充するねらいはDIC以外の単純な出血性素因に対して行われるものと同一であるが、全く無効でむしろ症状の悪化を招く場合が多く、殊にフィブリノゲンの投与は全く無効で、血液又は血液分画製剤の輸注は、出血性素因を軽減する方向に働かず、むしろ、血栓の材料を補給してDICの進行を促進する方向に作用すると考えられ、緊急やむを得ない場合にのみ補充療法を行いこれにヘパ

リンを併用すべきであるとの見解も現れた。

他方、産科領域でも、フィブリノゲン以外の血液凝固因子の補充の必要性は認識されており、補充療法としては、多因子を含む新鮮血の投与が勧められ、また、一部の高次医療機関では、フィブリノゲンを投与せずに原疾患除去、抗凝固療法、抗線溶療法、新鮮血輸血等を用い、フィブリノゲンをあえて投与せずに治療を行っていた。寺尾は、昭和53年、産科ではフィブリノゲン輸注の必要性が強調されてきた、その理由は、現在DICとして取り扱われている症候群がかつては産科的低線維素原血症と呼ばれ、フィブリノゲンの低下のみが注目されていたからである、現在では、DICが起こるとフィブリノゲンのみならず、血小板数なども低下するので、むしろ新鮮血輸血を輸注した方がよいとされているとした（甲B医114）。しかし、いまだ、産科出血に対してフィブリノゲンの補充が有効、必要であるとの報告も多数されていた。もっとも、これらの報告に係る症例報告においては、投与前後のフィブリノゲン値の測定が行われていなかったり、また、他の輸血、血液製剤により補充されるフィブリノゲンの程度、DIC自体の治療により回復されるフィブリノゲンの程度について必ずしも十分検討されていない症例もみられた。

- (3) 昭和60年（1985年）から昭和62年（1987年）当時までの知見
内科領域のDICの理解は、昭和53年以降も引き続いて集積されており、その治療は、可能であれば原疾患の除去、抗凝固療法、抗線溶療法が中心とされ、補充療法の必要性については一時期、凝固の基質を増やして火に油を注ぐ様なものだと指摘もされたが、やはり、補充療法は必要と考えられ、その際、補充されるべきはすべての凝固因子を含む新鮮凍結血漿が望ましく、フィブリノゲン投与は凝固の基質を増加させDICを悪化させる危険性があると考えられた。

産科領域においても、内科領域を中心とする産科領域外では、DICに対

してフィブリノゲン製剤を投与することにはむしろDICを悪化させることがあるとして否定的な見解があることは知られており、一部の産婦人科医は、フィブリノゲン製剤の投与に否定的な傾向を示したが、他方で、産科DICは突発的に発症し、大きな創面を有し、フィブリノゲンが著減する内科領域等とは異なる特殊性があるとして、フィブリノゲン製剤の投与が有効であるとの報告がいまだされていた。もっとも、産科DICにおいても、新鮮血を含む輸血（他の凝固因子の補充及び循環血液の補充）、抗凝固療法、抗線溶療法の必要性は認識されており、これらの実施の結果、フィブリノゲンを投与せずとも産科DICが治療されているケースがあり、また、フィブリノゲンが投与され有効であったと報告されるケースでもほとんどの場合これらの療法と併用されていたことから、他の輸血、血液製剤により補充されるフィブリノゲンの程度、DIC自体の治療により回復されるフィブリノゲンの程度について必ずしも十分検討されていない症例もみられた。あるいは、フィブリノゲン製剤の過量投与による血栓の生成助長の懸念などから、投与量を少なめにし、止血したら使用を中止するようにするという考えになってきた（真木証人）。

また、昭和60年ころ以降は、超音波診断装置の発展により、常位胎盤早期剥離等の早期診断、早期治療が可能になり、昭和62年には、DIC治療薬であるアンチトロンビンIII製剤の使用が始まったことなどから、低フィブリノゲン血症を伴う重篤なDICに至る事態は激減した、フィブリノゲン製剤を推奨する者も、新鮮血やFFPだけでは治療できず、フィブリノゲン製剤がどうしても必要な患者は低フィブリノゲン血症の中でもごく一部であることを認めている（真木証人）。もっとも、それでもフィブリノゲン製剤を使用する必要があると考え、産科医の常備薬としてフィブリノゲン製剤を保管する医師もあった。

- 9 フィブリノゲン製剤の有効性

(1) フィブリノゲン製剤の有効性に関する当事者の主張に対する疑問

本件は、後天性低フィブリノゲン血症に係るフィブリノゲン製剤の有効性が争われている事案であるが、先天性低フィブリノゲン血症に係るフィブリノゲン製剤の有効性については、積極的には争われていない。

しかし、フィブリノゲン製剤の成分、薬効、製法等からすれば、①先天性低フィブリノゲン血症、後天性低フィブリノゲン血症（非加熱製剤、加熱製剤とも）につき、ともに有効性を認める（被告国の主張）、あるいは、②先天性低フィブリノゲン血症、後天性低フィブリノゲン血症（非加熱製剤、加熱製剤とも）につき、ともに有効性を認めないのが、素直であると思われる。

ところが、被告国は、再評価手続では、③先天性低フィブリノゲン血症、後天性低フィブリノゲン血症（加熱製剤）につき、有効性を認め、後天性低フィブリノゲン血症（非加熱製剤）につき、有効性を確認できないとし、また、原告らは、④先天性低フィブリノゲン血症につき、有効性を認めるかの主張をし、後天性低フィブリノゲン血症（非加熱製剤、加熱製剤とも）につき、有効性を認めない旨の主張をすることから、話が分かりにくくなっている。

当事者は、本来、自らの主張が、自己矛盾しないかどうか、矛盾しないとする場合には、なぜ先天性低フィブリノゲン血症と後天性低フィブリノゲン血症で、あるいは、非加熱製剤と加熱製剤で有効性についての主張が分かれるかにつき、合理的に説明すべきであると思われるが、この点は、必ずしもはっきりしない。

当裁判所は、後天性低フィブリノゲン血症に係るフィブリノゲン製剤の有効性につき、以下のとおり判断するが、基本的には、先天性低フィブリノゲン血症に係るフィブリノゲン製剤の有効性は認められるものと考えており、評価が分かれた理由は、各時点の医学的、薬学的知見を前提にした有効性の確認方法の違いによるものである。

(2) 昭和39年6月（非加熱製剤製造承認時）当時の有効性

ア 昭和39年6月の製造承認時において求められていた臨床試験資料の内容

昭和39年6月時点における薬事法施行規則20条は、製造承認の申請に当たり提出すべき資料について、「厚生大臣が前三条の承認について必要と認めて医薬品若しくはこれらの原料の見本品、基礎実験資料、臨床成績その他の参考資料の提出を求めたときは、申請者は、当該参考資料を厚生大臣に提出しなければならない。」と定めていたこと、医薬品製造指針昭和37年（1962年）版は、「2カ所以上の十分な施設がある医療機関において、経験ある医師により、原則として合計60例以上について効果判定が行われていること。なお当該資料中2カ所以上は専門の学会に発表し、または学界雑誌あるいはこれに準ずる雑誌に掲載され、もしくは掲載されることが明らかなものであることを要する」と定め、また、臨床試験の結果は、「先ず第一に臨床家自身の意見が示されていなければならない」とされていたことは、前記認定のとおりである。

イ ミドリ十字提出の臨床実験資料

ミドリ十字が、フィブリノゲン製剤の承認申請に当たり、上記薬事法施行規則及び医薬品製造指針に基づき、臨床実験資料として、次の6つの報告を提出したこと、Fibrinogen臨床例総括表において、この6つの報告に基き、合計症例61例全例においてフィブリノゲン製剤の効果判定が行われたと総括したことは、前記認定のとおりである。

- ① 百瀬ら「正常位胎盤早期剥離に伴う低線維素原血症」（百瀬報告）
- ② 品川ら「Fibrinogenの使用経験」（品川報告）
- ③ 岩谷ら「Fibrinogen使用経験」（岩谷報告）
- ④ 村上「フィブリノーゲンの使用経験」（村上報告）
- ⑤ 徳沢「フィブリノーゲン—B B a n kの使用経験」（徳沢報告）

⑥ 土屋ら「先天性無フィブリノーゲン血症の一例」(土屋報告)

ウ 製造承認申請資料の検討

前記認定事実によれば、ミドリ十字提出の前記臨床実験資料は、薬事法施行規則及び医薬品製造指針に基づく要件を、形式的には満たすものであったといえる。

これに対し、原告らは、上記①から⑥の報告が極めてずさんなものであり、昭和37年(1962年)製造指針が明示的に要求していた項目さえも記載せず、当時において当然要求されていた科学性、客観性を全く満たしていなかった旨主張するので、主として、原告らの主張する項目に従って、以下検討する。

㍑ 資料のずさんさについて

a フィブリノーゲン製剤が使用されていないもの

証拠(甲B他42, 43)及び弁論の全趣旨によれば、Fibrinogen臨床例総括表(甲B他42)は、百瀬報告を根拠に61例の症例中2例をカウントしているが、百瀬報告(序文、本文)によれば、重症の胎盤早期剥離に出血傾向を合併した2例のうち、1例にはFibrinogen(症例1)を使用した、1例には、使用しておらず(症例2)、フィブリノーゲン製剤の使用は1例だけであることが認められる。

そうすると、上記症例2は、そもそもフィブリノーゲン製剤を使用していないから、フィブリノーゲン製剤の有効性確認のための臨床実験資料になり得ないことは当然である(したがって、以下においては上記症例2を除外して検討する。)

b 客観的、具体的なデータの記述が全くないもの

(a) 岩谷報告の8例について

証拠(甲B他45)によれば、岩谷報告は、冒頭において、「われわれは今回fibrinogenの提供を受けたので子宮胎盤溢血3例、子

宮頸癌並びに子宮腔部筋腫の手術例7例にfibrinogenの使用を試みた。」と記載しているが、子宮胎盤溢血について臨床実験に関する記述があるのは「症例1」の1例だけであり、その余の2例については、臨床実験に関する記述は全くないこと、また、子宮頸癌の手術例は「子宮頸癌並びに子宮腔部筋腫の手術例7例」から「症例2」の子宮腔部筋腫の1例を除いた6例となるところ、この6例については、まとめて記載し、例えば、6例の個別の症例に関し、子宮全摘除術施行時「手術の全域に亘って瀰慢性の出血を来し」と瀰慢性の出血であることが記載されているだけであり、個別症例について出血時間等の客観的な検査項目及びその結果の記載は一切ないこと、フィブリノーゲンを投与した結果として具体的にどのように症状が改善したのかについては、全症例について、「その効果は有効であった。」「明らかに出血が減少する傾向を示した。」との評価(主観的評価)を記載するだけであり、検査項目が客観的にどのように改善したのが全く不明であることが認められる。

(b) 村上報告の24例について

証拠(甲B他46)によれば、村上報告は、各症例の記載は2ないし4行にすぎず、「症例1」ないし「症例7」については、一応個別の症例ごとに、患者の年齢、性別、病名とフィブリノーゲン製剤の使用量が報告されているものの、効果判定のために行った検査の項目やその検査結果については、何ひとつ報告されていないこと、しかも、残りの17例については、「其他食道癌(2例)、胃癌(6例)、胃潰瘍(4例)、直腸癌(3例)、胆石症(2例)の手術中或は手術後に、低線維素原血症予防の目的で夫々1バイアル宛の静脈内投与を行ったが、これら症例に出血を訴えたものなく」との記載があるだけであって、効果判定のために行った検査項目やその結果

の報告がないだけでなく、患者の年齢、性別なども全く不明であることが認められる。

(c) 徳沢報告の22例について

証拠（甲B他47）によれば、徳沢報告は1頁の書面であり、22例全例につき、患者名、病名と製剤の使用量、副作用の有無が列挙されているだけであって、検査項目やその結果が記載されていないだけでなく、効果についても、唯一「何れも初期の目的を達した」と記載されているだけであることが認められる。

なお、証拠（甲B他51）及び弁論の全趣旨によれば、ミドリ十字は、昭和41年、フィブリノゲン製剤の販促用の資料と思われる「フィブリノーゲン—ミドリ治験報告集」を作成したが、同報告集では、徳沢報告の22例すべてが採用されておらず、村上報告については、17例が採用されず、承認時の24例から7例に減らされていること、また、ミドリ十字は、フィブリノゲン製剤について、被告国に対し、昭和61年2月再評価申請資料、昭和62年4月加熱製剤製造承認申請資料を提出しているが、これら再評価基礎資料等の提出に当たり、百瀬報告を承認時2例から1例減、岩谷報告を承認時10例から8例減、村上報告を承認時24例から18例減として計算している（甲B他52・「乾燥人フィブリノゲン」と題する書面）ことが認められる。

このことは、取扱時期の違いは考慮する必要があるだろうが、ミドリ十字自身、上記各報告のずさんさを認めたものではないかと推測されるところである。

(イ) 申請に係る効能、効果（適応症）でないこと

a 申請に係る効能、効果（適応症）

本件製造承認申請当時の薬事法及び同規則は、医薬品の製造承認申請に際し、申請者をして承認申請書中に各製品に関する名称、成分、

分量、用法、用量、効能、効果等を明記させることとしていた（薬事法施行規則17条、様式第10（ただし、昭和39年厚生省令第44号による改正前のもの。）。そして、厚生大臣は、この承認申請書記載の名称、成分、分量、用法、要領、効能、効果等を審査し、製造承認を与えることとなっていた（薬事法（昭和44年法律第51号による改正前のもの。）14条1項）。

そして、証拠（甲B他41、49）によれば、フィブリノゲン製剤の効能、効果（適応症）は、「低フィブリノーゲン血症の治療」とされていること、その具体的な「臨床応用」としては、①フィブリノーゲン欠乏症による胎盤早期剥離、②広範囲な外科的処置途上の凝固の欠陥による100mg/dl以下のフィブリノーゲン値、③先天性又は前記以外の後天性慢性低フィブリノーゲン症という3つの疾病群に伴って起こる重症な出血の総称とされていたこと（昭和38年（1963年）2月21日付けフィブリノーゲンBank能書。以下「本件能書」という。）が認められる。

b ところが、次に検討するとおり、本件臨床実験60例の中には、この申請に係る効能、効果（適応症）と異なる疾患、病態が多数（20例）含まれている。

(a) 血友病

証拠（甲B他46）によれば、村上報告の「症例6」では、血友病Aの患者の右関節出血穿刺後の出血に対して、フィブリノゲン製剤が投与されていることが認められる。

しかしながら、血友病Aの患者の出血は、血液凝固第Ⅷ因子の欠乏によるものであるから、血液凝固第Ⅰ因子であるフィブリノゲンの欠乏による出血とされている上記①ないし③の効能、効果とは、全く異なるものである（弁論の全趣旨）。

(b) 予防投与

証拠（甲B他46）によれば、村上報告中、「症例1」から「症例7」以外の17例については、低線維素原血症の予防目的で投与を行ったとされており、いまだ出血していない段階での使用であることが認められる。

しかしながら、前記のとおり、フィブリノゲン製剤の製造承認申請に係る効能、効果は、「広範囲な外科的処置途上の凝固の欠陥による100mg/dl以下のフィブリノゲン値に伴う重症な出血」の止血であり、出血していない状況での予防投与は、申請に係る効能、効果ではないというべきである。

(c) 潜在性出血性素因

証拠（甲B他46）及び弁論の全趣旨によれば、村上報告の「症例3」では、手術後化学療法に起因すると思われる潜在性出血性素因を発見した患者に対して、フィブリノゲン製剤が投与されていること、出血性素因とは、出血しやすい状態を意味するにすぎず、また、同症例の報告の最後に「顕性の出血起らず」と記載されていることからすれば、本症例は出血していない患者に対する使用であることが認められる。

しかしながら、前記のとおり、フィブリノゲン製剤の製造承認申請に係る効能、効果は、「広範囲な外科的処置途上の凝固の欠陥による100mg/dl以下のフィブリノゲン値に伴う重症な出血」

（前記②）の止血であり、出血していない状況での投与は、申請に係る効能、効果ではないというべきである。

(d) 出血性メトロパチー

証拠（甲B他44）によれば、品川報告の「症例1」は、出血性メトロパチーの患者に対して、フィブリノゲン製剤が投与されてい

ることが認められる。

しかしながら、出血性メトロパチーとは、卵巣内に卵胞の存続が起り、その結果、子宮内膜に著しい囊線性の増殖を惹起するもので、異常子宮出血の原因をなすものをいう（弁論の全趣旨）が、これは①ないし③のいずれの効能、効果とも異なる病態というべきである。

(v) 申請書が重視しているフィブリノゲン値さえ測られていないものが大部分であること

a 前記のとおり、フィブリノゲン製剤の製造承認時の効能、効果は、「低フィブリノゲン血症の治療」とされている。この「低フィブリノゲン血症の治療」について、申請書添付書類は、フィブリノゲン使用の主目的として「何らかの原因によって生ずる低フィブリノゲン・レベル（100mg/dl以下）を正常値（200～300mg/dl）にもどすことにある」と説明している（甲B他50）。また、本件能書は、適応症を診断するために「血漿フィブリノゲン値を含む血液凝固能力検査がおこなわれなければならない」としている。

b フィブリノゲン値さえ全く測られていないものが大部分であること
証拠（甲B他45ないし47）及び弁論の全趣旨によれば、岩谷報告10例中9例、村上報告24例、徳沢報告22例の合計55例については、フィブリノゲン値は全く測られていないことが認められる。

(vi) その他の血液凝固能力検査が行われていないもの

a 適応症を診断するために必要な検査

証拠（甲B他43、49、51）及び弁論の全趣旨によれば、本件能書は、適応症を診断するために、「血漿フィブリノゲン値を含む血液凝固能力検査」を行わなければならないとしているが、具体的な検査項目については記載がないこと、ミドリ十字発行の治験報告集中

の品川ほか「低繊維素原血症に対する繊維素原の使用経験」(昭和39年における本症の診断によると、特に行われるべき検査及びその特徴は、1)赤沈の遅延、2)全血凝固時間の異常、3)全血溶解時間の短縮、4)出血時間の延長、5)血小板の減少、6)繊維素原量の低下、7)線溶活性の亢進、8)トロンビン時間の延長、9)CCFTの陽性化、10)ヘパリン耐性試験の延長であり、また、百瀬ら報告の後半に叙述されている「5.血液凝固障害の診断」にも、同旨の検査が記載されていることが認められる。

したがって、上記1)ないし10)の各検査が、当時の医学薬学的知見に照らし、適応症を診断するために必要な「血漿フィブリノーゲン値を含む血液凝固能力検査」と考えられる。

b 効果を判定するために必要な検査

フィブリノーゲン製剤の投与の効果を判定するためには、当該症例について、止血したというだけでは足りず、投与後に、前記各検査値が改善しているかどうかを確認しなければならない。

したがって、使用前に前記1)ないし10)の各検査を実施して、適応症と診断した上で、使用後にもこれら10項目の各検査を実施しなければならないというべきである。

c 各臨床実験報告資料の検討

(a) 百瀬報告(甲B他43)

フィブリノーゲン製剤が使用された「症例1」について行われた検査は、上記必要とされる10項目の検査のうち、①出血時間、②全血凝固時間、③フィブリノーゲン値の3項目だけであり、血小板値などの記載がない。しかも、全血凝固時間については、検査されたような記述はあるが、具体的な検査値の記載は一切ない。また、フィブリノーゲン値については、投与前の数値は実測されたわけではなく

全血凝固時間を基にした単なる推定値にすぎない。さらに、投与後に測定されたフィブリノーゲン値も4日後の数値であり、投与から時間が経ちすぎているため、フィブリノーゲン製剤の効果なのか判断とせず、測定時期が不適切である。

(b) 品川報告(甲B他44)

品川報告については、「症例1」は、使用前に①フィブリノーゲン値が測定され、②以前に起こった線溶亢進が確認されている。しかしながら、それ以外については、「血液学的検査を再び行った」とするだけであり、具体的な記載がない。線溶亢進の確認も以前に起こったものであるし、具体的な検査値の記載はない。投与後については、フィブリノーゲン値は測定されているものの、その他の必要とされる検査をしたという記載はない。

また、「症例2」は、使用前に①フィブリノーゲン値が測定され、②線溶活性の亢進が確認されている。しかしながら、それ以外については具体的な記載がない。投与後については、フィブリノーゲン値は測定されているが、その他の必要とされる検査をしたという記載はない。しかも、そのフィブリノーゲン値も4日後の検査結果であり測定時期が不適切である。

(c) 岩谷報告(甲B他45)

岩谷報告全10例中、そもそも2例については、臨床実験に関する記述が全くなく、6例については概括的な記述があるだけで、個別の症例についての具体的な記載がないことは、前記のとおりである。これらの症例では、当然、行われるべき検査についての記載も全くない。6例の効果についての記載も、「明らかに出血が減少する傾向を示した」との評価(主観的な評価)があるだけであり、検査項目が客観的にどのように改善したのかが全く不明である。

そして、残る2例中、「症例1」については、前記の検査項目のうち、①出血時間、②全血凝固時間だけは使用前及び使用後に測定されているが、③フィブリノゲン値については、そもそも投与前の測定がなく、投与後については、5日も経過した段階での測定値が記載されており、検査時期として不適切である。それ以外の検査についての記載は一切ない。

「症例2」については、フィブリノゲン製剤の使用前に①出血時間、②全血凝固時間が測定されているものの、その他の検査が行われたという記載はない。また、使用後については、出血時間が測定されているだけで、それ以外の検査についての記載は一切ない。

このように、その他の2例についても、行われるべき検査のうち二、三項目しか行われておらず、それも検査時期が不明確、不適切であり、フィブリノゲン製剤により数値が変化したのか確認できない。

(㊦) 輸血、他剤を使用しているもの

a 各臨床実験資料の検討

(a) 百瀬報告(甲B他43)

百瀬報告「症例1」では、フィブリノゲン使用直後に3000ccの輸血を行っている。

(b) 品川報告(甲B他44)

品川報告の「症例2」では、フィブリノゲン製剤の使用と同時に、止血剤であるイブシロンアミノカプロン酸・ダイシノンが使用されている。

(c) 岩谷報告(甲B他45)

岩谷報告の「症例1」では、フィブリノゲン製剤の使用と同時に輸血が行われている。

(d) 村上報告(甲B他46)

村上報告中、「症例5」では、6000ccの輸血と止血剤であるイブシロンアミノカプロン酸が使用されている。また、「症例7」でも、止血剤であるイブシロンアミノカプロン酸が使用されている。

b 輸血、他剤使用が含まれていること

輸血や止血剤はともにフィブリノゲン製剤の効果とされる止血と同種の効果を持つものであり、同じ症例でフィブリノゲン製剤とこれらが使用された場合、仮に止血した場合でも、何が作用して止血したのかが判然としない。

したがって、止血の結果が止血剤や輸血によるものでなくフィブリノゲン製剤によるものであることを確認するためには、より詳細な検査など行うべき必要があるにもかかわらず、そのような検査は行われていない。

もっとも、輸血や他剤との併用については、後の再評価の際に問題となり、バックグラウンドをそろえた比較臨床試験で(上乗せ効果が)実証されるべき旨の指摘がされたが、昭和37年当時の状況において、そのまま当てはまるかについては、疑問がある。

c 臨床実験資料の記載の隠蔽及び、輸血使用例が更に多く含まれている可能性があること

証拠(甲B他46、53)及び弁論の全趣旨によれば、村上報告では、輸血使用例は「症例5」だけであること、ところが、同じく村上による承認申請時添付資料「フィブリノーゲン—B B a n k 使用後における観察」(甲B他53)によれば、臨床実験資料の症例1から症例7のすべての症例について、輸血が使用されていたことが明らかである。

このように治験報告においては1例しかないと言われていた輸血使用

が、副作用報告では7例もあるとされており、その記述の違いは無視し得えず、村上報告においては、効果判定に極めて重要な輸血使用の有無について、事実が大きく異なっている疑いが強い。

(カ) 治験薬が日本ブラッドバンク製ではないことが明らかなもの

a カッター社が製造した治験薬が用いられている臨床実験資料

(a) 百瀬報告における治験薬がカッター社製であること

証拠(甲B他43)によれば、百瀬報告には、「Fibrinogenは日本ブラッドバンクの提供によるものであって感謝する」とされ、日本ブラッドバンク製のフィブリノゲン製剤とは明記されていないが、あたかも同社製のフィブリノゲン製剤が使用されたかに受け取られかねない記載がされていることが認められる。

ところが、証拠(甲B他54)によれば、百瀬報告について、その題名も内容も全く同じ報告が、「産婦人科治療」第7巻第4号398頁以下に掲載されており、そこでは使用されたフィブリノゲン製剤について、「fibrinogen (Cntter製)は日本ブラッドバンクの提供によるものである」と記載されていることが認められる。

そうすると、百瀬報告における治験薬は、日本ブラッドバンク製ではなく、カッター社製と認められる(「Cntter」とは「Cutter」の誤植と考えられる。)

(b) 品川報告における治験薬がカッター社製であること

証拠(甲B他44)によれば、品川報告には、「たまたま日本ブラッドバンクより提供されたfibrinogen製剤を使用する機会を得たので」と記述されており、前記百瀬報告と同様に日本ブラッドバンク製のフィブリノゲン製剤が使用されたかの記載がされている。

ところが、証拠(甲B他51, 55)によれば、昭和41年(1966年)にミドリ十字が作成した治験報告集の中の品川ら「低線

維素原血症に対する線維素原の使用経験」では、申請時品川報告2例が含まれているところ、そこで使用されたフィブリノゲン製剤は、「線維素原(パレノゲン)」と記載されており、「パレノゲン」とは、当時カッター社が製造していたfibrinogen製剤の製品名であったことが認められる。

そうすると、品川報告において臨床実験に使用されたのは、カッター社製のフィブリノゲン製剤であって、日本ブラッドバンク製のフィブリノゲン製剤ではないものというべきである。

(c) 土屋報告における治験薬がカッター社製であること

証拠(甲B他48)によれば、土屋報告の末尾には、「近時日本ブラッド・バンクの技術陣によって製品化されたフィブリノゲンは本症に適用するのに極めて合理的であり、Life saving な治療法を提供するものとする。執筆に当り、・・・(中略)・・・フィブリノゲンを御提供下さった日本ブラッド・バンクの御好意に感謝します。」と記載されており、この「製品化」との表現は、日本ブラッドバンク製の製剤である旨の記載と理解される。

ところが、証拠(甲B他56)によれば、同症例を土屋が報告した第14回東日本小児科学会報告では、「Fibrinogen (Cutter)」とカッター社のFibrinogenを使用したことが明記されている(日本小児科学会雑誌第68巻第4号、昭和39年4月1日発行)ことが認められる。

そうすると、土屋が承認時に行った臨床実験に使用された製剤もまた、カッター社のフィブリノゲン製剤であって、日本ブラッドバンク製のフィブリノゲン製剤ではない(承認申請時の添付資料用になぞわざ事実をねつ造して報告書が作成された疑いが強い。)

b ところで、新薬の製造販売の許可申請に伴い実施される臨床実験で

は、申請者が製造した臨床実験用医薬品（治験薬）が用いられなければならない。なぜならば、臨床実験はその製造された薬に効果があるか危険性はないかを検証するものであるが、実際に製造する申請者が製造した治験薬を使用しなければ、その薬が効果を有するか危険性を有しないかを判断することはできないからである。

ところが、前記のとおり、少なくとも百瀬報告、品川報告及び土屋ら報告については、日本ブラッドバンクが製造した治験薬が使われていないことは明らかであるから、臨床実験資料になり得ない。

c もっとも、上記証拠によれば、当時厚生省に提出された申請時の資料からは、日本ブラッドバンクが製造した治験薬が使われていないということは読み取れるものではないと思われる。

(キ) 学会発表等の要件を欠くこと

a 前記のとおり、昭和37年の医薬品製造指針は、臨床実験資料について、60例以上について効果判定がなされていることのほかに、「資料中2ヶ所以上については、専門の学会に発表し、または学界雑誌あるいはこれに準ずる雑誌に掲載され、もしくは掲載されることが明らかかなもの」であることを要求している（以下「学会発表等要件」と略称する。）ところ、その趣旨は、臨床実験資料の中に、学会に発表し得るだけの水準を備えた報告を含ませることによって、臨床実験資料の科学性、検証可能性を確保することにあるものと解される。

これを上記6臨床実験資料について検討すると、証拠（甲B他43、48）によれば、百瀬報告は、報告の末尾に「本論文の一部は38年2月、108回日産婦東京地方部会のSymposium追加発表した。」の記載があり、また、土屋報告は、報告の末尾に「(第14回東日本小児科学会発表予定)」との記載があることからすれば、百瀬報告と土屋報告については、上記学会発表等要件を満たす可能性がある報告と

思われる。

b しかし、証拠（甲B他557）によれば、百瀬報告については、追加発表したとする第108回の日産婦東京地方部会のプログラムには百瀬らの名前が挙がっておらず（日本産科婦人科学会雑誌15巻4号323頁）、実際に追加発表したのか疑わしい。しかも、上記各証拠によれば、上記部会の開催日は昭和38年2月15日であるのに対し、百瀬報告の「症例1」では、フィブリノゲン製剤は同月9日に使用されており、その後も同月13日（帝王切開術を実施した同月10日から4日目）まで経過観察が行われているとおおり、「症例1」に対する臨床試験は、部会開催日の2日前まで行われていたことになるが、このような症例を、学会で発表することは時間的に不可能でないと思われる。

もっとも、上記証拠によれば、当時厚生省に提出された申請時の資料からは、学会での発表をしていないということは読み取れるものではないと思われる。

原告らは、土屋報告が「先天性低フィブリノゲン血症」に関するものであることから、「後天性低フィブリノゲン血症」については学会発表等要件を欠くと主張しているが、ミドリ十字の承認申請書におけるフィブリノゲン製剤の効能、効果は「低フィブリノゲン血症の治療」であって、先天性、後天性を区別するものではなく、両者を区別して学会発表等要件を判断することとされていたものではないから、原告らの主張は採用できない。

(ク) 臨床実験資料の評価

以上のとおり、フィブリノゲン製剤の製造承認申請に当たり提出された臨床実験資料は、医薬品製造指針の要求する症例数の不足の疑いがあること、粗雑な資料があることなどから、ずさんと評価すべき点が多々

含まれていたことは否定できない。

エ 昭和39年6月当時（非加熱製剤製造承認時）の有効性

(ア) 上記のとおり、フィブリノゲン製剤の製造承認申請時に当たり提出された承認申請書添付の臨床試験資料は、ずさんなものであり、当時の臨床試験についての添付資料としての基準を満たしているのか、疑問が生じかねないものであった。

被告国は、フィブリノゲン製剤承認申請時に提出された資料が、「当時の医薬品製造指針で求める内容に沿ったもの」と主張するが、本当にそっくり切れるか疑問は生じる。特に、徳沢報告などは、端的に、昭和37年指針の趣旨に沿ったものではないとみるのが、素直であろう。

したがって、今日的な立場からすれば、椿証人（甲D1）が言うとおり、臨床試験のデータとして不適格との考えも十分あり得るであろう。

(イ) しかし、前記のとおり、昭和39年6月当時の医薬品の有効性の確認方法については、比較臨床試験の結果によるなどの厳格な要件は要求されておらず、医薬品製造指針昭和37年（1962年）版において、「先ず第一に臨床家自身の意見が示されていなければならない。」とあるように、臨床治療に携わっている経験ある医師の効果判定が重視されていたのであり、フィブリノゲン製剤の製造承認申請時に当たり提出された臨床試験資料は、フィブリノゲン製剤の有効性を指摘しており、この点を一応満たすものであったといえる。

そして、その当時の知見については、前記のとおり、血液供給体制、超音波診断装置等の未開発など、現在のように進歩しておらず、産科領域では妊産婦の出血死（産科出血による死亡）の比率が高く、これに対処し、死亡を防ぐことに大きな関心があった状況下で、フィブリノゲン製剤による低下したフィブリノゲンの補充が産科出血の止血に有効である旨考えられており、国内でのフィブリノゲン製剤販売に対する期待が

高い社会的状況にあったものである。

このように、当時の医学的、薬学的知見を考慮すれば、昭和39年6月当時（非加熱製剤製造承認時）のフィブリノゲン製剤の有効性は認められるというべきである。

(ウ) なお、原告らが詳論するように、昭和39年6月当時には、既に、医師の主観を排した客観的判断の重要性の指摘、要請があったことも事実であるが、他方で、決してほめられたことではないものの、いまだ臨床家の主観的判断で有効性があるか否かが決められる面があったことは否定できない。このことは、椿証人（甲D1添付陳述書）も、臨床試験方法論の研究者として第一人者の一人であった佐藤倚男東大教授は、当時の申請資料は医師による使用経験の集積にすぎないものが多く、ひどい状況であったとのことであると指摘していること、椿証人も、その時点としては、括弧付きの専門家や権威の意見に従うことが科学的だと思われていたと考えられるとしていることからもうかがうことができる。

そして、昭和46年の薬効問題懇談会答申が、かつての臨床試験につき、「少数の単純な治験例のみでは有効性を確認するのに不十分である」と述べ（甲B他33）、昭和42年の基本方針以前の承認審査基準では有効性を確認するに不十分であると判断していたのであるから、後の再評価ではきちんとした有効性審査が行われるべきであったにもかかわらず、後記のとおり、後の第1次再審査において、実際にはこれが行われなかった点において、問題が大きいものと思われる。

(3) 昭和53年当時の有効性

ア 第1次再評価の指定とフィブリノゲン製剤

(ア) 前記認定のとおり、厚生省が昭和46年以降実施した第1次再評価制度において、フィブリノゲン製剤は、第1次再評価の最後の指定である

昭和53年10月の指定において再評価指定されなかったものである。

原告らは、フィブリノゲン製剤につき、速やかに第1次再評価の指定がされるべきであった旨主張するので、以下において、第1次再評価の指定とフィブリノゲン製剤の関係について検討する（なお、原告らは、第1次再評価の指定をしなかった不作為の違法を主張するが、この点については、後述する。）。

(イ) 原告らは、第1次再評価は、いわば再製造承認というべき制度であると主張する。

しかし、再評価とは、医薬品として既に承認したものについて、承認後の医学、薬学の進歩等に応じ、その有効性、安全性等の再確認を行い、場合により承認を取り消す等の処分をするものであって（乙B他40）、承認がないことを前提とする再製造承認と同視する原告らの主張は採用できない。なお、再評価に当たっては、医薬品の有効性について資料を収集するためにそれぞれの医薬品の特性に応じてある程度の期間が必要であり、しかも、再評価の対象となったことをもって直ちに承認取消し等の処分に至るわけではなく、仮に最終的に承認取消し等の処分がされたとしても、当該検討期間においてその医薬品の承認がさかのぼって無効になるわけではないと解される。

(ウ) 前記認定事実、証拠（甲B他33、乙B他119、有本証人、清水証人）によれば、以下の事実が認められる。

昭和46年以降、厚生省が行政指導として実施した第1次再評価制度は、既承認の医薬品を有効性と安全性の両面から再検討するための制度である。薬効問題懇談会の昭和46年7月7日付け答申に記載されるとおり、医学、薬学の進歩に伴い、医薬品の有効性及び安全性の評価に変更が生じることから、医薬品再検討の必要性が強調され、有用性の低い医薬品をそのまま放置することなく、積極的に淘汰を促進するため

に、再検討を国家的規模で実施することにした。さらに、薬効問題懇談会答申は、再検討が必要な医薬品の範囲について、「原則として昭和42年10月以降に承認された新医薬品ならびに医療用配合剤を除くすべての医薬品とすべき」とし、その理由として、昭和42年の基本方針以前の医薬品の承認審査について、有効性確認に不十分と考えていたことが挙げられる。

そして、被告国は、有用性のない医薬品を市場から速やかに排除するため、第1次再評価を、できる限り短期間のうちに対象医薬品のすべてについて実施しようとしており、対象医薬品の再評価を5年程度を目処に行う計画であった。

そして、上記認定の薬効問題懇談会の答申の趣旨からすれば、できるだけ速やかに第1次再評価が行われることが望ましいことであったといえる（これを法的義務とみるかは議論の余地があり、後に検討する。）。

(エ) 前記認定事実、証拠（甲B他203、204）及び弁論の全趣旨によれば、次の事実が認められる。

第1次再評価制度では、含有成分について再評価指定を受けたにもかかわらず、製薬企業が再評価申請をしなかった医薬品、すなわち、再評価の審査を受けなかった医薬品については、その後製造することがないものとして承認整理を行い（昭和48年11月14日薬務局長通知「医薬品再評価該当品目にかかる製造（輸入）承認整理について」、その市場中の在庫については、速やかな回収が指示されることとされていた（同月28日薬務局長通知「医薬品再評価に伴う単味剤たる医療用医薬品に関する監視指導上の措置について」）ものであり、第1次再評価で再評価指定がなされれば、指定された成分を含有する医薬品は、再評価の審査を受けずにその製造販売を継続するという選択肢は与えられないばかりか、当該成分を含む医薬品の再評価が終了した時点で、指定を受けな

がら再評価の審査を受けなかった医薬品は市場に存在することも許されなかった。そして、第1次再評価制度において、再評価の結果、適応の一部について有用性が認められなかった医薬品（カテゴリー2の判定を受けた医薬品）については、製薬会社による承認事項の一部変更申請を待つまでもなく、その効能、効果等が限定され（同月21日薬務局長通知）、表示を訂正しなければならないとされ（同月28日薬務局長通知）、また、有用性を示す根拠がないと判定された医薬品（カテゴリー3の判定を受けた医薬品）は、その承認は取り消されて、製造が禁止され、製薬企業は結果通知後直ちに販売を中止し、少なくとも1か月以内に市場から回収しなくてはならないとされた。

(カ) 被告国は、第1次再評価制度はあくまで行政指導によって行われていたものであるとし、行政指導は、規制権限の行使と異なって、指導に応じるか否かは相手方の自由な意思にゆだねられているため、行政指導の不作為が国家賠償法上の義務違反と評価されることは通常考えられないと主張する。

確かに、再評価制度が昭和55年に薬事法上の制度として法定されるまでの間は、再評価は、医薬品製造（輸入）業者に対する行政指導として行われていたこと、行政指導一般についての考え方（基本的には、規制権限の行使と違い、指導に応じるか否かは相手方の自由な意思にゆだねられており、厚生大臣がこれを実施する職務上の法的義務を負っていないことなど）は、被告国の主張するとおりであり、したがって、一般的にいえば、行政指導の不作為は、法令上の規制権限の不行使と異なり、国家賠償法上の違法の問題は生じない。

しかし、上記認定の第1次再評価制度の位置付けからすれば、製薬会社に対し、必要な資料を提出させ、有効性、有用性を見直し、場合により、その承認取消しにつながることもあり得るなど、第1次再評価は、

既に承認を受けている者に新たな負担や不利益を与える面もあることからすれば、被告国が医薬品に対する規制権限の行使として、第1次再評価制度を制度として準備し、実施していたと評価すべき側面が強く、単に行政指導にすぎないとか、相手方の任意の協力を期待して行われており、行政指導を実施するか否か、いつ実施するかなどは、基本的には関係行政庁の自由であるなどの被告国の主張は、当時の第1次再評価の実態を素直に反映しているとはいえない。

したがって、第1次再評価制度は、薬事法上にこれを直接明示した根拠規定ははまだ存在せず、行政指導ではあったが、その実態からすれば、被告国が、医薬品についてその有効性及び安全性の両面において審査を行い、その存続について規制権限を行使するものと理解することができ（その面では原告らの理解は大きくはずれたものとはいえない。）、場合によっては、国家賠償法上の違法の問題が生じることがあるというべきである（違法性については、後に検討する。）。)

もっとも、再評価は、それを実施すべきかどうかにつき高度かつ専門的な判断が必要であるため、再評価を実施すべきかどうかの判断は、基本的には、厚生大臣の裁量行為というべきである。

(カ) 前記のとおり、薬効問題懇談会答申では、承認された時期が昭和42年9月以前である医薬品をその対象とすべきであるとし、これを受けて、昭和46年12月16日付け「医薬品再評価の実施について」との薬務局長通知で、その対象医薬品を明確に定めた（甲B他202）ものであり、同通知中の「1 再評価を行う医薬品」の規定によれば、フィブリノゲン製剤は、「昭和42年10月1日以降承認を受けた新開発医薬品など」の除外項目に該当しないから、第1次再評価を行う医薬品に該当することは明らかである。

ところが、フィブリノゲン製剤は、第1次再評価制度において再評価

指定されなかったが、これは、再評価の対象医薬品を明示した薬務局長通知に反するものであり、その意味では、フィブリノゲン製剤は、昭和42年9月以前に承認を受けた他の医薬品とは異なる取扱いを受けたとすることができる。

被告国は、昭和51年4月30日の「フィブリノゲン—ミドリ」についての承認は、新規承認ではなく、昭和39年に承認を受けていた「フィブリノーゲン—ミドリ」の名称変更承認であるとしながら、そのような名称だけが変更された医薬品について、なぜ、第1次再評価の対象医薬品から除外されたのかについては、「形式的に移行したが、その移行理由は不明である。」とするだけであり、詳細を明らかにしない(被告国第7準備書面)。なお、昭和51年に受けた名称変更承認は、上記「医薬品再評価の実施について」薬務局長通知の除外事由に該当しない(有本証人)から、フィブリノゲン製剤が第1次再評価制度の対象医薬品に該当することには変わりはない。

(イ) 原告らは、フィブリノゲン製剤は、再評価制度が開始された昭和46年時点において、直ちに再評価されるべきであった旨主張する。

しかし、証拠(有本証人)によれば、再評価の対象となった医薬品が4万品目も存在しており、このような多数の医薬品の再評価を同時に進めることは物理的に不可能であったことが認められること、さらに、前記認定のとおり、再評価制度は、当初は5年程度で対象医薬品すべての再評価を行うものとして制度設計されていたことなどからすれば、具体的にいつ再評価するかについては、厚生大臣の裁量にゆだねられていたというべきである。

したがって、再評価制度が開始された昭和46年時点において、直ちに再評価されるべきであったとはいえない。

(ウ) 原告らは、薬効群別の各専門調査会において、再評価指定に際し、担

当する薬効群の中からどのような順番で再評価を行っていくべきかの順位の決定につき、再評価の必要性の高いもの(社会的要請の強いもの)から優先されるべきであることは当然である、この再評価の必要性の高さの判断としては、医薬品の有効性及び安全性の評価に変更が生じているものか否かという観点から、決定されるべきである、そして、フィブリノゲン製剤は、危険性等の知見が蓄積されており、早急に再評価すべき必要性が高く、社会的要請が強い医薬品であったから、遅くとも、昭和50年に血液・体液用剤専門調査会が設置されて再評価指定し得る組織的な準備が整った時点で、再評価がなされるべきであった旨主張する。

しかし、再評価を行っていくべきかの順位の決定については、厚生大臣の裁量の働く領域であり、再評価指定の順番につき、薬効問題懇談会の答申で「精神神経用剤のように比較的再検討の容易なものと、ビタミン剤等のように再検討に関する社会的要請の強いものからはじめることが常識的であろう。」(甲B他33)とされているところからすれば、「社会的要請が強いもの」、「作業に着手しやすいもの」という考慮が働いていたことは否定できない。また、仮に社会的要請の強いものから第1次再評価を実施していく方針であるとしても、その選定について、厚生大臣の裁量があることは、同様である。

そして、血液製剤(フィブリノゲン製剤を含む。)につき、昭和46年ころから昭和50年ころにかけて、社会的に薬効(有効性)が問題になったことを認めるに足りる証拠はない。

かえって、再評価の当初の終了年次である昭和50年度最後の再評価指定時(昭和51年1月22日)において、「本通知をもって医療用単味剤の主な成分の指定は終了する」、血液製剤は、「血液成分であって有用性に問題はない」との判断がされ、同年度最終の医薬品再評価特別部会(同年3月17日)において、単味剤の成分指定状況について事務

局より、「医療用単味剤の成分指定についてはこれまでに18回にわたって行っており、延べ1332成分の指定を終えている。これによって現在医療に用いられている医療用単味剤の大部分をカバーしたこととなる。現在未指定成分は麻薬、覚せい剤、ワクチン類、血液製剤、診断薬、生薬類、及び治療を主目的としない医薬品であり、これらについては、将来問題があれば指定していくこととし、副作用などの点については副作用調査会などで検討してもらうこととしたい」との提議があり、部会において了承を得たこと（乙B他124、125）、そのころ、肝炎の危険性が具体的に話題になったことはないこと（有本証人。なお、フィブリノゲン製剤の肝炎の危険性に関する知見については、後に詳述する。）からすれば、むしろ、血液製剤（フィブリノゲン製剤を含む。）については、昭和51年3月の時点で、再検討に関する社会的要請が強くなかったことがうかがえる。

ウ 前記のとおり、フィブリノゲン製剤は、第1次再評価制度の対象となる医薬品に該当するものであり、紆余曲折はあったものの、血液製剤に対する再評価は、昭和53年6月7日の再評価特別部会で再評価指定の対象とすることが決定され、同年10月16日の第1次再評価制度における最後の指定において、再評価指定が行われたのであるから、フィブリノゲン製剤についても、遅くとも、同日の再評価指定が行われるべきであったといえる（この点の違法性については、後に検討する。）。

ところが、同時点で、フィブリノゲン製剤は、再評価指定されなかった。その理由は、昭和51年4月30日のフィブリノゲン製剤の名称変更承認により、フィブリノゲン製剤が昭和42年以降承認医薬品に該当するとして新規承認扱いとなり、第1次再評価対象から除外されたからであるが、フィブリノゲン製剤を昭和42年以降承認医薬品に

該当するとして新規承認扱いとする合理的理由は見だし難い（昭和51年4月30日のフィブリノゲン製剤の承認は、名称変更承認であって、新規承認ではないことは、被告国も認めるところであり、結果としては、原告らの主張するように、実質的には再評価制度の潜脱を認めるのと同じことになってしまった。この点に関する有本証人の証言は、趣旨が理解し難く、採用できない。）。

イ 昭和53年当時の有効性

ロ 前記認定のとおり、昭和53年当時までの知見は、海外（主として米国）においては、DICの知見の進展に伴い、産婦人科領域を含め、従来低後天性低フィブリノゲン血症とされてきた病態のほとんどがDICに続発するもので、DICが複数の凝固因子の低下及び凝固亢進、線溶亢進を伴う複雑な病態を呈するため、その治療として、抗凝固療法の重要性、低下する複数凝固因子の補充が認識され、他方、凝固の基質であるフィブリノゲンを投与することについて、かえって凝固障害が増悪する可能性が指摘されるようになり、FDAにおいては、有効性の度合いが低いことを理由の一つとして、1977年（昭和52年）12月、フィブリノゲン製剤の承認を取り消すに至っていた。我が国においては、内科の専門家からは、同様の考えが示されており、産科領域でも、フィブリノゲン以外の血液凝固因子の補充の必要性は認識されており、一部の高次医療機関では、フィブリノゲンを投与せずに原疾患除去、抗凝固療法、抗線溶療法、新鮮血輸血等を用い、フィブリノゲンをあえて投与せずに治療を行っていた例もあるなど、フィブリノゲン製剤の必要性は従前より低下していたが、いまだ、産科出血に対してフィブリノゲンの補充が有効、必要であるとの報告も多数されていた状況にあった。

そうすると、産科の臨床現場では、なおフィブリノゲン製剤の有効性が認められていたといえる。

したがって、昭和53年当時としては、有効性がいまだ否定されておらず、これが認められるというべきである。

(イ) 原告らは、ミドリ十字が、第2次再評価手続において有効性についての根拠資料を提出できなかったことに照らせば、フィブリノゲン製剤が第1次再評価制度における再評価指定を受けていたとしても、ミドリ十字はやはり有効性についての根拠資料を提出することができなかったはずである、したがって、昭和53年10月に最後の再評価指定が行われた第1次再評価において、遅くとも昭和53年までに再評価がなされていれば、フィブリノゲン製剤は、有効性の根拠資料が提出されず、FDAで有効性が認められないことを理由の一つとして承認取消しがなされた事実も検討されて、後天性低フィブリノゲン血症についての有効性が認められないとされていたことは明らかである旨主張する。

この主張には、理解できる部分が多く含まれている。しかし、有効性の確認方法、その科学性の要求度の強さについては、時代により違いがあり得るのであり、とりわけ、本件では、昭和53年当時のDICの知見と産科領域でのとらえ方、臨床現場のフィブリノゲン製剤を有効、必要としていた状況、その他産科出血の重篤性のとらえ方、医療機器の進展等において、昭和60年当時とはいまだ異なっているものというべきであるから、昭和53年時点で、フィブリノゲン製剤の有効性判断に比較臨床試験をもって臨むという方針であったとはいいい切れないし、原告らの上記主張を考慮しても、直ちに有効性が否定されたかどうかについては、なお不明といわざるを得ない。

(4) 昭和60年当時の有効性

前記認定のとおり、昭和60年の時点では、米国だけでなく、我が国の内科はもちろん、産科領域でも、フィブリノゲン製剤使用についての否定的見解がかなり広がっており、これに肯定的立場においても、実際に使用する場

面は激減しており、他の治療法の存在等もあって、有効性についても、かなり疑問視される状況になりつつあったといえる（正に、危険性とのかねあいで、有用性が問題となる時点であった。）。

もっとも、昭和60年8月時点では、再評価の必要性を調べていたのであり（同年7月30日、中央薬事審議会答申、同年10月1日、厚生大臣による再評価指定）、資料の収集、検討のため、各医薬品の特性に応じて、有効性の有無についての判断をするには、ある程度の期間を要することはやむを得ないことからすれば、少なくとも、昭和60年の時点では、有効性が認められないとの判断をしかねる。

したがって、昭和60年当時においては、フィブリノゲン製剤につき、なお有効性があるというべきである。

(5) 昭和62年4月当時の有効性（非加熱製剤及び加熱製剤）

ア 非加熱製剤の有効性について

(イ) 昭和62年4月当時の医薬品の有効性の確認方法

昭和62年4月当時は、フィブリノゲン製剤の再評価過程で血液用剤再評価調査会が明らかにしたとおり、後天性低フィブリノゲン血症については、治療等のバックグラウンドをそろえた比較臨床試験でのみ実証し得るとの厳格な基準が示されており（実際のこのような表現となったのは、その後であるが、ほぼ同様の理解がされていた。）、医薬品の有効性の確認は、比較臨床試験を行うのが、当時の医学的、薬学的水準であったことは、前記認定のとおりである。

(イ) 非加熱製剤の有効性について

非加熱のフィブリノゲン製剤については、一度も比較臨床試験が実施されておらず、ミドリ十字自身、後に緊急DIC患者に対する集中的治療の一環としてフィブリノゲン製剤が使用された報告は多数あるが、フィブリノゲン製剤そのものの有用性評価に主眼を置いた治療報告ないし

症例報告等の公表論文は見いだすことができなかつた（昭和63年2月12日付け「乾燥人フィブリノゲンの再評価調査会指示事項に対する回答）としているとおり、昭和62年時点で、有効性を確認する証拠を提出することができない状況にあったものである。

したがって、昭和62年4月当時の非加熱製剤の有効性は、確認できない状況であったのであるから、有効性は認められないといわざるを得ない。

(ウ) 補足説明

a もっとも、再評価とは、製造承認とは異なり、再評価の結論が出るまでは、有効性は否定されないとの考え方は、理屈の上ではそのとおりであり、また、再評価の結論が出るまでには、ある程度の期間を要することもそのとおりである。

しかし、これを強調すると、再評価の判断を先送りすればするほど、結果としていつまでも有効性が認められる状況（正確には、有効性が否定されていない状況）が続くことになるが、これは相当ではない。本件でも、その後、加熱製剤についての再評価手続が続けられることになるが、フィブリノゲン製剤の効能、効果を先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向にする旨の再評価結果が公表されたのは、平成10年3月12日である。この点につき、被告国は、慎重に再評価手続が行われていた旨主張するが、特段の具体的な内容を伴っておらず、単に判断を先送りしていたにすぎない疑いが強い。

確かに、非加熱製剤については、昭和62年4月時点では、再評価調査会での有効性に関する最終的な評価が出されていたわけではな
いが、当時の有効性確認のための判断基準からみて、後天性低フィブリノゲン血症については、有効性を確認できないとの結論になることはおおむね間違いない状況であったといえる（衣笠証人）し、

その判断も可能であったと推認される。

b また、被告らは、臨床試験の結果に基づいて後天性フィブリノゲン血症に対する有効性そのものが否定されたものではなく、臨床試験又は特別調査を実施することができず、有効性に関する資料を提出することができなかつたため、有効性があるとの判断ができなかつたことから、フィブリノゲン製剤の効能、効果を先天性低フィブリノゲン血症に限定されたにすぎない旨主張する。

しかし、素直にみれば、当時の時点では、有効性を判断できなかったということは実質的には否定されたのと同様であり、被告らの主張は、言葉の言い換えによる単なる弁解にすぎず、有効性を認めることができないとの上記判断を何ら左右するものではない。

c 被告らは、本件訴訟において、フィブリノゲン製剤の有効性を認める論文等が多数あった、さらには、産科2学会がフィブリノゲン製剤の有効性を認める旨の意見を出していたなど、いわゆる臨床的有効性を強調した主張をし、あるいは、補充性の理論からも、有効性が認められる旨の主張をする。

確かに、医学的、薬学的知見をどうみるかによつては、被告ら主張の有効性を認める根拠が全くないとはいわないが、本件で問題となっている昭和62年4月当時の知見としては、後天性低フィブリノゲン血症の有効性を実証するには比較臨床試験が必要であるとの立場を採る以上、同試験に基づいた有効性を確認する資料の提出ができない状況下では、有効性は認められないとの判断をせざるを得ない。

仮に、被告らの主張する根拠でもって、フィブリノゲン製剤の有効性が認められるのであれば、そのような資料は、再評価手続の際には当然に存在していたから、ミドリ十字はこれを提出することができたし、被告国も、これを根拠に有効性を確認できたはずであるところ、

被告らがそのような立場を採らなかったのは、前記認定のとおりである。

イ 加熱製剤の有効性について

(ア) 昭和62年4月当時の医薬品の有効性の確認方法

昭和62年4月当時の医薬品の有効性の確認方法については、前記のとおりであり、非加熱製剤と同様、比較臨床試験が要求されていた。

(イ) ミドリ十字提出の臨床実験資料及び検討

a 前記認定のとおり、加熱製剤の承認申請に添付された資料は、加熱による肝炎ウィルスの不活化ないし薬剤の安定性についてのものが中心であって、臨床症例数は2か所の施設において合計わずか7例であった。

b そして、加熱製剤の承認の直後である昭和62年5月13日に開催された第49回血液用剤調査会で、本剤の一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する有効性は、治療等のバックグラウンドを揃えた比較臨床試験でのみ実証し得るとの指摘がされていたことからすれば、フィブリノゲン-H Tミドリ（加熱製剤）についての承認申請に添付された臨床試験資料が、有効性を実証し得る、治療等のバックグラウンドをそろえた比較臨床試験ととらえられていなかったことも明らかである。

c 前記認定事実に加えて、証拠（甲B他234）及び弁論の全趣旨によれば、昭和62年1月に青森県三沢市の産婦人科医院からフィブリノゲン製剤を投与した患者に肝炎の集団感染が発生した旨の報告がなされた後、再評価手続中で、しかも、非加熱製剤の有効性に疑問が出されていた最中の同年4月15日、厚生省は、非加熱のフィブリノゲン製剤を加熱のフィブリノゲン製剤に切り替えるという方針を決め、いまだ、加熱製剤の承認申請すらなされていないにもかかわらず、同

月20日にミドリ十字が承認申請を行い、同月30日に加熱製剤を承認するという方針をあらかじめ定め、加熱製剤への切替えに臨み、実際にも、フィブリノゲン-H Tミドリ（加熱製剤）については、前記の方針どおりわずか10日という非常に短期間の日程で、同月30日に製造承認をしたことが認められる。

上記のとおり、もともと非加熱製剤について有効性が証明できていないとして、議論されており、肝炎集団感染事件が発生した直後であるから、通常以上に慎重に審査すべきであると思われるにもかかわらず、上記のとおり日程で加熱製剤の製造承認をしたのであるから、まさに結論ありきの製造承認であったといえる。

(ウ) 加熱製剤の有効性について

ミドリ十字提出の上記臨床実験資料は、「治療等のバックグラウンドをそろえた比較臨床試験」のデータでないことは明らかであり、このような承認申請書添付資料では、有効性が確認できないものである。

そして、加熱製剤については、非加熱製剤の再評価手続の過程で、有効性を示すデータがないと指摘されていたにもかかわらず、有効性について比較臨床試験その他科学的側面からの資料提出をすることもなかったのであるから、非加熱製剤と同様、有効性を認めることはできない。

なお、非加熱製剤に係る再評価手続と加熱製剤製造承認手続とは、異なる手続であるが、その当時の加熱製剤と非加熱製剤とでは、不活化方法が異なる（加熱処理されているかどうかの違い）だけで、有効成分は同一、薬効は同等であったから、同時点での、有効性の判断は同じと考えるのが相当である（この点については、被告国も、結論は逆ながら、同様の主張をしている。）。

(6) まとめ

以上検討したところによれば、フィブリノゲン製剤は、非加熱製剤製造承