

【第IX因子複合体製剤関係】

なお、第IX因子複合体製剤に係る争点は、フィブリノゲン製剤に係る争点と共に通する点が多いから、以下に判断する点を除く争点に対する判断は、フィブリノゲン製剤に係る争点に対する判断のとおりである。

第1 本件の基本的な事実関係の概観

1 医薬品の承認

(1) 医薬品の承認及び承認拒否事由

フィブリノゲン製剤関係のとおりである。

(2) 昭和37年版医薬品製造指針と昭和42年基本方針

フィブリノゲン製剤関係のとおりである。

(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

ア 薬事法の定め

昭和46年当時の薬事法（昭和50年法律第37号による改正前のもの）をいう。以下、本項では同じ。）は、輸入の承認について、「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。」と定める同法14条1項（日本薬局方外医薬品等の製造の承認）の規定を準用していた（同法23条）。

イ 薬事法施行規則の定め

（ア）承認申請書の記載事項

承認の可否を判断するため、承認申請書には、薬事法14条1項に規定する各項目に対応して、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（ただし、昭和46年厚生省令第21号による改正前のもの。以下、本項では同じ。）17条、様式第10）。

（イ）添付資料

医薬品の輸入の承認の申請に当たり提出すべき資料については、「厚生大臣又は都道府県知事が第17条又は前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、臨床試験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又は都道府県知事に提出しなければならない」とされていた（薬事

法施行規則 20 条)。

ウ 医薬品製造指針

昭和 45 年版医薬品製造指針では、製造承認申請書添付資料としての臨床試験成績資料について、臨床試験成績資料は、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し、申請品目が実際に使用されていかなる効果、あるいはいかなる副作用を示すかを明らかにするもので効果判定に際して重要な資料であるから、実際に要求される例数は、基本方針取扱いが示すとおり原則として 5 か所以上以上の医療機関において、1 か所 20 例以上合計 150 例以上とされているが、これはあくまでも原則であり、実際には個々の品目により必要度が異なるので一概にはいえないとされていた(乙B他 85)。

(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

昭和 50 年版医薬品製造指針は、輸入承認品目を国内製造に切り換える場合の変更の際の資料は、吸排資料(製品の吸收、分布、代謝及び排泄等に関する資料)及び経変資料(製品の経時変化に関する資料)とし、また、血液製剤に係る申請については、吸排資料は不要としていた(乙B他 86)。

2 医薬品再評価

医薬品再評価の意義、第 1 次再評価に至る経緯、第 1 次再評価、第 2 次再評価については、フィブリノゲン製剤関係のとおりである。

3 第 IX 因子複合体製剤の輸入、製造承認と再評価

(1) 第 IX 因子複合体製剤(コーナイン)の輸入承認

証拠(乙B他 81ないし 83)及び弁論の全趣旨によれば、第 IX 因子複合体製剤(コーナイン)の輸入承認について、以下の事実が認められる。

ア 輸入承認申請

ミドリ十字は、昭和 46 年 9 月 8 日、厚生大臣に対し、カッター社が製

造していた非加熱第IX因子複合体製剤「Konyne（コーナイン）」について、臨床試験成績等の添付資料とともに、輸入承認申請書を提出した。

コーナインの輸入申請承認書に添付されていた資料は、以下(ア)ないし(ウ)のとおりである。

(ア) 臨床試験成績とその内容

ミドリ十字は、承認申請に当たり、コーナインの臨床試験成績として、先天性血液凝固第IX因子欠乏病（血友病B）の患者における下記aないしkの11文献に係る合計9医療機関における使用患者数29例、延べ使用例数67例に関する報告等を提出した。後天性第IX因子欠乏症の患者におけるコーナインの臨床試験成績の報告は提出されなかった。

a 奈良医科大学小児科学教室 吉矢久人ほか

「第IX因子濃縮製剤の血友病Bに対する凝固補正効果」（使用患者数4例、延べ使用例数4例）

血友病B患者4例に投与したところ、いずれも凝固時間が短縮し、第IX因子量も上昇した等の結果が得られ、また、4例いずれも副作用はみられなかつたことの報告である。

b 三重県立大学医学部第2内科 大西英利ほか

「Chromatographic DEAE Absorbed Prothrombin Complex使用による血友病Bの多数歯抜去の経験」（b, c併せて使用患者数4例、延べ使用例数23例）

血友病B患者に対し多数歯抜去を実施するに当たり、術前にKonyneを投与し第IX因子活性の上昇を待って抜歯を行い、抜歯後もKonyneを投与してわずかな出血を認めただけで抜歯術が成功したことの報告である。

c 三重県立大学内科第2講座 大西英利ほか

三重県立大学口腔外科学教室 粕山正徳ほか

「Chromatographic DEAE Absorbed Prothrombin Complex (Konyne) の使用経験」(b, c併せて使用患者数4例, 延べ使用例数23例)
同一家系の血友病B3症例にKonyneを投与し, 出血による関節腫脹, 筋肉内血腫の増大を阻止し, 齒肉出血, 肉眼的血尿が消失し, 消化管出血は再出血をみなくなったことの報告と, 上記bの多数歯抜去の1症例の報告である。これら4例で肝炎発生を含め何ら副作用は認めなかつたとする。

d 国立大阪病院小児科 吉岡慶一郎ほか

「血友病B患児に対する濃縮第IX因子製剤(Konyne)の効果」(使用患者数2例, 延べ使用例数2例)

血友病Bの2幼児例に起こった関節出血及び口腔内出血に対してKonyneを投与し, 速やかな止血効果を得たことの報告である。

e 大阪大学歯学部保存学教室小児歯科診療室 下野勉ほか

「第IX因子製剤Konyneを用いた血友病B患児の治療例について」(使用患者数1例, 延べ使用例数2例)

血友病B患児にKonyneを2回に分けて投与して乳歯の抜去を行い, さらに, 抜歯後にもKonyneを投与して抜歯後出血に対処した1症例の報告である。

f 大阪府立成人病センター外科 田中健一ほか

「血友病B(Christmas病)」(f, g併せて使用患者数5例, 延べ使用例数8例)

Konyneを臨床的に10歳の男児の膝関節出血に1本, 28歳男子の肘関節出血に2本, 19歳男子肘関節出血に2本使用していずれも著効を認めたことの報告である。

g 大阪府立成人病センター外科 田中健一ほか

「Konyneの使用経験」(f, g併せて使用患者数5例, 延べ使用例

数8例)

2名の血友病B患者にKonyneを輸注し、凝固機能を検討したところ、2例とも輸注30分で血液凝固時間、PTTが著しく短縮し、その効果は3日以上持続し、第IX因子活性も上昇したこと、また、臨床的には上記2例を含む延べ8例の血友病B患者に使用したが、いずれも著明な止血効果を認め、副作用は全く認められなかつたことの報告である。

h 関西医科大学小児科教室 高橋正彦ほか

関西医科大学臨床病理科 村田健二郎ほか

「第IX因子欠乏病の2症例」（使用患者数1例、延べ使用例数2例）
血友病B男児に対し、前頭部強打により血腫を生じた際と、左下肢に皮下出血を来し腫脹を生じた際に、それぞれKonyneを投与したところ、血腫、腫脹の消退がみられたことの報告である。

i 名古屋大学医学部口腔外科学教室 金田敏郎ほか

「Konyneによる血友病Bの口腔出血管理」（使用患者数7例、延べ使用例数11例）

血友病B患者の歯肉出血2例、歯牙自然脱落後出血3例、抜歯4例、検査2例にKonyneを投与し、良好な凝血学的な補正効果が得られ、十分な臨床的止血効果を得ることができたこと、Konyne投与後最長10か月最短1か月経過観察しているが、現在までのところ輸注による肝障害は1例も発生していないことの報告である。

j 弘前大学松永内科 川部汎康ほか

「血友病B患者に対する濃縮第IX因子製剤（Konyne）の輸注効果について」（使用患者数1例、延べ使用例数6例）

血友病B患者の右足関節の腫脹及び疼痛に対し、Konyneを投与し、PTTと第IX因子量に補正効果がみられ、関節の腫脹もとれたこと、

その後出現した血尿に対しても、Konyneの投与により次第に薄くなり20時間後には完全に正常尿になったとし、Konyne投与で著効が得られたことの報告である。

k 帝京大学第一内科 安部英ほか

「プロトロンビン複合体製剤の血友病B患者に対する治療効果」(使用患者数4例、延べ使用例数9例)

出血を起こしたと思われる血友病B患者4名に延べ9回Konyneを投与した前及び後1時間で採血し、その際の臨床症状も調べたところ、いずれの症例でも、明らかに第IX因子濃度の上昇、凝固時間の短縮が認めるとともに臨床的にも有効であったとし、かつ、特に認めるべき副作用はなかったことの報告である。

(イ) 輸入先の使用説明書

ミドリ十字は、承認申請に当たり、輸入先であるカッター社のコーナインの使用説明書（訳文）を提出した。同使用説明書中には、要旨次の記載があった。

a 解説

コーナインは、第II、第VII、第IX及び第Xの凝固因子からなる安定な乾燥精製血漿であって、その総蛋白量は極めて少量である。本製剤は、先天性の第IX因子欠乏症（血友病B）、第X因子血病症、第VII因子血病症の治療及び後天性の第II因子欠乏症、第VII因子血病症、第IX因子欠乏症、第X因子欠乏症に起因する出血性疾患の治療に対し、使用することを目的としている。

b 用法

欠乏因子を止血水準にまで高めるためには、血漿注入では非常に大量を要する。したがって、その効果は自ずから制限される。また、蛋白量が過量になるため、循環血液量過多になり、脳浮腫、肺水腫及び

心臓障害等が生じる。そこで、血漿と比べて約1／60の蛋白量となっているコーナインの使用が考慮されるべきである。

コーナインの投与が指示される時は、特異的な凝固因子である第II, VII, IX, Xのうちの1ないしそれ以上の因子の水準を上昇させることにより、危険な出血状態を治療し、又は防御し、また、手術の実施を容易にする場合に用いられる（下記(a)ないし(d)。ただし、凝固因子の欠乏があらかじめ実証された場合に限る。）。

- (a) 現に出血状態にある、又は差し迫った出血傾向の見られる子供又は大人の第IX因子欠乏症（血友病B；クリスマス病）に用いる。
- (b) 上記と同じ状態における第II, 第VII又は第X因子欠乏症に用いる。
- (c) 第II, 第VII, 第IX及び第X因子欠乏性新生児出血症による重篤な出血状態に対し、生命が危険な状態の幼児にのみ用いる。
- (d) 第II, 第VII, 第IX, 第X因子欠乏性を伴う後天性肝障害の子供又は大人の患者で、手術の必要性が考慮される場合、又は出血状態にある場合において、生命が危険な状態にある場合にのみ用いる。

注意：コーナインのすべてのロットにはウイルス性肝炎を引き起こす要因がある。したがって、肝障害患者に対しては、ウイルス性肝炎の危険性よりも有益な作用の方が大きな比重を占める場合以外は使用してはならない。

c 注意

コーナイン中に肝炎ウイルスが存在するか否かを証明することは今のところ不可能である。したがって、肝炎ウイルスの存在は仮定されるべきであって、コーナイン投与によるウイルス感染の危険性と、コーナインの使用を控えた場合の医学的な成り行きとを十分比較検討する必要がある。

備考：肝炎を防ぐ努力として、 γ -グロブリンの使用が考えられる。

Stokesは、 γ -グロブリンの投与で血清肝炎の発生率が約75%減少したと報告しているが、他の研究者たちは、本目的のために γ -グロブリンを使用することは、ほとんどあるいは全く無効である信じている。

d 使用上の注意

血清肝炎ウイルスによる汚染の程度は分かっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。したがって、ウイルスの存在はあるものと考えるべきで、コーナインを投与する際にはコーナイン投与により予期される治療効果とコーナインによるウイルス感染の危険性とを衡量した上で使用しなければならない。

(v) 輸入先の発売資料及び海外文献

ミドリ十字は、承認申請に当たり、海外文献としてコーナインの輸入先の発売資料（下記a b）とその他海外文献（下記cないしh）を提出した。

a 「血友病B患者に対する最初の特異製剤の発表 新Konyne 因子IX複合体（ヒト）〔因子II, VII及びX〕」

上記発売資料には、要旨次の記載があった。

(a) 前書き

Konyneは、総蛋白の最小量と凝固因子II, VII, IX及びXを包含する安定、乾燥、純化血漿分画である。それは、因子IX（血友病B）、因子VII又は因子Xの先天性欠乏症及び因子II, VII, IX及びXの後天性欠乏からくる他の出血性疾患の治療に使用される。

血漿輸注では、欠乏因子を止血レベルに上げるのに非常に大量に必要となり、その効果は制限される。血液循環は蛋白過負荷のため過容量となり、過量の血漿投与では脳浮腫、肺浮腫及び心臓障害が

常に起こる。したがって、血漿蛋白の1／60を含むKonyneの使用は、血漿が要求されるときは考えられねばならない。

(b) 適応

一般に、Konyneの投与は危険な出血事故を補正又は予防しあるいは手術を完了するために、特異凝固因子Ⅱ、VII、IX、Xの一つ又はそれ以上が上げられねばならぬ時はいつでも適応である。

- i 実際の出血事故があり、又は差し迫った出血の場合、小児、又は成人でIX因子欠乏（血友病B、Christmas病）が証明された場合。
- ii 上記と同じ状態において、因子VII又は因子X欠乏の証明された場合。
- iii ただし、生命を脅かす状態の下でのみ、Konyneは、因子Ⅱ、VII、IX及びXの欠乏を証明された新生児の出血性疾患による著明な出血のある幼児の治療に適応である。
- iv なお、生命を脅かす状態の下で、Konyneは、因子Ⅱ、VII、IX、Xの欠乏が証明され後天性肝不全のある小児又は成人で出血しているか、又は手術の支障になると考えられたものに適応である。

注意：Konyneのいずれのロットもウイルス肝炎を起こす病原体を含んでいるかもしれぬ可能性のゆえに、肝疾患における使用はその予期される有利な効果が既に障害された肝にウイルス肝炎が加える可能性障害よりもはるかに優っている症例においてのみ考えられねばならない。

(c) 注意

血清肝炎ウイルスによる汚染の範囲は知られていない。現在肝炎ウイルスの存否を証明する信頼できる試験がないので、ウイルスの存在を仮定しKonyneの予期される治療的効果に対してKonyne投与の

障害を考察せねばならない。

- b 「Konyne The Medical Letter on Drug and Therapeutics, Sept. 1
9, 1969」

上記発売資料には、次の記載があった。

(a) 効果

今日までの証拠は先天性IX因子欠乏による出血の治療において本製剤の効果を確立している。肝疾患及びビタミンK従属因子欠乏のある患者はまたKonyne注射後これらの凝固因子の濃度の増加を証明した。しかしながら、本製剤は重症肝疾患のある数名の患者でフィブリン溶解性副作用を引き起こしたので、このような患者ではただ生命を脅かす状態下でのみ使用されねばならない。

(b) 利点及び不利

Konyneを適当な時期に投与すれば入院及び輸血を不必要にする。

Konyne注射後数例の肝炎が報告されているが、その危険は血液銀行で調整した血漿成分より大であると信ずる理由はない。

c Johnson, F. 「純化濃縮II, VII, IX, X因子の大規模製造」

カッター社のResearch DivisionのJohnson, F. は、Konyneの臨床的研究について、要旨次のように報告した。

血友病に関する臨床的研究では、出血状態では満足すべき止血が循環過負荷なく常に得られたが、予防的維持については、IX因子欠乏では体重1kg当たり毎週7単位容量で、X因子欠乏では2週間ごとに体重1kg当たり9単位容量で有効であったが、VII因子欠乏では、完全に満足な維持は1500単位の計画でも得られなかった。

Konyneは、また、慢性肝炎、ウイルス性肝炎、アルコール性肝硬変、肝毒素による中毒症及び新生児の出血性疾患を伴った多数因子欠乏による広汎な出血のある血友病患者でない22名に止血維持のため用い

られた。この分類の22名の患者中13名は基礎的な疾患のため躊躇したが、急速な止血に全症例で効果があった。

d Hoag, M. S. ほか「新濃縮凝固因子をもつてする血友病Bの治療」

Hoag, M. S. らは、Konyneの患者に対する研究について、要旨次のように報告した。

6名の重症血友病男子患者と1名の軽症患者に対し、出血事故の治療、出血事故の予防、外科的治療に当たって異常な外科的出血の予防にKonyneを用いて効果があった。肝炎に関して、以前治療の4期間に総計約55単位の血液又は血漿の投与を受けていた軽度の血友病B患者で、Konyneの単一注射後1か月で黄疸が発生したが、他の6名の患者では、Konyneの投与を開始してから5～20か月の間に血球計算及び肝機能検査で変化は観察されなかった。

e Tullis, J. L. ほか「濃縮クリスマス因子数製剤の臨床的使用」

Tullisらは、先天性及び後天性II, VII, IX及びX因子の欠乏症患者の出血及び非出血時において、4つのプロトロンビン複合体製剤をもつてする臨床的経験を、特に先天性Christmas病に力を入れて、比較することを目的とした論文の中で、要旨次のような臨床成績を報告している。

IX因子欠乏のある6名の患者にMelin製剤 (D E A E - cellose chromatography法による) が投与され、膝関節に外傷性に溢血した幼児では投与後更に溢血は観察されず、他の5名の患者ではカルシウム再添加時間及びP TTが平均360と128から投与後205と55に短縮することが示された。

IX因子欠乏のある更に3名の患者にMelinのD E A E吸着材料が投与された。先天性X因子欠乏のある1名の患者では、非出血状態期間に投与されたが、一期欠乏の補正を示すデータが得られた。後天性X

因子欠乏を伴った2例の成人の患者は、非常な出血を堪え忍んでいたが、1例では5バイアルで急速な止血を伴い、もう1例では3バイアルであった。

15名の患者（診断は、先天性Christmas病（6例）、肝疾患（6例）、ダイクマロールによる低プロトロンビン血症（2例）及び先天性VIII因子欠乏症（1例））に対し、D E A Eで吸着した材料又はcalcium phosphateで吸着した材料を投与した。各出血患者では投与後臨床的問題の急速な改善と解決消散が起り、非出血患者では21回の注輸のうち、欠乏の補正が起つた。D E A Eで吸着した材料とcalcium phosphateで吸着した材料の投与を受けた4名の患者中1名で肝炎が発生したが、3か月前に全血20回輸血を受けたことによるかプロトロンビン複合体注輸によるか、原因的関係は分からぬ。

これらのデータに基づき、Tullisらは、D E A E吸着材料はcalcium phosphate吸着材料より臨床的にもっと有効であることを実証し、D E A E材料はChristmas病及びプロトロンビン複合体の減少を含む他の障害の治療において非常に有効な薬剤であると証明したと述べている。

f Breen. F. A. ほか「止血剤としてのchromatographic prothrombin complexの使用」

Breen. F. A. らは、止血剤としてのKonyneの使用について、下記gの研究により、クロマトグラフィー使用D E A E吸着プロトロンビン複合体（Konyne）はChristmas病並びに凝固因子II, VII, IX及びXにひどく欠乏のある一定の他の疾患に急速な効果のある止血剤であることが示されたとし、このクロマトグラフィー使用D E A E吸着プロトロンビン複合体の大きな効用は、急速な好転をもたらし、また、ダイクマロール投与による二次的低プロトロンビン血症や肝疾患に効果を

及ぼすことができ、この効果のゆえに肝生検、門脈分岐術及び開心術を行えることであると述べている。

g Breen. F. A. ほか「クリスマス病及び同類疾患の治療における濃縮プロトロンビン」

Breen. F. A. らは、凝固因子Ⅱ、VII、IX及びXの欠乏と因子Ⅱ、VII、IX及びXの濃縮剤の関係について、要旨次のように述べている。

凝固因子Ⅱ、VII、IX及びXは、ビタミンKに属し、血漿から吸着させることができ、肝で製造され、ダイクマロール及びその誘導体により合成が低下される。先天性欠乏の存在が知られており、最も一般的なのは血友病B又はChristmas病となるIX因子の低下である。もっと一般的なのは、warfarin sodium (Coumadin sodium) 誘導体による抗凝固により引き起こされるか、肝疾患に伴うこれら因子中の組合せの後天的欠乏である。因子はすべて比較的安定で、臨床的欠乏の補いは、一般に銀行血又は血漿で得られるが、血漿投与では容量過負荷の危険が伴うことがまれではない。warfarin効果は、ビタミンKの投与では急速に解消することはできない。これらの制限は、因子Ⅱ、VII、IX及びXの濃縮剤の使用により乗り越えることができる。しかし、濃縮剤の血清肝炎ウイルスによる汚染の可能性のために、先天性出血性疾患又は標準治療に抵抗する後天的欠乏を除いては、同剤の日常の使用は得策ではないとされる。

また、Breen. F. A. らは、クロマトグラフィー使用D E A E吸着プロトロンビン複合体 (Konyneはこれに当たる。) とTricalcium Phosphate吸着プロトロンビン複合体とでChristmas病及び関連疾患の治療で臨床的効果を比較する以下の研究を行った。

14名の患者（診断はChristmas病（5例）、肝疾患（6例）、ダイクマロールによる低プロトロンビン血症（2例）、血友病A（1例））

に対し、プロトロンビン複合体を36回注輸（そのうち、32回はクロマトグラフィー使用D E A E 吸着プロトロンビン複合体であり、4回はTricalcium Phosphate吸着プロトロンビン複合体）した。クロマトグラフィー使用D E A E 吸着プロトロンビン複合体が、盛んに出血中であった5名に投与された。このうち2名はChristmas病、1名は血友病Aであった。残り2名は、肝疾患に続発した因子II、VII、IX及びXの後天的欠乏であり、クロマトグラフィー使用D E A E 吸着プロトロンビン複合体の投与後急速な止血を示した。これら14名の患者のうち、1名が、クロマトグラフィー使用D E A E 吸着プロトロンビン複合体とTricalcium Phosphate吸着プロトロンビン複合体の両方の製剤の相次ぐ注輸後12週で肝炎を発症したが、以前に多数単位の全血を輸血しているのでプロトロンビン複合体との因果関係は解し難かった。

Breen, F. A. らは、上記14名に対する投与試験成績を検討し、クロマトグラフィー使用D E A E 吸着プロトロンビン複合体は、Christmas病及び因子II、VII、IX及びXレベルで低下のある他の疾患に極めて有効な止血剤であることが分かったと結論している。

h Hoag, M. S. ほか「先天性VII及びIX因子欠乏症における濃縮血漿の使用」

Hoag, M. S. らは、凝固因子II、VII、IX及びXをDAEA Sephadex A-50に吸着させて作製したそれら因子の濃縮剤を7名の血友病B患者及び先天性VII因子欠乏症の3名に注射し、濃縮剤はVII及びIX因子欠乏症における急性出血事故の予防及び治療並びに外科的出血の予防に臨床的に有効であったと報告している。

イ 審査

昭和47年1月11日開催の血液製剤調査会では、P P S B -ニチヤク

の医薬品製造承認の可否（審議事項(1)），コーナインの医薬品輸入承認の可否（審議事項(2)），乾燥人血液凝固第IX因子複合体の基準制定（審議事項(3)）が議題の一部とされた。審議の結果，P P S B -ニチヤクの製造承認は可と決議され，コーナインの輸入承認も可と決議された。乾燥人血液凝固第IX因子複合体の基準制定については，審議の結果，基準案につき，数か所改めることとされ，また，その字句の不都合な部分の訂正等については事務局に一任することとされた。

同月18日開催の血液製剤調査会では，当日の議題に入る前に，同月11日に審議された乾燥人血液凝固第IX因子複合体について指摘された事項及び事務局側で訂正を加えた事項を別紙訂正表にまとめ，これについて各委員の意見を聴取した。さらに，当日の議題の審議終了後，同月11日の審議事項(1)(2)（P P S B -ニチヤクの製造承認の可否と，コーナインの輸入承認の可否）について効能，効果及び使用上の注意について表現の統一を図ることとして，当日の調査会を終了した。

昭和47年2月8日開催の血液製剤特別部会において，P P S B -ニチヤクの医薬品製造承認とコーナインの医薬品輸入承認の決議結果が報告され，また，乾燥人血液凝固第IX因子複合体の基準制定について基準案どおり審議可決された。

ウ 輸入申請書の一部差し替え

(ア) ミドリ十字が，昭和46年9月8日，厚生大臣に対し提出した輸入承認申請書では，「用法及び用量」の欄に「別紙(3)のとおり」と記載され，別紙(3)には「用法及び用量 1容器の内容を添附溶剤に溶解し，溶解後速やかに静脈内になるべく緩徐に注射する。用量は通常1回1～2瓶とし，年齢・症状に応じ適宜増減する。」と記載されており，「効能又は効果」の欄に「別紙(4)のとおり」と記載され，別紙(4)には「効能又は効果 血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病B）」と記載されており，

また、「使用上の注意等の案」と題する書面が添付され、そこには、「1. 血液凝固障害を伴う病型の肝疾患には禁忌である。2. 50単位/m1 以上の濃度に溶解して投与してはならない。3. 過量投与を行わないこと。第IX因子は注入後の半減期が長い。くり返し投与すると一般に血中濃度は引き続き増加する。特に第IX因子と第X因子が増加する。患者の第II因子、第IX因子及び第X因子を注意深く調べることなく使用すると、不必要に高い血中濃度を生じる。4. 血清肝炎ウイルスによる汚染の程度は分かっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。したがって、ウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予期される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。5. 本品の急速注入により、まれに、一過性の発熱、悪寒、頭痛、顔面紅潮のみられることがある。」と記載されていた。

(イ) ミドリ十字は、昭和47年3月28日、厚生大臣に対し、血液製剤調査会の審議結果に基づく訂正、差し替えを理由に、コーナインの輸入承認申請書の訂正、差し替え願を提出した。

訂正、差し替え願での訂正是、要旨以下のとおりである。

a 「一般的名称」、「貯蔵方法及び有効期間」、「規格及び試験方法」等の項目について、具体的に記載していたのを、生物学的製剤基準（乾燥人血液凝固第IX因子複合体）によることとする旨改める。

b 「製造方法」の項目について、具体的に記載していたのを一部、生物学的製剤基準（乾燥人血液凝固第IX因子複合体）によることとする旨改めるとともに、原材料と原血漿に関する記載として、「①原材料はつぎのいずれかを用いる。(1)「保存血液」 (2)保存血液 2. 1. 2 (3)4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液（液状人血

漿 2. 1. 1 を用いて採血したヒト血液)」, 「②原血漿 50 人分以上上の血漿をあつめてこれを原血漿とする。」を付け加える。

- c 「用法及び用量」の項目について, 「1 容器の内容を添附溶剤に溶解し, 溶解後速やかに静脈内になるべく緩徐に注射する。用量は通常 1 ~ 2 瓶とし, 年齢・症状に応じ適宜増減する。」と記載されていたのを, 「1 容器を添附溶剤に溶解し, 静脈内に注射。用量は通常 1 回 1 ~ 3 瓶とし, 手術など必要に応じ適宜増減する。」と改め, また, 同項目中に, 「使用上の注意: 1. 本剤の投与により, 血清肝炎が起こることがある。2. 本剤の投与により, 一過性の発熱, 悪寒, 頭痛, 顔面紅潮などのあらわれることがある。」を付け加える。
- d 「効能又は効果」の項目について, 「血液凝固第IX因子先天性欠乏症 (血友病 B)」と記載されていたのを, 「血液凝固第IX因子欠乏症」と改める。
- e 「使用上の注意等の案」を削除する。

エ 輸入承認

厚生大臣は, 昭和 47 年 4 月 22 日, ミドリ十字の輸入承認申請に係る血液凝固第IX因子複合体製剤を, 販売名を「コーナイン」, 用法, 用量を「1 容器を添附溶剤に溶解し, 静脈内に注射。用量は通常 1 回 1 ~ 3 瓶とし, 手術など必要に応じ適宜増減する。使用上の注意 1. 本剤の投与により, 血清肝炎が起こることがある。2. 本剤の投与により, 一過性の発熱, 悪寒, 頭痛, 顔面紅潮などのあらわれることがある。」, 効能, 効果を「血液凝固第IX因子欠乏症」として輸入承認した。

(2) 第IX因子複合体製剤 (クリスマシン) の製造承認

証拠 (乙 B 他 84) 及び弁論の全趣旨によれば, 第IX因子複合体製剤 (クリスマシン) の製造承認について, 以下の事実が認められる。

ア 製造承認申請

ミドリ十字は、昭和51年（1976年）5月22日、厚生大臣に対し、非加熱第IX因子複合体製剤販売名「クリスマシン」について、医薬品製造承認申請書を提出した。

同製造承認申請書には、備考欄に、「本品はミドリ十字輸入品「コーナイン」（昭和47年4月22日（47AM輸）第56号輸入承認）と同一のものであります。」「申請の理由：別紙のとおり。」と記載され、「理由書」と題する別紙には、「アメリカにおける国内需要の増加、「コーナイン」製造元である米国カツター社の都合により「コーナイン」の輸入販売を中止せざるを得なくなることも考えられますので、弊社としては「コーナイン」に代えて「クリスマシン」の名称のもとに国内で製造致すべく申請した次第であります。つきましては、本申請書について血友病患者の治療上に不足を来すことのないよう早急にご審議の上、ご承認賜りたくお願い申し上げます。なお「コーナイン」の輸入中止の時点まで「クリスマシン」の国内製造販売は致しません。」と記載されていた。クリスマシンの製造承認申請書には、臨床試験に関する資料は添付されていなかった。

イ 審査

厚生省薬務局生物製剤課は、昭和51年10月18日、クリスマシンの製造承認申請書中「成分及び分量又は本質」欄と「製造方法」欄とに記載の1ml当たりの血液凝固第IX因子の含有量に相違があるので再検討を要するとして訂正又は差し替えを指示して、申請書を返送した。

ウ 製造承認

ミドリ十字は、上記指摘事項を訂正し、厚生大臣は、昭和51年12月27日、ミドリ十字の製造承認申請に係る血液凝固第IX因子複合体製剤を、販売名「クリスマシン」、用法、用量を「1容器を添附溶剤に溶解し、静脈内に注射。用量は通常1回1～3瓶とし、手術など必要に応じ適宜増減する。」、効能、効果を「血液凝固第IX因子欠乏症」として製造承認した。

(3) クリスマシンの第2次再評価

証拠（乙B他43, 90, 92ないし98）及び弁論の全趣旨によれば、クリスマシンの第2次再評価について、以下の事実が認められる。

ア クリスマシンの再評価指定

厚生省薬務局安全課は、昭和59年6月6日、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、資料提出期限を昭和59年9月6日と定め、調査対象医薬品の一つに乾燥人血液凝固第IX因子複合体を指定した。ミドリ十字は、同年9月6日までに、再評価基礎資料を厚生省に提出した。

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た。山田兼雄委員は、乾燥人血液凝固第IX因子複合体について、基礎資料を検討した結果、適応名が不適切であり、適応を「血液凝固第IX因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第IX因子を補い、その出血傾向を抑制する」とするのが適切と思われることから再評価指定の必要があると報告した。

厚生大臣は、昭和60年7月30日の中央薬事審議会の答申を経て、同年10月1日、乾燥人血液凝固第IX因子複合体を再評価指定し、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。

乾燥人血液凝固第IX因子複合体を成分とする再評価申請品目は、ミドリ十字のクリスマシンのほか、日本製薬株式会社の「PPSB-ニチヤク」、カッター・ジャパン株式会社の「コーナイン」、トラベノール株式会社の「プロプレックス」及び日本臓器製薬株式会社の「ベビノール」であった。

ミドリ十字は、1986年（昭和61年）2月1日までに、クリスマシン（品目名 乾燥人血液凝固第IX因子複合体）の再評価申請を行い、併せて再評価資料を提出した。

ミドリ十字が提出したクリスマシンの再評価資料には、臨床試験として、

コーナインの輸入承認申請時に提出した 11 文献（いずれも血友病 B 患者へのコーナイン投与を報告）と新たに以下の 4 文献が含まれていた。

a 近畿大学外科 笠原洋ほか

「肝硬変患者の術後 A R D S に合併した D I C 様出血—Christmassin 投与の 1 例」

b 川崎医科大学消化器内科 山本晋一郎ほか

「重症肝硬変症におけるクリスマシンの使用経験」

c 国立大阪病院小児科 藤村吉博ほか

「第IX因子濃縮剤Christmassinの使用経験」

d 名古屋大学口腔外科学 金田敏郎ほか

「血液疾患における口腔出血管理に関する研究 第 10 報 血友病頸関節出血の 1 例」

イ 血液用剤再評価調査会での審議

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。

乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体の評価についての調査会の意見は、承認適応のうち、「血液凝固第 IX 因子欠乏症」に対する有効性は認められるが、ただし、適応については、「血液凝固第 IX 因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第 IX 因子を補い、その出血傾向を抑制する」とし、「凝固因子（第 II, VII, X）欠乏に基づく出血」については、先天性のもののみ有効性があると考えられるが、臨床データが不足しているので、当該適応について臨床試験の資料を提出させる必要があるというものであった。

昭和 62 年 9 月 3 日、第 51 回血液用剤再評価調査会が開催された。血液用剤再評価調査会は、同日付け調査報告書を確認した。乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体に係る調査報告書の内容の要旨は以下のとおりである。

(ア) 有効性

血液凝固第 IX 因子欠乏患者に対しては一般臨床試験の報告が 6 報あ

り、その投与例においてはいずれも出血傾向を抑制する効果があったとしている。一方、血液凝固第Ⅱ、第VII、第X因子の欠乏に基づく出血を対象とした十分評価できる臨床試験の報告は提出されておらず、凝固因子（第Ⅱ、VII、X）欠乏に基づく出血についての有効性を確認することはできない。以上の成績に委員の臨床経験を加味し、効能、効果を「血液凝固第IX因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。」に、用法、用量を「日本薬局方注射用蒸留水で溶解し、通常1回正常人血漿1m1に含まれる血液凝固第IX因子量の200～1200倍を静脈内に患者に注射する。用量は、年齢・症状に応じ適宜増減する。」に改めることによりカテゴリー2(1)と判定した。

(イ) 安全性

承認時以降文献を含めて、報告された副作用はDIC、インヒビター発生、肝炎、肝障害、発疹等であるが、DICについては使用上の注意を改訂し、一般的注意の項に記載することとされている。しかし、本剤は非加熱製剤であり、ウイルス不活化の点で完全ではなく、何らかの対応をとる必要があると考えられ、カテゴリー2と判定した。

(ウ) 総合評価

安全対策上所要の措置を執ることにより、本剤は有用であると考えられるが、既にウイルス不活化の点で、より安全性の高い加熱製剤が利用可能であるため、乾燥人血液凝固第IX因子複合体の評価は、カテゴリー3と判定した。

ウ 医薬品再審査・再評価特別部会での決議

昭和62年10月19日、昭和62年度第3回医薬品再審査・再評価特別部会が開催され、乾燥人血液凝固第IX因子複合体については、原案（上記再評価調査会の調査報告書）の効能、効果及び用法、用量について了承された。なお、再評価申請品目である非加熱製剤については、既に承認整

理されているのでその旨を公表することとされた。

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た。上記昭和 62 年度第 3 回医薬品再審査・再評価特別部会で、非加熱第 IX 因子複合体製剤については既に市場に存在しないことから再評価結果を公表しないこととされたことが報告され、再評価調査会でもその旨了承された。

昭和 63 年 1 月 4 日付け昭和 62 年度（その 1）医薬品再評価結果通知（薬発第 4 号）において、乾燥人血液凝固第 IX 因子複合体に係る製品については、既に承認整理されており、再評価を行わなかったものとして公表された。

(4) クリスマシン H T の輸入承認

昭和 60 年 12 月、加熱処理された製剤の輸入が承認された（弁論の全趣旨）。

4 FDA の対応

証拠（甲 B 医 247, 351）によれば、FDA の対応について、以下の事実が認められる。

(1) FDA パネルの意見

1976 年（昭和 51 年）5 月 5 日及び 6 日に開催された FDA 血液及び血液製剤再評価委員会（FDA パネル）では、David Aronson が、第 IX 因子複合体製剤について、先天性第 IX 因子欠乏症及びクマリン様薬剤の効果の reversal を除いて、有効性の根拠は弱いか欠けており、主たる副作用は、肝炎、血栓及び DIC であると評価した。James Tullis は、第 IX 因子複合体の臨床使用について、もし肝疾患患者が適切に排除されれば、最も頻繁にある害悪は最小限になるであろうと述べた。同会議では、第 IX 因子欠損症以外の適応についての有効性の証拠に関する第 IX 因子複合体製造業者への質問事項が確定され、第 IX 因子欠損症以外のいかなる適応の利益もこの製品については証明がなされておらず、認可継続に疑問を呈するに十分な危険が存在するとい

うのが委員会全体の意見であった。

(2) F D A パネルの包括的声明

F D Aは、1985年（昭和60年），第IX因子複合体製剤に関して包括的声明を出し，その中で，第IX因子濃縮製剤投与の有用性について，次のとおり述べた。

ア 有効性

(ア) クマリン過剰投与

第IX因子濃縮製剤の投与は有効である。

(イ) 肝疾患

第IX因子濃縮製剤は，肝疾患に関係した出血症状の治療のために多数の患者に投与されてきたが，その結果は必ずしも有益ではなく，これは，ある患者においては，第V因子のような第IX因子濃縮製剤では補充できない他の因子の欠乏症が原因であるためかもしれない，あるいは，静脈瘤や潰瘍のような局所病変が原因となって起こる出血の発生率が高いためかもしれない。第IX因子濃縮製剤で肝疾患患者を治療するについては，主に二つの主要な懸念があり，一つは輸血後肝炎の高い危険であり，もう一つは血栓塞栓症を伴う凝固亢進症候群の存在である。後者については，第IX因子濃縮製剤を使うと肝疾患のある患者において，血栓症やDICの誘発という危険があることが明らかにされてきた。

(ウ) 新生児

低体重で生まれた乳児は，頭蓋内出血の発症率が高いことが明らかとなっている。第IX因子濃縮製剤が投与された比較試験では，頭蓋内出血は投与群の方が3倍多い。ある研究は，補助換気を必要とする呼吸窮迫症候群の乳児において，第IX因子濃縮製剤で治療を受けた場合，33%から13%の頭蓋内出血の減少があることを示している。他の研究では，感染症，呼吸窮迫症候群，肺硝子膜症，ビタミンK欠乏症の新生児では，

第IX因子濃縮製剤の使用はD I Cをもたらすことを示している。

イ 副作用（肝炎）

第IX因子濃縮製剤使用後に26から70%にわたる高い肝炎発症率がみられるという報告がされている。原料血漿のR I A肝炎テストの導入により、肝炎発症率は減少したが、しかし、1977年の研究報告によると、コーナインとプロプレックスのサンプルが検査され、プロプレックスはR I AとI E MによりH B s A g陽性、コーナインはI E Mにより陽性であることが示され、これらのデータは、分画前にR I Aによる血漿ユニットのルーチンスクリーニングがなされても、被投与者をこれらの製剤による感染から守るには効果的ではない可能性があることを示唆している。

ウ リスク・ベネフィット評価

肝炎のハイリスクと血栓塞栓合併症があるので、この濃縮製剤の使用は単ドナー血漿では患者を適切に処置できない場合に限るべきである。以下の場合が含まれる。①この製剤に含まれている凝固因子が先天的に欠乏している重症患者の大手術、②第IX因子インヒビター患者の生命を脅かす出血、③先天的な凝固因子欠乏症の患者の予防投与で、その治療の価値が肝炎の危険性（特に、前に輸血歴のほとんどない患者の場合に危険は大きい。）より大きい場合。

第IX因子濃縮製剤は通常、開胸手術中の出血治療や肝疾患のある先天性プロトロンビン複合因子欠乏症患者の予防投与には使用すべきではない。

エ 勧告

一般的には、第IX因子複合体は、カテゴリーI（継続認可）に置かれるべきである。

更なる研究調査に関する勧告は、以下のとおりである。

(ア) 活性化した凝固因子生産物と肝炎ウイルス混入の排除ができる製法上の変更が吟味されるべきである。

(イ) できる限り、血栓塞栓や肝炎とかかわりを持たない製剤に向けて、品質管理テクニックの改良と *in vitro* でのよりよいテストが必要である。

オ ラベルに関する勧告

(ア) 最終製品におけるプロトロンビン複合因子の活性度がラベルに含まれるべきである。

(イ) ラベルには肝炎と血栓の危険について目に付きやすい警告が含まれるべきである。

(ウ) 適応については、この報告書で議論されたように制限されるべきである。

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

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

証拠（丙共B医252, 253, 370・文献18）及び弁論の全趣旨によれば、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の関係について、以下の事実が認められる。

ビタミンKは、脂溶性ビタミンの一種で、いくつもの同族体があるが、自然界で作られるのはビタミンK1とビタミンK2である。ビタミンK1は、植物界に広く分布しており、一方、ビタミンK2は、動物の腸内細菌により産生される。ビタミンK1が経口的にヒトの体内に入ると、腸内細菌によってビタミンK2に転換されてから腸管より吸収される。ビタミンKは、胆汁酸の存在下に、消化管から主としてリンパ系を介して吸収された後、主に肝臓に取り込まれる。

ビタミンKは、生体内で、主に、凝固因子の産生を助ける役割を果たす。ビタミンKは、肝臓で凝固II, VII, IX, X因子（ビタミンK依存性凝固因子）が合成される最終段階で、これらの前駆体蛋白に含まれるグルタミン酸残基を γ -カルボキシグルタミン酸に変換する反応の補酵素である。したがって、ビタ

ミンKが欠乏した状態では、グルタミン酸残基を γ -カルボキシグルタミン酸に変換することができず、 γ -カルボキシグルタミン酸を欠く前駆体蛋白（PIVKAs, Protein induced in Vitamin K absenceの略。以下「PIVKA」という。）が血中に遊出する。PIVKAは、血液凝固反応の進行に必要な磷脂質膜への結合が果たせないため、活性化速度が著しく低下し、その結果、出血傾向を呈する。

以上のとおり、ビタミンK依存性凝固因子である凝固II, VII, IX, X因子は、肝実質内で合成され、血中に分泌されるが、これらの凝固因子の合成には、ビタミンKの作用と肝臓の合成能の両方が必要であり、新生児におけるビタミンKの不足、肝臓そのものの凝固因子合成能力の未熟ないし低下、心筋梗塞等の治療のためにビタミンK拮抗薬であるワーファリン等が投与されたことなどを原因として、肝臓での合成が阻害されることがあり、これらの因子の合成が進まず、血中における量が不足すると、出血傾向を呈することになる。

ビタミンK欠乏性出血症では、ビタミンK依存性凝固因子活性の低下を受け、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、ヘパプラスチシテスト、トロンボテストの延長がみられる。個々の凝固因子を測定すると、プロトロンビン、VII因子、IX因子、X因子の活性の低下が認められる。プロテインS、オステオカルシンも低下する。一方、これらビタミンK依存性蛋白の前駆体蛋白であるPIVKAの血中濃度が増加する。PIVKAの中で、測定法が確立されているのはPIVKA-II（プロトロンビン（II因子）のPIVKA）であり、特にラテックス粒子凝集法を用いたPIVKA-II測定法は、簡便で特別な機器を必要としないので、ベッドサイドでの診断に有用である。

2 新生児ビタミンK欠乏性出血症

証拠（甲B医228, 244, 246, 丙共B医253, 260, 370）及び弁論の全趣旨によれば、新生児ビタミンK欠乏性について、以下の事実が認められる。

新生児ビタミンK欠乏性出血症は、生後1ないし5日に発症し、吐血、下血などの消化管出血を主徴とする疾患として新生児メレナとして古くから知られていた。その発症原因は新生児肝の凝固因子蛋白合成機能不全にビタミンK欠乏が加わって生理的に一過性の凝固障害を来すことによる。新生児期のビタミンKの欠乏の原因として、①脂溶性であるビタミンKは胎盤移行性が悪く、ビタミンKの備蓄が極めて乏しいこと、②腸内細菌叢が形成されていない新生児では、腸内細菌叢からのビタミンK供給を期待できないこと、③胆汁酸の分泌が少ないため消化管からのビタミンK吸収が低いこと、④新生児のビタミンKの外部からの摂取は母乳、牛乳や調製粉乳だけであるが、母乳中のビタミンK含量は個体差が大きいものの、牛乳や調製粉乳に比べ2分の1程度であり、特に母乳のみの新生児はビタミンKの摂取量が少なくなっていること、⑤生理的に肝が未熟なためビタミンK利用能が低下していることなどが考えられており、それらが重なり合って、新生児ビタミンK欠乏性出血症が発症すると考えられている。

出血部位は消化管が半数を占め、その他では皮下、臍部、注射・採血などの皮膚穿刺部位、舌小帶切離・割礼などの小手術創に出血がみられ、頭蓋内出血は比較的少ないが、頭蓋内出血を起こすと神経学的後遺症を残すことがあり、また、早発例では出血が重篤なことが多い。

3 乳児ビタミンK欠乏性出血症

証拠（甲B医242, 244, 228, 丙共B医253, 280）及び弁論の全趣旨によれば、乳児ビタミンK欠乏性について、以下の事実が認められる。

乳児ビタミンK欠乏性出血症は、主として生後3週ないし2か月の幼若乳児にみられる疾患で、肝・胆道疾患、遷延性下痢、長期間の飢餓、抗生物質の投与などビタミンK欠乏を引き起こす要因を持つ続発性（二次性）ビタミンK欠乏症と、母乳以外に明らかな危険因子が認められない特発性（一次性）ビタミンK欠乏症に大別される。本症は、単一の成因による疾患ではなく、複数の要

因の組み合わせによるものと考えられ、そのような要因としては、①ビタミンK摂取量の低下、②腸内細菌からのビタミンK供給量の低下、③ビタミンK吸収能の低下、④ビタミンK利用能の低下が考えられる。

出血部位は、頭蓋内、皮膚、粘膜、穿刺部位、手術創などがあり、頭蓋内出血の頻度については、34%（白井ら、昭和51年）、71%（長尾、昭和57年）等の報告がみられる。また、厚生省研究班の全国調査（昭和53年ないし昭和55年）によれば、一次性乳児ビタミンK欠乏症334例中、頭蓋内出血を呈した例は、頭蓋内のみ168例（50.3%）と頭蓋内と他部位122例（36.5%）の合計290例（86.8%）、そして、その予後については、死亡47例（14.1%）、後遺症あり123例（36.8%）とされている。また肝・胆道系疾患に起因した二次性乳児ビタミンK欠乏症出血症75例中頭蓋内出血を呈した例は、頭蓋内のみ27例（36.0%）と頭蓋内と他部位21例（28.0%）の合計48例（64.0%）で、その予後は死亡15例（20.0%）後遺症あり23例（30.7%）とされている。

4 肝・胆道疾患患者の出血

証拠（甲B医237、240、丙共B医253、280）及び弁論の全趣旨によれば、肝・胆道疾患患者の出血について、以下の事実が認められる。

肝・胆道疾患は、ビタミンKとの関係では、①胆汁酸分泌不全によるビタミンK吸収能の低下、②肝組織におけるビタミンK貯蔵スペースの減少、③肝組織におけるビタミンKの活性化あるいは再利用能の障害の3点からビタミンKの動態に影響を及ぼす可能性がある。この中でこれまでに明らかにされているのは胆汁鬱滯症、特に先天性胆道閉鎖症にみられる吸収不全型ビタミンK欠乏症で、本症がビタミンK欠乏による出血がきっかけで発見されることもまれではない。ビタミンKは、胆汁酸と胆汁液の存在下に小腸上部から吸収されるので、そのほか総胆管囊腫、胆道瘻、原発性胆汁性肝硬変症、硬化性胆管炎、胆囊癌性線維症などに合併したビタミンK欠乏症の報告がある。

もっとも、肝・胆道疾患における出血性素因は、凝結因子の産生障害のみでなく、血小板の減少やその質的異常、さらに、線溶亢進など凝固線溶系全般にわたる異常の結果出現し、また、劇症肝炎や肝硬変などの重症肝障害ではD I Cを合併し、重篤な出血を招来することがある。

出血部位は消化管が多く、吐血、下血が高頻度にみられるほか、注射、採血などの皮膚穿刺部位、皮下などに出血がみられる。

劇症肝炎では出血は主要な死因の一つであり、門脈性肝硬変例では食道出血を起こした場合の死亡率は60ないし80%であり、死因として症例の約1/3が出血で死亡するとされる。

5 ビタミンK拮抗薬（ワーファリン等）投与患者の出血

証拠（甲B医228, 244）及び弁論の全趣旨によれば、ビタミンK拮抗薬（ワーファリン等）投与患者の出血について、以下の事実が認められる。

経口抗凝固薬であるワーファリンは、ビタミンKの拮抗薬として作用し、ビタミンK依存性凝固因子の産生を阻害することにより、抗凝固作用を発揮する。ワーファリンの治療域は幅が狭いので、投与例の1/3前後にビタミンK欠乏性出血症が認められる。

出血は鼻出血、歯肉出血、痔からの出血、結膜出血、皮下出血などが多く、治療を中止せざるを得ないような大きな出血は少ないが、まれに消化管の大出血や脳内出血、肺出血などをみることがある。

第3 第IX因子複合体製剤の後天性疾患に対する有効性

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

（1）クリスマシン承認当時の文献等

後掲各証拠によれば、クリスマシン承認当時の新生児ビタミン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。

ア 我が国の文献

(ア) 第IX因子複合体製剤を新生児ビタミンK欠乏性出血又は乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療法として有効とするか、少なくとも、治療法として挙げている文献

a 飯塚敦夫ほか（「乳若幼児におけるプロトロンビン複合体欠乏による重篤出血傾向—ビタミンK欠乏症—」；1975年・昭和50年，丙共B医98）

神奈川県立こども医療センターの飯塚らは、過去3年間に一過性に著明な出血傾向を呈した幼若乳児8例を経験し、臨床経過及び検査所見から、ビタミンK欠乏症が強く疑われたとして、我が国で初めて、乳児ビタミンK欠乏性出血症の症例8例を報告した。同症例では、全例で、輸血、ビタミンK1、PPSB等ビタミンKを中心とした治療（PPSBは2例に投与）後の凝固検査では全例が正常化し、臨床的にも出血傾向は急激に改善し、その後再発はみられなかつたと報告している。

b 三間屋純一（「周産期医学」掲載「新生児の輸血」；1977年・昭和52年，乙B医88，丙共B医271）

三間屋は、凝固因子の補充には市販のII、VII、IX、X複合体であるKonyneやPPSBを使用する方が止血効果も著明で、少量の輸注で済む利点があるとし、体重3kgの新生児の場合、60単位のPPSB（3～4ml）の投与で十分であり、この量で他のII・VII・IX・X因子の上昇も期待でき、出血傾向の強い新生児出血性疾患（新生児メレナ）に、今後検討されるべき価値があると思われる」と述べている。

(イ) 新生児ビタミンK欠乏性出血又は乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療法として第IX因子複合体製剤を特に挙げていない文献

新内科学（1976年・昭和51年、甲B医239）

新生児メレナは、多くは外部への出血のみでそれほど激しくないが、内部出血を伴うものでは死亡率が高く70%以上といわれる。経過は急激であり、救命できるか否かは発病後2ないし3日の経過で決まる。輸血が唯一の治療法で、貧血の是正とともに、プロトロンビンを始め他の凝固因子を補給する意味を持つ。肝機能が正常であればビタミンKの投与も有効である。

イ 海外文献

(ア) 第IX因子複合体製剤を新生児ビタミンK欠乏性出血又は乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療法として有効とするか、少なくとも、治療法として挙げている文献

a U. Gobelほか（「Mschr. Kinderheilk」, 「Zur Therapie der Blutungsneigung bei Vitamin K-Mangel oder Leberfunktionsstörung im Säuglingsalter」; 1964年・昭和39年、丙共B医272）

Gobelらは、ビタミンK欠乏症を呈していた乳児8名に対しては、ビタミンKと濃縮凝固因子25ないし125U/kg及びヘパリン100U/kgを併用し、すべての新生児及び乳児に対して良好な適合性を示し、投与後速やかに出血が停止したと報告している。

b Doris Menacheほか（「British Journal of Haematology」, 「The Use of Factor IX Concentrates for Patients with Conditions other than Factor IX Deficiency」; 1975年・昭和50年、丙共B医101）

Menacheらは、後天性ビタミンK欠乏症が第IX因子製剤によって有效地に治療され、また、第IX因子製剤の投与はビタミンK反応に必要な期間、ビタミンK依存性因子の止血レベルを確保し、新生児の出血症状の治療にも有効であることを報告している。

(イ) 新生児ビタミンK欠乏性出血又は乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療法としての第IX因子複合体製剤に否定的な評価をしている文献

D. Menacheほか（「Thrombos. Diathes. haemorrh.」、「作業部会委員並びにコンサルタントによるサマリー報告及び勧告」；1975年・昭和50年，甲B医241）

新生児の出血性疾患に対する第IX因子複合体製剤の使用について、要旨以下の報告及び勧告がされている。

新生児の出血性疾患では、濃縮製剤を使用する必要性はほとんどないものと思われる。予防的ビタミンK療法を母親に対して行うことで、疾病への予防が良好に可能であるからである。しかし、出血が起きた場合には投与の必要が生じることがあるかもしだれず、そのような場合には、使用する製剤の安全性を主に検討すべきである。

特に、呼吸窮迫症候群の新生児に第IX因子濃縮製剤を使用した後に血栓性合併症が生じたという報告がいくつかあり、数名のコンサルタントは、このような状況に対しては濃縮製剤を使用しないという点で意見が一致した。

(2) クリスマシン承認後の文献等

後掲各証拠によれば、クリスマシン承認後の新生児ビタミン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。

ア 我が国の文献

(ア) 第IX因子複合体製剤を新生児ビタミンK欠乏性出血又は乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療法として有効とするか、少なくとも、治療法として挙げている文献

a 飯塚敦夫（「こども医療センター医学誌」、「幼若乳児における後天性プロトロンビン複合体欠乏症—ビタミンK欠乏症—」；1977年

・昭和52年、丙共B医370添附文献24)

飯塚は、昭和50年に我が国で初めて乳児ビタミンK欠乏性を報告した8例に加えて、計14例の乳児ビタミンK欠乏症の報告をし、そのうち1症例では第IX因子製剤が投与された。

b 藤野英世ほか(「脳と発達」、「ビタミンK欠乏症による新生児・乳幼児の頭蓋内出血」; 1977年・昭和52年、乙B医89)

藤野らは、ビタミンK欠乏症による新生児及び乳幼児の頭蓋内出血において、凝固因子II, VII, IX, Xの低下が著明で、急速な改善を必要とするときは、第IX因子製剤を投与し、血管撮影、CTスキャン等の諸検査により、頭蓋内出血の部位、範囲を明らかにした後、手術に踏み切るとする。

c 藤野英世ほか(「小児の脳神経」、「Vitamin K deficiencyによる乳幼児頭蓋内出血」; 1979年・昭和54年、丙共B医257)

藤野らは、ビタミンK欠乏症による乳幼児頭蓋内出血の治療について、ビタミンK欠乏症が疑われた時点で、K1, K2を筋注、点滴静注し、これにより3ないし6時間で凝固能は改善傾向を示し、24時間後にはほぼ正常に復するとする。さらに、以上の処置をしても、凝固能改善にはなお数時間を要するが、頭蓋内出血ではより迅速に凝固能の改善を図り、緊急手術にもってゆく必要があるために第IX因子製剤を使用するとする。第IX因子製剤の使用について、同剤は、血友病Bによく使用されているが、IX因子が血中濃度15%以上あれば、自然出血は停止するとされ、IX因子1μ/kgの静注により、IX因子は約1ないし1.5%上昇するとされており、藤野らは、術前に100%以上のレベルまで上昇せしめてから検査、手術を行うとする。

d 月本一郎ほか(「臨牀と研究」、「出血傾向」; 1979年・昭和54年、乙B医160)

月本らは、新生児出血性疾患に対する治療として、ビタミンK1を静注することにより2～4時間以内に凝固因子の上昇がみられ、24時間で正常値に復するとした上で、ビタミンKの投与による効果を待てない重症出血時には、新鮮全血を10～20ml輸血し、ビタミンK依存性因子を急速に補正するには新鮮凍結血漿10ml/kgを輸注するか、Konyne又はPPSBなどを10～20単位/kgを静注すると述べている。

e 吉岡慶一郎ほか（「小児科」、「新生児の血液凝固とその障害」；1980年・昭和55年，乙B医90，丙共B医258）

吉岡らは、肝臓の未熟度著しい未熟児出血症、出血症のうちでも肝障害などにより異常プロトロンビンがほとんど認められず、正常プロトロンビンの異常に低値のものはビタミンKの予防治療効果は余り期待できず、このような場合あるいは出血が重篤な場合は、第IX因子複合体製剤、新鮮血輸血注入は直ちに欠乏因子を補充して効果があると述べている。

f 藤村吉博吉ほか（「日本小児科学会雑誌」、「乳児期のビタミンK欠乏症の出血成因に関する研究—特にプロトロンビンー」；1980年・昭和55年，乙B医162，丙共B医273）

藤村らは、乳児のビタミンK欠乏症の症例を報告し、先天性胆道閉鎖症の乳児について、凝血学的検索にて全例プロトロンビン複合体因子の低下を確認し、ビタミンK欠乏症と考え、ビタミンK、輸血、プロトロンビン複合体濃縮製剤（PPSB, Konyne）にて出血管理を行ったこと、明確な誘因なく発症した母乳栄養児について、全例、初診時中から高度の貧血が見られ、さらに、凝血学的に、プロトロンビン複合体因子の著しい低下が確認されたのでビタミンK欠乏症と診断し、治療は、ほぼ先天性胆道閉塞症の場合とほぼ同様に行い、治療中、症

例5のみは状態急変し、入院後約2時間で死亡、症例4はプロトロンビン複合体濃縮製剤による出血管理下に開頭血腫除去術を施行し、救命し得たが、術後、重症脳性麻痺となり、症例6は治療開始後3日目にメレナも消失し、術後13日目に完治し、退院したことを報告している。

g 外賀昭ほか（「奈医誌」、「Vitamin K不足による頭蓋内出血後に小頭症へと発展した2症例」；1980年・昭和55年、丙共B医370・文献11）

外賀らは、幼若乳児期の頭蓋内出血に対する治療として、ビタミンKの補充が第一であることはいうまでもなく、ビタミンK1及びビタミンK2の点滴静注で凝固能は改善すると述べている。また、全血あるいは血漿輸血は有効であるが、Hypervolemiaとなることがあり、注意すべきことであり、このため最近ではプロトロンビン複合体製剤であるKonyneあるいはPPSBらのビタミンK依存性因子の補充も行われ、臨床の実際としては、ビタミンK、輸血、プロトロンビン複合体製剤の投与を組み合わせて投与されており、自症例でも、このような投与方法を行い、特に手術を必要とする症例には有効な方法であると述べている。

h 白幡聰（「周産期医学」、「栄養に関連した合併症 2) ビタミンK欠乏症」；1980年・昭和55年、丙共B医370添附文献18）

白幡は、ビタミンK依存性凝固因子欠乏症の治療として次のように述べている。

肝での利用不全がなければ、ビタミンKの投与が劇的な効果をもたらす。筋注の場合には、血中濃度の上昇が遅いことと、局所に血腫を作る危険があることから、静脈内投与が望ましい。頭蓋内出血など重篤な出血の場合には、全血輸血や凍結血漿、第IX因子複合体製剤の輸

注を併用すべきである。凍結血漿は 20 ml/kg を1ないし2時間かけて輸注する。特に、未熟児の新生児一次性出血症のように、肝の利用不全が大きく関与している例では、血漿成分の輸注のみが有効である。

i 鬼頭秀行ほか（「現代医学」、「Vitamin K欠乏」；1981年・昭和56年、丙共B医274）

鬼頭らは、成熟児ではビタミンKの投与により6ないし8時間後より凝固活性の増加のみられるものが多いが、未熟児や肝障害児などでは前駆体蛋白が悪いので、ビタミンKの予防的効果は期待できにくく、出血が重篤な場合には新鮮血輸血や凍結血漿・濃縮II, VII, IX, X製剤で直ちに欠乏因子を補充する必要があると述べている。

j 佐藤千代美、飯塚敦夫、長尾大（「小児看護」、「出血患児の止血対策および管理の要点」；1981年・昭和56年、丙共B医370添附文献25）

佐藤らは、小児のビタミンK欠乏症の治療について、以下のように述べている。

新生児メレナに対しては、ビタミンKの静注を行うが、本症の患者の中には、肝臓の未熟性のため、ビタミンKの効果出現が遅れ、輸血を必要とする例もあるようである。

乳児ビタミンK欠乏症に対しては、一次性（特発性）ビタミンK欠乏症では、まずビタミンKを1ないし 2 mg 静注する。3ないし4時間後には出血傾向は消失する。出血のため貧血を起こしていることが多く、輸血が必要とされる。また、頭蓋内出血は、血腫吸引や開頭術などの脳外科的治療を必要とすることが多く、ビタミンKの効果が現れるまでに第IX因子製剤などを用いれば、出血傾向は直ちになくなるため、手術適応は出血傾向のない児の頭蓋内出血と同様である。

k 松坂哲應（「日本小児科学会雑誌」，「乳児ビタミンK欠乏症 第1報 ビタミンK欠乏による乳児頭蓋内出血の臨床的検討」；1981年・昭和56年，丙共B医370添附文献38）

松坂は、長崎市内の病院で治療を受けた生後1週間以降より1歳未満の頭蓋内出血33例を集め、その中の原因不明の20例とビタミンK欠乏によると確定診断された7例とを比較検討した中で、治療に対する反応性を検討し、入院直後の治療は主にビタミンKの非経口的投与と新鮮血輸血により、ビタミンKの投与は皮膚の出血傾向、ヘマトクリットの低下を十分阻止したが、輸血単独では十分な効果が得られず、死亡するか、重症心身障害という結果となり、また、ビタミンKの投与後1ないし2日目にヘマトクリットの低下を示す症例があり、より急速な止血が望まれるとし、藤野らが、急速な凝固能の改善を図るため第IX因子製剤を使用していると述べた上で、松坂自身は発症直後の使用経験がないので比較検討できなかったと述べている。

l 安井洋二ほか（「小児科臨床」，「乳児期のビタミンK欠乏症と肝疾患一出血傾向を初期症状とし、後に肝胆道系疾患が明らかにされた6症例を中心にー」；1982年・昭和57年，乙B医159）

安井らは、ビタミンK欠乏症の治療について、急性期には、PPSB，クリスマシンやコーナインなどの濃縮第II，VII，IX，X因子製剤の投与、新鮮血輸血と同時にビタミンKの非経口的投与がなされると述べている。

m 「血液凝固ー止血と血栓・下」（1983年・昭和58年，丙共B医94）

新生児出血症及び乳児ビタミンK欠乏症の予防及び治療に関し、出血多量の場合には輸血を30～50ml，又は輸血漿を1.5～2.5ml行ったり濃縮プロトロンビン複合体製剤PPSB，Konyne，クリス

マシンの相当量の輸注が効果的であるとする。

- n 真木正博ほか（「産婦人科・新生児血液」，「産婦人科領域におけるビタミンK関連問題」；1985年・昭和60年，丙共B医275）

真木は，新生児メレナの治療について，いかなる型の新生児メレナに対しても，新鮮血輸血が最も良く，ビタミンK欠乏性のものに対しては，ビタミンKの補充を行い，ビタミンKとしては，K2が速効性もあり，よく利用され， $1\text{ mg} / \text{kg}$ を投与の目安としているとし，ただし，未熟児の場合にはビタミンKへの反応が悪いものもあり，凍結血漿や第IX因子製剤の必要な場合もあると述べている。

- o 吉岡慶一郎ほか（「産婦人科の実際」，「新生児メレナ」；1986年・昭和61年，乙B医163，丙共B医277）

吉岡らは，新生児メレナの治療について，ビタミンK欠乏型はビタミンK2を2ないし 5 mg 筋注又は静注により数時間で，各凝固因子活性は上昇し出血症状は寛解するとするが，凝固因子産生不全型はビタミンKの効果は期待できず，出血著しいときは，輸血，濃縮プロトロンビン複合体製剤が必要となると述べている。

- p 新小児医学大系（1986年・昭和61年，甲B医243）

新生児メレナの下血に対する薬物治療として，欠乏凝固因子の產生，活性化のためにビタミンKを投与し，欠乏因子を補給する目的で輸血又はプロトロンビン複合体製剤の輸注が用いられると述べている。ビタミンKについては，治療の目的では，筋注による血腫形成を避けるため静注で投与し，注射後4ないし8時間でビタミンKに敏速に反応し，トロンボテストの上昇がみられ止血が始まるとし，反応しないときは，未熟性，感染あるいは低酸素症による肝細胞機能の抑制を示唆しているか，他の出血性疾患を考えた方がよいとする。プロトロンビン複合体製剤については，新生児出血性疾患に使用されることもある

が、使用報告例、文献は極めて少ないとする。

- q 白幡聰（「最新内科学体系」、「ビタミンK欠乏症」；1992年・平成4年、丙共B医99）

白幡は、ビタミンK欠乏性出血症の治療と予防対策として、出血症状が極めて重篤な症例では、新鮮凍結血漿 $10 \sim 20 \text{ ml/kg}$ 、あるいは、第IX因子複合体製剤 $15 \sim 20 \text{ 単位/kg}$ の輸注が必要なこともありますと述べている。

- r 吉岡章ほか（「日本医事新報」、「小児出血性疾患の病態と治療」；1995年・平成7年、丙D2の2添附甲A494）

奈良県立医大小児科の吉岡らは、小児の肝実質障害について、肝実質障害では通常、凝固因子の活性は低下するが（第V、VIII因子は肝でも合成されるが、ほとんど低下しない。）、非代償性肝硬変症でも凝固因子低下による著しい出血傾向は比較的少なく、むしろ、存在するDICを考慮する必要があるとし、治療としては、基礎疾患の改善を図ることは容易ではなく、ビタミンKはほとんど無効であり、重篤、緊急出血時には新鮮凍結血漿又は血友病B補充薬である第IX因子複合体製剤が有効であると述べている。

- (イ) 新生児ビタミンK欠乏性出血又は乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療法として第IX因子複合体製剤を特に挙げていない文献

- a 伊古田俊夫ほか（「小児の脳神経」、「ビタミンK欠乏症による乳児頭蓋内出血」；1982年・昭和57年、丙D2の2添附甲A455）

北大脳神経外科の伊古田らは、テント切痕ヘルニアを起こして搬入された乳児ビタミンK欠乏性出血症の患者に対し、ビタミンK投与と新鮮凍結血漿のみで、第IX因子製剤を使用せずに術前の処置を行ったが、止血に苦労した例はなく、血腫除去及び外減圧術を実施した。

- b 吉岡慶一郎（「看護学雑誌」、「乳児ビタミンK欠乏性出血症」；1

984年・昭和59年、丙D2の2添附甲A496)

国立大阪病院小児科の吉岡は、乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療について、治療にはビタミンKを静注することにより、数時間後には出血症状改善し、検査所見も正常化するので、開頭術などの外科的処置も可能であると述べている。

c 飯塚敦夫ほか(「Pharma Medica」、「新生児期におけるビタミンKの投与」; 1986年・昭和61年、丙共B医370・文献1)

飯塚らは、新生児メレナに対するビタミンK投与の効果について、新生児メレナの中にはビタミンKを投与しても臨床的に効果が得られない場合があり、これらの症例におけるビタミンK依存性凝固因子の低下はビタミンK欠乏ではなく、むしろ、肝の未熟性による凝固因子蛋白の合成能の低下によることが推定されるとし、このような肝の未熟性に起因している症例では、ビタミンKを予防的に投与してもその発症を予防できない可能性があり、その治療として新鮮血又は新鮮凍結血漿の輸血による凝固因子の補充が必要となってくると述べている。

d 吉岡章ほか(「日本医事新報」、「小児出血性疾患の病態と治療」; 1995年・平成7年、丙D2の2添附甲A494)

奈良県立医大小児科の吉岡らは、小児のビタミンK欠乏症について次のように述べている。

新生児一次性出血症(新生児メレナ)では、新生児の生理的特徴に由来するビタミンKの欠乏に、一部肝臓の未熟性が加味されて発症するとし、治療は、ビタミンK製剤を静脈内投与し、未熟児やハイリスク児では新鮮凍結血漿 $10\sim20\text{ml/kg}$ を追加することもある。乳児ビタミンK欠乏性出血症では、治療は、ビタミンKを静注し、1時間以内に止血が得られるが、ヘパプラスチンテストやプロトロンビ

ン時間は4～5時間後には改善してくる。緊急時には新鮮凍結血漿を用いる。

- e 吉田幸一ほか（「日小血会誌」、「頭蓋内出血を発症したサイトメガロウイルス可燃の1母乳栄養児例」；2001年・平成13年，丙D2の2添附甲A498）

奈良県立医大小児科の吉田らは、発熱と嘔吐で受診し採血穿刺が止血せずビタミンK欠乏性出血症が疑われ、ビタミンK2を静脈内投与後凝血学的検査が正常化したのを確認して硬膜下血腫除去術を行った症例の報告をしている。

- f 田中一郎ほか（「小児科診療」、「出血性疾患」；2001年・平成3年，丙D2の2添附甲A473）

奈良県立医大小児科の田中らは、新生児／乳児のビタミンK欠乏性出血症の治療について、同症が疑われば、ヘパプラスチンテスト又はトロンボテストの延長を確認し、ビタミンKを経口又は静脈内投与で行い、重篤な消化管出血や頭蓋内出血を呈する場合、胆汁鬱滯でビタミンK吸収不全が疑われる場合は静脈内投与を行うとする。ビタミンKの効果については、通常はビタミンKを静注後、1時間以内に止血効果が現れ、改善の乏しい症例ではビタミンK欠乏症を起こす基礎疾患の存在を考慮するほか、他の先天性又は後天性出血性疾患を鑑別する必要があり、重度の肝障害でビタミンK投与に反応しない場合は、新鮮凍結血漿の輸注が必要になることがあるとする。

- g 佐藤秀貴ほか（「Neurosurg Emerg」、「先天性胆道閉鎖症に合併したVitaminK欠乏による頭蓋内出血の1例」；2000年・平成12年，丙D2の2添附甲A463）

日本医大高度救命救急センターの佐藤らは、切迫性脳ヘルニアで緊急手術が必要な生後2か月の女児に、臨床症状からビタミンK欠乏を

疑い、ビタミンK静注と新鮮凍結血漿を投与し来院1時間で緊急開頭血腫除去術を実施し、特に、止血難渋することなく手術終了となったと報告している。

(ウ) 新生児ビタミンK欠乏性出血又は乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療法としての第IX因子複合体製剤に否定的な評価をしている文献

a 白幡聰ほか（「産婦人科・新生児血液」、「乳児のビタミンK欠乏症」；1980年・昭和55年、丙共B医370添附文献17、丙D2の2添附丁A54）

産業医大小児科の白幡らは、乳児ビタミンK欠乏症の治療について、凝固系の異常に対しては、ビタミンKの投与が卓効を奏するとし、重症の出血例では第IX因子複合体製剤を併用するのも一つの方法であるが、これらの製剤が直ちに利用可能な施設はともかく、ビタミンKを投与すれば2時間以内に凝固因子は止血レベルの40%を超えるので無理に取り寄せる必要はないと言っている。

b 新小児医学大系（1982年・昭和57年、甲B医244）

新生児メレナについて、次のように述べている。

ビタミンKの欠乏が主体となる症例のほか、臨床的には新生児メレナであるが、ビタミンKの欠乏が主体というよりも、肝の未熟性によると思われる凝固因子の低下を示す症例が存在する。新生児メレナの治療は、ビタミンKの静注（又は筋注）である。ビタミンKの投与により、多くは3ないし6時間以内に、プロトロンビン時間、出血症状は改善する。肝の未熟性が主体となる場合はビタミンK投与のみでは改善せず、この場合、出血による貧血を補う目的も兼ねて、新鮮血あるいは保存血の輸血が行われる。輸血に際しては、当然肝炎その他の問題が付加され得る。乾燥人凝固第IX因子複合体などは、凝固第II、(VII)、IX、X因子を含んでおり、理論的には良い治療薬であるが、

プール血漿から作られるので肝炎の頻度が高い可能性があり、血栓症、血管内凝固症候群を引き起こし得るので、現段階では新鮮凍結血漿、全血などの輸血の方がより安全であろうと考える。

乳児特発性ビタミンK欠乏症について、次のように述べている。

頭蓋内出血での発症が多く（著者の21症例で15例、71%）、その他、臍部からの再出血、採血部位・注射部位からの異常出血などにより偶然発見される。検査所見は、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間が延長し、凝固因子II、VII、IX、Xレベルが著明に低下する。これらの異常は、ビタミンK静注により3～6時間、遅くとも翌日にはすべて正常化する。出血性貧血が著明であるが、血小板数は正常であり、第V因子、第VIII因子活性も正常である。経過、予後は、出血傾向そのものは、ビタミンK投与により3～6時間以内に消失し、手術も可能である。予後は主として出血部位により、頭蓋内出血例の予後は必ずしも良くないが、最近は発見が早くなつたためか、後遺症も減少する傾向にある。頭蓋内出血以外の症例の予後は出血しさえなければ良好である。治療は、ビタミンKの静注であり、検査用採血が済めば、結果を待たず直ちに投与する。ビタミンKの効果発現は速やかであるが、これが待てない場合は、凝固第II、VII、IX、X因子の補充を考える。この目的に、乾燥人血液凝固第IX因子複合体の使用を勧める者もある。簡便ではあるが、肝炎、DICの問題がある。保存血の血漿、新鮮凍結血漿にも上記凝固因子は含まれるが、交差テスト、肝炎などの問題がある。

c 山田兼雄（「周産期医学」、「新生児における出血傾向の診断と治療」；1983年・昭和58年、甲B医245）

聖マリアンナ医大小児科の山田は、新生児のビタミンK欠乏症の治療について、ビタミンKを静注することとし、さらに、新生児出血症

で頭蓋内出血を伴うものについては、新生児の頭蓋内出血の治療を加え、出血量が多量である場合には輸血を行うがまれであり、プロトロンビン複合体製剤は、凝固亢進を来すので注意すべきであると述べる。

- d 飯塚敦夫（「小児科の進歩3」、「乳児ビタミンK欠乏症による頭蓋内出血の臨床」；1983年・昭和58年、丙D2の2添附甲A402）

飯塚は、乳児ビタミンK欠乏症の治療について、乳児ビタミンK欠乏症が疑われた時点で血液凝固検査などの採血を行い直ちにビタミンKを静注することが必要であり、ビタミンKを早期に投与すれば、肝炎の合併頻度の高い第IX因子製剤の投与は必要ないと思われると述べている。

- e 新小児医学大系（1986年・昭和61年、甲B医243）

新生児メレナの下血に対する薬物治療として、欠乏凝固因子の產生、活性化のためにビタミンKを投与し、欠乏因子を補給する目的で輸血又はプロトロンビン複合体製剤の輸注が用いられるとしている。ビタミンKについては、治療の目的では、筋注による血腫形成を避けるため静注で投与し、注射後4～8時間でビタミンKに敏速に反応し、トロンボテストの上昇がみられ止血が始まるとして、反応しないときは、未熟性、感染あるいは低酸素症による肝細胞機能の抑制を示唆しているか、他の出血性疾患を考えた方がよいとする。プロトロンビン複合体製剤については、新生児出血性疾患に使用されることもあるが、使用報告例、文献は極めて少ないとする。

- f 樋口隆造ほか（「小児科臨床」、「Prothrombin complex concentrateの輸注によりDICの生じた新生児メレナの1例」；1986年・昭和61年、丙D2の2・甲A478）

和歌山県立医大小児科の樋口らは、出生33時間後に吐血で発症し

頭蓋内出血を合併して出血性ショックとなった男児に第IX因子複合体製剤（クリスマシン）を投与しD I Cが発症したとして、第IX因子複合体製剤を用いる場合にはヘパリンを併用すべきであり、生理的にA T - IIIの低い新生児に対する第IX因子複合体製剤の投与はD I C等のthrombotic complicationを惹起する可能性があるので、緊急の場合でも新鮮凍結血漿を用いるべきであろうと述べている。

g 白幡聰（「小児科MOOK」、「新生児の出血」；1989年・平成元年、甲B医246）

産業医大小児科の白幡は、新生児出血症の治療について、以下のように述べている。

ビタミンKの静注が著効を奏する。メナテトレノン（K2）製剤には界面活性剤としてHCO-60が添加されており、成人ではHCO-60によると考えられるショックの発生が報告されている（新生児での報告はない。）。筋注は局所に血腫を作るおそれがあるのと、経口よりも更に作用発現が遅れることがあるので避けるべきである。ビタミンKの投与2～4時間後にプロトロンビン時間、ヘパプラスチン時間を再検することが望ましく、診断が正しければ著しい改善が認められるはずである。

重症肝疾患、あるいはその他のハイリスク新生児でビタミンK依存性凝固因子の著しい低下がみられるにもかかわらず、PIVKA-IIが陰性のことがあり、このような例ではビタミンK投与に反応しないことがあるので出血が重篤ならば新鮮凍結血漿10～15ml/kgの輸注を併用すべきである。第IX因子複合濃縮製剤の投与を勧める考え方もあるが、新生児に本剤を投与するとD I Cが惹起されることがあるので、筆者は使用しない。

h 白幡聰（「小児科診療」、「新生児のすべて 新生児のビタミンK欠

乏性出血症－予防内服を含めて－」；1989年・平成元年，丙共B
医370添附文献20）

白幡は、新生児ビタミンK欠乏性出血症の治療について、本性の出血傾向にはビタミンK製剤の投与が著効を示すが、ハイリスク新生児のビタミンK依存性凝固因子欠乏症（ヘパプラスチンテスト，トロンボテストの低値例）では肝の未熟性が主因で、ビタミンKに対する反応が悪い例があり、このような症例には、新鮮凍結血漿10～15m1/kgの輸注を考慮すべきであり、第IX因子複合体製剤は第IX因子のほか、第II、VII、X因子も含有しているので、本性の治療に用いられることがあるが、本剤は活性化凝固因子を含有していて新生児ではDICを誘発する危険性があるので使用しない方がよいと述べている。

i 白幡聰（「血液フロンティア」，「乳児ビタミンK欠乏性出血症」；
2003年・平成15年，丙D2の2添附甲A467）

産業医大小児科の白幡は、乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療について、止血治療は、ビタミンK製剤を静注すると30～60分後に出血傾向は治まり、欧米の教科書には今でも重症例には第IX因子複合体製剤の投与を考慮すると記載されているが、ビタミンKの効果が速やかに発現することに加えて、最近は血友病Bの治療薬として第IX因子複合体製剤がほとんど用いられなくなり、本剤を常置している医療機関はほとんどなくなっているのでその使用は実際的ではないとする。

イ 海外文献

ア 第IX因子複合体製剤を新生児ビタミンK欠乏性出血又は乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療法として有効とするか、少なくとも、治療法として挙げている文献

a David L Aronson（「Seminars in Thrombosis and Hemostasis」，「F

ACTOR IX COMPLEX」；1979年・昭和54年，甲B医247）

Aronsonは，新生児出血状態に対する第IX因子濃縮製剤の有用性について，次のとおり述べている。

2種類の新生児出血状態が，ビタミンK依存性因子の欠乏に伴って生じ，一つは，ビタミンK欠乏症による新生児の出血性疾患であり，もう一つは低体重未熟児における出血である。ビタミンK欠乏症による新生児の出血性疾患に対しては，第IX因子濃縮製剤を投与して良好な成績が得られている。しかし，この場合，血漿ではなく濃縮製剤を用いたことで効果が得られたかについては不明である。低体重新生児に第IX因子濃縮製剤を使用することについては臨床比較試験で調べられており，第IX因子濃縮製剤をルーチンに使用すると，生存率を改善できないのみならず，脳室内出血の発生率が高まった。

b 新生児における止血・血栓症の検査及び管理ガイドライン（「British Journal of Haematology」；2002年・平成14年，丙共B医370添附文献13）

新生児における止血・血栓症の発達的側面，新生児のラボ検査並びに出生後4週間に発生する止血・血栓症の診断及び臨床管理に関するガイドラインでは，ビタミンK欠乏性出血症の管理について，次のとおり述べている。

ビタミンK欠乏性出血症の疑いのあるいずれの新生児に対しても，速やかに静注ビタミンK置換療法を行うこととし，標準療法としては，1mgを1回投与した後，通常，数時間以内に補正をする（エビデンスレベルIVに基づいた推奨度C）。新生児の出血症には，ビタミンKに加え，新鮮凍結血漿1.0～1.5ml/kgを投与すべきである（エビデンスレベルIVに基づいた推奨度C）。これにより，ビタミンK依存性凝固因子の濃度が1.0～2.0IU/dl上昇すると思われる。急

速な循環血液量増加に伴う血圧上昇を回避するための注意が必要である。致死的な出血や脳内出血が起きて欠乏した凝固因子量を正常に戻さなければならない場合には、プロトロンビン複合体製剤の使用を検討する必要がある。成人を対象とする研究からの外挿では、1回50 u／kgの投与量が示唆されると思われるが、一方で留意すべき点は、新生児におけるこうした濃縮製剤の使用に関しては、有効な直接的データが皆無であるということである。

なお、同ガイドラインは、同ガイドライン中で提示された推奨の多くについて、有力な根拠となるエビデンスが足りないが、これは、新生児における適切な臨床試験や検査試験が行われてこなかったためであり、おそらく今後も決して行われないであろうとし、ほとんどの推奨度はC（エビデンスレベルIV）になるとしている。エビデンスレベルIVとは、専門家委員会の報告あるいは見解及び／又は著名な権威者の臨床エビデンスであり、推奨度Cとは、専門家委員会の報告あるいは見解及び／又は著名な権威者の臨床経験に基づくエビデンスでなければならないが、直接適用できる良質の研究ではないとするというレベルの推奨度である。

c Stefan Kuhleほか（「AVERY'S DISEASES OF THE NEWBORN」、「新生児の止血障害」；2005年・平成17年、丙共B医370添附文献14）

新生児ビタミンK欠乏症に対する治療について、次のとおり述べられている。

ビタミンK欠乏症が疑われる幼児には、臨床検査結果を待つまでもなく、直ちにビタミンKで治療すべきである。ビタミンKは注射部位に大きな血腫を形成することがあるため、筋肉内注射は避けるべきである。ビタミンKの皮下投与時の吸収は急速であるが、その効果が現

れるのは全身投与（静脈投与）よりもいくらか遅い。ビタミンKの静脈内投与はアナフィラキシー反応を引き起こす可能性があるため、ゆっくり行うべきである。ビタミンK欠乏症による二次性の大出血を伴う幼児には、ビタミンK依存性タンパク質のレベルを急速に増加させるために、血漿も投与されるべきである。血漿は生命を脅かすほどではない出血の治療に選択される薬剤である。生命を脅かすような出血に対しては、プロトロンビン複合体濃縮製剤を少なくとも50U/kgを投与すべきである。

(イ) 新生児ビタミンK欠乏性出血又は乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療法としての第IX因子複合体製剤に否定的な評価をしている文献

a David L Aronson (『Seminars in Thrombosis and Hemostasis』, 「F ACTOR IX COMPLEX」; 1979年・昭和54年, 甲B医247)

Aronsonは、新生児出血状態に対する第IX因子濃縮製剤の有用性について、次のとおり述べている。

2種類の新生児出血状態が、ビタミンK依存性因子の欠乏に伴って生じ、一つは、ビタミンK欠乏症による新生児の出血性疾患であり、もう一つは低体重未熟児における出血である。ビタミンK欠乏症による新生児の出血性疾患に対しては、第IX因子濃縮製剤を投与して良好な成績が得られている。しかし、この場合、血漿ではなく濃縮製剤を用いたことで効果が得られたかについては不明である。低体重新生児に第IX因子濃縮製剤を使用することについては臨床比較試験で調べられており、第IX因子濃縮製剤をルーチンに使用すると、生存率を改善できないのみならず、脳室内出血の発生率が高まった。

(3) 今日の小児治療指針及び今日の治療指針

ア 今日の小児治療指針

(ア) 1983年・昭和58年「今日の小児治療指針」第5版(丙共B医2

78)

白幡は、新生児メレナの治療について、以下のとおり述べている。

ビタミンK2を0.5～1mg/kg静脈内に投与する。ヘモグロビン値が10g/dl以下なら輸血を考慮する。ハイリスクの未熟児で、肝におけるビタミンK利用不全の関与が考えられる時には、新鮮凍結血漿10～15ml/kgの輸注、あるいは直ちに入手可能であれば第IX因子複合濃縮製剤（プロプレックス、クリスマシン、PPSBなど）を10～20単位/kg静脈内に投与するとよい。

(イ) 1985年・昭和60年「今日の小児治療指針」第6版（丙共B医279）

吉岡は、小児における紫斑以外に突然の重篤出血、特に頭蓋内出血、採血部位・注射部位の止血が困難な場合には、DICとビタミンK欠乏症が考えられるとして次のように述べている。

ビタミンK欠乏症に対する処方例として、ケイツーシロップ1～3mlを1日1回又はビタミンK2 1～2mg静注を、またこれらで間に合わぬ（凝固改善に4～8時間を要す。）場合は第IX因子複合体製剤（PPSB、コーナイン、プロプレックス、クリスマシンなど）10～30単位/kgの静注を併用する。

さらに、辻は、新生児メレナの治療につき、次のとおり述べている。

肝機能の未熟性によると考えられる場合は、新鮮凍結血漿を10ml/kg静注する。それでも止血しないならば、血友病Bに使用する第IX因子複合体製剤（コーナイン、クリスマシン、PPSBなど）を10～20単位/kg使用する。

イ 今日の治療指針

(ア) 1982年・昭和57年「今日の治療指針」（甲B医364）

新生児の出血性疾患につき、ビタミンK依存性凝固因子欠乏症の治療

について、基本的にはビタミンKの静脈投与とするが、出血症状が重篤な場合や未熟児の場合には、第IX因子複合体製剤を併用する。簡単に入手できなければ新鮮凍結血漿の輸注でもよいとする。

(イ) 1983年・昭和58年「今日の治療指針」(甲B医365)

新生児出血症にはビタミンK1を投与するとし、肝疾患に伴う凝固因子欠乏では、ビタミンK投与のほか、新鮮凍結血漿による凝固因子補充を原疾患の治療とともにを行うとする。

(ウ) 1984年・昭和59年「今日の治療指針」(甲B医366)

治療について、ビタミンK剤の静注又は筋注を基本とし、止血困難な時は、新鮮凍結血漿あるいは新鮮血を輸血するとする。

(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

前記各文献の記載、飯塚証人等を総合すると、有効性及び必要性についての知見に関し、以下のとおりまとめることができる。

ア 有効性についての知見

(ア) クリスマシン承認当時

クリスマシン承認当時、海外においては、新生児の出血性疾患については、予防的ビタミンK療法を母親に対して行うことで、疾病への予防が可能であることから、第IX因子複合体製剤が必要となることは少ないとの見解もあった。しかし、他方、現に出血した場合の治療において、第IX因子複合体製剤をビタミンKと併用し、ビタミンKに反応するのに必要な期間に有効であることも報告されていた。

我が国でも、飯塚らが、幼若乳児のビタミンK欠乏性出血症の治療にビタミンKを投与するとともに第IX因子複合体製剤を使用した症例を報告し、三間屋が、新生児メレナの治療において、凝固因子の補充には第

IX因子複合体製剤を使用する方が止血効果も著明で、少量の輸注で済む利点があり、新生児メレナの治療に有効である旨報告するなど、ビタミンK依存性凝固因子の補充に使用され、有効であるとの報告がされていた。

(イ) クリスマシン承認後

a 新生児

未熟児や肝障害合併例で肝の未熟性や肝障害等による肝機能不全がある場合には、ビタミンKを投与しても、凝固因子の産生不全な場合があり、このような場合は、ビタミンKの効果は期待できず、第IX因子複合体製剤による欠乏凝固因子補充が有効であると考えられていた。

b 乳幼児

治療の第一はビタミンKの投与であるが、特に、頭蓋内出血を来たした場合、第IX因子複合体製剤は、欠乏因子を補充することで迅速な凝固能の改善に有効であると考えられていた。

c 補足説明

原告は、肝の未熟性や肝障害が基礎にある新生児出血症の場合、肝臓におけるビタミンK依存性凝固因子以外の凝固因子等の産生の低下が想定されるため、第IX因子複合体製剤の投与は無意味である旨主張し、また、乳児において、ビタミンKの投与で迅速な凝固能の改善や止血効果がみられない場合は、出血傾向が単にビタミンKの欠乏を原因とするものではなく肝機能異常を伴うもので、その場合は、肝臓におけるビタミンK依存性凝固因子以外の凝固因子等の産生の低下が想定されるため、第IX因子複合体製剤の投与は無意味である旨主張する。

しかしながら、前記各文献等に照らすと、新生児に対して第IX因子複合体製剤の投与ではなく新鮮凍結血漿を投与すべきであるとする見

解においても、第V因子が補えないことを理由としていると解することはできず、また、後記のとおり、肝疾患では、ビタミンK依存性因子であるII, VII, IX, X因子以外にV因子も減少するものの、特に第IX因子、第VII因子及び第X因子は、肝実質障害を極めて鋭敏に反映して低下し、V因子は、慢性活動性肝炎や肝硬変症等纖維化を伴つて減少するとされていましたことからすると、肝疾患の程度に応じ、II, VII, IX, X因子を補充することが有効であると考えられていたというべきである。

もっとも、難治性下痢症、胆囊閉塞症等二次性の場合には、V因子が低下することがあり、このような場合は、V因子を含まない第IX因子複合体製剤ではなく、ビタミンK依存性因子に加えV因子も含む新鮮凍結血漿を投与すべきであったというべきである。

イ 必要性（代替可能性）についての知見

（ア）ビタミンK製剤による治療

a 新生児ビタミンK欠乏性出血症の主たる病因が、ビタミンKの欠乏であることは、古くから知られており、クリスマシン承認当時、ビタミンKの投与が予防、治療に有効であると考えられていた。乳児ビタミンK欠乏性出血症の主たる病因がビタミンKの欠乏であることについても、昭和50年、飯塚らが、我が国で初めて同症と、同症がビタミンKを中心とする治療により出血傾向が改善したことを報告して以降、主たる病因がビタミンK欠乏であるとの知見が広がり、1970年代後半には、ビタミンKの投与が同症の予防、治療に有効であり、基本的な治療法であると一般的に考えられるようになっていた。

b ビタミンK製剤の副作用

上記aのとおり、ビタミンKの投与が新生児、乳児ビタミンK欠乏症の予防、治療に有効であり、基本的な治療法であると一般的に考え

られていたところ、ビタミンK製剤の副作用等について、証拠（甲B医229, 232, 243, 246, 乙B医100, 101, 丙共B医284, 285, 365, 369）によれば、以下の事実が認められる。

(a) ビタミンK製剤の種類

ビタミンK製剤には、現在、錠剤、散剤、カプセル剤、注射剤及びシロップ剤がある。新生児への投与には錠剤、散剤、カプセル剤は適していないため、注射剤及びシロップ剤が使用されるが、シロップ剤の市販が開始された時期は昭和59年11月であり、それまでは新生児に投与可能な製剤は注射剤のみであった。

昭和52年当時、ビタミンK注射剤として、主に脂溶性ビタミンであるK1, K2製剤が使用されていた。

(b) 筋肉注射とその副作用

クリスマシンの承認当時、筋肉注射が筋拘縮症を引き起こす危険性が指摘されており、日本小児科学会においても、日本小児科学会筋拘縮症委員会が、筋肉注射に関する提言の中で、①大量皮下注射は避けること、②筋肉注射には安全な部位はない、③筋肉注射に安全な年齢はない、④筋肉注射の適応は通常の場合においては極めて少ない等の提言をしていた。

①の大量皮下注射は避けることとの提言においては、大量皮下注射は、筋拘縮症の発生及び重症化の危険が極めて大であるので、原則として輸液は静脈内注射で行うべきであるとされ、④の筋肉注射の適応は通常の場合においては少ないとの提言においては、一般臨床で、経口投与では薬剤の効果が間に合わないという場合は比較的小なく、緊急を要する場合でも、静脈内注射が可能ならば、この経路を考慮すべきであること、筋肉注射は、現在の治療技術ではこれ

を避けられない場合、例えば、急性心不全、痙攣重積状態、意識障害、激しい嘔吐など、筋肉注射しか使用できない薬剤を必要とするとき等に限るべきこととされていた。

(c) 静脈内投与とその副作用

メナテトレノン注射剤（ビタミンK2注射剤）については、昭和50年8月、昭和53年2月に投与によるショック等の発現が医薬品副作用情報で注意喚起されており、同剤に溶解剤として添加されているポリオキシエチレン硬化ヒマシ油による可能性が指摘されていた。平成2年の緊急副作用情報では、それまでに182例（死亡例14例）のショック又はショック様症状が報告されていたが、少なくとも平成元年まででは新生児でのショック症状発症の報告はなかった。

(d) 臨床現場で実施され、推奨されていた投与方法

クリスマシン承認当時の新生児ビタミンK欠乏性出血症、乳児ビタミンK欠乏性出血症の治療においては、それら疾患の疑いの段階でビタミンKを投与するかどうかについては慎重な見解も存在したもの、少なくとも、同症であると診断されれば、ビタミンKの投与が基本的な治療法であり著効を示すと考えられており、それらの疾患であると診断されたにもかかわらず、筋注による副作用や静注による副作用を理由にあえてビタミンKの投与を避けることは推奨されていなかった。

その投与方法としては、ビタミンKの静注、筋注いずれも行われていたが、筋注については、局所に血腫形成のおそれがあること、経口投与より更に作用発現が遅れることがあることから、静注にて投与すべきであるとの指摘がされ、次第に静注が主流となった。

- c 被告らは、ビタミンK製剤を筋注、静注で投与する際の副作用の危

陥性を指摘する。

しかしながら、上記認定のとおり、ビタミンK製剤を筋注、静注するについては、筋注では筋拘縮症、静注では、ショックないしショック様症状という、いずれも軽微とはいえない副作用の可能性があり、筋注と筋拘縮症の関係では、安易な筋注は避けるべきであったものの、筋注による投与の必要があるという場合にまで筋注を避けるべきであると考えられていたとはいえない。前記認定のとおり、乳児ビタミンK欠乏性出血症は、特に頭蓋内出血の場合、死亡例、後遺症遺残例が少なからぬ重篤な疾患であり、新生児ビタミンK欠乏症においても、頭蓋内出血は比較的少ないが、頭蓋内出血を起こすと神経学的後遺症を残すことがあり、また、早発例では出血が重篤なことが多いなど、乳児ビタミンK欠乏性出血症ほどではないが重篤となり得る疾患である一方で、これらの疾患に対し、ビタミンK投与が、著効を示すとして基本的な治療法と位置付けられていたことからすれば、ビタミンK製剤の筋注が控えられるべきであったとも、控えられていたとも認めることはできない。また、静注とショック又はショック様症状との関係でも、上記のとおり、ビタミンK投与が新生児ビタミンK欠乏症及び乳児ビタミンK欠乏症の基本的な治療法として位置付けられており、また、少なくとも平成元年までには新生児でのショック症状発症の報告はなかったことからすると、ビタミンK製剤の静注が控えられるべきであったとも、控えられていたとも認めることはできない。

d したがって、クリスマシン承認当時から、新生児ビタミンK欠乏症及び乳児ビタミンK欠乏症の治療においては、ビタミンKの投与が治療の基本とされ、同症であると診断されれば実際にもビタミンKが度々投与されていたものと認められる。

(イ) ビタミンK投与の限界

a 上記のとおり、新生児ビタミンK欠乏症及び乳児ビタミンK欠乏症の患者に対しては、ビタミンK製剤の投与が治療の基本であったが、前記各文献の記載を総合すると、未熟児や肝が未成熟な新生児では、前駆体蛋白が悪いため、凝固因子の産生が不全であり、ビタミンKを投与しても、これに反応せず、凝固能改善及び止血効果が期待できない症例があり、そのような場合には、出血の程度に応じ凝固因子そのものを補充する必要があること、前記文献上、凝固因子の補充源としては、新鮮血、新鮮凍結血漿、第IX因子複合体製剤を挙げる見解、文献が存在していたことが認められる。

そこで、以下、ビタミンK依存性因子の補充が必要な場合に、新鮮血、新鮮凍結血漿による補充療法をする際の問題点について検討する。

b 新鮮血・新鮮凍結血漿による補充療法

(a) 循環の過負荷について

i 証拠（甲B医232, 353, 乙B医229, 丙共B医257, 370, 丙共B医370添附文献17, 丙D2の2添附丁A54, 飯塚証人）によれば、新生児、乳児に対する輸血と凝固因子量について、以下の知見が認められる。

① 血液凝固学的には、一般に、凝固因子の止血レベルは40%とされるが、第IX因子が血中濃度15%以上あれば、自然出血は停止するとの見解があった。他方、手術を要する場合には、安全な手術の実施のため、100%近くまで凝固因子を上昇させる必要があるとの見解がみられた。

② 新生児・乳児では、児の状態が良ければ20ml/kg（体重3kgでは60ml）、未熟児では10ml/kg（1.5kgでは15ml）が投与可能な血液量とされており、安全な最大輸血量は、新生児・乳児で10ml/kg（3kgでは3

0 ml), 未熟児では 5 ml/kg (1.5 kg では 7.5 ml) とされていた。

③ 体重 3 kg の新生児・乳児, 1.5 kg の未熟児に対し, 凝固因子を, 全血(新鮮血)ないし新鮮凍結血漿によって, ほぼ零から正常時の約 15%, 40% 及び 100% に回復するとすると, 全血の場合, 新生児・乳児で, 15% 上昇させるのに 90 ml, 40% 上昇させるのに 240 ml, 100% 上昇させるのに 600 ml 以上の投与を要し, 未熟児で, 15% 上昇させるのに 45 ml, 40% 上昇させるのに 120 ml, 100% 上昇させるのに 300 ml 以上の投与を要することになる。新鮮凍結血漿の場合, 新生児・乳児で, 15% 上昇させるのに 45 ml, 40% 上昇させるのに 120 ml, 100% 上昇させるのに 300 ml 以上の投与を要し, 未熟児で, 15% 上昇させるのに 22.5 ml, 40% 上昇させるのに 60 ml, 100% 上昇させるのに 150 ml 以上の投与を要することになる。

ii 上記認定によれば, ビタミン K 製剤に反応が悪く, ビタミン K 依存性凝固因子を新鮮血ないし新鮮凍結血漿で補充する場合には, 自然出血であれば, 第 IX 因子の濃度で 15% 程度でも停止するとの見解もあったが, 一般に血液凝固学的には 40% の凝固因子濃度を要し, また, 手術が必要なケースでは安全な手術の実施を期すと 100% の凝固因子濃度を要し, 40%, 100% というレベルで凝固因子を引き上げようすると, 新生児・乳児に対する投与可能な血液量を超える量の新鮮血ないし新鮮凍結血漿の投与が必要となることが認められ, このような濃度まで急速に凝固因子を引き上げる必要がある場合には, 新鮮血ないし新鮮凍結

血漿の投与では、循環量過多による心肺への過負荷のおそれがあり、新鮮血ないし新鮮凍結血漿の投与よりも投与量が少なくて済む第IX因子複合体製剤の投与の必要性があったというべきである。

iii　原告は、新生児・乳児に対する投与可能な血液量を超える量の新鮮血ないし新鮮凍結血漿の投与が必要となる場合、部分交換輸血を行うことにより対処が可能であった旨主張し、証拠（飯塚証人）によれば、飯塚証人は、これを実施していたことが認められる。

しかしながら、新生児・乳児に対する投与可能な血液量を超える量の新鮮血ないし新鮮凍結血漿の投与が必要な症例は、凝固因子が相当低下し、また、急速な凝固能の改善を要する症例であると解されるところ、血行動態に及ぼす影響等を考えると、このような症例に常に安全に部分交換輸血が行えるかは疑問があり、文献等でも部分交換輸血による方法は報告されていないこと、さらには、証拠（藤村証人、吉岡意見書）によれば、藤村証人や吉岡教授も、理屈としてはともかく、勧められる方法として一般化していたとは考えられない旨の意見を述べていることが認められることなどからすれば、飯塚医師の所属する病院の人的、物的設備や飯塚医師の経験からすれば可能であったとしても、新生児・乳児に対する投与可能な血液量を超える量の新鮮血ないし新鮮凍結血漿の投与が必要な症例に対し、一般的に部分交換輸血が行われていたとか、行うべきであったものと認めることはできない。

(b) 入手可能性

i　証拠（丙共B医370添附文献17、丙D2の2添附丁A54、飯塚証人）及び弁論の全趣旨によれば、新鮮血、新鮮凍結血漿、

第IX因子複合体製剤の入手可能性について、以下の知見が認められる。

- ① 新鮮血は、有効期間が採血後72時間以内と短いため、入院患者が比較的多い病院でも、使用頻度の観点から常備していないことがあった。もっとも、新生児・乳児に対する新鮮血の投与量は量がそれほど多くなく両親から採取した血液を投与することが可能であったが、1980年代後半以降、GVHD（輸血において生じる生体免疫反応の一つで輸血された血液に含まれる白血球が輸血された人の血液中の血球を攻撃するという病態であり、近親者間の輸血で生じやすい）の病態が知られるようになり、GVHDを避けるためには近親者間の輸血では放射線照射により白血球を死滅させる必要があった。
- ② 新鮮凍結血漿は、保存に専用冷凍庫が必要であったが、保存期間が1年と比較的長いこともあり、ある程度の大規模病院では、院内に専用冷凍庫を備え、これを常備していた。常備していない医療機関では日赤に注文して入手する必要があった。
- ③ 第IX因子複合体製剤は、新鮮血、新鮮凍結血漿に比べ、保存期間が2年と長く、また、保存が容易であったが、主として血友病B患者の治療に使われていたため、血友病B患者を扱っていない施設では、使用に際し取り寄せが必要になることがあった。

ii 上記認定によれば、新鮮血は、製剤としては必ずしも常備されていたとは限らず、両親からの採取による入手については1980年代以降は放射線照射の手間がかかるようになり、新鮮凍結血漿は、ある程度の大規模病院では常備されていたが、常備されていない医療機関もあったことから、その入手に一定の限界があり、

他方で、第IX因子複合体製剤は、主として血友病B患者の治療に使われていたため、施設によっては使用に際して取り寄せが必要であったものである。

したがって、新鮮血、新鮮凍結血漿を使用できる可能性があつたからといって、これをもって直ちに第IX因子複合体製剤の必要がなかつたとまでいふことはできない。

c 以上によれば、ビタミンKを投与しても、凝固能改善及び止血効果が期待できず、出血の程度に応じ凝固因子そのものを補充する必要があり、かつ急速に凝固因子を止血レベル、安全に手術ができるレベルまで上昇させる必要がある場合には、第IX因子複合体製剤投与の必要性があつたというべきである。

(ウ) ビタミンKの時間的限界（頭蓋内出血等を起こしており、早急な止血、凝固能改善が必要な場合）

a 特に迅速な止血、凝固能改善が必要となる場合

前記各文献の記載を総合すると、新生児ビタミンK欠乏性出血症及び乳児ビタミンK欠乏性出血症において、頭蓋内出血等により現に急速かつ大量の出血を引き起こしている症例及びショック例では、止血に何時間もかかると死亡ないし重篤な後遺症を引き起こすおそれがあつて速やかな止血が必要とされ、また、速やかな手術あるいは検査が必要であつたことが認められる。

そこで、このような場合、ビタミンK製剤の投与あるいは新鮮血ないし新鮮凍結血漿の投与により緊急に必要とされる止血の効果を得ることができると考えられていたか否かを検討する。

b ビタミンK製剤の効果発現までの時間に関する文献等

(a) 吉岡慶一郎ほか（「小児外科・内科」、「新生児出血症に対するビタミンK2の効果」；1970年・昭和45年、甲B医230）

国立大阪病院小児科の吉岡らは、新生児メレナ 6 例に、ビタミン K 2 を投与したところ、6 例のうち 3 例は、1 回投与により間もなく出血症状が消失し、速やかな凝固補正がみられ、比較的出血の強かつた 2 例は、2 回投与により症状の寛解、凝固因子の上昇を認めたとし、ビタミン K 2 は、ビタミン K 1 に比較して速効性であり、新生児出血症に試みて有用な薬剤と考えられると報告している。なお、6 例でのトロンボテスト、プロトロンビン時間、トロンボプラスチン時間の測定は 1 日 1 回である。

(b) 喜多悦子（「日本新生児学会雑誌」、「新生児凝固障害に対するビタミン K 2 の効果」；1971 年・昭和 46 年、甲 B 医 231）

国立大阪病院小児科の喜多は、出血を伴わない成熟新生児及び一卵性双生児を用いて、新生児凝固障害に対するビタミン K 2 の補正効果並びにビタミン K 1 との効果の差異について検索した。

双生児を用いた実験では、ビタミン K 1 投与児では、トロンボテストで 12% が 2 時間後 16%，14 時間後 14% であったのが、72 時間後 37% に急増するのに対し、ビタミン K 2 投与児では、トロンボテストで 13% が 2 時間後 21% とかなり上昇し、14 時間後には 34% と更に上昇するが、72 時間後ではビタミン K 1 投与時よりやや低値を示した。他の双生児でも、ビタミン K 1 投与児が 72 時間後に始めて 31% と明らかな上昇を示すのに対し、ビタミン K 2 投与児では、2 時間後に 37% と上昇した。カオリン一部トロンボプラスチン時間は、ビタミン K 2 投与児は 2 時間後、14 時間後に短縮が明らかであるのに対し、ビタミン K 1 投与児では、72 時間以後に改善を示した。

成熟新生児によるビタミン K 1 投与群とビタミン K 2 投与群での比較実験でも、トロンボテストでは、ビタミン K 1 群 $25 \pm 11.7\%$ ，

ビタミンK2群 $23 \pm 5.3\%$ であったのが、ビタミンK2投与群では、2時間後に上昇するものが多く、平均 $29 \pm 12.2\%$ と高値を示し120時間後まで持続するのに対し、ビタミンK1投与群では、2時間後 $19 \pm 5.4\%$ 、14時間後 $22 \pm 4.5\%$ と変わらず、72時間後に 30 ± 9.5 と急上昇し、120時間後ではビタミンK1投与群の方が高値となった。プロトロンビン時間もビタミンK1投与群は、2時間後、14時間後とも延長するのに対し、ビタミンK2投与群は延長を認めなかった。カオリン一部份トロンボプラスチン時間も、ほぼ同じ傾向でビタミンK2投与群では延長はみられなかった。

喜多は、これらの結果から、ビタミンKは、肝におけるビタミンK依存性因子の産生に補酵素として作用するもので、その作用機序より考えて、直ちに欠乏凝固因子を補充できる輸血療法に比較して効果の発現は遅いことが考えられ、新生児出血症に対するビタミンK療法は出血時の治療よりもむしろ発病予防に使用すべきものとみられてきたが、上記成績から、ビタミンK2が速効性を持ち副作用も少ないと立証され、今後の本症の治療に有効に使用できると述べている。

(c) 藤野英世ほか（「小児の脳神経」、「Vitamin K deficiencyによる乳幼児頭蓋内出血」；1979年・昭和54年、丙共B医257）

藤野らは、ビタミンK欠乏症による乳幼児頭蓋内出血の治療について、ビタミンK欠乏症が疑われた時点で、K1、K2を筋注、点滴静注し、これにより3～6時間で凝固能は改善傾向を示し、24時間後にはほぼ正常に復するとする。さらに、以上の処置をしても、凝固能改善にはなお数時間を要するが、頭蓋内出血ではより迅速に凝固能の改善を図り、緊急手術にもってゆく必要があるために第IX因子製剤を使用するとする。第IX因子製剤の使用について、同剤は、血友病Bによく使用されているが、IX因子が血中濃度15%以上あれば、自然出

血は停止するとされ、IX因子 $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ の静注により、IX因子は約1～1.5%上昇するとされており、藤野らは、術前に100%以上のレベルまで上昇せしめてから検査、手術を行うとする。

- (d) 白幡聰ほか（「産婦人科・新生児血液」、「乳児のビタミンK欠乏症」；1980年・昭和55年、丙共B医370添附文献17、丙D2の2添附丁A54）

産業医大小児科の白幡らは、乳児ビタミンK欠乏症の治療について、凝固系の異常に対しては、ビタミンKの投与が卓効を奏するとして、重症の出血例では第IX因子複合体製剤を併用するのも一つの方法であるが、これらの製剤が直ちに利用可能な施設はともかく、ビタミンKを投与すれば2時間以内に凝固因子は止血レベルの40%を超えるので無理に取り寄せる必要はないとしている。

- (e) 白幡聰（「小児科診療」、「新生児のすべて 新生児のビタミンK欠乏性出血症—予防内服を含めてー」；1989年・平成元年、丙共B医370添附文献20）

白幡は、新生児ビタミンK欠乏性出血症の治療について、本症の出血傾向にはビタミンK製剤の投与が著効を示し、ビタミンK欠乏症の新生児に対してビタミンK製剤 $1\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内に投与した後の第II、VII、IX、X因子の経時的変動を測定したところ、ビタミンK投与3時間後にいずれの凝固因子も止血に必要なレベルに達し、8時間後には成人正常域に入ると述べている。

- (f) Antoh H. Sutorほか（「Perinatal Thrombosis and Hemostasis」、「3.7ビタミンKの投与から止血効果が得られるまでの時間」；1991年・平成3年、丙共B医370・文献4）

Sutorらは、遅発性ビタミンK欠乏性出血のある乳児4例で、ビタミンKの投与からプロトロンビン時間（正常値70%から100%）

の有意な上昇が現れるまでの時間とビタミンKの投与によりビタミンK欠乏性出血を可逆にする止血効果が証明されるまでの時間を検討した。

症例1は、下血及び多発性血腫がみられ、ビタミンK投与1時間後にプロトロンビン時間が3.7%から33%に上昇した。凝固因子では、第II因子でこの上昇（約4%から約34%）がみられたが、第VII因子（約0.6%から約10%）、X因子（約0.8%から約8%）、IX因子（1時間後値で4%）と1時間後にも低かった。

症例2は、口出血がみられ、ビタミンK静脈内投与後15分で出血が止まっていることが確認された。投与後1.8時間後の凝固検査ではビタミンK依存因子の濃度が40%から50%，プロトロンビン時間が66%であった。

症例3は、多発性挫傷、臍帯断端からの出血がみられ、ビタミンK静脈内投与30分後に、プロトロンビン時間が1%以下から51%に上昇し、ビタミンK依存性因子は、第VII因子（約13%から約25%）、第II因子（約2.5%から約22%）の上昇がみられた。第IX因子は30分後値は測定されておらず、約1時間後値で約12%であった。

症例4は、臍及び消化管出血がみられ、ビタミンK静脈内投与後20分して、第IX因子以外のビタミンK依存性因子及びプロトロンビン時間の急激な上昇がみられ、第VII因子（約4%から約13%）、第II因子（約2%から約12%）、第X因子（約0.5%から約6%）、第IX因子（約0.8%から約2.5%）、プロトロンビン時間（約4%から約22%）の上昇であった。

Sutorらは、この研究から、ビタミンK依存性因子は、ビタミンKの静脈内投与から早くも20～30分すると有意に増加し、プロトロンビン時間は投与後20分くらいで有意な短縮がみられ、投与後20

分くらいで出血している傷への止血効果が明らかになり、ビタミンKの投与からプロトロンビン時間の短縮及び止血効果が現れるまでの時間として広く伝えられている3～4時間よりかなり短いということが結論でき、ビタミンKに対する反応が迅速に現れるということは、容易に入手できず、また、感染因子を仲介する可能性もあるプロトロンビン複合体濃縮物による治療に代わるものとして用いることができる事を示すものであろうが、ビタミンKが生命を脅かす出血の抑制にプロトロンビン複合体濃縮物と同等の効果があるか否かについては十分なサンプル数の患者を用いて今後証明する必要があると述べている。

c ビタミンKによる止血、凝固検査値改善に要する時間

(a) 前記各文献、吉岡意見書、藤村証人を総合すると、ビタミンKの投与による効果について、次の知見が認められる。

ビタミンKの投与により、少なくとも採血穿刺部などの外出血部位であれば、早くして30分～1時間程度で止血効果が現れる。凝固因子濃度との関係では、IX因子が血中濃度15%以上あれば、自然出血は停止するとされ、また、凝固因子からみた止血レベルは40%とされていたが、他方、頭蓋内出血の止血には80～100%が必要であり、頭蓋内出血に対する手術等を行う場合には、100%以上に上昇させてから行うとの見解がみられていた。ビタミンKの投与では、40%まで上昇させるのに投与後2～3時間を要し、80～100%まで上昇させるためには、それ以上の時間を要する。

(b) 上記認定によれば、ビタミンKの投与により少なくとも採血穿刺部などの外出血部位は、早くして30分ないし1時間程度で止血効果が現れ、また、血液凝固因子からみても、IX因子で血中濃度15%あれば自然出血は停止するとされていた。しかし、頭蓋内出血の止血には8

0～100%を必要とし、頭蓋内出血に対する手術等を行う場合には、100%以上に上昇させてから行うとの見解があったところ、頭蓋内出血等を起こしている場合には、その部位、程度にもよるが、死亡ないし後遺障害の遺残のおそれが高かったことに照らすと、可及的に早期に上記のレベルまで凝固因子を上昇させるという上記見解が不合理であったということはできない。

そして、上記見解に基づき、上記レベルの凝固因子濃度の上昇を迅速に得るためにには、ビタミンK製剤の投与では不十分であったというべきである。

原告は、頭蓋内出血を伴う例であっても、採血穿刺部などの外出血部位は、早くして30分～1時間程度で止血効果が現れるから、ビタミンKによる止血効果で十分であり、また、外科手術までに4～5時間がかかるから、その間にビタミンKの効果が生じ、ビタミンKによる凝固能補正効果が生じた後に外科手術を実施し、実際に回復していた、したがって、第IX因子複合体製剤を投与する必要はない旨主張し、飯塚証人も同旨の証言をする。

しかしながら、ビタミンKの投与による止血効果が発現するまでの時間につき、証拠（丙共B医365）は、ビタミンK2製剤の効果に関し、投与後3時間を経て効果を発現するので、速効性が期待できないことに留意することとしていること、さらには、証拠（藤村調書、藤村意見書、白幡意見書（2）、吉岡意見書）にも、ビタミンKの投与では、止血効果が発現するまでに一定の時間を要し、即効性が期待できない旨の記載もある。

したがって、原告主張のとおり、ビタミンK投与により採血穿刺部等での止血効果が現れたことは脳内出血部位でも止血効果が現れたことを推測させる事情にはなると考えられるが、これがそのまま脳内出

血部位での止血を正確に反映しているとは限らない。

また、外科手術を行うまでに4～5時間かかることについても、外科手術の際には凝固因子を100%まで上昇させてから手術を行うとすれば、4～5時間でも十分な時間といえるかは疑問がある。また、第IX因子複合体製剤を投与した場合と異なり、4～5時間の間、凝固因子濃度が上昇しつつあるとはいえ、止血ないし凝固能の改善が不十分な状態がその間続くのであるから、その間の再出血のおそれが払拭されているとはい難い。

そうすると、ビタミンK投与及びその止血効果のみで、頭蓋内出血に対する外科手術を実施し、実際に回復に成功した症例があったとしても、一般に、頭蓋内出血例や手術必要例でビタミンK製剤での回復速度を超える急速な凝固因子濃度の回復の必要性が否定されたということはできない。

したがって、頭蓋内出血の止血及び頭蓋内出血に対する手術等を行う場合には、ビタミンKの投与では緊急の止血ないし凝固能の改善には不十分な場合があったというべきである。

d 上記のとおり、ビタミンKの投与では緊急の止血ないし凝固能の改善に不十分な場合、急速に凝固因子濃度を上昇させるためには、凝固因子自体の補充が必要となるところ、凝固因子の補充源としては、前記のとおり、文献上、新鮮血、新鮮凍結血漿、第IX因子複合体製剤を挙げる見解が存在していたことが認められる。そして、新鮮血、新鮮凍結血漿によりビタミンK依存性凝固因子を補充する際の問題点については、前記のとおりであることからすれば、急速に凝固因子を止血レベル、安全に手術ができるレベルまで上昇させる必要がある場合には、第IX因子複合体製剤投与の必要性があったというべきである。

(エ) 予防投与の浸透との関係

a 証拠（甲B医227）によれば、新生児ビタミンK欠乏症及び乳児ビタミンK欠乏症の予防法及び治療法の浸透について、以下の事実が認められる。

Goldmanは、1969年（昭和44年）、新生児期を過ぎた生後2週～数か月の乳児にもビタミンK欠乏による重篤な出血症があることを見いだした。

飯塚敦夫らは、昭和50年、我が国で初めて乳児ビタミンK欠乏症8例を報告し、頭蓋内出血の頻度が高いことを示した。

昭和55年、厚生省研究班「幼児乳児にみられるビタミンK欠乏性出血性素因に関する研究」が結成された。

昭和56年、我が国における乳児ビタミンK欠乏性出血症の現状が報告され、同報告によると、昭和53年から昭和55年までの3年間の全国での発症数は425例で、全出生数に対する発症頻度は1/4000前後の割合となり、予想以上の多数例の発症があることが判明した。

厚生省研究班は、昭和58年、全新生児に対するビタミンK剤（K2シロップ）投与法の暫定基準を示した。しかし、K2シロップは、治験の段階であり、いまだその市販は許可されていなかった。

厚生省研究班は、昭和58年、「乳児ビタミンK欠乏性出血症の本態解明予防に関する研究」として、更に調査を続けることになった。

昭和59年、K2シロップの市販が開始された。

厚生省研究班は、昭和60年、K2シロップに関し、乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防対策暫定普及案を出した。

厚生省研究班は、昭和61年、第2回全国調査成績を報告した。昭和55年から4年半にわたる調査結果は、発症頻度が全出生数に対して、1/5000となり、予防投与開始前の調査時に比較して20%ほど減少したものの、その減少率は研究班の予想をはるかに下回るものであつ

た。発症例のほとんどは、ビタミンKの予防投与を受けていない幼児から出ていることから、予防投与の普及が思わしくなかったことにより減少率が予想を下回ったことが判明した。

厚生省研究班は、昭和63年、同年総括報告として、出生直後の投与を復活させたK2シロップの投与方法を示した。

平成元年の第3回全国調査（昭和60年7月から昭和63年6月）では、その発症頻度は1／16000前後となり、さらに、平成3年の第4回全国調査（昭和63年7月から平成2年12月）では、発症頻度が1／50000と第1回調査時の1／10程度にまで減少した。

b 上記認定によれば、新生児ビタミンK欠乏症及び乳児ビタミンK欠乏症は、昭和55年に厚生省研究班が結成され、昭和59年にK2シロップの市販が開始されて以後、予防対策が進められたが、昭和61年の時点でも、生児ビタミンK欠乏症及び乳児ビタミンK欠乏症の発症の減少率は研究班の予想をはるかに下回るものであり、発症率の点からも、いまだ、第IX因子複合体製剤は必要とされたというべきである。

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

(1) クリスマシン承認当時の文献等

ア 我が国の文献

(ア) 肝・胆道疾患による出血（傾向）の機序に関する文献

a 松岡松三（「出血性素因と血栓症」；1969年・昭和44年，甲B医235）

松岡は、肝疾患における出血性素因について、凝固因子、血管障害、血小板の減少あるいはその機能異常、線維素溶解亢進が肝疾患で示す動態について述べ、その総括として次のように述べている。

肝疾患の約70%では、程度の差はあるが凝血障害が認められ、急性肝炎、特に肝硬変においては著しい凝血障害のほかに線溶の亢進が認められ、血小板の減少、血管障害の認められる例も少なくない。臨床上肝疾患にて凝血因子のみの減少によってspontanの出血の起こる場合は、プロトロンビン、第VII因子、第X因子及び第V因子の著しい低下のときにみるが、そのような場合は重症肝炎、中毒性肝炎、肝硬変の末期などであり、血管障害、血小板の減少、線溶亢進を伴うときは各凝固因子の減少はそれほど高度ではなくても著しい出血を来し、特に、消化管から出血しやすい。肝疾患における出血傾向には凝血因子の減少は重要な因子であるが、凝血障害のみによって説明し得るものではなく、血管障害、血小板減少あるいは気付かぬような小さなtraumaなどがその誘因として重要視すべきものである。

著者（松岡）は、プロトロンビン活性値が50%以下の場合はビタミンK1、ステロイドホルモンを投与し、50%以上に上昇せぬ場合は肝生検を行わないことにしている。

b 山本祐夫（「日本臨床」、「肝炎、肝硬変」；1974年・昭和49年、甲B医236）

大阪市大医学部第3内科の山本は、肝疾患における凝固、線溶系に關し、肝疾患、殊に劇症肝炎や肝硬変症においては、血液凝固因子（特に、II、V、VII、IX、X）活性の低下、血小板数の減少、血小板機能異常、線溶活性亢進等が挙げられており、これらが互いに複雑に絡み合って出血性素因の原因を成していると考えられると述べている。

c 森和夫ほか（「診療と新薬」、「肝疾患の出血性素因に対する第II、第VII、第IX、第X因子濃縮製剤の輸注効果」；1975年・昭和50年、丙共B医261）

森らは、肝疾患における出血性素因について、血液凝固因子はその

ほとんどが、肝産生と考えられており、我々の成績にもみられるごとく、肝疾患においては種々の出血性素因があり、その原因として各種血液凝固因子の変動が認められる。特に、第IX因子、第VII因子及び第X因子は、肝実質障害を極めて鋭敏に反映して低下し、第II因子は正常範囲内の変動が多いが、線維化を伴つくると、これらの変化が更に著明になり、推計学的に有意ではないが第V因子活性も同様の傾向を認めたと述べている。

d 新内科学（1976年・昭和51年、甲B医239）

肝不全について次のように述べている。

肝不全では、血液凝固因子の欠乏のほか、血小板減少、静脈毛細血管壁の脆弱化のため出血しやすくなるとし、貧血及び出血傾向に対する処置として、輸血ないしビタミンKの非経口的投与（無効の場合もある。）、及びビタミンPかCの投与を行い、必要に応じてビタミンB12、葉酸の投与も行う。

劇症肝炎について次のように述べている。

劇症肝炎では、プロトロンビン時間が延長し、特に第V因子、VII因子が低下する。

肝障害の出血性素因について次のように述べている。

慢性の肝実質性障害があると各種の凝固因子が欠乏し、特にプロトロンビンを始め第V、VII、IX、X因子が減少し、この場合にはビタミンKを投与しても凝固障害は改善されない。肝障害とともに脾腫が起これば、血小板減少症が惹起され、プロトロンビン値がそれほど低下していくなくても出血性素因が現れることがある。出血傾向に対する治療としては、replacement therapyが最も有効で、特に第V因子は不安定であるから用いる血液は新鮮なほどよい。

e 新内科学大系（1977年・昭和52年、甲B医238）

各種肝疾患にみられる出血性素因は、単に凝固因子の異常ばかりでなく、多くの要因が関与していることが考えられるとし、血小板数の減少、毛細血管壁の透過性亢進とその脆弱化、線溶活性の亢進、D I Cの関与の可能性、凝固因子の異常などの関与を指摘している。また、凝固因子の異常については、II, VII, X因子のほか、慢性肝炎活動型、肝硬変症ではV因子も低下し、慢性肝炎の一部と肝硬変症ではX IIIも大部分低値を示すとする。

- (イ) 第IX因子複合体製剤を肝・胆道疾患による出血（傾向）の治療法として有効とするか、少なくとも、治療法として挙げている文献
a　呉道朗ほか（「臨床と研究」、「肝疾患の出血傾向に対する第IX因子複合体製剤の止血効果—in vitro 実験—」；1974年・昭和49年、丙共B医90）

呉らは、肝疾患患者の凝固能低下に対する乾燥人血液凝固第IX因子複合体製剤の治療効果をin vitroの実験を行って検討し、肝臓疾患患者の出血傾向に対しては線溶亢進、血小板減少、D I C等の原因に対する治療とともに第IX因子複合体製剤の投与が有効であると考えられ、特に、第II, VII, IX, X因子活性の低下が明らかな場合には、第IX因子複合体製剤は新鮮血輸血より輸注量が少なく循環血漿量の急増を起こさずに因子活性をより速やかに上昇させてるので、急性出血に細胞（C T L）の働きにより肝機能検査値（トランスアミナーゼ値）の上昇をもたらすような肝細胞障害が生じる場合は絶対的適応であると思うと報告している。

- b　森和夫ほか（「臨床血液」、「肝疾患の出血性素因に対する第II, VII, IX, X因子濃縮製剤の輸注効果」；1973年・昭和48年、丙共B医89）

森らは、出血時の治療に関する濃縮製剤（P P S Bニチヤク）を

肝疾患患者に投与し、その凝血因子活性の変動を経時的に検討した結果、臨床的に出血症状のある症例ではその改善が認められ、肝疾患における出血の治療に有効と思われたと報告している。

c 森和夫ほか（「診療と新薬」、「肝疾患の出血性素因に対する第Ⅱ、第VII、第IX、第X因子濃縮製剤の輸注効果」；1975年・昭和50年、乙B医172、丙共B医261）

森らは、肝疾患の出血に対する治療法について次のように述べている。

対症的に最も効果的な方法は欠乏した凝固因子を補充してやることであり、そのためには、新鮮血あるいは保存血の輸血、又は新鮮血漿の輸注が行われるが、いずれも、持続的にまた用に応じて直ちに入手困難なこと、たとえ入手できても肝疾患が重篤で、極度に低下した凝血因子活性を十分補正するためには、大量の血液又は血漿が必要となり、循環系更に全身状態に及ぼす悪影響も考慮されねばならない。さらに、供血者の肝炎罹患の既往歴、肝炎ビールス汚染の有無に関するスクリーニングも必ずしも容易ではない。これに反し、PPSBは肝疾患時に特に変動の著しい四つの凝血因子の濃縮製剤であり、供血者の選択も十分行うことができ、常備することにより供給量の面の心配もなく、全血又は全血漿に対して極めて有利ということができよう。激症肝炎又は重症肝硬変などによる肝性昏睡においては、上記4因子のほかフィブリノゲン、第V因子、その他の凝血因子の著明な減少があり、重篤な消化管その他の出血が認められるが、このような場合にはPPSBとともにフィブリノゲンあるいはAHGを併用して、救命的効果を期待し得る場合もある。

イ 海外の文献

(ア) 第IX因子複合体製剤を肝・胆道疾患による出血（傾向）の治療法とし

て有効とするか、少なくとも、治療法として挙げている文献

- a Soulier JPほか (「Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl」, 「Preparation and clinical use of P.P.S.B.」; 1959年・昭和34年, 丙共B医262)

Soulierらは、PPSB濃縮製剤は、ビタミンK1を用いているにもかかわらず第II, VII, X因子の濃度が著しく低下しているとき、及び、実際に出血性ダメージがあるかその可能性があるとき、肝疾患(肝硬変、肝炎)を有する患者の治療に有用であると報告している。

- b James L.Tullisほか (「The New England Journal of Medicine」, 「Clinical Use of Human Prothrombin Complexes」; 1965年・昭和40年, 丙共B医263)

Tullisらは、第IX因子複合体の1つ又は複数の成分が欠乏すると、肝硬変、肝炎、胆管閉塞、吸収不良、分娩、及び長期抗凝固療法を受けている患者の術前及び術後管理といった多くの臨床状況が複雑なものとなる可能性があるとし、こういった欠乏のビタミンK類似物質による補正はしばしば緩慢で、数時間ないし数日間を要し、肝細胞の損傷が存在する場合には一般に不完全であり、輸血はこれらの欠乏を部分的に補正できるが、血漿容量の増大により補給の程度には限界があるとして、第IX因子複合体製剤は肝疾患、黄疸、あるいはワルファリン誘発性低プロトロンビン血症の患者の術前処置、及び第IX因子及び第X因子欠乏症の一時的補正に臨床的有効性のある安全で安定した濃縮製剤であると述べている。

- c D.Menacheほか (「Path. Biol」, 「UTILISATION EN HEPATOLOGIE D'une FRACTION CONTENANT LA PROTHROMBINE, Le COMPLEXE PROCONVERTIN E-FACTEUR STUART ET LE FACTEUR ANTI'-HENOPHILIQUE B(P.P.B.)」; 1968年・昭和43年, 丙共B医264)

D. Menache らは、 P P B 分画はプロトロンビン、 プロコンベルチン・スチュアート因子複合体、 抗 B 型血友病因子を含有しており、 これを著しい肝細胞疾患を有する患者 6 例に注射したところ、 注射した P P B の用量により、 被験患者により異なるものの、 諸因子の血漿中濃度が矯正されることが全例で認められたと報告している。

d Rodger L. Brick ほか (「The American Journal of Digestive Diseases」, 「Prothrombin Complex Concentrate: Use in Controlling the Hemorrhagic Diathesis of Chronic Liver Disease」; 1975 年・昭和 50 年, 丙共 B 医 97)

Rodger L. Brick らは、 特別な止血欠損を改善するために使用された第 IX 因子複合体製剤 (Prothrombin Complex Concentrate) が慢性肝臓疾患患者の出血管理に有効であったと報告している。

(イ) 肝・胆道疾患の治療法としての第 IX 因子複合体製剤に否定的な評価をしている文献

a D. Menache ほか (「Thrombos. Diathes. haemorrh」, 「作業部会委員並びにコンサルタントによるサマリー報告及び勧告」; 1975 年・昭和 50 年, 甲 B 医 241)

肝疾患に対する第 IX 因子複合体製剤の使用について、 要旨次の報告及び勧告がされている。

肝疾患患者に対してはプロトロンビン複合体製剤が合併症を伴うことなく使われてきているが、 一部の患者には DIC に合致する病像が生じることは明らかであり、 この合併症にかかりやすい患者をあらかじめ予測できない。 このような状況では、 可能であれば、 新鮮凍結血漿を用いることが賢明であろう。

b Andrew I. Cederbaum ほか (「Annals of Internal Medicine」, 「ヒトプロトロンビン複合体濃縮物の使用による血管内凝固」; 1976

年・昭和51年、甲B医349)

Cederbaumらは、プロトロンビン複合体濃縮物が、先天性疾患のみならず、ビタミンK欠乏、ワーファリン投与及び各種タイプの肝疾患によって誘発される後天的凝固異常の治療にも使われてきたが、プロトロンビン複合体濃縮物の投与を受けた肝障害を基礎疾患として持つ3名の患者でDICが誘発されたことを報告し、プロトロンビン複合体濃縮物の使用に伴う播種性血管相凝固の詳細なメカニズムはどうであれ、この製剤に活性化因子が含まれないようになるまでは、これらの製剤を肝疾患患者にはもはや使うべきではないと主張したいと述べている。

c Richard J. Daveyほか(「The American Journal of Medicine」、「プロトロンビン複合体濃縮物輸液後の急性凝固障害」; 1976年・昭和51年、甲B医350)

Daveyらは、重篤な肝臓疾患有する患者にプロトロンビン複合体濃縮物の輸液処置を施した後、急性凝固障害が起こった症例を報告し、活性化第X因子を含む活性化凝固因子が濃縮物中に存在し、おそらくそれがこの患者の凝固状態の急性変化を惹起したとして、プロトロンビン複合体濃縮物の使用は限られた臨床状況下においてのみ適用されるべきであり、適応としては、先天的凝固因子欠損患者の補充療法、ワーファリン過剰投与、出血を伴う深刻なビタミンK欠乏状態など特定の後天的欠損状態が挙げられるが、活動性肝疾患が存在する場合には、これらの濃縮物の使用は相対的禁忌とされ、最も非常な緊急事態で、しかも、新鮮凍結血漿など他の処置を試みた後にのみ使用されるべきであると述べている。

(2) クリスマシン承認後の文献等

ア 我が国の文献

(ア) 肝・胆道疾患による出血（傾向）の機序に関する文献

森和夫（「最新医学」、「肝疾患における出血傾向と凝血異常」；1983年・昭和58年、丙共B医370添附文献28）

森は、肝疾患における止血異常の原因に関しては、凝固・線溶系因子（抗凝固・抗線溶因子を含む。）の産生の低下のほか、機能を持たない異常分子の生成、肝における活性化因子のクリアランスの低下、D I Cや線溶による凝固因子の崩壊の亢進、hypersplenismその他による血小板減少、さらに、血小板機能異常などによるとされていると述べた上で、II, VII, IX, Xの4つの因子は、いずれも肝細胞において、ビタミンKの補酵素的作用が関与して、完全分子として生成されるので、ビタミンK依存性因子と呼ばれるが、肝障害の早期にその低下が認められるとし、V因子については、その生成にビタミンKを必要とせず、フィブリノゲン、XIII因子とともに更に病変の進行した2nd phaseに至って初めて低下するといわれ、森らの成績でも肝性昏睡の1例（37%）を除き、纖維化の進行した肝硬変症で初めて70%台と低下を認めており、すなわち、V因子の持続的低下は障害が高度であること、また、その遷延化及び肝硬変への進行を示すものといえようとしている。

(イ) 第IX因子複合体製剤を肝・胆道疾患による出血（傾向）の治療法として有効とするか、少なくとも、治療法として挙げている文献

a 森和夫（「内科シリーズ」、「VIII. 全身性疾患と出血」；1977年・昭和52年、丙共B医265）

森は、慢性肝疾患、特に肝硬変症についてみると、閉塞性黄疸とは異なり、肝実質細胞の障害が著明であるので、ビタミンK剤の投与は有効でない場合が多く、このような場合の出血には低下した凝血因子を何らかの方法で補充する、いわゆる補充療法が最も効果的であるとする。その方法としては、新鮮全血、保存血、新鮮血漿、凝固因子濃

縮製剤（A H F (VIII), P P S B 又はKonyne(IX), フィブリノゲン(I)など），血小板浮遊液などの輸注であり，特に，凝固因子濃縮製剤の投与は，輸血に比べ，循環系に対する負担が少なく有用な方法と考えられると述べている。

- b 山本晋一郎ほか（「Medical Postgraduates」，「重症肝硬変症におけるクリスマシンの使用経験」；1979年・昭和54年，丙共B医91）

山本らは，重症肝硬変症で著明な出血傾向を伴った症例にクリスマシンを使用してプロトロンビン時間の改善，皮下血腫の縮小を認め，著明な効果が認められたとし，今後更に広く使用される価値があると考えられ，また，軽度の出血傾向を伴う慢性肝疾患において腹腔鏡や肝生検時にクリスマシンを使用し止血効果が優れていたことをわれわれは経験しており，この方面での適応も考慮されるべきであると考えられる旨報告している。

- c 櫻川信男（「新潟医学会雑誌」，「肝と血液凝固」；1979年・昭和54年，丙共B医92）

櫻川は，肝障害による凝固因子産生低下に対しては補充療法があり，プロトロンビン，第VII, IX及びX因子を含むプロトロンビン複合体（P S B ニチヤクおよびクリスマシン）を輸注すると述べている。

- d 笠原洋ほか（「Medical Postgraduates」，「肝硬変患者の術後ARDSに合併したDIC様出血—Christmassin投与の1例」；1980年・昭和55年，丙共B医93）

笠原らは，肝硬変，術後ARDS（Adult Respiratory Distress Syndrome）の両病態により生じたと思われるDIC様出血に対してクリスマシンを使用し，DICに対するヘパリンその他の療法を施行することなく止血効果を得たとし，肝機能障害者の術後出血傾向に対し

て本剤は適応が考慮されてよいと思われると報告している。

e 「血液凝固－止血と血栓・下」(1983年・昭和58年, 丙共B医94)

肝疾患の治療について、ビタミンKで改善されなければPPSB, Konyneや輸血、輸血漿を行い各因子量を30ないし40%に保つよう心掛けると述べている。

f 森和夫(「最新医学」, 「肝疾患における出血傾向と凝血異常」; 1983年・昭和58年, 丙共B医370添附文献28)

森は、肝疾患による出血傾向の治療として、閉塞性黄疸においては、ビタミンKの非経口的投与により十分な回復が得られるが、慢性肝疾患、特に肝硬変症では、肝実質細胞の障害が著明であるので、ビタミンK剤は有効でない場合が多く、このような場合の出血には、いわゆる補充療法が最も効果的であり、新鮮全血、保存血、新鮮血漿、特に凝固因子濃縮製剤(AFH(VIII), PPSB(ニチヤク), Konyne(カッター)又はChristmassin(ミドリ)などのII, VII, IX, X因子製剤, フィブリノゲン(ミドリ), antithrombinⅢ(ミドリ)など), 血小板濃縮分画などの輸注であると述べている。

g 菅井浩二ほか(「診療と新薬」, 「肝硬変の凝血異常に対するプロプレックスの効果」; 1984年・昭和59年, 丙共B医95)

菅井らは、慢性肝疾患の代表である肝硬変の患者に予防的及び止血を目的として、PCC(プロプレックス)を投与し、良好な成績を得ることができたとし、同疾患では、特に、第VII因子が低下しやすいが、半減期はほぼ正常であることから、第VII因子を豊富に含む製剤の投与は臨床的に極めて有用と考えられたと述べている。さらに、慢性肝疾患患者はDICを潜在性ないし顕在性に有することが多いため、これらの患者にPCCを投与することには議論が多く、肝疾患に対して行

われる血管造影や腹腔鏡検査に先立ち、PCC（第VII因子に富む製剤も含む。）を投与することには是非両論があるが、検査の重要性を考えれば凝血学的モニターの下に使うことに異論は少ないと考えられると述べている。

(ウ) 肝・胆道疾患による出血（傾向）の治療法として第IX因子複合体製剤を特に挙げていない文献

藤原研司ほか（「消化器外科」、「劇症肝炎に対する抗凝固療法」；1992年・平成4年、甲B医240）

東大医学部第一内科の藤原らは、従来、劇症肝炎では血液凝固因子の産生低下、血小板数減少から、血液凝固能は低下していると考えられ、これが出血の原因とされてきたが、近年、凝固亢進状態、DICが合併し得ることが知られるようになったとし、劇症肝炎におけるDICの治療法として、①原因の除去、②欠乏因子の補給、③抗凝固療法が基本であるが、①は困難であるので②③が主体になるとし、②につき、劇症肝炎ではほとんどすべての因子が低下しているので新鮮凍結血漿で補充すると述べている。

イ 海外の文献

(ア) 第IX因子複合体製剤を肝・胆道疾患による出血（傾向）の治療法として有効とするか、少なくとも、治療法として挙げている文献

a C.V.Prowseほか（「British Journal of Haematology」、「The Use of Factor IV Concentrates in Man:a 9-Year Experience of Scottish Concentrates in the South-East of Scotland」；1981年・昭和56年、丙共B医266）

Prowseらは、スコットランドで製造された第IX因子濃縮製剤2剤のPPSB及びDEFIXについて次のように述べている。これら2剤は血友病B及び肝障害、クマリン療法、未熟児、術後出血を含む後天

性凝固異常の治療に過去9年間の間使用されている。研究期間の間エジンバラ及びスコットランド南東部で112バッチのDEFIXと40バッチのPPSBが使用された。合計治療回数968回の血友病以外の患者575例及び血友病患者24例のデータを解析した。連続した凝固試験とレトロスペクティブデータの解析の結果、上記患者群のすべてで濃縮液2剤が凝固欠損を改善することが証明され、濃縮製剤投与の結果生じる血管内凝固の所見がみられた症例は全く認められなかつた。

b Reinhard Lorenzほか（「European Journal of Gastroenterology & Hepatology」、「2段階ウイルス不活化工程によって製造したプロトロンビン複合体濃縮製剤の重度肝障害患者における有効性及び安全性」；2003年・平成15年、乙B医188）

Lorenzらは、プロトロンビン複合体濃縮製剤中の凝固因子濃度は新鮮凍結血漿よりも極めて高いことから、新鮮凍結血漿に比較すると低用量のプロトロンビン複合体濃縮製剤を止血異常の是正に用いることができ、新鮮凍結血漿2000mlの輸液には60～90分を要するが、プロトロンビン複合体濃縮製剤2000IUの輸液は10～20分以内に完了することができ、プロトロンビン複合体濃縮製剤投与による止血異常の是正は明らかに新鮮凍結血漿の場合より早く、より迅速な止血や緊急手術の開始が可能であるとする。

(イ) 肝・胆道疾患の治療法としての第IX因子複合体製剤に否定的な評価をしている文献

David L Aronson（「Seminars in Thrombosis and Hemostasis」、「FACTOR IX COMPLEX」；1979年・昭和54年、甲B医247）

Aronsonは、肝疾患に対する第IX因子濃縮製剤の有用性について、次のとおり述べている。

従前、急性劇症肝炎、肝硬変患者の手術前、術中、術後、及び肝生検の前にプロトロンビン時間が延長していた場合には、止血薬として第IX因子濃縮製剤が非常に有効であるとされてきたが、肝疾患に伴って認められる出血障害は、様々な欠乏症が原因であることから、第IX因子濃縮製剤が有用であるかどうかはまだ確認されていないと考えるべきである。

第IX因子濃縮製剤は、急性肝疾患の止血薬として提唱されてきた。しかし、急性、亜急性、慢性肝疾患では、D I Cが生じる可能性があることが明らかになったが、第IX因子濃縮製剤では、D I Cにおけるプロトロンビン時間延長の原因となると考えられる第V因子の低下、F D Pの存在を改善することができない。急性肝疾患では、第IX因子濃縮製剤を使用することはかえってD I Cを増悪させることが観察されている。

第IX因子濃縮製剤が肝疾患に提唱されてきたもう一つの使用法は、肝硬変患者の外科的処置の際に投与することであり、多くの報告で、このような状況では有効であったことが述べられており、有効性の評価は凝固因子の血中レベルの上昇を根拠にしたものであった。他方で、Sandlerらは、手術を受けた患者で、ビタミンK依存性因子の血中レベルを高めても、術創からの出血が続いたという点で、臨床的効果はほとんどないと報告した。

第IX因子濃縮製剤が肝疾患に提唱されてきたもう一つの使用法は、プロトロンビン時間が延長している場合に、肝生検前に予防的に投与することであるが、有効性を明確に評価したデータはない。Greenらは、第IX因子濃縮製剤を肝生検前に投与した11例で何ら問題を生じなかつたと報告しているが、予防が効果あることを示すには数千例が必要である。

以上より、長年、肝疾患の結果、ビタミンK依存性因子のレベルが低下した患者に第IX因子濃縮製剤が投与されてきたが、現時点では、有害

作用を誘発することを示すエビデンスが多数あることから、肝疾患に伴う出血の治療に第IX因子濃縮製剤を使用することは、非常に慎重に行うべきであると考える。

(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
前記各文献、飯塚証人、藤村証人を総合すると、有効性及び必要性についての知見に関し、以下のとおりまとめることができる。

ア クリスマシン承認当時

クリスマシン承認当時、肝・胆道疾患による出血及び出血傾向については、単に凝固因子の異常ばかりではなく、血小板数の減少、毛細血管壁の透過性亢進とその脆弱化、線溶亢進など複数の要因が関与していること、II、VII、IX、X因子の低下のほかV因子も低下することが知られていた。

また、海外では、第IX因子複合体製剤の投与によると考えられるDIC発症が報告されていたことから、新鮮凍結血漿等の投与を優先させ、その上で必要があれば慎重に投与すべきであるなど、投与に否定的な見解が見られた。

しかしながら、我が国では、肝・胆道疾患による出血及び出血傾向が凝固因子の低下に加えて他の要因の関与により生じているとの認識を前提としてもなお、線溶亢進、血小板減少等の他の要因に対する治療とともに第IX因子複合体製剤を投与することが有効であると考えられていた。また、肝疾患では、ビタミンK依存性因子であるII、VII、IX、X因子以外にV因子も減少するものの、特に、第IX因子、第VII因子及び第X因子は、肝実質障害を極めて鋭敏に反映して低下し、V因子は、慢性活動性肝炎や肝硬変症等纖維化を伴ってくるにつれて減少するとされていたことから、肝疾患の程度に応じ、II、VII、IX、X因子を補充することが有効であると考えら

れていた。

海外では、D I C発症の報告のために投与に否定的な見解もみられたが、これらの因子を補充すること自体の必要性が否定されていたわけではなく、しかも、我が国では、当時、第IX因子複合体製剤に否定的な見解が広がっていたという事情は認められない。

したがって、クリスマシン承認当時、我が国の臨床では、肝・胆道疾患による出血（傾向）に対して第IX因子複合体製剤を投与することが止血ないし出血傾向のは正に有効であると考えられていたことが認められる。

イ クリスマシン承認後

海外では、肝疾患に伴って認められる出血障害は、様々な欠乏症が原因であることから、そもそも第IX因子濃縮製剤が有用であるかに疑問を呈し、また、急性、亜急性、慢性肝疾患でD I Cが生じる可能性、急性肝疾患でD I Cを増悪させる危険性にかんがみ、肝疾患に対する有用性に疑問を呈する見解が広まってきた。

我が国では、クリスマシン承認後も、肝・胆道疾患による出血（傾向）に対して第IX因子複合体製剤を投与することが止血ないし出血傾向のは正に有効であると考えられていたが、次第に、肝疾患に対して第IX因子複合体製剤を投与することによりD I Cが惹起されるおそれが注目され、その投与の是非が議論されるようになった。しかし、いまだ有効であるとする見解もあり、再評価まで、投与が否定されるには至っていなかった。

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

（1）クリスマシン承認当時の文献等（海外の文献）

ア James L. Tullisほか（「The New England Journal of Medicine」、「Clinical Use of Human Prothrombin Complexes」；1965年・昭和40年、

丙共B医263)

Tullisらは、第IX因子複合体の一つ又は複数の成分が欠乏すると、肝硬変、肝炎、胆管閉塞、吸収不良、分娩、及び長期抗凝固療法を受けている患者の術前及び術後管理といった多くの臨床状況が複雑なものとなる可能性がある。こういった欠乏のビタミンK類似物質による補正はしばしば緩慢で、数時間ないし数日間を要し、肝細胞の損傷が存在する場合には一般に不完全であり、輸血はこれらの欠乏を部分的に補正できるが、血漿容量の増大により補給の程度には限界があるとして、第IX因子複合体製剤は肝疾患、黄疸、あるいはワルファリン誘発性低プロトロンビン血症の患者の術前処置、及び第IX因子及び第X因子欠乏症の一時的補正に臨床的有効性のある安全で安定した濃縮製剤であると述べている。

イ D. A. TABERNERほか(「BRITH MEDICAL JOURNAL」, 「Comparison of prothrombin complex concentrate and vitamin K1 in oral anticoagulant reversal」; 1976年・昭和51年, 丙共B医364)

TABERNERらは、経口抗凝固療法の逆転におけるプロトロンビン複合体濃縮製剤とビタミンK1の比較について、濃縮製剤群の患者では30分後の時点で即時の最大の効力が認められたが、ビタミンK1では、補正が最大となったのは24時間後であったと述べている。

(2) クリスマシン承認後の文献等

ア 我が国の文献

脳卒中合同ガイドライン委員会「脳卒中治療ガイドライン2004」(2004年・平成16年, 丙共B医370・文献8)

脳卒中治療ガイドラインは、抗凝固療法中に発症した脳出血では、抗凝固療法を直ちに中止すべきであり、さらに、ビタミンK及び血液製剤を用いて速やかにプロトロンビン時間の国際標準比（INR）を1.35以下に正常化することが勧められ、この場合、新鮮凍結血漿よりもプロトロン

ビン複合体の使用が推奨されるとする。

イ 海外の文献

(ア) D. Menacheほか (「Thrombos. Diathes. haemorrh.」, 「作業部会委員並びにコンサルタントによるサマリー報告及び勧告」; 1975・昭和50年, 甲B医241)

クマリン投与患者に対する第IX因子複合体製剤の使用について, 要旨以下の報告及び勧告がされている。

クマリンの過量投与患者で出血傾向がなければ, 治療法は, クマリンの投与を中止して, プロトロンビン時間が治療的範囲に戻るまで待つことであるが, そのような患者に急性出血エピソードが生じている場合には, 二つの治療選択肢があり, 一つは, 安全な濃縮製剤で補充療法を行うことであり, もう一つは, 血漿補充療法を行うことである。クマリンの治療的投与レベルの投与を受けており, 緊急に凝固因子欠乏状態を是正する必要がある患者に対しても同じプロトコルを用いるべきである。

(イ) David L Aronson (「Seminars in Thrombosis and Hemostasis」, 「FACTOR IX COMPLEX」; 1979年・昭和54年, 甲B医247)

Aronsonは, クマリン薬投与患者に対する第IX因子濃縮製剤の有用性について, 次のとおり述べている。

ビタミンK拮抗薬で抗凝固療法を受けた患者では, 短時間にその効果を打ち消す必要があり, このような状況に第IX因子濃縮製剤を使用する利点は, 第1に, 抗凝固作用が予測どおりに瞬時に打ち消されること, 第2に, 再平衡の問題を抱えることなく, 抗凝固療法の標準投与量を維持することができることである。第IX因子濃縮製剤の効能は明らかであるが, 後天性肝炎が生じる確率が非常に高いことに留意する必要がある。

(ウ) C. V. Prowseほか (「British Journal of Haematology」, 「The Use of

Factor IV Concentrates in Man:a 9-Year Experience of Scottish Concentrates in the South-East of Scotland」；1981年・昭和56年，丙共B医266）

Prowseらは、スコットランドで製造された第IX因子濃縮製剤2剤のPPSB及びDEFIXについて次のとおり述べている。

これら2剤は血友病B及び肝障害，クマリン療法，未熟児，術後出血を含む後天性凝固異常の治療に過去9年間の使用されている。研究期間の間エジンバラ及びスコットランド南東部で112バッチのDEFIXと40バッチのPPSBが使用された。合計治療回数968回の血友病以外の患者575例及び血友病患者24例のデータを解析した。連続した凝固試験とレトロスペクティブデータの解析の結果，上記患者群の全てで濃縮液2剤が凝固欠損を改善することが証明され，濃縮製剤投与の結果生じる血管内凝固の所見がみられた症例は全く認められなかった。

(エ) Mike Makrisほか（「Thrombosis and Haemostasis」，「抗凝固剤効果の緊急の打ち消し：障害是正に対する新鮮凍結血漿及び濃縮凝固因子注入の相対的有効性」；1997年・平成9年，丙共B医370・文献6）

Makrisらは，止血障害を迅速に是正する必要がある経口抗凝固剤服用被験者の国際標準比（INR）と凝固因子に対する新鮮凍結血漿と濃縮凝固因子の効果を比較し，新鮮凍結血漿を投与した患者では12人の患者ではINRが完全には是正されず，全員で抗凝固状態が進行していることが示されたが，濃縮凝固因子を投与した29人の被験者のINRは，28人で完全に是正されたとし，また，この2群の第IX因子の間に顕著な差異が観察されたとする。Makrisらは，抗凝固療法の打ち消しを必要とする者で新鮮凍結血漿を従来の方法で使用しても，第IX因子の濃度はほとんどの場合で止血効果を発揮し得るほどにはならず，経口抗凝固剤を服用していて，生命あるいは四肢の温存を脅かすような出血を起

こした患者で完全かつ即時の凝固障害の是正が必要な場合には、濃縮凝固因子が唯一の治療法であると述べている。

(才) A. C. Butlerほか（「Haemostasis and thrombosis」、「経口抗凝固療法で誘発された頭蓋内出血の管理」；1998年・平成10年，丙共B医370・文献7）

A. C. Butlerらは、抗凝固療法中に生命を脅かすような出血が生じた場合に抗凝固療法の即時的な逆行を行わせるための方法について、現行の各ガイドラインでは、これらの凝固因子のソースとして新鮮凍結血漿及びプロトロンビン複合体濃縮製剤（第IX因子濃縮製剤又はPCC）が推奨されているが、現在では、新鮮凍結血漿は、PCCよりも劣ることを示唆する証拠があり、二つの研究では、新鮮凍結血漿よりもPCCの方がより迅速に正常な凝固能の状態になし得ることが示されており、そのうちの1研究では、頭蓋内出血のある患者の転帰がPCCでは改善されているとする。

(才) 英国血液学標準化委員会（「British Journal of Haematology」、「経口抗凝固療法に関するガイドライン」；1998年・平成10年，乙B医98の1・2）

英国血液学標準化委員会による経口抗凝固療法に関するガイドラインでは、出血と過剰抗凝固の管理について、大出血の際には、ワーファリン服用中止とともに濃縮プロトロンビン複合体製剤あるいは新鮮凍結血漿を投与することとしている。

(キ) Ansell J. ほか（「米国胸部内科学会合意会議」；2001年・平成13年，乙B医97の1・2）

米国胸部内科学会合意会議では、経口抗凝固療法の管理として、重篤な出血がある患者では、緊急性に応じ、新鮮凍結血漿あるいは濃縮プロトロンビン複合体を補充することとしている。

(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

前記各文献、藤村証人、飯塚証人、弁論の全趣旨を総合すると、有効性及び必要性についての知見に関し、以下のとおりまとめることができる。

ア クリスマシン承認当時及び承認後の有効性

ビタミンK拮抗薬投与患者では、同剤投与によりビタミンK依存性因子の産生が阻害されているところ、それら患者の出血（傾向）は、ビタミンK依存性因子の欠乏が原因で生じることから、臨床現場においては、ビタミンK依存性凝固因子を含有する第IX因子複合体製剤を投与してビタミンK依存性凝固因子を補い正常な凝固能を回復させることができることが止血に有効であると認められてきた。

イ クリスマシン承認当時及び承認後の必要性

ビタミンK拮抗薬投与患者が出血（傾向）を呈する場合、ビタミンK拮抗薬の投与を中止し、ビタミンKを投与することにより、ビタミンK拮抗薬の効果を打ち消し、正常な凝固能状態に戻すことが可能である。しかし、ビタミンK拮抗薬投与中に急性の出血症状、殊に脳出血等の生命を脅かすような出血症状を呈する場合、ビタミンK拮抗薬の効果を即座に打ち消して、緊急に凝固因子欠乏状態を是正する必要があるが、ビタミンK拮抗薬投与の中止及びビタミンKの投与処置では間に合わず、欠乏する凝固因子の補充療法の必要がある。凝固因子の補充源としては、新鮮凍結血漿、第IX因子複合体製剤の投与が推奨されているが、新鮮凍結血漿よりも第IX因子複合体製剤の方がより迅速に正常な凝固能の状態になし得ることが報告されていた。

したがって、臨床現場においては、ビタミンK拮抗薬投与患者が急性な

いしは重篤な出血症状を呈した場合、緊急にビタミンK拮抗薬の効果を打ち消して正常な凝固能を回復させるため、第IX因子複合体製剤の必要性が認められてきた。

4 第IX因子複合体製剤の後天性疾患に対する有効性

(1) クリスマシン承認当時の有効性

ア クリスマシンの製造承認の性質

(ア) 輸入承認品目に有効成分として含有されている成分と同一の成分を有効成分とする医薬品の国内製造の承認を得ようとするときは、製法の一部変更とされ、当時の医薬品製造指針（1975年版）でも、「輸入承認品目を国内製造に切り替える場合」に該当するものであり、「変更の際の資料は、吸排（引用者注：「吸收、分布・代謝および排泄に関するもの」）及び経変資料（引用者注：医薬品についての経時的变化等製品の安定性に関するもの）とする。」とされており、添付資料として臨床試験成績資料は要求されていなかった（乙B他86、弁論の全趣旨）。

(イ) 原告は、クリスマシンとコーナインとは全く別個の製剤であり、輸入承認品目を国内製造に切り替える場合には当たらず、クリスマシンの製造承認は、新薬製造承認であった、したがって、通常の新薬承認審査と変わることなく、独自に確認される場合であるから、クリスマシンの製造承認に際し、コーナインの臨床試験成績資料をもって代替することはできず、クリスマシンを用いた臨床試験成績資料による有効性の確認が必要不可欠であったにもかかわらず、クリスマシンの製造承認時には臨床承認資料が一切添付されていない旨主張する。

(ウ) 確かに、クリスマシンの製造承認時には臨床承認資料が一切添付されていなかったことは、原告主張のとおりである。

しかし、本件において、クリスマシンの製造承認申請書の記載事項である「成分及び分量又は本質」、「製造方法」、「用法及び用量」、「効能

又は効果」、「貯蔵方法及び有効期間」及び「規格及び試験方法」は、コーナインと多少の字句を除き同一であること（乙B他81，84），製造承認申請書の備考欄には、「本品は㈱ミドリ十字輸入品「コーナイン」〔昭和47年4月22日（47AM輸）第66号輸入承認〕と同一のものであります。」と記載され、「輸入承認品目を国内製造に切り替える場合」であることが明確に記載されていたこと（乙B第84）からすれば、クリスマシンがコーナインと同等品であり、クリスマシンの製造承認は、旧ミドリ十字が昭和47年（1972年）に輸入の承認を受けたコーナインの代替製剤として製造承認を取得したもので、上記「輸入承認品目を国内製造に切り替える場合」に当たるものと認められる。

したがって、クリスマシンは、上記のとおり輸入承認がなされたコーナインに有効成分として含有されている成分を有効成分とする医薬品であり、化学的な成分の同等性が確認され、臨床的な同等性が確認されれば、改めて臨床試験等を求める必要はなく、要求される提出資料は吸排及び経変のみであったから、改めて臨床試験資料を提出する必要はなかったというべきである。

イ コーナイン及びクリスマシンの有効性確認方法

(ア) 原告は、後天性血液凝固第IX因子欠乏に対するコーナイン及びクリスマシンの有効性を確認するためには、比較臨床試験が必要である旨主張する。

(イ) しかし、コーナインが輸入承認されたのは昭和47年であること、クリスマシンが製造承認されたのは昭和51年であること、昭和62年の再評価でも、比較臨床試験が要求されていないこと、上記認定のクリスマシン投与の薬剤の性質、作用、対象となる後天性第IX因子欠乏症の主要な疾患の病態などの諸事情を総合すると、コーナイン輸入承認時である昭和47年当時、クリスマシンの製造承認時である昭和51年当

時の知見及びその後の再評価時点までの知見としては、比較臨床試験は要求されておらず（フィブリノゲン製剤では、再評価において、比較臨床試験が要求されていたのと大きな違いがある。）、補充療法などの理論的根拠、臨床現場での使用実態、評価、諸外国での使用状況などの考慮要素がかなり重視されていたというべきである。

(ウ) また、その後においても、確認方法が特に変わり得るだけの事情を認めるに足りる証拠はないから、基本的には、上記のとおりであるが、その後の再評価手続における検討内容、結果は、有効性、有用性判断に当たり、とりわけ重視すべきと解される。

ウ コーナインの輸入承認申請書添付の臨床試験資料

(ア) 原告は、コーナインの輸入承認申請書添付の臨床試験資料は、ずさんなものであるから、コーナインの輸入承認資料をもってしても、クリスマシンの安全性が確認されたとはいえない旨主張する。

そこで、原告らが主張する個別の問題点について、検討する。

(イ) 原告は、ミドリ十字が、コーナインの輸入承認を申請するに当たり、提出した臨床試験資料 11 報合計 67 症例（乙B他81。以下「本件治験成績」という。）は、いずれも先天性疾患に関する臨床試験資料であり、いわゆる後天性疾患に関する臨床試験資料は一切添付されていなかった、先天性疾患に関する臨床試験資料では、いわゆる後天性疾患に対する有効性は確認できない旨主張する。

確かに、コーナインの輸入承認申請に当たり提出された臨床試験資料は、先天性疾患に関するものであり、後天性疾患に関する臨床試験資料は添付されていないところ、先天性疾患と後天性疾患の発生機序、症状、治療法等の違いからすれば、原告指摘の問題はあるといえる。

しかし、当時重視されていたいわゆる補充療法の理論からすれば、血液凝固因子が不足している状態又は不足が予想される臨床上の身体の状

態などを勘案した上で適切に補われていれば、原疾患が先天性であるか後天性であるかが有効性の判断を異にすることはないとの考えもおかしいとはいえないのであり、先天性疾患に関する臨床試験資料では、後天性疾患に対する有効性は確認できないとまでいい切れるかは疑問がある。

(ウ) 原告は、承認申請に添付された海外文献は、PPSB又はコーナインを使用していないこと、適応症以外も症例を挙げていること、具体的記載を欠いていること、絶対数が少ないとから有効性を確認できない旨主張する。

確かに、コーナイン輸入申請書添付の海外文献には、基本方針取扱いが要求する「5カ所150例以上、1主要効能当たり2カ所以上、1カ所20例以上」に及ばないが、医薬品製造指針（1969年版追補、乙B他89）によれば、製造承認に当たって要求される臨床試験資料については「適応、疾患の症例総数自体が少ないものについては実施可能な例数でよい」とされており、第IX因子複合体製剤の年間適用患者数は極めて少なく、例外的に、基準数を充たしていなくてもよい場合に当たる可能性もあること、上記添付文献には、先天性疾患以外の病態に関するものが5報30症例あり、また、米国コーナインの使用説明書、発売資料（同号証255頁）が提出されていたこと（乙B他81）から、不十分ながらも、有効性を確認する資料は一応はあったといえる。

(エ) その他、本件治験成績には、コーナインを用いておらず、製造元も製剤名も不明なものすら含まれていること、単なる使用経験にすぎず、あるいは臨床試験報告とはいえない疑いのあるもの、具体的な症例名、数が不明であり、数値を示した具体的な検査結果の記載がないものなどがあり（乙B他81）、原告が指摘する多々の問題点はあり、ずさんといえる。

エ　輸入承認当時のコーナイン及び製造承認当時のクリスマシンの有効性

クリスマシン製造承認当時における後天性疾患に対する第IX因子複合体製剤の有効性及び必要性についての知見は、前記のとおりである。

そして、前記のとおり、当時の医薬品の有効性の確認方法からすれば、コーナイン輸入承認時の添付資料には、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ことを考慮しても、なお、第IX因子製剤（コーナイン）に先天性、後天性を問わず、血液第IX因子欠乏症等に対する有効性を認めることができるというべきである。

さらに、クリスマシンは、コーナインという既承認医薬品に有効成分として含有されている成分を有効成分とする医薬品であり、化学的な成分の同等性が確認され、臨床的な同等性が認められれば、改めて臨床試験等を求める必要がなく、また、輸入承認から製造承認に切り替える場合、医薬品製造指針においても、当時、臨床試験に関する資料の添付は求められていなかったのであるから、クリスマシンの製造承認時に、製造承認申請資料だけで、有効性を確認する必要があったとはいえないし、同申請書には臨床試験資料が一切含まれていなかつたものの、クリスマシンについて独自に有効性を確認することが必要であったともいえない。

したがって、当時の医薬品の有効性の確認方法からすれば、第IX因子製剤（クリスマシン）に先天性、後天性を問わず、血液第IX因子欠乏症等に対する有効性を認めることができるというべきである。

(2) その後のクリスマシンの有効性

ア　クリスマシン製造承認後の臨床における第IX因子複合体製剤の有効性及び必要性についての知見は、前記のとおりである。

イ　再評価手続における有効性についての判断

(ア) 前記認定事実、証拠（乙B他94, 95, 風間意見書(2), 藤巻報告書

(3), (5)) 及び弁論の全趣旨によれば、以下の事実が認められる。

非加熱第IX因子複合体製剤については、昭和60年10月に薬事法に基づく再評価指定を受け、その後、血液用剤再評価調査会で有効性に対する再評価が進められたこと、昭和62年2月12日の再評価調査会での審議で、血液凝固第IX因子欠乏症について、先天性及び後天性第IX因子欠乏症の両方について検討され、適応名を「血液凝固第IX因子欠乏症患者に対し、血漿中の血液凝固第IX因子を補い、その出血傾向を抑制する」とされたこと、同年9月3日の調査報告書では、「凝固因子（第II, VII, X）の欠乏に基づく出血」との効能、効果については、「十分評価できる臨床試験資料の報告は提出されておらず、凝固因子（第II, VII, X）欠乏に基づく出血についての有効性を確認することはできない。」とされたが、血液凝固第IX因子欠乏症との効能、効果については、最終的には、「血液凝固第IX因子欠乏患者に対し、血漿中の血液凝固第IX因子を補い、その出血傾向を抑制する」と改めるとの結論が示され、同年10月19日の再審査・再評価特別部会で、同調査報告書のとおりの結論とすることを了承した。なお、再評価手続では、後天性第II, VII, X因子欠乏症については、更なる臨床試験の資料を提出させる必要があるとしたが、第IX因子欠乏症については、そのような指摘はなかった。

(イ) 原告は、再評価で有効性が認められた適応は、「先天性血液凝固第IX因子欠乏症（血友病B）」に限ったものであり、後天性疾患については、「血液凝固第IX因子欠乏症」ではなく、「凝血因子（第II, VII, X）欠乏に基づく出血」として審議の対象となっており、その結果、有効性の確認ができないと判定されたなどと主張する。

確かに、上記「血漿中の血液凝固第IX因子を補い」との文言につき、後天性の病態の中でどのようなものがあるかなど、理解しづらいものはあるものの、仮に、原告の主張どおりであるならば、有効性が認められる適応を、端的に「先天性血液凝固第IX因子欠乏症（血友病B）」と表

現すれば済んでいたのであるにもかかわらず、そうしていないこと、上記のとおり、クリスマシン（コーナインも同様）の製造が承認された際の効能又は効果は、「血液凝固第IX因子欠乏症」であって、承認時の「血液凝固第IX因子欠乏症」に後天性血液凝固第IX因子欠乏症が含まれていた以上、再評価において有効性が認められた「血液凝固第IX因子欠乏症」にも後天性血液凝固第IX因子欠乏症が含まれていることは当然ともいえること、さらに、当時再評価に関与した2名の元委員がいずれも第IX因子製剤の再評価において、先天性のみならず後天性の血液凝固第IX因子欠乏症に対する適応が認められた旨述べていること（風間意見書(2)、藤巻報告書(3)、(5)) からすれば、原告の主張は採用できない。

(ウ) したがって、再評価手続では、後天性を含めた血液凝固第IX因子欠乏症患者に対し、効能、効果（有効性）、有用性が認められたものというべきである。

ウ 以上を総合すると、先天性疾患、後天性疾患を問わず、第IX因子複合体製剤（クリスマシン）の有効性は、クリスマシン製造承認後も認めることができるというべきである。

第4 第IX因子複合体製剤の危険性

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フィブリノゲン製剤関係のとおりである。

2 第IX因子複合体製剤の原料と製法上の危険性

(1) 第IX因子複合体製剤の原料と製法

証拠（乙B他81, 84）及び弁論の全趣旨によれば、第IX因子複合体製剤の原料と製法について、以下の事実が認められる。

ア コーナイン

(ア) 製法

血球返還採血法で得たクエン酸ナトリウム加入血漿よりコーン分画法

に従って分画し、コーン第1分画約1000Lを少量のDEAE Sephadexに吸着させ、DEAE Sephadexを洗浄し、pH 7.6～7.8の範囲で塩濃度を次第に増加させながら第IX因子複合体の溶出を行い、第II, IX, VII, X因子の順に重なり合って溶出される。活性分画は脱塩の後凍結乾燥し、凍結乾燥物の活性を測定した後、等張の塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム緩衝液に溶解し、25単位/m1の濃度にし、除菌濾過後1バイアル500単位ずつ充填、凍結乾燥する。

(イ) 原料

原材料は、保存血液、保存血液2.1.2, 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液（液状人血漿2.1.1を用いて採血したヒト血液）のいずれかを用いる。原血漿は50人以上の血漿を集めてこれを原血漿とする。

イ クリスマシン

(ア) 製法

原血漿をpH 7.5±0.5、液温2ないし4°Cに調整した後、少量のDEAE SephadexA-50を加え吸着させ、吸着DEAE Sephadexを0.2M塩化ナトリウム含有クエン酸塩緩衝液で洗浄し、1M塩化ナトリウム含有クエン酸塩緩衝液を用いて溶出し、第IX因子含有画分を集め、透析による脱塩を行った後、凍結乾燥し原画分を得、最終バルクの1m1中の血液凝固第IX因子濃度を正常人血漿の22.5倍になるように調整し、20m1ずつバイアル瓶に分注、凍結乾燥する。

(イ) 原料

フィブリノゲン製剤関係のとおりである。

(2) 第IX因子複合体製剤の製法上の危険性（プール血漿）

フィブリノゲン製剤関係のとおりである。

(3) 第IX因子複合体製剤の原料の危険性（有償血漿）

フィブリノゲン製剤関係のとおりである。

(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

ア HCVウイルス肝炎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汚染調査については、以下の文献等において、以下の報告がされていることが認められる。

(ア) 大久保進ら（日本輸血学会雑誌「血友病患者ならびにヒト血漿分画製剤におけるC型肝炎ウイルス（HCV）抗体の検討」；1990年・平成2年、甲B医75）

大久保らは、ヒト血漿分画製剤のHCV汚染状況を知る目的で、ヒト血漿分画製剤について、HCV抗体検査を実施したところ、第IX因子製剤の投与を受けている血友病B患者のHCV抗体陽性率は100%（5人中5人が陽性）であったと報告している。大久保らは、考案の中で、HCVの場合、抗体の存在と感染力のあるウイルスが存在するということとは必ずしも一致しないかもしれないが、HCV抗体陽性血の輸血を受けた患者の約64%でHCV抗体が陽性化することからすると、HCV抗体陽性例の大部分はHCVのキャリアであると考えられると述べている。

(イ) 吉原なみ子ほか（「血液製剤中のC型肝炎関連マーカーの検出」；1993年・平成5年、甲B医76）

吉原らは、第VIII因子製剤、第IX因子製剤（昭和41年から平成5年に製造）、フィブリノゲン製剤それぞれ115ロット、53ロット、10ロットについて、HCV抗体検査、HCV RNA検査、ゲノタイプ検査を行ったところ、血液凝固因子製剤全178ロット中88ロット（49%）がHCV抗体陽性であったとし、第IX因子製剤については、陽性（53%）であったと報告している。

(ウ) 島田馨ほか（「非加熱血液凝固因子製剤を使用した血友病以外の患者における肝炎ウィルス感染に関する調査研究報告書」；2001年・平成13年，甲B医78）

被告国が、第VIII・第IX因子製剤の肝炎感染について、平成13年度の厚生科学特別研究事業の一つとして調査を行ったところ、昭和47年（第IX因子製剤の使用開始時期）から昭和63年（加熱処理製剤の使用開始から1年後）までの間の第VIII、第IX因子製剤の使用が確認された391名のうち、53%がHCV抗体陽性であり、31%がHCV RNA陽性であった。

イ 以上の報告を総合すると、第IX因子複合体製剤の原料血漿には、非常に高い確率でHCVが混入し、しかも、多量のHCVが混入していたものと推認される。

もっとも、HCV抗体検査そのものは、HCV抗体が存在することを示すにすぎず、本件第IX因子複合体製剤中にHCVが検出されても、抗体の存在と感染力のあるウイルスが存在するということとは必ずしも一致しない。また、前記前提事実のとおり、HCV RNA検査では、死滅したHCV RNAや感染過程に関与していないHCV RNAも検出するため、HCV RNA検査で検出されたHCV RNAの数がそのまま感染力を有するHCV RNAの数と一致するとは限らない。

しかしながら、HCV抗体検査については、前記のとおり、HCV抗体陽性例の大部分はHCVのキャリアであると考えられるのであるから、第IX因子複合製剤からHCV抗体が検出されたということは、HCV抗体のみならず、HCVも混入している可能性が高いというべきであるし、HCV RNA検査についても、前記のとおり、HCVキャリアの血中には免疫複合体とともに感染性を有するHCVも相当量含まれているから、第IX因子複合体製剤から検出されたHCV量のうち相当量は感染性を有するH

HCVであったと推認される。

したがって、第IX因子複合体製剤の原料血漿に混入していたHCVのうちには、死滅したHCVや中和抗体と免疫複合体を形成して感染性を阻止されたHCVも含まれていたが、同時に、感染性を有するHCVも相当量含まれていたものと認められる。

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
証拠（丙共B他19）及び弁論の全趣旨によれば、コーナイン、クリスマシンの不活化処理について、以下の事実が認められる。

クリスマシンの製造販売の承認時における血漿分画製剤に対するウイルス不活化処理方法としては液状加熱法、BPLと紫外線照射の併用処理法があった。しかしながら、クリスマシンの製造、販売の承認時には、第VIII因子、第IX因子複合体、フィブリノゲン等の血液凝固因子は、その物性として熱に極めて不安定で、加熱により容易に蛋白が失活、変性するため加熱処理に適していないことが広く知られていたことから、これらの血液凝固因子の不活化処理法として液状加熱処理法を採用することはできなかった。そこでミドリ十字は、クリスマシンについては、BPLと紫外線照射との併用処理法の導入の可否について検討したが、十分な不活化効果を得るために必要な条件下では第IX因子が大きく失活することが判明し、クリスマシンには同処理法を導入することができないとの結論に至った。その後、ミドリ十字は、昭和60年4月、クリスマシンの乾燥加熱処理の研究に着手したが、結局、自社製品について製造承認を取得するのではなく、同年12月、アルファ社の乾燥加熱処理製剤の輸入承認を得て、アルファ社からクリスマシン-HTを輸入し、市場に加熱処理製剤を供給するようになった。

したがって、昭和47年のコーナインの輸入承認あるいは昭和51年のクリスマシンの製造開始から、昭和60年12月にクリスマシン-HTの輸入承認を得て市販を開始するまで、クリスマシンについては、ウイルス不活化処理は

実施されていなかった。

4 第IX因子複合体製剤と肝炎感染の報告等

第IX因子複合体製剤と肝炎感染の関連については、文献等において起因性を肯定する以下の肝炎感染報告等がされていた。

(1) コーナイン輸入承認（昭和47年（1972年））まで

ア HenryS. Kingdon (『Annals of Internal Medicine』, 「Hepatitis After Konyne」; 1970年・昭和45年, 甲B医150)

Kingdonは、カッター社が製造した第IX因子製剤コーナインが、プール血漿から製造されているため肝炎感染の危険性があると指摘した上で、血友病B患者に対する同剤の投与によって肝炎に感染したことを報告した。

イ BruceF. Boklan (『Annals of Internal Medicine』, 「Factor IX Concentrate and Viral Hepatitis」; 1971年・昭和46年, 甲B医151)

Boklanは、第IX因子製剤を投与された患者10名のうち4名が、肝炎に感染したことを報告した。

ウ LewisJ. Hellersteinほか (『The New England Journal of Medicine』, 「HEPATITIS AFTER KONYNE ADMINISTRATION」; 1971年・昭和46年, 甲B医152)

Hellersteinらは、7例中3例がコーナインの投与を原因として肝炎を発症し、他2例もコーナインが原因と考えられると報告している。

エ MartinM. Okenほか (『Hepatitis After Konyne Administration』; 1972年・昭和47年, 甲B医153)

Okenらは、コーナインを投与された8名の患者のうち5名が肝炎に感染し(感染率62%), うち2名が肝不全により死亡したことを報告した。

オ Reita Fariaほか (『The New England Journal of Medicine』, 「HEPATITIS B ASSOCIATED WITH KONYNE」; 1972年・昭和47年, 甲B医154)

Fariaらは、コーナインを投与された9名の患者のうち、7名が肝炎に感

染したのに対し（感染率78%），コーナインを投与されなかつた23名の患者のうち，肝炎に感染したものは1名にすぎない（感染率4%）ことを報告した。

(2) クリスマシン製造承認（昭和51年（1976年））まで

米国医師会（AMA）「AMA DRUG EVALUATIONS」（1973年・昭和48年，甲B医148）

米国医師会（AMA）は，第IX因子複合体により急性ウイルス性肝炎を惹起することがあり，特に，コーナインの場合は発現率が高いことを指摘し，肝炎感染の危険性を上回る有用性がない限り第IX因子複合体を使用すべきではないとした。

(3) クリスマシン製造承認後

ア David L Aronson 「Seminars in Thrombosis and Hemostasis」，「FACT OR IX COMPLEX」；1979年・昭和54年，甲B医247）

Aronsonは，第IX因子濃縮製剤の肝炎リスクについて，次のとおり述べている。

非加熱血液製剤を輸注することにより肝炎が発生することは予想されるものであるが，第IX因子濃縮製剤による黄疸性肝炎の発生率として報告されている値は，血液製剤への曝露量の少ない患者集団で，驚くほど高い。第IX因子濃縮製剤投与以前に血液製剤に曝露されたことのない患者では，黄疸性肝炎の発生率が劇的に高く，そのような集団に第IX因子濃縮製剤を注射すると，黄疸性肝炎発生率は60%を超える。これらの発生率は，現在の方法でB型肝炎抗原スクリーニングをするようになる前の報告であるが，血漿の感染性ユニットの多くは，現在までにあらゆる測定法の検出限界以下の抗原を有することが分かっており，第IX因子濃縮製剤の全てのロットが現在でもB型肝炎ウイルスに感染していると考えるべきある。第IX因子濃縮製剤に伴う急性肝炎症例で検査したものは，B型肝炎抗原陽性で

あったが、血液製剤由来の肝炎に伴う他のウイルスが第IX因子濃縮製剤で見つかるものと考えられる。

イ 横井泰ら（日本輸血学会雑誌「凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について」；1984年・昭和59年，甲B医73）

東大医学部胸部外科の横井らは、昭和56年1月から8月の間に行われた体外循環症例83例を対象に、輸血の有無、5種類の凝固因子製剤投与（フィブリノゲン、クリスマシン、AHF（第I因子+第VIII因子）、クリオブリン（第VIII因子）、コンコエイト（第VIII因子）の5種類。これらの併用あり。）の有無で、術後肝炎（判定基準は、術後いったん正常化したGOT, GPT値が2週目以降それぞれ200単位以上に上昇した症例を術後肝炎とする。）の発生率を検討した。その結果、凝固因子製剤投与群（全例の29%に投与された。）における肝炎発生率は54%で、非投与群の3%に比して著しく高値を示し、また、輸血群の中では、製剤投与群における肝炎発生率は57%，非投与群のそれは2%，非輸血群の中では、製剤投与群における肝炎発生率は33%，非投与群のそれは6%であったとしている。

横井らは、本件調査がretrospective studyであることに伴う修飾、すなわち、一つは、使用製剤間の組み合わせにより、ある凝固因子製剤の肝炎発生率の高さは併用されることの多かった他剤による可能性があることに言及している。もう一つの修飾として、輸血量の多寡という点から、今回の調査対象について、凝固因子製剤投与に関係なく総輸血量と肝炎発生との関係をみると、輸血量が2000mlを超すと肝炎発生率が高くなる傾向があり、輸血量の多い症例に好んで使用された凝固因子製剤があればその肝炎発生率は高くなることに言及し、さらに、凝固因子製剤投与群全例が同じ意味で修飾されている可能性があるが、2000ml以上輸血した症例を除いて同様の分析を行ったところ、結果は全群におけるそれと基

本的には同一であったと述べている。

横井らは、考察として、凝固因子製剤による肝炎発生率に関する報告は、肝炎と判断する基準が一定していないものの30～70%の間のものが多く、「凝固因子製剤の使用が正当化されるのは最後の手段としてのみであり、将来の肝炎スクリーニング技術の向上に期待したい」と結んでいるものがほとんどであるとし、本件の調査に関し、凝固因子製剤投与例における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以後教室では凝固因子製剤投与に関しては極めて慎重に対処することとしていると述べている。

ウ MMWR（「心臓血管手術に際して投与された第IX凝固因子による非A非B肝炎の伝播」；1986年・昭和61年、甲B医79）

1984年（昭和59年）1月から1985年（昭和60年）3月までの間、ミドリ十字の100%子会社であるアルファ社が製造販売第IX因子製剤（加熱）の投与を受けた患者55例のうち、27例（42%）に非A非B型肝炎症例（疑似症例を含む）が発生し、非投与群0%に比較して有意に罹患率が高かったことが報告されている。

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

前記認定によれば、クリスマシン、コーナインは、原料血漿に有償採血のプール血漿を使用しており、同原料血漿中には感染性を有するHCVが相当量混入していたこと、クリスマシン、コーナインについては、ウイルス不活化処理がなされておらず、その結果として、第IX因子複合体製剤による肝炎感染が報告されていたことからすれば、クリスマシン、コーナインによるHCV感染の危険性は高かったというべきである。

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

弁論の全趣旨によれば、クリスマシン、コーナインは、その原料、製法からすれば、HIVに感染する危険性が高い製剤であったこと、その他、DIC、

血栓症の危険性があったことが認められる。

第5 第IX因子複合体製剤の有用性

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

ア 有効性

前記のとおり、コーナイン及びクリスマシンには、有効性が認められる。

イ 危険性

前記のとおり、危険性があったが、血清肝炎ないし非A非B型肝炎が（生命）予後の重篤な疾病であるものと認めることはできない状況にあった。

ウ 有用性

上記有効性と危険性を比較考量し、前記認定の第IX因子複合体製剤の対象となる後天性第IX因子欠乏症の主要な疾患の重篤性も考えると、有用性があったといえる。

そして、その当時、より有用性の高い代替治療方法（ビタミンK、新鮮血、新鮮凍結血漿の投与）が存在したとしても、それだけではまかなえない面があり、クリスマシン投与の必要性や医薬品としての存在価値がなかったということはできない。

そうすると、先天性の第IX因子欠乏症以外においても、クリスマシンの有用性を否定するまでには至らないものというべきである。

2 その後のクリスマシンの有用性

製造承認後再評価時点までの間、医学的、薬学的知見の進展を踏まえても、上記状況は基本的には変わっていないというべきであるから、先天性の第IX因子欠乏症以外においても、クリスマシンの有用性を否定するまでには至らないものというべきである。

なお、原告は、F D Aでは、昭和54年時点において、クリスマシンが先天性疾患以外に有用性がないことは明確になっていた旨主張する。

しかし、前記認定のとおり、昭和51年時点で、F D Aパネルの意見は出さ

れたが、その後も、フィブリノゲン製剤と異なり、製造承認取消しは最後まで行われておらず、1985年（昭和60年）のFDAパネルの包括的声明によっても、後天性疾患に対する第IX因子濃縮製剤投与の有用性は、全面的に否定したものと認めることはできないから、原告の主張は、採用できない。

第6 第IX因子複合体製剤の添付文書

1 コーナインの添付文書

(1) コーナインの輸入承認申請書添付の使用上の注意等の案

コーナインの輸入承認申請書には、輸入先の米国カッター社の使用説明書の「使用上の注意」と同一内容の「使用上の注意等の案」が添付されており、血清肝炎の危険性については、「血清肝炎ウイルスによる汚染の程度は分かっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予期される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。」と記載されていた。

(2) その後、ミドリ十字は、コーナインの輸入承認申請書について、「使用上の注意等の案」を削除し、「用法及び用量」の項目に「使用上の注意」として、「本剤の投与により、血清肝炎が起こることがある。」と付け加える旨の承認申請書の訂正、差換えを申し出た。

2 クリスマシンの添付文書

証拠（丙共B他47ないし49）によれば、クリスマシンの添付文書には、肝炎発症の危険性について、次のような注意書きがされていたことが認められる。

(1) 昭和52年7月から昭和57年10月まで

「使用上の注意」として、「1. 一般的注意 ①血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。血友病患者で反復注射を受

けるものではHBs抗体の生成と免疫の成立により顕性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当高率にB型肝炎の罹患があるとの報告がある。」と記載されていた。

(2) 昭和57年10月から昭和59年12月まで

「使用上の注意」として、「1. 一般的注意 ①血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。血友病患者で反復注射を受けるものではHBs抗体の生成と免疫の成立により顕性肝炎の発症は稀であるが、それ以外の患者に用いられるときは相当高率にB型肝炎の罹患があるとの報告がある。」と記載されていた。

(3) 昭和59年12月

「使用上の注意」として、「(1) 一般的注意 1) 血清肝炎等の肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。」と記載されていた。

第7 ミドリ十字（被告会社ら）の過失

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

(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

前記のとおり、第IX因子複合製剤が壳血を原料として、多数の人単位の血漿をプールして製造される製剤であったこと、不活化処理がされていなかつたことからすれば、昭和51年の製造承認当時、非A非B型肝炎感染の危険性は一般的には予見できたといえるが、非A非B型肝炎の知見については、相当の割合で肝硬変に進行する進行性、致死性の疾患であるとの知見はいまだなかったことからすれば、ミドリ十字において、予後が重篤な非A非B型肝炎を感染させる点についての具体的な予見可能性があったということはできない。

しかも、前記のとおり、その当時、第IX因子複合製剤は、有用性が認められていたのであるから、ミドリ十字は、第IX因子複合製剤につき、後天性の

第IX因子欠乏症をその適応から外して、先天性の第IX因子欠乏症に限定すべきであったとはいえない。

したがって、ミドリ十字には、第IX因子複合製剤の適応を限定しなかった過失があるということはできない。

(2) 製造販売開始後における医薬品安全性確保義務違反

製造承認後再評価時点までの間、医学的、薬学的知見の進展を踏まえても、上記状況は基本的には変わっておらず、先天性の第IX因子欠乏症以外においても、クリスマシンの有用性が認められていたのであるから、ミドリ十字は、第IX因子複合製剤につき、後天性の第IX因子欠乏症をその適応から外して、先天性の第IX因子欠乏症に限定すべきであったとはいえない。

したがって、ミドリ十字には、第IX因子複合製剤の適応を限定しなかった過失があるということはできない。

2 第IX因子複合製剤についての警告義務違反

前記のとおり、ミドリ十字は、コーナインの輸入承認申請書添付の使用上の注意につき、米国カッター社の使用説明書の「使用上の注意」と同一内容の「使用上の注意等の案」の添付を削除し、「用法及び用量」の項目に「使用上の注意」として、「本剤の投与により、血清肝炎が起こることがある。」と付け加える旨の承認申請書の訂正、差換えを申し出たものであり、訂正後の「使用上の注意」は簡潔であり、あえてこのような訂正、差し替えをしたミドリ十字の添付文書の役割に対する認識には大いに疑問である。

もっとも、訂正、差し替え後の使用上の注意も、虚偽の箇所はなく、しかも、その時点での肝炎の危険性に関する知見は前記認定のとおりであり、ミドリ十字が予後が重篤な非A非B型肝炎に感染される危険性を予見できたということはできないから、感染の危険性についての情報提供としての警告は、不十分ではあるものの、いまだ違法とまでいふことはできない。

その後の、クリスマシンの添付文書についても、D I Cの知見や非A非B型

肝炎の知見の集積がされているにもかかわらず、これを反映したものとなっていないなどの問題点が指摘でき、ミドリ十字の添付文書の役割に対する認識には大いに疑問であるが、虚偽の箇所はなく、血清肝炎の危険性を一応伝えるものにはなっていること、フィブリノゲン製剤と異なり、F D Aは、クリスマシンの製造承認取消しをしたわけではないことからすれば、感染の危険性についての情報提供としての警告は、不十分ではあるものの、いまだ違法とまでいすることはできない。

その他、原告が様々な主張をするミドリ十字の過失については、これを認めることはできない。

3 まとめ

以上検討したところによれば、ミドリ十字に過失を認めることはできない。

第8 厚生大臣の行為の違法性

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

(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

これまでに認定判断したところによれば、昭和48年及び昭和51年当時の医学的、薬学的知見の下では、第IX因子製剤（コーナイン、クリスマシン）に先天性、後天性を問わず、第IX因子欠乏症等に対する有用性が認められるというべきであるから、先天性疾患に適応を限定することなく、輸入承認、製造承認をした厚生大臣の行為は、国家賠償法1条1項の適用上違法の評価を受けることはないというべきである。

(2) 製造販売開始後における医薬品安全性確保義務違反

これまでに認定判断したところによれば、その後の医学的、薬学的知見の下では、第IX因子製剤（クリスマシン）に先天性、後天性を問わず、第IX因子欠乏症等に対する有効性、有用性を認めることができるというべきであるから、第IX因子製剤（クリスマシン）の適応を先天性第IX因子欠乏症に限定

しなかった厚生大臣の規制権限不行使については、前記薬事法の目的及び厚生大臣に付与された権限の性質に照らし、当該権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠く認めることはできないから、その不行使は、副作用による被害を受けた者との関係において国家賠償法1条1項の適用上違法となるものということはできない。

2 第IX因子複合体製剤についての警告義務違反の有無

医薬品の安全性の確保及び副作用による被害の防止については、当該医薬品を製造、販売する者（本件では、ミドリ十字）が第一次的な義務を負うものであるところ、前記のとおり、ミドリ十字（被告会社ら）の損害賠償責任を認めることはできないのであるから、この点に関する厚生大臣の規制権限の不行使は、国家賠償法1条1項の適用上違法ということはできない。

また、原告は、厚生大臣が遅くとも昭和54年までに、ミドリ十字に対し、血液凝固第IX因子製剤による肝炎感染の危険性を医師、医療機関等に緊急に伝達する緊急安全性情報の配布指示をしなかった不作為の違法性を主張するが、前記認定の肝炎感染報告等の実情からすれば、厚生大臣が血液凝固第IX因子製剤による肝炎ウイルスへの感染の具体的危険を認識していたとはいえない。かつ、その可能性があったともいえないから、この点に関する厚生大臣の規制権限の不行使は、国家賠償法1条1項の適用上違法ということはできない。

3まとめ

以上検討したところによれば、厚生大臣の行為に違法性を認めることはできない。

【結論】

1 以上検討したところによれば、原告らの請求を認容する部分（被告三菱ウェルファーマ及び被告ベネシスが不法行為（民法44条1項又は715条1項）に基づき、被告国が国家賠償法1条1項に基づき、負担すべき損害賠償義務の

内容) は、以下のとおりである。

(1) 被告三菱ウェルファーマ及び被告ベネシス (不真正連帯債務)

ア 原告番号 9 番の原告に対し

各自、損害賠償金 3630 万円及びこれに対する訴状送達の日の翌日である平成 15 年 5 月 29 日からそれぞれ支払済みまで民法所定の年 5 分の割合による遅延損害金

イ 原告番号 13 番の原告に対し

各自、損害賠償金 3520 万円及びこれに対する訴状送達の日の翌日である平成 15 年 1 月 4 日からそれぞれ支払済みまで民法所定の年 5 分の割合による遅延損害金

ウ 原告番号 4 番の原告に対し

各自、損害賠償金 3520 万円及びこれに対する訴状送達の日の翌日である平成 15 年 1 月 25 日からそれぞれ支払済みまで民法所定の年 5 分の割合による遅延損害金

エ 原告番号 3 番の原告に対し

各自、損害賠償金 1320 万円及びこれに対する訴状送達の日の翌日である平成 14 年 10 月 31 日からそれぞれ支払済みまで民法所定の年 5 分の割合による遅延損害金

(2) 被告三菱ウェルファーマ、被告ベネシス及び被告国 (不真正連帯債務)

ア 原告番号 5 番の原告に対し

各自、損害賠償金 1540 万円及びこれに対する訴状送達の日の翌日である、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及び被告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民法所定の年 5 分の割合による遅延損害金

イ 原告番号 12 番の原告に対し

各自、損害賠償金 3630 万円及びこれに対する訴状送達の日の翌日で

ある、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及び被告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民法所定の年5分の割合による遅延損害金

ウ 原告番号8番の原告に対し

各自、損害賠償金3300万円及びこれに対する訴状送達の日の翌日である、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及び被告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民法所定の年5分の割合による遅延損害金

エ 原告番号1番の原告に対し

各自、損害賠償金3520万円及びこれに対する訴状送達の日の翌日である、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及び被告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民法所定の年5分の割合による遅延損害金

オ 原告番号2番の原告に対し

各自、損害賠償金1650万円及びこれに対する訴状送達の日の翌日である、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及び被告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民法所定の年5分の割合による遅延損害金

2 原告らの請求を棄却する部分は、以下のとおりである。

(1) 原告番号9番、13番、4番及び3番の原告

ア 被告三菱ウェルファーマ及び被告ベネシスに対するその余の請求

イ 被告国に対する請求

(2) 原告番号5番、12番、8番、1番及び2番の原告

被告三菱ウェルファーマ、被告ベネシス及び被告国に対するその余の請求

(3) 原告番号10番、11番、6番、7番の原告

被告三菱ウェルファーマ、被告ベネシス及び被告国に対する請求

- 3 本件事案にかんがみ、仮執行宣言を付し、仮執行免脱宣言は付さない。
- 4 よって、主文のとおり判決する。

大阪地方裁判所第17民事部

裁判長裁判官 中 本 敏 嗣

裁判官 鈴 木 紀 子

裁判官 新 海 寿 加 子