

乾燥人フィブリノゲン製剤の「歴史的経緯」と患者と連携した適応拡大について

大戸 齊¹⁾ 秋野 公造²⁾ 牧野真太郎³⁾ 碓氷 章彦⁴⁾

日本ではかつてフィブリノゲン製剤を使用した患者が、C型肝炎ウイルスに感染する被害を受けたことにより、1998年以降の効能・効果は先天性無(低)フィブリノゲン血症のみに限定され、危機的出血への適応は除外されてきた。その後、一部医学会等による適応拡大に向けた取組は、審査当局より歴史的経緯を理由に見送られてきた。閉塞した状況の中、輸血・細胞治療学会、産科婦人科学会、心臓血管外科学会の三学会は薬害 HIV 訴訟原告団の大平氏、花井氏、秋野参議院議員の協力を得て、製剤が危機的出血にも使用できるよう活動を開始した。公開討論と秋野議員による国会質疑を経て、厚生労働省がようやく動き、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の審議を経て、2021年産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対する保険適用が実現した。産科婦人科学会はフィブリノゲン製剤の適正使用について全数調査を行い、心臓血管外科学会は、フィブリノゲンを高濃度で含むクリオプレシピテートを代替として使用しつつ、適正使用に向けて観察研究を実施している。医療者は議論を後押しした被害者の意に背かぬよう適正使用を徹底し、薬害を二度と繰り返さないことが肝要である。

キーワード：フィブリノゲン製剤、大量出血、危機的出血、薬害肝炎

はじめに

フィブリノゲンは凝固過程の最終ステップ基質であり、止血には必須である。フィブリノゲンモノマーはトロンビンにより分解されて、ポリマーを形成し、第XIII因子の作用を受けて、安定フィブリン塊に至る。正常人では血漿中に200~400mg/dl存在するが、止血のためには100~150mg/dl必要で、大量出血では最も枯渇しやすい凝固因子である¹⁾。乾燥濃縮フィブリン製剤(フィブリノゲン製剤)は1964年に使用認可されたが、血清肝炎(多くはC型肝炎)多数発生のため、保険適用は1998年から先天性低(無)フィブリノゲン血症に限定され、危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症は適応から除外された。

2016年12月、(故)大平勝美氏の問題提起に対して、筆者(大戸)の呼びかけで、輸血、産科、心臓血管外科領域の医学会は薬害 HIV 被害者団体と秋野議員と共同で大量出血患者救命のため、活動を開始して、2021年ようやく目的の一部が達せられた。その経過を総説論文として事実在即して記録し、二度と薬害肝炎の轍を踏まないよう、医療人にメッセージを残したい。

産科出血をはじめとする出血と薬害肝炎の歴史

産科大量出血などに使用したフィブリノゲン製剤によって発生した多くのC型肝炎(薬害肝炎、血清肝炎、非A非B型肝炎とも呼称される)の歴史は現在も反芻すべき教訓を含んでいる。

1960年代から1970年代におけるフィブリノゲン製剤の位置づけ

1960年代当時、フィブリノゲン製剤の投与を受けた胸部外科6症例のうち4例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいとの指摘があった²⁾。だが、一般的に産科領域で低フィブリノゲン血症の疑いがある場合には、出血量や出血持続時間を指標にしながら、保存血は止血に必要な血小板、第V因子などは不足するのでできるだけ新鮮血を輸血すること、フィブリノゲン3g~6gを注射することは低フィブリノゲン血症による出血傾向の改善に極めて効果的である³⁾と認識されていた。しかも、1975年産科弛緩大量出血ショック死亡患者にフィブリノゲン製剤を使用しなかった医師に高額な賠償が命じられ⁴⁾、以降産科領域で使用症例が増加し、さらに出血予防対策としても使用されていたようであるが、詳細は不明である。

1) 福島県立医科大学

2) 公明党参議院議員(福岡県選出)

3) 順天堂大学医学部附属浦安病院産科婦人科

4) 藤田医科大学岡崎医療センター心臓血管外科

〔受付日：2023年6月15日、受理日：2023年7月15日〕

乾燥フィブリノゲン製剤による薬害肝炎の発生, 裁判, 特別措置法

1987年3月青森県産婦人科医院から非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎の集団発生が報道された⁵⁾。同年4月製造薬品会社は非加熱製剤を自主回収し、製造承認された加熱製剤を代替投入した。しかし、肝炎発症は続発して、厚生省から回収が要請された。

2002年2,000名余の原告から薬害肝炎訴訟が全国5地方裁判所に提訴され、2006年から2007年にかけて判決が言い渡された。C型肝炎ウイルスとフィブリノゲン製剤との因果関係が一部認定された。その後、高等裁判所に移行したが、2007年議員立法によって全員一律救済となった。2008年にはC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法⁶⁾が成立し、C型肝炎感染被害者の救済と共に厚生労働省を挙げて薬害再発防止に努めることとなった。

乾燥フィブリノゲン製剤の特性とウイルス不活化・除去技術

数千～数万人の血漿プールから製造する血漿分画製剤は感染血漿が混入すると不活化が不十分な条件ではロット全体に拡大する。当時、原料血漿の多くは米国などからの輸入（多くは売血漿）に依っていた。日本では1986年に血清肝炎感染報告があり、1987年に加熱処理製剤が承認されたが肝炎発症は継続し、1988年に緊急安全性情報が発出され、1998年に効能・効果が先天性低フィブリノゲン血症に限定された。フィブリノゲン製剤ルートによるC型肝炎感染者は1万人を超えたとされる。C型肝炎の急性期はマイルドだが、多くは持続感染（キャリア）を経て、慢性肝炎、肝硬変、肝がんに至る。他の感染ルートを含めて、日本では100万人以上が感染していた。その後、ウイルスの血清学的・核酸増幅検査（NAT）に加えて、効果的な加熱処理、有機溶媒・界面活性剤SD（Solvent-detergent）処理、ウイルス除去膜処理技術の組み合わせ安全対策により、フィブリノゲン製剤によるC型肝炎感染は1994年の製法改良以降発生報告はない。

大量出血と向き合う臨床医学からの働きかけ

大量出血に伴う低フィブリノゲン血症の適応除外

1994年C型肝炎ウイルスはSD処理によって不活化が可能となった。だが、1998年フィブリノゲン製剤の適応症は先天性フィブリノゲン欠乏症に限定された。血液凝固を専門とする医学者では大量出血の止血のためにはフィブリノゲン値を150mg/dl以上に維持できるようにフィブリノゲン製剤、あるいはクリオプレシピテート投与が必要である⁷⁾との認識は共有されていたが、大量出血に伴う低フィブリノゲン血症はその適応症から外れた。さらに裁判が始まった2002年以降フィブリ

ノゲン製剤の使用は難しい状況であった。

産科領域大量出血への対応

1) 福島県立大野病院事件⁸⁾

2004年、大量出血（19,000ml）に伴う合併症にて、産婦が死亡した県立大野病院事件では執刀医が逮捕・起訴された。最終的に2008年に無罪になったが、亡くなった女性とご家族、医療者にも無念な事件であった。もし、フィブリノゲン製剤が使用できていれば、出血量が抑えられ、救命できた可能性は否定できない。この事件をきっかけに全国的な産科医療崩壊がもたらされた。

2) 日本周産期学会シンポジウム

2007年に最初の動きがあった。日本周産期医学会はシンポジウム「周産期の輸血療法をめぐって：産科・母体」(座長 大戸斉と斎藤滋 富山大産婦人科)を開催した。これは産科と輸血の両領域が初めて合同討議した企画であった。2005年の妊産婦死亡率は10万人当たり5.7人で、その4分の1を産科出血が占めていた。大量出血をきたす要因として、常位胎盤早期剥離、前置/低置胎盤、弛緩出血、多胎妊娠、妊娠高血圧症候群、癒着胎盤、40歳以上の高年齢などが挙げられた⁹⁾。

シンポジウムでは2006年に日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会が策定した「危機的出血への対応ガイドライン」¹⁰⁾も討議された。このガイドラインは年間700例の術中・術後（24時間以内）死亡のうち出血死が4分の1を占めていることと、県立大野病院事件をうけて稲田英一順天堂大教授が主導して策定された。主要な内容は1) 異型適合血（例えばB型患者にO型赤血球輸血）を可とした、2) 院内指揮命令系統の整備、3) 凝固因子補充のため新鮮凍結血漿FFPは検査結果を待たずに使用開始などから成り、当時としては画期的であった。しかし、産科出血は出血動静脈が広範で同定が難しく、血管内凝固症候群（DIC）を伴いやすく、予測が難しい産科出血に対応できる実臨床ガイドライン作成が要請された。これを受けて輸血細胞治療学会は急ぎ産科出血ガイドライン策定を関連学会に呼びかけて委員会を設置した。

3) 産科危機的出血への対応ガイドライン2010, 対応指針2017¹¹⁾, 対応指針2022¹²⁾

産科出血に対応している日本麻酔科学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本周産期・新生児医学会、日本輸血・細胞治療学会は2010年に合同で産科危機的出血への対応ガイドラインを策定した。ガイドラインには具体的な臨床提言が盛り込まれた。①大量出血のリスクがある場合は高次施設での分娩を推奨、②出血量が経腔で1リットル以上、帝切で2リットル以上、あるいはShock Index（心拍数/収縮期血圧）が1以上になれば高次施設への搬送と輸血を考慮、③Shock

Index 1.5, 産科 DIC スコアが8点以上になれば産科危機的出血として、直ちに輸血(赤血球, 血小板, FFP)を開始し, 高次施設に搬送する。④出血が持続し, バイタルサイン異常が持続すれば, 危機的出血を宣言する。

2017年には改良した対応指針が5学会から示された¹¹⁾。旧ガイドライン骨格に新たにフィブリノゲン測定を勧め, 150mg/dl 以下, あるいは Shock Index 1.5 以上, 産科 DIC スコアが8点以上ならば, 産科危機的出血を宣言して, 直ちに輸血を開始する。輸血は赤血球と FFP の比率が1:1に近い比率で投与する。加えてフィブリノゲンを重視し, 院内作製クリオプレシピテートとフィブリノゲン製剤の投与も可とした。両品とも2017年時点では保険適用がなく, “投与も考慮”の表現に留めざるをえなかった。

2022年にはフィブリノゲン補充が産科危機的出血に伴うフィブリノゲン値150mg/dl未満の低フィブリノゲン血症に適応となったことを明記し, 使用例の全数登録制を導入して使用実態を把握することも記載した¹²⁾。

4) 各医療施設での苦肉の工夫

フィブリノゲンは止血に必須の凝固因子であるが, 日本ではフィブリノゲン製剤, フィブリノゲンを高濃度で含むクリオプレシピテートも保険適用がなかった。臨床医は大量出血重症例の救命を希求して, 臨床側と院内輸血部門は苦肉の策として2つの方法を取り始めた。院内製造クリオプレシピテート(原料は赤十字からの FFP 製剤から製造する同種クリオプレシピテート, 自己血由来の自己クリオプレシピテート)と乾燥フィブリノゲンの適応外(いわゆる off-label)使用であった。両品とも患者(あるいは代諾者)の同意を得たうえで用いた。院内製造クリオプレシピテートに限り, 原料となった FFP として請求したが, フィブリノゲン製剤は医療施設が持ち出し負担した。クリオプレシピテートは2020年診療報酬改定によって原料の FFP 代金に加えて, 調整術(600点)が認められ, 普及に弾みがついた。

薬害 HIV 患者団体からの支援と三臨床学術分野合同シンポジウム

薬害 HIV 被害者からの支援

歴史的経緯のため, 2016年頃までフィブリノゲン製剤の適応拡大は全く視界が見えなかった。2021年効能・効果が追加されたとはいえ, 薬害肝炎原告団・弁護団は同じ悲劇を繰り返さないよう強い懸念を表明してきている¹³⁾。薬害 HIV 被害者の大平氏が2016年12月厚生労働省薬事・食品衛生審議会で「フィブリノゲン製剤の適応がいまだに認められていない。もし大量出血時の対応などでの事故がいろいろと起こるとしたら,

未だ承認が得られないこと, 供給ができていないことに患者からの訴えも出てくる問題ではないか。日本で十分に供給できるような体制があるにもかかわらず, できないという現状は, 極めて遺憾なことだと思う。」(筆者要約)と発言したが, 厚生労働省は歴史的経緯を理由に慎重な立場を崩さなかった。

それまで, フィブリノゲン製剤の保険適用の拡大をめざした四学会の取組は輸血・細胞治療学会も含めて, 歴史的経緯を踏まえたものとは言えず, 薬事当局の理解は得られず, 実質的な審査に入ることはなかった。このような厳しい状況のなかで筆者(大戸)はかつて厚生労働省医薬食品局血液対策課に勤務していた別の筆者(秋野)と相談した。歴史的経緯から, フィブリノゲンの適応拡大に向けて合意を形成するには薬害被害者の合意が前提であると認識するに至り, 大平氏と花井氏に意見を求めて平場の議論も含めて, 協力を要請することになった。

三臨床学術分野合同シンポジウム

筆者の呼びかけに応じた三学会と薬害 HIV 原告団(大平氏と花井氏)及び秋野議員をまじえて計4回の合同シンポジウムを公開で開催し, 2021年の保険適用に至った。

1) 2017年6月3日福島—フィブリノゲン製剤の適応拡大を求める決議

産婦人科・新生児血液学会会期中に, 心臓血管外科学会と輸血・細胞治療学会と合同で「危機的出血: フィブリノゲンをどう使う」をテーマに7名の演者が登壇し^{14)~17)}, フィブリノゲン製剤の適応拡大と保険適用の拡大を求める福島宣言を採択した。すなわち「本日の三学会合同シンポジウムでは, 後天性低フィブリノゲン血症にとまなう大量出血の問題について真摯な討議を重ねた。特に産科領域と心臓血管外科領域において, 低フィブリノゲン血症が重大な病態に関与し生死に関わっていることが判明し, 国民にとって急いで対策を取る必要があることが明らかとなった。ここに三学会合同シンポジウムは, 後天性低フィブリノゲン血症を合併し必要となった患者に対し, 安全性が確立しているフィブリノゲン製剤を早急に使用できるようにすべきであると宣言する。」

なお, 会場から「フィブリノゲン値を測定せずに開業医にも製剤を使用させたい」との意見に対して, 花井氏と大平氏から「過去の薬害肝炎の経緯を踏まえていない, これでは協力は難しい」と戒めの発言があった。シンポジウムはフィブリノゲン製剤を真に必要とする場合について真摯な議論が行われ, 適正使用を大前提として次回の議論を行うことになった。

2) 2017年10月13日大分—フィブリノゲン製剤が真に必要な場合を取りまとめ

表1 フィブリノゲン製剤の製造能と需要（供給）本数

年	製造能（本/年）	実供給本数（本/年）（概数）
2000～2009	4,000	1,900～4,500
2010～2014	8,000	5,400～7,400
2015～2019	18,000	8,700～12,900
2020～2021	20,000	13,200～16,100

日本血液製剤機構資料より筆者作製

輸血・細胞治療学会秋季シンポジウムに引き続き、産科婦人科学会と心臓血管外科学会と合同で特別討論会「フィブリノゲン製剤の適応拡大の条件は何か」を設けて、フィブリノゲン製剤が真に必要な場合について議論が行われた。その結果、「①羊水塞栓症、弛緩出血、常位胎盤早期剥離、大動脈瘤手術、心臓再手術による、②凝固障害のために止血困難が認められ、③フィブリノゲン値が150mg/dlを切る場合にフィブリノゲン製剤の投与が必要である。」と提言を取りまとめた。

3) 2020年12月26日名古屋—厚労省を交えて適応拡大後の学会の対応についても決議

二度のシンポジウムにて取りまとめられたフィブリノゲン製剤が真に必要な場合を踏まえ、2018年4月23日の参議院決算委員会にて、秋野議員がフィブリノゲン製剤の適応拡大について質疑した。医薬・生活衛生局長は、これまでの慎重な姿勢から一転して「新しい知見を含めて検討する」と応じ¹⁸⁾、行政府との合意がなされた。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議においてフィブリノゲン製剤の適応拡大についての議論が動き始め、2020年2月21日に、医療上の必要性が高いと判断された。その後、3月30日に厚生労働省から日本血液製剤機構に対して開発要請がなされた。そこで、三学会はフィブリノゲン製剤の適応拡大を見込み、厚労省審査管理課も交えて、特別討論会「危機的出血に対する輸血療法を考える」を行った。「①羊水塞栓症、弛緩出血、常位胎盤早期剥離など、ならびに、大動脈瘤手術、心臓再手術の周術期症例など産科危機的出血、心臓血管外科手術に伴う後天性低フィブリノゲン血症による出血傾向は患者さんの生命に重大な影響を及ぼす ②このような症例において、凝固障害のために止血困難が認められ、フィブリノゲン値が150mg/dl以下の場合に、フィブリノゲン濃縮製剤の適応とすべきである ③関係学会は適正な使用と必要な研究などを行うべきである」と適応拡大後の対応についても決議した。

4) 2021年8月21日福島—製造販売業者も交えて適正使用と安定供給も決議

同じ三学会は4回目となるフィブリノゲン製剤特別シンポジウムを開催した。「①産科的危機的出血及び心臓血管外科手術による出血傾向は患者の生命に重大な

影響を及ぼす ②これにより生じた後天性低フィブリノゲン血症患者（血中フィブリノゲン値が150mg/dl以下のもの）に対してフィブリノゲン濃縮製剤の適応とすべきである。ただし本剤の供給は未だ十分ではなく、同種クリオプレシペートを有効に活用することが望まれる ③関係学会は、血中フィブリノゲン値の迅速測定が可能であり、かつ後天性低フィブリノゲン血症による出血の管理に適した医療機関において適正に使用されるように注意喚起しつつ、製造販売業者と協力して適正使用のモニタリング調査や必要な研究を行うべきである ④担当医は、投与の判断にあたっては適応外使用を控え、漫然と投与しないようにすべきである ⑤本剤の安定した生産と採算性を維持し、本剤が必要とする先天性・後天性低フィブリノゲン血症患者への安定供給が保持されるべきである」と決議した。

フィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症への適応追加

秋野議員の国会質疑による行政府との合意や行政による手続きの進捗に合わせて4度の公開討論を実施した。2021年8月4日に第46回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議¹⁹⁾を受けて、2021年9月6日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会は乾燥人フィブリノゲンの効能・効果に「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」について公知申請を行っても差し支えないと結論付け、厚労省は同日付で「薬事承認上は適応外であっても、保険適用とする」ことの通知を発出した。ただし、漫然と投与することなく、危機的出血を適切に管理できる日本産科婦人科学会等が定める施設条件を満たし、使用する医療機関は学会調査に協力することが明記された²⁰⁾。

製剤の安定供給

製剤の製造量には限界があり、先天性無（低）フィブリノゲン血症患者に不足が生じるのは避けたい。将来にわたる安定供給確保に向け、製造販売業者の生産体制増強が要請された¹⁹⁾²⁰⁾。花井氏が懸念を示した安定供給に備えるためにも、薬価については不採算品再算定の手続きを経て、52,165円/1g瓶と倍増した。現在、日本唯一のフィブリノゲン製剤製造販売業者である日本血液製剤機構の製造能は徐々に強化され、2009年以前は年間4,000本であったが、2010年以降は8,000本に、2015年以降は18,000本、2020年からは20,000本強になった。表1に示すように、製剤の需要は着実に増加している。将来にわたる安定供給に向け、生産体制増強に期待する。

表2 全国クリオプレシテート院内製造施設数²²⁾

年 (調査期間)	製造施設数
2013年 (2013.1~2013.12)	31
2014年 (2014.1~2014.12)	44
2015年 (2015.1~2015.12)	43
2016年 (2016.1~2016.12)	31
2017年 (2017.1~2017.12)	40
2018年 (2018.1~2018.12)	48
2019年度 (2019.4~2020.3)	50
2020年度 (2020.4~2021.3)	62

その後の学会活動に期待されるもの

日本輸血・細胞治療学会

輸血細胞治療学会は2016年に院内クリオプレシテート作製プロトコルを整備してその作製普及に力を注いでいる²¹⁾。全国調査によれば院内でクリオプレシテートを製造している施設数が2020年には2013年と比して二倍の62施設に倍増している(表2)²²⁾。

日本産科婦人科学会

日本産科婦人科学会ホームページをポータルサイトとしたフィブリノゲン製剤の使用について適正使用に関する実態把握及び調査を目的としたシステムを導入(2022年1月26日)し、2021年9月6日まで遡っての入力が現在実施されている。フィブリノゲン製剤が使用された際には当該調査ページより使用情報が随時入力され、システムに登録される。本登録データをエクセルにダウンロードし、数値化されたファイルとし各種項目について統計解析を実施する。使用対象疾患やそれぞれの疾患における本製剤の有効性に加え、より重症例や血中フィブリノゲン値未測定での投与例なども解析する。

日本心臓血管外科学会

我が国も参加して実施した大血管手術での国際多施設共同研究ではフィブリノゲン製剤の止血における有効性を示せず、かえって出血量が増えたという結果になった²³⁾。有効性が示せなかった原因の一つは最低フィブリノゲン値の設定が無かった点にあり、最低フィブリノゲン値200mg/dl以下の症例によるサブ解析では、フィブリノゲン製剤による輸血量軽減が示唆されたが²⁴⁾、本研究はフィブリノゲン製剤適応拡大の障害となった。

2021年8月に開催された医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議では、心臓血管外科手術へのフィブリノゲン製剤の適応拡大は、日本心臓血管外科学会が行う調査によって医療現場で適正使用可能と判断が得られた後に、供給量の観点も踏まえた上で、別途通知を受けることとなった。日本心臓血管外科学会では「フィブリノゲン製剤適正使用協議会」を設置して、以下の調査を進めている。1)大動脈手術患者にお

けるフィブリノゲン製剤の有用性評価に関する観察研究、2)フィブリノゲン製剤使用実態調査、3)フィブリノゲン製剤の適正使用法の周知、4)フィブリノゲン製剤使用に関する施設認定、5)フィブリノゲン製剤使用後の全例調査。

フィブリノゲン製剤の有用性評価に関する観察研究は、名古屋大学、京都大学、神戸大学の3施設で、フィブリノゲン値150mg/dl未満の胸部大血管手術を対象に、2023年4月から症例登録を進めている。研究終了後は速やかに学会および論文発表を予定している。

フィブリノゲン製剤の使用実態調査は、2021年12月に心臓血管外科専門医認定機構認定修練施設551施設を対象に行い、375施設(68%)から回答を得た。フィブリノゲン製剤は98施設(26%)で使用されており、対象となる手術は大動脈手術(胸部・胸腹部)(50%)、心臓再手術(24%)が多く、術中フィブリノゲン値測定は77%に行われていた。一方、クリオプレシテートを使用している施設は34施設(9%)と少数であった。フィブリノゲン製剤使用に関する施設認定は107施設(29%)が申請予定を表明し、予想される年間使用症例は最大4,860例と予測できた(図1)。

フィブリノゲン製剤の適正使用法の周知は、日本心臓血管外科学会学会学術集会毎にフィブリノゲンセッションを企画し実施している。フィブリノゲン製剤の歴史的経緯を周知し、真摯な態度でフィブリノゲン製剤の適正使用を遂行しなくてはならないことを要望している。また、フィブリノゲン製剤の安定供給が可能になるまでクリオプレシテートの代替使用を推奨している。

フィブリノゲン製剤が心臓大血管手術に適応拡大した際には、日本心臓血管外科学会が施設認定を行いフィブリノゲン製剤の使用管理を行う。施設認定基準は、心臓血管外科専門医認定機構認定修練施設(基幹施設または関連施設)であり、フィブリノゲン値の迅速測定が24時間可能な施設を予定している。

フィブリノゲン製剤の適正使用をモニタリングするために、フィブリノゲン製剤使用全例のモニタリング調査を行う。日本心臓血管外科学会では日本心臓血管外科データベース(JCVSD)を利用した全例調査を予定している。

おわりに

薬害被害者、日本輸血・細胞治療学会、日本産科婦人科学会、日本心臓血管外科学会、秋野公造議員による粘り強い運動が厚生労働省を動かし、フィブリノゲン製剤が危機的出血に適応が広がろうとしている。適正使用を徹底し、薬害を繰り返さないことが肝要である。

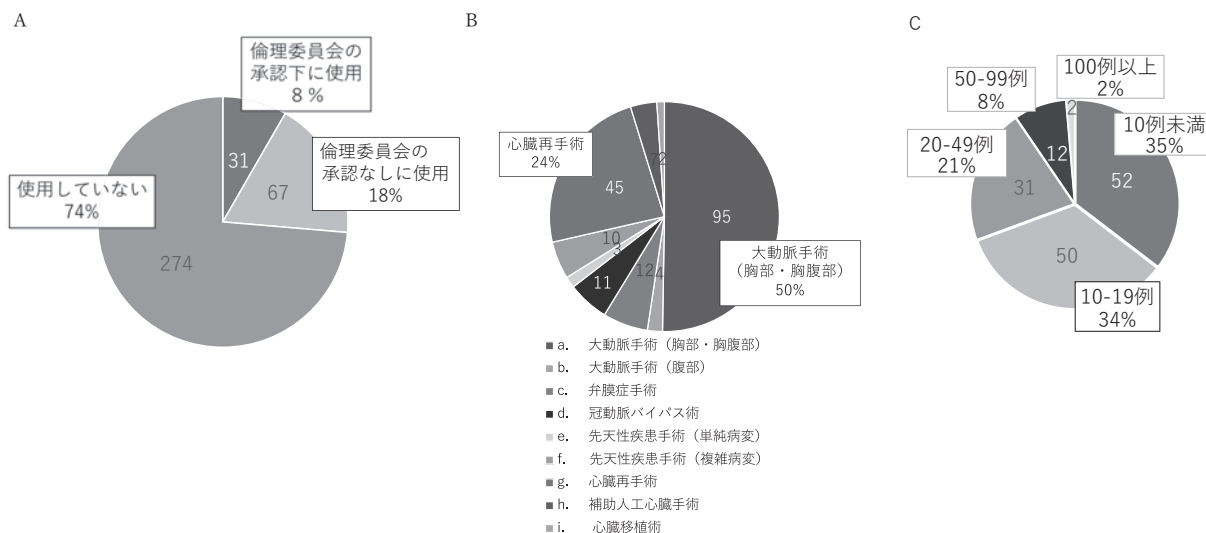


図1 全国心臓血管外科におけるフィブリノゲン製剤の使用実態
 A：フィブリノゲン製剤の使用実態
 B：フィブリノゲン製剤を使用する手術
 C：フィブリノゲン製剤年間予想使用量別施設数

著者のCOI開示：碓氷章彦はアドバイザー(血液製剤調査機構)，他は本論文に関連して特に申告なし。

謝辞：フィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症への適応再追加については多くの方々の応援があった。ここに深い謝礼を申し上げたい。故大平勝美(社会福祉法人はばたき福祉事業団)，花井十伍(ネットワーク〈医療と人権〉)，松下正(名古屋大輸血部)，池田智明(三重大学産科婦人科学)，上田裕一(奈良県総合医療センター)，松永茂剛(埼玉医大総合医療センター)，板倉敦夫(順天堂大学産婦人科)，山本晃士(埼玉医科大学総合医療センター)，稲田英一(前順天堂大学麻酔科)，加藤栄史(愛知医科大学輸血部)，宮田茂樹(日本赤十字社中央血液研究所)，藤森森也(福島県立医科大学産科婦人科学)，横山斉(福島県立医科大学心臓血管外科学)(敬称略)

文 献

- 1) 田中朝志：血漿分画製剤，編者 前田平生，大戸 斉，岡崎 仁，輸血学改訂第4版，中外医学社，2018.
- 2) 村上省三，二之宮景光，大河内一雄，他：輸血源より観た血清肝炎発生に関する考察，日本輸血学会雑誌，14(4・5・6)：184—185, 1967.
- 3) 真木正博，小宅教之，小川克弘：正常位胎盤早期剥離の臨床。産婦人科治療，17(1)：14—20, 1968.
- 4) 東京地方裁判所昭和50(1975)年2月13日判決「弛緩出血ショック止血措置輸血措置懈怠」の影響。
https://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/02/dl/s0227-5d_0013.pdf (2023年5月22日現在).

- 5) 清野義郎，松川昌勝，佐々木博海，他：フィブリノーゲン注による出産後のC型肝炎の集団発生。市立三沢病院医誌，1(1)：2—6, 1991.
- 6) 厚生労働白書平成22年版。第2章 厚生労働省改革への取り組み。第2節 薬害肝炎等への対応。39—55。
<https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/10/dl/01-02-02.pdf> (2023年5月23日現在).
- 7) 高松純樹：DICの治療。総合臨床，52(5)：1671—1676, 2003.
- 8) 須田 清：法律と裁判の基礎知識。産科と婦人科，86(1)：5—9, 2019.
- 9) 大戸 斉，斎藤 滋：シンポジウムのまとめ。第25回周産期医学シンポジウム2007「周産期の輸血療法をめぐって：産科・母体」。第25回周産期シンポジウム記録集。平成19年1月19, 20日。日本周産期・新生児医学会。
- 10) 稲田英一：周術期の輸血—危機的出血への対応ガイドラインを含む。周術期輸血療法 UPDATE。医学の歩み，224(3)：194—198, 2008.
- 11) 産科危機的出血への対応指針 2017。
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2017/01/8b9c0f3a8172ae1c9cf0e7bbd746f5db.pdf> (2023年5月23日現在).
- 12) 産科危機的出血への対応指針 2022。
[eccdal1fd56076adaf86cbfa5ef712184d.pdf](https://www.jstmct.or.jp/cecdal1fd56076adaf86cbfa5ef712184d.pdf)(jstmct.or.jp) (2023年7月6日現在).
- 13) 意見書。薬害肝炎全国原告団，薬害肝炎全国弁護団。
http://www.hcv.jp/uploaded/topics0000000134_pdf.pdf (2023年6月3日現在).

- 14) 牧野真太郎, 板倉敦夫, 竹田 純, 他: 周産期におけるフィブリノゲン製剤使用の現状. 日本産婦人科・新生児血液学会誌, 27 (1): S9—S10, 2017.
- 15) 田中博明: 妊産婦死亡からみるフィブリノゲンと産科危機的出血. 日本産婦人科・新生児血液学会誌, 27(1): S11—S11, 2017.
- 16) 上田裕一: 心臓大血管手術における大量輸血と凝固障害. 日本産婦人科・新生児血液学会誌, 27 (1): S13—S13, 2017.
- 17) 山本晃士: 救命に貢献するフィブリノゲン製剤. 日本産婦人科・新生児血液学会誌, 27 (1): S15—S16, 2017.
- 18) 2018年4月23日 第196回国会参議院決算委員会会議録 <https://kokkai.ndl.go.jp/#/detail?minId=119614103X00320180423¤t=1> (2023年6月6日現在).
- 19) 第46回医療上の必要性が高い未承認薬・適応外検討会議.(2021年8月4日開催) 資料2「後天性低フィブリノゲン血症における乾燥人フィブリノゲンの使用に関する今後の取扱い」. [000815797.pdf\(mhlw.go.jp\)](https://www.pmda.go.jp/files/000815797.pdf(mhlw.go.jp))(2023年6月3日現在).
- 20) 新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について.(2021年9月6日開催). <https://www.pmda.go.jp/files/000242827.pdf> (2023年6月3日現在).
- 21) 日本輸血細胞治療学会 クリオプレシビテート作製プロトコール. Ver1.4 (2016年10月17日). <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2016/11/be64675762b20d703527c3d9a19ccac6.pdf> (2023年6月3日現在).
- 22) 輸血業務・輸血製剤年間使用に関する総合的調査. 日本輸血・細胞治療学会. <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2022/07/f020b5dfa989a60687ce0a783f579139.pdf> (2023年5月23日現在).
- 23) Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, et al: Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth*, 117 (1): 41—51, 2016.
- 24) Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, et al: Randomized evaluation of fibrinogen versus placebo in complex cardiovascular surgery: post hoc analysis and interpretation of phase III results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 28 (4): 566—574, 2019.

FIBRINOGEN CONCENTRATE IN JAPAN: HISTORICAL PROCESS AND RE-INDICATION FOR HEALTH INSURANCE IN COOPERATION WITH PATIENTS

Hitoshi Ohto¹⁾, Kozo Akino²⁾, Shintaro Makino³⁾ and Akihiko Usui⁴⁾

¹⁾Fukushima Medical University

²⁾Member of the House of Councillors

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University Urayasu Hospital

⁴⁾Department of Cardiovascular Surgery, Fujita Health University Okazaki Medical Center

Keywords:

fibrinogen concentrate, massive bleeding, critical bleeding, drug-induced hepatitis

©2023 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>