

## 凝固因子製剤添付文書の日米比較 ———— あなみせつこ 阿南節子



市立堺病院薬剤師

市立堺病院には院内感染防止委員会があり、その実働部隊として、ICTとHIV対策チームがあり、さまざまな活動を行っています。

浜：次は阿南さんです。阿南さんは市立堺病院の薬剤師で、堺病院はHIVの拠点病院になっておりまして、HIVの患者さんにも随分接しておられます。そのようなことで、薬害エイズが起こってきた原因について、薬剤師の立場から問題を感じてきておられます。血友病の患者さんに使用する凝固因子製剤の添付文書を日米で比較検討されていますので、その結果を中心にお話していただきます。

各セッションでHIVの被害者の方にお話いただくと考えて、この分科会では家西悟さんをお願いしたいと考えていたのですが、非常にお忙しく無理ということになりました。そこで、隣の部屋でお話して頂いている花井さんに終わり次第、こちらでもお話頂こうと思っております。では、阿南さんよろしくお願ひします。

はじめに

堺病院の阿南と申します。今、浜さんからお話がありましたが、私のいる病院はHIVの患者さんの受け入れ病院です。ベッド数は500床です。私はその中の薬担当ということで、なるべく詳しい情報を提供しようとしています。そのこととは別なんですけど、去年、私たちのグループで、当時の凝固因子製剤の添付文書が本当に正しかったのかということを検討してみなければなら

ないということで、検討してみました。全く同じ商品であるコーエイト（第8凝固因子：血友病Aで不足してくる凝固因子）の非加熱製剤と加熱製剤のそれぞれについて、日米の比較をしました。

### 1978年の添付文書（非加熱製剤）の比較

アメリカの非加熱製剤の添付文書そのものを入手することは出来ませんでしたので、PDR（編集部註：PDRは、Physicians' Desk Referenceの略）という、アメリカの医薬品メーカーが共同で主要な薬剤の添付文書を掲載した添付文書集を参照しました。日本のは、添付文書をそのまま使いました。

まず、1978年のコーナイン（第9凝固因子製剤：第9因子は血友病Bで不足する凝固因子）です。1978年の分についてはコーエイト（第8因子製剤）の添付文書が見つかりませんでしたので、コーナインで代用しました。アメリカでは「警告」という枠で囲んで重要な注意事項をはっきり目立つように書いてあります。

そこには、一番大事なこととして「プール血漿から作られています」ということが書かれていました。それから、肝炎ウイルスが存在する可能性がありますよ。とか、肝炎のリスクがありうるということが書かれています。そして、肝心なことは、肝炎のリスクに関して、必ずインフォームドコンセントを下さいということが書かれています。その他の副作用の記載につ

いては日米ではあまり変わりませんでした。

### 1981年添付文書（非加熱製剤）の比較

加熱製剤になる前の1981年の非加熱製剤コーエイトを日米で比較しました（資料-1）。大きく違うところは、アメリカの添付文書では、「プール血漿から作られている」ということが添付文書の一番先頭の部分に書かれていたことです。日本の添付文書にも書かれていますが、後の方に書かれていました。それに、「インフォームド・コンセントをしましょう」ということが、日本の添付文書には全く書かれていません。その他の副作用や使用上の注意は、日米であまり差はありませんでした。

### 加熱製剤の添付文書の比較

資料-1の中段は加熱製剤が出来た後（1984年2月改訂）のPDRの記載ですけれども、警告の所は同じように書かれております。まず、プール血漿から作られているということ、売血によって作られていることも書かれていました。肝炎ウイルスの可能性がある、肝炎のリスクに対して軽症の血友病患者さんは、シングルドナー（供血者が一人）のクリオ製剤を使う方が良いですよということが書かれています。これは要するにクリオを使いなさいということだと思んですが、そして中程度とか重い血友病患者さんはこれを使っても良いというように書かれていました。すでにエイズの報告がありましたが、そのときにはまだ、はっきりとメカニズムがわかっていなかったのですが、第8因子製剤がエイズ感染の可能性もあることを考慮しなさい、ということが、はっきりと警告文書の中に書かれてありました。

それから、使用上の注意のところですが、第8因子不足の患者さんだけに使用してそれ以外の患者さんには使用してはいけませんというように書かれていました。

1985年7月の日本のコーエイトの加熱製剤ですが、ここには、プール血漿から作られたということが、消えてしまいます。日本の添付文書に

は、日本人の健常人の血漿から作られましたということで、プール血漿から作られていますということは加熱製剤以後は、すっかり消えてしまいます。使用上の注意のところもあまり変わらないし、添付文書自体のボリュームはたくさんあったんですが、それは、溶解をどうやうにしないとか、手技上のことが克明に書かれているためにボリューム自体は非常に大きくなっているだけなんです。

1994年の加熱製剤、さらに進んだ血液製剤について比較したものです。これもアメリカの添付文書では警告という欄が設けられていて、「中程度や重い血友病の人は使ってもいい（使用を否定すべきではない）けれども、軽症の人には、シングルドナーのものをを使いなさい」とか「第8因子製剤が肝炎の感染の可能性があるのをそれを考慮しなさい」というふうに書かれてありました。

そこで薬害エイズの問題についてですが、厚生省とか企業とか医者には責任があるんじゃないかということになっていますが、現場の薬の専門家である私たち薬剤師も誰も気がつかなかったですね。それが非常に残念なことだと思います。

今私たちがグループで取り組みを進めていることは、エイズの薬についての説明書を作ろうとしているんですけども、そのときには、日本の添付文書だけを頼りにして作るのではなくて、というよりも、ほんとうは外国の説明書を頼りにしてきました。それで、出来上がったものを患者さん向けに近々ご提供しようと思っています。

非加熱製剤コーエイトの添付文書の日米比較

| 米 国                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 日 本                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 非加熱製剤「konyne」(1978 年 2 月改訂)<br>【警告】<br>・ プール血漿より精製.<br>・ 肝炎ウイルス存在の可能性.<br>・ 血栓が起こる可能性.<br>・ 術後の使用に注意が必要.<br>・ 大量使用時に抗凝固剤の使用を考慮.<br>・ 肝炎リスクに対してのインフォームドコンセントの必要性.<br>【使用上の注意】<br>・ 血栓に対する注意.<br>・ 注射用蒸留水のみで溶解.<br>・ 溶解後すぐ使用(12 時間安定であるが汚染を防ぐため).<br>【副作用】 発熱、悪寒、頭痛、顔面紅潮                                                                          | 非加熱製剤「コーエイト」(1978 年 2 月改訂)<br>・ プール血漿より精製<br><br><br><br>【使用上の注意】<br>・ 肝炎の可能性<br>・ アナフィラキシーの可能性<br>・ 頻回使用時血液凝固因子に対するインヒビター発生の恐れ<br>・ フィブリノーゲン含有により、フィブリノーゲン上昇の可能性<br>・ 抗 A 抗 B 抗体を持ち、溶血の危険性<br>【副作用】 過敏症、注射部位の血管痛、悪寒、            |
| 加熱製剤「koate-HT」(1984 年 2 月改訂)<br>【警告】<br>・ プール血漿より精製.<br>・ 肝炎ウイルス存在の可能性.<br>・ 肝炎のリスクに対し軽症の血友病患者はシングルドナーの製剤を使う方がよい.<br>・ 中程度、重い血友病患者は使用を否定すべきでない.<br>・ エイズの報告があるがメカニズムはまだわかっていない。医師・患者は第Ⅷ因子製剤がエイズに関連があることを考慮に置いておく.<br>【使用上の注意】<br>・ 第Ⅷ因子不足患者以外には使用しない.<br>・ 溶解後 3 時間以内に使用(24 時間安定であるが汚染を防ぐため).<br>・ A、B、AB 型血液の患者で大量使用の場合、溶血の可能性.<br>【副作用】 アレルギー | 加熱製剤「コーエイト-HT」(1985 年 7 月作成)<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>【使用上の注意】<br>・ 肝炎の可能性<br>・ アナフィラキシーの可能性<br>・ 頻回使用時血液凝固因子に対するインヒビター発生の恐れ<br>・ フィブリノーゲン含有により、フィブリノーゲン上昇の可能性<br>・ 抗 A 抗 B 抗体を持ち、溶血の危険性<br>【副作用】 過敏症、注射部位の血管痛、悪寒、 |
| 加熱製剤「koate-HP」(1994 年 2 月改訂)<br>【警告】<br>・ プール血漿より精製.<br>・ 肝炎、その他のウイルス感染を引き起こす可能性.<br>・ (製剤方法の説明があり) ウイルス感染のリスクは減少しているが完全には除去できていない.<br>・ 肝炎の可能性.<br>・ 非 A 非 B 肝炎の可能性.<br>・ 軽症の血友病患者はシングルドナーの製                                                                                                                                                   | 加熱製剤「コーエイト-HS」(1989 年 1 月改訂)                                                                                                                                                                                                     |

▲資料-1

医師の立場から ――― はま るくろう 浜 六郎

阿南さんありがとうございました。私もエイズのことを少し調べましたので、医師の立場から一言コメントいたします。未知の害に危険の可能性に遭遇した場合に、本来はどういう考え方で研究を進めれば良いのか、実際に日本の研究者はどう対処したのか、ということについて述べてみたいと思います。

比較なければ結論なし  
――単位をそろえて比較する――

非加熱製剤がエイズを起こす危険の可能性を示す免疫異常について、1983年には幾つか研究が発表されました。図-1はそのような論文をいくつか合わせて一つの図にまとめて示したものです。左の半分が、1983年の1月に、New England Journal of Medicineという非常に有名な医学雑誌に載ったものですね。このデータを基にして、デフォルジュという医師が、非加熱製剤は非常に便利だけれども、このデータからして非加熱製剤はエイズの可能性が非常に高いという危惧がもたれるので、不便だろうけれどもクリオに戻るべきだと言ってます。

どういうデータを根拠にしているのかについ

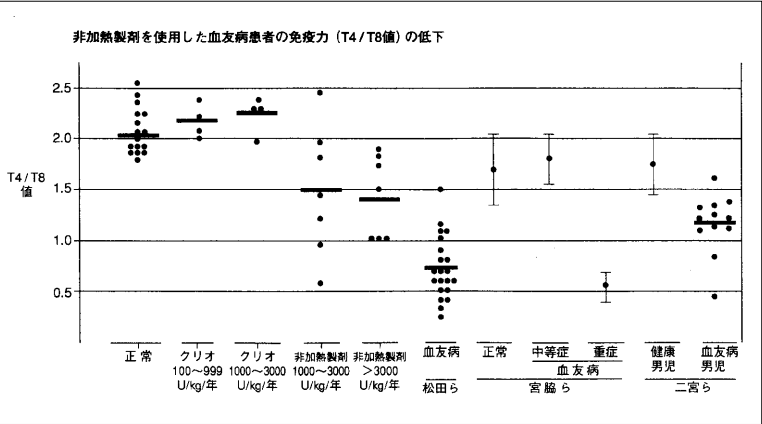
て説明します。免疫異常はこの時でもT4とT8の比で見えています。この値が下がってくると免疫が低下しているということを意味します。クリオを使った人のT4 / T8の値はほとんど健康の人と変わりがありません。ところが、非加熱製剤を使った人では下がっています。非加熱製剤を使用した人は、正常の人やクリオの人に比べてエイズの危険性が高い。これだけでも確かに危険性を考えないといけないのですが、これだけで、便利な非加熱製剤を捨ててクリオに戻るべきだということを言うだけの説得力があるかどうかというと、そうとは言えないのです。

その理由は、クリオを使う人は軽症の人が多からT4 / T8が下がらないのであって、非加熱製剤を使った人で下がるのは血友病が重症だからではないのか、という批判が必ずあるからです。実際にそう言われるとそのことも考えなければならぬような気になります。そして確かに、クリオの使用人と非加熱製剤の使用人をただそのまま比較したのでは、この批判に対して反論できないんですね。

そこで考える必要があるのが、輸血後肝炎でも見てきた使用単位数をそろえるやり方です。

まず、体重あたりの非加熱製剤とクリオの年間の単位数をそろえて比較します。非加熱製剤もクリオも年間1000から3000単位 / キロとして比較しています。同じ量の血液製剤を使った人どうして比較すると、血友病の患者さんの症状の重さは同じだということになり、そうしてはじめて両者を比較することができるのです。

そのようにして比較したの



▲図-1