

2009年2月27日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

検証 3: 薬害肝炎の発生・拡大に関する薬務行政の責任

アウトプット・イメージ

－ 目 次 －

(1) はじめに	5
(2) 当該医薬品の承認審査について	7
1) 製造（輸入）承認審査の運用実態と評価	7
i) 承認審査基準の推移	7
ii) 承認審査基準の妥当性	14
iii) 基準に照らした当該医薬品の承認審査の実態	15
iv) 当該医薬品の検定の実態	47
v) 承認審査体制	51
vi) 小考（未定稿）	56
2) 製造承認後の一部変更承認審査の運用実態と評価	61
i) 一部変更承認審査の概要	61
ii) 一部変更承認審査の運用実態	62
iii) 小考（未定稿）	76
(3) 当該医薬品の市販後対策について	79
1) 厚生省における副作用情報収集・分析・評価の実態	79
i) 国内の副作用情報の収集	79
ii) 海外の副作用情報の収集	82
iii) 収集した情報の分析・評価	86
iv) FDAによるフィブリノゲン製剤の承認取消しの情報収集・活用実態	90
v) 小考	93
2) 1979（S54）年改正薬事法に定める規制権限（報告命令、緊急命令、回収等）行使の実態	95
i) 1979（S54）年改正薬事法に定められた規制権限の概要	95
ii) 1987(S62)年の青森集団感染事件、同年の加熱製剤承認後の非 A 非 B 型肝炎発生に際した緊急命令、回収等の規制権限の行使実態	97
iii) 小考（未定稿）	102
3) 再評価の実態	105
i) 再評価制度の概要	105
ii) 第一次再評価の対象とならなかった経緯	108
iii) 1987年7月2日の再評価内示後、1998年まで再評価結果を出さなかった経緯	115
iv) 小考（未定稿）	134
4) 適応外使用についての行政の動きの実態	138
i) フィブリノーゲンの適応外使用の実態	138
ii) 厚生省による適応外使用の把握状況と施策の推移	140
iii) 小考（未定稿）	142
5) GMP 査察の実態	143
i) GMP 制度の変遷	143

ii) 薬害肝炎事件に関連する製造業者へのGMP査察の実態	144
iii) 小考	146
(4) 個別・集団感染について当時の感染状況の把握と、感染判明後の対応について	147
1) 血友病患者のC型肝炎感染状況の把握とその分析	147
i) 厚生省による状況把握実態	147
ii) 厚生省の対応	148
iii) 小考	148
2) 非加熱クリスマシンによるエイズ感染判明後の対応	148
i) 厚生省による状況把握実態	148
ii) 厚生省の対応	149
iii) 小考	149
(5) 薬務行政と製薬企業との関係について	150
1) 厚生省と製薬企業との人的関係	150
i) 厚生省出身者のミドリ十字への再就職状況	150
ii) 小考	150
(6) 検証3のまとめ（未定稿）	151
1) 製造承認の際の審査内容について	151
i) 有効性審査	151
ii) 安全性審査	151
2) 再評価などを含む市販後対策全般について	154
i) 第一次再評価の対象とされなかったのはなぜか？	154
ii) 再評価実施の決定（1985(S60)年）から、評価結果公示（1998(H10)年）までに多大な時間がかかったのはなぜか？	154
iii) 遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法は存在していたか？	154
iv) 市販後対策全般について	155
3) 情報収集分析伝達体制について	156
i) 日本での副作用情報の自発報告制度はどのような経緯を経てきたか？	156
ii) FDAによる承認取消しがなされた1977（S52）年当時の厚生省による国内での副作用情報の収集体制はどのようなものであったか？	158
iii) 海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制はどのようなものであったか？	159
(7) 今後の薬事行政への提言	160
提言1：品質、安全性、有効性の順での記載による「安全第一」の思想と施策の普及	160
提言2：害に関する用語の標準化と報告先の一元化	160
提言3：評価手法の見直しと薬事行政における安全性体制の強化：ICH-E2E との調和	160
提言4：安全性対策におけるアジアを含めた国際活動の強化	160
提言5：適応外使用と未承認薬への対策	160
提言6：医薬品情報の円滑な伝達・提供	160
提言7：情報の適正な流れを確保するために、行政が果たすべき役割	160
提言8：情報保障義務	160

提言 9 : 薬剤疫学教育.....	160
提言 10 : 医薬品数と広義の薬事行政に関する問題.....	160

(1) はじめに

本検証3「薬害肝炎の発生・拡大に関する薬務行政の責任」でいう「薬務行政」は、新薬の承認や市販後対策のみをさすものではない。医薬品のユーザーの立場に立てば、それは医薬品の開発、生産、供給など、一連の流れ全体に関わる「行政」をさす。

また、責任は、法的な責任を指すものではない。それはより広い一般的な責任を指す。それは、過去の責任、いくつかの薬害などを契機として改善された現在の状態としての責任、さらになお残る課題に対する責任の3つに分けることができる。

ここでは、これらの考えに立ち、論点を明確にするために、問題を大きく、1. 製造承認の際の審査内容について、2. 再評価について、3. 添付文書について、4. 情報分析伝達体制について、さらに5. その他薬事行政全般について、の5つの領域に分けて、本研究班として設定したリサーチクエストを示す。

ここで、これらのリサーチクエストは「過去の責任」から始まる。それは過去の検証とも称される。だが、今回の焦点となった医薬品は1964年承認のものである。その後の薬務行政はそれなりに発展してきている。このため当時問題となったものでも、ある部分は現在ではすでに解決されたものもあり、それを含めた現在の薬務行政としての「現在の責任」となる。さらに、領域が他と重なったりあるいは新たな領域として出現した「将来の責任」は、過去のリサーチクエストとは必ずしも一対一には対応しないものがある。そこで、将来の責任を論ずるに当たっては、一部は、過去に対応したものとし、また改めて論点を再構成させ論ずるという全体構成とした。

1) 製造承認の際の審査内容について

i) 1964 (S39) 年の承認申請での有効性審査に関して、当時の承認の条件はどのようなものであったか？

そこで用いられた審査資料はそれらを満たしていたものか？

当時の他の医薬品の審査と比較して審査の実態はどうであったか？

それらは現在の水準でみると不十分だったのではないか？

ii) 同じく安全性審査に関して、当時の承認の条件はどのようなものであったか？

そこでも用いられた審査資料はそれらを満たしていたものか？

当時の他の医薬品の審査と比較して審査の実態はどうであったか？

それらは現在の水準でみると不十分だったのではないか？

iii) 1976 (S51) 年に名称変更に伴う承認申請をした際には、1964 (S39) 年に比べ承認申請に必要な書類は増えていたが、追加書類は提出されないで承認されたのではないか？

iv) 1985 (S60) 年の不活化処理方法の変更時に、企業が一部変更承認申請を提出せず、厚生省が処理方法変更の事実を認識していなかったのではないか？

v) 1987 (S62) 年の加熱製剤の承認は、7例の臨床試験、10日間の審査期間で承認されたことに正

当な理由はあるのか？

vi) 遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法が構築されていなかったのではないか？

2) 再評価含む市販後対策について

i) 第一次再評価の対象とされなかったのはなぜか？

ii) 再評価実施の決定（1985(S60)年）から、評価結果公示（1998(H10)年）までに多大な時間がかかったのはなぜか？

その結果、後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性が否定され適応が先天性疾患に限定されることなく、放置されることとなった。

iii) 遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法が構築されていなかったのではないか？

iv) その後の再評価を含む市販後対策全般はどのようなようになったか？

3) 医薬品適応外使用について

4) 情報収集分析伝達体制について

i) 日本での副作用情報の自発報告制度はどのような経緯を経てきたか？

ii) FDAによる承認取消しがなされた1977(S52)年当時の厚生省による国内での副作用情報の収集体制はどのようなものであったか？

iii) 海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制はどのようなものであったか？

5) その他薬事行政全般

i) 薬事行政の基本精神、基本方針、基本構造に、薬害を繰り返す要因があるのではないか？

(2) 当該医薬品の承認審査について

1) 製造（輸入）承認審査の運用実態と評価

本薬害肝炎事件では、フィブリノゲン製剤が1961(S36)に申請され1964(S39)年に承認された「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認以降、厚生省が先天性/後天性を問わず低フィブリノゲン血症全般を適応として承認したことが、被害拡大の一因だったのではないかとの観点から、厚生省による医薬品の有効性審査の是非が一つの争点となった。

本節では、1960年代以降の医薬品の承認審査基準の変遷を整理したうえで、当該医薬品の承認審査が当時の基準に照らして正しく行われていたのかを検証すると共に、再発防止のための示唆を明らかにする。

i) 承認審査基準の推移

フィブリノゲン製剤、および第IX因子製剤の製造承認の行われた時期、およびその時点における医薬品の製造承認審査基準に関する動向は表3-1のとおりである。

図表 3-1 当該医薬品の製造承認時期と医薬品承認審査基準の推移

※各事項の詳細は後段の本文参照、年表中の下線部は国内の承認審査基準変更と直接関与するもの

年	月日	承認審査基準に関する動向	当該医薬品の製造承認	他の薬害事件
1957 (S32)		国立療養所化学療法共同研究班にて結核化学療法のランダム化比較試験 結核領域で日本初のランダム比較試験を実施。1957～59年にかかりクルーティング、1960年に論文発表。		
1961 (S34)				<サリドマイド事件>
1960 (S35)	8月10日	<u>改正前薬事法制定（改正前というのがあいまい、別の表現はないですか？）</u> 施行規則20条にて、製造承認申請にあたり提出すべき資料として、厚生大臣は必要と認めるときは医薬品の「臨床成績その他の参考資料」の提出を求めると規定。ただし、臨床試験成績の具体的内容に関する、 <u>通達・通知等による規定はなし。</u> ¹		
1962 (S37)	4月	<u>厚生省薬務局「医薬品製造指針1962年版」発行</u> ² 「臨床実験に関する資料」として、 ・ 2カ所以上の十分な施設がある医療機関において、経験ある医師により、原則として合計60例以上について効果判定が行われていること ・ また当該資料中2ヶ所以上は専門の学会に発表し、または学界雑誌あるいはこれに順ずる雑誌に掲載され、もしくは掲載されることが明らかなものであることを要求。 ※結核治療剤の承認申請書に添付を必要とする書類では、比較臨床試験を推奨。		
	10月	米国にてキーフォーバー・ハリス修正法可決 ・ 医薬品GMPの確立 ・ 臨床試験におけるインフォームドコンセントの義務化 ・ 医薬品製造業者に対する副作用の迅速な報告の義務化 ・ 医薬品製造業者に対する医薬品の有効性の証明義務化 臨床試験開始時の医薬品製造業者に対するFDAへの報告・許可取得の義務化		
	10月		フィブリノーゲンB-Bank 製造承認申請	
1963 (S38)		「臨床試験資料についても、昭和38年ごろから二重盲検比較試験法等による客観性の高い試験資料が要求されるようになる ³ 」		サリドマイド事件訴訟開始
1964 (S39)	5月23日	<u>人血漿フィブリノーゲン（乾燥）基準制定</u> ⁴		
	6月9日		フィブリノーゲンB-Bank 製造承認	
	9月29日		フィブリノーゲン-ミドリ 製造承認申請（社名変更に伴う 販売名変更のため）	
	10月24日		フィブリノーゲン-ミドリ 製造承認	
1965 (S40)	11月	<u>厚生省薬務局「医薬品製造指針1966年改訂版」発行</u> 「臨床実験」の計画にあたり、「必要ならばダブルブライ ンド法を採用するなど慎重な配慮」を要求。		

¹ 官報（薬事法施行規則）大蔵省印刷局 1961（S36）年2月1日（東京乙B71）

² 医薬品製造指針1962年版 厚生省薬務局 1962（S37）年4月5日（東京甲B21）

³ 厚生省五十年史 記述篇 厚生省五十年史編集委員会 1988（S63）年5月31日 p.1064～1070（東京甲A187）

⁴ 厚生省告示第227号・1964（S39）年5月23日

⁵ 医薬品製造指針1966年改訂版 厚生省薬務局監修（S40）年11月20日 p.157 1965（東京乙B103）

年	月日	承認審査基準に関する動向	当該医薬品の製造承認	他の薬害事件
1967 (S42)	9月	厚生省薬務局長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」⁶ 従来慣行的に行われてきた承認審査の方針を明確化。医療用医薬品と一般用医薬品とを区分して審査を行うこと、承認申請に必要な資料の範囲等を明示。 (・急性毒性に関する試験資料 ・亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料 ・胎仔試験(人体に直接使用しない場合を除く) その他特殊毒性に関する資料 ・臨床試験成績資料、など) なお、臨床試験資料については、『精密かつ客観的な小考がなされているものであること』を要求。 『提出を求められた資料のうちの主なものは、原則として、日本国内の専門の学会若しくは学会誌に発表され、又はこれらに準ずる雑誌に掲載され、若しくは掲載されることが明らかなものでなければならない。』と規定。		
	10月	厚生省薬務局長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針の取扱いについて」⁷ 医薬品の種別ごとに、承認申請時に必要となる提出資料を明示。 新医薬品については、5箇所以上150例以上の「臨床資料」を要求。 (? 治験論文の公表要件を通知名とともにいれる)		
1968 (S43)	3月15日	厚生省製薬課長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針にかかる別紙2の取扱いについて」⁸ 「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」とする。		
1970 (S45)				<スモン事件>
	9月	薬効問題懇談会設置 厚生大臣が「医薬品について再検討を行う場合、対象とする医薬品の範囲及び実施方法を如何にするか」について諮問		
1971 (S46)				スモン事件訴訟開始 クロロキン事件訴訟開始
	7月	薬効問題懇談会の答申⁹ 医薬品再評価の範囲と方法に関する答申の中で、当時、医薬品の製造承認審査においては、「精密かつ客観的な観察が要求され、特殊な医薬品を除き、原則として二重盲検法等の比較試験法を採用した治験成績が重要な資料となって」いたこと、また「臨床評価における比較試験の必要性」を記載。		
	7月17日	生物学的製剤基準の制定¹⁰ 品目ごとに定められていた基準を統合し、生物学的製剤基準として制定。		
	8月6日		PPSB-ニチヤク製造承認申請	
	9月8日		コーナイン輸入承認申請	
1972 (S47)	4月22日		コーナイン輸入承認 PPSB-ニチヤク製造承認	
1974 (S49)				サリドマイド事件和解

⁶ 医薬品の製造承認等に関する基本方針について(昭和42年薬発第645号薬務局長通知)(薬務公報第665号)厚生省薬務局1967(S42)年9月13日(東京甲B23、乙B87)

⁷ 医薬品の製造承認等に関する基本方針の取扱いについて(昭和42年薬発第747号薬務局長通知)(薬務公報第669号)厚生省薬務局1967(S42)年10月21日(東京甲B23、乙B88)

⁸ 医薬品の製造承認等に関する基本方針にかかる別紙2の取扱いについて(昭和43年薬製第112号製薬課長通知)(医薬品製造指針1969版)厚生省薬務局製薬課長1968(S43)年3月15日(東京乙B89)

⁹ 厚生省薬務局長通知「薬効問題懇談会の答申について」厚生省薬務局長(S46)年7月7日p.244,248 1971(東京甲B24)

¹⁰ 厚生省告示第263号(大改正)1971(S46)年7月17日

年	月日	承認審査基準に関する動向	当該医薬品の製造承認	他の薬害事件
1976 (S51)	3月3日		フィブリノゲン-ミドリ 製造承認申請 (生物学的製剤基 準変更に伴う販売名変更のため)	
	4月30日		フィブリノゲン-ミドリ 製造承認	
	5月22日		クリスマシン製造承認申請	
	12月27日		クリスマシン製造承認	
1977 (S52)	12月7日	FDAがフィブリノゲン製剤の製造承認取消		

年	月日	承認審査基準に関する動向	当該医薬品の製造承認	他の薬害事件																																																																																								
1979 (S54)	10月1日	<p>薬事法改正</p> <p>医薬品承認申請書への「臨床試験の試験成績に関する資料」の添付を法令により義務化。 厚生大臣の裁量に委ねられていた医薬品の製造・輸入承認の判断を、有効性、安全性、性状・品質という承認拒否基準に基づき行うことを明示。</p>		スモン事件和解																																																																																								
1980 (S55)	5月30日	<p>厚生省薬務局長通知「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について」¹¹</p> <p>生物学的製剤における承認申請書に添付すべき資料を明確化（血液製剤は、全血製剤と分画製剤から成る。）。分画製剤については下記資料の添付を要求。</p> <p><分画製剤></p> <p>7. 既承認医薬品と有効成分、効能効果等が異なる医薬品 4. その他の医薬品</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ア</th> <th>イ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料</td> <td>起源又は発見の経緯</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>外国における使用状況</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>特性及び他の医薬品との比較検討等</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料</td> <td>構造決定</td> <td>△</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>物理化学的性質等</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>規格及び試験方法</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">安定性に関する資料</td> <td>長期保存試験</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>苛酷試験</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>×</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖に及ぼす影響、催奇形性その他の毒性に関する資料</td> <td>急性毒性</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>亜急性毒性</td> <td>△</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>慢性毒性</td> <td>△</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>生殖に及ぼす影響</td> <td>△</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>依存症</td> <td>△</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>抗原性</td> <td>△</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>変異原性</td> <td>△</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>がん原性</td> <td>△</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">薬理作用に関する資料</td> <td>局所刺激</td> <td>△</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>効力を裏付ける試験</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">吸収、分布、代謝、排泄に関する資料</td> <td>一般薬理</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>吸収</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>分布</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>排泄</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">臨床試験の試験成績に関する資料</td> <td>生物学的同等性</td> <td>×</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>臨床試験の試験成績</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> </tbody> </table> <p>○：添付必要 ×：添付不要 △：個々の医薬品により判断される</p> <p>なお、血液製剤（全血製剤と分画製剤）については、臨床試験の必要症例数については規定なし。</p> <p>『承認申請書に添付すべき資料のうち主要な部分は、原則として、日本国内の専門の学会において発表され、又は学会誌若しくはこれに準ずる雑誌に掲載され、若しくは掲載されることが明らかなものでなければならぬ。』と規定。</p>		ア	イ	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	起源又は発見の経緯	○	×	外国における使用状況	○	×	特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	構造決定	△	×	物理化学的性質等	○	×	規格及び試験方法	○	○	安定性に関する資料	長期保存試験	○	○	苛酷試験	○	○	加速試験	×	×	急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖に及ぼす影響、催奇形性その他の毒性に関する資料	急性毒性	○	×	亜急性毒性	△	×	慢性毒性	△	×	生殖に及ぼす影響	△	×	依存症	△	×	抗原性	△	×	変異原性	△	×	がん原性	△	×	薬理作用に関する資料	局所刺激	△	×	効力を裏付ける試験	○	×	吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	一般薬理	○	×	吸収	○	×	分布	○	×	代謝	○	×	排泄	○	×	臨床試験の試験成績に関する資料	生物学的同等性	×	×	臨床試験の試験成績	○	×		
	ア	イ																																																																																										
起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	起源又は発見の経緯	○	×																																																																																									
	外国における使用状況	○	×																																																																																									
	特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×																																																																																									
物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	構造決定	△	×																																																																																									
	物理化学的性質等	○	×																																																																																									
	規格及び試験方法	○	○																																																																																									
安定性に関する資料	長期保存試験	○	○																																																																																									
	苛酷試験	○	○																																																																																									
	加速試験	×	×																																																																																									
急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖に及ぼす影響、催奇形性その他の毒性に関する資料	急性毒性	○	×																																																																																									
	亜急性毒性	△	×																																																																																									
	慢性毒性	△	×																																																																																									
	生殖に及ぼす影響	△	×																																																																																									
	依存症	△	×																																																																																									
	抗原性	△	×																																																																																									
	変異原性	△	×																																																																																									
がん原性	△	×																																																																																										
薬理作用に関する資料	局所刺激	△	×																																																																																									
	効力を裏付ける試験	○	×																																																																																									
吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	一般薬理	○	×																																																																																									
	吸収	○	×																																																																																									
	分布	○	×																																																																																									
	代謝	○	×																																																																																									
	排泄	○	×																																																																																									
臨床試験の試験成績に関する資料	生物学的同等性	×	×																																																																																									
	臨床試験の試験成績	○	×																																																																																									

¹¹ 医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について（昭和55年5月30日薬発第698号厚生省薬務局長通知） 厚生省薬務局 1980(S55)年5月30日（東京甲B138）

年	月日	承認審査基準に関する動向	当該医薬品の製造承認	他の薬害事件
1983 (S58)		GCP規制の検討着手 (前年の日本ケミファによる鎮痛抗炎症剤治験データねつ造事件が契機)		<薬害エイズ事件>
1985 (S60)	10月2日	生物学的製剤基準の改定 ¹² (大改正) HBs抗原検査のための体外診断薬(逆受身赤血球凝集反応(R-PHA)、ラジオイムノアッセイ(RIA)、酵素免疫測定法(EIA))が承認され又は申請中である状況に至ったため、生物学的製剤基準の血液製剤総則に、HBs抗原陽性の血液は血液製剤の原料としてはならないことを追加。		
1987 (S62)	4月20日		フィブリノゲン HT-ミドリ製造承認申請(加熱製剤への切替のため)	
	4月30日		フィブリノゲン HT-ミドリ製造承認	
	5月20日		旧ミドリ十字、非加熱フィブリノゲン製剤の承認整理届提出	<薬害クロイツフェルトヤコブ病(CJD)>
1988 (S63)			クロロキン事件和解	
1989 (H1)				薬害エイズ事件訴訟開始
	10月2日	薬発第874号薬務局長通知「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(旧GCP)施行		
1993 (H5)	4月28日	薬事法改正 医薬品等の製造業の許可要件に Good Manufacturing Practice: GMP(製造管理及び品質基準)を追加		新3種混合(MMR)ワクチン訴訟開始 <ソリブジン事件>
	10月1日	生物学的製剤基準の改定 ¹³ (大改正) 生物学的製剤基準の血液製剤総則に、HBs抗原、抗HIV抗体又は抗HCV抗体が陽性の血液は、血液製剤の原料として用いてはならないことを追加。 ¹⁴		
1994 (H6)	8月		SD処理追加のフィブリノゲン HT-ミドリ製造承認	ソリブジン事件示談
1996 (H8)	6月26日	薬事法改正 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の遵守を義務化。承認申請資料は、基準(GCP等)に従って収集・作成されたものでなければならない旨を規定。		薬害エイズ事件和解 薬害CJD訴訟開始
1997 (H9)	3月27日	「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP省令)」制定		
1998 (H10)	4月	同・完全施行	フィブリノゲン HT-ヨシトミへの販売名変更	
1999 (H11)		血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン		
	4月8日	厚生省医薬安全局長通知「医薬品の承認申請について」 ¹⁵ 1980(S55)年5月30日薬発第698号「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について」を廃止。 それに伴い治験論文の公表要件も廃止。		

¹² 厚生省告示第159号 1985(S60)年10月2日

¹³ 厚生省告示第217号 1993(H5)年10月1日

¹⁴ 改正に先立ち、①HIV(AIDS)抗体検査については、昭和61年9月18日付薬生第105号により、生物製剤課長から各都道府県衛生主管部(局)長あてに一変申請を行わせるように指導すること、本件については優先審査とすることが示されている。また、同日付薬生第106号により日本赤十字社社長及び日本血液製剤協会理事長宛に、早急に所要の手続きをとるよう指示が行われている。②HCV抗体検査については、日赤が他国に先駆けて献血血液について1989(H1)年12月26日より実施しており、このことは同年12月26日付薬発第1162-2号により、薬務局長から各都道府県知事あてにも通知されている。

¹⁵ 医薬品の承認申請について(平成11年4月8日医薬発第481号厚生省医薬安全局長通知) 厚生省医薬安全局 1999(H11)年4月8日

年	月日	承認審査基準に関する動向	当該医薬品の製造承認	他の薬害事件
2000 (H12)	4月		フィブリノゲン HT-WI への販売名変更	
	12月28日	<u>生物学的製剤基準の改定¹⁶</u> (一部改正) 生物学的製剤基準の血液製剤総則に、原血漿等について、少なくともB型肝炎ウイルスDNA、C型肝炎ウイルスRNA及びヒト免疫不全ウイルスRNAに対する核酸増幅検査を行わなければならないことを追加		
2002 (H14)	7月31日	<u>薬事法・血液法(安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律)改正</u>		薬害CJD和解
	12月20日	<u>独立行政法人医薬品医療機器総合機構法の制定</u>		
2003 (H15)		<u>生物由来原料基準</u> <u>血漿分画製剤のウイルス安全対策に関するガイドライン(ウイルスバリデーション基準)制定</u>		新3種混合(MMR)ワクチン和解
	5月20日	<u>生物学的製剤基準の改定¹⁷</u> (一部改正) 生物由来原料基準の制定に伴い、生物学的製剤基準より血液製剤総則を削除		
2004 (H16)		<u>独立行政法人医薬品医療機器総合機構の発足</u>		
	3月30日	<u>生物学的製剤基準の改定¹⁸</u> (大改正)		
2006 (H18)	6月14日	<u>薬事法改正</u> <u>医薬品の販売制度全般の見直し、医薬品販売の規制緩和</u>		

¹⁶ 厚生労働省告示第427号 2000 (H12) 年12月28日

¹⁷ 厚生労働省告示第211号 2003 (H15) 年5月20日

¹⁸ 厚生労働省告示第155号 2004 (H16) 年3月30日

ii) 承認審査基準の妥当性

① 「有効性」の観点からの審査基準の妥当性

1962(S37)年申請、1964(S39)年承認という時期の、日本における審査基準と米国における審査基準についての比較研究を、その実際の運用を含めて計画中。審査基準についてはランダム化比較試験の必要性の有無が中心となる。

米国では1961(S34)年のサリドマイド事件を契機として1962(S37)年10月にキーフォーバー・ハリス修正法が出ており、この移行期に当たる。

② 「安全性」の観点からの審査基準の妥当性

ア) 関係学会等における血清肝炎・輸血後肝炎の副作用としての判定基準

(作成中)

イ) 海外の肝炎副作用に対する認識と対応

検証5の検証結果をもとに記載

ウ) 血漿分画製剤の評価法に関する厚生省研究班報告内容

(作成中)

エ) 上記事項等の承認審査への反映状況

(作成中)

iii) 基準に照らした当該医薬品の承認審査の実態

フィブリノーゲン製剤、および第IX因子製剤が承認された各時点における承認審査基準の概要は以下のとおりである。

① 「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認時 [1964 (S39) 年 6 月]

ア) 承認申請時の審査基準

図表 3-2 「フィブリノーゲン-BBank」製造承認時の審査基準

申請時必要書類	<p>申請書（厚生大臣が求めた場合のみ基礎実験資料、臨床試験資料等）</p> <ul style="list-style-type: none"> 薬事法施行規則（昭和 36 年 2 月 1 日）¹⁹第 17 条により、製造承認申請時に提出すべき申請書の様式が示され、生物学的製剤については、正本 1 通及び副本 3 通の提出が要求されていた。 また、厚生大臣が「承認について必要と認めて医薬品等若しくはこれらの原料の見本品、基礎実験資料、臨床成績その他の参考資料の提出を求めたときは、申請者は当該参考資料を厚生大臣に提出しなければならない。」と規定されていた。
臨床試験の要件	<p>臨床試験方法に関する規定なし</p> <ul style="list-style-type: none"> 厚生省薬務局監修 医薬品製造指針 1962 により、「臨床実験に関する資料」の要件として、「2 カ所以上の十分な施設がある医療機関において、経験ある医師により、原則として合計 60 例以上について効果判定が行われていること。なお当該資料中 2 カ所以上は専門の学会に発表し、または学界雑誌あるいはこれに準ずる雑誌に掲載され、もしくは掲載されることが明らかなものであることを要する。」とされていた。 また、同指針中、「この症例数については 2 カ所以上合計 60 例以上の線が出ているが、しかしその内容が問題で、提出された資料に基づいてその可否を判断する以上、先ず第一に臨床家自身の意見が示されていなければならない。次にその資料が相当権威あるものでなければならない。すなわち『十分な施設がある医療機関において、経験ある医師により臨床が行われたもの』あるいはその資料が『専門の学会に発表されたもの、または学界雑誌あるいはこれに準ずる雑誌に掲載され、もしくは掲載されることが明らかなもの』との条件が必要になってくる訳である。」と解説されていた。 ただし、臨床試験の具体的方法に関しては規定されていない。 （結核治療剤の承認申請書添付資料については、臨床試験の具体的方法として、「多数症例について行ない、対象群と比較することがよい。」との記載あり。）
審査基準	<p>明確な審査基準なし ただし、病原微生物による汚染のおそれがある医薬品の販売、製造等は禁止</p>

¹⁹ 官報（薬事法施行規則）大蔵省印刷局 1961 (S36) 年 2 月 1 日 (乙 B71)

	<ul style="list-style-type: none"> 薬事法第 14 条²⁰にて、「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ったときは、その名称、成分、分量、用法、容量、効能、効果等を審査して、品目ごとにその製造承認についての承認を与える」とされていたが、明確な審査基準は設けられていなかった。 また、上記条文においては、副作用等安全性に関する記述はなされていなかった。 薬事法第 56 条第 6 項にて、「病原微生物により汚染され、又は汚染されているおそれがある医薬品」は、製造・輸入・販売してはならないとされていた。
--	---

イ) 承認申請内容

日本ブラッド・バンク（後のミドリ十字）は、1962（S37）年 10 月 17 日、「フィブリノーゲン-BBank」について「効能又は効果」を「低フィブリノーゲン血症の治療」として製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

図表 3-3 「フィブリノーゲン-BBank」医薬品製造承認申請書の概要

名称	フィブリノーゲン-BBank
成分及び分量又は本質	<ul style="list-style-type: none"> 人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの（フィブリノーゲン）50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌ろ過後小分し、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中凝固性蛋白 1 g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	<ul style="list-style-type: none"> 血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の血色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。 採血後 3 週間以内に遠心分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯ぶねに浸して溶解し、溶解した血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入して冷蔵庫より取り出し後 8 時間以内に下記の分画に附する。（中略） <p>溶液の調製</p> <ul style="list-style-type: none"> 遠心分離によって得られたペーストを更に、エタノールを含まない上記クエン酸塩緩衝液に溶解し、除菌濾過する。この時の溶液の蛋白濃度は約 4%であるが、正確には除菌濾過液の一部を採って凝固性蛋白質含有量を測定し、分注量を決定する。 他方、大部の濾過液は直ちに、無菌的に紫外線照射を行う。 <p>分注・凍結・乾燥</p> <ul style="list-style-type: none"> 決定された分注量で、紫外線照射されたフィブリノーゲン溶液を滅菌ガラス瓶に小分けし、円筒状に凍結し、凍結後速かに真空乾燥し、真空密栓する。（後略）
用法及び用量	<p>注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラムないし 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。</p>

²⁰ 「薬事法」六法全書昭和 39 年版 有斐閣 1964(S39)年 2 月 10 日（甲 B22）

効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> ・人血漿フィブリノーゲン基準案 ・米国 NIH 基準 MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human) ・(同上和訳) 乾燥人フィブリノーゲン基準. 訳 <p>その他、Fibrinogen 臨床例総括表、および臨床試験資料として以下 6 文献を提出。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症 (百瀬和夫ら) 2) Fibrinogen の使用経験 (品川信良ら) 3) Fibrinogen 使用経験 (岩谷宏ら) 4) フィブリノーゲンの使用経験 (村上文夫) 5) フィブリノーゲン・BBank の使用経験 (徳沢邦輔) 6) 先天性無フィブリノーゲン血症の一例 (土屋与之ら)