

上記の臨床試験資料の概要は下表のとおりである。

図表 3-4 「フィブリノーゲン-BBank」の臨床試験資料の概要

資料名	概要
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) <sup>21</sup>	P(patient, 患者) 重篤な正常位胎盤早期剥離に合併した低繊維素原血症(fibrinogen 推定 60mg%以下)1例
① ではなく 1)に以下同様	E(exposure, 曝露) 『日本ブラッドバンクの提供による』fibrinogen 製剤 6g を注射 ただし、1963 (S38) 年 10 月、上記論文が『産婦人科治療』7 巻 <sup>23</sup> に掲載されているが、その論文中では、『日本ブラッドバンクの提供による』フィブリノーゲン製剤とは、日本ブラッドバンク社製ではなく、(国内未承認の) Cutter 社製のものであったことが追記されている。
	C(comparison, 比較) なし
	O(outcome, アウトカム) 血液凝固性が著しく改善 (術後 4 日目の fibrinogen 値 256mg%)
	副作用の記述 記述なし
	備考 <ul style="list-style-type: none"> <li>フィブリノーゲン製剤による肝炎感染の危険性にも触れ、慎重な使用が必要である旨も記載されている。 「Fibrinogen はプールされた大量の保存血液から作製され、その中に肝炎 virus を含む危険性が高いといわれている。Rettew(1957)は 3 例の肝炎 (うち死亡 1) を報告し、Paxson(1958)は 61 例中 3 例 5%、Pritchard(1958)も 727 例中 37 例 5%、死亡 1 という頻度をあげ、(中略) 以上の如く本剤は低繊維素原血症には極めて有効な反面、又危険性も伴っているのです、その使用には、十分の慎重さが必要であろう。」</li> <li>この論文は上述のとおり、一部改訂のうえ 1963 (S38) 年 10 月に『産婦人科治療』7 巻<sup>23</sup>に掲載された。また、この論文には『本論文の一部は 38 年 2 月、108 回産婦東京地方部会の Symposium に追加発表した』と記載されている。ただし、後日発行された日本産婦人科学会誌<sup>24</sup>掲載のプログラムには、この論文の追加発表に関する記載は存在しない。</li> </ul>
② Fibrinogen の使用経験 (品川信良ら) <sup>25</sup>	P(patient, 患者) 産婦人科にてフィブリノーゲン値が低下した患者 2 例 [症例 1] 出血性メトロパチー 1 例 (fibrinogen 88mg%) [症例 2] 機能性子宮出血 1 例 (fibrinogen 96.8mg%)
	E(exposure, 曝露)

<sup>21</sup> 百瀬和夫ら 正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症. 1962 (東京甲 A191)

<sup>22</sup> 『正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症』産婦人科治療 7 巻 4 号 398 頁 (東京甲 A197)

<sup>23</sup> 『正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症』産婦人科治療 7 巻 4 号 398 頁 (東京甲 A197)

<sup>24</sup> 『第 108 回東京地方部会例会』日本産婦人科学会誌 15 巻 4 号 322~323 頁 (東京甲 A201)

<sup>25</sup> 品川信良ら「Fibrinogen の使用経験」1962 (S37) 年頃 (東京甲 A192)

資料名	概要
	<p>日本ブラッドバンクより提供された fibrinogen 製剤を利用 (ただし、症例 2 では他剤と併用) なお、1966 (S41) 年のミドリ十字による「フィブリノーゲン—ミドリ治験報告集」では、品川報告にて使用されていたフィブリノゲン製剤は Cutter 社製の「纖維素原 (パレノゲン)」である旨が記載されている。</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) [症例 1] 術中の時の出血傾向なし (フィブリノゲン濃度は 210mg%に改善) [症例 2] 投与翌日から殆ど完全に止血 (フィブリノゲン濃度は投与 4 日後時点で 220mg%に改善)</p> <p>副作用の記述 症例 1 については、術後 20 日目の退院時点で「血液学的諸検査に異常は認められなかった」との記載。</p>
<p>③Fibrinogen 使用経験 (岩谷宏ら)<sup>26</sup></p>	<p>P(patient, 患者) 産婦人科にて 10 例 子宮胎盤溢血 3 例 子宮頸癌並びに子宮腔部筋腫の手術例 7 例 ※詳細な記述があるのは 2 例のみ</p> <p>E(exposure, 曝露) fibrinogen を投与</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) いずれも出血傾向が減少、出血時間が短縮 (1 症例については、フィブリノゲン濃度について、「術後第 5 日の測定値は 535mg/dl と正常値よりも高い値を示した」と記載)</p> <p>副作用の記述 記述なし</p>
<p>④フィブリノーゲンの使用経験 (村上文夫)<sup>27</sup></p>	<p>P(patient, 患者) 手術時または術後に出血の起こった下記 7 例 ※フィブリノーゲン濃度の記載なし Banti 氏症候群 1 例 突発性血小板減少性紫斑病 1 例 直腸がん 2 例 胆管閉塞 1 例 血友病 A 1 例 外傷性頭蓋硬膜下血腫 1 例 低フィブリノゲン血症の予防目的で 17 例</p>

<sup>26</sup> 岩谷宏ら「Fibrinogen 使用経験」1962 (S37) 年頃 (東京甲 A193)

<sup>27</sup> 村上文夫「フィブリノーゲンの使用経験」1962 (S37) 年頃 (東京地裁 甲 A194)

資料名	概要
	<p>食道がん 2例            胃がん 6例            胃潰瘍 4例            直腸がん 3例            胆石症 2例</p> <p style="text-align: right;">計 24例</p> <p>E(exposure, 曝露)            フィブリノーゲン-BBank を投与            (ただし、出血の起こった7例のうち2例は他剤と併用)</p> <p>C(comparison, 比較)            なし</p> <p>O(outcome, アウトカム)            ・ 手術時または術後に出血の起こった症例            → 「血友病の症例を除き出血が停止した」            ・ 低フィブリノーゲン血症予防の症例            → 「いずれも出血は起こらなかった」</p> <p>副作用の記述            「全例 (24例) に於いて何ら特記すべき副作用は見られなかった」</p> <p>備考            ・ なお、資料「フィブリノーゲン-BBank 使用後における観察」<sup>28</sup> (村上文夫) では、上記村上報告の臨床実験のうち、出血後にフィブリノーゲン製剤を投与された7例全例において輸血が併用されていたこと、また肝炎発生が1例存在していたが、その原因は併用された輸血によるものと判断されていたことが記載されている。</p>
⑤ フィブリノーゲン-BBank の使用経験 (徳沢邦輔) <sup>29</sup>	<p>P(patient, 患者)            手術侵襲に関連して発生したフィブリノーゲン減少症 22例            ※フィブリノーゲン濃度の記載なし            前立腺癌 1例            胃癌 4例            バンチ氏症候群 2例            肺癌 4例            脾剝出 2例            脾剝出 2例            肺切除 2例            直腸癌 3例            紫斑病 1例            前立腺剝出 1例</p> <p>E(exposure, 曝露)            フィブリノーゲン-BBank を使用</p> <p>C(comparison, 比較)            なし</p> <p>O(outcome, アウトカム)</p>

<sup>28</sup> 村上文夫「フィブリノーゲン-BBank 使用後における観察」1962(昭37)年頃 (東京甲 B29)

<sup>29</sup> 徳沢邦輔「フィブリノーゲン-BBank の使用経験」1962 (S37) 年頃 (東京甲 A195)

資料名	概要
	<p>所期の目的を達した</p> <p>副作用の記述 一覧表の『副作用』欄にて、全症例において『なし』と記載</p> <p>備考 ・ 患者名、病名、フィブリノーゲン-BBank 使用量、副作用有無を記した表が記載されているのみで詳細内容は記載されていない。</p>
<p>⑥先天性無フィブリノーゲン血症の一例 (土屋与之ら)<sup>30</sup></p>	<p>P(patient, 患者) 先天性無フィブリノーゲン血症 1 例</p> <p>E(exposure, 曝露) 日本ブラッド・バンク 提供のフィブリノーゲン製剤を静脈内に持続点滴注入</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) 血液の凝固時間及び出血時間が正常化された (注入終了 10 分後の「血中フィブリノーゲン量は、161mg/100cc」に上昇)</p> <p>副作用の記述 投与後、本報告を行った 2 ヶ月間、肝炎の発現が見られない</p> <p>備考 ・ 「第 14 回東日本小児科学会発表予定」とされている。</p>

このように申請に際し臨床試験資料として 6 文献が提出された。各試験の例数(N)と副作用報告についてまとめると下表のようになる。

図表 3-5 添付された 6 つの臨床試験の例数と副作用報告

臨床試験	N	副作用報告
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)	1	(-)*
2) Fibrinogen の使用経験 (品川信良ら)	2	1 例
3) Fibrinogen 使用経験 (岩谷宏ら)	10	(-)*
4) フィブリノーゲンの使用経験 (村上文夫)	24	「なし」
5) フィブリノーゲン-BBank の使用経験 (徳沢邦輔)	22	「なし」
6) 先天性無フィブリノーゲン血症の一例 (土屋与之ら)	1	「なし」

注) \*(-)とは副作用の有無そのものの記載がないもの

<sup>30</sup> 土屋与之ら「先天性無フィブリノーゲン血症の一例」1962 (S37) 年頃 (東京甲 A196)

副作用に関して、6文献中2文献では記述されていない。また、記述があった文献においても、その経過観察期間が未記載であり不明なものも混在していた。

なお、当該資料には、他社の医薬品を用いた症例や他剤との併用による症例が混在していたうえ、試験の詳細が記載されておらず結果の一覧表しか掲載されていない文献が存在していた。

#### ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1963 (S38) 年頃に血液製剤特別部会にて審査が行われ、「人血漿フィブリノーゲンは、低フィブリノーゲン血症の治療剤として効果のあるものであるが、提出された資料について審議の結果、支障が認められないので申請どおり承認を可とされた」。

ついで、1964 (S39) 年3月2日の常任部会においても、異議なく承認された。

#### 日米比較について

Page 12 でのべた、有効性の審査基準とともに、その実際の運用面についての日米比較研究に関して

日本の、生物製剤に関しては「特別部会議事録(除常任部会) 1961(S36)年度-1964(S39)年度を入手した。この資料は、抗菌性物質製剤、動物用医薬品等、医療用具、生物学的製剤、放射性医薬品、新医薬品、医薬部外品、日本薬局方、血液製剤、アイソトープ含有医薬品、などの記録が、経時的にファイルされたものであり、そこから、関連する資料を検索中である。

一般的な医薬品については、厚生労働省から提供された 1963(S38)年度から 1965(S40)年度の承認リスト(各年度約 100 薬品)をもとにそれぞれ 10 薬品をランダムサンプリングし、厚生労働省から申請資料のコピーの提供を受け、解析中である。

米国のデータについては、現在、1960 年前後に米国で承認された医薬品の臨床研究の申請資料の入手方法を検討している。来年度の分析になる模様である。米国 FDA によってフィブリノーゲンが承認されたのは 1947 年である。可能であればこの際の申請資料についても入手を試みる予定。

② 「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認時 [1964 (S39) 年 10 月]

ア) 承認申請時の審査基準

「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認時に同じ。

イ) 承認申請内容

- ・ ミドリ十字は、1964 (S39) 年 9 月 29 日、「フィブリノーゲン-ミドリ」の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 3-6 「フィブリノーゲン-ミドリ」医薬品製造承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 人血漿フィブリノーゲン (販売名) フィブリノーゲン-ミドリ
成分及び分量又は本質	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濾過した後小分けし、容器に入ったまま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 1g 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"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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)</li> </ul> 溶液の調製 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 他方、大部の濾過液は直ちに、無菌的に紫外線照射を行う。</li> </ul> 分注・凍結・乾燥 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)</li> </ul>
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラム乃至 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療
備考	本品は昭和 39 年 6 月 9 日 (39E) 第 69 号で製造承認された「フィブリノーゲン-BBank」の名称のみを「フィブリノーゲン-ミドリ」に変えるもので、その他事項はすべて「フィブリノーゲン-BBank」と全く同一のものであります。
添付資料	なし

ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1964 (S39) 年 10 月 24 日、厚生大臣より製造承認がなされた。

なお、承認申請時に臨床試験資料が添付されていなかったことから、フィブリノーゲンミドリの承認審査時、厚生省は臨床試験資料に基づく実質的な審査は行っていなかったものと考えられる。

③ 「PPSB-ニチャク」(第Ⅸ因子複合体製剤)の製造承認時 [1972 (S47) 年 4月]

ア) 承認申請時の審査基準

図表 3-7 「PPSB-ニチャク」製造承認時の審査基準

申請時必要書類	<p>申請書、臨床試験資料、その他資料</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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」により、以下の資料の提出が求められていた。</li> <li>① 医薬品についての起源又は発見の経緯及び外国での使用状況等に関する資料</li> <li>② 医薬品についての構造決定、物理的・化学的恒数及びその基礎実験資料並びに規格及び試験方法の設定に必要な資料</li> <li>③ 医薬品についての経時的変化等製品の安定性に関する資料</li> <li>④ 急性毒性に関する試験資料</li> <li>⑤ 亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料</li> <li>⑥ 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</li> <li>⑦ 医薬品についての効力を裏付ける試験資料</li> <li>⑧ 一般薬理に関する試験資料</li> <li>⑨ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験資料</li> <li>⑩ 臨床試験成績資料(精密かつ客観的な小考がなされているものであること。)</li> <li>・ 輸入医薬品については、「当該医薬品の輸出国における製造承認証明書又はこれに代わる資料及び輸入契約書又はこれに準ずる資料を提出しなければならない。」旨も示されていた。</li> <li>・ また、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」にて、新医薬品のうち、「化学構造または本質、組成が全く新しいもの」は上記①～⑩すべて(臨床試験資は5ヵ所以上150例以上1主要効能あたり2ヵ所以上1ヵ所20例以上)、「既に医薬品として製造承認されているものと同一成分であるが、その投与方法が承認されているものと異なるもの」は①と⑧以外(臨床試験資料は5ヵ所以上150例以上)、「既に医薬品として製造承認されているものと同一成分であるが、その用量が承認されているものと異なるもの、及びその効能効果が承認されているものと異なるもの。ただし、効能効果としては同一であるが、表現方法のみ異なるものを除く」については、⑦、⑨、⑩(臨床試験資料は5ヵ所以上150例以上、ただし、効能効果のみの変更の場合の臨床資料は、1主要効能あたり1ヵ所20例以上2箇所以上)の提出が必要と定められていた。</li> <li>・ なお、これに先立ち1965年11月に発行された厚生省薬務局監修 医薬品製造指針1966年改訂版では、臨床実験資料として、個々の資料のほか、「投与方法、投与量、投与期間一覧表」、「効力一覧表」を添付すべきである旨があわせて記載されていた。</li> </ul>
臨床試験の要件	<p>実験計画上、慎重な配慮が求められており、ダブルブラインド法も慎重な配慮の例として取り上げられていた。</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>厚生省薬務局監修 医薬品製造指針 1966 年改訂版により、「臨床実験に関する資料」の要件として、「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、相当数の症例について効果判定が行われていること。なお当該資料中主要なもの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るものであることを要する。」とされていた。</li> <li>また、「実際に要求される例数は、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が、少くとも5カ所150例程度の症例を蒐集することが望ましい。」および「本実験は効果判定の根幹をなすものであり、その意味で実験結果に対しては出来得る限り客観的な評価が望まれる。それゆえ、実験計画にあたっては、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する。」との解説がなされていた。</li> <li>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」にて、「提出を求められた資料のうち主なものは、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るものでなければならない。」と規定されていた。</li> <li>なお、厚生大臣より医薬品再評価の範囲と方法について諮問を受け発足した薬効問題懇談会は、1971 (S46) 年の答申の中で、医薬品の製造承認審査において、当時は「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」いたと言及していた。また、「医薬品評価の本来あるべき姿」として、臨床評価では「薬効を科学的に判定するには、十分に吟味した判定基準を設定し、比較のための適切な対象を置き、相対的に評価する方法によることが原則的に必要である。」としていた。</li> </ul>
審査基準	<p>明確な審査基準なし</p> <p>「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認時と同じ。</p>

### イ) 承認申請内容

日本製薬は、1971 (S46) 年 8 月 6 日、「PPSB-ニチャク」の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<sup>31</sup>。

図表 3-8 「PPSB-ニチャク」医薬品製造承認申請書の概要

名称	(一般的名称) (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	ヒトの血漿をリン酸 3 カルシウムで吸着し、その溶出液を低温エタノール分画法 (Cohn 分画法) により処理し得られる分画を溶解しヘパリンを加えた後除菌を施し 10ml 宛分注し、冷凍乾燥後真空封栓した製剤である。 この製剤は血液凝固因子として第 IX (PTO) 因子をはじめ第 II 因子及び第 VII、第 X 因子複合体の凝血性グロブリンを含む蛋白である。この製剤は総蛋白量 280 ± 100mg を含む。 この製剤 1 びんの第 IX 因子の力価は添付溶解液で溶解したとき 130 単位以上である。但し力価測定は別紙(3)による。 本品は溶解用液として注射用蒸留水 (日本薬局方) 10ml を添付する。
製造方法	1. 原材料 生物学的製剤基準 (液状人血漿) 2.1 を準用する。供血者としては生物学的製

<sup>31</sup> PPSB 承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983 (S58) 年 8 月 26 日 p.143 (東京地裁乙 B100) 血液製剤調査会資料 日本製薬株式会社 作成日不明 (昭和 46 年 8 月 6 日乃至昭和 47 年 4 月 22 日の間) (東京地裁丁 B4)

	<p>剤基準血液製剤総則 1 に準じるほか血清トランスアミナーゼ値によるスクリーニングテスト (Wetzel 法 1963 年) により 40 単位以下でオーストラリア抗原陰性の者を適格者とする。</p> <p>2. 原血漿 生物学的製剤基準 (人血清アルブミン) 2.2.1 を準用する。</p> <p>3. 血漿の処理 原血漿を数で示した方法で処理し、処理液 1ml 当り 0.1mg のヘパリンを加える。</p> <p>4. 上記処理液をミリポアフィルターにより除菌し、最終容器に無菌的に充填、直ちに冷凍真空乾燥し、乾燥終了後、真空施栓する。 (後略)</p>
用法及び用量	容器の内容量を添付の注射用蒸留水で 10ml に溶解し、溶解後 1 時間以内に静脈内に注射する。用量は通常 3~8 瓶を用いるが症状により患者の該当凝固因子が必要量に達するまで反復注射する。
効能又は効果	血友病 B 患者に対して注射し、血漿中の第 IX 因子を補い、血友病性出血を止血する。
備考	<p>1) 本品の直接の容器又は直接の被包の記載事項は別紙(4)のとおり。</p> <p>2) 医療用 (薬価基準) 包装単位 (1 瓶 10ml150 単位)</p>
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試験検査成績書</li> <li>・ PPSB-ニチャクの力価の経時的変動に関する実験</li> <li>・ 臨床治験成績 <ul style="list-style-type: none"> <li>① 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 (帝京大学医学部第一内科 安部 英、東京大学医学部第一外科 若林 邦夫)</li> <li>② 第 IX 因子製剤の使用経験 (東京医科大学臨床病理学教室 北原 武ら)</li> <li>③ 血友病 B に対する第 IX 因子濃縮製剤の輸注効果 (東北大学医学部山形内科教室 森 和夫ら)</li> <li>④ 血友病 B の補充療法 PPSB の補充効果について (名古屋大学医学部第一内科教室 神谷 忠ら)</li> <li>⑤ 血友病 B に対する第 IX 因子濃縮製剤投与の凝固補正効果 (奈良医科大学小児科学教室 吉矢 久人ら)</li> <li>⑥ PPSB-ニチャクの試験管内凝血活性と臨床効果 (新潟大学医学部松岡内科教室 塚田 恒安ら)</li> </ul> </li> <li>・ 凝血第 IX 因子複合体自家試験規格</li> <li>・ 本剤の規格設定の根拠</li> <li>・ 関係文献並びにその抄録 <ul style="list-style-type: none"> <li>① II, VII, X, PTC の高濃度分画法ウサギ、人に対する活性と毒性 (Paul Didisheim ほか)</li> <li>② クリスマス因子 (第 IX 因子) の調製と試験および 2 名の患者への投与例 (Rosemary Biggs ほか)</li> <li>③ 血友病 B における補充療法 (E.A.Loeliger ほか)</li> <li>④ 人血漿のクロマトグラフィーによる極微量成分の研究 (M.Melin ほか)</li> <li>⑤ ヒトプロトロンビン複合因子製剤の臨床使用経験 (James L Tullis ほか)</li> <li>⑥ PPSB 分画の治療しよう (J.P.Soulier ほか)</li> <li>⑦ プロトロンビン複合濃縮製剤によるクリスマス疾患並びに第 X 因子欠乏症に対する管理 (Tullis.J.L ほか)</li> <li>⑧ 第 II、第 VII、第 X 因子を含んだ第 IX 因子濃縮剤の治療用のための製法 (Ethel Bidwell ほか)</li> <li>⑨ P.P.S.B 分画 (F.Josso ほか)</li> <li>⑩ 濃縮クリスマス因子数種製剤の臨床的応用例 (James L. Tullis ほか)</li> <li>⑪ 第 IX 因子濃縮製剤の調製と臨床的使用 Soulier による PPSB (C.Haenen ほか)</li> <li>⑫ 新しい凝固因子濃縮製剤を用いた血友病 B 治療 (M Silvija Hoag ほか)</li> </ul> </li> </ul>

	⑬ プロトンパール：新しい臨床用濃縮ヒトプロトロンビン複合製剤 (P.F.Bruning ほか)
--	--

臨床試験資料の質について確認中

なお、PPSB・ニチャクは、国内の売血由来の血漿を原料としており、献血由来の血漿に比べ肝炎感染リスクは高かったものと想定されるが、製造承認当初からウイルスの不活化処理はなされていなかった。

### ウ) 審査結果

上記の承認申請後の審査の経緯、および結果は下表のとおりである。

図表 3-9 「PPSB-ニチャク」承認審査の経緯

日付	出来事
1972 (S47) 1月11日	<u>血液製剤調査会にて承認可決</u> 血液製剤調査会にて承認可否が審議され、『審議結果 可』とされた。(議事録には左記記述のみであり審議過程は未記載) <sup>32</sup>
1月18日	<u>血液製剤調査会で効能効果の表現を変更</u> 血液製剤調査会では、同日の議題審議終了後、1月11日に審議したPPSBニチャクおよびコーナインの承認可否について、『効能効果及び使用上の注意について表現の統一をはかり、終了した』。 <sup>33</sup> (どのように表現統一をしたのかは未記載)
2月8日	<u>血液製剤特別部会で承認を報告</u> 血液製剤特別部会にて、「PPSB-ニチャク」の製造承認と「コーナイン」の輸入承認について報告された。 <sup>34</sup>
3月17日	<u>効能効果を含む申請書差替願提出</u> 日本製薬より厚生大臣に対し、医薬品製造承認申請書の全文を差し替える旨の「訂正願書」 <sup>35</sup> が提出された。 訂正後の医薬品製造承認申請書における申請内容は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一般的名称：「乾燥人血液凝固第IX因子複合体」</li> <li>・ 効能又は効果：「血液凝固第IX因子欠乏症」</li> <li>・ 用法及び用量：「1瓶の内容を添付溶剤で10mlに溶解し静脈内に注射する。使用量は通常1回1～6瓶とし、手術等必要に応じ適宜増量する。 (使用上の注意) (1)本剤の投与により血清肝炎がおこることがある。(2)本剤の投与により一過性の発熱、悪寒、頭痛、顔面紅潮等の現れることがある。」</li> <li>・ 貯蔵方法及び有効期間：「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」</li> <li>・ 規格及び試験方法：「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」</li> </ul>
4月22日	<u>PPSB-ニチャク製造承認</u> 効能・効果を「血液凝固第IX因子欠乏症」として製造承認 <sup>36</sup>

<sup>32</sup> 血液製剤調査会議事録について 厚生省薬務局 1972 (S47) 年1月20日 (東京地裁乙B82)

<sup>33</sup> 血液製剤調査会議事録について 厚生省薬務局 1972 (S47) 年1月20日 (東京地裁乙B82)

<sup>34</sup> 血液製剤特別部会議事録について 厚生省薬務局 1972 (S47) 年2月8日 (東京地裁乙B83)

<sup>35</sup> PPSB承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983 (S58) 年8月26日 p.138 (東京地裁乙B100)

<sup>36</sup> PPSB承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983 (S58) 年8月26日 p.136 (東京地裁乙B100)

目付	出来事
	<p>承認時の厚生省内資料「医薬品製造承認及び製造品目追加許可について」の「審査事項」欄には以下の記述あり。</p> <p>「1.47年1月11日及び1月18日の血液製剤調査会において審議され「承認して差し支えない」結論が出された。ただし、申請書一部訂正のうえ。</p> <p>2. 47年2月8日血液製剤特別部会に報告</p> <p>3. なお、基準化については別途常任部会で審議され近く改正告示予定。ゆえに告示と同日付承認すべきである。」</p>

このように、PPSB-ニチャクはその効能・効果を、『血友病 B』から、後天性疾患も含む『血液凝固第IX因子欠乏症』に変更したうえで製造承認された。ただし、日本製薬は承認申請書の差換願提出にあたり、後天性疾患への投与に関する臨床試験資料の追加提出は行っていない。

以上の承認審査にかかる経緯の詳細（効能・効果の拡大を主導した主体、およびその理由）については、既存の公開資料に基づく調査では明らかになっていない。

なお、不活化処理がなされていないことの危険性について、当時の厚生省がどのように判断していたか、厚生労働省への問い合わせも行ったが、現存する資料からは確認することができなかった。

④ 「コーナイン」(第IX因子複合体製剤)の輸入承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

ア) 承認申請時の審査基準

「PPSB-ニチャク」の製造承認時に同じ。

イ) 承認申請内容(当時)

ミドリ十字は、1971 (S46) 年 9 月 8 日、「コーナイン」の輸入承認を申請した。

申請時の医薬品輸入承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである<sup>37)</sup>。

図表 3-10 「コーナイン」医薬品製造承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 血液凝固第IX因子複合体 (ヒト) (販売名) コーナイン (輸入先販売名) KONYNE
成分及び分量又は本質	本品は、最小の蛋白含量で血液凝固第II、第VII、第IXおよび第X因子を含有する精製人血症分画を凍結乾燥したものである。 本品は第IX因子について標準化されており、製剤1瓶は蛋白質1.0g以下を含み、製剤1瓶の第IX因子力価400単位※以上(平均500±100単位)であり、蛋白質1mg当りの比活性は0.6以上である。 また、製剤1瓶中には下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 等張化剤・抗凝固剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方 注射用蒸留水20ml(アンプル入り)を添付する。  ※第IX因子(II、VIIまたはXと同様)の1単位は標準正常新鮮血漿1ml中に存在する活性として定義されている。力価は第IX因子として調整されている。なぜならば、他の因子(II、VII、X)の含量は第IX因子含量とほとんど一致することが証明されているからである。
製造方法	製造元の製法による。 輸入先 ・ 国名 アメリカ合衆国 ・ 製造業者名 カッター・ラボラトリーズ インコーポレイティッド 4W/V%クエン酸ナトリウム液加人血漿よりコーン法に従って分画製造する。コーン上清I約1,000lを少量のDEAEセファデックスA-50にpH6.5~7.0-3℃で吸着させる。吸着上清は再度吸着処理を行う。DEAEセファデックスは、洗浄し、次いでpH7.6~7.8の範囲で塩濃度を次第に増加させながら溶出を行う。第IX因子複合体は青色のセルロプラスミンの次に溶出される。このときのイオン強度は0.45~0.70の範囲にあり、4つの因子がII+IX→VII→X因子の順に溶出されるが、お互いに重なり合って出る。活性分画は脱塩のち凍結乾燥する。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/mlの濃度にする。除菌濾過後1バイアル500単位ずつ充填、凍結乾燥する。
用法及び用量	1容器の内容を添付溶剤に溶解し、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。
効能又は効果	血液凝固第IX因子先天性欠乏症(血友病B)
備考	医療用(薬価基準)、包装単位500単位 1瓶
添付資料	・ 使用上の注意等の案

<sup>37)</sup> コーナイン承認申請に係る文書一式 厚生省薬務局 1972 (S47) 年 4 月 22 日 p.27 以降 (東京地裁 乙 B81)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸出国における製造承認書</li> <li>・ 輸入契約を証明する手紙</li> <li>・ 国立予防衛生研究所 試験検査成績書</li> <li>・ 自家試験成績書</li> <li>・ 輸入先の使用説明書</li> <li>・ 添付資料</li> </ul> <p>【起源】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 起源、発見の経緯および外国での使用状況</li> </ul> <p>【物理・化学試験】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 血液凝固第IX因子複合体（コーナイン）の規格および試験方法設定の理由</li> <li>➢ 第1段法第IX因子測定法</li> <li>➢ PTC複合体の規格（訳文）</li> <li>➢ 血液凝固第IX因子複合体（コーナイン）の物理化学的性状</li> <li>➢ 血液凝固第IX因子複合体（コーナイン）の製法の概要（訳文）</li> </ul> <p>【経時変化】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 血液凝固第IX因子複合体（コーナイン）の経時変化試験成績</li> <li>➢ 製品の安定性の検討と有効期限（訳文）</li> </ul> <p>【効力】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 血液凝固第IX因子複合体（コーナイン）の書く凝固因子の力価測定</li> <li>➢ Hoag, M.S., Johnson, F.F., Robinson, J.A. and Aggeler, P.M.: Treatment of hemophilia B with a new clotting-factor concentrate</li> </ul> <p>【治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 臨床試験成績の総括</li> <li>➢ 第IX因子濃縮製剤の血友病Bに対する凝固補正効果（新薬と臨床 投稿中）</li> <li>➢ Chromatographic DEAE Absorbed Prothrombin Complex 使用による血友病Bの多数歯抜去の経験（第33回日本血液学会（1971-4-3 於東京）にて発表 日本血液学会誌短報 投稿予定）</li> <li>➢ Chromatographic DEAE Absorbed Prothrombin Complex (Konyne)の使用経験（三重医学 投稿中）</li> <li>➢ 血友病B患児に対する濃縮第IX因子製剤（Konyne TM）の効果（小児科臨床, 24, 8, 2713~2714, (1971)）</li> <li>➢ 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（日本小児歯科学会誌 投稿予定）</li> <li>➢ 血友病B（Christmas病）（代謝 投稿中）</li> <li>➢ Konyneの使用経験</li> <li>➢ 第IX因子欠乏症の2症例（小児科診療 投稿中）</li> <li>➢ Konyneによる血友病Bの口腔出血管理</li> <li>➢ 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（診療と新薬 投稿中）</li> <li>➢ 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（昭和45年度厚生省医療研究班会議報告（1971.2.22 於東京））</li> </ul> <p>【外国文献】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Announcing the First Specific for the Hemophilia B patient New Konyne Factor IX Complex (Human)</li> <li>➢ Konyne</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Johnson, F. : Large scale preparation of a purified concentrate of factors II, VII, IX, X Presented at XII International Congress of Blood Transfusion, Moscow, 1969 (純化濃縮II, VII, IX, X因子の大規模製造)</li> <li>➤ Hoag, M.S., Johnson, F.F., Robinson, J.A. and Aggeler, P.M.: Treatment of hemophilia B with a new clotting-factor concentrate</li> <li>➤ Tullis, J.L. &amp; Breen, F.A. : Christmas factor concentrates The clinical use of several preparations</li> <li>➤ Breen, F.A. and Tullis, J.L.: Use of chromatographic prothrombin complex as an hemostatic agent</li> <li>➤ Breen, F.A. and Tullis, J.L.: Prothrombin concentrates in treatment of Christmas disease and allied disorders</li> <li>➤ Hoag, M.S., Johnson, F.F., Robinson, A.J. &amp; Aggeler, P.M.: Use of plasma concentrate in congenital factor VII and IX deficiencies</li> </ul> <p>(書誌情報記載予定)</p>
--	--

上記のとおり、申請時の効能・効果は「血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病 B）」とされており、添付された臨床試験成績資料は全て血友病 B に関するものであった。なお、当該資料には、①コーナインを用いておらず、製造元や製剤名が不明な症例、②単なる使用経験に過ぎず、臨床試験報告とは呼べないもの、③具体的な症例名、症例数が不明であり、数値を示した具体的な検査結果の記載がないものもの存在していた。（詳細確認中）

なお、コーナインは、海外の売血由来の血漿（確認中）を原料としており、献血由来の血漿に比べ肝炎感染リスクは高かったものと想定されるが、製造承認当初からウイルスの不活化処理はなされていなかった。

#### ウ) 審査結果

上記の承認申請後の審査の経緯、および結果は下表のとおりである。

図表 3-11 「コーナイン」承認審査の経緯

日付	出来事
1972 (S47) 1月11日	血液製剤調査会にて承認可決 血液製剤調査会にて承認可否が審議され、『審議結果 可』とされた。（議事録には左記記述のみであり審議過程は未記載） <sup>38</sup>
1月18日	血液製剤調査会で効能効果の表現を変更 血液製剤調査会では、同日の議題審議終了後、1月11日に審議した PPSB

<sup>38</sup> 血液製剤調査会議事録について 厚生省薬務局 1972 (S47) 年 1月 20日 (東京地裁乙 B82)