

図表 3-19 フィブリノゲン製剤の国家検定受理数量及び検定合格数量

年度	検定受理数量 <sup>※1,2</sup>	検定合格数量 <sup>※1,2</sup>
1964(S39)	9,319 (ml) <sup>※3</sup>	4,522 (ml) <sup>※3</sup>
1965(S40)	11,513 (ml) <sup>※3</sup>	10,131 (ml) <sup>※3</sup>
1966(S41)	12,466 (ml) <sup>※3</sup>	15,507 (ml) <sup>※3</sup>
1967(S42)	33,471 (ml) <sup>※3</sup>	26,764 (ml) <sup>※3</sup>
1968(S43)	19,459 (g) <sup>※3</sup>	19,283 (g) <sup>※3</sup>
1969(S44)	27,198 (ml) <sup>※3</sup>	24,913 (ml) <sup>※3</sup>
1970(S45)	28,156 (ml) <sup>※3</sup>	33,719 (ml) <sup>※3</sup>
1971(S46)	40,245 (g) <sup>※3</sup>	38,719 (g) <sup>※3</sup>
1972(S47)	2,517,200 (ml)	2,484,150 (ml)
1973(S48)	2,769,850 (ml)	2,716,550 (ml)
1974(S49)	2,739,750 (ml)	2,627,500 (ml)
1975(S50)	3,200,550 (ml)	3,245,550 (ml)
1976(S51)	3,201,200 (ml)	31,060,000 (ml) <sup>※4</sup>
1977(S52)	4,465,150 (ml)	4,533,100 (ml)
1978(S53)	1,975,800 (ml)	1,993,950 (ml)
1979(S54)	2,558,700 (ml)	2,101,500 (ml)
1980(S55)	3,405,200 (ml)	3,100,200 (ml)
1981(S56)	3,261,850 (ml)	3,476,050 (ml)
1982(S57)	3,364,000 (ml)	3,370,550 (ml)
1983(S58)	3,350,700 (ml)	3,307,200 (ml)
1984(S59)	4,019,400 (ml)	4,250,750 (ml)
1985(S60)	3,792,600 (ml)	3,564,100 (ml)
1986(S61)	4,355,800 (ml)	4,135,800 (ml)
1987(S62)	3,416,100 (ml)	3,642,000 (ml)
1988(S63)	228,350 (ml)	228,350 (ml)
1989(S64)	0 (ml)	0 (ml)
1990(S65)	103,450 (ml)	0 (ml)
1991(S66)	0 (ml)	103,450 (ml)
1992(S67)	163,600 (ml)	163,600 (ml)
1993(S68)	81,350 (ml)	81,350 (ml)
1994(S69)	132,150 (ml)	98,150 (ml)
1995(S70)	177,250 (ml)	101,550 (ml)
1996(S71)	0 (ml)	109,700 (ml)
1997(S72)	72,950 (ml)	34,300 (ml)
1998(S73)	106,650 (ml)	145,300 (ml)
1999(S74)	110,450 (ml)	110,450 (ml)
2000(S75)	119,750 (ml)	119,750 (ml)
2001(S76)	134,450 (ml)	134,450 (ml)
2002(S77)	99,650 (ml)	29,800 (ml)
2003(S78)	93,200 (ml)	163,050 (ml)
2004(S79)	158,200 (ml)	158,200 (ml)
2005(S80)	147,500 (ml)	147,500 (ml)
2006(S81)	112,850 (ml)	112,850 (ml)
2007(S82)	186,750 (ml)	186,750 (ml)

※1: 年度内に検定受理又は検定合格した数量を示す。

※2: 国立感染症研究所によると、昭和47年度から平成19年度までの数量については、添付溶剤の液量の合計で記載とのこと。

※3: 国立感染症研究所によると、昭和39年から昭和46年の数量については、年報上「mL」または「g」での記載となっているが、添付溶剤の液量が50mLであるにもかかわらず割り切れないこと等を踏まえると「本」ではないかとのことであるが詳細は不明である。

※4: 昭和51年の国立予防衛生研究所年報の検定合格数量に関しては、年報上31,060,000mLとされているが、国立感染症研究所によると誤植であり、1/10の数量(3,106,000mL)ではないかと思われるとのことであるが詳細は不明である。

### ③ 第Ⅸ因子複合体製剤に対する検定実施状況

第Ⅸ因子複合体製剤<sup>54</sup>については、最初の品目が承認された 1972(S47)年に発出された「保存血等の抜取り検査について」に基づき、国立感染症研究所において抜取り検査が行われている。

現在の第Ⅸ因子複合体製剤の試験項目はたん白質含量試験、活性化凝固因子否定試験、無菌試験、異常毒性否定試験、発熱試験、力価試験である。(1991(H3)年に試験法の項目から、含湿度試験、水素イオン濃度試験及び異常毒性否定試験が削除されている。)

第Ⅸ因子複合体製剤は、過去 10 年間 (1998(H10)年 12 月から 2008(H20)年 11 月までの間) に計 32 回の抜取り検査が行われ、全て試験項目に適合していた。

過去 10 年以前で第Ⅸ因子複合体製剤として記録が確認できる、1995(H7)年 4 月から 1998(H10)年 11 月までについては、計 13 回の抜取り検査が行われ、全て試験項目に適合していた<sup>55</sup>。

---

<sup>54</sup>第Ⅸ因子のほか、第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子を含む製剤。PPSB・ニチャク、コーナイン、クリスマシン、クリスマシン・HT 及び他社製剤を含む。

<sup>55</sup>国立感染症研究所年報にて第Ⅸ因子複合体製剤としての記録を確認できるのは 1995(H7)年 4 月以降のみ。それ以前については、その他の製剤を含む抜き取り検査全体の実績として報告されており、個別の製剤(第Ⅸ因子複合体製剤)の検査回数は不明。

v) 承認審査体制

① 承認審査実施組織の変遷

医薬品の承認審査は下表の組織にて実施されてきた。

図表 3-20 医薬品の承認審査実施組織の変遷

年月	承認審査実施組織	定員数	備考
1948 (S23) 7月	厚生省薬務局製薬課	確認中	
1971 (S46) 8月	厚生省薬務局 製薬第一課 製薬第二課	18名 11名	
1974 (S49) 4月	厚生省薬務局審査課	28名	
1985 (S60) 1月	厚生省薬務局 審査第一課 審査第二課	12名 22名	
1990 (H2) 10月	厚生省薬務局 新医薬品課 審査課 医療機器開発課	19名 24名 11名	
1997 (H9) 7月	国立医薬品食品衛生研究所医薬品 医療機器審査センター	45名	厚生省内の所管部署： 厚生省医薬安全局審査管理課(31名)
2001 (H13) 1月	同上	70名	厚生省内の所管部署： 厚生労働省医薬局審査管理課(30名)
2003 (H15) 7月	同上	70名	厚生省内の所管部署： 厚生労働省医薬食品局 審査管理課 (30名)
2004 (H16) 4月	独立行政法人医薬品医療機器総合 機構	確認中	

出所) 厚生労働省

なお、血液製剤など生物学的製剤の製造及び輸入の承認事務については、製薬課や審査課ではなく、細菌製剤課（1948(S23)年～1974(S49)年）、生物製剤課（1974(S49)年～1990(H2)年）が所掌していた。定員数の変遷は、承認事務以外を担当していた者も含むが、下表のとおりである。

図表 3-21 生物学的製剤の承認審査実施組織の変遷

年月	生物学的製剤に係る承認審査実施組織	定員 注)※1
1949 (昭24) 3月	細菌製剤課を新設	16人 注) ※2
1974 (昭49) 4月	生物製剤課に改称	16人
1990 (平2) 10月	生物製剤課を廃止し、承認審査事務は新医薬品課・審査課へ移管。血液事業については、血液事業対策室を設置	血液事業対策室の定員は7人
(参考) 1997 (平9) 7月	血液事業対策室を廃止。血液対策課を設置	血液対策課の定員は11人 (現在は13人)

注) ※1.承認事務以外を担当していた者も含む。

※2.記録を確認できたのは、昭和44年からのみである。

出所) 厚生労働省

中央薬事審議会(2001(H13)年1月から、薬事・食品衛生審議会)、国立予防衛生研究所(現国立感染症研究所)、国立衛生試験所(現国立医薬品食品衛生研究所)、研究開発振興課も含めた審査体制を確認予定

## ② 承認審査、再評価、他関連関係の人員体制

### ア) 人員数の推移

前述の各組織の人員数とその相互関係は下表のとおりである。本章は本来、製造承認についての審査について論ずるものであるが、新薬の審査のスタッフ数と製造承認後の対策を行うスタッフの相対比が得られるデータも意味があると考えられ、参考としてここに記すこととした。



イ) 承認申請件数の推移 (承認件数もあわせて記載)

上記の承認審査実施組織の、審査件数の年次推移は以下の通りである。

図表 3-23 医薬品 (製造、輸入別) の申請、承認品目数の推移

年度	申請品目数			承認品目数		
	製造	輸入	計	製造	輸入	計
1966 (S41)	8621	990	9611	7032	614	7646
1967 (S42)	8419	1009	9428	6705	679	7384
1968 (S43)	6109	413	6522	3979	511	4490
1969 (S44)	6316	365	6681	2596	318	2914
1970 (S45)	8551	559	9110	6174	386	6560
1971 (S46)	4953	356	5309	4036	412	4448
1972 (S47)	3343	305	3648	4542	256	4798
1973 (S48)	2900	284	3184	2472	248	2720
1974 (S49)	2902	449	3351	1025	153	1178
1975 (S50)	3038	349	3387	2244	233	2477
1976 (S51)	4406	915	5321	3780	291	4071
1977 (S52)	4660	886	5546	3634	773	4407
1978 (S53)	5590	732	6322	3882	605	4487
1979 (S54)	6321	780	7101	4015	702	4717
1980 (S55)	5032	558	5590	4067	408	4475
1981 (S56)	(5305)	(120)	(5425)	3812	382	4194
	3327	314	3641			
1982 (S57)	(4552)	(73)	(4625)	3926	385	4311
	2258	341	2599			
1983 (S58)	2448	211	2659	2325	235	2560
1984 (S59)	2254	294	2548	2689	200	2889
1985 (S60)	2968	303	3271	8593	399	8992
1986 (S61)	3969	618	4587	10176	675	10851
1987 (S62)	3719	827	4546	3478	733	4211
1988 (S63)	3168	618	3786	3052	557	3609
1989 (H1)	2829	547	3376	2780	547	3327
1990 (H2)	3552	587	4139	2945	457	3402
1991 (H3)	2653	594	3247	2783	481	3264
1992 (H4)	2873	557	3430	2992	543	3535
1993 (H5)	2469	682	3151	2137	494	2631
1994 (H6)	2447	403	2850	2989	556	3545

注) 生物製剤課分を含む (申請品目数は 46 年より、承認品目数は 53 年より)  
( ) は、外数で日本薬局方医薬品の申請品目を示す。

出所) 薬務公報社 「最近の薬務行政 16・17 年版」をもとに本研究班作成

1995 年以降のデータを追加し、一般用医薬品、医療用医薬品別に表を改訂予定

vi) 小考 (未定稿)

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

1964 (S39) 年当時、医薬品の製造承認申請時の必須書類として義務付けられていたのは申請書のみであり、「臨床成績その他の参考資料」は厚生大臣より求められた場合に提出するものとされていた。ここで「臨床成績その他の参考資料」は明確な定義のうえで使われておらず、症例報告が含まれるなど、広く「臨床研究」と呼ぶべきものだが、ここでは臨床試験資料との位置付けのまま論を進める。

当時要求された有効性のエビデンスのレベルとの関係

臨床試験資料については、「2 箇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。」との規定に留まり、比較臨床試験の要求など、試験方法に関する規定は存在していなかった。

フィブリノーゲン-BBank 申請時に添付された臨床試験資料 (6 資料) では、6 箇所の医療機関における 60 例の症例が記載されている。また 2 つの臨床試験では学会での公表が予定されており、形式上は上記基準を満たしていた。したがって当時の規定に照らした場合、この申請を承認したこと自体が違反とはならない。

ただし、臨床試験の中には、他社の医薬品を用いた症例や、試験の詳細がほとんど記載されておらず表一枚のみのものなど、臨床研究の基本をなしていないものが含まれる。

有効性のエビデンスのレベルの妥当性とその実施状況

当時の審査基準の妥当性に関しては、その運用を含めてこれまで分かった範囲のことを記す。米国では、1962 (S37) 年にキーフォーバー・ハリス修正法が成立し、新薬製造承認時は「医薬品が表示の使用条件下で効果を持つことを公正かつ責任を持って専門家が結論することができる『適切かつ十分な対照比較による臨床試験』から成る本質的証拠 (substantial evidence) を提出すること」<sup>56</sup>を製薬企業に求めるなど、有効性及び安全性の厳格な基準が設定されることとなった。ただし実際の新薬の審査にいつごろから使われるようになったのかは不明である。現在、US-FDA から情報入手方法について検討中である。

1938 年から 1962 年までに承認された約 4,000 種類の医薬品の再評価が開始されたのは 1966 (S41) 年とされる。

日本では、1966 (S41) 年版の『医薬品製造承認 1966 年改訂版』(発行は 1965 年 11 月) に、臨床実験計画時に「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。」との指針が示された。だがこの指針に基づいた審査が具体的にいつからどのような領域で始まったかは不明である。

<sup>56</sup> 石居昭夫, FDA 巨大化と近代化への道 1999:142.

日米で、実際に比較試験が具体的にどうなされ、どのような質であり、どう審査に使われたか、は、日米での審査資料を比較研究することが必要である。なお、補充療法においては、効果の大きさ(effect size)が大きい場合、群間比較ではなく前後の比較で十分ということもありえよう。通常「米国が進んで日本が遅れている」とされるが実態は不明である。

対象となる期間はこの移行期を含む 1960 年から 1967 年にかけてが考えられるが、米国での同種商品の審査資料がいつごろの臨床試験に基づくかは今のところ不明である。また補充療法ではない一般的な医薬品についても調査し全体的な動向を次年度調べる予定である。

### 新薬承認時の安全性

安全性に関しては、非臨床試験については調査中である。

臨床試験において安全性を評価することは当時、要求されてはいなかったものの医薬品の価値を評価するには、法令上具体的な記載がなくとも、薬事法が本来持っている性格から、当時においても、審査されるべきものであろう。クロロキン事件の最高判の判決文(1995(平成7) .6.23)には以下のように述べられている。

「ところで、医薬品は、人体にとって本来異物であり、治療上の効能、効果とともに何らかの有害な副作用の生ずることを避け難いものであるから、副作用の点を考慮せずその有用性を判断することはできず、治療上の効能、効果と副作用の両者を考慮した上で、その有用性が肯定される場合に初めて医薬品としての使用が認められるべきものである。すなわち、医薬品の製造の承認は、用法、用量、効能、効果等を審査して行われるが(薬事法一四条一項)、用法、用量の審査に当たっては、治療上の効能、効果とともに、当該用法、用量における副作用の発生とその危険性についても審査し判断しなければならないこととなる。このように、薬事法の前記の各規制は、医薬品の品質面における安全性のみならず、副作用を含めた安全性の確保を目的とするものと解されるのである」

ただし何をもって「安全性」とするかの定義は当時も現在も不明確である。品質としての安全性、動物実験による安全性、臨床研究における安全性用語などがあるが、用語の明確化と誤解のない使用が必要であろう。「害」(harm)に関する用語は混乱している。この点、「今後の薬事行政への提言」の章で述べる。

審査に使われる臨床試験の報告には副作用に関する記載があるべきである。しかし、6資料中 2 資料で副作用の有無に関する記載そのものが存在しない。このため安全性は系統的に評価されておらず、特に売血による血漿由来の血液製剤に対する感染の危険性に対する認識、情報収集監督体制が不十分であった。

すなわち、医薬品の有効性と安全性を審査するための資料としてはエビデンスの水準と

しては極めて低いものであった。

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

「フィブリノーゲン・ミドリ」の製造承認申請は、日本ブラッドバンクからミドリ十字への社名変更に伴い行われたものである。「フィブリノーゲン-BBank」との違いは名称のみであり、他の事項はすべて「フィブリノーゲン-BBank」と同一であった。

申請された 1964 (S39) 年 9 月 29 日は、「フィブリノーゲン-BBank」が製造承認された同年 6 月 9 日から 4 ヶ月弱しか経過しておらず、その間審査基準も変化していなかった。また臨床試験資料の提出も必須条件ではなかった。

以上の要素を考慮すると、厚生省がこの段階で改めて臨床試験資料を提出させずに製造承認をしたことは、妥当性に欠けるとはいえない。

#### ③ 「PPSB-ニチャク」の製造承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

PPSB-ニチャクは、国内有償採血由来血漿を原料として製造されていた。原料血漿の採取に当たっては、1972 (S47) 年の販売開始当初から肝機能検査を行うとともに、HBs 抗原検査として SRID 法 (一元免疫拡散法) によるドナースクリーニングを行っていた (HBs 抗原検査については、1973(S48)年 5 月以降は IAHA 法 (免疫粘着赤血球凝集反応法)、1985(S60)年 10 月以降は ELISA 法 (固相化酵素抗体法) とより検出感度の高い検査法へと切り替え)。

ただし、ウイルスの不活化処理は 1986(S61)年に PPSB-HT「ニチャク」(加熱製剤)の製造承認を得るまでなされていなかった。

#### ④ 「コーナイン」の輸入承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

コーナインの効能・効果は、当初の承認申請時は『血液凝固第Ⅸ因子先天性欠乏症 (血友病 B)』とされていたが、その後の申請書差換願に基づき『血液凝固第Ⅸ因子欠乏症』に変更された。しかし、申請時に添付された臨床試験資料は、いずれも先天性疾患 (血友病 B) に関するものであり、後天性第Ⅸ因子欠乏症に関するものはない。にもかかわらず、厚生省は後天性第Ⅸ因子欠乏症も効能に含めたまま、「コーナイン」の輸入承認を行った。

さらに、先天性疾患に関する臨床試験資料においても、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が含まれている、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、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)

#### ⑤ 「フィブリノーゲン・ミドリ」の製造承認時 [1976 (S51) 年 4 月]

「フィブリノーゲン・ミドリ」の製造承認申請は、生物学的製剤基準の変更という外部要因に対応し販売名を変更するために行われたものであり、名称以外の項目は既に承認されて

いた「フィブリノーゲン・ミドリ」と同一であった。

名称変更であっても新規の申請であっても「承認」である以上、法令上は新たに資料の提出を要求することは可能であったが、厚生省は「名称変更の場合には過去に承認処分を行ったものの本質を変更するものではないため添付資料は省略する」旨の通知（厚労省確認中）に基づいて、事務を行っており、ミドリ十字も申請にあたり臨床試験資料の提出は行わなかった。

しかし、「フィブリノーゲン-BBank」の承認審査を行ってから 12 年が経過しており、その間に製造承認申請時の必要書類の拡充や、臨床試験資料における必要症例数の増加、臨床試験においてダブルブラインド法の採用など慎重な配慮を要することなどが、新たに規定されていた。

このように承認審査に関する基準が厳格化されていたことを考えると、厚生省はこの名称変更のための製造承認の機会を捉え、改めて、その時点の基準を満たす書類・情報等を提出させたいうえで審査を行うこともできたものと考えられる。

#### ⑥ 「クリスマシン」の製造承認時 [1976 (S51) 年 12 月]

クリスマシンは製造承認時から国内有償採血由来血漿を原血漿として利用しており、血漿採取時のドナースクリーニングは行っていたものの、不活化処理については一切行われていなかった。

50 人以上の血漿をあつめて原血漿として利用している以上、感染症の危険性は高かったものと考えられ、厚生省が当時どのような評価・判断に基づき当該製剤の製造承認を行ったかは引き続き検証する必要がある。

#### ⑦ 「フィブリノーゲン HT-ミドリ」の製造承認時 [1987 (S62) 年 4 月]

1987 (S62) 年 4 月時点では、1979 (S54) 年の薬事法改正により、承認申請書への臨床試験資料添付が法令化されるなど、承認審査に関する規定がより明確なものとなっていた。そのため、「フィブリノーゲン HT-ミドリ」の承認申請時には、ミドリ十字より臨床試験資料を含む計 372 ページの申請書類が提出されている。

ただし、この臨床試験資料に含まれていたのは 7 症例であった。

また厚生省は事前にミドリ十字と打ち合わせを行い、申請及び承認時期を計画しており、実際その計画どおり申請から 10 日間で承認を行っている。申請書類の分量を考慮しても、わずか 10 日間で審査できるとは考えにくい。緊急性からみて事前に資料等の内容を実質的に審査していたことも考えられるが、「フィブリノーゲン HT-ミドリ」の承認審査の妥当性には疑問が残る。

青森県で非加熱フィブリノーゲン製剤による集団肝炎感染事件が発生し、代替製剤への移行が喫緊の課題となっていた時期であり、短期間での審査とならざるをえなかった事情が

あったとはいえ、行政指導として肝炎発生の追跡調査を指示するだけでなく副作用情報の継続的な報告を承認条件として付するといった対応がなされていれば、より早期に対応が可能となり、被害の更なる拡大を防ぐ可能性は高まったかもしれない。

## 2) 製造承認後の一部変更承認審査の運用実態と評価

### i) 一部変更承認審査の概要

現行の薬事法（昭和 35 年法律 145 号、最終改正平成 18 年法律 84 号（施行平成 20 年 4 月 1 日））では、「医薬品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品及び第 23 条の 2 第 1 項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。）、医薬部外品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。）、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療機器（一般医療機器及び同項の規定により指定する管理医療機器を除く。）の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。」と定めると共に、「承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするとき（当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。）は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。」<sup>57</sup>と定めている。

一方、フィブリノーゲン-ミドリの製造承認時の 1964 (S39) 年当時の薬事法 (xxx 改定) では、「承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするときは、その変更についての承認を求めることができる。」（第 14 条 2 項）<sup>58</sup>とされており、1979 (S54) 年の改正薬事法においても、「第 1 項の承認を受けた者は、当該品目について承認された事項の一部を変更しようとするときは、その変更についての承認を求めることができる。この場合においては、前 2 項の規定を準用する。」（第 14 条 4 項）<sup>59</sup>とされている。なお、「前 2 項」には、製造承認時の審査項目と承認拒否事由、および申請時の臨床試験資料等の添付義務が記されている。

したがって、当時の薬事法 (xxx 改定) の規定上は、一部承認申請は法令上の義務としては明確に位置付けられてはいない。ただし、承認事項を一部変更する場合に、その変更について特に承認を受ける途を法律上に用意していたことからすれば、不活化処理方法の変更についても、製造承認申請書に記載されている場合には厚生大臣の一部変更承認を受けられる可能性があったわけであり、かつ、かかる規定が置かれた趣旨からすれば、そのような運用が望まれていたことも想定できる。

<sup>57</sup> 第 14 条 9 項

<sup>58</sup> 「薬事法」六法全書昭和 39 年版 有斐閣 1964(S39)年 2 月 10 日 (甲 B22)

<sup>59</sup> 薬務公報第 1097 号(薬事法の一部を改正する法律(昭和 54 年法律第 56 号)厚生省薬務局監修 1979(S54)年 10 月 11 日 (東京乙 B104)

ii) 一部変更承認審査の運用実態

① フィブリノゲン製剤

フィブリノゲン製剤では、1964 (S39) 年の「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認以降、計 4 回の一部変更承認申請が提出され、いずれも厚生大臣により承認された。それぞれの一部変更承認の実施時期、および変更内容は下表の通りである。

図表 3-24 フィブリノゲン製剤における一部変更承認審査の経緯

年	月日	当該医薬品の製造承認	一部変更承認	不活化処理方法
1962 (S37)	10月	フィブリノーゲン B-Bank 製造承認申請		
1964 (S39)	6月9日	フィブリノーゲン B-Bank 製造承認		紫外線照射処理 (UV 製剤)
	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			紫外線照射処理と BPL (β-プロピオラクトン) 処理の併用 (BPL 製剤)
1971 (S46)	10月11日		「フィブリノーゲン-ミドリ」 の一部変更承認申請 (生物学的製剤基準改訂への対 応)	
	11月26日		「フィブリノーゲン-ミドリ」 の一部変更承認 (同上)	
	12月8日		「フィブリノーゲン-ミドリ」 の一部変更承認申請 (ウイルス性肝炎伝染の危険を 減少するための紫外線照射の事 項を挿入)	
1972 (S47)	10月10日		「フィブリノーゲン-ミドリ」 の一部変更承認 (同上)	
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		
	7月30日		「フィブリノゲン-ミドリ」の一 部変更承認申請 (製造方法欄に輸入製剤原料か らも製造することを追加)	
1977 (S52)	9月26日		「フィブリノゲン-ミドリ」の一 部変更承認 (同上)	
1985 (S60)	8月7日			BPL 製剤の製造終了
	8月21日			紫外線照射処理と抗 HBs グロブリン添加処理の併 用 (HBIG 製剤)

年	月日	当該医薬品の製造承認	一部変更承認	不活化処理方法
1986 (S61)	10月15日		「フィブリノゲン・ミドリ」の一部変更承認申請 (1986 (S61) 年9月18日薬生第105号生物製剤課長通知に基づく製造方法欄の一部変更)	
	10月31日		「フィブリノゲン・ミドリ」の一部変更承認 (同上)	
1987 (S62)	2月20日			HBIG製剤の製造終了
	3月31日			乾燥加熱処理(乾燥加熱製剤)
	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		
1994 (H6)				乾燥加熱製剤の製造終了
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		
1998 (H10)	4月	フィブリノゲン HT・ヨシトミへの販売名変更		
2000 (H12)	4月	フィブリノゲン HT・Wf への販売名変更		

上表の通り、フィブリノゲン製剤は1964 (S39) 年に紫外線照射によるウイルス不活化処理を前提として製造承認を取得して以来、1) 紫外線照射処理とBPL処理の併用(1965 (S40) 年)、2) 紫外線照射処理と抗HBsグロブリン添加処理の併用(1985 (S60) 年)、3) 乾燥加熱処理への切替(1987 (S62) 年)と不活化処理方法を変更してきた。

そして、「フィブリノゲン・BBank」、「フィブリノゲン・ミドリ」の製造承認申請書の「製造方法」欄には、「他方、大分の濾過液は直ちに、無菌的に紫外線照射を行う。」と紫外線照射を行っている旨が明記されていたが、その後のBPL処理、および抗HBsグロブリン添加処理の導入時にあたり、ミドリ十字は一部変更承認申請を行わなかった。そのため、結果として厚生省による一部変更承認も行われていない。

この点に関し、本研究班から田邊三菱製薬への問い合わせに対する回答は以下の通りであった。

**【研究班からの質問項目】**

不活化処理変更時の一部変更承認申請の提出/非提出はどのように判断していたのでしょうか。BPL処理、HBIG処理の導入時に一部変更承認申請を行わなかった理由とあわせてお答えください。

**【田邊三菱製薬株式会社の回答】**

BPL処理は、製造承認書に記載されておりませんでした。  
 変更当時の製造承認書の製造方法欄には全ての処理を記載しているわけではなく、またβ-プロピオラク톤は加水分解され製剤中より消失することから、β-プロピオラク톤処理は製造承認書の変更との認識は無かったと推測されます。  
 また同様に、HBIG処理に際してもHBs抗体添加は製造承認書に記載されておらず、添加は極めて微量であったことと、製剤自体にもともとHBs抗体が存在することから、当時は製造承認書上の手当ては必要ないと考えていたと推測されます。