

2009年3月24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**

中間報告書 (案)

－ 目 次 －

(1) はじめに .....	4
(2) 当該医薬品の承認審査について .....	6
1) 製造（輸入）承認審査の運用実態と評価 .....	6
i) 承認審査基準の推移 .....	6
ii) 承認審査基準の妥当性 .....	13
i) 基準に照らした当該医薬品の承認審査の実態 .....	19
ii) 当該医薬品の検定の実態 .....	52
iii) 承認審査体制 .....	56
iv) 小考（未定稿） .....	60
2) 製造承認後の一部変更承認審査の運用実態と評価 .....	65
i) 一部変更承認審査の概要 .....	65
ii) 一部変更承認審査の運用実態 .....	66
iii) 小考（未定稿） .....	80
(2) 当該医薬品の市販後対策について .....	83
1) 厚生省における副作用情報収集・分析・評価の実態 .....	83
i) 国内の副作用情報の収集 .....	83
ii) 海外の副作用情報の収集 .....	86
iii) 収集した情報の分析・評価 .....	90
iv) FDAによるフィブリノーゲン製剤の承認取消しの情報収集・活用実態 .....	94
v) 小考 .....	97
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 ...	100
i) 1979（S54）年改正薬事法に定められた規制権限の概要 .....	100
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 .....	102
iii) 小考（未定稿） .....	107
3) 再評価の実態 .....	110
i) 再評価制度の概要 .....	110
ii) 第一次再評価の対象とならなかった経緯 .....	113
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 .....	120
iv) 小考（未定稿） .....	139
4) 適応外使用についての行政の動きの実態 .....	143
i) フィブリノーゲンの適応外使用の実態 .....	143
ii) 厚生省による適応外使用の把握状況と施策の推移 .....	145
iii) 小考（未定稿） .....	147
5) GMP査察の実態 .....	148
i) GMP制度の変遷 .....	148

ii) 薬害肝炎事件に関連する製造業者へのGMP査察の実態.....	149
(3) 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.....	152
1) 血友病患者のC型肝炎感染状況の把握とその分析 .....	152
i) 厚生省による状況把握実態.....	152
ii) 厚生省の対応 .....	153
2) 非加熱クリスマスインによるエイズ感染判明後の対応.....	153
i) 厚生省による状況把握実態.....	153
ii) 厚生省の対応 .....	154
(4) 薬務行政と製薬企業との関係について .....	155
1) 厚生省と製薬企業との人的関係 .....	155
i) 厚生省出身者のミドリ十字への再就職状況.....	155
(5) まとめ (未定稿) .....	156
1) 製造承認の際の審査内容について.....	156
i) 有効性審査.....	156
ii) 安全性審査.....	156
2) 再評価などを含む市販後対策全般について .....	159
i) 第一次再評価の対象とされなかったのはなぜか? .....	159
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? .....	159
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? .....	160
iv) 市販後対策全般について.....	160
3) 情報収集分析伝達体制について .....	161
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? .....	161
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? .....	164
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? .....	164
(6) 今後の薬事行政への提言 .....	166
提言1:「安全第一」の思想と施策の普及.....	166
提言2: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との調和と「医薬品リスクマネジメント」の導入.....	167
提言3:医薬品情報の円滑な伝達・提供.....	169
提言4:医薬品評価教育ー薬剤疫学と薬害教育の強化ー.....	172

## (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、2. 再評価を含む市販後対策、3. 添付文書と適応外使用、4. 情報分析伝達体制、5. その他薬事行政全般、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チョンを示す。

ここで、これらのリサーチクエスチョンは「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（S39）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。そこでその間の薬事行政の進展と現状を示したうえで何が解決され何が課題として残っているかを明らかにする。このプロセスの中で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チョン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提言するという全体構成とした。

### 1) 製造承認の際の審査内容

i) 1962（S37）年10月に申請され、1964年（S39）年6月に承認された際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と？

## 2) 再評価を含む市販後対策

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と？

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) 添付文書と医薬品適応外使用

### 4) 情報収集分析伝達体制

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と？

## **(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(に)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年にかけてリクルーティング、1960年に論文発表。		
1961 (S34)				<サリドマイド事件>
1960 (S35)	8月10日	<u>現行薬事法制定</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」の提出を求めることができる。ただし、臨床試験成績の具体的内容に関する、通達・通知等による規定はなし。 <sup>1</sup>		
1962 (S37)	4月	<u>厚生省薬務局「医薬品製造指針1962年版」発行<sup>2</sup></u> 「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	<u>米国にてキーフォーバー・ハリス修正法可決</u> ・ 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 <sup>3</sup>		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<sup>4</sup></u>		
	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<sup>5</sup></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。		

<sup>1</sup> 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)

<sup>2</sup> 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)

<sup>3</sup> 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)

<sup>4</sup> 厚生省告示第227号1964(S39)年5月23日

<sup>5</sup> 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.1571965(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	<b>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」<sup>6</sup></b> 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	<b>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」<sup>7</sup></b> 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。		
1968 (S43)	3月15日	<b>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」<sup>8</sup></b> 「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	<b>薬効問題懇談会設置</b> 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	<b>薬効問題懇談会の答申<sup>9</sup></b> 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つて」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	<b>生物学的製剤基準の制定<sup>10</sup></b> 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

<sup>6</sup> 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)

<sup>7</sup> 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)

<sup>8</sup> 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)

<sup>9</sup> 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)

<sup>10</sup> 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><b>薬事法改正</b></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。</p> <p>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」<sup>11</sup></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>&lt;分画製剤&gt;</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</p> <p>4. その他の医薬品</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <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、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="4">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 rowspan="2">臨床試験の試験成績に関する資料</td> <td>排泄</td> <td>○</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td>生物学的同等性</td> <td>×</td> <td>×</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <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、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	○	×	臨床試験の試験成績に関する資料	排泄	○	×	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、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	○	×																																																																																												
臨床試験の試験成績に関する資料	排泄	○	×																																																																																												
	生物学的同等性	×	×																																																																																												
		臨床試験の試験成績	○	×																																																																																											

<sup>11</sup> 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 <sup>12</sup> (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)				<薬害クワイフェルトヤコブ 病 (CJD)>
	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	
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 <sup>13</sup> (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。 <sup>14</sup>		
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」 <sup>15</sup> 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。		

<sup>12</sup> 厚生省告示第 159 号 1985 (S60) 年 10 月 2 日

<sup>13</sup> 厚生省告示第 217 号 1993 (H5) 年 10 月 1 日

<sup>14</sup> 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。

<sup>15</sup> 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		<u>フィブリノゲン HT-Wf への販売名変更</u>	
	12月28日	<u>生物学的製剤基準の改定<sup>16</sup></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<sup>17</sup></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<sup>18</sup></u> (大改正)		
2006 (H18)	6月14日	<u>薬事法改正</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		

<sup>16</sup> 厚生労働省告示第 427 号 2000 (H12) 年 12 月 28 日

<sup>17</sup> 厚生労働省告示第 211 号 2003 (H15) 年 5 月 20 日

<sup>18</sup> 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プロトコールが作られたかや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<sup>1920</sup>

1960年代(S35~S45)には、環境衛生等の向上によりA型肝炎ウイルスの発見以前から経口感染によるA型肝炎は自然と減少していった。その一方、外科系医学の発展により輸血量が必然的に増加したため、B型肝炎をはじめとする血液中の肝炎ウイルスによる輸血後肝炎の発生が憂慮すべき状況となった。そのような環境下、1963(S38)年に日本輸血学会血清肝炎調査委員会によりはじめて統一的な血清肝炎の診断基準が制定された。その内容を下表に示す。

図表 3-2 日本輸血学会血清肝炎調査委員会による輸血後肝炎の診断基準(1963(S38)年)

内容
a) 輸血後 S-GOT あるいは S-GPT のいずれか一方または双方ともに 100KU 以上に上昇したものを輸血後肝炎とする。ただし、消化器癌および肝・胆道疾患を除く。
b) 黄疸指数が 11 以上の例を発黄例とする。

ただし、上記基準には問題点もあり、例えば GOT は心筋・骨格筋にも多く存在するため、心臓手術の直後などにも上昇し、肝炎との鑑別を要することや呼吸不全に基づく鬱血性心不全で肝臓の鬱血・中心性壊死が起こると GOT, GPT がともに上昇し肝炎との鑑別を必要とすることなどが指摘され、また、術後肝障害や薬剤性肝炎、測定技術上のエラーなどを除外する規定もなかった。

そこで、その後日本消化器病学会を母体とする研究者達を中心に組織された血清肝炎の診断並びに予防に関する研究班(班長: 吉利和)によって、1965(S40)年に新たな血清肝炎の判定基準が設定された。この基準は吉利班の判定基準として知られている。その内容を下表に示す。

<sup>19</sup> 片山透「輸血後非 A 非 B 型肝炎の診断基準」日本臨牀 1988;46(12); 2635-2638

<sup>20</sup> 片山透「輸血後非 A 非 B 型肝炎の診断基準」日本輸血学会雑誌 1985; 31(4); 316-320

図表 3-3 吉利班の血清肝炎判定基準（1965 (S40)年）

内容
<p>a) 輸血後 1~2 週間毎に S-GPT の測定を行い、3 週間以後に 50KU 以上の上昇が続けて 2 回以上認められた例。 これを血清肝炎の疑いあるものとする。</p> <p>b) 上記の例で、 i) S-GPT が 200KU 以上の上昇例。 ii) S-GPT が 101~200KU および BSP45 分値 10%以上の例。 これを血清肝炎と診断する。</p> <p>c) 黄疸指数 15 以上を発黄例とする。</p> <p>このために、輸血患者については、輸血後少なくとも 2 週間ごとに 6 ヶ月間、黄疸指数および S-GPT の測定を行うことが必要となる。 注) ここに血清肝炎とするのは輸血後にみられるウイルス肝炎すべてを意味する。</p>

吉利班の判定基準は、設定以来 20 年間にわたって広く診断や統計に用いられてきたが、検査方法の進歩や輸血後 B 型肝炎の診断方法の確立により、現状とそぐわない点も出てきた。そのため、1984 (S59)年の肝炎研究連絡協議会で判定基準の手直しが提案され、厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班非 A 非 B 型肝炎分科会および厚生省血液研究事業輸血後肝炎に関する研究班輸血後肝炎分科会の両分科会が中心となり 1985 (S60)年 2 月に輸血後非 A 非 B 型肝炎の診断基準として改定された。その内容を下表に示す。

図表 3-4 輸血後非 A 非 B 型肝炎の診断基準（1985 (S60)年 2 月）（肝炎研究連絡協議会）

内容
<p>a) 輸血後 1~2 週間毎に S-ALT (S-GPT)の測定を行い、1 週以後に、S-ALT が続けて 2 回以上、その施設の正常上限値の 2 倍以上に上昇した例を、輸血後非 A 非 B 型肝炎の疑いのあるものとする。</p> <p>b) 上記の例の中で、S-ALT の正常上限値の 2 倍以上の上昇が 3 週間以上にわたって認められ、且つ一旦は 5 倍をこえたものを、輸血後非 A 非 B 型肝炎と診断する。</p> <p>c) 但し原疾患に起因する S-ALT の上昇、手術による術後肝障害、薬剤に起因する肝障害、脂肪肝、B 型肝炎、その他の肝炎症状を呈する既知のウイルス疾患等は除外する。</p> <p>注 1) このためには、輸血患者について、輸血後 1~2 週間毎に、少なくとも 3 ヶ月（可能ならばさらに長期間）の追跡調査を行うべきである。 注 2) 集計に際しては、輸血前から肝障害を有する症例は除外する。</p>

この診断基準は、吉利班の判定基準を手直した程度にとどまっているが、潜伏期間が極めて短いものもあるかもしれないとの考慮から 3 週以後から 1 週以後に変更されており、追跡期間についても、吉利班の判定基準の 6 ヶ月から、少なくとも 3 ヶ月という変更がなされている。

また、上記の輸血後非 A 非 B 型肝炎の診断基準が設定された同時期に、日本消化器病学会においても輸血後非 A 非 B 型肝炎の診断基準が設定されている。その内容を下表に示す。内容としては、上記の診断基準と大きな相違はないが、疑診例を広く拾える内容となっている。

図表 3-5 輸血後非 A 非 B 型肝炎の診断基準 (1985 (S60)年 5 月) (日本消化器病学会)

内容
a) 輸血前、肝障害を伴わない症例について、輸血後 1~2 週間で S-GPT 値を測定し、2 週間以後に正常上限値を超える漸増ないし動揺が持続し、かつその頂値が上限値の 5 倍を超えるものを輸血後非 A 非 B 型肝炎と診断する。
b) 上記の条件を満たさない場合でも、輸血後 S-GPT 値が続けて 2 回以上、正常上限値を超えて明らかな異常 (50KU 以上) を示す症例は疑診例とする。
c) ただし、術後の肝機能異常、薬剤起因性肝障害、原疾患に起因する S-GPT 値の上昇例、肝炎症状を呈する既知のウイルス疾患などを除外する。
注 1) 輸血患者については、輸血後 2 週間毎に、少なくとも 3 ヶ月以上の追跡調査を行うべきである。
注 2) 肝炎発症後 3 ヶ月以上にわたって S-GPT 値の異常が持続する症状については、非 B 型肝炎を意識して診断する。

以上、血清肝炎および非 A 非 B 輸血後肝炎の診断基準の変遷の概略をまとめた。

血清肝炎・輸血後肝炎の診断基準に関して、この両者はほぼ同義として用いられており、最初の輸血後肝炎基準が 1963(S38)年に日本輸血学会において作成され、その後 1965(S40)年に日本消化器病学会からの改定基準 (吉利班) が提示され、その後 1985(S60)年に輸血後非 A 非 B 型肝炎の診断基準が厚生省肝炎研究連絡協議会、日本消化器病学会から相次いで提示され現在に至っている。吉利班基準が提示された 1965(S40)年はオーストラリア抗原の発見が発表された年であり、その後間もなく B 型肝炎が除外できるようになるため、いわゆる非 A 非 B 型と B 型両方を区別しないまま用いられていた。内容も、BSP 負荷試験という現在では副作用の面から用いられなくなった検査を含んでいたり、ビリルビンの代わりに黄疸指数が用いられているなど明らかに時代遅れになっていた。そこで A 型、B 型肝炎は別途特異的検査法 (それぞれ HAIgM 抗体, HBs 抗原) で診断可能であり、それ以外の輸血後肝炎ということで、後 2 者の診断基準が相次いで上梓されたのが 20 年を経た 1985(S60)年である。しかしこの最新版とも言える基準も、ほどなく (1989(H1)年) C 型肝炎ウイルスの発見により、非 A 非 B 型の大部分は C 型肝炎であることが判明し、その意義は乏しいものとなっていく。 “A 型でも B 型でもない肝炎 “という表現自体、特異的診断法がないための除外診断を主体とした内容を物語っているが、臨床の現場に一定の診断基準を提供するためには、臨床的、疫学的調査に基づいた基準とならざるを得ず、それなりの意義は存在したものと考える。疾患の診断が新たな知見に伴い変遷していく代表例とも考えられ、そういう時期に非 A 非 B 型と呼ばれ、未知の病原体であった C 型肝炎ウイルスを含むフィブリノゲン製剤による肝炎が発症していたことになる。

## イ) 国内外の肝炎副作用に対する認識と対応

### ■ 血液製剤の危険性についての認識

それぞれの時点で下記に示すような知見が存在していたことを鑑みると、当時の薬務行政が、承認審査のために安全性に対する最新知見を十分に収集し、活用していたと言うこ

とはできない。

#### 売血原料の危険性について

売血由来原料の危険性についての報告は、国内でも昭和 30 年代後半(1960~)から多く見られ、1964 (S39)年のライシャワー事件をきっかけとして、保存血について、売血制度から献血制度に切り替えることが閣議決定されるに至ったことから考えると、昭和 30 年代後半(1960~)には売血の危険性が広く認識されたと考えられる。

さらに 1975(S50)年には、WHO が有償血液の肝炎リスクの高さを理由に、自発的で無償の献血に基づくナショナル献血サービスの発展を推進することの要請を決議しており、国内においても同 1975 (S50)年に血液問題研究会が厚生大臣に対し、「今後のわが国の血液事業は、献血による血液確保の対象を、保存血液のみならずおよそ医療需要がある以上、いわゆる新鮮血液を含めて、全血製剤、血液成分製剤、血漿分画製剤の全ての血液製剤に拡大し、その製造に必要な血液は全て献血によって確保するという原則を確立すべきである」との意見具申が行われていることから考えても、売血の危険性については、古くから重要な問題として認識されていたと考えられる。

#### プール血漿の危険性について

プール血漿の危険性についての報告は昭和 30 年以前(~1955)から見られる。WHO が 1953(S28)年にプール血漿について、「肝炎が伝播するリスクがこれを投与することにより得られる有用性が上回ることが明らかとなるまで、使用を控えるようアドバイスすることを推奨する。」とし、さらに 1968(S43)年には、米国医学専門委員会が、プール血漿使用禁止の勧告を行っていることも考慮すると、米国では既に昭和 40 年代(1965-1974)にはプール血漿を用いて製造された血液製剤の肝炎感染リスクが高いことが認識されていたと考えることができる。他方、国内においても、昭和 30 年代後半(1960~)からプール血漿の危険性についての文献報告が複数見られる。

#### フィブリノゲン製剤に対する不活化処理についての肝炎感染の危険性について

##### 紫外線処理の危険性について

紫外線照射処理は、米国 NIH の文献にフィブリノゲン製剤の製法について、「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトンまたは人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」との記載があることや、米国カッター社製のフィブリノゲン製剤が紫外線処理を施して製造されたことなどから、我が国でも導入されたと考えられる。しかしながら、当時はウイルス不活化効果を疑問視する報告およびウイルス不活化効果が小さいとする報告が多く、本処理法が実施された製剤が製造・販売される以前からこのような報告が国内でなされていたこと、特に旧ミドリ十字社の代表である内藤良一が紫外線照射処理の不活化能に否定的な見解を示したことは特筆すべき事実であろう。

### BPL 処理および紫外線照射処理併用の危険性について

1980(S55)年に Prince ら、1982(S57)に吉沢らが報告しているように、BPL 処理により肝炎ウイルス不活化効果を認める報告が見られる一方で、1963(S38)年の上野の報告など、効果を疑問視する文献も散見される。また、1964(S39)年岩田の報告などにみられるように、BPL の発癌性や溶血作用を問題視する文献も見られる。不活化能を認める報告においても、BPL 濃度、追跡期間、不活化能の検査方法などは様々であり、一概に同様の不活化能を示しているとは言えない。

### 乾燥加熱処理について

乾燥加熱処理については、処理温度および時間による不活化能の違いが議論の中心となってきた。また、各々の報告で不活化対象となっているウイルスも様々であり、各々のウイルスによって、最適な不活化条件が大きく異なっていることが各種報告から見て取れる。このことから C 型肝炎ウイルスが同定される 1988(S63)年以前は、非 A 非 B 型肝炎ウイルス (C 型肝炎ウイルス) を十分に不活化するための条件を見出すことは困難であったと考えられる。

#### ■ 厚生労働科学研究費による研究成果としての認識

厚生労働科学研究費補助金によって肝炎に関する研究を行った主な研究班として、1963 (S38)年に厚生省による「血清肝炎の予防に関する研究班」が設置された。この研究班は、輸血後肝炎の頻度が高いことや輸血後肝炎の慢性肝炎への移行率が高いことなどが学会で注目され、文献発表等が多く行われていたため、発足されたと考えられる。

また、1972 (S47)年には、血清肝炎の予防に関する研究班および科学技術庁の血清肝炎の特別研究を引き継ぐ形で、「特定疾患：難治性の肝炎調査研究班」が発足、さらに、A 型肝炎および B 型肝炎の病態解明により、A 型でも B 型でもない非 A 非 B 型肝炎が注目されるようになり、1976 (S51)年に難治性の肝炎調査研究班に「非 A 非 B 型肝炎分科会」が設置されている。

肝炎の病態および予後の重篤性に関しては、主にこれらの研究班により研究がなされ、研究成果として、1969 (S44)年には血清肝炎が遷延化すれば、慢性肝炎を経て肝硬変に進展するものがあると述べられており、また、1977 (S52)には非 A 非 B 型肝炎には慢性化する例が少なからず認められ、難治性の肝炎に占める割合が多いということが述べられている。これらの研究成果および、血液製剤による肝炎感染の可能性が医師の間では半ば常識的に認知されていたこと、および、厚生省血液研究事業において 1980 (S55)に長尾が血液製剤による治療を受けた血友病患者の肝炎発生頻度が高いことなどを述べ、クリーンな血液製剤の必要性を指摘していることから考えても、厚生労働科学研究費補助金による研究成果として、血清肝炎が慢性肝炎を経て肝硬変に進展することや非 A 非 B 型肝炎の難治性肝炎

に占める割合が高いこと、血液製剤による治療により肝炎発生頻度が高いことなどが知見として得られていたことが分かる。

昭和 50 年代(1975~)には、血清肝炎が慢性化し肝硬変に進展する場合があること、非 A 非 B 型肝炎の難治性の肝炎に占める割合が高いこと、および血液製剤による治療によって肝炎に感染する可能性があることは、いずれも厚生労働科学研究費補助金による研究成果としても得られていた。(もともと、慢性肝炎の予後が重篤であるということが科学的に解明されたのは、C 型肝炎ウイルスが同定された 1988 (S63)年以降であると考えられる。ただし、慢性肝炎について予後不良とも言い切れず、一方で予後良好というわけでもないという、いわばグレーの状況であったことは当時の知見においても明らかであると考えられる。) しかしながら、それらの知見が医療現場においては十分に認識されておらず、フィブリノゲン製剤の使用はその後も続き、その結果多くの C 型肝炎感染を引き起こした。このことから考えるに、当時、厚生労働科学研究費補助金による研究成果が十分に周知・伝達されていたとは言いがたく、研究成果の活用という面で大いに問題があったと考えられる。

i) 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 3-6 「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><b>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）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>薬事法施行規則（昭和36年2月1日）<sup>21</sup>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。</li> <li>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、<b>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。</b>」と規定されていた。</li> </ul>
臨床試験の要件	<p><b>臨床試験方法に関する規定なし</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。）</li> </ul>
審査基準	<p><b>明確な審査基準なし</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>薬事法第14条<sup>22</sup>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、<b>副作用等安全性に関する記述はなされていなかった。</b></li> </ul>

<sup>21</sup> 官報（薬事法施行規則）大蔵省印刷局1961（S36）年2月1日（乙B71）

<sup>22</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）

なお、「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認に先立ち、1964 (S39) 年 8 月 21 日に、当時頻用されていた保存血を献血により確保する旨の閣議決定がなされていた。

**図表 3-7 1964 (S39) 年 8 月 21 日 閣議決定「献血の推進について」**

政府は、血液事業の現状にかんがみ可及的速やかに保存血液を献血により確保する体制を確立するため、国及び地方公共団体による献血思想の普及と献血の組織化を図るとともに、日本赤十字社または地方公共団体による献血受入れ体制の整備を推進するものとする。

この閣議決定は、①1950 年代後半頃から血液の需要増加にも関わらず売血者数が伸び悩み、同一供血者から採血基準を無視した頻回採血が行なわれた結果、供血者貧血や輸血後肝炎患者が頻発するようになったこと、②1964 (S39) 年 3 月にライシャワー駐日米国大使が暴漢に襲われ、売血の輸血後に肝炎を発症した事件が契機となり、なされたものである。

ただし、この閣議決定では保存血のみにしか言及されておらず、血漿分画製剤について言及されていなかった。

#### 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 3-8 「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"> <li>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した後小分し、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 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。</li> </ul>
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。</li> <li>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> <p>溶液の調製</p> <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</li> </ul>

	<p>採って凝固性蛋白質含有量を測定し、分注量を決定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 他方、大部の濾過液は直ちに、<b>無菌的に紫外線照射を行う。</b></li> </ul> <p>分注・凍結・乾燥</p> <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。
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"> <li>・ 人血漿フィブリノーゲン基準案</li> <li>・ 米国 NIH 基準</li> </ul> <p><b>MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ (同上和訳) 乾燥人フィブリノーゲン基準. 訳</li> </ul> <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"> <li>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)</li> <li>2) Fibrinogen の使用経験 (品川信良ら)</li> <li>3) Fibrinogen 使用経験 (岩谷宏ら)</li> <li>4) フィブリノーゲンの使用経験 (村上文夫)</li> <li>5) フィブリノーゲン-BBank の使用経験 (徳沢邦輔)</li> <li>6) 先天性無フィブリノーゲン血症の一例 (土屋与之ら)</li> </ol>

上記の臨床試験資料の概要は下表のとおりである。

図表 3-9 「フィブリノーゲン-BBank」の臨床試験資料の概要

資料名	概要
<p>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>23</sup></p>	<p><b>P(patient, 患者)</b> 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</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b> 『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>24</sup>に掲載されているが、その論文では、『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社製のものが追記されている。</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b> 血液凝固性が著しく改善 (術後 4 日目の fibrinogen 値 256mg%)</p> <p>副作用の記述 記述なし</p> <p>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ため、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、一部改訂のうへ 1963 (S38) 年 10 月に『産婦人科治療』7 巻<sup>25</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 回日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>26</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> </p>
<p>2) Fibrinogen の使用経験 (品川信良ら)<sup>27</sup></p>	<p><b>P(patient, 患者)</b> 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%)</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b> 日本ブラッドバンクより提供された fibrinogen 製剤を利用</p>

<sup>23</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>24</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>25</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>26</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>27</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>(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ーゲン製剤は 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><b>C</b>(comparison, 比較) なし</p> <p><b>O</b>(outcome, アウトカム)          [症例 1] 術中の時の出血傾向なし          (フィブリノーゲン濃度は 210mg%に改善)          [症例 2] 投与翌日から殆ど完全に止血          (フィブリノーゲン濃度は投与 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>3) Fibrinogen使用経験          (岩谷宏ら)<sup>28</sup></p>	<p><b>P</b>(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  <b>※詳細な記述があるのは 2 例のみ</b></p> <p><b>E</b>(exposure, 曝露)          fibrinogen を投与</p> <p><b>C</b>(comparison, 比較)          なし</p> <p><b>O</b>(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、フィブリノーゲン濃度について、「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>29</sup></p>	<p><b>P</b>(patient, 患者)          手術時または術後に出血の起こった下記 7 例  <b>※フィブリノーゲン濃度の記載なし</b>          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          低フィブリノーゲン血症の予防目的で 17 例          食道がん 2 例</p>

<sup>28</sup> 岩谷宏ら「Fibrinogen 使用経験」 1962 (S37) 年頃 (東京甲 A193)

<sup>29</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>胃がん 6例 胃潰瘍 4例 直腸がん 3例 胆石症 2例 計 24例</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b> 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 <b>2 例は他剤と併用</b>)</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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」</li> <li>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」</li> </ul> <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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>なお、資料「フィブリノーゲン-BBank 使用後における観察」<sup>30</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 <b>肝炎発生が 1 例存在</b>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。</li> </ul>
5) フィブリノーゲン-BBank の使用経験 (徳沢邦輔) <sup>31</sup>	<p><b>P(patient, 患者)</b> 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</p> <p>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 膵剝出 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><b>E(exposure, 曝露)</b> フィブリノーゲン-BBank を使用</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b> 所期の目的を達した</p>

<sup>30</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>31</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
	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  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 <b>詳細内容は記載されていない</b> 。
6) 先天性無フィブリノーゲン血症の一例 (土屋与之ら) <sup>32</sup>	<b>P(patient, 患者)</b> 先天性無フィブリノーゲン血症 1 例  <b>E(exposure, 曝露)</b> 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  <b>C(comparison, 比較)</b> なし  <b>O(outcome, アウトカム)</b> 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)  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  備考 ・ 「第 14 回東日本小児科学会発表予定」とされている。

このように申請に際し臨床試験資料として 6 文献 (全 61 症例) 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 3-10 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) \*(-)とは臨床試験の対象となった症例に関して副作用の有無そのものの記載がないもの。なお、百瀬らによる資料には、図表 3-4 に示したように、海

<sup>32</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)

外での副作用発現状況に関する詳しい記述がある。

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

13 ページでのべた、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(S22)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 3-11 「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、<b>無菌的に紫外線照射を行う。</b></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、 <b>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。</b>
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 3-12 「PPSB-ニチャク」製造承認時の審査基準

<p>申請時必要書類</p>	<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。             <ol style="list-style-type: none"> <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变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> </ol> </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カ所以上150例以上1主要効能あたり2カ所以上1カ所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カ所以上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カ所以上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カ所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(S40)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、個々の資料のほかに、「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>
<p>臨床試験の要件</p>	<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、少なくとも 5 ヶ所 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」の製造承認時に同じ。</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>33</sup>。

図表 3-13 「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	ヒトの血漿を燐酸 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>33</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血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>⑥PPSB-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 Didishein 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.Haanen 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 プロトロンバル：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)
--	--------------------------------------------------

上記のとおり、申請時の効能・効果は血友病 B 患者の血友病性出血とされており、添付された臨床試験成績資料は全て先天性第IX因子欠乏症（血友病 B）に関するものであった。

なお、当該資料には、7施設における 27 名の血友病 B 患者に対する 31 例の PPSB-ニチヤクの投与結果が記されている。ただし、この中には使用製剤の製造元や製造名が未記載の症例、具体的な症例名・症例数が明記されていないものも存在していた。

なお、PPSB-ニチヤクは、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 3-14 「PPSB-ニチヤク」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>34</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ニチヤ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>35</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-ニチヤク」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>36</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>37</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：「<b>血液凝固第IX因子欠乏症</b>」</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</li> </ul>

<sup>34</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 (東京乙 B82)

<sup>35</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 (東京乙 B82)

<sup>36</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 (東京乙 B83)

<sup>37</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 (東京乙 B100)

日付	出来事
	合体)による」 ・ 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」
4月22日	<u>PPSB-ニチャク製造承認</u> 効能・効果を「 <b>血液凝固第IX因子欠乏症</b> 」として製造承認 <sup>38</sup> 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。 「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。 2. 47年2月8日血液製剤特別部会に報告 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。」

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。

この点に関し、厚生労働省は以下のとおり、PPSB-ニチャク、および後述のコーナインの製造承認に関しては、臨床試験資料の添付を要しない場合に当たり得るとの見解を示している。

現行の薬事法施行規則 40 条第 2 項本文は「・・・当該申請に係る事項が医学薬学上公知であると認められる場合その他資料の添付を必要としない合理的理由がある場合においては、その資料を添付することを要しない。」と定め、承認申請において、「申請に係る事項が医学薬学上公知であると認められる場合」等の合理的理由がある場合においては資料を添付することを要しない場合があることを認めており、医薬品の有効性が「申請に係る事項であることは明らかであるから、有効性の判断において、医学的、薬学的知見が公知であると認められる場合には、同規定により、資料を添付することを要しないことになる。上記定めは、公知性の高い医学的、薬学的知見は、特段の添付資料がなくとも考慮要素となるという当然のことを明らかにしたものであって、承認当時においても当てはまる。第IX因子製剤は、その効果が医学的に明らかな補充療法のメカニズムに基づくものであり、その有効性は明らかであり、西ドイツ、スウェーデンなど 10 カ国で承認、販売され、広く臨床の現場で使用されていたこと、先天性疾患については臨床試験資料が提出されていたことからすれば、第IX因子製剤の有効性を認める医学的、薬学的知見の公知性は高く、臨床試験の資料の添付を要しない場合に当たり得るものと言えらる。

なお、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。

<sup>38</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 (東京乙 B100)

また、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>39)</sup>。

図表 3-15 「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 ・ 輸出国における製造承認書

<sup>39)</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 (東京乙 B81)

	<ul style="list-style-type: none"> <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）の各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>・ 吉矢久人（奈良医科大学小児科）ほか「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>・ 大西英利（三重県立大学医学部第2内科）ほか「Chromatographic DEAE absorbed prothrombin complex 使用による血友病 B の多数歯抜去の経験」日本血液学会誌短報（投稿予定）</li> <li>・ 大西英利（三重県立大学内科）ほか「Chromatographic DEAE absorbed prothrombin complex (Konyne)の使用経験」三重医学（投稿中）</li> <li>・ 吉岡慶一郎（国立大阪病院小児科）ほか「血友病 B 患児に対する濃縮第IX因子製剤 (Konyne™) の効果」小児科臨床 1971; 24(8); 2713-2714</li> <li>・ 下野勉（大阪大学歯学部小児歯科）ほか「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>・ 田中健一（大阪府立成人病センター外科）ほか「血友病 B (Christmas 病)」代謝（投稿中）</li> <li>・ 田中健一（大阪府立成人病センター外科）「Konyne の使用経験」</li> <li>・ 高橋正彦（関西医科大学小児科）ほか「第IX因子欠乏症の2症例」小児科診療（投稿中）</li> <li>・ 金田敏郎（名古屋大学医学部口腔外科）ほか「Konyne による血友病 B の口腔出血管理」</li> <li>・ 川部汎康（弘前大学松永内科）ほか「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>・ 安部英（帝京大学第1内科）ほか「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> </ul>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>(Factors II, VII and X)”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “Konyne” <i>The medical letter on drugs and therapeutics, Sept.19.1969</i></li> <li>• Johnson, F “Large scale preparation of a purified concentrate of factors II, VII, IX, X”</li> <li>• Hoag MS, et al. “Treatment of hemophilia B with a new clotting-factor concentrate” <i>New Eng. J. Med.</i> 1969; 280; 581-586</li> <li>• Tullis JL, Breen FA “Christmas factor concentrates the clinical use of several preparations” <i>Bibl haemat</i> 1970; 34; 40-51</li> <li>• Breen FA, Tullis JL “Use of chromatographic prothrombin complex as an hemostatic agent” <i>hematology journal abstract</i></li> <li>• Breen FA, Tullis JL “Prothrombin concentrates in treatment of Christmas disease and allied disorders” <i>JAMA</i> 1969; 208; 1848-1852</li> <li>• Hoag MS. et al. “Use of plasma concentrate in congenital factor VII and IX deficiencies” <i>Clinical research</i> 1969; 17; 152</li> </ul>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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先天性第IX因子欠乏症（血友病 B）に関するものであった。

なお、当該資料には、6施設での29名の血友病 B 患者における計67例の抜歯、口腔内手術、口腔内・間接・筋肉出血、血尿などの症例に対するコーナインの投与結果が記されている。ただし、この中には使用製剤の製造元が未記載の症例、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存在していた。

なお、コーナインは、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 3-16 「コーナイン」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>40</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

<sup>40</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 (東京乙 B82)

<sup>41</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 (東京乙 B82)

日付	出来事
	意について表現の統一をはかり、終了した』。 <sup>41</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>42</sup>
3月28日	<u>効能効果を含む申請書差替願提出</u> 医薬品輸入承認申請書訂正・差替願 <sup>43</sup> が提出され、効能効果を「 <b>血液凝固第IX因子欠乏症</b> 」に差し替えられた。 「医薬品輸入承認申請書訂正・差替願」には、「調査会審議結果にもとづく訂正・差し替えです。」との記載あり。  その他差し替え内容は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 「一般的名称」を「乾燥人血液凝固第IX因子複合体」に訂正</li> <li>・ 「貯蔵方法及び有効期間」欄・「規格及び試験方法」欄の記載をいずれも、『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。』に訂正。</li> <li>・ 別紙(1)「成分及び分量又は本質」、別紙(2)「製造方法」、別紙(3)「用法及び用量」、(4)「効能又は効果」を差し替え。</li> <li>・ 別紙(5)「コーナインの規格及び試験方法」を削除。</li> <li>・ 「使用上の注意等の案」を削除</li> </ul> 申請書「備考」欄中の包装単位の記載を「1瓶 20ml用」と訂正。
4月22日	<u>コーナイン輸入承認</u> 効能・効果を <b>血液凝固第IX因子欠乏症</b> として輸入承認 <sup>44</sup> 承認時の厚生省内資料「医薬品輸入承認及び医薬品輸入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。 「1.47年1月11日及び1月18日の血液製剤調査会「申請書一部訂正の上承認して差し支えない。 2. 47年2月8日血液製剤特別部会に報告 3. 本品の基準化については上記1,2において審議され、3月13日常任部会に上程可決され、近く告示される。」

このように、コーナインはその効能・効果を、『血液凝固第IX因子先天性欠乏症（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』に変更したうえで輸入承認された。ただし、ミドリ十字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。

この点に関する厚生労働省の見解は③PPSB・ニチャクの項にて示したとおりである。

また、ミドリ十字がコーナインの医薬品輸入承認申請書に添付した「使用上の注意等の案」には、肝炎ウイルス感染の危険性と治療効果とを十分比較した上での使用を求める以下の記載がなされていたが、3月28日の申請書訂正・差換願提出に際し、「使用上の注意等の案」は削除された。

使用上の注意等の案  
(前略)

4. 血清肝炎ウイルスによる汚染の程度はわかっていない。現在までのところ肝炎ウイルス

<sup>42</sup> 血液製剤特別部会議事録について厚生省薬務局 972 (S47) 年 2月 8日 (東京乙 B83)

<sup>43</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.5 (東京乙 B81)

<sup>44</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.1 (東京乙 B81)

の存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予想される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。  
(後略)

代わりに申請書の「用法及び用量」に「使用上の注意」として追加されたのが以下の文言である。

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、顔面紅潮などのあわられることがある。

以上の承認審査にかかる経緯の詳細（効能・効果の拡大や、「使用上の注意等の案」の削除を主導した主体、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。

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

ア) 承認申請時の審査基準

「PPSB-ニチヤク」の製造承認時に同じ。

イ) 承認申請内容

ミドリ十字は、1976 (S51) 年 3 月 3 日、「フィブリノゲン-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 3-17 「フィブリノゲン-ミドリ」医薬品製造承認申請書の概要

名称	(一般名称) 乾燥人フィブリノゲン (販売名) フィブリノゲン-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 瓶中下記を含む。 凝固性蛋白 1g 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 588mg 安定剤 日本薬局方 ブドウ糖 1600mg 溶剤として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	生物学的製剤基準(乾燥人フィブリノゲン)による。なお、原材料、分画方法、最終バルクおよび乾燥はつぎのとおりである。 ①原材料はつぎのいずれかを用いる。 (1) 「保存血液」 (2) 保存血液 2.1.2 (3) 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液(液状人血漿 2.1.1 を用いて採血したヒト血液) ②分画方法(略)
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	低フィブリノゲン血症の治療
備考	本品は昭和 39 年 10 月 24 日(39E)第 80 号で製造承認を受けたものでありますが、販売名が、旧・生物学的製剤基準の「人血漿フィブリノーゲン」にもとづいて「フィブリノーゲン-ミドリ」となっていたものを、新・生物学的製剤基準の「乾燥ヒトフィブリノゲン」にもとづいて「フィブリノゲン-ミドリ」に変更したいため、また、この際、「用法及び用量」、「効能又は効果」各欄中の「フィブリノーゲン」の字句についても「フィブリノゲン」に改めたく申請に及んだものであります。上記以外の事項は既承認と全く同一であります。尚、本件承認受理後は、速やかに既承認品目の製造承認の整理届を提出します。
添付資料	なし

ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1976 (S51) 年 4 月 30 日、厚生大臣より製造承認がなされた。なお、この製造承認時の厚生省内の決裁文書<sup>45</sup>では、『審査事項』として以下の記載がある。

<sup>45</sup> 医薬品製造承認及び製造品目許可について(決裁文書) 1976 (S51) 年 4 月 30 日(東京乙 B137)

『旧生物学的製剤基準名「人血漿フィブリノーゲン」が現行の基準名では「乾燥人フィブリノゲン」となったため、これにあわせて販売名を「フィブリノーゲン-ミドリ」から「フィブリノゲン-ミドリ」と変更するための申請である。添付資料なしで可』

このことから、フィブリノゲン-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。

⑥ 「クリスマシン」(第Ⅸ因子複合体製剤)の製造承認時 [1976 (S51) 年 12 月]

ア) 承認申請時の審査基準

「PPSB-ニチャク」の製造承認時と以下の点を除き同じ。

ただし、「医薬品製造指針(1975年版)」では、輸入承認品目を国内製造に切り替える場合の資料は、吸排資料(吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験資料)及び経変資料(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)とされ、血液製剤については吸排資料は不要とされていた。

イ) 承認申請内容

ミドリ十字は、1972 (S47) 年以来、米国カッター社より非加熱第Ⅸ因子複合体製剤である「コーナイン」を輸入・販売していたが、1976 (S51) 年 5 月 22 日、非加熱第Ⅸ因子複合体製剤を自社製造すべく、「クリスマシン」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>46</sup>。

図表 3-18 「クリスマシン」医薬品製造承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 (販売名) クリスマシン
成分及び分量又は本質	製剤 1 瓶中、血液凝固第Ⅸ因子を正常人血症 1ml 中含有量の 400 倍含み、また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 安定剤 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 を添付する。
製造方法	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。 なお、原材料、原血漿、分画法、最終バルクの調整液、血液凝固第Ⅸ因子濃度および分注量はつぎのとおりである。 ①原材料はつぎのいずれかを用いる。 (1) 「保存血液」 (2) 保存血液 2.1.2 (3) 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液 (液状人血漿 2.1.1 を用いて採血したヒト血液) (4) 4w/v%クエン酸ナトリウム液を用い、血球返還採血法により採取し分離したヒト血漿 ②原血漿 50 人以上の血漿をあつめてこれを原血漿とする。 ③分画方法 原血漿を pH7.0±0.5、液温 2~4°C に調整したのち、少量の DEAE-セファデックス A-50 を加え吸着させる。吸着上清は他の分画に用いる。吸着 DEAE-セファデックスを 0.2M 塩化ナトリウム含有クエン酸塩緩衝液 (pH7.0±0.5) を用いて溶出する。第Ⅸ因子含画分を集め、透析による脱塩を行ったのち、凍結乾燥し原画分を得る。分画方法を図示すると次のようである。(中略) ④最終バルクの調整液 日本薬局方 塩化ナトリウム 0.75g 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 0.50g

<sup>46</sup> 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 株式会社ミドリ十字 1986 (S61) 年 2 月 p.37~47 (東京乙 B93)

	日本薬局方 注射用蒸留水 適量 全量 100ml ⑤最終バルクの血液凝固第IX因子濃度および分注量 最終バルク 1ml 中の血液凝固第IX因子濃度を正常人血漿の 22.5 倍になるように調整し、20ml 宛バイアル瓶に分注、凍結乾燥する。
用法及び用量	1 容器を添付溶剤に溶解し、静脈内に注射。用量は通常 1 回 1～3 瓶とし、手術など必要に応じ適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏症
備考	医療用（薬価基準）、包装単位 1 瓶 20ml 用 本品は（株）ミドリ十字輸入品「コーナイン」（昭和 47 年 4 月 22 日（47AM 輸）第 66 号輸入承認）と同一のものであります。 申請の理由：別紙のとおり
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 理由書 『このたび、乾燥人血液凝固第IX因子複合体「クリスマシン」の医薬品製造承認申請書を提出致しました。弊社におきましては、昭和 47 年 4 月 22 日（47AM 輸）第 66 号にて同製剤「コーナイン」の輸入承認並びに許可を受けて輸入を行い、爾来国内における血友病患者の治療のために奉仕して参りました。 然るところアメリカにおける国内需要の増加、「コーナイン」製造元である米国カッター社の都合により「コーナイン」の輸入販売を中止せざるを得なくなることも考えられますので、弊社としては「コーナイン」に代えて「クリスマシン」の名称のもとに国内で製造致すべく申請した次第であります。 つきましては、本申請書について血友病患者の治療上に不足を来たすことのないように早急にご審議の上、ご承認賜りたくお願い申し上げます。なお、「コーナイン」の輸入中止の時点まで、「クリスマシン」の国内製造販売は致しません。 以上』</li> <li>・ クリスマシンの規格及び試験方法に関する資料</li> <li>・ クリスマシンの経時変化試験成績</li> </ul> <p>※臨床試験資料はなし</p>

なお、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、1980（S55）年以降は国内有償採血由来の血漿及びミドリ十字がアルファ社から輸入した国外有償採血由来の血漿を原血漿としていた。

ミドリ十字は国内有償採血については、プラズマセンターでの採血時に医師の問診を行うとともに、1971（S46）年からは供血者に対する HBs 抗原スクリーニングの予備検査、1972（S47）年 7 月からは CEP 法による HBs 抗原検査、1977（S52）6 月からはより感度の高い PHA 法による HBs 抗原検査を行っていた。（その後、1986（S61）年 10 月からはプラズマセンターでの採血時に供血者に対する GPT 検査を行い、正常上限値の 2 倍以上のドナーを排除、1988（S63）年 3 月以降は正常値以上のドナーを排除している。）

輸入有償採血由来血漿についても、アルファ社は設立当初の 1978（S53）年 8 月から、供血者に対し RIA 法による HBs 抗原検査を行い、1985（S60）年 5 月からは GPT 検査によるドナースクリーニングを行っていた。（1992（H4）年からは抗 HCV 抗体検査も導入）

さらに、ミドリ十字は 1978（S53）年 8 月からは原料プール血漿の HBs 抗原検査を行っている（その後、1992（H4）年 1 月からは原料プール血漿の抗 HCV 抗体検査を実施）。

このように B 型肝炎に関するドナースクリーニングは製造承認時およびそれ以降も行う

れていたものの、ウイルス不活化処理については製造承認時以降行われていなかった。

なお、ミドリ十字の調査研究録<sup>47</sup>によると、製造承認後の1978（S53）年に、B型肝炎感染リスク低減のためBPL添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討したものの、十分なウイルス不活化効果を得るために必要な条件下では第IX因子が大きく失活することが判明した、とされている。同研究録には、複数の紫外線照射量やBPL濃度時における第IX因子活性を検証した旨が記載されており、BPL添加と紫外線照射の可否については必要な検討が行われていたと考えられる。ただし、他の不活化処理がありえなかったのかについては、滅菌法の知見の進展もあわせて検証する必要があるだろう。

#### ウ) 審査結果

クリスマシンも、他の第IX因子複合体製剤と同様、不活化処理は行われていないが、上記の製造承認申請に対し、1976（S51）年12月27日、厚生大臣より申請のとおり効能または効果を「血液凝固第IX因子欠乏症」として製造承認がなされた。<sup>48</sup>

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。

---

<sup>47</sup> 調査研究録「紫外線照射およびβ-プロピオラクトン処理の第IX因子活性への影響」株式会社ミドリ十字 1978(S53)年10月20日（東京丙 B19）

<sup>48</sup> 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 株式会社ミドリ十字 1986（S61）年2月 p.36（東京乙 B93）

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

ア) 承認申請時の審査基準

図表 3-19 「フィブリノゲン HT-ミドリ」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 (臨床試験資料の提出は法令による義務化)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1979 (S54) 年改正薬事法<sup>49</sup>により、「申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。」と臨床試験資料の提出が法令により義務化されていた。</li> <li>・ 昭和 42 年 9 月 13 日薬発第 645 号通知、同年 10 月 21 日薬発第 747 号通知等により医薬品の種類ごとに承認申請書に添付すべき資料として示されてきた範囲が、改正薬事法施行規則 18 条の 3 により、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療用具の区分に応じ、必要とされる添付資料の範囲が法令として示されていた。</li> <li>・ なお、「申請に係る事項が医学薬学上公知であると認められる場合、その他資料の添付を必要としない合理的理由がある場合には、その資料の添付を要しない (薬事法の一部を改正する法律の施行について)」とされていた。</li> <li>・ 1980(S55)年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」により、血液製剤において承認申請書に添付すべき資料が明確にされており、分画製剤のうち「既承認医薬品等と有効成分、効能効果等が異なる医薬品」の場合は、臨床試験資料の添付が求められていた。ただし、血液製剤の場合、必要症例数に関する規定はなされていなかった。また、分画製剤のうち「その他の医薬品」の場合は臨床試験資料の添付は要求されていなかった。</li> </ul>
臨床試験の要件	「PPSB:ニチヤク」の製造承認時に同じ
審査基準	有効性、安全性、性状・品質

<sup>49</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))

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1979 (S54) 年改正薬事法、および施行規則により、「承認は、申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果、性能、副作用等を審査して行うものとし、次の各号のいずれかに該当するときは、その承認は与えない。(薬事法 14 条第 2 項)」とされ、従来は厚生大臣の専門的裁量にのみ委ねられていた承認審査の判断が、具体的な承認拒否事由を明示した上で行われるようになっていた。</li> <li>・ 具体的な承認拒否事由は以下の 3 点である。 <ul style="list-style-type: none"> <li>「1. 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療用具が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。(同項第 2 号)</li> <li>2. 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療用具が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療用具として使用価値がないと認められるとき。(同項第 2 号)</li> <li>3. 前 2 号に掲げる場合のほか、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具として不適當なものとして厚生省令に定める場合に該当するとき。(同項第 2 号)、性状・品質が保健衛生上著しく不適當なとき (規則第 18 条の 2)」</li> </ul> </li> <li>・ また、「薬事法の一部を改正する法律の施行について<sup>50)</sup>にて、「上記承認拒否事由が明示されたが、医薬品等の承認、すなわち医薬品等として適切か否かの判断は依然として高度の専門的裁量に委ねられるべきものであるため、承認拒否事由として明示された事由に該当する場合以外の場合であっても、承認を与えない場合がある」とされ、例として「添付資料に不備があり、相当の期間内にその不備が補正されないとき又は添付資料に虚偽の記載があるとき」が挙げられていた。</li> </ul>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### イ) 承認申請内容

ミドリ十字は、1987 (S62) 年 4 月 20 日、「フィブリノゲン HT-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<sup>51)</sup>。

図表 3-20 「フィブリノゲン HT-ミドリ」医薬品製造承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人フィブリノゲン (販売名) フィブリノゲン HT-ミドリ
成分及び分量又は本質	本品は 1 容器中、下記を含有する凍結乾燥性注射剤である。 凝固性たん白質 1g 安定剤 日本薬局方 精製白糖 1600mg 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 588mg 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 92mg  添付 溶剤 日本薬局方 注射用蒸留水 50ml
製造方法	生物学的製剤基準(乾燥人フィブリノゲン)による。なお、原材料、分画方法、最終バルクおよび乾燥はつぎのとおりであり、原料となる血液は AIDS 及び ATL 抗体検査を行い、陰性のもののみを使用する。ただし、輸入原料の場合は AIDS 抗体検査で、陰性のものを使用する。 ① 原材料は生物学的製剤基準(加熱人血漿たん白) 2.1 を準用する。 ② 分画法(略) ③ 最終バルク、乾燥及び加熱 原画分(原画分は輸入品の「乾燥人フィブリノゲン・バルク末」を以て充当

<sup>50)</sup> 昭和 55 年 4 月 10 日薬発第 483 号 厚生省薬務局長通知「薬事法の一部を改正する法律の施行について」薬務公報 1118 号 薬務公報社 1980 (S55) 年 5 月 11 日 3 ページ (乙 B169)

<sup>51)</sup> 厚労省提供資料 冊子 1 資料番号 4-8

	することができる。)を精製白糖、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウムを含む液を用いて溶解して最終バルク液を調整し、分注、凍結乾燥、減圧施栓の後、60～62°、96時間以上加熱し小分け製品とする。
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3gないし8gを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノゲン血症の治療
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用上の注意 (案)</li> <li>・ 概要 <ul style="list-style-type: none"> <li>イ. 起源・開発の経緯及び外国における使用状況等</li> <li>ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等</li> <li>ハ. 安定性試験</li> <li>ニ. 毒性試験</li> <li>ホ. 薬理試験</li> <li>ヘ. 臨床試験</li> </ul> </li> <li>・ 提出資料一覧表 GLP 適合証明資料</li> <li>・ 安定性試験及び動物試験が行われた施設に関する資料</li> <li>・ 安定性試験及び動物試験を実施した研究者の履歴に関する資料</li> </ul> <p>[物化性状]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ フィブリノゲン HT-ミドリの物理的・化学的性状</li> <li>➢ 人フィブリノゲンのウイルス不活化のための Dry Heating 処理法に関する研究</li> <li>➢ 加熱処理による乾燥人フィブリノゲン製剤中のヒト免疫不全ウイルス (HIV) の不活化について</li> <li>➢ フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱処理フィブリノゲン製剤) の規格及び試験方法に関する資料 (実測値)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試験検査成績書 (写)</li> </ul> <p>[安定性]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱処理フィブリノゲン製剤) の加速試験成績</li> <li>➢ フィブリノゲン HT-ミドリの過酷試験成績</li> </ul> <p>[毒性]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Fibrinogen-HT のマウス、ラットにおける急性毒性試験</li> <li>➢ フィブリノゲン HT Vehicle のラットにおける亜急性毒性試験</li> </ul> <p>[薬理作用]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ トロンボエラストグラフィーによるフィブリノゲン HT-ミドリの補正効果の検討</li> <li>➢ フィブリノゲン HT-ミドリの一般薬理試験</li> </ul> <p>[臨床]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン HT-ミドリの使用経験</li> <li>➢ 低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン HT-ミドリの使用経験とフィブリノゲン HT-ミドリの安全性試験</li> </ul>

上記の臨床試験資料の概要は下表のとおりである。

図表 3-21 「フィブリノゲン HT-ミドリ」の臨床試験資料の概要

臨床試験施設	概要
①岩手医科大学 産婦人科	<p>P(patient, 患者)</p> <p>胎児娩出後、胎盤を娩出した際、子宮頸管裂傷により子宮頸部から大量の性器出血を認めた患者 1 例 (血漿フィブリノゲン量：90mg/dl)</p>

臨床試験施設	概要
	<p><b>E(exposure, 曝露)</b> 試験薬剤 3g を 45 分間で静脈内に投与</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b> 出血減少 (血漿フィブリノゲン量 : 250mg/dl)</p> <p>副作用の記述 試験薬剤に起因すると思われる副作用認められず</p> <hr/> <p><b>P(patient, 患者)</b> 胎児娩出後、子宮腔内からの弛緩出血患者 1 例 (血漿フィブリノゲン量 : 160mg/dl)</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b> 試験薬剤 2g を 25 分間で静脈内に投与</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b> 出血減少 (血漿フィブリノゲン量 : 280mg/dl)</p> <p>副作用の記述 試験薬剤に起因すると思われる副作用認められず</p>
<p>② 大阪府立千里救命救急センター  近畿大学救命救急センター</p>	<p><b>P(patient, 患者)</b> 全身熱傷 (Ⅲ度 76%)、気道熱傷および DIC による減張切開創部からの出血患者 1 例 (血漿フィブリノゲン量 : 100mg/dl)</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b> 試験薬剤 3g を 180 分間で静脈内に投与</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b> 出血やや改善 (血漿フィブリノゲン量 : 160mg/dl)</p> <p>副作用の記述 投与 1 週間では認められず</p> <hr/> <p><b>P(patient, 患者)</b> 劇症肝炎および DIC による鼻出血患者 1 例 (血漿フィブリノゲン量 : 96mg/dl)</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b></p>

臨床試験施設	概要
	<p>試験薬剤 5g を 300 分間で静脈内に投与</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b> 2 時間後に止血 (血漿フィブリノゲン量 : 176mg/dl)</p> <p>副作用の記述 投与 1 週間では認められず</p>
	<p><b>P(patient, 患者)</b> アセトアミノフェンの中毒によるショック患者 1 例 (血漿フィブリノゲン量 : 正常域)</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b> 試験薬剤 1g の投与、血漿交換</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b> (血漿フィブリノゲン量 : 510mg/dl) ※この間 670ml の FFP (採血後 4 時間以内の全血から遠心分離によって得た血漿を凍結したもの) を投与</p> <p>副作用の記述 投与 1 週間では認められず</p>
	<p><b>P(patient, 患者)</b> 交通外傷による脳挫傷に伴う脳室内出血並びに左大腿骨骨折で、脳挫傷内血腫ドレナージ術 (投与 7 日前) 並びに左大腿骨骨折観血的整復術 (投与 1 日後) の施行患者 1 例 (血漿フィブリノゲン量 : 590mg/dl)</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b> 試験薬剤 1g の投与</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b> (血漿フィブリノゲン量 : 500mg/dl) ※低下は、手術に由来するものと考えられた</p> <p>副作用の記述 投与 1 週間では認められず</p>
	<p><b>P(patient, 患者)</b> 肝硬変症に伴う高ビリルビン血症と意識障害にて来院し、血液灌流 (DHP) の施行患者 1 例 (血漿フィブリノゲン量 : 200mg/dl)</p>

臨床試験施設	概要
	<p><b>E(exposure, 曝露)</b> 試験薬剤 1g の投与</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b> (血漿フィブリノゲン量 : 130mg/dl) ※低下は、DHP (直接的血液灌流法)によるものと考えられた</p> <p>副作用の記述 投与 1 週間では認められず</p>

以上のとおり、フィブリノゲンHT-ミドリの臨床試験は産婦人科領域での 2 症例、および外科・救急領域における 5 症例の計 7 症例であり、うち 3 症例は試験薬剤の安全性を検討するための、低フィブリノゲン血症ではない患者であった。

また、副作用に関しては、全症例において認められなかった旨が記載されていたが、その経過観察期間は①岩手医科大学の 2 症例では 24 日間と 1 週間、②大阪府立千里救命救急センターおよび近畿大学救命救急センターの 5 症例はいずれも 1 週間であった。

#### ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1987 (S62) 年 4 月 30 日、厚生大臣より製造承認がなされた。その際、発売後の肝炎発生について継続的に追跡調査 (月 1 回以上医療機関を訪問し、使用患者にあたっては継続 6 ヶ月間) を実施し報告することを指示した<sup>52</sup>。

なお、フィブリノゲン HT-ミドリの製造承認に際しては、承認申請の提出前に厚生省とミドリ十字との間で以下のやり取りが行われている。

図表 3-22 「フィブリノゲン HT-ミドリ」承認申請前の経緯

日付	出来事
4 月 7 日	厚生省薬務局安全課および生物製剤課からミドリ十字に対しフィブリノゲン製剤の副作用 (肝炎) について問合せ
4 月 8 日	ミドリ十字より、薬務局安全課および生物製剤課に対し、青森県で発生した集団感染事件について説明
4 月 9 日	薬務局監視指導課、安全課、生物製剤課とミドリ十字とで打ち合わせを実施。厚生省より、ミドリ十字に対し、肝炎発症に関する実態把握と報告とともに、『承認までに加熱製剤のサンプルを提供するとの事だが、治験の扱いになるので、どのようなサンプルをどのようにして提供するのかを示すこと』との指導

<sup>52</sup> フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書 厚生労働省 2002 (H14) 年 8 月 29 日 p.24、参考資料 92 番

<sup>53</sup> フィブリノゲンの副作用に関して厚生省よりの指導 ミドリ十字株式会社 1987 (S62) 年 4 月 (東京乙

日付	出来事
	を実施 <sup>53</sup> 。
4月15日	<p>厚生省内部にて以下の方針を決定<sup>54</sup>。</p> <p>『(今後の方針)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 自発的に非加熱製剤の回収を行わせる。(4月23日より)</li> <li>2. 加熱製剤(60℃、96時間の乾燥加熱)の承認申請は4月20日を予定しており、4月30日の血液製剤調査会で審議を行い、同日付で承認する。(なお、基準品目であり薬価収載手続きの要なし)</li> <li>3. 4月23日以降加熱製剤の承認、検定(事務処理期間50日)、上市までの間は、加熱製剤を治験用として無償で供給させる。</li> <li>4. 当局としては、非加熱製剤から、加熱製剤への切替をスムーズに行い、医療機関での混乱を避けるため、承認後速やかに検定申請を行わせると共に、検定に要する期間を最小限にするよう必要な配慮を行う。(検定申請5月初め、上市6月初め)</li> <li>5. 承認申請後の承認取得までの間(約1ヶ月)の治験用サンプルの提供の必要性については別紙の文書を監視指導課宛事前に提出させると共に、治験用サンプルの使用成績についても一応の報告を行わせる。(1ヶ月間の対象患者数1,500~2,000人 約6,000バイアル相当)</li> </ol> <p>4月20日：加熱製剤の承認申請  4月23日：非加熱製剤の回収開始及び加熱サンプルへの切り替え  4月30日：血液製剤調査会での審議及び承認  5月初：検定申請  5月末：検定終了  6月初：加熱製剤上市</p>

B12)

<sup>54</sup> フィブリノーゲン製剤の取扱いについて(案)厚生省 1987(S62)年4月15日(東京甲 B202)

ii) 当該医薬品の検定の実態

① 医薬品の検定制度

厚生労働大臣の指定する医薬品は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売、授与等をしてはならないものとされている。(薬事法第43条第1項)。

(検定)

第43条 厚生労働大臣の指定する医薬品は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。

注) 生物学的製剤については国立感染症研究所を指定。

検定の対象となる医薬品、手数料、検定基準及び試験品の数量については、「薬事法第43条第1項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等」(昭和38年厚生省告示第279号)に規定されている。

なお、一部の血液製剤については、ロットを構成する小分け製品の数が少なく、個々のロットごとに国家検定を実施することが困難であることから、検定に準じた方法により抜き取り検査を国立感染症研究所又は地方衛生研究所において実施している(「保存血等の抜き取り検査について」(昭和47年薬発第571号厚生省薬務局長通知))。

② フィブリノゲン製剤に対する検定実施状況

フィブリノゲン製剤は、昭和39年の承認当時から、検定対象品目として指定されている。当該製剤に係る検定基準等の主な変遷は下表のとおりであり、現行の検定基準の試験項目は、凝固性たん白質含量及び純度試験、クエン酸ナトリウム含量試験及び発熱試験である。

図表 3-23 フィブリノゲン製剤の検定基準の主な変遷

年	月	概要
1964 (S39)	5月	人血漿フィブリノーゲン(乾燥)製剤を検定対象品目に指定。併せて、検定基準として「人血漿フィブリノーゲン(乾燥)基準」の規定を準用。
1971 (S46)	7月	「人血漿フィブリノーゲン(乾燥)基準」が「生物学的製剤基準」に統合されたことに伴い、検定基準も「生物学的製剤基準」の規定の準用に変更。
1979 (S54)	12月	検定基準の試験項目から含湿度試験及び水素イオン濃度試験を削除。  <削除理由> ・(当時の資料が残っておらず不明)
1985 (S60)	10月	検定基準の試験項目から溶解性試験及び力価試験を削除。  <削除理由> ・溶解性試験についてはそれまで検定不合格となった実績がないこと、また、他の試験を実施する際に溶解性を確認することが可能であるため。 ・力価試験についてはそれまで検定不合格となった実績がないこと、また、凝固作用に関しては凝固性蛋白試験においても確認することが可能であるため。

2006 (H18)	3月	<p>検定基準の試験項目から無菌試験及び異常毒性否定試験を削除。</p> <p>&lt;削除理由&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 無菌試験については過去 10 年以上不合格となった実績がないこと、また、GMP 調査により、製造所の保証の状況を確認することが可能であるため。</li> <li>・ 異常毒性否定試験については過去 10 年以上不合格となった実績がないこと、また、製造技術及びGMPによる品質管理の向上等により、試験の必要性が乏しくなったため。</li> </ul>
---------------	----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

フィブリノゲン製剤は、過去 10 年間（1998(H10)年 12 月から 2008(H20)年 11 月までの間）に製造された計 24 ロットの検定が行われ、全てのロットについて合格であった。

また、国立感染症研究所（旧国立予防衛生研究所）年報によると、1964(S39)年度から 2007(H19)年度において、計 860 ロットの検定申請の受理がなされ、そのうち 855 ロットについて合格、3 ロットについて不合格であった<sup>55</sup>。不合格ロットは 1964(S39)年度、1971(S46)年度及び 1985(S60)年度に各 1 ロットである。

また、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に関して、国立感染症研究所（旧国立予防衛生研究所）年報によれば以下のとおりである。

<sup>55</sup> 国立感染症研究所によると、申請件数と判定件数（合格件数と不合格件数の和）の齟齬については不明であるが、申請の取り下げ等によるものと推察されるところのこと。

図表 3-24 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抜取り検査実施状況

第Ⅸ因子複合体製剤<sup>56)</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<sup>57)</sup>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>58)</sup>。

---

<sup>56)</sup>第Ⅸ因子のほか、第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子を含む製剤。

<sup>57)</sup>抜き取り検査の回数は、PPSB-ニチャク、コーナイン、クリスマシン、クリスマシン-HT及び他社製剤について行われた回数である。

<sup>58)</sup>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、国立感染症研究所年報にて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。

iii) 承認審査体制

① 承認審査実施組織の変遷

医薬品の承認審査の実施組織は下表のとおりである。

図表 3-25 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	18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 3-26 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

## 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。

中央薬事審議会(2001(H13)年1月から、薬事・食品衛生審議会)、研究開発振興課も含めた審査体制を確認予定



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- 27 医薬品（製造、輸入別）の申請、承認品目数の推移

	医療用医薬品									一般用医薬品									製造品目 (追加・変更) 許可		輸入品目 (追加・変更) 許可	
	製造			輸入			製造			輸入												
	承認	一変	計	承認	一変	計	承認	一変	計	承認	一変	計										
1966 (S41)	7,032	(2,104)	1,172	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12,215	(1,991)	-	-
1967 (S42)	6,705	(1,241)	1,341	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,635	(1,180)	-	-
1968 (S43)	1,849	(176)	380	-	-	-	-	-	2,130	(540)	334	-	-	-	-	-	-	-	6,214	(668)	-	-
1969 (S44)	938	(64)	318	-	-	-	-	-	1,658	(342)	894	-	-	-	-	-	-	-	5,064	(407)	-	-
1970 (S45)																						
1971 (S46)																						
1972 (S47)																						
1973 (S48)																						
1974 (S49)	432	(40)	927	-	91	(17)	107	-	1,025	(38)	2,504	-	16	-	29	-	-	4,977	(58)	2,391	-	
1975 (S50)	525	(55)	511	-	114	(39)	233	-	1,482	(23)	1,394	-	46	(1)	103	-	-	5,748	(78)	2,573	(40)	
1976 (S51)	1,250		626	-	246		295	-	2,530		1,907	-	45		63	-	-	13,677		4,276		
1977 (S52)	1,607		784	-	400		196	-	2,027		742	-	373		100	-	-	8,156		5,606		
1978 (S53)	1,456		683	-	352		280	-	2,426		607	-	253		78	-	-	11,427		6,054		
1979 (S54)	1,990		581	-	485		262	-	2,025		592	-	217		130	-	-	9,620		6,364		
1980 (S55)	2,074		1,258	3,332	285		258	543	1,994		521	2,515	122		177	279		10,318		7,531		
1981 (S56)	1,189		484	1,673	278		136	414	2,623		468	3,091	104		81	185		6,530		2,630		
1982 (S57)	1,452		1,208	2,660	270		257	527	2,474		430	2,904	115		103	218		8,562		3,372		
1983 (S58)	800		1,002	1,802	163		284	447	1,525		343	1,868	72		65	137		5,490		2,808		
1984 (S59)	1,344		1,382	2,726	164		184	348	1,345		327	1,672	36		34	70		7,424		3,435		
1985 (S60)	6,797		910	7,707	351		217	568	1,796		333	2,179	48		37	85		13,783		3,845		
1986 (S61)	5,118		1,121	6,239	595		195	790	5,058		458	5,516	80		17	97		16,452		2,982		
1987 (S62)	2,276		947	3,223	695		159	854	1,202		408	1,610	38		17	55		7,514		1,924		
1988 (S63)	1,599		1,285	2,884	519		190	709	1,453		370	1,823	38		8	46		6,713		2,853		
1989 (H1)	1,230		1,010	2,240	461		231	692	1,550		360	1,910	86		12	98		5,324		1,195		
1990 (H2)	1,302		868	2,170	381		270	651	1,643		324	1,967	76		23	99		4,844		906		
1991 (H3)	1,014		970	1,984	366		193	559	1,769		362	2,131	115		40	155		5,792		1,709		
1992 (H4)	1,354		1,274	2,628	419		265	684	1,638		451	2,089	124		55	179		5,613		1,651		
1993 (H5)	743		1,212	1,955	409		292	701	1,394		373	1,767	85		18	103		3,473		1,197		
1994 (H6)	1,520		942	2,462	436		333	769	1,469		409	1,878	120		32	152		4,654		1,354		
1995 (H7)	788		1,544	2,332	255		235	490	789		199	988	51		49	100		2,656		1,186		
1996 (H8)	1,130		949	2,079	394		150	544	815		352	1,167	101		22	123		923		277		
1997 (H9)	748		831	1,579	269		295	564	516		191	707	32		29	61		164		114		
1998 (H10)	914		784	1,698	294		220	514	687		294	981	26		18	44		755		150		
1999 (H11)	750		1,142	1,892	284		216	500	750		294	1,044	23		19	42		78		113		
2000 (H12)	656		1,613	2,269	253		260	513	807		354	1,161	18		19	37		57		73		
2001 (H13)	849		2,690	3,539	386		541	1,065	975		3,035	4,010	51		176	227		47		155		
2002 (H14)	692		1,545	2,237	266		346	612	859		2,406	3,265	12		119	131		91		63		
2003 (H15)	552		1,556	2,108	160		268	428	951		994	1,945	26		64	90		23		16		

注) 括弧書きは特別審査品目を示す。

出所) 厚生省薬務局. 最近の薬務行政.第3集、第5集、第6集、第7集 薬務公報社  
をもとに本研究班作成

#### iv) 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>59</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 (S13) 年から 1962 年 (S37) 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>59</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 (S35) 年から 1967 (S42) 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」とするかは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、「薬事行政への提言」の章で述べる予定である。

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 人以上の血漿を集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。

#### ⑧ 今後の検討課題

医薬品の安全性、とりわけ売血による血漿由来の血液製剤に対する感染の危険性と同製剤の有効性との比較考量のあり方という問題に関連して、「病原微生物により汚染され、又は汚染されている虞がある医薬品は、輸入・製造・販売してはならないという薬事法第 56 条第 6 号（1964（S39）年当時、現行法では同条 7 号）に照らせば、1964（S39）年の承認は違法となるのではあるまいか」との指摘もある。このような指摘に対して、今回の検証作業中、厚生労働省より以下のような見解の表示があった。同条号の位置付け及びかかる解釈の妥当性については、今後も検討を継続する必要があるものと思われる。

##### 厚生労働省回答「薬事法第 56 条の趣旨について」

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 56 条第 7 号（昭和 39 年当時は第 6 号。以下同様。）の規定は、同法第 14 条第 1 項に基づく承認を受けた医薬品のうち、製造工程等の瑕疵等により生じる、個別の不良医薬品を取り締まることを趣旨としているものであるが、例外的な場合として、例えば、承認内容に従った原材料管理、製造の方法を採る限り、ほぼ確実にある病原微生物に汚染されることがわかった場合等には同法第 56 条第 7 号違反の対象となる場合も考えられる。

ただし、こうした例外的な場合であっても、あらかじめウイルスが混入した製剤を見分けたり、それを排除することが技術的に困難である場合に、当該製剤に対して同条を適用し、営業停止等の行政処分を実施したとすると、当該製剤の製造業者は製造を中止せざるを得なくなり、当該製剤の適応症の治療に著しい支障を生じる可能性もあるため、同号を適用して行政処分を実施するか否かについては、当時の知見に基づき、想定される健康被害の程度、当該製剤の必要性、他の治療の方法等についても勘案した上で決定されるべきものと考えられる。

フィブリノゲン製剤について考えると、昭和 39 年当時、当該製剤の承認に当たっては、産科出血は生命にかかわる重篤な病態であり、その治療のためにフィブリノゲン製剤が必要であるとする医学的知見が認められる一方、血清肝炎の予後については、一般的に良好とされていたこと、適当な代替治療薬や代替療法がなかったことから、肝炎のリスクを考慮しても有用性が認められたため承認されたものである。こうした状況下においては、一般的には行政処分等の規定を適用するには到らないものと考えられる。

## 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>60</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>61</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>62</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>60</sup> 第 14 条 9 項

<sup>61</sup> 「薬事法」六法全書昭和 39 年版 有斐閣 1964(S39)年 2 月 10 日（東京甲 B22）

<sup>62</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 3-28 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所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  $\beta$ -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、 $\beta$ -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。

なお、不活化処理の変更に關しては、1965(S40)年11月のBPL処理導入同月に改訂されたフィブリノーゲン-ミドリの添付文書<sup>63</sup>では、下記のとおり明記されていた。

成分および分量または本質

フィブリノーゲン-ミドリは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にβ-プロピオラクトン処理と紫外線照射による殺ウイルス処置を施した後小分し、（後略）

フィブリノーゲン注射による血清肝炎

「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注し、フィブリノーゲン-ミドリにもβ-プロピオ・ラクトンの処理並びに紫外線照射により殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。」

また、1972 (S47)年1月時点における添付文書<sup>64</sup>にも、下記の記述が存在していた。

成分および分量または本質

フィブリノーゲン-ミドリは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にβ-プロピオラクトン処理と紫外線照射による殺ウイルス処置を施した後小分し、（後略）

フィブリノーゲン注射による血清肝炎

（前略）更に、β-プロピオラクトンの処理ならびに紫外線照射による殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽しているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。（後略）

ただし、1970 (S45)年4月に発出された厚生省薬務局監視課長通知「医療用医薬品の添付文書について」<sup>65</sup>に基づき、厚生省薬務局細菌製剤課は1973(S48)年1月、ミドリ十字に対し添付文書の改訂を個別に指導<sup>66</sup>しており、その指導に基づき1974(S49)年5月に旧ミドリ十字が全面改訂した添付文書<sup>67</sup>では、上記文言は削除されている。

<sup>63</sup> フィブリノーゲン-ミドリ添付文書 株式会社ミドリ十字 1965(S40)年11月 p1,5 (東京甲 B57)

<sup>64</sup> フィブリノーゲン-ミドリ添付文書 株式会社ミドリ十字 1972(S47)年1月 p1,5 (東京甲 B59)

<sup>65</sup> 昭和45年4月21日薬監第167号厚生省薬務局監視課長通知「医療用医薬品の添付文書について」 厚生省薬務局 1970(S45)年4月21日 (東京甲 B60)

<sup>66</sup> 血液製剤関係添付文書の再検討について 株式会社ミドリ十字 1973(S48)年4月9日 (東京甲 B60)

<sup>67</sup> フィブリノーゲン-ミドリ添付文書 株式会社ミドリ十字 1974(S49)年5月 (東京甲 B62)

## ② 第Ⅸ因子複合体製剤

第Ⅸ因子複合体製剤においては、「PPSB－ニチヤク」について1972（S47）年の製造承認以降、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 3-29 第Ⅸ因子複合体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
1971 (S46)	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		
1973 (S48)	8月29日		PPSB－ニチヤク、承認事項一部変更承認申請 <sup>68</sup> (原血漿を3人分以下の血漿を合わせたものから、50人分以上に変更)	
1974 (S49)	6月5日		PPSB－ニチヤク、承認事項一部変更承認 (同上)	
	7月4日		PPSB－ニチヤク、承認事項一部変更承認申請 <sup>69</sup> (効能効果に「肝疾患の凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」を追加)	
1975 (S50)	4月24日		PPSB－ニチヤク、訂正願書提出 <sup>70</sup> (申請にかかる追加効能効果を「凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」に差し替え)	
	5月2日		PPSB－ニチヤク、効能追加承認 <sup>71</sup>	
1976 (S51)	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)	4月26日		PPSB－ニチヤク、承認事項一部変更承認申請 (「成分及び分量又は本質」欄の記載変更)	
	10月3日		PPSB－ニチヤク、承認事項一部変更承認 (同上)	
1982 (S57)	12月25日		PPSB－ニチヤク、承認事項一部変更承認申請 (従来の10ml製剤に、25ml製剤の製造の追加承認申請)	
1983 (S58)	6月29日		PPSB－ニチヤク、始末書および差替願提出 (1972(S47)年に承認された製造方法と実際の製造方法の一部相違)	
	8月26日		PPSB－ニチヤク、承認事項一部変更承認 (同上)	

それぞれの一部変更承認の詳細内容は以下のとおりである。

<sup>68</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 p23,24 (東京乙 B100)

<sup>69</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 p65 (東京乙 B100)

<sup>70</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 p63,64 (東京乙 B100)

<sup>71</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.57 (東京乙 B100)

ア) 原料血漿のプールサイズの拡大 (1974 (S49) 年 6 月)

申請内容

日本製薬は、1973 (S48) 年 8 月 29 日、厚生大臣に対し、PPSB-ニチャクの製造方法に関し、原血漿を従来の 3 人分以下の血漿を合わせたものから、50 人以上に変更するため、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った。

申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

図表 3-30 1973(S48)年 8 月の PPSB-ニチャクの一部変更承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	変更なし
製造方法	生物学的製剤基準 (乾燥人血漿凝固第IX因子複合体) による。 なお原材料は (液状人血漿) 2.1.2.(2)を準用し、原血漿は、50 人以上の血漿を合わせたものとする。 原血漿の分画は次図で示した方法で行い原画分を得る。 原画分に 0.01M クエン酸ナトリウム等張液 (「日局」クエン酸ナトリウム 2.94g、「日局」塩化ナトリウム 5.85g を「日局」注射用蒸留水で溶かして 1,000ml とする。) を原血漿の 2/80 量加えて溶解し PH を 6.8 に調整後この液 1ml につき「日局」ヘパリンナトリウムを 0.1mg (10 ヘパリン単位) の割合で加える。 上記溶液をミリポアフィルターで除菌し、最終容器に 10ml ずつ充填し、直ちに冷凍真空乾燥して製品とする。
用法及び用量	変更なし
効能又は効果	変更なし
備考	医療用 (薬価基準) 包装単位 (1 瓶 10ml 用 正常人血清の 200 倍)  (変更箇所) 製造方法において (1)原血漿は従来 3 人分以下の血漿を合わせたものであったがこれを 50 人以上に変更する。 (2)原血漿を分画するときの吸着剤をリン酸 3 カルシウムから DEAE-セルロースに変更する。
添付資料	なし

なお、日本製薬は 3 人分以下の血漿を合わせて原血漿とするとの当初の規格設定にあたり、「本剤は原料血漿を多数混合して Lot を形成する方法をとらず、1 製品 1 Lot とし、このため 1 Lot 当り (1 びん) 血漿 800ml (血球返還採血による 3 人分血漿) を原料とした。その理由は、現在供血者の Au 抗原検査並びにトランスアミナーゼ値測定によってもなお本剤の血清肝炎ウイルスの混入を完全に防止できないため、原料血漿の混合を最小限に止めることによって本剤の投与による血清肝炎罹患のおそれを防止することに努めたものである。この処置は、血清肝炎ウイルスを保持する供血者の完全な検査法が確立するまでとする。」

72としていた。

### 審査結果

1974 (S49) 年 6 月 5 日、上記申請は、申請のとおり承認された。

なお、1974 (S49) 年 5 月 27 日起票の厚生省資料「医薬品製造承認事項一部変更承認について」<sup>73</sup>では、「審査事項」欄に「帝京大学医学部風間先生相談済みOK」とのみ記載されている。

---

<sup>72</sup> 本剤規格設定の根拠 日本製薬 (東京甲 B81)

<sup>73</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 p94 (東京乙 B100)

イ) 効能・効果の追加（1975（S50）年5月）

申請内容

日本製薬は1974（S49）年7月4日、PPSB-ニチャクの効能または効果を「血液凝固第IX因子欠乏症」から「血液凝固第IX因子欠乏症。肝疾患の凝血因子（第II、VII、IX、X）欠乏に基づく出血。」に拡大するため、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った。

申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

図表 3-31 1974(S49)年7月のPPSB-ニチャクの一部変更承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	本品1瓶中、ヒト血漿中の血液凝固因子(第II、VII、IX、X)をそれぞれ正常人血清の200倍を含む凍結乾燥製剤である。 本品は溶剤として「日局」注射用蒸留水10mlを添付する。
製造方法	変更なし
用法及び用量	変更なし
効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏症。 肝疾患の凝血因子(第II、VII、IX、X)欠乏に基づく出血。
備考	医療用(薬価基準) 包装単位(1瓶10ml用正常人血清の200倍)  (変更箇所) ① 成分及び分量又は本質欄で血液凝固第IX因子複合体の内訳を第II、VII、IX、Xと明記した。 ② 規格及び試験方法欄に第II、VII、X因子の力価試験方法を追加する。 ③ 効能又は効果欄に「肝疾患の凝血因子(第II、VII、IX、X)欠乏に基づく出血」を追加する。
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PPSB-ニチャク(乾燥人血液凝固第IX因子複合体)の血液凝固因子第II因子及び第VII、X因子複合体の力価<sup>74</sup></li> <li>・ 生物学的製剤基準</li> <li>・ 「PPSB-ニチャク」の効能拡大を申請した理由<sup>75</sup></li> <li>・ 臨床実験集             <ul style="list-style-type: none"> <li>① 肝疾患の出血性素因に対する第II、第VII、第IX、第X因子濃縮製剤の輸注効果(東北大学医学部山形内科教室)</li> <li>② 肝疾患の出血傾向に対する第IX因子複合体製剤の止血効果(弘前大学医学部第一内科)</li> <li>③ 先天性第X因子欠乏症における輸注第X因子の消長(三菱京都病院内科、京都大学医学部第一内科)</li> </ul> </li> </ul>

上記申請にあたり、日本製薬が提出した添付資料の概要は下表のとおりである。

<sup>74</sup> PPSB-ニチャク(乾燥人血液凝固第IX因子複合体)の血液凝固因子第II因子及び第VII、X因子複合体の力価 日本製薬株式会社 1974(S49) p.62 (東京乙 B100)

<sup>75</sup> PPSB-ニチャク(乾燥人血液凝固第IX因子複合体)の血液凝固因子第II因子及び第VII、X因子複合体の力価 日本製薬株式会社 1974(S49) p.71 (東京乙 B100)

図表 3- 32 PPSB-ニチャクの一部変更承認申請時の臨床試験資料の概要

資料名	概要
<p>①肝疾患の出血性素因に対する第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子濃縮製剤の輸注効果（東北大学医学部山形内科教室）<sup>76</sup></p>	<p><b>P(patient, 患者)</b> 「凝血以上を呈する肝疾患 11 例」 肝硬変症 8 例 慢性肝炎 3 例</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b> 「PPSB-ニチャク（日本製薬, Lot.No.134）を投与。」</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「K-PPT（カオリン加部分トロンボプラスチン時間）には変化がみとめられないが、PT（1 段法プロトロンビン時間）およびTT（トロンボテスト）では明らかな改善がみとめられ、特にTTにおいて著名で、ピークは1 時間で12～24 時間で旧値に復した。」</li> <li>「各凝血因子活性では、Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ以外の変化はみとめられず各因子活性のピークは1 時間で、その効果の持続はⅡでは24 時間以上、Ⅶは6～12 時間、Ⅸは24 時間であったが、Ⅹのみ1 週間後も効果がみとめられた。」</li> </ul> <p>副作用の記述 「副作用は認められなかった」</p>
<p>②肝疾患の出血傾向に対する第Ⅸ因子複合体製剤の止血効果～in vitro実験～（弘前大学医学部第一内科）<sup>77</sup></p>	<p><b>P(patient, 患者)</b> 入院中の肝疾患患者および肝機能障害を伴う胆道疾患患者 36 例 肝硬変症 10 例 慢性肝炎 7 例 急性肝炎 7 例 肝癌 6 例 胆道癌 4 例 胆石による閉塞性黄疸患者 2 例 ※ いずれも臨床的に出血は認められていなかった患者。 ※※上記患者の血漿を使った in vitro の実験である点に留意。</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b> 「患者血漿に5 倍希釈した第Ⅸ因子複合体製剤を1/10 容添加。」</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> 「正常血漿を硫酸バリウムで処置して吸着血漿を作り、正常血漿および第Ⅸ因子複合体製剤の倍数希釈液 1/10 容をこの吸着血漿に添加し、各々のカオリン加部分トロンボプラスチン時間の補正度を比較」。</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b></p>

<sup>76</sup> 森和夫、平塚巖、酒井秀章、樋渡克英 肝疾患の出血性素因に対する第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子濃縮製剤の輸注効果（東京乙 B100）

<sup>77</sup> 呉道朗、木村あさの、佐々木大輔、吉川豊. 肝疾患の出血傾向に対する第Ⅸ因子複合体製剤の止血効果～in vitro 実験～ 月刊臨床と研究 別冊 1974(S49); 51(2):131-4（東京乙 B100）

資料名	概要
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 「プロトロンビン時間は全症例が第IX因子複合体製剤の添加によって短縮」。</li> <li>・ 「カオリン加部分トロンボプラスチン時間は、病的に延長している症例では第IX因子複合体製剤の添加によって明らかな短縮があったが(肝硬変症患者血漿の Kaolin PTT 119.2 秒が添加後 90.4 秒)、その他の症例では添加による凝固時間の有意義な変化はなかった。」</li> <li>・ 「第II因子活性は添加前平均 77.6%の活性に対して、PPSB 添加後 153%、コーナイン添加後 143.5%と活性の上昇があった。」</li> <li>・ 「第VII因子複合体活性は添加前平均 87.6%で、PPSB 添加後 164.9%、コーナイン添加後 130%と上昇した。」</li> <li>・ 第IX因子活性は添加前平均 79.1%で、PPSB 添加後 120.8%、コーナイン添加後 120.3%と上昇した。」</li> <li>・ バリウム吸着血漿に対する補正効果では「第IX因子複合体製剤は正常血漿より明らかに大きな補正効果があった。」</li> </ul> <p>副作用の記述 記述なし</p>
<p>③先天性第X因子欠乏症における輸注第X因子の消長 (三菱京都病院内科、京都大学医学部第一内科) <sup>78</sup></p>	<p><b>P(patient, 患者)</b> 先天性第X因子欠乏症の2例</p> <p><b>E(exposure, 曝露)</b> 「プロトロンビン複合体濃縮製剤 PPSB」(「日本製薬の提供によるもの」)を輸注</p> <p><b>C(comparison, 比較)</b> なし</p> <p><b>O(outcome, アウトカム)</b> [症例 1] 輸注後に抜歯をした際、「出血は少量で肉芽形成の経過は順調」 輸注後の第X因子の半減期は31時間。 [症例 2] 「初期減衰以降生体内の半減期は36時間」</p> <p>副作用の記述 記述なし</p>

また申請時に日本製薬があわせて提出した「『PPSB－ニチヤク』の効能拡大を申請した理由」には、その申請理由が以下のとおり記載されている。

乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (PPSB－ニチヤク) は血液凝固第IX因子の他、血液凝固第II、第VII、第X因子を含んでいることは周知の事実であり、それ故に複合体という名が使われている。現在これらの効能は血液凝固第IX因子欠乏症に限られているが、臨床面においては、肝疾患により二次的にこれらの血液凝固因子の産生低下を招いた症例、又頻度はきわめて少いが原発性の第II、第VII、第X因子欠乏症の症例もあり、従って本製剤についての効能をこれら血液凝固第II、第VII、第X因子欠乏に基づく出血に対しても適応させることにより一層臨床面における利用面を広げることができる。

<sup>78</sup> 野村博、安永幸二郎. 先天性第X因子欠乏症における輸注第X因子の消長 (東京乙 B100)

上記申請に対し、1975（S50）年4月18日、血液製剤調査会は「肝障害患者に大量又は長期に投与すると血栓症を起こすことがあるとの米国での報告があるのでその趣旨の使用上の注意を加えること」などの意見を付したうえで、「申請内容については承認して差し支えない」との意見を出した。

その後、日本製薬は1975（S50）年4月24日に上記申請の訂正願書を厚生大臣に提出し、先に提出した申請書の全文の差替え、および「使用上の注意」の追加を行った。差替え後の申請書においては、「効能又は効果」欄の記載は「血液凝固第IX因子欠乏症。肝疾患の凝血因子（第II、VII、IX、X）欠乏に基づく出血」から「血液凝固第IX因子欠乏症。凝血因子（第II、VII、X）欠乏に基づく出血」へと変更されている。

申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

図表 3-33 1975(S50)年4月のPPSB-ニチャクの一部変更承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	変更なし
製造方法	変更なし
用法及び用量	1瓶の内容を添付の溶解液10mlで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」については別紙添付。
効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏症。 <b>凝血因子（第II、VII、X）欠乏に基づく出血。</b>
備考	医療用（薬価基準） 包装単位（1瓶10mlで、その力価は正常人血漿1mlの200倍以上を含む。）  (変更箇所) 1. 用法及び用量欄 「使用上の注意」を別紙にした。 2. 効能又は効果欄 「凝血因子（第II、VII、X）欠乏に基づく出血」を追加する。
添付資料	・ PPSB-ニチャク（乾燥人血液凝固第IX因子複合体）の血液凝固因子第II因子及び第VII、X因子複合体の力価 <sup>79</sup>

### 審査結果

上記の医薬品製造承認事項一部変更承認申請は、1975（S50）年5月2日、厚生大臣により承認された。

<sup>79</sup> PPSB-ニチャク（乾燥人血液凝固第IX因子複合体）の血液凝固因子第II因子及び第VII、X因子複合体の力価 日本製薬株式会社 1974(S49) p.62（東京乙B100）

ウ) 「成分及び分量又は本質」欄の記載変更（1977（S52）年4月）

申請内容

日本製薬は、従来の承認書の「成分及び分量又は本質」欄の記載が不正確であったことから、1977（S52）年4月26日、同欄の記載を変更する旨の医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った。

この申請においては、従来、1瓶中の有効成分として血液凝固第IX因子複合体を正常人血清の200倍含むと記載されていたものを、複合体ではなく血液凝固第IX因子が200倍含まれているとの変更を行った。

図表 3-34 1977(S52)年4月のPPSB-ニチャクの一部変更承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	本剤はヒトの血漿中の血液凝固第IX因子複合体を含む乾燥製剤で、 <b>血液凝固第IX因子の含量は1瓶中正常人血清の200倍である。</b> 本剤には溶解液として「日局」注射用蒸留水10mlを添付する。
製造方法	変更なし
用法及び用量	変更なし
効能又は効果	変更なし
備考	医療用（薬価基準） 包装単位（1瓶10mlで、その力価は正常人血清の200倍である。）  変更内容 成分及び分量又は本質欄で、1瓶中の有効成分として「 <b>血液凝固第IX因子複合体を正常人血清の200倍含む</b> 」としてあったが、複合体でなく「 <b>血液凝固第IX因子を200倍含む。</b> 」と変更する。  変更理由 従来許可を得ていた承認書の成分及び分量又は本質欄の記載方法に不備があったため、この度正確な表現に訂正を行なうものである。 成分、本質などの内容的には全く変更はなく同一製品である。  承認事項一部変更許可 昭和49年6月5日 昭和50年5月2日
添付資料	・

申請結果

厚生大臣は、1977（S52）年10月3日、上記申請を承認した。

エ) 25ml 製剤の製造に関する追加承認申請（1982（S57）年 12 月）

申請内容

従来製造承認を得ていた PPSB ニチャクは、血液凝固第IX因子の量を正常人血清 1ml の 200 倍含有する製剤(10ml 用)であったが、医療現場において必要量を投与するためには、数多く使用しなければならないことを考慮し、日本製薬は、1982（S57）年 12 月 25 日、厚生大臣に対し、500 倍(25ml)製剤の製造について追加承認申請をすべく、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った。

また、1983（S58）年 6 月 29 日、1972（S47）年に承認を得た製造方法と実際の製造方法に相違があることが判明したとして、日本製薬はその始末書とともに差替え願いを提出した。

上記始末書に記載された、製造承認時の製造方法と実際の製造方法との相違点は以下のとおりである。

<p>1. 「0.01M クエン酸ナトリウム等張液」を「溶解液」と変更しその処方を下記のように別記する。                  溶解液の処方                  日本薬局方 クエン酸ナトリウム 15.0g                  日本薬局方 塩化ナトリウム 6.0g                  日本薬局方注射用蒸留水を加え 1,000ml にする。</p> <p>従来処方では、等張になっていないのに等張液と呼んでいたのは不相当であったので訂正する。また、47 年の承認では記載していなかったが、実際は浸透圧調整のため、クエン酸ナトリウムを添加していたので、今回の溶解液処方はこちらを含めたものに訂正する。</p> <p>2. 「日本薬局方ヘパリンナトリウムを 1ml 当り 10 単位の割合で加え」の中、10 単位を 5 単位に訂正する。</p> <p>生物学的製剤基準で「1ml につき 10 単位以下」と定めているので、47 年の承認で上限の 10 単位を記載していたが、これ以下で製造する限り適合するものと解釈し、5 単位添加で製造しているのが実情です。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

差替え願い提出後の、医薬品製造承認事項一部変更承認申請の内容は以下のとおりである。

図表 3- 35 1983(S58)年 6 月の PPSB-ニチャクの一部変更承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) PPSB-ニチャク		
成分及び分量又は本質	本剤は、ヒト血漿中の血液凝固第IX因子複合体を含む乾燥製剤で、下記成分を含有する。		
	1 バイアル中		
	成分	200 倍製剤	500 倍製剤
	血液凝固第IX因子	正常人血清 1ml の 200 倍	正常人血清 1ml の 500 倍

	<table border="1"> <tr> <td>等張化剤</td> <td>日本薬局方 塩化ナトリウム</td> <td>48mg</td> <td>120mg</td> </tr> <tr> <td>等張化剤及び安定化剤</td> <td>日本薬局方 クエン酸ナトリウム</td> <td>120mg</td> <td>300mg</td> </tr> <tr> <td>安定化剤</td> <td>日本薬局方 ヘパリンナトリウム</td> <td>50 ヘパリン単位</td> <td>125 ヘパリン単位</td> </tr> </table>	等張化剤	日本薬局方 塩化ナトリウム	48mg	120mg	等張化剤及び安定化剤	日本薬局方 クエン酸ナトリウム	120mg	300mg	安定化剤	日本薬局方 ヘパリンナトリウム	50 ヘパリン単位	125 ヘパリン単位
等張化剤	日本薬局方 塩化ナトリウム	48mg	120mg										
等張化剤及び安定化剤	日本薬局方 クエン酸ナトリウム	120mg	300mg										
安定化剤	日本薬局方 ヘパリンナトリウム	50 ヘパリン単位	125 ヘパリン単位										
	<p>溶解液として日本薬局方注射用蒸留水を、200倍製剤には10ml、500倍製剤には25mlを添付する。</p>												
製造方法	<p>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。 詳細は下記のとおり。 原血漿：採血容器のまま、個々に遠心分離をして、血液から血漿をわけ、50人以上以上の血漿を合わせたものとする。 分画：原血漿を次図（本報告書上は省略）で示す方法で処理し、原画分を得る。 最終バルク及び乾燥：原画分を下記処方 of 溶解液で、1ml 中血液凝固第IX因子量が正常人血清1mlの20倍含むように溶解しこれに日本薬局方ヘパリンナトリウムを1mlあたり5単位の割合で加え、フィルターで除菌後、血液凝固第IX因子量として、正常人血清1mlの200倍又は500倍に相当する量を最終容器に分注し、真空凍結乾燥する。 溶解液の処方 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 15.0g 日本薬局方 塩化ナトリウム 6.0g 日本薬局方注射用蒸留水を加え、1,000mlにする。</p> <p>なお、小分けにする容器は、日本薬局方一般試験法 26. 注射用ガラス容器試験法に適合するバイアル瓶及びゴム栓を使用する。 添付の溶解液は、日本薬局方注射用蒸留水を日本薬局方製剤総則 17 注射剤の項の製造方法により、1バイアルに10ml又は25mlずつ分注し、蒸気滅菌する。</p>												
用法及び用量	<p>本剤を添付の溶解液で、血液凝固第IX因子量が正常人血清1mlの200倍あたり10mlの割合で溶解し、静脈内に注射する。 用量は、通常1回10～60mlとし、手術等必要に応じ適宜増量する。</p>												
効能又は効果	<p>変更なし</p>												
備考	<p>3. 医療用（薬価基準） 4. 包装単位</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血液凝固第IX因子含量が正常人血清1mlの200倍×1バイアル（溶解液10ml添付）</li> <li>・ 血液凝固第IX因子含量が正常人血清1mlの500倍×1バイアル（溶解液25ml添付）</li> </ul> <p>5. 変更の理由及び箇所については別紙(5)のとおり。 6. 500倍×1バイアル製剤に添付するもの次記のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ フィルターセット (52B) 第636号 52.6.20 ((株)日本メディカルサプライ)</li> <li>・ ●●針 (52B) 第694号 52.7.1 ((株)日本メディカルサプライ)</li> <li>・ テルモシリンジ (52B) 第1393号 53.12.5 (テルモ株式会社)</li> <li>・ JMB スカルプペインセット (49B) 第244号 49.6.15 ((株)日本メディカルサプライ)</li> </ul>												
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 上記の別紙(5) 変更の理由及び箇所</li> </ul>												

図表 3-36 1973(S48)年 8 月の PPSB-ニチャクの一部変更承認申請書添付の変更理由・箇所

<p><b>【変更の理由】</b>          従来許可を得ている PPSB-ニチャクは、1 バイアル中血液凝固第IX因子を、正常人血清 1ml の 200 倍含有する製剤(10ml 用)であるが、本剤の用法用量が「1 回に 10~60ml とし、手術等必要に応じ適宜増量する」となっているところから、時には 10ml 製剤を数多く使用しなければならない現状を考慮して 500 倍(25ml 用)製剤を追加申請するものである。          (500 倍製剤は、200 倍製剤と同濃度で容量を多くしたもの)</p> <p><b>【変更の箇所】</b>          500 倍製剤の追加に伴って、関連する箇所の変更と、一部記載方法の改善を下記のとおり行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 成分及び分量又は本質欄             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 500 倍製剤の成分を追加記載した。</li> <li>b) 全面的に記載方法を改善した。(等張化剤、安定家財、添付の溶解液を明記した。)</li> </ol> </li> <li>2. 製造方法欄             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 分画の工程で使用する吸着剤を一般名で記載し、使用量を抹消した。                  DEAE-セルロース 0.5~1.0% → 陰イオン交換体</li> <li>b) 「日局」ヘパリンナトリウムを 0.1mg (10 ヘパリン単位) の割合で…                  → 日本薬局方ヘパリンナトリウムを 1ml 当り 5 単位の割合で…</li> <li>c) 原画分に 0.01M クエン酸ナトリウム等張液(「日局」クエン酸ナトリウム 2.94g、「日局」塩化ナトリウム 5.85g を「日局」注射用蒸留水で溶かして 1,000ml とする。)を…                  → 原画分を下記処方の溶解液で…                  溶解液の処方 を別記する。                  溶解液の処方 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 15.0g                                    日本薬局方 塩化ナトリウム 6.0g                                    日本薬局方注射用蒸留水を加え 1,000ml にする。</li> <li>d) 直接の容器の材質を記載した。(薬審第 718 号 55.5.30 による)</li> <li>e) 添付の溶解液の製造方法を記載した。</li> </ol> </li> <li>3. 用法及び用量欄             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 1 瓶の内容を添付の溶解液 10ml で溶解し…                  → 血液凝固第IX因子量が正常人血清 1ml の 200 倍あたり 10ml の割合で溶解し…</li> <li>b) 使用量は通常 1 回 1~6 瓶とし                  → 用量は通常 1 回 10~60ml とし</li> </ol> </li> <li>4. 規格及び試験方法欄                  浸透圧試験、実重量偏差試験、不溶性異物試験の 3 項目を追加した。</li> <li>5. 備考欄             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 包装単位を追加する。                  正常人血清 1ml の 500 倍×1 バイアル (溶解液 25ml 添付)</li> <li>b) 500 倍製剤に添付するものを記載する。                  フィルターセット 他 3 品</li> </ol> </li> </ol>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**申請結果**

厚生大臣は、1983 (S58) 年 8 月 26 日、上記申請を承認した。

### iii) 小考（未定稿）

#### ① フィブリノゲン製剤の不活化処理変更時に一部変更承認審査が行なわれなかったことについて

本来、製造承認において承認された事項の一部を変更する際には、企業は一部変更承認申請を行い、一部変更承認を受ける必要がある。

不活化処理についても、製造承認申請書に記載されている以上、処理方法を変更する場合には一部変更承認を受ける必要が存在する。

しかし、フィブリノゲン製剤においては、不活化処理として紫外線照射処理と $\beta$ -プロピオラクトン（BPL）処理の併用を開始した際（1965(S40)年）、及び紫外線照射処理と抗HBsグロブリン（HBIG）添加処理の併用を開始した際（1985(S60)年）に、その旨の一部変更承認が行われなかった。

いずれの場合も企業が承認申請を提出しなかった以上、厚生省としてはその変更を知ることが出来ず、必然的に承認審査を行うこともできない。この点に関し、当時の薬事行政に直接その責を問うことはできない。

ただし、1965(S40)年のBPL処理の導入に際しては、添付文書にその旨が記載されていた。厚生省は、1970(S45)年4月の添付文書の記載適正化に関する通知<sup>80</sup>に基づき、1973(S48)年にミドリ十字に対し個別指導を行っており、その際に製造承認時とは異なる不活化処理が行われていたことを認識できた可能性はある。

そして当該処理の安全性について審査すべく一部変更承認申請を行わせていれば、以後の健康被害の拡大を防げた可能性もあった。

#### ② PPSB ニチャクにおいて、原料血漿のプールサイズが拡大されたことについて

PPSB-ニチャクは国内有償採血由来血漿を原料としており、日本製薬は1973(S48)年5月、原料血漿採取時のHBs抗原検査として、従来のSRID法（一元免疫拡散法）から、より検出感度の高いIAHA法（免疫粘着赤血球凝集反応法）に切り替えた。

これに伴い、1973(S48)年8月、日本製薬は当該製剤の原血漿を、3人分以下の血症を併せたものから50人以上の血漿をあわせたものへと変更すべく一部変更承認申請を行った。

同社は、当初3人分以下の血漿を合わせて原血漿とする旨の規格設定を行った理由として「現在供血者のAu抗原検査並びにトランスアミナーゼ値測定によってもなお本剤の血清肝炎ウイルスの混入を完全に防止できないため、原料血漿の混合を最小限に止めることによって本剤の投与による血清肝炎罹患のおそれを防止することに努めたものである。この処置は、血清肝炎ウイルスを保持する供血者の完全な検査法が確立するまでとする。」<sup>81</sup>としており、より検出感度の高いIAHA法を導入したことで、同社としてはプールサイズ拡大

<sup>80</sup>昭和45年4月21日薬監第167号厚生省薬務局監視課長通知「医療用医薬品の添付文書について」厚生省薬務局1970(S45)年4月21日（東京甲B60）

<sup>81</sup>本剤規格設定の根拠 日本製薬（東京甲B81）

に耐えうると判断したものと想定される。

ただし、IAHA 法による HBs 抗原検査は、1971(S46)年に大河内一雄らにより「14 名中 9 名の肝炎発症が防げない」と報告されており、血清肝炎に対する安全対策としては不十分なものであった。また、同製剤はウイルスの不活化処理がなされていなかった。

これらを考慮すると、原料血漿のプールサイズの拡大は、製剤への HCV 混入リスクを高めるものであったと考えられる。

この一部変更承認時の厚生省における審査過程については、当時の内部資料に「帝京大学医学部風間先生相談済み OK」との記載があるのみで既存の公開資料からは詳細を把握することはできない。だが、上述のような同製剤の原料特性（有償採血由来血漿であること）、製造方法（不活化処理が行われていないこと）、検査方法の限界（当時 C 型肝炎ウイルスは発見されていなかった状況であるが、HBs 抗原検査だけでは肝炎防止には限界があること）を考慮して審査を行う必要があったと言えよう。

また、一部変更承認申請書には、変更内容が記載されているのみであり、その影響に関する記述はなされていない。厚生省においてその変更の是非を慎重かつ効率的に審査するためにも、一部変更承認申請を行う者に対し、①変更理由、②想定されるリスクとその大きさを併記させる、といった施策も検討すべきであろう。

なお、仮に前掲の厚生省内部資料のとおり、一人の医師への相談のみでプールサイズ拡大を承認したのであれば、その審査体制についても不十分なものであったと言える。このように審査の過程や内容を後日検証できないような文書管理とあわせ改善が必要であろう。

### ③ PPSB ニチャクにおいて、先天性から後天性へ適応が拡大されたことについて

日本製薬は 1974 (S49) 年 7 月 4 日、PPSB ニチャクの効能または効果を「血液凝固第 IX 因子欠乏症」から「血液凝固第 IX 因子欠乏症。肝疾患の凝血因子（第 II、VII、IX、X）欠乏に基づく出血。」に拡大すべく、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行い、その後「血液凝固第 IX 因子欠乏症。凝血因子（第 II、VII、X）欠乏に基づく出血」へと申請書を差替えた後、翌 1975(S50)年 5 月 2 日、厚生大臣により承認された。

この申請にあたり、臨床試験資料として肝疾患の出血傾向に関する 2 論文、および先天性第 X 因子欠乏症に関する 1 論文が提出されたが、前者の 2 論文のうち 1 論文は「in vitro」（試験管内）試験であり臨床試験ではなかった。そのため、追加する効能・効果である「肝疾患の凝血因子（第 II、VII、X）欠乏に基づく出血」に関する“臨床試験資料”は 1 論文のみであり、そこで取り扱われている臨床試験も 11 例のみである。また、比較試験の形式も取られていない。

上記の臨床試験資料では、1967(S42)年 10 月の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」にて規定されている、「効能効果のみの変更の場合の臨床資料は1主要効能当たり1カ所20例以上2カ所以上の資料とする。」を満たしておらず、そのような臨床試験資料をもとに、追加する適応に対する有効性・安全性について十分な審査が行えたのかについては疑問である。

## (2) 当該医薬品の市販後対策について

### 1) 厚生省における副作用情報収集・分析・評価の実態

本薬害肝炎事件では、1977（S52）年の米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の承認取消し情報を厚生省が把握し、国内においても適切な措置を行っていれば被害拡大を防止できたのではないかとの観点から、厚生省が上記情報を認識していたか否かが一つの争点となった。

なお、厚生労働省では、医薬品の「副作用」には、ウイルスの混入等による「感染」は含まないという考え方がとられてきている。別のもの考えられ、1980 年の副作用報告の義務化から遅れて、1997 年に感染症報告の義務化がなされてきている。1979 年の副作用被害救済制度から遅れて、2004 年に生物由来製品感染等被害救済制度が設けられている。品質に問題がある場合は「不良医薬品」という呼び方がなされる。

ここで、「副作用」が、何を含んで何を含まないかについての議論は、後ろの「提言」において述べる。

本節では、1960 年代以降の厚生省の副作用情報の収集・分析・評価の実態を明らかにし、米国 FDA の承認取消しを厚生省が認識していたか否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。ここでは、「狭義」の副作用から、「汚染による（感染を主とした）副作用」をカバーするプロセスを記述することになる。

#### i) 国内の副作用情報の収集

##### ① 厚生省への副作用報告制度（自発報告制度）

厚生省は 1950 年代後半（昭和 30 年代）に発生したサリドマイド / スモン両事件を契機に国内外の副作用情報の収集に着手し、以降段階的に製薬企業や医療機関からの副作用報告制度の構築を進めてきた。

まず国内における、製薬企業や医療機関からの副作用報告制度の変遷を下表に示す。

図表 3-37 厚生省への副作用報告制度の変遷

年月	主な出来事
1965（S40）年	<b>WHO による国内モニター制度の確立勧告</b> WHO 第 18 回総会にて、医薬品の副作用に関する事例を系統的に収集評価するため、国内モニター制度の速やかな確立を加盟各国に対して勧告 <sup>82</sup>

<sup>82</sup> 厚生省 50 年史 p.1067（東京甲 A187）

年月	主な出来事
1967 (S42) 年 3月	<b>国内の副作用モニター制度開始</b> 大学病院、国立病院 192 箇所をモニター病院に指定し、医薬品副作用事例を報告するよう協力を依頼。 モニター施設に対し、毎年調査依頼文書と医薬品副作用調査票用紙を予め送付しておく、モニター施設勤務医が、医薬品副作用を経験した場合に厚生省宛てに副作用報告書を送付するシステム。 <sup>83</sup>
1967 (S42) 年 9月13日	<b>行政指導による新開発医薬品に関する製薬企業からの副作用報告制度開始</b> 医薬品製造承認申請者に対し、新開発医薬品の承認後少なくとも2年間(1971 (S46) 年に3年間に延長)の副作用報告を要求。 <sup>84</sup>
1971 (S46) 年	<b>製薬企業からの副作用報告制度の医薬品全般への拡大</b> 製薬企業に対し、新開発医薬品以外の医薬品についても、医療機関等から医薬品の未知又は重篤な副作用の報告を受けたときは自ら調査し厚生省に報告することを要求。 <sup>85</sup>
1974 (昭49) 年	国は、サリドマイド訴訟の「確認書」において、新医薬品承認の厳格化、副作用情報システム、医薬品の宣伝広告の監視など、医薬品安全性強化の実効をあげることを確約。 <sup>86</sup>
1978 (S53) 年	<b>薬局モニター制度を開始</b> 各都道府県から推薦のあった薬局をモニター施設とし、一般用医薬品、化粧品等の副作用情報を収集。 収集情報は「薬局モニター情報」としてフィードバック。 <sup>87</sup>
1979 (S54) 年	国は、スモン訴訟の「確認書」において、新医薬品承認時の安全確認、医薬品の副作用情報の収集、薬害防止に必要な手段をさらに徹底して講ずるなど行政上最善の努力を重ねることを確約。 <sup>88</sup>
1979 (S54) 年	薬事法改正
1980 (S55) 年	<b>薬事法に基づく副作用報告の義務化</b> 薬事法改正に伴い、医薬品製造業者に対し、追跡調査を含め、医薬品の安全性等に関する情報を積極的に収集すべきことを定める法令通達が出される。 「薬事法の一部を改正する法律の施行について」(甲 B110, p.605,616) 「医薬品の製造管理及び品質管理規則」(甲 B110, p.236,239) 「医薬品の製造管理及び品質管理規則並びに薬局等構造設備規則の一部を改正する症例等の施行について」(甲 B110, p.634, 641~642)
1996 (H8) 年	薬事法改正
1997 (H9) 年	<b>薬事法に基づく感染症報告、外国措置報告の義務化</b> ・医薬品等による副作用報告を法律に明記することに加え、感染症等の発生報告を義務化 ・外国で保健衛生上の危害の発生等の防止装置(製造・販売の中止、回収等)がとられた場合の報告を義務化 <b>医薬品・医療機器等安全性情報報告制度</b>
2003 (H15) 年	<b>医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の薬事法制化</b>

<sup>83</sup> 厚生省 50 年史 p.1067、東京判決 判例時報 1975 号 p.91~92 (東京甲 A187)

<sup>84</sup> 「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) p.1067 (甲 A187) (東京甲 B23、乙 B87)

<sup>85</sup> 東京判決 判例時報 1975 号 p.91、東京甲 B64 逐条解説薬事法(抜粋) p.66

<sup>86</sup> サリドマイド裁判第 1 編総括(抜粋)(東京甲 B54)

<sup>87</sup> 東京判決 判例時報 1975 号 p.91

<sup>88</sup> 薬害スモン全史第 3 巻運動編(東京甲 B 65)

なお、上記制度に基づく厚生省への副作用報告数の推移は下図のとおりである。

図表 3-38 年別の副作用報告数推移



1980年以前のデータは厚生労働省に提供依頼中

出所) 厚生労働省 「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会 (第1回) 2008 (H20) 年5月23日 資料2 p.7」

## ② 厚生省による副作用に関する文献収集

なお、上述の副作用報告制度による情報収集以外に、厚生省が副作用に関する系統的な文献収集を行っていたという記録は見いだせなかった。

### ③ JAPIC<sup>89</sup>を通じた副作用に関する学会発表・論文等の収集

財団法人日本医薬情報センター(Japan Pharmaceutical Information Center: JAPIC)とは、国内外の医薬品に関する臨床的に有用な情報を収集・処理・提供することによって、薬剤の臨床使用の適正化を通じて製薬と医療の間のかげ橋の役目を果たすことを目的に1972年に厚生大臣の許可を受けて設立された公益法人である。医薬品に関するあらゆる科学技術情報を収集・処理して、製薬企業、医療機関、行政機関等に提供することによって国民の保健医療の向上に寄与することを目的に活動している。

旧厚生省・厚生労働省における、JAPIC を通じた情報収集状況については、現在調査中である。なお、研究班では以下の文献を入手し検証を行っている。

- 1) 15年のあゆみ. 財団法人日本医薬情報センター,1987
- 2) 副作用情報システム化に関する研究. 財団法人日本医薬情報センター,1977
- 3) JAPIC25年史. 財団法人日本医薬情報センター, 1997
- 4) JAPIC30年のあゆみ. 財団法人日本医薬情報センター, 1997

### ii) 海外の副作用情報の収集

#### ① WHO を通じた副作用情報・規制情報の収集

海外の副作用情報については、WHO を通じた情報入手経路の確立、および他国の薬事行政機関からの情報収集が進められてきた。

WHO を通じた情報入手経路の確立に至るまでの変遷は下表のとおりである。

図表 3-39 WHO を通じた副作用情報収集の変遷

年月	主な出来事
1963 (S38) 年	<b>WHO が副作用規制情報の通報義務を決議</b> WHOの第16回総会にて、医薬品の有害作用について各国間の速やかな情報交換を行うため、WHO加盟国（日本も含む）は、①重篤な副作用が惹起したため既に使用されている医薬品の流通を禁止又は制限したとき、②新医薬品の承認を否定したとき、③新医薬品の一般的使用を条件付きで承認したときは、速やかにWHOに通報すべきことが決議された。 <sup>90</sup>
1967 (S42) 年	<b>厚生省が WHO の情報収集担当部署を設置</b> 厚生省薬務局内に安全対策調査研究班が設置され、WHOの情報整理を担当。 <sup>91</sup>

<sup>89</sup> Japan Pharmaceutical Information Center ; 財団法人日本医薬情報センターを指す。国内外の医薬品に関する臨床的に有用な情報を収集・処理・提供することによって、薬剤の臨床使用の適正化を通じて製薬と医療の間のかげ橋の役目を果たすことを目的に設立された公益法人。JAPIC は関係各分野の要望に応じて公益法人として厚生大臣の許可を受けて1972年に設立。医薬品に関するあらゆる科学技術情報を収集・処理して、製薬企業、医療機関、行政機関等に提供することによって国民の保健医療の向上に寄与することを目的に活動。

<sup>90</sup> 東京地裁判例時報 1975号 p.87

<sup>91</sup> 福岡地裁判例時報 1953号 p.29

年月	主な出来事
1970 (S45) 年 5 月	<b>WHO、承認取消・適応制限の行政措置を WHO へ報告するよう勧告</b> WHOは第 23 回総会にて、各加盟国に対し、有効性の実質的証拠がないことや危険性を理由に既承認医薬品の承認取消しや適応限定を行った場合、WHOに報告するよう勧告。 <sup>92</sup>
1971 (S46) 年～	厚生省製薬第 2 課職員、WHOの会議に出席。 <sup>93</sup>
1972 (S47) 年 4 月	<b>WHO の国際医薬副作用モニター制度に参加</b> 国際的な副作用情報の早期収集のため、日本もWHOの行っている国際医薬品副作用モニタリング制度に参加。 <sup>94</sup>

WHO では上記の国際医薬品副作用モニタリング制度に基づき、副作用情報データベースを構築し、副作用および感染症情報を集約している。報告対象には生物学的製剤も含まれており、(独) 医薬品医療機器総合機構の調べによると、2009 (H21) 年 2 月 25 日時点で、12 例のフィブリノゲン製剤およびフィブリノゲン含有製剤による C 型肝炎の報告が存在している。

**図表 3-40 WHO 副作用情報データベースへのフィブリノゲン製剤およびフィブリノゲン含有製剤による C 型肝炎報告数**

		報告国				
		フランス	ドイツ	カナダ	オーストリア	計
報告年	1998(H10)年	1 件				1 件
	1999(H11)年	1 件				1 件
	2001(H13)年	1 件				1 件
	2005(H17)年	2 件		1 件		3 件
	2006(H18)年		3 件			3 件
	2008(H20)年	1 件	1 件		1 件	3 件
	計	6 件	4 件	1 件	1 件	12 件

出所) (独) 医薬品医療機器総合機構の調査に基づき厚生労働省作成

なお、米国FDAの生物製品評価研究センター (The Center for Biologics Evaluation and Research : CBER) がWHO副作用情報データベースへの報告を開始したのは 2000(H12) 年である。<sup>95</sup>

<sup>92</sup> 東京地裁判例時報 1975 号 p.87、福岡地裁判例時報 1953 号 p.29

<sup>93</sup> 福岡地裁判例時報 1953 号 p.29

<sup>94</sup> 厚生省 50 年史 (東京甲 A187)

<sup>95</sup> 疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) と共同し報告を実施。なお、報告データは 1990(H2)年以降である。

### WHO 医薬品モニタリングシステムへの貢献と利用

WHO 医薬品モニタリングシステムはそこへ情報を送る面、すなわち貢献と、そのデータを利用する面との両面がある。

WHO 医薬品モニタリング協力センターである Uppsala Monitoring Centre(UMC)の副作用情報データベースである Vigibase への世界各国からの 2002-2005 年の報告状況は以下のとおりである。日本は報告数の絶対数も人口当たりの相対数も小さくトップ 15 カ国には入らない。

**図表 3- 41 Vigibase への報告数上位 15 カ国 (2000-2005)**

<b>Top 15 Contributors to Vigibase 2000–2005, by Number of Reports (Rounded Off to Nearest 1,000)</b>		
<b>Country</b>	<b>No. Reports</b>	<b>Start Year</b>
United States	954,000	1968
UK	116,000	1968
Canada	65,000	1968
Germany	64,000	1968
Australia	60,000	1968
Thailand	56,000	1984
Netherlands	45,000	1968
Spain	40,000	1984
France	40,000	1986
New Zealand	17,000	1968
Sweden	16,000	1968
Italy	12,000	1975
Switzerland	11,000	1991
Ireland	10,000	1968
Cuba	9,000	1994
Start Year is the year in which the country joined the WHO International Drug Monitoring Programme.		

出所) Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal* 2008; 42:409-19.

**図表 3- 42 Vigibase への人口あたり報告数上位 15 各国 (2000-2005)**

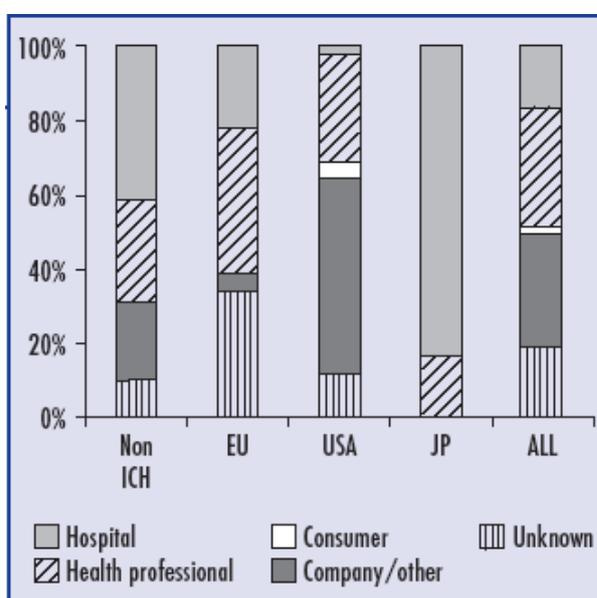
<b>Top 15 Contributors to Vigibase 2000–2005, by Average Number of Reports Per Million Inhabitants Per Year</b>	
<b>Country</b>	<b>Reports/ Million Inhabitants</b>
New Zealand	718
United States	538
Australia	494
Netherlands	454
Ireland	420
Canada	331
UK	320
Sweden	300
Denmark	249
Switzerland	245
Norway	178
Spain	163
Finland	159

Thailand	141
Cuba	135

出所) Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal* 2008; 42:409-19.

また、以下の図から明らかなように、日本からの VigiBase への報告には Company (other) が全く含まれていない。すなわち、約 80%を占める企業報告は VigiBase に送られていないのである。

図表 3-43 VigiBase への副作用報告者



出所) Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal* 2008; 42:409-19.

日本の薬事行政当局が従来どの程度、この VigiBase を利用してきたかは、他国との比較で現在調査中であるが、あまり利用されてこなかったようである。

いまのところ、この WHO システムに対し、日本は貢献もしてこず、利用もしていないといえそうである。いわば形骸化して、日本の ADR monitoring 制度を説明するときに、形式的に WHO との関連が図示されているだけのように思われる。

今回は、血液製剤ということからこの WHO のシステムについて調査したが、古典的な化学薬品と異なり、ワクチン、生物学的製剤、広い意味の herbal medicines (日本の漢方薬などを含む)は、なお「弱い」領域とされている。このうち、herbal medicine は、ATC 分類と用語の標準化のプロジェクトが 2003 (H15) 年から始まった\*96が、他はまだ本格的な活動

\*96 津谷喜一郎, 詫間浩樹. ハーブ・生薬・サプリメントのレギュラトリーサイエンス. *薬学雑誌* 2008; 128(6): 867-80

はないようである。この面なお調査中である。

なお、この WHO のシステムと ICH の他の 2 極である EU と米国での安全性に対するシステムに対する対応との関係は現在、調査中である。現在までの聞き取り調査では、先進国は相対的に WHO のシステムを軽視しており、日本も同じ対応のように思われる。

## ② 他国の薬事行政機関（FDA 等）を通じた副作用情報・規制情報の収集

WHO を通じた情報入手経路の確立とほぼ同時期に、米国 FDA の情報収集も開始されている。その変遷は下表のとおりである。

図表 3-44 他国の薬事行政機関を通じた副作用情報の収集

年月	主な出来事
1968 (S43) 年 9 月～	国立衛生試験所調査管理部による FDA 資料の報告開始 国立衛生試験所調査管理部、FDA 医薬品局の資料等を収集、調査月報にまとめて厚生省に報告 <sup>97</sup>
1971 (S46) 年～ 1974 (S49) 年当時	厚生省による FDA の諸施策情報の収集 厚生省薬務局安全課では、米国連邦公報（フェデラル・レジスター）等を必要に応じて入手し、FDA の諸施策に関する情報を収集 <sup>98</sup>

ただし、FDA によるフィブリノゲン製剤の承認取消しが行われた 1977(S52)年当時においては、『厚生省自らが海外規制当局による医薬品の販売禁止等の措置に関する情報及び国内外の文献等の安全性情報を体系的に収集する仕組み並びに国立予防衛生研究所等の厚生省の施設等期間が医薬品の安全性に関する情報を得た際に厚生省本省に当該情報を的確に報告する仕組みが構築されていなかった』<sup>99</sup>とされている。

### iii) 収集した情報の分析・評価

#### ① 収集・分析・評価を担当する組織の変遷

上記の副作用情報の収集、および分析・整理は、厚生省/厚労省の以下の組織により実施されてきた。

<sup>97</sup> 福岡地裁判例時報 1953 号 p.29

<sup>98</sup> 福岡地裁判例時報 1953 号 p.29

<sup>99</sup> 厚生労働省、フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書 2002(H14)年 8 月 29 日 p.35

図表 3-45 副作用情報の収集・分析・整理の所管組織の変遷

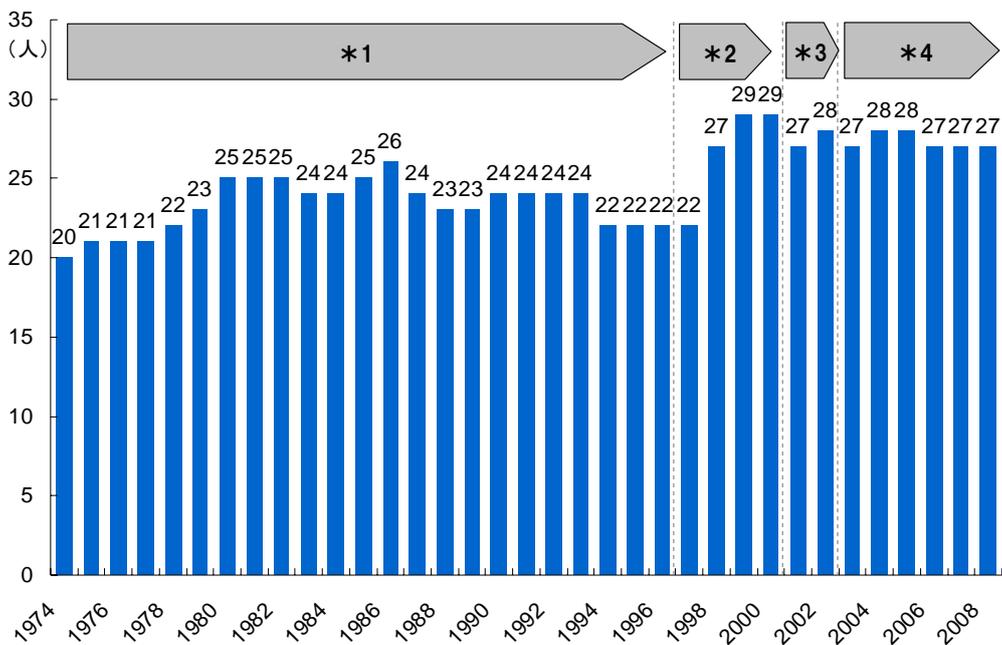
年月	組織名
1969 (S44) 年	製薬課 <sup>100</sup>
1971 (S46) 年 8 月 10 日	製薬第二課 <sup>101</sup>
1974 (S49) 年 4 月	厚生省 薬務局 安全課
1997 (H9) 年 7 月	厚生省 医薬安全局 安全対策課
2001 (H13) 年 1 月	厚生労働省 医薬局 安全対策課
2003 (H15) 年 7 月	厚生労働省 医薬食品局 安全対策課

注) 前述のとおり、血液製剤に関しては、承認審査は細菌製剤課・生物製剤課が分掌していたが、安全対策については他の医薬品と同様、安全課で所掌している。

② 収集・分析・評価を担当する組織の人員数の推移

上記組織の職員数は下図の通りである。(グラフ中の『\*』は上表に対応)

図表 3-46 安全課、安全対策課の定員数の推移



- 注) \*1 厚生省 薬務局 安全課、  
 \*2 厚生省 医薬安全局 安全対策課、  
 \*3 厚生労働省 医薬局 安全対策課、  
 \*4 厚生労働省 医薬食品局 安全対策課

なお、1974 (S49) 年の安全課設立以前の、副作用情報収集・分析の担当組織およびその人員数については厚生労働省も不明とのこと。

出所) 厚生労働省

<sup>100</sup>昭和 44 年の資料から、製薬課の中に「医薬品の副作用情報収集」を所掌する係が存在。昭和 44 年以前は資料が存在せず、製薬課の中に副作用情報収集の業務及び係が明確になっていたかは不明。

<sup>101</sup>「医薬品の副作用情報収集」を所掌事務とする担当が設けられている。なお、厚生省組織令において、製薬第二課の事務に「医薬品の効能、効果及び副作用に関する調査を行うこと。」とする事務が規定される。

図表 3-47 定員数のうち副作用情報関係の業務を担当する者の比率

区 分	1974年(昭和49年)	1997年(平成9年)	2008年(平成20年)※
課 名	安全課	安全対策課	安全対策課
課の定員数	20人	22人	27人
課の定員数のうち、医薬品の副作用情報関係業務を担当していると思われる定員数	4人 補佐1、指導係3	13人 補佐2、専門官2、主査等9	15人 室長1、補佐3、専門官3、主査等8
定員数のうち副作用情報関係の業務を担当する者の比率	20.0%	59.1%	55.6%

注) 実数の把握が困難なので定員で整理し、各年7月1日現在の数としている。

※ 平成16年から、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において、副作用等の報告に係る情報の整理及び調査の実施等が行われている。

出所) 厚生労働省

③ 医薬品数の推移

図表 3-48 薬価基準全面改正時の医療用医薬品の薬価告示品目数の推移

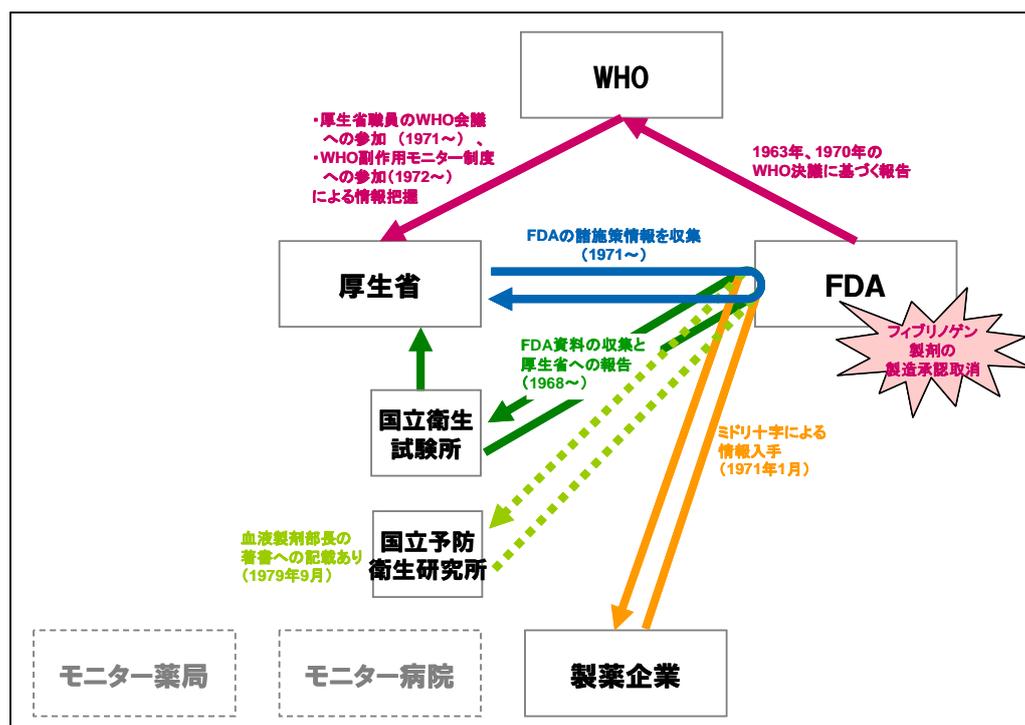
告示年月日		告示品目数	備考
1965 (S40)	10月5日	5,423	
1970 (S45)	11月25日	7,236	
1974 (S49)	12月10日	6,891	
1977 (S52)	11月1日	13,654	銘柄別薬価収載方式を採用
1981 (S56)	5月9日	12,881	
1984 (S59)	2月10日	13,471	
1990 (H2)	3月12日	13,352	ジェネリックについて、290品目3成分を一般的な名称を基に収載
1994 (H6)	3月10日	13,375	
2000 (H12)	3月10日	11,287	
2006 (H18)	3月6日	13,311	

出所) 厚生労働省

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

以上をもとに、FDAによるフィブリノゲン製剤の承認取消しが行われた1977(S52)年当時、厚生省が当該情報を入手しえた経路を整理すると下図のとおりとなる。

図表 3-49 1977年当時の厚生省による海外規制情報の収集経路



このように、当時の制度下では、FDAによるフィブリノゲン製剤の承認取消し情報は、1)WHOルート<sup>102</sup>、2)厚生省のFDA諸施策情報の独自収集ルート、3)国立衛生試験所ルートの3種類のルート、から収集できた可能性があるといえる。

(1979(S54)年9月に発行された国立予防衛生研究所血液製剤部長の安田純一氏の著書<sup>103</sup>内にはFDAによる承認取消に関する記載があり、遅くともその時点では国立予防衛生研究所では当該情報を把握していたものと考えられる。ただし、国立予防衛生研究所が、国立衛生試験所と同様に、厚生省に対し収集情報の報告を行っていたかは明らかになっていない。)

しかし、厚生省が当時の職員に対して行ったアンケート調査によると、その情報を認識していた職員は存在していない。

<sup>102</sup> FDAがWHOに対し、実際にフィブリノゲン製剤の承認取消しの報告を行ったのか、またWHOが当該情報を加盟各国に対し実際に伝達したかについては、現時点では明らかになっていない。

<sup>103</sup> 安田純一. 血液製剤 1979(S54):172 (東京甲 A34)

図表 3-50 米国におけるフィブリノゲン製剤承認取消しについての認識

	回答数	記憶あり	記憶なし
旧薬務局職員 ・ 1977～1989 年間の在籍者	387 名	1 名 (注)	386 名
当時の公衆衛生局又は保健医療局の難病及び感染症対策の所管課 (現在の健康局疾病対策課及び結核感染症課) ・ 1977～1989 年間の在籍者	168 名	0 名	168 名
当時の医務局又は保健医療局の国立病院課及び国立療養所課 (現在の国立病院部政策医療課) ・ 1977～1989 年間の在籍者	157 名	0 名	157 名
当時の児童家庭局母子衛生課 (現在の雇用均等・児童家庭局母子保健課) ・ 1977～1989 年間の在籍者	81 名	0 名	81 名
旧国立予防衛生研究所 (現在の国立感染症研究所) ・ 1977～1989 年間の在籍者	68 名	2 名	66 名
審議会委員等 (中央薬事審議会及び公衆衛生審議会等の委員) ・ 1977～1984 年間の在籍者	71 名	0 名	71 名

注) 認識の経緯について、「昭和 62 年頃、再評価調査会で米国におけるフィブリノゲンに対する措置について、申請者の見解を求めることとされ、申請者にその旨確認したような気がするが、その後の検討内容については記憶していない。」と回答しており、FDA による承認取消しがなされた 1977 年当時に認識していたわけではない。

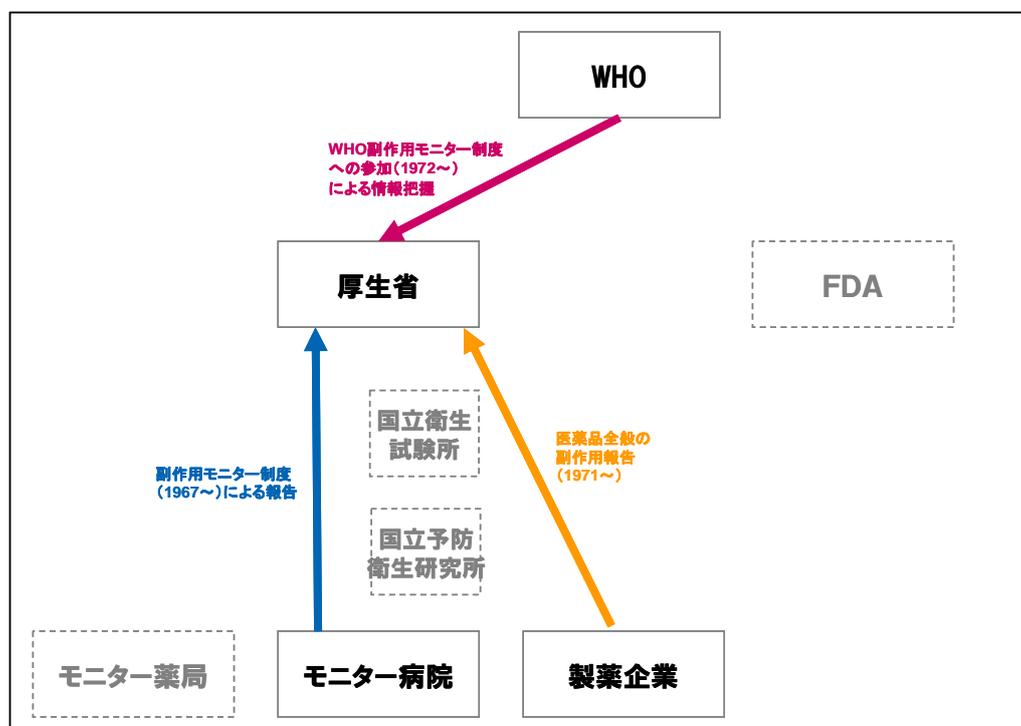
出所) 厚生労働省 「フィブリノゲン製剤による C 型肝炎 (非 A 非 B 型肝炎) に関するアンケート調査結果」 104

つまり、FDA の承認取消情報を“入手できた可能性のあるルート”は存在していたものの、それは重要な情報を“確実に収集する”うえでは不十分なものであった。

104 厚生労働省 フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染プレス発表資料 保存用④

なお、同時期における国内外の副作用情報の収集ルートは下図のとおりである。

図表 3- 51 1977 年当時の厚生省による国内外の副作用情報収集経路



このように、1977 (S52) 年時点で、既に製薬企業/ 医療機関/ 国際機関からの情報収集は可能となっていた。

ただし、当時、製薬企業の報告対象は、「未知の副作用、既知の副作用であって重篤なもの、及び既知の副作用のうち発生頻度、程度、症状などが従前知られていたものから著しく変化したもの」とされており、血液製剤等による感染症は「明示的」には対象とされていなかった。(本節冒頭に記したように、この種の感染症は狭義の副作用とは別のものと考えられていた。) また、医薬品副作用モニター制度においても、血液製剤等による感染症は報告対象とはされていなかった。

副作用の範疇であれば、医薬品の投与により何らかの問題が発生した場合には、因果関係を問わず報告する、いわゆる有害事象(adverse event: AE)の報告、イベントモニタリングの考え方が、基本的には取られていたが<sup>105</sup>、それは明示的なものではなく曖昧であった。

なお、現在の副作用・感染症報告では、その名が示すように感染症も報告対象とされている。ただし「害」一般を報告するシステムにはなっていない。

<sup>105</sup> 「フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書」 2002(H14)年 8 月 29 日 厚生労働省 の p.39 にも、『当時の副作用報告制度においては感染症は報告の対象外であったが、地検資料によると、実際には血液製剤による肝炎等の感染症も報告されたケースがあったことがうかがえる。』と記載されている。

このような状況であったため、2002(H14)年の厚生労働省の調査<sup>106</sup>の際にも、『旧厚生省職員の中に、フィブリノゲン製剤による肝炎発生に関する報告を受けた記憶があるものはいなかった』、『地検資料から確認できた限りでは、旧厚生省が医療機関や製薬企業から受けていた副作用報告のうち、昭和 54(1979)年から昭和 61(1986)年までの間、フィブリノゲン製剤による肝炎等の症例はなかった』とされている。

#### v) 小考

本節では、国内と国外の副作用情報収集の経緯と、それを分析・評価する組織、スタッフ数を記したうえで、FDA によるフィブリノゲン製剤の承認取り消しの情報収集・活用実態を述べてきた。

ここで現在の市販後対策の中心となる ICH-E2E の背景を述べ、若干の小考を加える。詳しくは、後ろの提言で述べる。

まず、ICH（日米欧三極医薬品承認審査調和国際会議）では、安全性に関して E2E 以外にも以下のガイドラインを順に発行してきた。以下に示す。なお、カッコ内はわが国における通知日である。

- ・ ICH E2A 治験中に得られた安全性情報の取り扱いについて（1995.03.20）
- ・ ICH E2B(M) 個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目およびメッセージ仕様について(2001.03.30)
- ・ ICH E2C 臨床安全性データの取り扱い：市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（1997.03.27）
- ・ ICH E2D 承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について（2005.03.28）

ICH E2E は、“Pharmacovigilance Planning” として 2004. 11.18 に、step 4 に達したもものであり、日本では「医薬品安全性監視の計画」として 2005.9.16 に、審査管理課から薬食審査発第 0916001 号、また安全対策課から薬食安発第 0916001 号 と連名で通知が出された。

その基本となる考え方は、シグナルの検出による仮説設定から、因果関係を確立し社会

---

<sup>106</sup>厚生労働省. フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書 2002(H14)年 8 月 29 日 p.39

に対するインパクトを確定するリスク・ベネフィット評価までのプロセスを含む。それは、一般に図表 3-52 のような「時間経過」と「知識レベル」の蓄積との関係がある。

図表 3-53 シグナル検出から因果関係や社会に与えるインパクトの確定まで

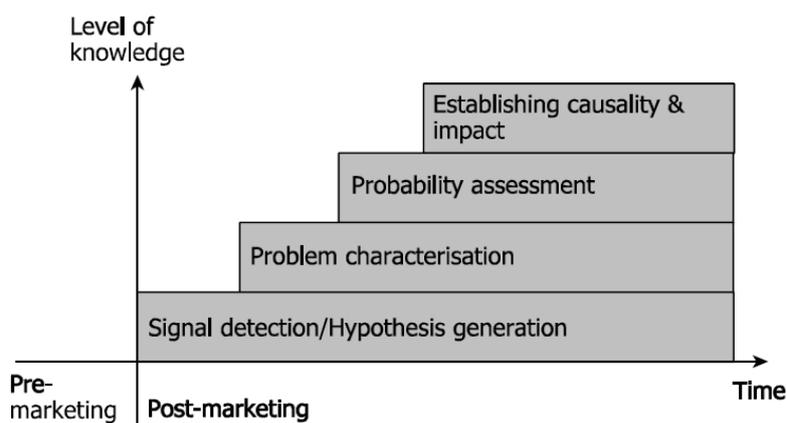


Figure . From hypothesis to harm-benefit evaluation; knowledge versus time

出所) Lindquist M. Seeing and Observing in International Pharmacovigilance. the Uppsala Monitoring Centre 2003. p. 34

すなわちシグナルは、個別や一連の症例報告から認識されることが多いが、探索的な研究さらには大規模なランダム化比較試験によっても検出される。その後、シグナルの特徴付け (characterization) と評価(assessment)の段階に入るが、その段階では定型的な方法論は存在しない。リスクに応じた研究方法により、評価・検証が行われるべきである。

基本的に、「医薬品リスクマネジメント」は、「リスク最小化計画」(risk minimization)と、「医薬品安全性監視の計画」(pharmacovigilance)から成る。しかし、ICH-E2Eはこのうち、リスク最小化計画を記していない。この理由は不明である。単に「本ガイドラインは、リスクに関する情報提供(risk communication)等、医薬品のリスクを低減するための方法については記載しない。」と、あるだけである。

このため、EUと米国でのICH-E2Eにもとづくガイダンスや具体的活動などを参考に日本のあるべき姿を論ずることとなる。米国とEUのガイダンス/ガイドラインを以下に示す。

米国では、U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) から 2005 年 3 月に 3 つのガイダンスが発行された<sup>107</sup>。

<sup>107</sup> FDA News: FDA Issues Final Risk Minimization Guidances. 24 March 2005 (<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01169.html>)

- Premarketing Risk Assessment (<http://www.fda.gov/cder/guidance/6357fnl.htm>)
- Development and Use of Risk Minimization Action Plans  
(<http://www.fda.gov/cder/guidance/6358fnl.htm>)
- Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment  
(<http://www.fda.gov/cder/guidance/6359OCC.htm>)

EU では、European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP) から、2005 年 11 月 14 日にガイドラインが 3 つの Annex A, B, C とともに公表された。

- Guideline on Risk Management Systems for Medical Products for Human Use (EMA/CHMP/96268/2005)
- Annex A: Epidemiological Methods for Post-Authorisation Safety Studies
- Annex B: Methods for Risk Minimization<sup>108</sup>
- Annex C: Template for EU Risk Management Plan (EU-RMP)<sup>109</sup>

---

<sup>108</sup> <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf> (guideline 本文と Annex A, B を含む)

<sup>109</sup> <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/19263206en.pdf>

## 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

厚生大臣は 1979 (S54) 年改正薬事法により、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のためには、製造承認内容の変更、販売の一時停止、回収等の命令を行う権限を有していたが、本薬害肝炎事件においては、1987(S62)年の青森の集団肝炎感染事件の発生後も、1988 年 6 月に緊急安全性情報の配布指示を行うまで、それらの権限は行使されなかった。この点について、早期にこれらの規制権限を厚生大臣が行使していれば、更なる被害拡大を防止できたのではないかとの観点から、ひとつの争点となっていた。

本節では、厚生省がフィブリノゲン製剤による薬害肝炎発生を認識してから、緊急安全性情報の配布指示を行うまでの経緯を確認し、その規制権限の行使状況の検証を行う。

### i) 1979 (S54) 年改正薬事法に定められた規制権限の概要

1960 (S35) 年に制定された薬事法では、厚生大臣に対し、医薬品製造業者の監督のため以下の権限が与えられていた。

- ・ 立入検査 (第 69 条)
- ・ 廃棄 (第 70 条)
- ・ 検査命令 (第 71 条)
- ・ 改善命令 (第 72 条)
- ・ 管理者等の変更命令 (第 73 条)
- ・ 許可の取消し (第 75 条)

その後、1979 (S54) 年の薬事法改正により、厚生大臣には上記権限に加え下記の規制権限も追加されることとなった。

図表 3-54 1979 (S54) 年改正薬事法に定められた規制権限<sup>110</sup>

<p>(緊急命令) 第 69 条の 2 厚生大臣は、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具による<u>保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは</u>、医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具の製造業者、輸入販売業者若しくは販売業者又は薬局開設者に対して、<u>医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の販売又は授与を一時停止することその他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための応急の措置を採るべきことを命ずることができる。</u></p> <p>第 70 条 第 70 条第 1 項中「又は不良な原料」を「、第 74 条の 2 第 1 項の規定により製造又は輸入の承認を取り消された医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具又は不良な原料」に改め、「廃棄」の下に「<u>回収</u>」を加え、同条第 2 項中「廃棄させ」の下に「、若しくは<u>回収させ</u>」を加える。</p> <p>⇒厚生大臣又は都道府県知事は、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具を業務上取り扱う者に対して、第 43 条第 1 項の規定に違反して貯蔵され、若しくは陳列されている医薬品若しくは医療用具、同項の規定に違反して販売され、若しくは授与された医薬品若しくは医療用具、第 44 条第 3 項、第 55 条 (第 60</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>110</sup> 薬事法の一部を改正する法律 (昭和 54 年 10 月 1 日法律第 56 号) (薬務公報第 1097 号) 厚生省薬務局 1979(S54)年 10 月 11 日 (東京乙 B104)

条、第 62 条及び第 64 条において準用する場合を含む。)、第 56 条 (第 60 条及び第 62 条において準用する場合を含む。)、第 57 条第 2 項 (第 60 条及び第 62 条において準用する場合を含む。)若しくは第 65 条に規定する医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具、第 74 条の 2 第 1 項の規定により製造又は輸入の承認を取り消された医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具又は不良な原料又は不良な原料若しくは材料について、廃棄、回収その他公衆衛生上の危険の発生を防止するに足りる措置を採るべきことを命ずることができる。

②厚生大臣又は都道府県知事は、前項の規定による命令を受けた者がその命令に従わないとき、又は緊急の必要があるときは、当該職員に、同項に規定するものを廃棄、若しくは回収させ、又はその他の必要な処分をさせることができる。

(承認の取消し等)

#### 第 74 条の 2

厚生大臣は、製造又は輸入の承認を与えた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具が第 14 条第 2 項各号のいずれかに該当するに至ったと認めるときは、その承認を取り消さなければならない。

2 厚生大臣は、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の製造又は輸入の承認を与えた事項の一部について、保健衛生上の必要があると認めると至ったときは、その変更を命ずることができる。

3 厚生大臣は、前 2 項に定める場合のほか、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の製造又は輸入の承認を受けた者が次の各号のいずれかに該当する場合には、その承認を取り消し、又はその承認を与えた事項の一部についてその変更を命ずることができる。

1 第 14 条の 2 第 1 項又は第 14 条の 3 第 1 項の規定により再審査又は再評価を受けなければならない場合において、定められた期限までに必要な資料の全部若しくは一部を提出せず、又は虚偽の記載をした資料を提出したとき。

2 製造又は輸入の承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具を、正当な理由がなく引き続く 3 年間製造し、又は輸入していないとき。

4 医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の製造業者又は輸入販売業者が第 1 項又は前項の規定により製造又は輸入の承認を取り消されたときは、当該品目に係る製造又は輸入の許可は、取り消されたものとみなす。

また、上記改正に伴い、厚生省薬務局から各都道府県知事宛てに出された「薬事法の一部を改正する法律の施行について」では、以下のとおり、その具体内容も例示されている。

### 図表 3-55 1979 (S54) 年改正薬事法に関する通知<sup>111</sup>

#### 第 5 監督に関する事項

##### 1 緊急命令

(1)医薬品等による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため、今回の改正より、厚生大臣は医薬品等の製造業者、販売業者等に対して、医薬品等の販売又は授与の一時停止その他の応急措置を採るべきことを命ずることができることとされたところであり、この緊急命令に関する規定が新たに設けられた趣旨を踏まえ、将来この規定が発動される事態に至った場合には、迅速かつ、確実に命令が履行されるよう、関係者への周知徹底を図られたいこと。

(2) 医薬品等の販売、授与の一時停止のほか応急の措置の具体的内容としては、例えばドクターレター等による医師等に対する緊急の情報伝達の指示、広報機関を利用した一般への PR の指示等が考えられること。

##### 2 回収命令

(1) 不良医薬品等については、従来、廃棄のほか公衆衛生上の危険の発生を防止するに足る措置の解釈運用として回収措置を講じてきたところであるが、今回の改正によりこれを法律上明記すると共に、不良医薬品等にとどまらず、承認を取り消された医薬品等についても、回収を命じることができることとしたこと。

<sup>111</sup>薬事法の一部を改正する法律の施行について (昭和 55 年 4 月 10 日薬発第 483 号厚生省薬務局長から各都道府県知事宛て) (薬務公報第 1118 号) 厚生省薬務局 1980(S55)年 5 月 11 日 (東京乙 B169)

(2) 不良医薬品、承認を取り消された医薬品等の廃棄、回収等については、今回の改正の趣旨を関係者に周知徹底されたいこと。

このように、1979（S54）年の薬事法改正以降、厚生大臣は、医薬品等による保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するために必要であれば、当該医薬品の販売又は授与の一時停止（第 69 条の 2）、ドクターレター等による医師等に対する緊急の情報伝達の指示、広報機関を利用した一般への PR の指示等の緊急命令、製造（輸入）承認内容の変更命令（第 74 条の 2）、廃棄・回収命令（第 70 条）、を行うことが可能となっていた。

## 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

### ① 集団感染事件発生から加熱製剤承認前まで

1987（S62）年、厚生省は青森県三沢市の A 医院より、フィブリノゲン製剤投与により肝炎が発生した旨の報告を受けた。

この第一報を受けた日付について、「厚生省」というフッターの付いた紙に記された 1987（S62）4 月 15 日付の「フィブリノゲン製剤の取扱いについて（案）」という書類では、「本年 1 月、肝炎発生（？）報告が青森県（●●病院産婦人科で 3 例、A 医院で 8 例中 7 例）から報告され、現在安全課より当病院宛モニター報告用紙を送付すると共に、ミドリ十字に対し、事実関係の詳細につき調査を指示」と記されており、1 月には第一報を入手していたものと推察される。

ただし、2002（H14）年の「フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書」（厚生労働省）では、「青森県三沢市の A 医院における肝炎の集団発生に関して旧厚生省が最初に情報を入手した時期については、昭和 62（1987）年 1 月と記載されている文書があるが、同医院に残されている旧厚生省への連絡に関する最も古い記録は昭和 62（1987）年 3 月 24 日のものであった。聞き取り調査の結果、同日以前の連絡について具体的な日付等を特定できる記憶を有する者はおらず、A 医院における肝炎集団発生について、旧厚生省が第一報を受けた日等を特定するには至らなかった。」とされており、厚生省の第一報入手の明確な日付は明らかになっていない。

その後、厚生省は 4 月 8 日にミドリ十字に事情説明を求め、翌 9 日、ミドリ十字に対し、肝炎発症患者の現状調査および疑いのあるロットの全国調査・報告を指示。4 月 15 日には、非加熱フィブリノゲン製剤を自主回収させること、および早期に加熱製剤へ切り替えさせることで被害の拡大を防ぐ方針を策定した。

厚生省による上記指示を受け、旧ミドリ十字は 5 月 8 日から 7 月 14 日にかけて、4 回に渡り非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告を実施。5 月 26 日に行われた血液製剤

評価委員会は、当該報告を踏まえ、肝炎へのフィブリノゲン-ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくだすとともに、加熱製剤販売時には医療機関への関係情報提供による注意喚起、及び納入医療機関及び投与患者の追跡調査を行うよう要求した。厚生省はこの評価委員会の結論を受け、旧ミドリ十字に対し、発売後の肝炎発生について継続的に追跡調査（月 1 回以上医療機関を訪問し、使用患者に当たっては継続 6 ヶ月間）を実施し報告することを指示した。

## ② 加熱製剤承認後

厚生省の指示により、同年 6 月 11 日の加熱フィブリノゲン製剤の販売開始以後、旧ミドリ十字は患者に対する追跡調査結果を実施。厚生省は 11 月 5 日に加熱フィブリノゲン製剤による 3 例の肝炎発症の報告を受け、翌 1988（S63）年 4 月 5 日には 8 例（前報告における 3 例含む）、5 月 6 日には 17 例（前報告における 8 例含む）の肝炎発症の報告を受けた。

この報告を受け、5 月 12 日に行われた血液製剤評価調査会はフィブリノゲン HT-ミドリについて審議を行い、翌 13 日、厚生省は旧ミドリ十字に対し、①肝炎感染例の数例はフィブリノゲン-HT ミドリが原因と考えられること、②使用例全例の追跡調査が必要等の審議結果を伝達した。

そして、青森集団肝炎感染事件の報告を受けてから 1 年以上経過した 6 月 2 日、厚生省はミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の添付文書改訂と緊急安全性情報配布を指示した。これを受け、6 月 6 日、旧ミドリ十字は全納入医療機関に対し、緊急安全性情報と謹告の配布を開始し、6 月 23 日に緊急安全性情報の配布が完了した。

経緯の詳細は下表のとおりである。

図表 3-56 フィブリノゲン製剤による肝炎発生後の厚生省の対応

年	月日	当該医薬品の製造承認
1986 (S61)	9 月	ミドリ十字への副作用報告（静岡） 静岡県清水市の産婦人科から旧ミドリ十字静岡支店に対し、胎盤早期剥離 3 例に非加熱フィブリノゲン製剤を使用後、3 例とも血清肝炎が発生し、同製剤が原因と思われるとの苦情→支店から本社に報告・照会するも本社回答せず
	11 月	ミドリ十字への副作用報告（広島） 広島県の産婦人科から旧ミドリ十字広島支店に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与 2 例中 2 例に肝炎発症との苦情→支店から本社に報告・照会
	9 月以降	ミドリ十字への副作用報告（青森） 青森県三沢市の産婦人科医院において、非加熱フィブリノゲン製剤投与 8 例中 7 例に非 A 非 B 型肝炎発症。2 例目発症時点で院長から旧ミドリ十字青森支店に報告
1987 (S62)	1 月	（青森県三沢市の産婦人科医院、厚生省へ副作用報告） ※医院側の記録なし 厚生省薬務局安全課、青森県三沢市の産婦人科医院から、非加熱フィブリノゲン製剤投与 8 例中 7 例に肝炎発症との電話連絡を受ける（のち、全例発症との報告）

年	月日	当該医薬品の製造承認
	3月24日	青森県三沢市の産婦人科医院、厚生省へ副作用報告 ※元資料確認中
	4月7日	厚生省薬務局安全課、生物製剤課、旧ミドリ十字にフィブリノゲンの副作用について問合せ 青森県下でフィブリノゲンによる副作用が出ているとの情報に関し、旧ミドリ十字に説明を求める。
	4月8日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局安全課に説明。厚生省は早急な調査・報告を行うよう指導。 旧ミドリ十字は、厚生省薬務局安全課に以下を報告。 ①副作用の発生状況について調査中であり、内容判明次第副作用報告を提出すること ②疑わしい8ロットについて全国の副作用発症状況を調査中であり、調査後報告まで2週間が必要であること ③使用上の注意に肝炎について記載しており過去に問題になったケースはないこと それに対し、厚生省は早急に調査を実施し、報告するよう指導を実施。
		旧ミドリ十字、薬務局生物製剤課に説明。 旧ミドリ十字は、厚生省薬務局生物製剤課に、上記と同様の説明を実施。厚生省は、医師からの副作用報告の提示を要求。
	4月9日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、当面の対応を指示 厚生省薬務局監視指導課、安全課、生物製剤課、旧ミドリ十字に対し、以下の指示を実施 ①肝炎発症患者の現状調査。特に肝炎の型に関する早急の調査 ②疑いのあるロットの全国調査の結果の逐次報告 ③青森県下の今回の件に関連のある4人の医師のコメントの入手・報告 ④加熱製剤のサンプルの提供方法の提示 ⑤マスコミの動きに十分注意する
	4月15日	青森県三沢市A医院、厚生省に対し医薬品副作用報告書を提出 1986(S61)年9月以降にフィブリノゲン製剤を投与した8例全例において肝炎が発症した旨の医薬品副作用報告書を提出。 厚生省薬務局、非加熱フィブリノゲン製剤の取扱いにつき、①旧ミドリ十字による非加熱製剤の自主回収、加熱製剤承認までの治験品無償配布、②4月20日加熱製剤承認申請、同月30日承認等のスケジュールを検討。 「フィブリノゲン製剤については、AIDS ウイルス及び肝炎ウイルスに対して完全な安全性が確保されているとは言い難く、又薬剤の特質から今後発生の可能性も100%否定し得ないことから早急に加熱製剤への切替を行う必要がある」として、以下の方針を検討。 1. 4月23日以降、非加熱製剤の自主回収開始 2. 加熱製剤の4月20日承認申請、4月30日承認 3. 自主回収から加熱製剤上市までの間の加熱製剤の治験用として無償供給 4. 承認後の検定に要する期間を最小限にするよう配慮(検定申請5月初め、上市6月初め) 5. 治験用サンプルの提供の必要性に関する文書提出指示と治験用サンプルの使用成績の報告指示
	4月17日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、自主回収と加熱製剤治験用サンプルの提供方針の書類を提出 <sup>112</sup>
	4月17日、18日	三沢市の非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎集団感染の報道

<sup>112</sup> フィブリノゲン-ミドリの自主的回収およびフィブリノゲンHT-ミドリ治験用サンプルの提供について 株式会社ミドリ十字取締役社長 1987(S62)年4月17日(東京乙B13)

年	月日	当該医薬品の製造承認
	4月18日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の自主回収迅速化を指示 <sup>113</sup>
	4月20日	旧ミドリ十字、各支店長に対し非加熱フィブリノゲン製剤の回収等指示（乙 B17） 旧ミドリ十字、業務連絡として各支店長に対し、①非加熱フィブリノゲン製剤の病医院、代理店からの回収（4/20～5/16）、②1986（S61）年下期に納入された非加熱品使用例における肝炎発症例の調査（4/20～5/16）、③必要とされる先への加熱治験品の提供（4/22以降）を指示。 旧ミドリ十字、加熱フィブリノゲン製剤製造承認申請
	4月22日	加熱フィブリノゲン製剤の治験品提供開始
	4月30日	中央薬事審議会血液製剤調査会、加熱フィブリノゲン製剤の審議 厚生大臣、加熱フィブリノゲン製剤の製造承認 厚生省安全課と旧ミドリ十字、①血液製剤投与後の患者の不利益はやむをえないとの文献はないか、②現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献はないか等を協議
	5月8日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告（第1回・累計57例） <sup>114</sup> ※調査対象は昭61年7月～昭62年4月投与例
	5月19日	同上第2回報告（累計65例） <sup>115</sup>
	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
	5月26日	血液製剤評価委員会、肝炎へのフィブリノゲン・ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくだすとともに、加熱製剤の取扱い方針を策定 <sup>116</sup>
		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1. 評価委員会検討結果</p> <p>(1) 今回の調査報告によれば、フィブリノゲン・ミドリにより発症したものであろうと考えられる症例も見られる。</p> <p>(2) 本剤による肝炎の発症は避けて通れない問題であり、必要止むを得ない場合に限って使用すべきである。</p> <p>(3) 従って、安全性の観点から本剤の適応を明確にするための指導を行うとともに、使用上の注意を改訂する必要がある、併せてこれらの情報を提供し注意喚起すること。（本剤は既に自主回収済みである。）</p> <p>(4) 加熱製剤は非加熱製剤に比べ好ましいが、nonAnonB型肝炎については未解明の部分もあり、加熱製剤についても上記指導・措置を準用し、併せて情報の収集、提供に努める必要がある。</p> <p>(5) なお、今回報道された事例については、肝炎発症要因のひとつである薬剤使用による感染、即ちフィブリノゲン・ミドリの関与を否定できない。</p> <p>2. 加熱製剤に対する今後の取扱い方針</p> <p>(1) 安全性の観点から適応を明確にするための行政指導を行う。</p> <p>(2) 使用上の注意は最終結論までの間はその方向に沿ったものに改訂する。</p> <p>(3) 関係の情報を医療機関に提供し注意喚起する。</p> <p>(4) 納入医療機関に月1回以上訪問し、加熱製剤使用患者のフォローを行う。</p> </div>

<sup>113</sup> フィブリノゲン・ミドリの回収について 株式会社ミドリ十字営業本部長 1987(S62)年4月18日（東京乙 B14）

<sup>114</sup> フィブリノゲン・ミドリの事後報告について（第1回中間報告）株式会社ミドリ十字 1987(S62)年5月8日（東京乙 B24）

<sup>115</sup> フィブリノゲン・ミドリの事後報告について（第2回中間報告）株式会社ミドリ十字 1987(S62)年5月19日（東京乙 B25）

<sup>116</sup> 評価委員会検討結果 厚生省 1987(S62)年5月26日（東京乙 B28）

年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月27日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、フィブリノゲンHT-ミドリの販売時の方針を報告 旧ミドリ十字は、フィブリノゲンHT-ミドリの販売に当たり、①「使用上の注意」について当局と共同で対処すること、②肝炎発症の可能性、及び必要患者以外には使用しない旨の添付文書へ記載すること、③使用患者に対する追跡調査（月1回以上医療機関を訪問し、使用患者は継続6ヶ月間）を行うこと、を厚生省に対して報告
	6月11日	加熱フィブリノゲン製剤販売開始  旧ミドリ十字、厚生省の指示に基づき、各支店に対し、加熱フィブリノゲン製剤の市販後調査（投与患者の6か月間継続調査）を指示 <sup>117</sup>
	6月12日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告（第3回・累計71例） <sup>118</sup>
	6月25日	第50回血液用剤再評価調査会 乾燥人フィブリノゲンに関する調査報告書を了承 <sup>119</sup>
	7月14日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告（第4回・累計74例） <sup>120</sup> ※社内報告は112例であった <sup>121</sup>
	10月	旧ミドリ十字松本支店、産後出血のため加熱フィブリノゲン製剤の投与を受けた患者3名全員が非A非B型肝炎発症と本社へ報告
	11月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例3例を報告 <sup>122</sup>
	11月10日	旧ミドリ十字常務会 加熱フィブリノゲン製剤による肝炎発症の社内報告は11例だが、厚生省へは3例報告したこと等が報告される
	12月23日	旧ミドリ十字松本支店より、加熱フィブリノゲン製剤投与4名全員が肝炎を発症との報告
1988 (S63)	2月12日	旧ミドリ十字、医療機関・薬局に対し、加熱フィブリノゲン製剤の使用に関する謹告 <sup>123</sup> を配布
	4月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例8例を報告 <sup>124</sup>
	5月6日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症調査報告（573例中17例） <sup>125</sup>

<sup>117</sup> フィブリノゲンHT-ミドリ使用症例の継続フォロー調査について 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年6月1日（東京乙 B31）

<sup>118</sup> フィブリノゲン-ミドリの事後報告について（第3回中間報告） 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年6月12日（東京乙 B26）

<sup>119</sup> （東京甲 B40、乙 B52）

<sup>120</sup> フィブリノゲン-ミドリの事後報告について（第4回中間報告） 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年7月14日（東京乙 B27）

<sup>121</sup> （東京甲 B17）

<sup>122</sup> フィブリノゲンHT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1987(S62)年11月5日（東京乙 B32）

<sup>123</sup> 「謹告 フィブリノゲンHT-ミドリ使用に際してのお願い」 株式会社ミドリ十字 1988(S63)年（東京丙 B57）

<sup>124</sup> フィブリノゲンHT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1988(S63)年4月5日（東京乙 B33）

<sup>125</sup> フィブリノゲンHT-ミドリの肝炎調査報告 株式会社ミドリ十字取締役社長 1988(S63)年5月6日（東京乙 B34）

年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月12日	血液製剤評価委員会、上記調査報告に基づき対応方針を検討
	5月20日	<p><b>厚生省、旧ミドリ十字に対し、血液製剤評価調査会の審議結果を伝達</b><sup>126</sup></p> <p>厚生省は、血液製剤評価調査会の審議結果として以下を伝達。</p> <p>①肝炎感染例の数例はフィブリノゲン-HT ミドリが原因と考えられる。</p> <p>②使用例全例の追跡調査が必要。</p> <p>③加熱による医師の同製剤の肝炎感染リスクに対する見方の確認が必要。</p> <p>④NANB 肝炎発症情報の医師への伝達、およびその際の製品返却促進が必要。  （「回収という手続きを取ると問題が大きくなると考えるので、安全性と有効性の問題から使用する医師が少なくなり自然に消滅するようなパターンが一番望ましい」）</p> <p>⑤調査会としては、DIC の治療におけるフィブリノゲンの使用は考えられないこと。</p> <p>⑥先天性低フィブリノゲン血症への使用は有意義であり、今後も提供を続ける必要がある。</p> <p>⑦日母の問題については厚生省から使用の適正について説明する。</p> <p>伝達の後、旧ミドリ十字より厚生省に対し、フィブリノゲン-HT ミドリの製造中止を正式に伝達。それに伴い、製造中止による使用者側の混乱防止策、肝炎発症患者への補償対策、安全な代替製剤の開発・提供方法とその可能時期、先天性低フィブリノゲン血症患者への対処、マスコミ・国会対応について双方で議論を実施。ただし結論は出ず、早期に再度話し合いを行うこととした。</p>
	5月23日	厚生省薬務局生物製剤課、(財)日本母性保護医協会理事から意見聴取
	5月24日	厚生省薬務局生物製剤課、日本産科婦人科学会幹事長から意見聴取
	6月2日	<p><b>厚生省薬務局安全課長、ミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の添付文書改訂と緊急安全性情報配布を指示</b><sup>127</sup></p> <p>添付文書には、冒頭に下記内容を赤字赤枠で追記することを指示。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>非 A 非 B 型肝炎が報告されているので、本剤の使用にあたっては、適応を十分に考慮すると共に、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと。</p> </div>
	6月6日	旧ミドリ十字、全納入医療機関に対し、緊急安全性情報と謹告の配布開始
	6月23日	緊急安全性情報の配布完了
	7月7日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、緊急安全性情報配布完了と在庫 6199 本中 2557 本回収（回収率 41.2%）等を報告

### iii) 小考（未定稿）

#### ① 集団感染事件発生から加熱製剤承認前まで

1987(S62)年の青森集団感染事件の発生時点において、厚生大臣は、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、製造承認内容の変更、販売の一時停止、回収等の命令を行うことが薬事法上認められていた。また、当該権限に関し、ド

<sup>126</sup> フィブリノゲン-HT に起因する NA,NB 肝炎の事故報告に関する審議結果 株式会社ミドリ十字 1988(S63)年 5月 20日（東京乙 B35）

<sup>127</sup> フィブリノゲン HT-ミドリの肝炎調査報告添付文書の変更及び緊急安全性情報の配布について 厚生省薬務局安全課長 1988(S63)年 6月 2日（東京乙 B36）

クターレターの配布や広報機関を利用した PR の指示といった具体内容も厚生省薬務局通知にて示されていた。

しかし、厚生省は非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎集団感染発生の事実を認識した後、ミドリ十字に対しそれらの規制権限を行使することはなく、自主回収および加熱製剤への切替を指示したのみであった。

この点については、①承認取消しや緊急命令・回収命令等が企業に与える影響度を考慮し、それらの権限行使は、血液製剤評価委員会により肝炎発生と非加熱製剤の因果関係が明らかにされるまで待つ、②しかしその間の被害拡大を抑えるために自主回収を進めておく、という考え方にに基づき採られたものと解釈することもできるが、既存資料からでは当時の意図まで把握することはできない。

ただし、薬務行政としては、国民の健康、そして自らの規制権限の影響度を考慮したうえで、このように薬害が懸念される事態が発生した際に、規制権限の展開ステップおよび発動条件を予め定めておくことは、迅速な対応、および国民・企業への透明性を確保するうえでも有用と考えられる。

なお、今回の検証の過程において、厚生省が、青森集団感染事件が報道される前に、ミドリ十字に対しマスコミの動きに注意するよう指示をしていたこと、また社会問題化した後、血液製剤投与後の患者の不利益は止むを得ないことを示した文献や、現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献がないかをミドリ十字と協議していたことが明らかになった。

これは、問題が顕在化し自らの規制・監督の責を問われることを防ぐ動きと見られかねないものである。薬務行政には、薬害が懸念される事態が発生した際には、こういった対策ではなく、まず国民の健康・安全確保に必要な対策に尽力することが期待される。

## ② 加熱製剤承認後

加熱製剤への切替後、同製剤でも肝炎が発生した旨の報告を受け、1988(S63)年 6 月 2 日、厚生省はミドリ十字に対し、添付文書の改訂と緊急安全性情報の配布を指示した。

しかし、厚生省がミドリ十字から第一報を受けた 1987(S62)年 11 月 5 日からは既に 7 ヶ月が経過していた。

この間の厚生省の動きを確認すると、11 月 5 日に肝炎発症例の第一報（3 症例）を受領した後、翌 1988(S63)年 4 月 5 日に第二報（8 症例）、5 月 6 日に第三報（17 症例）を受領し、5 月 12 日の血液製剤評価委員会にて対応方針を検討したうえで、6 月 2 日の緊急安全性情報配付指示へと至っていた。

ここで、第一報と第二報との間には 5 ヶ月間の空白が存在する。そしてその間、ミドリ十字では、11 例の肝炎発症の社内報告が存在していたが厚生省へは 3 例のみ報告したと常

務会で報告されており、また 12 月 23 日に新たに 4 例の肝炎発症がおきていたにも関わらず、厚生省には即座にその旨が報告されなかった。この点に関しては、一義的にはミドリ十字に責任があると考えられるが、同製剤による肝炎の危険性が認識されていたことを考慮すると、第一報が入った後、厚生省からミドリ十字に対し、報告の徹底をより強く指示することもできたものと考えられる。

### ③ 規制権限行使の全般について

薬害肝炎事件では、非加熱フィブリノゲン製剤はミドリ十字により自主回収され、加熱フィブリノゲン製剤も肝炎発症が明らかになった後、在庫回収が行われた。

そして、回収された製剤がミドリ十字により廃棄処分されていたために、後年、同製剤への肝炎ウイルス混入有無やウイルスの詳細に関する試験を行おうにも、製剤の発見自体が困難となってしまった。

このような事態を防止するためにも、なんらかの問題が発生し回収に至った医薬品については、薬務行政がその回収品を検査するとともに、その時点の知見では検査・判断できない場合には、後年検査できるよう企業に一定量を管理・保存させるといった取り組みも必要ではないかと考えられる。

### 3) 再評価の実態

#### i) 再評価制度の概要

医薬品の再評価制度とは、医薬品の有効性・安全性評価に関する知見の進展に対応し、過去に承認された医薬品を、その時点での医学・薬学の水準に基づき改めて評価する制度である。

日本では、この制度は、1960年代以降のサリドマイド事件等の薬害事件を機に、医薬品の安全性・有効性評価に対する国民の関心が集まったことを背景とし、さらに、有効性に関して、当時、『いわゆる「肝臓薬」・「ビタミン剤」などにつき、その標榜する効能効果に疑義があるとの意見が発表され、国民の間に大きな反響を呼んだ』ことを受け、1971 (S46) 年 12 月に行政指導として導入され、1979 (S54) 年の薬事法改正により 1980 (S55) 年 4 月以降は法律に基づく制度となっている。

再評価制度は実施時期により、第一次再評価、第二次再評価、新再評価とに区分されている。各制度の概要は以下の通りである。

図表 3-57 再評価制度の概要

	第一次再評価	第二次再評価	新再評価
実施時期	【開始】1971 (S46) 年 12 月 【最終指定】1978(S53)年 10 月	【開始】1984 (S59) 年 4 月 【最終指定】1989(H1)年 5 月	【開始】1988 (S63) 年 5 月
対象医薬品	1967(S42)年 9 月 30 日以前に製造承認を受けた医薬品  ※1967(S42)年 9 月 13 日の『医薬品の製造承認に関する基本方針について』により製造承認審査は厳格化  ※効果が明らかであることなどの理由により、麻薬・覚せい剤、ワクチン、生薬類、血液製剤の一部（保存血液、人赤血球濃厚液等 7 成分については、専門家の意見を踏まえ、第一次再評価指定の対象外とされた。	1967(S42)年 10 月 1 日以降 1980(S55)年 3 月 31 日までに製造承認を受けた医薬品	すべての医薬品を対象。 (すべての医療用医薬品から選択して再評価指定)

また、各再評価において対象となった医薬品数、及び再評価の結果は以下の通りである。

図表 3-58 医療用医薬品再評価結果一覧表

	総合評価(品目数)	評価	再評価
--	-----------	----	-----

	有用性が認められるもの	承認事項の一部を変更すれば有用性が認められるもの	有用性が認められないもの	再評価申請後申請者が承認を整理したもの	計	未完了数	対象数
第一次再評価	11,098	7,330	1,116	305	19,849 (19,612)	確認中	確認中
第二次再評価	105	1,579	42	134	1,860	確認中	確認中
新再評価	4,020	3,321	66	766	8,173	確認中	確認中

注) 1. ( )内は1品目で2回以上結果公示されているものを調整した数。  
2. 2007(H19)年度末時点

出所) 厚生労働省 平成20年版厚生労働白書 128

1988 (S63) 年5月より実施された新再評価の概要は以下のごとくである<sup>129)</sup>。

#### 定期的再評価

定期的再評価ではすでに承認された医療用医薬品を5グループにわけ、5年ごとに見直しを行うものである。具体的には有効性および安全性に係る文献スクリーニングを実施し、見直しが必要と判定された医薬品について、薬事・食品衛生審議会に諮って再評価を実施するとされている。

#### 臨時の再評価

次のような場合、薬事・食品衛生審議会に諮り、必要なものについて再評価が指定される。

- －緊急の問題が発生した場合
- －薬効群全体として問題が発生した場合
- －臨床評価ガイドライン等が公表された場合に、有効性、安全性の観点から再評価の必要性が示唆された場合

#### 品質再評価

1995年3月までに承認申請された医療用医薬品（内用固形製剤）については、溶出試験の規格設定が義務付けられていなかったため、溶出性に係る品質が適当であるかを確認するとともに、適当な溶出試験法を設定して製剤の品質を一定の水準に確保することを目的に1997年2月より実施されている。

上記のうち、定期的再評価は現在行われていない。臨時の再評価は、脳循環代謝改善薬と漢方製剤が知られている。前者は、1987(S62)年に臨床評価ガイドライン<sup>130)</sup>が定められたことにより開始された。主に有効性についての観点からの再評価である。結果が1988 (S63) 年に公表され、多くの医薬品が無効とされ、日本の脳循環代謝改善剤の使用は大幅に減少した。後者は1991 (H3) 年にスタートした。同じく臨床評価ガイドライン<sup>131)</sup>が定

<sup>128)</sup> <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/07-3/kousei-data/PDF/030232.pdf>

<sup>129)</sup> (財) 日本公定書協会(編). PMSの概要とノウハウ. じほう, 2008

<sup>130)</sup> 「脳血管障害に対する脳循環・脳代謝改善剤の臨床評価方法に関するガイドライン」

<sup>131)</sup> 春見建一, 他. フォーラム・漢方エキス製剤の臨床評価方法に関する研究班・平成3年度報告書: 漢方エキス製剤の再評価のための臨床評価ガイドライン(その1), 同・(その2)  
－小柴胡湯エキス製剤の慢性肝疾患への適応について－. 臨床薬理 1991; 22(4): 781-91

められたことにより開始された。有効性が主である。8 漢方処方が指定されたが、現在 5 処方については結果が公表されていない。

「緊急の問題が発生した場合」という臨時の再評価の基準が存在しているが。その他の事例は、明らかではない。

---

春見建一, 他. フォーラム・漢方エキス製剤の臨床評価方法に関する研究班・平成 5 年度報告書:  
漢方エキス製剤の再評価のための臨床評価ガイドライン(その 3)  
ー漢方エキス製剤の虚弱体質への適応についてー. 臨床薬理 1994; 25(2): 465-76

ii) 第一次再評価の対象とならなかった経緯

① 経緯

フィブリノゲン製剤の再評価が行われたのは第二次再評価においてであり、第一次再評価の際には対象とされなかった。この点について、本薬害肝炎事件では、この時点で再評価を実施していれば米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の承認取消し等の知見を通じ、その有用性が否定され、更なる被害拡大を防止できたのではないかとの観点から、ひとつの争点となっていた。

この点について検証するために、まず第一次再評価の経緯を概観する。

図表 3-59 第一次再評価の経緯

年	月日	主な出来事					
1970 (S45)		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なう場合、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)	7月7日	薬効問題懇談会、答申実施  3 医薬品再検討の必要性 (1) 有効性および安全性の再確認 近年、医学薬学の進歩には注目すべきものがある…医薬品の評価に寄与する知見の増加が著しい。この結果、かつては未知であった事項がつぎつぎと解明され、あるいは今まで確認されていた事項でも否定される場合が生じてきた。このように医学薬学の進歩に伴い、医薬品の有効性および安全性の評価に変更が生ずることは当然であり、これが医薬品再検討の必要性が強調される最大の理由である。  5 医薬品再検討の実施計画の概要 (1) 対象医薬品の範囲 原則として昭和42年(1967年)10月以降に承認された新医薬品ならびに医療用配合剤を除くすべての医薬品とすべきである。					
	7月22日	中央薬事審議会常任部会の決議に基づき、 <u>医薬品再評価特別部会を設置</u> <sup>132</sup> 医薬品再評価特別部会の設置と共に委員を任命					
	10月1日	医薬品再評価特別部会、設置する調査会を決定 <sup>133</sup> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:20%; text-align: center;">当面設置する調査会</td> <td style="width:40%;">基礎調査会 抗菌製剤調査会</td> <td style="width:40%;">精神神経用剤調査会 ビタミン等代謝性製剤調査会</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">今後設置が予定される調査会</td> <td>抗結核剤 抗腫瘍剤 ●酵剤(資料不鮮明のため識別不可) 治らい剤 鎮痛剤 抗アレルギー剤</td> <td>ホルモン剤 泌尿生殖器官用剤 <b>血液体液用剤</b> 糖尿病用剤 代謝性製剤 外皮用薬Ⅰ 外皮用薬Ⅱ</td> </tr> </table>	当面設置する調査会	基礎調査会 抗菌製剤調査会	精神神経用剤調査会 ビタミン等代謝性製剤調査会	今後設置が予定される調査会	抗結核剤 抗腫瘍剤 ●酵剤(資料不鮮明のため識別不可) 治らい剤 鎮痛剤 抗アレルギー剤
当面設置する調査会	基礎調査会 抗菌製剤調査会	精神神経用剤調査会 ビタミン等代謝性製剤調査会					
今後設置が予定される調査会	抗結核剤 抗腫瘍剤 ●酵剤(資料不鮮明のため識別不可) 治らい剤 鎮痛剤 抗アレルギー剤	ホルモン剤 泌尿生殖器官用剤 <b>血液体液用剤</b> 糖尿病用剤 代謝性製剤 外皮用薬Ⅰ 外皮用薬Ⅱ					

<sup>132</sup>昭和46年10月8日 薬製二第3号 厚生省薬務局製薬第二課長通知「医薬品再評価特別部会の発足について(通知)」薬務公報811号 薬務公報社1971(S46)年11月1日 p.3(東京甲B131)

年	月日	主な出来事		
		<table border="1"> <tr> <td>肝臓疾患用剤 強壯変質剤 神経系用剤 胃腸疾患用剤Ⅰ 胃腸疾患用剤Ⅱ 循環器官用剤 呼吸器官用剤</td> <td>総合感冒剤 感覚器官用剤 歯科用剤 寄生動物用薬 その他</td> </tr> </table>	肝臓疾患用剤 強壯変質剤 神経系用剤 胃腸疾患用剤Ⅰ 胃腸疾患用剤Ⅱ 循環器官用剤 呼吸器官用剤	総合感冒剤 感覚器官用剤 歯科用剤 寄生動物用薬 その他
肝臓疾患用剤 強壯変質剤 神経系用剤 胃腸疾患用剤Ⅰ 胃腸疾患用剤Ⅱ 循環器官用剤 呼吸器官用剤	総合感冒剤 感覚器官用剤 歯科用剤 寄生動物用薬 その他			
	12月16日	<p><u>厚生省、医薬品再評価の対象および実施方法を通知</u><sup>134</sup></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1 再評価を行なう医薬品 再評価を行なう医薬品は、次に掲げる医薬品以外のすべての医薬品とする。</p> <p>(1) 昭和42年10月1日以降承認を受けた新開発医薬品及びそれと同一の有効成分を含む医薬品</p> <p>(2) 同日以降承認を受けた医療用配合剤</p> <p>(3) 薬局製剤</p> <p>(4) 専ら製造のために用いられる原料たる医薬品</p> <p>2 再評価の実施方法</p> <p>(1) 再評価は、薬効群及び有効成分別に個々の製品ごとに行なう。</p> <p>(2) 同一の有効成分を含有する製品の再評価にあたっては、医療用医薬品と一般用医薬品に分けて行なう。 単味剤、配合剤については、まず単味剤について行い、配合剤については単味剤の進行状況を見て行なう。</p> <p>(3) 再評価を行なう医薬品の薬効群及び有効成分は別に順次通知で示す。</p> <p>(4) 再評価は、医薬品製造（輸入販売）業者において製造（輸入）する意思のないものと認められる医薬品については行なわない。</p> <p>(5) 再評価の作業は医薬品製造（輸入販売）業者の申請によって行なう。</p> <p>(6) 再評価を受けようとする医薬品製造（輸入販売）業者は、別記に規定する医薬品再評価申請書に次に掲げる資料を添えて、直接厚生省薬務局長に提出するものとする。なお、申請書の提出機関その他の事項は、上記別途通知によりその都度示す。</p> <p>(ア) 別紙様式1及び2による書類</p> <p>(イ) 当該医薬品の現行及び今後予定している添付文書（添付文書のないときは、これに代わるもの） なお、前記の資料のうち別紙様式2による書類以外のものについては、医薬品製造業者の製造所、医薬品輸入販売業者の営業所の所在する各都道府県知事宛その写し一部を提出するものとする。</p> </div> <p><u>厚生省、最初の再評価指定を実施</u> 精神神経用剤、ビタミン等代謝性製剤、抗菌製剤を再評価対象として指定。</p>		
1973 (S48)	4月10日	<p><u>厚生省が再評価における有効性の判定基準を明示</u><sup>135</sup></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>この評価判定は、当面単味剤たる医療用医薬品に適用する。</p> <p>第1 判定方法 評価判定は次の順序で行なうものとする。</p> <p>1 各適応毎に第3の1「有効性の判定基準」にもとづき、有効性の判定を行なう（意見があればそれも付す）。</p> <p>2 1の判定結果とその医薬品の有する副作用等を勘案して、第3の2の「総</p> </div>		

<sup>133</sup> 同上

<sup>134</sup> 昭和46年12月16日 薬発第1179号 厚生省薬務局長通知「医薬品再評価の実施について」（東京甲B132）

年	月日	主な出来事
		<p>合評価判定（有用性の判定）基準に基づき有用性の判定を行なう（意見があればそれも付す）</p> <p>第2 判定区分</p> <p>1 各適応に対する評価判定</p> <p>(1) 有効であることが実証されているもの</p> <p>(2) 有効であることが推定できるもの</p> <p>(3) 有効と判定する根拠がないもの</p> <p>2 総合評価判定（有用性の判定）</p> <p>(1) カテゴリー1 有用性が認められるもの</p> <p>(2) カテゴリー2 適応の一部について有用性が認められるもの</p> <p>(3) カテゴリー3 有用性を示す根拠がないもの</p> <p>第3 判定基準</p> <p>1 有効性の判定基準</p> <p>(1) 有効であることが実証されているもの</p> <p>①「*適切な計画と十分な管理による比較試験」の結果により、有効と判定されたもの</p> <p>②従来知られている疾病の症状あるいは経過を明白かつ異論なく軽減あるいは短縮すると認められるもの。（例 麻酔剤、抗がん剤、ビタミン・ホルモン等欠乏症治療剤、化学療法剤等）</p> <p>(2) 有効であることが推定できるもの</p> <p>①計画、管理などの点で、不十分な比較試験であっても、有効とみなし得るもの（4/5以上の同意を得られたもの）。</p> <p>②従来知られている疾病の症状あるいは経過を軽減あるいは短縮すると推定されるもの（4/5以上の同意を得られたもの）。</p> <p>③(1)において全員の同意を得られなかったが、なお2/3以上の同意を得られたもの。</p> <p>(3) 有効と判定する根拠がないもの</p> <p>(1)および(2)以外のもの。</p> <p>*「適切な計画と十分な管理による比較試験」とは、少なくとも次の事項について、注意が払われているものでなければならない。</p> <p>1 対象疾患に関する経験ある医師による試験。</p> <p>2 対象疾患に関する十分な施設における試験。</p> <p>3 試験目的にそった患者の適切な選択。</p> <p>4 比較される群の無作為割付。</p> <p>5 適切な評価項目の選定。</p> <p>6 評価に際しての偏りの排除。</p> <p>7 妥当な用法・用量、投与期間。</p> <p>8 適切な標準治療またはプラセボの選択。</p> <p>2 総合評価判定（有用性の判定）基準</p> <p>有用性の判定は、その医薬品が有すると考えられる有効性と副作用※等とを勘案のうえ行なうものとする。</p> <p>(1)カテゴリー1 （有用性が認められるもの）</p> <p>各適応が前記「有効性の判定基準」により“有効であることが実証されているもの”又は“有効であることが推定できるもの”と判定され、かつ有効性と副作用とを対比して有用と認められる場合。</p>

135昭和48年4月10日 薬製二第3号 厚生省薬務局製薬第二課長通知「医薬品再評価における評価判定の改正等について」（東京甲 B38）

年	月日	主な出来事
		<p>(2) カテゴリー2 (適応の一部について有用性が認められるもの)</p> <p>①適応のいくつかが前記「有効性の判定基準」により“有効であることが実証されているもの”又は“有効であることが推定できるもの”と判定され、かつ有効性と副作用とを対比して有用と認められるが、残りの適応が“有効と判定する根拠がないもの”と判定された場合。</p> <p>②各適応が前記「有効性の判定基準」により“有効であることが実証されているもの”又は“有効であることが推定できるもの”と判定され、かつ有効性と副作用とを対比して適応の一部が有用と認められる場合。</p> <p>(3) カテゴリー3 (有用性を示す根拠がないもの)</p> <p>①各適応が前記「有効性の判定基準」により“有効と判定する根拠がないもの”と判定された場合。</p> <p>②有効性と副作用とを対比して各適応が有用と認められない場合。</p> <p>③(1)又は(2)であってもその投与方法、含有量又は剤型よりみて存在意義の認められない場合。</p> <p>※副作用としては、次の点を考慮する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 種類</li> <li>2 程度</li> <li>3 頻度</li> <li>4 発現予測の可能性</li> <li>5 治療の奏功性</li> </ol>
1975 (S50)	7月16日	<p><u>厚生省、血液体液用剤を再評価指定</u><sup>136</sup></p> <p>血液体液用剤16成分を指定するが、フィブリノゲン製剤は指定されず。</p> <p>下記に該当する品目について、その資料を昭和50年10月15日までに提出するよう貴管下関係業者に周知徹底方よろしく願います。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>単味剤である医療用医薬品であって、別記の有効成分を含有するもの。ただし、血液、体液用剤、糖尿病用剤及び抗パーキンソン剤については外用剤を除き、外用剤については皮膚科領域の外用剤に限る。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 糖尿病用剤 (中略)</li> <li>2. 血液、体液用剤 次に掲げるもの、または、その塩類 ゼラチン、臓器性止血製剤(トロンビンを含む)、イブシロンアミノカプロン酸、トラネキサム酸、エタンシラート、ヘモコアグララーゼ、アルギン酸ナトリウム、アセノクマロール、ワーファリン、フェニルインダンジオン、ヘパリン、硫酸プロタミン、ウロキナーゼ、アデニン、イノシン、4-カルボキシフェニルチアゾリジン酢酸エステル(L-システイン誘導体) 上記有効成分を含有する医薬品であって、他の薬効を標榜するものを含む。</li> <li>3. 外用剤 (中略)</li> <li>4. 抗パーキンソン剤 (後略)</li> </ol>
	10月16日	<p><u>厚生省、血液体液用剤を再評価指定</u></p> <p>血液体液用剤を指定するが、フィブリノゲン製剤は指定されず。</p>

<sup>136</sup>昭和50年7月16日 薬発第582号 厚生省薬務局長から「2 医薬品再評価に関し、資料提出を必要とする有効成分等の範囲について—その16」薬務公報945号 薬務公報社 1975(S50)年7月21日 p.4(東京甲B73)

年	月日	主な出来事
1976 (S51)	1月22日	<p>厚生省、血液製剤を再評価の対象外とし、再評価指定を終了する方針を策定<sup>137</sup> 血液製剤は「血液成分であって有用性に問題はない」との判断に基づき、再評価指定しないまま、医療用単味剤の再評価指定を終える方針とする。</p> <p>なお、本通知を持って、医療用単味剤の主な成分の指定は終了する。現在未指定成分は下記のものであるが、これらの再評価については将来の問題として考慮したい。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 麻薬 …特定の法律によりその使用は制限されており、また効果について疑問の余地はない。</li> <li>2. 覚せい剤 …同上</li> <li>3. ワクチン類…公衆衛生局で別の審議会において使用法を定めている</li> <li>4. <b>血液製剤 …血液成分であって有用性に問題はない</b></li> <li>5. 診断薬 …効能は問題なく安全性の問題のみであり（以下判別不可）</li> <li>6. 生薬類 …製剤原料として使用される場合が多い</li> <li>7. 治療を主目的としない医薬品 浣腸薬（グリセリン、オリブ油）</li> </ol>
	3月3日	<p>「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認申請 生物学的製剤基準におけるフィブリノゲン製剤の呼称が「人血漿フィブリノゲン」から「乾燥人フィブリノゲン」に変更されたことに伴う、「販売名」、「用法・用量」、「効能または効果」欄の字句を「フィブリノーゲン」から「フィブリノゲン」に変更するため。</p>
	3月17日	<p>医薬品再評価特別部会、血液製剤は当面再評価指定しない方針を了承<sup>138</sup></p> <p>7. 単味剤の成分指定状況について</p> <p>安全課長：医療用単味剤の成分指定についてはこれまでに18回にわたって行っており、延べ1332成分の指定を終えている。医療用単味剤の大部分をカバーしたこととなる。現在未指定成分は麻薬、覚せい剤、ワクチン類、<b>血液製剤</b>、診断薬、生薬類、及び治療を主目的としない医薬品であり、これらについては<b>将来問題があれば指定</b>して行くこととし、副作用などの点については副作用調査会などで検討してもらうこととしたい。</p> <p>部会長：了</p>
	4月30日	「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認
1978 (S53)	6月7日	<p>医薬品再評価特別部会、血液製剤等を今後再評価指定する旨を了承<sup>139</sup></p> <p>②医療用医薬品の指定について</p> <p>事務局：血液製剤主として血漿分画製剤、放射性医薬品、X線造影剤、機能検査用試薬などにつき今後再評価対象に指定したい旨の説明。 長谷川：血漿分画製剤については、適応を見直す必要のあるものが多い。抗血友病人グロブリンについても見直しは必要と考える。この原料は原料が人血なので、むやみに使われると必要な時に使えなくなる。ま</p>

<sup>137</sup> 医薬品再評価に関し資料提出を必要とする有効成分等の範囲について—その18（通知）（決裁文書）薬務局安全課 1976(S51)年1月22日（東京乙 B128）

<sup>138</sup> 医薬品再評価特別部会議事録 医薬品再評価特別部会 1976(S51)年3月17日（東京乙 B129）

<sup>139</sup> 医薬品再評価特別部会議事録 医薬品再評価特別部会 1978(S53)年6月7日（東京乙 B132）

年	月日	主な出来事
		<p>た体外診断薬についてもいいかげんなものだと診断をあやまらせるおそれがあるので何か手を打ってほしい。</p> <p>(中略)</p> <p>部会長：医療用医薬品指定に関する事務局の説明を概ね了承する。</p>
	10月16日	<p>第一次再評価の最終指定にて、血液製剤が再評価指定されるもフィブリノゲン製剤は指定されず<sup>140</sup></p> <p>フィブリノゲン製剤は再評価指定の対象とされなかった。「保存血液」、「人赤血球濃厚液」、「人赤血球浮遊液」、「乾燥抗血友病人グロブリン」、「乾燥抗破傷風人免疫グロブリン」、「人フィブリン膜」、「人免疫血清グロブリン加注射用クロラムフェニコール」は再評価対象から除外された血液製剤の有効成分及びその理由として説明されているが、フィブリノゲン製剤に関する言及はなし。</p> <p>下記に該当する品目についてその資料を昭和54年1月31日までに提出するよう貴管下関係業者に周知徹底方よろしく願います。</p> <p>記</p> <p>単味剤である医療用医薬品であって別記の有効成分を含有するもの</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 放射性医薬品 (中略)</li> <li>2. 血液製剤 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 液状人血漿</li> <li>(2) 乾燥人血漿</li> <li>(3) 加熱人血漿蛋白</li> <li>(4) 人血清アルブミン</li> <li>(5) 人免疫グロブリン</li> <li>(6) 人赤血球抽出成分 (エリトロゲン)</li> </ol> </li> <li>3. 検査用薬 (中略)</li> </ol> <p>上記有効成分を含有する医薬品であって、他の薬効を標榜するものを含む。</p>

## ② 当該医薬品が第一次評価最終期限までに再評価対象とならなかった理由

上記の通り、厚生省は1978(S53)年10月の最終指定において、血液製剤を再評価指定したものの、フィブリノゲン製剤はその対象としなかった。

フィブリノゲン製剤は、生物学的製剤基準における名称変更に伴い、1976(S51)年3月に販売名を変更し、新たに「フィブリノゲン・ミドリ」としての製造承認を得ていたため、1967(S42)年9月30日以前に製造承認を受けた医薬品を対象にするという第一次再評価の条件に該当しなかったことがその理由である。

なお、「フィブリノゲン・ミドリ」の製造承認にあたっては、名称変更のみであったために臨床試験資料が添付されておらず、有効性・安全性に関し実質的な審査がなされないまま製造承認がなされている。

厚生労働省はこのような対応をとった理由について、「行政の恣意性を排除し公正性と透明性を確保すべく、対象となる医薬品を特定するにあたり承認日をもって画一的に対応した」としている。

<sup>140</sup> 昭和53年10月16日薬発第1355号 医薬品再評価に関し資料提出を必要とする有効成分等の範囲について—その20(通知) 厚生省薬務局長 1978(S53)年10月16日

**図表 3-60 第一次再評価におけるフィブリノゲン製剤の扱いに関する厚生労働省見解**

行政の恣意性を排除し公正性と透明性を確保すべく、対象となる医薬品を特定するにあたり承認日をもって画一的に対応した。フィブリノゲン製剤については、昭和 51 年 4 月に名称変更に伴い、新規承認されたことから、第一次再評価の対象外とされた。なお、生物学的製剤基準の名称変更に伴う同様の事例の報告はない（調査結果）。

出所) 第 2 回薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会  
資料 1 p.18

### 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

#### ① 経緯

厚生省はフィブリノゲン製剤を第一次再評価の対象とはしなかったものの、1985(S60)年10月、第二次再評価の対象として指定した。この再評価において、厚生省は1987(S62)年7月にミドリ十字に対し再評価結果の内示を行ったが、最終的に結果を公示したのは10年以上経過した1998(H10)年3月であった。(1990(H2)年9月に「再評価申請後に申請者が承認を取り消した品目」として一旦結果を公表しているものの、1998(H10)年3月まで、内示していた実質的な評価結果は公示されなかった。)本薬害肝炎事件では、内示後速やかに結果公表を行っていただければ更なる被害拡大を防止できたのではないかとの観点から、この点もひとつの争点となっていた。

この点について検証すべく、以下第二次再評価の経緯を概観する。

#### 再評価指定から内示まで

1985(S60)年10月1日、厚生省は非加熱フィブリノゲン製剤であるフィブリノゲン—ミドリを再評価指定した。その後、再評価調査会での検討がなされ、1987年7月2日、厚生省は効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に限定するとの再評価結果をミドリ十字に内示した。

なお、この間1987年4月に青森集団感染事件の報道があり、4月30日には加熱フィブリノゲン製剤であるフィブリノゲン HT—ミドリの製造承認、5月20日には再評価中のフィブリノゲン—ミドリの承認整理が行われている。そして、ミドリ十字の申し出を受け、再評価調査会はフィブリノゲン—ミドリの再評価を継続し、その結果を加熱フィブリノゲン製剤に反映させることを決定している。

#### [内示から非加熱フィブリノゲン製剤の再評価結果公表まで]

ミドリ十字は1987(S62)年7月2日の内示を受け、7月14日には一旦、後天性低フィブリノゲン血症の適応除外を受け入れる方針を決定した。しかし、日本母性保護医協会(日母)および日本産婦人科学会(日産婦)にてそれに反対する動きがあることを知り、7月21日、後天性の適応を維持する方針に変更。その後、日母、日産婦が厚生省に対し、効能を先天性疾患に限定しないよう要望書を提出し、ミドリ十字も1988(S63)年2月12日に「産科領域での急性期の汎発性血管内凝固症候群(DIC)における血中フィブリノゲン濃度の著しい低下を伴う出血」は効能・効果として認めてもらいたい旨、およびその有用性は追加臨床試験により立証する旨を厚生省に申し出た。

ただし、加熱フィブリノゲン製剤による肝炎発症が発生し、1988(S63)年6月には緊急安全性情報の配布と自主回収が行われる事態となった。そのため、ミドリ十字は前掲の臨床試験を、加熱製剤に替わるSD処理製剤にて実施したい旨を厚生省に申し出た。

しかし、厚生省はその臨床試験終了を待つと更に2年以上を要するため、一旦内示どお

り、先天性のみを効能・効果とすることで再評価を終わらせたいとし、ミドリ十字もこれを了承。1990(H2)年9月5日、厚生省は既に承認整理されていた非加熱フィブリノゲン製剤を「再評価申請後に申請者が承認を取り消した品目」として公表した。

### 加熱フィブリノゲン製剤の再評価指定から再評価結果公表まで

厚生省は非加熱フィブリノゲン製剤の再評価結果を公表するとともに、同1990(H2)年11月1日に加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定した。この指定を受け、ミドリ十字は1991(H3)年から1994(H6)年にかけてSD処理製剤の臨床試験および追跡調査を行い、1994(H6)年7月29日にその結果を厚生省に提出した。1995(H7)年1月23日、再評価調査会はその資料を基に「先天性低フィブリノゲン血症における出血傾向」に対する有効性・安全性は改めて問題なしと判断したが、後天性低フィブリノゲン血症に関しては別途資料を提出するよう要求した。

なお、その際、適応を内示のとおり先天性のみに限定した場合、DIC等の後天性低フィブリノゲン血症では使えなくなり医療現場が困るため、追加資料を提出させることで現行効能をそのまま残せるのではないかと、この意見が調査会内部で出されている。従前の、調査会が後天性疾患への適応を否定し日母・日産婦等の臨床現場が反対するとの構図から変化が生じていたものと見る事ができる。

同年2月20日、旧ミドリ十字は後天性疾患への適応に関する既存資料がないため、特別調査と使用成績調査を実施することで代替すべく、当該調査の骨子を提出し、7月19日の再評価調査会にて試験計画骨子が了承された。この了承を受け、ミドリ十字は1996(H8)年2月8日にプロトコール(案)を厚生省に提示。厚生省は再評価調査会の評価を取りまとめた上で5月13日に質問項目を送付し、7月12日にミドリ十字からの回答を受領した。その際、厚生省は、対応を検討するため指示があるまで待つようミドリ十字に指示していたが、その後厚生省は4ヶ月以上指示を行わないままであった。

そのような状態が続く中、1997(H9)年2月17日、ミドリ十字は、薬害エイズ事件により血液製剤および同社に対する世論が厳しくなっていたこともあり、必要な臨床試験の症例を収集することができないとして、特別調査を断念。後天性低フィブリノゲン血症の効能をあきらめることを厚生省に報告した。翌1998(H10)年1月28日の再評価調査会でその旨が了承され、3月12日に厚生省はフィブリノゲンHT・ミドリの効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症」とする再評価結果を公示した。

詳細な経緯は以下のとおりである。

図表 3-61 フィブリノゲン製剤の第二次再評価の経緯

注) 表中の『●』部分は元資料が墨塗りされており不明となっていることを示す。

年	月日	主な出来事
1979 (S54)	10月1日	<p>薬事法改正<sup>141</sup> 薬事法改正に伴い、再評価が法制化される。</p> <p>(医薬品の再評価) 第14条の8 医薬品の製造の承認を受けている者は、厚生大臣が中央薬事審議会の意見を聴いて医薬品の範囲を指定して再評価を受けるべき旨を公示したときは、その指定に係る医薬品について、厚生大臣の再評価を受けなければならない。 2 厚生大臣の再評価は、再評価を行う際に得られている知見に基づき、前項の指定に係る医薬品が第14条第2項各号のいずれにも該当しないことを確認することにより行う。 3 第1項の公示は、再評価を受けるべき者が提出すべき資料及びその提出期限を併せ行うものとする。</p>
1984 (S59)	4月	<p>1976(S42)年10月以降承認の医薬品に対し基礎資料の提出が要求される<sup>142</sup> 国は1976(S42)年10月1日から1980(S55)年3月31日までに承認を受けた薬品を対象として、再評価の必要の有無を検討するための基礎資料の提出を求めた。</p> <p>医療用医薬品の再評価については、昭和42年9月30日までに承認を受けた医薬品を対象とし、これまでに対象品目の約8割の評価を終了しております。</p> <p>これに伴い、現在昭和42年10月1日以降に承認を受けた新医薬品等についても、再評価の実施方法等の検討を進めているところでありますが、今般、これら品目に係る再評価指定の検討に資するため、該当品目に係る基礎資料の調査を下記により行うこととしました。(中略) 記</p> <p>1. 調査対象医薬品 調査を行う医薬品は、次に掲げる医薬品とする。 (1) 昭和42年10月1日以降昭和55年3月31日までに承認を受けた新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤 (2) 上記(1)と同一の有効成分を含有する医薬品及び同一処方の医療用配合剤 (3) 既承認医薬品のうち、昭和42年10月1日以降昭和55年3月31日までに、新効能、新用量、新剤形新投与経路の追加承認を受けた医薬品</p> <p>2. 調査の実施方法 (1) 調査対象医薬品の承認を有する医薬品製造(輸入販売)業者は、別記の新医薬品再評価調査報告書に、既存のデータを基に作成した次に掲げる資料を添付し、直接厚生省薬務局安全課に提出するものとする。なお、複数の医薬品製造(輸入販売)業者による共同開発医薬品にあつては、本資料は共同で作成し提出して差し支えないものとする。 1) 品目の概要(別紙様式1) 2) 研究論文一覧表(別紙様式2) 3) 臨床試験成績一覧表(別紙様式3) 4) 副作用発現状況一覧表及び解析結果(別紙様式4) 5) 副作用発現症例一覧表(別紙様式5) 6) その他 ① 現行の添付文書</p>

<sup>141</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))

年	月日	主な出来事
		<p>② 研究論文一覧表中、臨床比較試験成績（二重盲検試験成績等）については、その原著</p> <p>③ 最近1年間の生産金額</p> <p>④ 現在、既承認適応を対象とした臨床試験が進行中の場合はその概要</p> <p>⑤ 国内外における措置（当該医薬品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために取った承認事項の変更、使用上の注意の改訂、ドクターレターの配布、動物実験の実施、文献調査、臨床調査等の措置の概要）</p> <p>(2) 調査は、調査対象医薬品を薬効分類等からグループ化し、グループごとに順次行うこととし、各グループ別の資料提出期限は、別途貴委員会を通じ関係業者に連絡するものとする。（後略）</p> <p style="text-align: right;">以上</p>
	6月6日	<p>国、「フィブリノゲン-ミドリ」の再評価基礎資料提出を指示<sup>143</sup></p> <p>国は、旧ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の再評価基礎資料を同年9月6日までに提出するよう指示</p>
	9月6日	旧ミドリ十字が国に基礎資料を提出
1985 (S60)	1月31日	<p>第46回血液用剤再評価調査会</p> <p>非加熱フィブリノゲン製剤は「再評価指定の必要あり」とされた。</p> <p>ix) 乾燥人フィブリノゲン 担当 藤巻委員</p> <p>適応を「フィブリノゲン欠乏患者に対し、血漿中のフィブリノゲンを補いその出血傾向を抑制する」とするのが適切と思われる。</p> <p>用法・用量中の「血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する」を「年齢、症状に応じて適宜増減する」とするのが適切と思われる。</p> <p>米国では副作用（肝炎）のため販売が禁止されており安全性に問題がある。再評価指定の必要あり。</p>
	7月30日	中央薬事審議会、厚生大臣に対し乾燥人フィブリノゲンを再評価指定する旨を答申 <sup>144</sup>
	7月31日	<p>国、旧ミドリ十字に対し「フィブリノゲン-ミドリ」の再評価指定及びその理由を口答示達<sup>145</sup></p> <p>国は「フィブリノゲン-ミドリ」の再評価指定理由について、特に肝炎等の副作用が多いのではないかと危惧されるため安全性について再検討を要すると説明</p> <p>7月30日（火）開催の常任部会で当社の①フィブリノゲン-ミドリ、②AHP-ミドリが正式再評価指定品目として答申（最終的にfix）されました。この答申を受けて、本日(7/31)厚生省安全課 浦山係長よりこれら②品目の再評価指定理由について口答示達がありましたので以下に報告いたします。</p> <p>1. 口答示達の内容 (中略)</p> <p>1-2. フィブリノゲン-ミドリ 再評価指定理由：安全性について再検討を要する。又、効能・効果、用法・用量の表現についても整備が必要</p>

<sup>142</sup>昭和42年10月以降承認の新医薬品等の再評価に係る基礎資料の提出について（薬安第27号）厚生省薬務局安全課長 1984（S59）年4月9日（東京乙B136）

<sup>143</sup> 新医薬品の再評価に係る調査対象医薬品の範囲について—その1 厚生省薬務局安全課 1984(S59)年6月6日（東京乙B43）

<sup>144</sup> 再評価を受けるべき医療用医薬品の指定について（中薬審第43号）中央薬事審議会会長 1985(S60)年7月30日（東京乙B45）

年	月日	主な出来事
		浦山係長のコメント：フィブリノゲンは特に肝炎等の副作用が多いのではないかと危惧される。よって再評価申請時には安全性に力点をおいて資料を整備すべきである。有効性については特段の問題なし。
	10月1日	<u>国が非加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定<sup>146</sup>（厚生省告示第156号）</u> 乾燥人フィブリノゲンが再評価の対象として指定され告示された。
1986 (S61)	2月1日	旧ミドリ十字、非加熱フィブリノゲン製剤を再評価申請 <sup>147</sup>
1987 (S62)	2月12日	第48回再評価調査会 <sup>148</sup> 「承認適応である『低フィブリノゲン血症の治療』のうち、特に後天性のものについては、有効性、安全性に問題がある」などと指摘され、旧ミドリ十字に対し、「資料を整備させ」ることを求めた。  3. 乾燥人フィブリノゲンの評価について 承認適応である「低フィブリノゲン血症の治療」のうち、特に後天性のものについては、有効性、安全性に問題があるので、申請者に資料を整備させ、次回検証する。 また、DIC進行中の患者には、本剤を投与すべきでないとの考えがあるが、この点に関して申請者にコメントを求めることとする。
	2月23日	厚生省、旧ミドリ十字に対し再評価調査会の審議結果および宿題事項を説明 <sup>149</sup>  2. フィブリノゲンについての審議結果 ー概略ー フィブリノゲンについての調査会意見は、先天性のフィブリノゲン欠損症には有効性が認められるが、後天性のそれについては有効性が認められないー有効性を立証するに足るデータが乏しいー 又、安全性（特に肝炎）を裏付ける資料も乏しいとして、結論的に有用性がないのではないかという意見が主流とのこと。 今回の調査会では上記の見地から、有効性、安全性に関していくつかの宿題が出され、とりあえず次回の調査会でも継続審議されることとなったが、今後の成り行きは相当厳しいことが予想されます。  ー1. 宿題事項（回答期限 3/10） 1. 有効性について ・ Federal Register, 40(4):1131,1978に“凝固のメカニズムには種々の因子が関与しているので単にフィブリノゲン値が低値というだけで、フィブリノゲン製剤が適応となる疾患は殆どない”云々くだりがある（別添1）ので、これについてコメントし、さらに文献等を検索して概要のまとめ直しをすること。 ・ 評価できる文献が少なく、知見等により有効性を立証しようとする場合は、治験実施のプロトコル及び治験スケジュールを提出する。 ・ 治験実施の場合は単に投与前後のフィブリノゲンの変動を見るだけでは不可である。臨床症状等についても客観的な評価を行うこと。 2. 安全性について ・ 肝炎発症等、安全性が疑われるので、再度安全性についてデータの洗い直

<sup>145</sup> AHF-ミドリとフィブリノゲン-ミドリが正式再評価指定品目とされたことー厚生省担当官の口答示達  
ー 株式会社ミドリ十字 1985(S60)年8月1日（東京甲 B68）

<sup>146</sup> 法令全書（昭和60年10月号）大蔵省印刷局 1985(S60)年11月25日 p.302（東京乙 B46）

<sup>147</sup> 医薬品再評価申請書 株式会社ミドリ十字 1985(S60)年10月1日（東京甲 B33）

<sup>148</sup> 第48回血液用剤再評価調査会記録 厚生省血液用剤再評価調査会 1987(S62)年2月12日（東京甲 B35）

<sup>149</sup> クリスマシン、フィブリノゲンについての血液製剤再評価調査会審議結果 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年2月26日（東京乙 B48）

年	月日	主な出来事
		しを行い、概要のまとめ直しをすること。 ・調査会委員より“DIC 進行中の患者には本剤を投与すべきでない”旨の発言があったので、このことについてコメントすること。 ・フィブリノゲン原料のプール血漿は何人ぐらいの規模かコメントすること。 以上
	3月	旧ミドリ十字は資料を追加提出
	4月	青森のフィブリノゲン製剤による集団感染事件報道
	4月20日	非加熱フィブリノゲン製剤につき旧ミドリ十字が自主回収開始。 同日加熱フィブリノゲン製剤を製造承認申請。
	4月30日	加熱フィブリノゲン製剤製造承認 <sup>150</sup> 旧ミドリ十字は厚生省に対して再評価申請中であるフィブリノゲン・ミドリの再評価を継続し、その結果を加熱フィブリノゲン製剤に反映させたい旨の文書を提出。
	5月13日	第49回再評価調査会 <sup>151</sup> 先天性低フィブリノゲン血症については有効性が推定できるとされたが、後天性低フィブリノゲン血症への有効性を示すデータは提出されておらず、その実証には治療等のバックグラウンドを揃えた臨床比較試験が必要であるとされた。  4. 乾燥人フィブリノゲンの評価について 先天性低フィブリノゲン血症患者の出血については、有効性が推定できる。しかし、一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する本剤の有効性を示すデータは、提出されていない。 (中略) 3. フィブリノゲン 本剤の一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する有効性は、治療等のバックグラウンドを揃えた臨床比較試験でのみ実証しうる。そのようなバックグラウンドとしては、ヘパリン、メシル酸ガベキサート、アンチトロンビンⅢ等の併用の有無、全血輸血の有無等が考えられる。 なお、試験に際しては、本剤を実際に投与される患者が低フィブリノゲン血症であったかどうかを、確認する必要がある。
	5月15日	旧ミドリ十字、再評価調査会審議結果を厚生省に確認  1. 調査会結果 -1. 内示予定の適応症は『先天性低フィブリノゲン血症における出血の治療』だけである。(申請効能は『低フィブリノゲン血症の治療』) 後天性の低フィブリノゲン血症については客観的に有効性を証明する資料がないとして有効性が認められなかった。 -2. これに対して、もし反論を行う場合は、ヘパリン等を使った場合と未使用との比較臨床試験が必要であるので、その場合はプロトコルを示す必要があり、その条件は次の通りである。 条件：i) 対象患者の <b>Back ground</b> を厳密にそろえること。実際には輸血やヘパリンの投与、輸液の注入等が併用されるため、その揃え方を盛り込むこと。 ii) 対象疾患の選択に注意すること。低フィブリノゲン血症とは、フィブリノゲン量の絶対値の低下ではなく、濃度(比率)の低下のことであるから、これに適した対象を治験例として選択すること(従って大出血などの救急時は含まれない。これは別の効能である。) 以上の条件を入れたプロトコルをまず作成する必要があるが、これについては実現可能性と科学的正当性(倫理性)の立場から審査されると思う。

<sup>150</sup> 報告書 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年4月30日(東京乙 B50)

<sup>151</sup> 第49回血液用剤再評価調査会記録 厚生省血液用剤再評価調査会 1987(S62)年5月13日(東京甲 B37)

年	月日	主な出来事
		<p>2. 今後の予定</p> <p>-1. 6月中旬頃に文書で正式内示を行うので、反論を行う場合は、内示後1ヶ月以内に資料（プロトコール等）をそろえて提出すること。</p> <p>-2. 安全性については再評価調査会としては未審議である。</p> <p>-3. この再評価調査会での結果は、フィブリノゲンHT-ミドリに反映させる。</p>
	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け提出
	6月25日	<p>第50回血液用剤再評価調査会、フィブリノゲン製剤に関する調査報告書を了承認調査報告書</p> <p>□すなわち、再評価調査会は、効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に限定すれば「有効であることが推定できる」と判定し、後天性低フィブリノゲン血症に対しては、「有効であることが推定できるもの」とも評価できないことを明らかにした。</p> <p>[有効性]</p> <p>本剤は、先天性低フィブリノゲン血症に対しては一般的に有効性が認められるが、その他の一般的な低フィブリノゲン血症に対しては、提出された一般臨床試験の報告10報には輸血等が併用されているものやフィブリノゲン値が測定されていないものが多く、これらの報告からは本剤が有効であったかどうかを確認することはできない。なお、これらの資料から本来の適応以外に用いられていることがうかがわれ、この点についての指導も必要と思われる。</p> <p>効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に改めることによりカテゴリー2の(2)と判定した。</p> <p>[安全性]</p> <p>本剤はプール血漿より製造されており、単一のドナーから製造される製剤に比べ肝炎等の感染症疾患を起こす恐れが大きい。承認後も肝炎が発症したとの報告があり、加熱製剤へ切り替えることが望ましい。しかし、加熱製剤であっても非A非B型肝炎については未解明の部分も有り、使用は最小限にとめるべきであろう。本剤については、安全対策上所要の措置を取る必要があると考えられ、カテゴリー2と判定した。</p> <p>[総合評価]</p> <p>有効性が確認できるとした適応については、安全性とのバランスにおいて有用である場合があり得るので、乾燥人フィブリノゲンの評価はカテゴリー2と判定した。</p>
	7月2日	<p>ミドリ十字への再評価結果の内示<sup>152</sup></p> <p>厚生省が、ミドリ十字に対し、再評価調査会がまとめた調査報告書に沿って下記の内示を実施。</p> <p>(内示：再評価の最終結論に至る前に調査会の審議結果を申請企業に伝え、反論の機会を与えるためのもの)</p> <p>(1) 効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に改める</p> <p>(2) 用法・用量を通常1回3gに変更する</p> <p>(3) 「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」については、現時点における適切な試験を追加し、有効性の再確認をしておく</p> <p>昭和60年10月1日厚生省告示第156号をもって行われた再評価の指定に対し、貴社より申請のあった下記品目につき、中央薬事審議会再評価調査会での検討結果を踏まえ別紙のとおり判定しましたので、お知らせします。本結果に対し意見のある場合には、昭和62年8月2日までに説明資料とともに文</p>

年	月日	主な出来事
		<p>書により当課まで連絡願います。なお、同日までに連絡のない場合は、本結果を了承されたものとさせていただきますので、御了知願います。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>品目名 乾燥人フィブリノーゲン</p> <p>(別紙)</p> <p>効能・効果、用法・要領を下記のとおり改めることにより薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないと判定する。</p> <p>ただし、「先天性低フィブリノーゲン血症の出血」については、現時点における適切な試験を追加し、有効性の再確認をしておくこと。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>効能・効果 先天性低フィブリノーゲン血症の出血傾向          用法・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 グラムを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p>
	7 月 14 日	<p>旧ミドリ十字常務会、後天性の適応除外を受け入れる方針とする。</p> <p>7 月 2 日に再評価結果の内示を受けて、後天性低フィブリノーゲン血症については反論を諦めることで決定</p>
	7 月 21 日	<p>旧ミドリ十字、日母・日産婦の動きを知り、後天性の適応維持を図る方針に変更</p> <p>旧ミドリ十字は当時秋田大学産婦人科教授であった真木教授より、日本母性保護医協会（以下日母）が後天性低フィブリノーゲン血症に対する使用につき厚生省に申し入れをしようとしているとの連絡を受ける。</p> <p>また、●●産婦人科の●●部長より、後天性が適応から外されることになるなら、日本産婦人科学会会長である大市大の須川教授に根回しをしておくべきとの示唆を受ける。</p> <p>これらの、日母及び日本産婦人科学会（以下日産婦）でフィブリノーゲン製剤の使用制限について厚生省に陳情の動きがあることを踏まえ、後天性についても適応維持のため、臨床試験の追加を行う方針をとる。</p> <p>同日、当該内容を厚生省に打診。産科領域での臨床データ取得のためのプロトコール提出が遅れる旨が了承され、8/2 までにその理由書を提出することを求められる。</p>
	7 月 22 日	<p>「ミドリ十字の方針を説明。プロトコールを聞いてもらう。●●先生から、血液体液用剤再評価調査会メンバー宛手紙を出す」</p>
	7 月 23 日	<p>旧ミドリ十字の担当者が日産婦会長と面談<sup>153</sup></p> <p>「メーカーからの要望により学会が製剤の使用制限の問題を取り上げるのは筋違い、有力な会員から会長宛に要望書が提出されることが必要」</p>
	7 月 24 日	<p>旧ミドリ十字、調査会メンバーおよび日母常務理事を訪問<sup>154</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「調査会メンバーである●●大麻酔科の●●教授を訪問」（●●は墨塗りのため不明）</li> <li>・「日母の●●先生（●●病院）を訪問」</li> <li>・「日母の常務理事の●●先生（●●病院）を訪問」</li> </ul>
	7 月 25 日	<p>旧ミドリ十字、調査会メンバーを訪問</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「調査会メンバーである●●大内科●●教授を訪問」<sup>155</sup></li> </ul>
	8 月 6 日	<p>日産婦内部の動き</p> <p>日産婦の会員より、会長宛に「DIC を伴う産科出血等にも使用できるよう」当局への働きかけ要望書が提出される。</p>
	8 月 12 日	<p>旧ミドリ十字は、「乾燥人フィブリノーゲンの再評価結果内示に対する意見書」を提出<sup>156</sup></p> <p>この意見書において、旧ミドリ十字は先天性低フィブリノーゲン血症については、上記判定を了承するとともに追加臨床試験を実施することとし、後天性低フィブリノーゲン血症については、フィブリノーゲン製剤の有用性を立証したいとの意向を示し、有効性を立証するための追加臨床試験の「臨床試験実施要項」を提出した。</p>

年	月日	主な出来事
		<p>1. 先天性低フィブリノゲン血症について示された下記効能・効果、用法・用量については何ら異議ございません。</p> <p>効能・効果：先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向          用法・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グラムを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p> <p>また、「先天性低フィブリノゲン血症の出血」については別添1のGB-0999臨床試験実施要項（先天性低フィブリノゲン血症）により追加臨床試験を実施し、本剤の止血効果並びに長期反復使用時の安全性について再確認を行いたいと存じますので試験計画書の内容についてご審議方をお願いいたします。</p> <p>2. 次に、今回内示から除外されました後天性低フィブリノゲン血症への適用につきましては、一部臨床家から現行の承認効能である「低フィブリノゲン血症の治療」からみて当然後天性への適用が認められるべきとの意見が出されており、また最近フィブリノゲン製剤の「使用上の注意」改定を端緒として日本母性保護協会、日本産婦人科学会からも緊急時の使用を考慮し、適応が限定されることに対する反対意見が当社に寄せられております。</p> <p>従いまして、当社といたしましては本剤の適応にこれら臨床家の意見を反映させるためにも本剤の有用性を立証したい所存でございます。このため専門医の意見を聞いて別添2のGB-0999臨床試験実施要項（後天性低フィブリノゲン血症）を作成いたしました。何卒上記経緯をご勘案のうえ、試験実施についてご許可賜りますようお願い申し上げます。</p>
	9月25日	<p>日産婦が厚生省に対し要望書を提出<sup>157</sup></p> <p>今秋、フィブリノゲン製剤の薬効再評価にあたり、その効能・効果が「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」にのみ限定されると聞き及んでおります。現在のところフィブリノゲン製剤の効能・効果は、「低フィブリノゲン血症の治療」となっておりますが、「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」に限定されますとDICには使用が不可能となります。フィブリノゲン製剤は、DICなどの低フィブリノゲン血症の補充療法に極めて有用な製剤である上に、最近加熱処理がなされるようになりウイルス感染の危険性も減じております。また3年間の保存が可能のため救急治療薬として常備出来、突発する出血に備えることができる製剤であります。</p> <p>これを失うことは私達産科医にとって重大な問題であり、効能・効果を「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」に限定せず従来どおりの「低フィブリノゲン血症の治療」として使用出来るように、日本産婦人科学会として要望致します。</p>
	10月1日	<p>日母が厚生省に対して要望書を提出<sup>158</sup></p> <p>産婦人科医療の領域においては、たとえば分娩時、あるいは悪性腫瘍の術前・術中・術後などの場合に、しばしば急激かつ大量の出血に遭遇し、しかもそのような症例の一部には、容易に低フィブリノゲン血症の状態に陥る傾向が認められます。さらに、産科領域では妊娠中毒症・腐敗性流産など、婦人科領域では種々の悪性腫瘍など、従来からDIC（播種性血管内凝固症候群）の誘引と指摘されている疾病の存在と関連して、急性大量出血に対する治療手段には、全血あるいは諸種の成分輸血・各種血液凝固剤の投与、あるいはDICに対するヘパリン療法などが症例に応じて選択されてきました。なかでも、フィブリノゲン製剤は、低フィブリノゲン血症に対する直接的な効果はもとより、DICに対してもヘパリンなどによる抗凝固療法に併用する物質補充療法の主体として、従来多くの患者の救命に大きい役割を果たしてきました。今回、同製剤の薬効再評価が行われるに際しましては、是非、上述の産婦人科領域における役割りにご配慮を賜りました上、従来どおりの同剤の適応症についてご検討くださいますようお願いいたします。</p>

年	月日	主な出来事
		なお、同剤が血漿製剤であることと関連して、肝炎発生の副作用が指摘されておりますが、この点につきまして本会としましては、今後なお一層嚴重な注意を払うべく、会員指導に当たる所存であります。
	10月22日	第52回再評価調査会において、ミドリ十字の提出した臨床試験実施要項に対して指示がなされる <sup>159</sup>
	11月6日	旧ミドリ十字は加熱製剤の肝炎発症を厚生省に報告
	12月15日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、1月中旬までに最終方針を報告するよう指示 <sup>160</sup>  調査会内示に対する回答を1ヶ月延期して12月12日に提出する旨約束したが、産科学科等から出されている陳情の先生方の説得が難航しており、後1ヶ月伸ばして欲しい旨伝えた。 厚生省としては、この学会の陳情にミドリ十字が関与していることはわかっているので説得することは企業の責任と考えている。 内示はすでに出してあるので、受け入れるか治験を行うかの2つであり後天性については有効性を示す資料がないことは結論が出ている。 治験のプロトコルが認められれば1年もあれば結論は出せると思う。安全性は現在使用されている事でもあり今のところ重要なpointではない。その間、現在の状態のまま保留されることになる。 この場合でも乾燥加熱製剤を使用したものでないといけない。液状加熱製剤になると別製剤になると思う。(生物製剤課と相談はするが) あと1ヶ月待つから1月中旬に会社としての最終方針を決めて報告に来て欲しい。
	12月19日	旧ミドリ十字、後天性低フィブリノゲン血症としての適応を産婦人科領域のDICに限定する方針を決定 <sup>161</sup>  4. 標記打ち合わせ会の結論 後天性低フィブリノゲン血症を産婦人科領域のDICなどでフィブリノゲン値が極度に減少し本剤投与が必須と判断された症例に限定する効能を考える。 第一 先天性低フィブリノゲン血症の内示に加えて上記効能を追加してもらう。 第二 治験のプロトコルが必要と言われたら先天性の場合と同じようにプロトコルを提出し再評価後に実施する。 第三 この場合でも結果が出るまでの間、後天性全体を残すと言われたら内示結果を受け入れ、後天性はあきらめる。  5. 今後の対応 (1) 今までに提出している資料からは後天性は評価できないと言われているので、新たな文献又は論文を持っていかないと厚生省にも調査会にも話にならない。営業企画部と臨床開発部で至急調査収集する必要がある。
1988 (S63)	2月12日	旧ミドリ十字が国に対し再評価調査会指示事項に対する回答書を提出  (1)後天性低フィブリノゲン血症におけるフィブリノゲン製剤の有用性を裏付ける臨床資料を鋭意調査いたしました...フィブリノゲン製剤そのものの有用性評価に主眼を置いた治療報告ないし症例報告等の公表論文は見いだすことができませんでした。 一方、新たに治験データを収集することについては、対象症例が一施設あたり年間数例と極めて少数であると予想されるため、短期間に十分な治験を実施することは極めて困難であります。 (2)このように後天性低フィブリノゲン血症におけるフィブリノゲン製剤の有効性の立証にはかなりの困難を伴いますが、反面、産婦人科領域の医師においては、長年の使用経験から使用目的を限定してでも治療上の必要性からフィブリノゲン製剤に後天性低フィブリノゲン血症に対する効能を認めてもらいたいとの強い要望が依然としてございます。これは産科的出血、とりわけ

年	月日	主な出来事
		<p>汎発性血管内凝固症候群（DIC）を伴い、血中フィブリノゲン濃度の著しい低下に起因する急性出血は、多くは突発的に出現して極めて重篤な状態に陥ることがあり、その治療にはDICの原因除去とともにまず欠乏状態にあるフィブリノゲンの補充が第一義とされていること、またかかる出血状態においては極度に低下した血中フィブリノゲン濃度を一定レベルまで上昇させるためには相当量のフィブリノゲンを急速に輸注する必要があり、輸血のみでは時間的・量的にみてその目的を達し得ないことがあるとするのがその理由であります。</p> <p>(3)従いまして当社といたしましては上記の事情をご勘案賜り、後天性低フィブリノゲン血症の適応についてはとりあえず、『産科領域での急性期の汎発性血管内凝固症候群（DIC）における血中フィブリノゲン濃度の著しい低下を伴う出血』としてお認めいただき、またこれについての有用性の立証は「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」におけると同様に別添2のプロトコールに基づいて追加臨床試験を実施し、一定期間後に提出することをご許可賜りたくここに申し上げます次第であります。</p>
	5月12日	<p><u>血液製剤評価委員会</u> <sup>162</sup></p> <p>フィブリノゲン HT-ミドリ（FHT）使用 846 例中 34 例（4.0%）に肝炎が発生した旨の報告がなされ、産科婦人科領域での使用については学問的な検討が必要であること、使用症例の全数追跡調査が必要であること、添付文書に非 A 非 B 型肝炎の感染リスクについて記載するとともに、緊急安全性情報を配布すべきであることを検討。</p> <p>○産科婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の使用については学問的に検討する必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・内科・外科領域では先天性の低または無フィブリノゲン血症以外の出血、DIC 等において、フィブリノゲン製剤を必要とされていない。</li> <li>・先天性の低または無フィブリノゲン血症以外の事例にフィブリノゲン製剤が必要とは思われない。したがって FHT の適応は先天性の低または無フィブリノゲン血症に限るべきであるとの意見が出された。</li> <li>・今回検討した 16 症例中 15 例が低フィブリノゲン血症を未確認のまま使用した症例であり、この点から推測して、産科婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の使用が不適正である恐れがある。フィブリノゲン製剤の再評価審議の際に、日本母性保護医協会および日本産婦人科学会からフィブリノゲン製剤の効能・効果に関して、「先天性の無または低フィブリノゲン血症」に限定しないよう要望書の提出がなされており、また、産科において低フィブリノゲン血症を伴う分娩時出血においてフィブリノゲン製剤を使用する旨記載されたマニュアルがあることから、産科婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の有用性（低フィブリノゲン血症における）について、日本母性保護医協会等からその情報を入手し、学問的に十分に検討する必要がある。</li> </ul> <p>○FHT が市場に残っているのは好ましくない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・FHT による非 A 非 B 型肝炎の発現の危険性があることから、その結論が出るまでは、FHT が市場に残っているのは好ましくない。</li> </ul> <p>○FHT 使用例については使用実態調査および全数追跡調査を行うべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・これまでに FHT を使用された事例については、全数調査することが必要である。また、当然ながら、今後も使用する場合には、使用する症例の全数追跡調査の必要がある。</li> <li>・FHT の使用は外科領域において外用で用いられていることが知られている。従って、的確な状況を把握するために、使用実態を調査する必要がある。</li> </ul> <p>○FHT の添付文書の改訂と緊急安全性情報の配布を行うことが適当である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・FHT の添付文書の商品名の下に、赤字、赤字で、「非 A 非 B 型肝炎等の未知のウイルス感染しょうが報告されているので、本剤の使用にあたっては、適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行う</li> </ul>

年	月日	主な出来事
		こと。」を記載する。 ・医療関係者に対し、適正な使用を促すとともに、添付文書の改訂内容を通知するため、緊急安全性情報（ドクターレター）を作成し配布することが適当である。
	5月23日	国（厚生省生物製剤課）が日母理事真田医師（当時愛育病院院長）から意見聴取 <sup>163</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 10年前に比べれば、使用量は大幅に減少している。</li> <li>・ 約20年前日母に救急委員会が設置され、救急セットにフィブリノゲンが入っていたもの。</li> <li>・ 信者の先生方は無くなると心配になる。特に離島、僻地には、やはり残して欲しいとの意見は出よう。</li> <li>・ 愛育病院でも、ほとんど使用していないし、東大病院での調査でも2年間で2例であり、しかも婦人科であった。</li> <li>・ フィブリノゲンが必須でない症例で非A非B型肝炎が発言することはやはり問題であり、使用自粛をすべきであろう。</li> </ul>
	5月24日	国（厚生省生物製剤課）、産婦人科学会佐藤幹事長に説明 <p>①報告された肝炎症例のフィブリノゲンの適用が適切でなかったとの事であれば、今後供給、製造をすべきではないとの考え方はやむをえない。学会としては、先天性のもののみ限定して欲しくないとのことであり、軽度の出血への使用を認めろというものではない。液状製剤が利用できる状況になってから有効性のデータを作成し、再評価に対応できるのであれば、製剤の供給が極端に減少するのは学会としても異論は出ないと思う。</p> <p>②東京等都市の医師は、ほとんどフィブリノゲンを使うことはない。但し、どうしても使用しなければならないような場合、特に薬剤の供給が緊急に出来ないような僻地の医師への供給体制は何らか考えて欲しい。</p>
	6月	加熱フィブリノゲン製剤について緊急安全性情報配布、自主回収
	10、11月	旧ミドリ十字、厚生省安全課より、再評価の期限が近づいたため、内示どおり「先天性」に効能効果を限定して告示したい旨の連絡を受け、日母・産婦人科学会関連医師に説明し、了承を得る。 <p>●●先生に伝えたこと</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 厚生省安全課は再評価期間の2年間で近づいてきたので、延び延びになっている結論を出したい言ってきた。</li> <li>・ GCCでは遅くなったけれども、SD処理製剤の目処が立ち、来年早々に臨床試験が始められると返答した。</li> <li>・ これに対し、その臨床試験の終了を待てば、更に2年以上を要するのでとても待てない。いったん内示通り先天性だけで再評価を終わらせてほしいとの申し出を受けた。</li> </ul> <p>●●先生の答</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 厚生省がそう言うなら仕方がないと思うので、再評価内示の先天性のみ残すことを了承する。しかし産婦人科領域での必要性は極めて稀であるとはいえ、全く使えなくなるのは非常に不安が残る。何かの形で使えるようにしてほしい。</li> </ul>
1990 (H2)	3月12日	旧ミドリ十字が再評価結果内示に対する回答書を提出 <sup>164</sup> 効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症」に改める旨の内示を了承することを国に回答。

年	月日	主な出来事
		昭和 62 年 7 月 2 日付けで書面内示のありました、乾燥人フィブリノーゲン(製品名：フィブリノーゲン－ミドリ) に対する再評価調査会の審議結果に何ら異議はございません。
	9 月 5 日	非加熱フィブリノーゲン製剤の再評価結果の公表 「再評価申請後に申請者が承認を取り消した品目」として再評価結果を公表
	11 月 1 日	加熱フィブリノーゲン製剤の再評価指定 <sup>165</sup>  薬事法(昭和 35 年法律第 145 号) 第 14 条の 3 第 1 項(同法第 23 条において準用する場合を含む。)の規定に基づき、再評価を受けるべき医薬品の範囲を指定したので、同項および第 14 条の 3 第 3 項(同法第 23 条においてこれらの規定を準用する場合を含む。)の規定に基づき、当該医薬品の範囲、抽出すべき資料およびその提出期限を次のように告示する。  1. 医薬品の範囲 薬事法施行令(昭和 36 年政令第 11 号) 第 14 条第 1 項第 3 号イ(1)(イ)に規定する医療用医薬品のうち、別表に掲げる製剤  3. 提出期限 平成 3 年 3 月 1 日  別表 1. 次に掲げる成分を有効成分として含有する単味剤 17. 乾燥人フィブリノーゲン
1991 (H3)	3 月 1 日	旧ミドリ十字、加熱フィブリノーゲン製剤の再評価申請 <sup>166</sup>
1992 (H4)	2 月	原料血漿の抗 HCV 抗体ドナースクリーニング開始
1994 (H6)	1 月	最終製品の HCV の NAT 検査開始
	7 月 29 日	旧ミドリ十字、加熱フィブリノーゲン製剤の追加臨床試験資料を提出 <sup>167</sup> フィブリノーゲン－ミドリ(非加熱フィブリノーゲン製剤)に関する 1987(S62) 年 7 月 2 日付再評価結果内示に基づき、フィブリノーゲン HT－ミドリ(SD 処理製剤)の止血効果並びに長期反復使用時の安全性を確認するために実施していた追加臨床試験資料を提出。
	12 月	SD 処理加熱製剤の承認
1995 (H7)	1 月 23 日	血液用剤再審査・再評価調査会、旧ミドリ十字に後天性の資料提出を指示 <sup>168</sup>  4. 下記医薬品の再評価について 1) フィブリノーゲン HT(一般名：乾燥人フィブリノーゲン) 担当 小峰委員 今回提出された資料より、効能・効果「先天性低フィブリノーゲン血症」については、有効性：カテゴリー(1)、安全性：カテゴリー(1)、総合評価：カテゴリー(1)と判定されたが、現状の使用実態に関する資料の提出を求め、更に「後天性低フィブリノーゲン血症または他に有効な効能・効果」が認められるか、申請者に資料の提出を求め、資料に基づいて再度審議することされた。  (調査会指示を受けた旧ミドリ十字社内文書) <sup>169</sup>  2. フィブリノーゲン HT－ミドリの再評価結果 ・提出された追加臨床試験資料で内示の「先天性低フィブリノーゲン血症における出血傾向」に対する有効性・安全性については特に問題なしとの判断が

年	月日	主な出来事
		<p>まず示された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・しかし、その一方で適応を内示のごとく先天性のみに限定した場合は、DIC等後天性の低フィブリノゲン血症には使えなくなり、医療の現場では困ると考えられるので、DIC等の後天性に対する有効性を支持する資料を提出すれば現行効能をそのまま残すことが可能ではないか、又、資料の内容によっては新医薬品課と相談の上、適応を「フィブリノゲン低下による出血」のごとく変更して、より一般的に使用できるようにすることも可能ではないかとの意見が出された。</li> </ul> <p>[担当官指示]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・後天性に対する既存の資料をまとめて1年以内、出来れば半年以内に提出してもらいたい。資料がない場合は、特別調査Ⅱ等の何らかの対応方法について相談に乗るので2月中旬位までに考えを連絡してもらいたい。</li> <li>・なお、資料提出に際してはフィブリノゲンHT-ミドリの過去3年間の出荷数量の推移も併せて報告してもらいたい。</li> </ul> <p>(調査会指示を受けた旧ミドリ十字社内文書)<sup>170</sup></p> <p>2. フィブリノゲンHT-ミドリの再評価結果について</p> <p>本件は1985年に再評価指定されてから、1991年に、後天性は認められないということで、「先天性低フィブリノゲン血症における出血傾向」についての追加臨床試験を実施することとなり、その結果が今回調査会で審議されたものである。</p> <p>上記6年間の間には色々な経緯があったが、●●大産婦人科●●教授が、後天性疾患が認められないのは理解できないということから●●医大●●先生、●●医大●●先生、●●医大●●先生らがこれに協力し、日本母性保護医協会や日本産婦人科学界なども厚生省へ後天性も認められるようにすべきであると陳情がなされたりしたが、当時調査会に強硬な意見があって、結局後天性は断念せざるを得ないことになった。</p> <p>一方、●●先生、●●先生らはどうしても納得できず、当社でSD製剤が完成したときには、後天性について最初から臨床試験をやり直してほしいと要望されたこともあったが、現在のGCP基準でこれをやることは不可能であるとお断りしていた。それでもこれらの先生方は何とかならないものかと今日まで考え続けてこられた。</p> <p>今回の調査会は、当時とメンバーが変わっていることもあり、これらの声が考慮されたのではないかとも考えられる。(私見)</p>
	2月20日	<p>旧ミドリ十字、後天性低フィブリノゲン血症への適応に関する十分な文献がないことを報告し、特別調査、使用成績調査の骨子を提出。<sup>171</sup></p> <p>2. 本件につきまして、直ちに既存文献の検索結果等を基に社内対応を検討致しました結果、下記①～②の理由により後添の特別調査Ⅱ、使用成績調査Ⅱの骨子にお示ししました調査を実施することにより調査会のご意向に沿いたく存じますので宜しくご配慮いただきますようお願い申し上げます。(中略)</p> <p>[理由]</p> <p>①フィブリノゲンHT-ミドリの後天性低フィブリノゲン血症に対する臨床文献として、従来の乾燥加熱処理製剤については3報/7例(全例有効)が見いだされたが、現在市販中のSD処理製剤については文献等の資料はない。従って、後天性低フィブリノゲン血症の適応を唱うためには、その裏付けとして、又、医師等への情報提供の観点からも是非SD処理製剤について特別調査Ⅱ(研究委託)を実施し、臨床資料を取得しておく必要があること。</p> <p>②非A非B型肝炎等に対する安全性については、SD処理が施されているこ</p>

年	月日	主な出来事
		とにより従来品に比し高くなっていると考えるが、先天性低フィブリノゲン血症に対する 5 例の成績しかないので、後天性低フィブリノゲン血症についても、輸血等、併用薬の因果関係も含めた（非常な困難を伴うことが予想されるが）、きめの細かい使用成績調査Ⅱを実施し、安全性について更なるデータの蓄積を行うことが不可欠であると考えられること。
	7月19日	血液用剤再審査再評価調査会、フィブリノゲンHTミドリの後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性に関する試験計画骨子を了承 <sup>172</sup>
	11月7日	<p>旧ミドリ十字、厚生省に対し、特別調査Ⅱの進捗状況を報告。調査対象の条件変更を依頼。<sup>173</sup></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1. 産科領域に関して：</p> <p>[現況] 産科領域における後天性低フィブリノゲン血症(DIC等)の研究委託に関しましては、●●赤十字血液センター長・●●先生<sup>174</sup>（●●大学医学部・産科教授）を代表世話人とし、また、●●医科大学・産科・●●教授、●●医科大学・産科・●●教授を世話人とする他施設共同研究がようやく内定し、本年12月1日に第1回の世話人会を開催してプロトコル等について検討して頂く予定です。</p> <p>[課題] 1) 代表世話人の●●先生によれば、調査会でご承認頂きました特別調査Ⅱの骨子に合致した症例（特に投与前の Fbg 値が 100mg/dl 以下のごとくきわめて厳しい条件の患者）は、各施設で年間 1 例あるかないかだろうから、骨子の 20 例の収集はきわめて困難であるとの事でした。（中略）</p> <p>2. 外科領域に関して：</p> <p>[現況] 外科領域に関しましては、●●医科大学・病院長・●●先生に世話人を引き受けて頂くことが内定しており、上記しました本年12月1日の産科領域の世話人会と合同で、プロトコル、依頼施設等について検討して頂く予定です。</p> <p>[課題] ●●先生によれば、外科では輸液を大量に使用することから希釈により見かけ上 Fbg 値が低下する症例であってもすぐ回復してくること、また、DIC を含めた殆どの症例が FFP 等で危険な出血状態に陥らないよう対応されていることから投与前の Fbg 値が 100mg/dl 以下の患者に限定されると症例は産科以上に少ない（このことは別途にご相談した救急領域の先生のご意見もほぼ同様でした）と考えられるが、脳外科、整形外科では Fbg 値が急激に低下する症例がある可能性があるため、それも併せて検討してみるとのことでした。また、外科と産科では患者背景等は異なるが、特別調査Ⅱの骨子に示された目的、評価項目等を照らした場合、調査票さえ工夫すれば、外科と産科との合同研究が可能と考えるので、両領域併せて 20 例を努力目標とすることで、当局と再度相談してみても同かとの指摘がありました。（中略）</p> <p>4. 今後の対応に関してのお願い： 今回の後天性低フィブリノゲン血症の特別調査Ⅱについての調査会のご意向は、「例えば産科領域(DIC)、外科・救急領域等において必要となる場合」でありましたため、産科、外科領域の専門家にご相談致しましたが、いずれの領域においても対象となる投与前 Fbg 値が 100mg/dl 以下の患者が極めて少ないことから、本特別調査Ⅱの調査対象等につきましては、次の①～③の対応を認めて頂きますようお願い申し上げます。</p> <p>①産科、外科領域共に対象患者の投与前 Fbg 値を「100mg/dl 以下、または</p> </div>

年	月日	主な出来事
		<p>150mg/dl 以下で出血の危険性が在る場合」として頂きたいこと。  ②目標症例数を産科、外科領域併せて 20 例を努力目標として頂きたいこと。  ③対象に内科（特に血液内科）領域を加えていただきたいこと。また、ないか領域につきましては、投与前 Fbg 値を「100mg/dl 以下」、症例数を「20 例」として頂きたいこと。</p>
1996 (H8)	2月7日	<p>旧ミドリ十字、厚生省に対し、特別調査Ⅱの進捗状況を報告。同時にプロトコール(案)を提出。<sup>175</sup>  産科領域、血液領域ともに、プロトコールは確定したが調査参加施設は未確定であること、外科領域についてはプロトコールが未確定であることを報告。産科領域、血液領域において確定したプロトコール(案)を報告とあわせて提出。</p>
	3月6日	<p>厚生省、血液用剤再審査再評価委員会の委員に対し、プロトコール(案)の評価を依頼<sup>176</sup></p>
	3月	<p>青木延雄東京医歯大名誉教授、プロトコール(案)の訂正が必要と回答</p> <p>1. 前回にも述べたように、産科領域で対象にフィブリノゲン 100～150mg/dl を含めることには問題がある。  ①フィブリノゲン 100～150mg/dl では、止血にフィブリノゲンを補充する意味がないと思われる。健常人でも、時に 100～150mg/dl の値を示すことがある。  ②血小板 5 万以下、PT 比 1.5 以上を追加条件としても、これら異常値の原因である DIC などに対する治療が行われるであろうから（併用薬剤に制限がない）、それらの効果が出て、フィブリノゲン補充の有効性の判定はできない。  (中略)</p> <p>2. 効果判定は極力主観を避け、客観的な判定が出来るよう工夫すること（特に内科で「病態改善度」の評価において</p> <p>3. 統計化史跡はコントローラの如き第三者に依頼すること（産科・内科両者共)</p>
	4月11日	<p>厚生省、旧ミドリ十字に対し、プロトコール(案)の内容について調査会より意見が出されているため調査開始を待つよう指示。<sup>177</sup></p> <p>しかし、同年 4.11 に安全課・山口係長よりの Tel 連絡で、プロトコールの内奥について調査会の先生から幾つか意見が出されているので、暫く調査開始を待つようにとの指示があり、また、併せて昨今の情勢下で患者の同意は取得できるのか等の問合せがあった。→以降、当局の動きがスローダウンとなった。</p>
5月8日	<p>旧ミドリ十字、厚生省に対し、フィブリノゲン再評価の経緯に関し説明会を実施<sup>178</sup></p> <p>旧ミドリ十字が、フィブリノゲン再評価の経緯に関し報告。厚生省は、経緯に関し旧ミドリ十字に質問する。</p> <p>I. フィブリノゲン再評価の経緯</p> <p>1. 経緯書に関して</p> <p>1) 昭 62.4.20 にフィブリノゲン・ミドリ全面自主回収開始とあるが、いつ終了したのか</p> <p>2) 昭 63.7.7 に「回収：返品率 41.7%」とあるが、回収なのか返品なのか。回収と返品では意味が異なる。</p> <p>3) 平 2.3.2 に日母、産婦人科学会が後天性を断念することを了解した資料が書面であるか。</p>	

年	月日	主な出来事
		<p>2.その他</p> <p>Q: フィブリノゲン HTミドリの安全性は大丈夫か。</p> <p>A: 世話人会で、フィブリノゲン HTミドリについては3つのウイルス対策の方法が取られており、これまでに感染は見られていないことを説明して納得してもらっている。その際に用いた資料を提出する。</p>
	5月13日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、フィブリノゲンHTミドリのプロトコル(案)について31質問項目を送付 <sup>179</sup>
	7月12日	<p>旧ミドリ十字、厚生省に対し、31質問項目への回答を提出<sup>180</sup></p> <p>その後、5.13にプロトコルの内容について31項目の指示(比較試験が必要等の総じて調査実施を疑問視する意見が多かった)がなされたので、この回答を7.12に安全課に提出し、下見を受けた。その際には、家内で対応を検討するので指示があるまで待つように言われた。→その後、当局からは <b>no response</b>。</p>
	12月19日	<p>旧ミドリ十字、産科領域の代表世話人と今後の対応について相談。産科領域の代表世話人より、調査の断念もやむなしと判断<sup>181</sup></p> <p>1.主題の再評価に関し、昨年3月に産科領域における臨床調査検討会を開催し、当局に対してもプロトコル及びそれについての指示事項回答等を提出していたが、昨今の情勢からその後も何の意見開示がなされず現在に至っている。一方、当社自身もこのような情勢下で仮に調査を開始しても、果たして患者の同意が得られるのか、従って、所定の期限に定められた症例収集が出来るのかという強い懸念があった。そこで産科領域の代表世話人である●●先生に上記経緯を説明し、先生の率直なお考えを伺った。</p> <p>2. ●●先生からは、ミドリ十字の苦しい立場はよく理解できるし、また検討会に参加した先生方も自分と同じ考えと思うので、調査の断念も止むを得ない。ただ、止めるに際しては、自分(●●先生)の名前で、先生方に中止の案内状を出しておいて貰いたいとの依頼があった。</p>
1997 (H9)	1月23日	<p>旧ミドリ十字、特別調査Ⅱの調査中止を検討<sup>182</sup></p> <p>3) 医薬情報部の考え： 昨今の情勢下で、当局としても対応に苦慮しているものと推察*されるが、その一方、当方としても不買運動の中で、患者の同意を得る自信はなく、比較試験の実施も非現実的である。又、パルボ等の懸念もあり、かつ、産科・内科の先生方をこのまま放置して待たせておくこともできない**。</p> <p>*) 当局より中止する場合は、”調査中止要望書及び後天性(緊急を要する場合)への対応方法”を提出するよう言われている。</p> <p>** )産科領域の代表世話人である真木先生は、かなり気になされており、昨年12月19日に面談した際には、当社が置かれている立場は十分理解できるので中止も止むを得ず、その場合は自分の名前で参加医師に中止案内を出してもらいたい旨依頼があった。</p> <p>上記より残念ではあるが、現状では動きが取れないことから本特別調査Ⅱについては“調査中止要望書等”を当局に提出して、中止したいと考えます。</p>
	2月17日	<p>旧ミドリ十字が国に対し特別調査の断念を報告</p> <p>旧ミドリ十字は、後天性疾患に関する有効性を確認するために、1995(H7)年7月19日開催の再評価調査会の了承を得て、特別調査を実施しようとして</p>

年	月日	主な出来事
		<p>いたが、特別調査の断念を報告。<sup>183</sup></p> <p>1. 主要製剤の再評価に関しまして、平成6年7月29日に先天性低フィブリノゲン血症における追加資料を提出していましたが、平成7年1月23日に安全課より「後天性に対する有効性を示唆する資料を提出すれば、現在の効能を残すことも可能」との口答指示を受け、それに基づきまして、産科領域及び内科領域で後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性を立証するための特別調査Ⅱのプロトコールを作成し、これをご当局に提出すると共に産科領域、内科領域で検討会を開催し、調査実施の準備をすすめてまいりました。</p> <p>しかしながら、本特別調査を実施するに当たり、元々<b>フィブリノゲン製剤</b>をどうしても必要とする患者が少ない（産科領域検討会の先生方によれば1~2例/施設/年とのこと）上に、<b>昨今の血液製剤及び弊社に対する極めて厳しい社会情勢</b>から、弊社血液製剤で患者の同意を得ることが極めて困難であることなど、<b>所定の症例を収集するのは現実的に不可能</b>と判断せざるを得なくなりました。</p> <p>後述しましたように、一旦諦めていたものを再考しようとして、途中で諦めるのは誠に残念ではありますが、「<b>後天性低フィブリノゲン血症</b>」の効能を断念致したく、ここに申し出致します。（後略）</p> <p>2. 即ち、本製剤の再評価に関しましては、既に昭和62年7月2日付で「現行の効能・効果を“先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向”と改めることにより有効性を認める」旨の内示がなされており、弊社はこの時点で後天性低フィブリノゲン血症に対する効能を諦めこれを承諾致しておりましたが、今回の調査の断念により改めて<b>本製剤の効能・効果が“先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向”に限定されることを了承</b>したく存じますので、宜しくご了解いただきますようお願い申し上げます。</p>
1998 (H10)	1月28日	<p>血液用剤再審査再評価調査会、旧ミドリ十字の「後天性低フィブリノゲン血症」取り下げを了承<sup>184</sup></p> <p>2)乾燥人フィブリノゲン 「後天性低フィブリノゲン血症」担当全委員</p> <p>「後天性低フィブリノゲン血症」の取り下げについて、つまり低フィブリノゲン血症については、患者数の問題、DICにおける使用について論議されたが、DICについてはフィブリノゲンに対する安全性の面からFFPが使用されており、乾燥人フィブリノゲンの「後天性低フィブリノゲン血症」について、申請者からの取り下げは了承された。よって、乾燥人フィブリノゲンの有効性にかかる再評価はカテゴリー2として、乾燥人フィブリノゲンの効能効果を「低フィブリノゲン血症の治療」から「先天性低フィブリノゲン血症の治療」へ改めることとされた。</p>
	2月26日	血液用剤再審査再評価調査会、医薬品再審査再評価特別部会にて調査会としての結論を報告。 <sup>185</sup>
	3月12日	再評価手続きの終了 <sup>186</sup> 国は上記報告を受け、フィブリノゲンHT-ミドリの効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」とする再評価結果を公示。

## ② 再評価指定から結果通知までの平均所要期間

既に再評価結果が終了している成分における、再評価指定から結果通知までの平均期間

は下表のとおりである。

図表 3- 62 再評価指定から結果通知までの所要期間

	再評価実施状況			再評価指定から結果通知までの期間		
	指定対象成分数	結果通知済成分数	結果通知済み比率	平均日数	最長日数	最短日数
第一次再評価	1819	1456	80%	1,764 日 (4年10ヶ月4日)	8,089 日 (22年1ヶ月29日)	506 日 (1年4ヶ月21日)
第一次再評価(配合剤)	680	631	93%	2,519 日 (6年10ヶ月29日)	6,916 日 (18年11ヶ月16日)	540 日 (1年5ヶ月25日)
第二次再評価	144	139	97%	1,343 日 (3年8ヶ月8日)	3,167 日 (8年8ヶ月7日)	518 日 (1年5ヶ月3日)
新再評価	626	561	90%	823 日 (2年3ヶ月3日)	5,333 日 (14年7ヶ月13日)	123 日 (0年4ヶ月3日)
総計	3269	2787	85%	1,725 日 (4年8ヶ月25日)	8,089 日 (22年1ヶ月29日)	123 日 (0年4ヶ月3日)

注) 作成元となるデータベースの最終更新日：2008年 11月 28日

出所) 日本製薬団体連合会 (<http://www.fpmaj-saihyoka.com/efficacy/index.html>) をもとに研究班作成

非加熱フィブリノゲン製剤は1990(H2)年9月5日に結果が公表されているため、指定から結果通知までの所要期間は4年11ヶ月であったが、同製剤の再評価が行われた第二次再評価における平均所要期間は3年8ヶ月となっている。

また加熱フィブリノゲン製剤は、1990(H2)年11月1日の指定から1998(H10)年3月12日の結果通知まで7年4ヶ月を要したが、同製剤の再評価が行われた新再評価全体での平均所要期間は2年3ヶ月となっている。

なお、上表のとおり、第一次再評価では最長22年、新再評価でも最長14年の期間を要した成分も存在している。

#### iv) 小考（未定稿）

##### ① フィブリノゲン製剤が第一次再評価の対象とならなかった点について

厚生労働省は、「行政の恣意性を排除し公正性と透明性を確保」するために「承認日をもって画一的に」再評価指定する医薬品の選定を行っており、そのために 1976(S51)年に改めて製造承認を受けていたフィブリノゲン製剤は第一次再評価の対象にならなかったとしている。

確かに行政組織には公正性と透明性の確保が求められるものである。しかし、一方で薬事行政には国民の生命・健康を守るという重要な責務が課せられている。そのため、再評価対象の選定に際しては単純に承認日のみで判断するのではなく、より慎重にその承認審査の実施レベルをも踏まえたうえで選定する必要があったのではないかと。

そして、そのような選定を行うためには、厚生省は以下のように医薬品情報を管理しておく必要があると考えられる。

- (1) 各医薬品について、その製造承認が名称変更のようなごく簡単な変更のみの承認審査であったのか、通常の承認審査であったのかを峻別できるようにしておく。
- (2) 名称変更等により、実質的には同一の医薬品が詳細な審査をされることなく複数回にわたり製造承認を受けている場合には元の承認日を追跡できるようにしておく。

なお、1995(H7)年以降、厚生省では医薬品のデータベース管理を導入しているとのことであるが、当時と同様の問題を防止できるような運用がなされているか、その実施状況については別途検証が必要と思われる。

##### ② フィブリノゲン製剤において再評価結果の内示から再評価手続き終了までに長期間を要したことについて

フィブリノゲン製剤において再評価結果の内示から結果公示までに 11 年を要したことには、以下の事情が影響していた。

- (1) 効能・効果を先天性低フィブリノゲン血症に限定することに対して臨床現場として重大な問題があることから反対である旨の要望書が提出されたこと、また、臨床現場の反対を受け、ミドリ十字が後天性疾患への適応を残す道をとったこと。
- (2) 後天性疾患への有効性・安全性を証明するために新たに臨床試験を行う必要があったこと。
- (3) 再評価中に非加熱製剤、加熱製剤ともに肝炎が発生したため、ミドリ十字がそれらに替わる SD 処理製剤で臨床試験を実施するのを待たねばならなかったこと。
- (4) さらにその臨床試験資料でも後天性疾患への適応を認められず特別調査の実施

が必要になったが、厚生省の指示の遅れもあり当該調査が進まなかったこと。

このように再評価結果の公示が遅れた場合、例え当該医薬品の有効性・安全性に疑問が持たれていたとしても、その結果が公示されるまでは当該医薬品の有効性は否定されず、患者に対し使用され続けることとなる。これは患者の生命・健康を守るという観点で望ましい状態とはいえない。

そのため、いつまでも再評価が長引き、危険性のある医薬品が使われ続けることを阻止するためにも、①再評価指定にあたり、その終了期限を予め規定しておく、②評価結果内示後の企業の反証期間に期限を設けるといった施策を検討すべきではないか。

### ③ 再評価制度全般について

まず、再評価に至る前史と概況について、その一部は、安全性対策に関与するスタッフの数との関係を含めて述べる。

日本では、1967(S42)年の「基本方針」で医療用医薬品と一般用医薬品の区別が導入された。また、新薬については要求水準が高くなった。一方、すでに市販されている医薬品の有効性についても同様に審査すべきだという考えが生じた。このこの経緯は米国と同じである。

1971(S46)年の薬効問題懇談会答申により再評価制度がスタートした。その後の、医薬品数を示したのが、下の2つの表である。

図表 3-63 医療用医薬品再評価結果

<b>医療用医薬品再評価結果(品目数)</b>					
	<b>そのまま</b>	<b>一変</b>	<b>なし</b>	<b>整理</b>	<b>total</b>
<b>第1次(～'67.9.30)</b>	11,098	7,330	1,116	305	19,849
<b>'73-95(41回)</b>					
<b>第2次('67-80.3.31)</b>	105	1,579	42	134	1,860
<b>'88-96(14回)</b>					
<b>subtotal</b>	11,203	8,909	1,158	439	21,709
<b>新再評価</b>					
<b>'90-99(16次)</b>	592	2,407	53	361	3,413

出所) 田中克平.医療用医薬品の見直し制度(再審査,再評価および GPMSP)について.Current Therapy 1999; 17(6):984-9

図表 3-64 再評価の前史

再評価の前史	
第1次 再評価	～1967.9.30 通知41回 (1973-1995.9)
約10万	: 1967 (S42) 9.30前に承認されていた製品
約3万	: 再評価の対象
	(約7万は、それ以前に流通のなくなっているもの等で再評価の申請をしなかった)
約2万	: 再評価にあたりさらに約1万が自主的に撤退

出所) 津谷喜一郎. 日本に薬はいくつあるか?. 第 17 回臨床薬理富士五湖カンファレンス「臨床薬理の新たな展開」, 富士吉田, 2002.8.22, 臨床薬理の新たな展開—第 17 回臨床薬理富士五湖カンファレンス—. 昭和大学医学部第二薬理学教室, 2003. p. 54-81 より一部改変

ここからわかることは、それまでは流通されないなどあいまいな形態で承認されたものとして存在していた約 10 万の医薬品が約 2 万に減じたことである。

フィブリノーゲンが申請されたのが 1961 年、承認されたのが 1964 年であるから、いかに多くの医薬品が承認されていた中のフィブリノーゲンであったかが理解できよう。

一方、その数の医薬品の安全対策を行うスタッフの数は不明である。おそらく約 10 人、一桁の数だったかもしれない。p. 53 の図表 3-22 にある審査担当と安全性担当のスタッフ数の経緯の表を見てみよう。安全課が 20 人のスタッフ数として製薬第二課から独立したのが 1974(S49)年、製薬第一課 18 人、製薬第二課 11 人として、製薬課が 2 つに分離したのが 1971(S46)年、その製薬課のスタッフ数は今回の調査では 1969(S44)年以降しか判明せず 24 人であった。ここから先の推測をしたものである。

1988(S63)年 5 月から新再評価の評価作業がスタートしている。だが、そのうちの定期的再評価制度は、やや機械的・形式的で得られたシグナルに対する薬剤疫学的対応という学術的なシステムが見られない。

臨時の再評価としては、x x x 年に脳代謝循環改善薬が、また 1991 年に漢方製剤が再評価指定された。双方とも有効性に対する疑問から始まったものである。前者は、多くの脳代謝循環改善薬がプラセボをコントロールにしたランダム化比較試験で有効性を立証できず、市場から撤退した。再評価制度が有効に働いたものである。一方、後者の漢方製剤は指定された 8 処方のうち 5 処方は 20 年近くたっても未だ結果が公表されていないなど、その進捗は遅延している。

こうした状況において、1997(H9)年には、厚生省の研究会で再評価制度のあり方自体についての議論がなされた。(内容を調査中)

だが、その議論は中断されたままとなっている。

医薬品の社会的な必要性、要求される安全性・有効性の水準は時代とともに変化するものであることを考慮すると、再評価制度とは別に副作用・感染症報告、文献報告等を起点として、厚生労働省が効能等の変更や必要な研究を企業に指示できる法的権限を設定するといった対策も考えうる。欧米においては、市販後の医薬品に関しては、リスクマネジメントでもって安全性を確保するという流れにある。市販後においても、重大なシグナルが検出された際には、最も適した方法で安全性を検証するという ICH E2E に基づいた計画と、同時にリスクを如何に最小化するかといった市場介入策を講じることが重要である。

このような時代にあっては再評価制度は、特に大きなリスクを抱える薬剤についての、リスク・ベネフィットバランスが市販直後からどのように変化しているかを評価する制度に改めるべきであろう。詳しくは提言で述べる。

#### 4) 適応外使用についての行政の動きの実態

##### i) フィブリノーゲンの適応外使用の実態

##### ① フィブリノーゲン製剤の製造販売本数

フィブリノーゲン製剤の年間製造本数の平均は、1960年代後半は1万9000本であったが、1970年代前半に4万4000本、1970年代後半に6万1000本、1980年代前半に7万1000本と増加を続け、1987(S62)年には非加熱製剤及び加熱製剤併せて約8万1000本に達している。

三菱ウェルファーマ社の報告にあった推定使用量および1症例あたりの平均使用本数(静注2.16本、糊1.17本)をもとに試算すると、同製剤の投与患者数は1970年代前半に2万1000人、1970年代後半に2万8000人、1980年代前半に3万2000人、1987(S62)年には非加熱製剤及び加熱製剤併せて3万3000人であったと推定される。

なお、フィブリノーゲン製剤の製造本数については、厚生省薬務局生物製剤課が編集及び発行を行っている「血液事業の現状(昭和52年版)」に、1966(S41)年以降の製造量が記載されており、遅くとも同年以降は厚生省も把握していたものと考えられる。

**図表 3-65 推定使用量と推定投与患者数、厚生労働省調査によって投与の年月について回答があった元患者数の投与年別の内訳 (2008(H20)年12月12日までの回収)**

使用方法	推定使用量(非加熱+加熱)			推定投与患者数(*1)			投与が判明した患者数(*3)
	合計	静注	糊	合計	静注	糊	合計
1964(S39)年	539	539	0	249	249	0	0
1965(S40)年	13,135	13,135	0	6,081	6,081	0	4
1966(S41)年	12,387	12,387	0	5,734	5,734	0	3
1967(S42)年	23,692	23,692	0	10,968	10,968	0	5
1968(S43)年	23,603	23,603	0	10,927	10,927	0	12
1969(S44)年	22,410	22,410	0	10,375	10,375	0	14
1970(S45)年	33,115	33,115	0	15,331	15,331	0	14
1971(S46)年	35,581	35,581	0	16,472	16,472	0	18
1972(S47)年	47,384	47,384	0	21,937	21,937	0	15
1973(S48)年	49,742	49,742	0	23,028	23,028	0	25
1974(S49)年	56,323	56,323	0	26,075	26,075	0	34
1975(S50)年	63,046	63,046	0	29,187	29,187	0	35
1976(S51)年	57,619	57,619	0	26,675	26,675	0	48
1977(S52)年	88,980	88,980	0	41,194	41,194	0	65
1978(S53)年	48,491	48,491	0	22,449	22,449	0	87
1979(S54)年	47,302	47,302	0	21,899	21,899	0	157
1980(S55)年	56,100	56,100	0	25,972	25,972	0	254
1981(S56)年	58,900	56,100	2,800	28,365	25,972	2,393	296
1982(S57)年	65,300	56,100	9,200	33,835	25,972	7,863	437
1983(S58)年	67,800	56,100	11,700	35,972	25,972	10,000	749
1984(S59)年	69,000	56,100	12,900	36,997	25,972	11,025	1,231
1985(S60)年	73,000	56,100	16,900	40,416	25,972	14,444	1,578
1986(S61)年	76,500	56,100	20,400	43,407	25,972	17,435	2,233
1987(S62)年	58,300	42,800	15,500	33,061	19,814	13,247	2,606
1988(S63)年	11,200	8,200	3,000	6,360	3,796	2,564	1,457
1989(H1)年	9,900	9,900	0	4,583	4,583	0	137

1990 (H2)年							85
1991 (H3)年							70
1992 (H4)年							28
1993 (H5)年							21
1994 (H6)年	2,470	2,470	0	1,143	1,143	0	4
1995 (H7)年	1,390	1,390	0	643	643	0	0
1996 (H8)年	2,820	2,820	0	1,305	1,305	0	0
1997 (H9)年	681	681	0	315	315	0	0
1998 (H10)年	1,554	1,554	0	719	719	0	0
1999 (H11)年	2,350	2,350	0	1,087	1,087	0	0
2000 (H12)年	2,474	2,474	0	1,145	1,145	0	0
2001 (H13)年	3,741	3,741	0	1,731	1,731	0	0
2002 (H14)年	1,827	1,827	0	845	845	0	0
2003 (H15)年	2,355	2,355	0	1,090	1,090	0	0
2004 (H16)年	1,836	1,836	0	850	850	0	0
2005 (H17)年	2,454	2,454	0	1,136	1,136	0	0
2006 (H18)年	2,759	2,759	0	1,277	1,277	0	0
2007 (H19)年	2,945	2,945	0	1,363	1,363	0	0
2008 (H20)年	3,719	3,719	0	1,721	1,721	0	0
小計	1,204,724	1,112,324	92,400	593,919	514,948	78,971	11,722
返品	-7,700	-7,700	0	-3,565	-3,565	0	0
合計	1,197,024	1,104,624	92,400	590,354	511,383	78,971	11,722

(\*1) 三菱ウェルファーマ社からの平均使用量の報告（静注 2.16 本、糊 1.17 本）をもとに試算し、小数点以下を切り捨て

(\*2) 網掛け部分は今回推計として追加した期間（旧ウェルファイド社の推計は 1980(S55)年～1993(H5)のみが対象

(\*3) 投与が判明した患者数については、厚生労働省調査による 2008(H20)年 12 月 12 日時点のデータを使用している。

出所) 三菱ウェルファーマ社（旧ウェルファイド社）報告書 [n] 肝炎発生数等に関する報告（2001(H13)年 5 月 18 日）、フィブリノゲン製剤の納入先医療機関に関する調査（厚生労働省、現在も回答を回収中である）を基に作成

## ② フィブリノゲン製剤の適応となる症例数

### ア) 先天性低フィブリノゲン血症

財団法人血液製剤調査機構が 2008 (H20) 年度に実施したアンケート調査<sup>187</sup>によると、先天性の無（低・異常）フィブリノゲン血症の患者数は 42 名とのことである。

なお、同アンケート調査は、全国の血液凝固因子異常症・欠乏症患者の治療を行っている病院および診療所 876 施設を対象に行われたものであり、回答のあった施設は 528 施設（回収率 60.3%）である。

### イ) 後天性低フィブリノゲン血症

東京地裁の事実認定では、「昭和 40 年代における後天性低フィブリノゲン血症の発症頻度は 1000 分娩ないし 2000 分娩に 1 回、1 産科施設当たり 1 年に 1 回あるかないか」であ

り、「昭和 50 年代後半に超音波診断装置が普及するなど医療環境の変化により、その発症数は激減したといわれている。」とされている。

そして、国内の年平均の出生数は、1960 年代後半の 178 万人から、1970 年代前半には 202 万人にまで増加したものの、その後は 1970 年代後半に 177 万人、1980 年代前半に 152 万人、1980 年代後半には 134 万人へと減少している。

これらを元に試算すると、1960 年代後半～1970 年代前半（昭和 40 年代）における後天性低フィブリノゲン血症の患者数は 800 人から 2000 人であり、以降はさらに減少していたものと考えられる。

### ③ 適応外使用の状況

以上のことから、1970 年代前半では、適応疾患の患者数の 10～20 倍程度の患者に対して、フィブリノゲン製剤が使用されていたものと推定される。そして、出生数の減少、および後天性低フィブリノゲン血症の発症率が低下した 1980 年代に入っても、同製剤の製造本数は増加しており、本来の適応以外に対する同製剤の使用は増加していたものと考えられる。

#### ii) 厚生省による適応外使用の把握状況と施策の推移

##### ① フィブリノゲン製剤の適応外使用について

フィブリノゲン製剤の適応外使用に関しては、1987(S62)年 6 月 25 日の第 50 回血液用剤再評価調査会にて了承された調査報告書内に、「これらの報告から（研究班注；加熱製剤の再評価時に提出された臨床試験の報告 10 報を指す）、本来の適応以外に用いられていることがうかがわれ、この点についての指導も必要」との記載が存在している。

そして、翌 1988(S63)年 6 月 2 日、厚生省薬務安全課長は、ミドリ十字に対し、フィブリノゲン HT・ミドリの添付文書改訂と緊急安全性情報配布の指示にあたり、添付文書冒頭に下記内容を赤字赤枠で追記するよう指示を行った。

非 A 非 B 型肝炎が報告されているので、本剤の使用にあたっては、適応を十分に考慮すると共に、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと。

また、厚生省の指示に基づきフィブリノゲン HT・ミドリの全納入施設に配付・伝達された緊急安全性情報においても、適応疾患に限った利用を促すべく、下記内容が記述されている。

##### 2. 適応対象の確認について

先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲンが著しく低下している場合に限って使用すること。本剤の承認された効能・効果は「低フィブリノゲン血症の治療」であり、先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲンが著しく低下している場合にのみその是正

を目的として投与される薬剤であります。本剤の使用決定に際しては添付文書の記載にご留意いただき、患者治療上本剤の使用が有益か否かを十分考慮の上、やむを得ぬ場合にのみ予め患者側によく説明し、必要最少限量をご使用いただくようお願いいたします。

## ② 適応外使用全般について

医薬品の適応外使用に関する薬務行政が関与した取り組みは、1995(H7)年の厚生科学特別研究「特定疾患調査研究事業に係わる医薬品の適応外使用に関する調査研究」により開始された。その後、調査研究により適応外使用実態の把握が行われ、その成果を受けて様々な施策が実施されてきた。一連の調査研究・施策の流れは下表の通りである。

図表 3-66 厚生労働省が関与した適応外使用に関する調査研究および施策の流れ

年	調査研究、施策	内容
1995	<ul style="list-style-type: none"> <li>厚生科学特別研究「特定疾患調査研究事業に係わる医薬品の適応外使用に関する調査研究」 (主任研究者：高野謙二)</li> </ul>	難治疾患、稀少疾患における適応外使用の実態とエビデンスに関する調査研究が行われた。
1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>厚生科学特別研究・政策的研究部門、特定疾患に関する緊急研究班 「特定疾患の医薬品の適応外使用調査研究」 (主任研究者：野崎貞彦)</li> </ul>	
1997	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬務局研究開発振興課「特定疾患の医薬品の適応外使用についての調査」</li> <li>厚生科学研究、オーファンドラッグ開発研究事業「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」 (主任研究者：津谷喜一郎)</li> </ul>	
1998	<ul style="list-style-type: none"> <li>財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業(第4分野) 稀少疾患治療等の開発に関する研究 「難治疾患・稀少疾患を主とした医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」開始 (主任研究者：津谷喜一郎, ~2000)</li> <li>厚生科学研究費補助金 健康安全確保総合研究分野 医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」 (主任研究者：大西鐘壽, ~2000)</li> </ul>	広い疾患領域にわたる適応外使用の実態とエビデンスに関する調査研究が行われた。小児領域に特化した調査研究も並行して実施された。
1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>厚生省医薬局審査管理課、健康政策局研究開発振興課通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて(医薬審第104号、通称2課長通知)</li> </ul>	文献的情報に基づく効能追加が可能となった。
2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>厚生労働科学研究補助金 医療技術評価総合研究事業「医薬品の適応外使用情報の標準化および評価に関する研究」 (主任研究者：川合眞一, ~2003)</li> </ul>	前研究の継続研究として、各疾患領域別にエビデンス研究が行われた。
2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬事法改正による治験範囲の拡大</li> <li>「大規模治験ネットワーク構想」に基づく「全国治験活性化3ヵ年計画」スタート</li> </ul>	医師主導による治験実施が可能となった。

2003	・日本医師会治験促進センター設立	効能追加を目的とした医師主導型治験の計画が開始。
2004	・厚生労働省「抗がん剤併用療法に関する検討会」（医政局長，医薬局長合同の私的懇談会）発足	適応外使用となる抗がん剤併用療法のリストアップとエビデンス研究が開始された。

出所) 辻香織，津谷喜一郎．エビデンスから見た適応外使用の妥当性．EBM ジャーナル 2006; 7 (3) : 10

その後の動き (特に 1999 年の 2 課長通知の効果) について調査中

### iii) 小考 (未定稿)

フィブリノゲン製剤は製造承認以降、適応疾患である低フィブリノゲン血症の推定患者数を大幅に上回る人数に投与可能な量が製造されてきた。このことから本来の適応以外の患者に対する投与が普及・常態化していたものと推察される。

医薬品の投与に関しては医師の裁量が認められており、医師が最善の治療を行うために、適応外の患者に対しても医薬品を投与することを薬務行政が禁止するものではない。そのため、フィブリノゲン製剤の適応外使用がなされていたことについて薬務行政の責を問うことはできないであろう。

ただし、適応外使用が普及・常態化しつつある際には、①副作用等の問題がある場合にはその適応外使用を禁止し被害拡大を防ぐため、また②その使用方法が有効な場合には、より広く普及させるためにも、製薬企業に当該疾患も効能・効果に含めたいうえで一部変更承認申請を行わせることが望ましい。

そしてそのためには、製薬企業に対し、適応外使用も含め医薬品の使用状況を確認・収集させるよう指導していくことが必要となる。このような取組は、製薬企業の負担は大きくなるものの、薬害発生時に当該医薬品による被害の範囲を明確にするうえでも有効と考えられ、薬害の再発防止策のひとつとして検討してもよいのではないだろうか。

または、製薬企業が出資して NGO などを設立して、活動の自主性を持たせた上で、上記の機能をも足ることも考えてよいであろう。そのさい、現在、一定の活動をしている、日本医師会治験促進センターとの関係の整理が必要となろう。

## 5) GMP 査察の実態

### i) GMP 制度の変遷

現在、日本では医薬品製造業者に対し GMP (Good Manufacturing Practice) を遵守することが求められている。これは原材料の入庫から、製品の製造・加工、出荷に至るまでのすべての過程で、製品が適切かつ安全に作られ、一定の品質が保証されるように、事業者が遵守する必要がある基準のことである。

GMP は 1962(S87)年にアメリカが「連邦食品・医薬品・化粧品法」内に「薬品の製造規範 (GMP) に関する事項」として制定したのが始まりである。その後、WHO (世界保健機関) がアメリカの GMP を基に WHO-GMP を作成し、1969(S44)年に加盟国に対して医薬品貿易において GMP に基づく証明制度を採用・実施するよう勧告した。

日本はこの勧告を受け、1976(S51)年より「医薬品の製造および品質管理に関する基準」に基づく行政指導を開始し、その後、1980(S55)年に厚生省令として公布、1994(H6)年には省令改正により医薬品製造の許可要件となり、さらに 2005(H17)年には製造販売の承認要件となった。

これら GMP に係る国内制度の変遷は以下の通りである。

図表 3-67 GMP に係る制度の変遷

年	月	概要
1976 (S51)	4月	「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」(通知)を行政指導として実施。
1980 (S55)	9月	薬事法改正(昭和54年10月公布)に伴い、従来行政指導で実施されてきた内容のうち、医薬品製造所における医薬品の試験検査の実施方法、医薬品製造管理者の義務の遂行のための配慮事項等の管理面に係る事項について、製造業者の遵守事項として、「医薬品の製造管理及び品質管理規則」(GMP省令)を定める。また、医薬品製造所の構造設備面に係る事項を、製造業の許可要件である「薬局等構造設備規則」(構造設備規則)に追加。
1994 (H6)	4月	薬事法改正(平成5年4月公布)により、GMP省令への適合を製造業の許可要件とする。 輸入販売業者が遵守すべき輸入管理及び品質管理業務に関わる事項を定めた基準として、「輸入医薬品及び医療用具の品質確保に関する基準」(通知)を実施。
1995 (H7)	4月	薬事法施行令の改正(平成6年12月公布)により、医薬品(生物学的製剤等を除く。)の製造業許可の権限(許可要件であるGMP省令への適合性の調査(GMP調査)の権限を含む。)を厚生大臣から都道府県知事に委任。
1997 (H9)	4月	ワクチンや血液製剤等の生物学的製剤等の管理について、製造業者が遵守すべき上乗せ基準として、「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準」(通知)及び「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」(通知)を実施。
	10月	GMP省令の改正(平成9年9月公布)により、「生物学的製剤等に係る製造管理及び品質管理の基準」(通知)の内容をGMP省令に上乗せ規定として追加。製造業の許可要件とする。
1999 (H11)	4月	「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準」(通知)の内容を「薬局等構造設備規則」(省令)に追加(平成11年4月公布)。製造業の許可要件となる。
	8月	輸入販売業の許可要件として「医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則」(GMP I 省令)(平成11年6月公布)を定める。
2000 (H12)	4月	地方自治法の改正に伴い都道府県が実施するGMP調査が機関委任事務から法定受託事務になる。
2001 (H13)	1月	地方厚生局の設置により、生物学的製剤等のGMP調査を厚生労働省から地方厚生局に移管。

年	月	概要
2004 (H16)	4月	医薬品医療機器審査センター、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、財団法人医療機器センターの3機関を統合し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構を設置。これに伴い、生物学的製剤等のGMP調査を厚生労働大臣が独立行政法人医薬品医療機器総合機構に委託（地方厚生局より移管）。
2005 (H17)	4月	薬事法の改正（平成14年4月公布）により製造販売承認制度が導入されたことに伴い、製造販売承認前及び承認後5年ごとのGMP調査を承認要件化する。また、外国製造所に対してもGMP省令を適用。GMP I省令を廃止。また、あわせてGMP省令を改正。

## ii) 薬害肝炎事件に関連する製造業者へのGMP査察の実態

1975(S50)年以降の旧ミドリ十字及び日本製薬の血液分画製造施設に対するGMP実地調査（以下「GMP調査」という。）<sup>188</sup>の実施状況について、厚生労働省（医薬食品局及び地方厚生局（以下「厚生局」という。）、関係都道府県（大阪府、京都府、東京都、千葉県）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）の調査によると、記録により確認できる実施時期、調査実施者<sup>189</sup>は以下のとおりである。

図表 3- 68 旧ミドリ十字の血液分画製造施設に対する GMP 実地調査の実施状況

(1) オサダノ工場

	実施時期	実施調査	主たる調査実施者
厚生局設置以前	1994(H6) 9月	品目追加に係るGMP調査	京都府
	1995(H7) 3月	同上	同上
	1998(H10) 2月	製造業許可更新に係るGMP調査	厚生省
		11月	薬事監視としてのGMP調査
	1999(H11) 10月	同上	同上
	2000(H12) 7月	同上	同上
厚生局設置以降	2001(H13) 2月	同上	近畿厚生局
		11月	製造業許可申請に係るGMP調査
	2002(H14) 2月	薬事監視としてのGMP調査	同上
		11月	薬事監視としてのGMP調査、 および製造業許可申請に係るGMP調査
	2003(H15) 9月	品目追加等に係るGMP調査	同上
	2004(H16) 1月	同上	同上
機構設置以降	2004(H16) 9月	同上	医薬品医療機器総合機構
		12月	同上
	2005(H17) 10月	同上	同上
	2006(H18) 7月	薬事監視としてのGMP調査	同上
	2007(H19) 7月	製造業許可更新及び承認一部変更申請に係るGMP調査	同上
	2008(H20) 5月	承認一部変更申請に係るGMP調査	同上
11月		同上	同上

(2) 淀川工場

	実施時期	実施調査	主たる調査実施者
厚生局設置以前	1976(S51) 9月	薬局等構造設備規則への適合状況のみのGMP調査	厚生省
	1995(H7)末～ 1996(H8)7月	品目追加に係るGMP調査	大阪府
	1997(H9) 8月	同上	厚生省
	1998(H10) 11月	薬事監視としてのGMP調査	同上
	1999(H11) 10月	同上	同上
	2000(H12) 7月	同上	同上
厚生局設置以降	2001(H13) 5月	品目追加に係るGMP調査	近畿厚生局
		7月	製造業許可申請に係るGMP調査
	2002(H14) 2月	薬事監視としてのGMP調査	同上
		11月	同上
	2003(H15) 10月	同上	同上
機構設置以降	2004(H16) 9月	品目追加に係るGMP調査	医薬品医療機器総合機構

図表 3- 69 日本製薬の血液分画製造施設に対する GMP 実地調査の実施状況

(1) 成田工場

	実施時期	実施調査	主たる調査実施者
厚生局設置以前	1996(H8) 1月	薬事監視としてのGMP調査	千葉県
	3月	製造業許可更新に係るGMP調査	同上
	8月	品目追加に係るGMP調査	同上
	1997(H9) 12月	薬事監視としてのGMP調査	厚生省
	1998(H10) 9月	同上	同上
	1999(H11) 11月	同上	同上
	2000(H12) 10月	同上	同上
厚生局設置以降	2001(H13) 2月	製造業許可更新及び品目追加に係るGMP調査	関東信越厚生局
	12月	薬事監視としてのGMP調査	同上
	2003(H15) 11月	同上	同上
機構設置以降	2004(H16) 10月	同上	医薬品医療機器総合機構
	2005(H17) 7月	製造業許可更新に係るGMP調査	同上
	2006(H18) 4月	品目追加に係るGMP調査	同上
	2008(H20) 6月	薬事監視としてのGMP調査	同上

(2) 大阪工場

	実施時期	実施調査	主たる調査実施者
厚生局設置以前	2000(H12) 7月	薬事監視としてのGMP調査	厚生省
機構設置以降	2005(H17) 8月	同上	医薬品医療機器総合機構

### (3) 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

#### 1) 血友病患者のC型肝炎感染状況の把握とその分析

##### i) 厚生省による状況把握実態

血友病患者のC型肝炎感染状況については、1989(H1)年の「平成元年度 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書」(主任研究者 山田兼雄)、および 1990(H2)年の「平成2年度 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書」(同上)において厚生省に対し報告されている。

各報告書に記載されている血友病患者のC型肝炎感染状況は以下の通りである。

図表 3-70 平成元年度 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書の概要

症例	C型肝炎感染状況
血友病 A : 137 例 血友病 B : 20 例 フォンウイレブランド病 : 15 例 第Ⅷ因子欠乏症 : 1 例 計 209 例	149 例 (71.3%) が抗 HCV 抗体陽性
加熱処理またはその他のウイルス不活性化処理製剤のみを用いて、それ以前のウイルス不活性化未処理製剤を用いていないバージンケース 血友病 A : 14 例 血友病 B : 1 例 計 15 例	血友病 A の 4 例(28.6%)が抗 HCV 抗体陽性 (詳細) ・血友病 A の治療製剤であるモノクローナル抗体/Triton x-100 処理のヘモフィルならびに液状加熱処理のヘマーテ P 単独使用例では、抗 HCV 抗体陽性例は見られない。 ・血友病 B の治療製剤である PPSB HT、クリスマシン HT 使用例でも抗 HCV 抗体陽性は見られない。

図表 3-71 平成2年度 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書の概要

症例	C型肝炎感染状況
1985(S60)~1989(H1)年の HIV 感染症例 ・ CDC 分類Ⅳ群 : AIDS 3 例 ・ 同Ⅲ群 : ARC 1 例 ・ 同Ⅱ群 : キャリア 4 例 計 8 例	8 例(100.0%)が C型肝炎抗体陽性
同時期に輸血を頻回に受けた下記症例 ・ 再生不良性貧血 3 例 ・ 急性白血病 6 例 ・ 突発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 1 例 ・ OKT4 欠損症 1 例 計 11 例	36~64%が C型肝炎抗体陽性 ・ 再生不良性貧血 : 陰性 1、陽性 1、seroconversion1 ・ 急性白血病 : 陰性 2、陽性 2、seroconversion2 ・ ITP : 陽性 1 ・ OKT4 欠損症 : 陰性 1

これにより、厚生省は、遅くとも 1989(H1)年には、血友病患者のC型肝炎感染状況を把握していたものと考えられる。

## ii) 厚生省の対応

「平成 2 年度 HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班研究報告書」は、上述の検査結果に基づき、「血液製剤のすべてに C 型肝炎に対するスクリーニングを行うことが必須である」としていた。

厚生省は、1993(H5)年の生物学的製剤基準の改正にあたり、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しており、血液製剤すべてに C 型肝炎に対するスクリーニングを行わせる対策は行っていた。

ただし、血友病患者の C 型肝炎感染に関する個別の対策は行っていない。

## 2) 非加熱クリスマシンによるエイズ感染判明後の対応

### i) 厚生省による状況把握実態

エイズに関する知見の進展、および厚生省による実態把握状況については、東京薬害 HIV 訴訟における裁判所の「和解勧告に当たっての所見」において、以下のとおり記されている。

「1982(昭和 57)年 7 月頃以降、米国において、他に基礎的疾患が無く、麻薬常用等の既往もない血友病 A 患者に後にエイズと呼ばれる臨床症状を示す省令が発生していることが公衆衛生局 (PHS)、国立防疫センター (CDC) 等の米国政府機関の調査によって明らかになり、その報告省令数が次第に増加するとともに、その原因が血液又は血液製剤を介して伝播されるウイルスである可能性がかなり高いと判断され、しかも、報告された症例数自体は比較的少ないものの、潜伏期間が長いこととの関係で、多数の潜在的患者がいるものと推測される一方、エイズが致死率の異常に高い疾病であることが明らかになっており、1983 (昭和 58) 年初頭以降、ハイリスクドナーの排除等エイズから血友病患者を守るための方策に関する勧告が米国政府機関から相次いで出されるに至っていたのである。そして、厚生省の当時の主管課である生物製剤課の課長は、1983 (昭和 58) 年初め頃からエイズと血友病に関する情報の収集に努めており、米国における右のような事情を知っていたと認められる。また、同年 6 月、7 月には、エイズの疑いがある供血者から採取された血漿を原料とする製剤につきバクスター社によって自主回収の措置が採られた事実が同社からの報告によって判明しており、同課長は、右の頃には、エイズの原因が血液または血液製剤を介して伝播されるウイルスであるとの疑いを強めていたし、厚生省に設置されたエイズの実態把握に関する研究班でも、エイズはウイルス感染症である可能性が高いことを前提と

して議論が行われており、同年 7 月 18 日の右研究班の第 2 回会合では、同課長から、エイズ対策として、加熱血液製剤を国内における臨床試験等の手続きを省略して緊急輸入してもよい旨の提案がなされた形跡がある。さらに同年 8 月末頃には、右研究班における検討ではエイズと断定できないとされていた帝京大の症例が CDC のスピラ博士によってエイズと断定され、国内においても既にエイズに罹患した血友病患者が出ていたことが判明したのである。当時、厳格な科学的見地からはエイズの病因が確定しておらず、エイズウイルスも未だ同定されていない段階ではあったけれども、米国政府機関等の調査研究の結果とこれに基づく諸々の知見に照らすと、この血友病患者のエイズに関する限り、血液又は血液製剤を介して伝播されるウイルスによるものと見るのが科学者の常識的見解になりつつあったというべきである。」

上記内容、および厚生省では 1960 年代以降、国内外の副作用情報・規制情報の収集も行っていたことを考慮すると、厚生省は遅くとも 1983 (H58) 年 8 月頃までには、エイズの重篤性、およびクリスマシンによるエイズ感染の危険性を認識することは可能であったと考えられる。

## ii) 厚生省の対応

エイズの重篤性、およびクリスマシンによるエイズ感染の危険性を認識可能であったと考えられる 1983 (S58) 年 8 月以降も、厚生省はミドリ十字に対し、クリスマシンの製造・販売の中止と市場からの速やかな回収を命じなかった。

#### (4) 薬務行政と製薬企業との関係について

##### 1) 厚生省と製薬企業との人的関係

###### i) 厚生省出身者のミドリ十字への再就職状況

本研究班では、田邊三菱製薬に対し、厚生省退職後にミドリ十字に再就職した人数に関し問合せを行った。同社における人事資料の保存期限を過ぎており、一般職員としての再就職状況については不明であったが、1964(S39)年以降、役職者としては計4名が、厚生省の退職後にミドリ十字に再就職していたことが明らかになった。

図表 3-72 厚生省出身者のミドリ十字への再就職状況に関する田邊三菱製薬の回答

弊社人事部に資料の確認を致しましたが、当時の人事資料の保存期限は過ぎており、数度の合併を行った際に廃棄したことから、一般職員に関する資料は現存していません。従いまして、調査の結果、判明したものにつき下記に記載いたします。

氏名	入社年	入社時役職名
小玉 知己	1964(S39)年	静岡プラント長
今村 泰一	1978(S53)年	東京役員室参与
松下 廉蔵	1978(S53)年	取締役副社長
富安 一夫	1984(S59)年 <sup>※</sup>	開発第1部長 <sup>※</sup>

※ 富安 一夫の入社年、入社時役職名については1984(S59)年の名簿がなく推測です。

なお、同内容について厚生労働省にも照会したが、資料の保管期限（5年）を過ぎており、それ以前のことはわからない、との回答であった。

## (5) まとめ（未定稿）

本検証では、現行の審査制度・市販後安全対策制度を基本的な枠組みとして、問題点を抽出し、議論してきた。だが薬害が繰り返される現状からは、その枠組みからやや離れた革新的で大胆な政策提言もなされるべきである。

ここでは、まず薬害肝炎そのものの検証のまとめと現在の薬務行政の現状を記述する。特定の課題についてはその将来のあるべき姿を含めて、次章の提言で述べる。

### 1) 製造承認の際の審査内容について

1964（S39）年の承認申請の際の、当時の承認条件が妥当なものであったかどうかは、科学的推論の当時の現状と、日米比較の観点から、なお研究中である。なお、審査に用いられた臨床研究資料は、その承認条件を満たしていたかについては、おおむね満たしているとは言えるものの、現在の水準でみると、研究デザイン、臨床資料、症例の経過観察などが十分記載されていなかった。現在、同時期の他の申請資料の質について調査中。

#### i) 有効性審査

##### 現在の状況

以下を含むいくつかの施策により有効性に関する質の高いエビデンスが要求されるようになってきている。

- ・ 1967（S42）「医薬品の製造承認時の基本方針」による「精密かつ客観的な臨床試験資料」の要求。
- ・ 1996（H8）の改正薬事法にもとづく「医薬品の臨床試験の実施基準」（GCP）による倫理的・科学的質の保証。
- ・ 2004年（H16）年の医薬品医療機器総合機構（PMDA）の設立など一定の審査体制の強化がなされた。

##### 対策案

- ・ ドラッグラグが社会的な関心をよび、審査期間の短縮が求められている。だが、審査の質を落とさないための質の高い審査スタッフの増員が必要。

さらには承認審査時には、企業の行う、市販後のリスクマネジメント計画も併せて審査する。

#### ii) 安全性審査

同じく安全性審査に関して、当時の承認の条件は明示されてはいなかったが、当時の薬事法の基本精神からいっても、十分な審査をすべきものであった。

承認の際に用いられた安全性に関する情報の記載は、現在の水準からみると不十分であった。また審査において安全性を系統的に評価する手法もできていなかった。

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。

### 現在の状況

- ・ 生物由来製剤に限らず、医薬品一般において承認時の症例数は限られたものであり、頻度の小さい副作用を見つけるには十分でない。また小児や高齢者が含まれないなどの問題がある。したがって市販後研究（調査）の重要性が認識され、施策がとられた。1980（S55）年からの再審査制度、2001（H13）年からの市販直後調査が主である。後者では市販後の初期段階で安全性を評価するよう努力されている。しかし、一旦承認されると企業は最優先で情報収集に努力しているとは必ずしも言えない。また行政も画一的に企業が行う、使用成績調査や特定使用成績調査で安全対策が十分であると考えている。
- ・ 生物由来製剤に対して下記の基準が制定され、ウイルスに対する混入の防止と感染防止・情報収集制度ができています。実効性について議論する必要があります。
  - (1) 生物由来原料基準（2002(H14)改正・通知）
  - (2) 血漿分画製剤のウイルス安全対策について（2003(H15)）（関係課長通知）
- ・ 感染症については以下の報告制度が構築されている。
  - (1) 副作用・感染症報告制度（1996(H8)薬事法改正）  
製薬企業、医師・歯科医師・薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について厚生労働大臣への報告を義務付け
  - (2) 感染症定期報告制度（2002（H14）薬事法改正）  
製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的（半年ごと）に厚生労働大臣に報告することを義務付け
- ・ 製造販売後の品質管理・安全対策の充実として、GQP(Good Quality Practice:医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準)および GVP(Good Vigilance Practice:医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準)に適合していることが製造販売業の許可要件として定められた。
- ・ 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度として、医療関係者から厚生労働大臣に直接、副作用等を報告することが義務付けられた。（2003（H15）薬事法改正）

### 対策案

安全性対策と医薬品リスクマネージメントの提言の中で述べる。

#### iii) 名称変更に伴う承認申請

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。

- ・ 1964（S39）年当時不十分だった臨床試験資料の追加提出がなされていない。

- ・ 名称変更時の審査はごく簡単であり、内容面の実質的な審査がなされなかった。
- ・ 名称変更の機会を捉え、当初承認時と承認に必要な要件が変わっている場合には、新たに必要となった資料・情報等を提出させ、効能等の適切性を審査することもできた。
- ・ 名称変更のシステムを利用し、再評価をくぐり抜けることも可能であった。

### 現在の状況

- ・ 1979（昭和 54）年の薬事法改正により再審査制度が新設され、医薬品の製造承認から 6 年ないし 4 年後に新たな資料・情報等を提出させ再審査を行っている。

### 対策案

- 2.再評価制度などを含む市販後対策全般に記す。

#### iv) 不活化処理方法の変更

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。

### 現在の状況

- ・ 2002 年（H14）の薬事法改正により、不活化処理の方法等の品質に影響を与える事項は承認書に記載する義務があり、その変更も一部変更承認申請事項となっており、違反すれば罰則が適用される。
- ・ 定期的な実地又は書面の GMP 調査を実施するようになり、製造管理・品質管理の対策を強化している。

### 対策案

- ・ GMP 調査の頻度と質の向上が必要。その為に調査に要する人の増員などを考慮する必要があるが、調査の質を改良し、頻度を増やす必要がある。
- ・ 企業に規制を遵守することを徹底する。
- ・ 罰則の強化

#### v) 加熱製剤の承認

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。青森の集団感染事件後の緊急時であったとはいえ、不十分なデータを補う為に必要な追加調査が承認条件に加えられていなかった。

### 対策案

- ・ 現在は、市販後に調査や研究を行うことを条件に承認する「条件付承認」があり、希少疾患用医薬品を除いて約 20%がこうなっている。
- ・ 緊急時等承認が急がれた場合にもその仕組みを活用することがありえるが、可及的速や

かに承認条件を実施し、提出することを厳格化する必要がある。

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。

## 2) 再評価などを含む市販後対策全般について

### i) 第一次再評価の対象とされなかったのはなぜか？

名称変更の承認が、新規承認として扱われていた。そのため、内容的には 1964 (S39) 年に承認された製品であったにもかかわらず、第一次再評価 (1967 (S42) 年以前に承認された医薬品を対象とするもの) の対象とされなかった。

### 対策案

- ・ 名称変更のようなごく簡単な変更の承認審査と、通常の承認審査をすぐに峻別できるよう管理する。

(元の承認日をデータベース (DB) で追跡できる管理が必要となる。)

→ 現在は DB による管理体制となっている。

ただし、この実施状況は検証が必要。

### 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。再評価には一定の時間を要し、その間の有害事象や副作用情報の出現に対し、それを迅速に反映するシステムではなく、承認内容の変更などに対応できるものではない。

### 現在の状況

- ・ ある時期 (具体的な年度は調査中) 年から、再評価の資料提出時期が PMDA から示されている。
- ・ また 1988(S63)年 5 月から実施された新再評価制度の中には、臨時の再評価として「緊急の問題が発生した場合」には、薬事・食品衛生審議会に諮り、必要なものについて再評価が指定されるはずであるが、現状ではこの制度はほとんど機能していない。

### 対策案

- ・ 「●年以内に終わらせる」という資料提出時期は示されている。これに対する PMA 側の審査の終了時期の規定を作る。
- ・ 評価結果内示後の企業の反証期間に期限を設ける
- ・ 新再評価制度は、有効性と安全性について存在するが、安全性については後述する「医

薬品リスクマネジメント制度」の中に組み込む。

### 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？

遅発性の有害事象に対する系統化された評価手法は構築されていなかった。

#### 現在の状況

- ・ 副作用・感染症報告制度（1996(H8)薬事法改正）が導入されている。
- ・ 製薬企業、医師・歯科医師・薬剤師等の医薬関係者に対し、医薬品による副作用・感染症が疑われる症例について厚生労働大臣へ報告することが義務化されている。
- ・ 感染症定期報告制度（2002（H14）薬事法改正）が導入されている。
- ・ 製薬企業に対し、生物由来製品の感染症に関する情報を収集・評価し、定期的（半年ごと）に厚生労働大臣に報告することを義務付け
- ・ データマイニングは遅発性の有害事象のシグナル検出にも役立つ可能性がある。1990年代以降、世界的にはシグナル検出(データマイニング)のための手法が開発され実施されている、日本でも 2004（H16）年から海外調査を含め研究とシステム開発が行われているが、完全実施には至っていない。

#### 対策案

- ・ ウイルス等の感染症の他、薬剤の遅発性の副作用のシグナル検出のためには、投薬情報と疾病発生情報の双方を含むデータベースの整備が必要である。

市販後の安全性監視には ICH E2E「医薬品安全性監視の計画」やリスクマネージメントの概念を組み入れることにより、危惧される安全性に焦点を当てた、市販後の安全性監視計画を実施する必要がある。後記する提言で詳しく述べる。

### iv) 市販後対策全般について

#### 現在の状況

- ・ 再評価作業は持続しているが遅延しており、十分に運用されていない。定期的再評価制度は、やや機械的で形式的であり、シグナルに基づく薬剤疫学的対応というシステムになっていない。臨時の再評価制度では、例えば漢方製剤は 1991（H3）年に 8 処方再評価指定されたにも関わらず、5 処方については結果が公表されておらず遅れている。
- ・ 1997(H9)年に、厚生労働省の検討会で再評価制度のあり方が議論されたが、途中で中断したままになっている。
- ・ 従来の薬害事件をみると承認された段階では想定されなかった意外な領域から大きな事件が起きていることもある。
- ・ 再審査制度は、制度自体は日本が誇りをもってもよい制度であるが、2005（H17）年に通知が出た ICH-E2E「医薬品安全性監視の計画」などとの調和がとれていない。総花的に漫然と、探索的な使用成績調査が実施されることが多い。

## 対策案

- ・ 医薬品の社会的な必要性、要求される安全性、有効性の水準は時代とともに変化するものである。薬剤は市販当初と比べ、時間の経過とともに通常、リスク・ベネフィットバランスが変化（悪化）することが多く、それに正しく対応した再評価制度が機能すべきである。
- ・ 活用されていない再評価制度自体のあり方を、リスク・ベネフィット評価の観点からの検討を急ぐべきである。一方で、遅れている漢方製剤などの医薬品の再評価とその審査を早急に実施すべきである。市販後の対策として再審査制度を含めた改良が必要である。
- ・ 欧州のファーマコビジランス制度である **Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (Volume 9A)** の Part I Section 8 には、**Risk-Benefit** 評価が日常的に義務付けられている。わが国における「臨時の再評価制度」には、まさに緊急の問題が発生した場合とあるが、市販後に特にリスクに対する緊急の問題が発生した場合には、場合によっては企業に研究を課すなどの制度を中心とすべきである。
- ・ **ICH-E2E** がすでにわが国でも実施されていることから、その趣旨に沿って、「医薬品リスクマネジメント」をより積極的に行う。くわしくは提言で述べる。
- ・ 再審査の出発点である再審査基本計画書には、製造販売承認取得者は、副作用その他の使用の成績等に関する調査を実施することが薬事法施行規則で定められているが、この部分を **ICH E2E** における医薬品安全性監視計画そのものに置き換える。すなわち市販後の制度を **ICH E2E** の基本精神にもとづき組み替え、目的に応じた研究を行うように変更する
- ・ さらにリスクを最小化する施策も再審査基本計画書へも盛り込むことが必要で、安全性監視計画とリスクを最小化する施策の両輪が機能するリスクマネジメントの概念を制度の中へ取り込む。

さらに総合的な将来の提言については後記する。

### 3) 情報収集分析伝達体制について

医薬品のコミュニケーションは、行政、製薬企業、医療現場（医師/薬剤師などの医療従事者・学会など）、マスメディア、患者/国民、の 5 者からなりたつ。行政は重要な **player** の一つである。ここでは、「行政へ」の副作用情報伝達について述べる。他は後記する。

#### 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？

日本での副作用情報の自発報告制度は 1967（S42）年に始まったが、当初は報告数が少수에留まった。副作用モニター制度による一部医療機関からの収集、通知による製薬企業

への副作用報告の要求のみ。

## 現状

- ・ 自発報告制度により年間約 3 万件の副作用情報が、約 80%は企業を通して厚生省に報告されている。副作用の報告数は年間約 3 万件で、100 万人当たり約 300 件でほぼ世界的な水準に達しているが、ニュージーランドの約 700 件、米国やオーストラリアの約 500 件には達していない。
- ・ また企業を通して海外の未知重篤副作用も報告されている。ただし、全ての報告をレビューするだけの体制はできていない。
- ・ 日本には約 26 万件の副作用報告データが蓄積されている。だがそこからシグナルを検出しその後の対策に活用するシステムができていない。
- ・ WHO 医薬品モニタリング協力センターである Uppsala Monitoring Center (UMC) の Vigibase には、米国 FDA を含み世界中から約 400 万件の副作用報告が蓄積されオンラインで使用可能であるが日本ではあまり利用されていない。
- ・ また、日本から UMC への報告は定期的に行われておらず、UMC への報告数は国内の医療機関からの直接報告のみに限定していることから副作用情報の 20%に留まる。すなわち日本は UMC の利用と貢献の双方において低水準にある。
- ・ データマイニング等のシグナル検出手法とシステムの開発が、UMC、米国 FDA、EMA などで行われて進められ、運用されてきているがわが国のシステムの開発は遅い。さらに FDA では Sentinel Initiative として 5 年後には 1 億人のデータベースを用いて、前向きに安全性シグナルの検出努力を行っている。

## 対策案

<収集に関して>

- ・ 多くの自発報告は企業経由であり、本来報告が薬事法上で義務付けられている医療関係者からの報告を増やす努力が必要である。そのためには公衆衛生における自発報告の重要性を説いた医療機関向け啓蒙活動に注力しなければならない。それがどのように、国内と海外の安全対策に役に立っているのかを具体的に示して、啓発する。
- ・ 参考までに英国の医薬品庁(Medicines and Healthcare product Regulatory Agency: MHRA)が定期的に刊行している *Drug Safety Update* の 2008 年 12 月号中で、Yellow Card Scheme Update として、2008 年の実績を述べるとともに、自発報告を促している。<sup>190</sup>
- ・ 医療機関からの副作用等報告について、報告方法の IT 化の推進、報告者の負担軽減、報告者へのインセンティブの付与等により、その活性化を図ることも必要である。
- ・ 患者からの副作用に関する情報を活かせる仕組みを検討する必要がある。分析・評価に必要な診療情報が得られていない場合も想定されることから、くすり相談を拡充するなども考慮する。その際は併せて、当該情報の分析評価に必要なより詳細な診療情報の入手方法について

でも検討すべき。

- 日本国内データだけでなく、UMC の Vigibase の具体的な副作用報告の利用、またデータマイニングを活用すべきである。全体の約 20%の医療機関からの直接報告のみしか WHO 国際医薬品モニタリング協力センターの Uppsala Monitoring Centre (UMC)へ提供していないが、約 80%を占める企業報告も含めて全副作用報告を遅延なく UMC に送るべきである。

#### <評価に関して>

- 医薬品の領域毎の特性に合わせた専門的な情報の評価体制整備とスタッフの増強。
- データマイニングのいずれかの手法をモデルとしてシグナル検出を早急に始めるべき。その実施のための人員の確保と教育が必要。なお機械的に検出されたシグナルをフィルタリングしレビューし実際の施策を行うのは人であり、その品質管理も必要である。
- なお電子レセプトデータベースの活用だけでは、利用範囲は不十分であろう。一般データベースや診療記録データベースとのリンクが可能となった際に、市販後安全性監視計画の一助になるものである。今後データベース間をリンクする技術、研究目的によっては一定の審査の元、企業・学会も利用できるような方策が望まれる。
- 上記の人によるレビューと、シグナル検出は、車の両輪のようなものであり、その生産性を考慮しながら進める必要がある。
- 日本国内データだけでなく、UMC の Vigibase の具体的な副作用報告の利用、またデータマイニングを活用すべきである。日本からの全副作用報告を遅延なく UMC に送るべきである。
- 現状の全例調査を含む使用成績調査を中心とした調査では、たとえば一般人口にも生じる心筋梗塞や癌、糖尿病といったような疾患が副作用として報告されたとしても、それが薬剤による副作用であることを検証することは不可能であり、そのためには薬剤疫学的手法を用いてコントロール群をおいた研究が時には必要である。承認審査や市販後に特定の安全性が問題となった際には企業に対して、十分な理論構築を行った上で、具体的な研究の実施の指示を行うようにすべきである。
- ファーマコゲノミクスには、安全性と有効性の双方に対して過大な期待がなされがちである。基本的には、分析的妥当性だけでなく、臨床的妥当性と臨床的有用性が検証されるべきである。だが、「安全性第一」の考えに立てばそのエビデンスはまだ確定的ではなくとも、実施にむけてのファーマコゲノミクス検査は早期に承認されるべきである。ファーマコゲノミクスの価値を生かすような診療報酬のあり方が検討されるべきである。
- 医療機関からの副作用等報告について、報告方法の IT 化の推進、報告者の負担軽減、報告者へのインセンティブの付与等により、その活性化を図るべきである。
- 患者からの副作用に関する情報を活かせる仕組みを検討する必要がある。分析・評価に

必要な診療情報が得られていない場合も想定されることから、くすり相談を拡充するなども考慮する。その際は併せて、当該情報の分析評価に必要なより詳細な診療情報の入手方法についても検討すべきである。

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？

当時は、厚生省による国内での副作用情報の収集体制が十分に整っていなかった。

- ・ 副作用モニター制度による一部医療機関からの収集、通知による製薬企業への副作用報告の要求。
- ・ JAPICからの定期的な安全性情報の収集（現在調査中）

現状

- ・ JAPICからの定期的な安全性情報の収集については、現在調査中。

対策

- ・ 研究的な業務もできる人材と環境を整えるべき。

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？

- ・ 海外の副作用情報・規制情報の収集・活用体制が整っていなかった。
- ・ WHOからの情報入手経路と担当部署は存在したが、FDAの承認取消し情報は認識されていなかった。
- ・ FDAの諸施策情報の収集は、“必要に応じ行われていた”に過ぎず、恒常的な収集はされていなかった。
- ・ 情報入手の可能性はあったが、情報を確実に入手できる制度・体制にはなかった
- ・ 1973(S48)年に安全課が独立しスタッフ数が13名から20名に増加したが、多くは再審査・再評価業務に従事しており、海外情報収集に従事するスタッフ数はなお不十分であった。
- ・ 収集された情報も、システムティックに分析されていない。

現状

- ・ ある時期から（具体的な年度は調査中）に、FDAや欧州医薬品庁（EMA）との覚書により、これらと直接、安全性の措置情報を確実に交換できる体制としている。FDAには厚労省から出向者が駐在している。
- ・ 企業を介しても、FDAやその他の国における重要な措置報告、海外における研究報告が報告される制度となっている。

- ・ PMDA の人的なリソース不足もあり、FDA や EMEA 以外の国、すなわち non-ICH countries からの情報収集と分析ができていない。特に安全性について日本と遺伝的に近く、人口も多い中国やアジア諸国は重要と考えられる。中国は年間、50 万件の副作用報告があるとされる。そこには日本にとっても有用な情報があるであろう。

#### 対策案

- ・ 外国規制当局や WHO における国際的な副作用情報の有効活用のための報告システムの改善について検討すべき。
- ・ 行政の外国規制当局との連携について、米国 FDA や欧州医薬品庁(EMA)に駐在職員を派遣等するなど、リアルタイムでより詳細な情報収集や意見交換が可能な体制を整えるべき。
- ・ 韓国の人口は約 5,000 万人、中国は約 13 億人と巨大である。中国は年間 50 万件の副作用報告があるとされる。これらの non-ICH countries は WHO の医薬品モニタリング協力センターであるスウェーデンの Uppsala Monitoring Centre (UMC) への報告を主としておりプロジェクトが急速に進行中である。そこで、UMC との協力を含めて、アジア諸国との連携を強化すべきである。連携には、日本より医薬品行政が遅れている国に対する支援活動も含まれる。この支援により日本が得るものは大きいであろう。

## (6) 今後の薬事行政への提言

### 提言1：「安全第一」の思想と施策の普及

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一部存在する可能性がある。現在の薬事行政においては、品質、有効性、安全性、の順に記述されることが多い。一方、世界的には、quality, safety, efficacy の順である。医薬品の価値はその有効性にあることはいうまでもない。このため、つい有効性を先にもってきてしまいがちである。しかし「何もしない」ことでの健康状態が、「何かをする」ことによって低下する、つまり「何かをする」ことによって「害」を与えることは、基本的に避けるべきである。医薬品においても「安全第一」(Do no harm, 人を害すな)の思想を普及させるべきである。日本においても、世界にならい、すべての薬事行政の文書において、品質、安全性、有効性の順に記載すべきである。

その薬事行政に携わる者は、命の尊さを心に刻み、高い倫理観を持って、医薬品の安全性と有効性の確保に全力を尽くすことが必要である。

そもそもクロロキン薬害事件に関する最判平成7年6月23日<sup>191</sup>は、薬事法の目的に照らせば、厚生大臣は製造承認にあたって当該医薬品の副作用を含めた安全性についても審査する権限をも有すると判示していたが、当時の解釈運用（実際の承認実務）の中では、医薬品の副作用を含めた安全性という視点は、それを明記する条文がなかったこともあり、全くビルトインされていなかったといえる（国は同事件において副作用面での安全性審査義務は負わないと主張していた）。こうした過去の反省を踏まえながら、薬事行政における「安全第一」の思想の普及が強く望まれる。

現行の薬事法では、製造承認審査、一部変更承認、販売後調査、副作用報告制度等、数々の安全対策の仕組みが設けられており、それぞれについての制度設計ないし運用上の問題点等は本報告書でも随時指摘したところであるが、そもそもこうした制度の目的は、究極的には、防げるはずの薬害を適切に「予防」する点にある。しかしながら、薬害C型肝炎の発生・被害の拡大という事実は、結局のところ「予防」への行政の取り組みが十分でなかったことを示している。

「予防」という発想は、近時、環境法領域等でも提唱されることが多い。それとは意味合いはやや異なるが、薬事行政に関連しても、「健康権」概念確立の必要を説きつつ、国の安全確保義務を薬事警察的な消極行政の姿勢から見ただけでは不十分であって、より積極行政ないし予防行政の一環として捉えるべきとした下山瑛二教授（行政法学）の指摘がある<sup>192</sup>。下山により、公衆衛生行政の受益者としての国民個々の健康増進という視点が示され、さらに「救済」と「予防」の両面に配慮した法体系の整備の必要性が指摘されていたことは今なお示唆的である。

たとえば、薬害C型肝炎訴訟大阪地裁判決及び同東京地裁判決では、製薬企業による1985(S60)年8月のフィブリノゲン製剤の不活化処理変更（BPL処理からHBIG処理への変

更)は、同製剤による非A非B型肝炎感染の危険性をより一層高めたとして、製薬企業の損害賠償責任を認める要因と認定されたのであったが、他方で、この不活化処理変更時の国の責任については、同変更を知らされていなかったことから否定されている<sup>193</sup>。しかしながら、「国が現に何を知っていたかを問題にするのではなく、本来何を認識すべきであったかを問題にすべき<sup>194</sup>」との指摘があるように、より規範的な発想が必要である。本件不活化処理変更より以前、製薬企業が届出なくBPL処理を導入したという経験を踏まえれば尚更、予防という観点からは、行政にはたとえば必要な情報は自ら調査収集し、必要な対応を積極的にとるといふ姿勢が求められていたといふべきである。

一方で、現在の審査のあり方があまりにも保守的で画一的であるという声もある。承認審査をたとえ完璧におこなっても、市販後には予測できないような重篤な副作用が発生することを完全に防止することは現代の医学・科学の英知を以ってしても不可能である。そこで、「万全の市販後安全対策を備えておくことが薬害を最小限にとどめることとなる」、とも称されることがある。しかしここで「万全」は科学に基づくべきであり、一方ではリスクを最小化し、他方ではそのリスクの検出と大きさを実際に観測できる研究デザインが必要であり、提言2で述べる「医薬品リスクマネジメント計画」(仮称)が立てられるべきである。そこには、薬剤の対象となる疾病の性格などに応じたリスク・ベネフィット評価の考え方も取り入れられるべきである。

## 提言2：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 との調和と「医薬品リスクマネジメント」の導入

入手していた情報の評価を誤り、薬事行政が適切な規制をするという意思決定を行わなかった場合は、当然大きな問題である。一方、これまで起きた薬害の多くは、最新知見が不足して起きたというより、すでに企業や行政が把握していたリスク情報の伝達が十分に行われてこなかった、あるいはリスク情報の不当な軽視により、医療現場での適切な対応・対策がとられていなかったことによって発生していると考えられる。

医薬品の分野ごとの特性に合わせ、審査時と市販後の安全性情報を一貫して評価できる体制を構築すべきである。さらに市販後においては、現状では、市販後における自発報告、市販直後調査はPMDA安全部、再審査関係は審査管理課に分けて報告しているが、一貫して市販後の安全性を評価・検証できる体制を構築すべきである。

市販後の安全性対策は全体として2005(H17)年にわが国においても導入されているはずのICH E2E「Pharmacovigilance plan：安全性監視の計画」にリスク最小化策(risk minimization plan)を取り入れた、「医薬品リスクマネジメント」(仮称)に基づくべきである。<sup>195</sup>

ここで、ICH-E2Eには、リスク最小化計画が含まれない理由が明示されていないが、ICHのExpert Working Group(EWG)のメンバーは日本からのメンバーも含めて、より明快な一

般からも理解の得られるガイドラインを作成すべきであった。今後、ICH のメンバーは常にそこで議論されたコンセプトや方法が日本でどのようにコミュニケーションできるかを念頭に置いて会議に参加すべきである。

日本での市販後の安全性対策の展開と発展にとっては、「医薬品リスクマネージメント」（仮称）の具体的なプロジェクトとともに、患者・国民、医薬関係者、企業、行政など、期待されるすべての player が理解可能で協力したくなるような良いネーミングが必要である。

なお、欧州においては 2005（H17）年にリスクマネージメントに関するガイドラインが公表され、新薬全てに申請時にリスクマネージメント計画の提出が義務付けられている。米国においても 2005（H17）年にリスクマネージメントプランに関する 3 つの企業向けガイダンスが公表された。ついで 2007（H19）年 9 月には FDA 再生法(FDA Ammendment Act) が公布され、そこには、リスク評価と緩和戦略（Risk Evaluation and Mitigation Strategy:REMS）や、市販後に企業に求められる、特に安全性にかかわる研究を義務化した Post Marketing Requirement が含まれている。

市販後の安全性評価においては、自発報告が最重要であることについては世界共通の理解である。行政に報告された副作用等のシグナルの検出の迅速性、網羅性を向上するため、諸外国の例を参考に、データマイニングのシステムを早急に推進する。なお、年間 3 万例全ての自発報告を詳細に検証するというのは「懸命」に行っているという社会的なイメージを与えるが、科学的とはいえない。欧米で行われている通り、データマイニングのシステムをうまく利用して個別副作用報告からのシグナル検出にメリハリをつけることが公衆衛生上重要である。

さらに、現在、一部しか UMC に報告していない日本の副作用報告を迅速に定期的に全部 UMC に送付し、世界の人々の安全性対策に使えるようにすべきである。また、UMC がもつ約 400 万件の副作用報告をより積極的に使用すべきである。そこにはデータマイニングの手法を用いた分析も含まれる。日本は、年間約 3 万件、累計で約 26 万件の副作用報告が蓄積されているとされるが、データマイニングの対象は、日本のみではない。

さて、得られたシグナルについてさらなる検証を行うための最良な方法は、医薬品、適応疾患、治療対象の集団と取組むべき課題によって異なる。それに応じて企業は最も適切な研究デザインを使用すべきであり、従来の探索的な目的が主である使用成績調査・特定使用成績調査、全例調査といったあらかじめ定められた中から市販後の安全性の監視方法を選択してもシグナルの検証につながることは少ない。すなわちシグナル検出のためには、自発報告、データマイニング、自発報告の集積評価、横断研究、検証が必要な場合には、ケース・コントロール研究や、コントロール群を設置したコホート研究などの分析疫学、さらにはランダム化比較試験(RCT)、メタアナリシス、large simple safety study などの方法も選択肢として考慮すべきである。特にわが国においては薬剤疫学研究に利用できる大

規模なデータベースが当面ない状況では、いわば手作りの薬剤疫学研究や臨床研究しか方法がない。

これらの研究は、企業だけがその主体ではなく、時には、公正性を期するため、アカデミア、行政自らが観察研究、RCT、メタアナリシスを実行しなければならない場合がありえる。そのためには、公的な独立した機関の設立が必要で、資金の流れもクリアーしておくべきである。PMDA 安全部では大幅な人員増加が見込まれているが、これら人員を含め総合的な安全性評価の方法について徹底した教育がなされるべきである。現状ではPMDA には市販後の薬剤疫学の専門家が少ないとの声も聞くが、人材が育成されるまでは場合によっては海外から専門家を招聘することも考えるべきであろう。

この制度はまず新薬をその対象とするものであるが、既承認薬についても、必要に応じ順次、対象とすべきである。その際、再審査制度、再評価制度と調和させ組み合わせることが必要である。再審査制度の名称はそのままにして、中身を「医薬品リスクマネジメント」に変えることが必要であろう。

シグナル検出手法は、有害事象の発生者数を分子とすると、医薬品使用者の分母のデータがないという欠点をもつ。2011 (H23) 年を目指し、レセプトデータに基づくナショナルデータベースの構築が公表されている。医薬品使用状況と疾病発生情報との双方のデータを含むものであり、これを用いた解析はこの欠点がないものである。このナショナルデータベースは「医療費適正化計画」を目的して作成されるものであるが、2008 (H20) 年 2 月の「医療サービスの質向上等のためのレセプト情報の活用に関する検討会」報告書(2008.2.7)で医療サービスにつながる目的にも使うことが述べられている。診断名の妥当性などに問題があるもののシグナル検出には期待される。しかしシグナルを精度高く検出するための粒度(*granularity*)を考慮したシステム設計と、具体的な研究を進展させるための研究者の使用を可能ならしめる制度が望まれる。

ファーマコゲノミクスの市販後安全対策への利用について、実用化をめざし、調査研究を促進すべき。ただし過剰な期待はさけ、ファーマコゲノミクスの分析的妥当性(*analytical validity*)のみならず、臨床的妥当性(*clinical validity*)、臨床的有用性(*clinical utility*)を見極めるべきである。

以上に対応できる質の高い人員の確保と教育が必要である。そのためには行政における教育カリキュラムの作成が急務であり、特にアカデミアへの協力を求めることが肝要である。

### 提言 3：医薬品情報の円滑な伝達・提供

(1) 本報告書における検証作業の結果として、副作用情報を含む医薬品に関する情報の取

り扱い、すなわち情報の収集、管理、分析・評価、伝達・提供のあり方を見直す必要のあることは疑いがないであろう。医薬品に関する情報のコミュニケーションは、行政、製薬企業、医療現場（医師/薬剤師などの医療従事者・学会など）、マスメディア、患者/国民、の5者間において成り立つことは先にも指摘したが、薬害肝炎においても、副作用情報や海外での規制状況等の情報を適時に収集・活用でき、製薬企業からも重要な情報が適切に報告・伝達されていれば、かつ、収集した情報を迅速・的確に分析できていれば、行政や医療関係者らも、より早期に適切な対応が可能であったろう。各当事者が、それぞれの立場から、情報を上手に取りさばくことは極めて重要である。

以上の基本的な問題関心から、(2) 以下においていくつか具体的な提言を行うが、そのような指摘は、すでに過去にもいくつかの公的文書においてなされている。たとえば、「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会最終報告」（1993（H15）年5月）、「医薬品情報提供のあり方に関する懇談会最終報告～医薬品総合情報ネットワークの構築に向けて～」(2001（H13）年9月27日）などである。このうち後者においては、基本的考え方として、製薬企業、行政、医療関係者らが患者に対し必要十分な情報の提供に取り組むこと、情報の質や量の充実が重要であることなどをはじめ、患者国民のニーズにこたえる必要性が指摘されていた。その内容は今でも傾聴すべきものを多く含んでおり、今後、同提言等の実現に向けた実質的かつ早急な取り組みが強く求められるものといえる。

(2) 情報に関連する5つのプレイヤー間で、実効的な情報の活用が図られるべきである。さしあたり指摘できるのは、以下のような点である。

- ① 現在情報提供している「緊急安全性情報」、「医薬品・医療機器等安全性情報」など種々のメディア、それぞれの位置関係がわかりにくい。全面的に見直し、提供される情報の緊急性・重大性を判別しやすくする方策を検討する必要がある、そのためには医療機関における認知度、利用度、理解度を調査し、重要度に応じた情報提供の方策などを検討するべきであろう。
- ② 副作用等に関する最新知見などの最新の情報や採るべき安全対策措置について、上記に基づき、企業から、医療機関における安全情報管理責任者等に対する情報提供の強化を図るなどにより、医療機関の臨床現場までの伝達が徹底されるシステムを構築すべきである。
- ③ 行政に報告された副作用情報のデータのデータベースについて、匿名化を行い個人情報保護に配慮しつつ、利用者がアクセスし、分析が可能となるよう整備するべきである。
- ④ 早期に患者に告知することにより治療が望み得るような一定の副作用については、因果関係が不確かな段階において、医薬品の安全性情報を広く収集し、迅速な安全対策につなげるという副作用等報告制度の機能を損なうことなく、また、個人情報の保護や医師と患者との関係にも十分配慮しつつ、個々の患者（国民個人）が、その副作用等の発現について知り得るような方途のあり方を検討すべきである。その

ためには特定の薬剤で危惧される副作用については、直接患者に確実に説明文書を配布し、説明しておくことが必要である。さらには、必要である場合には、医療従事者との間で同意書を取得しておくことも考慮すべきである。

- ⑤ リスク情報の伝達が医療側、あるいは患者側に伝わったことが確認できた場合を条件として治療が施されるような状況もある。たとえば一定のリスクを有する医薬品については、専門性を持った医師や薬剤師が適切に関与し、患者への説明と同意などが徹底された上での治療を施す。さらに極端な場合、極めて重要なリスク情報の伝達の場合には、その情報を医療側あるいは患者側が知ったことの担保がとれた上で、必要な措置（血液検査など）が施されたことが確認された後に、はじめて当該薬剤による治療が施されることもあり得る。要はリスク情報を単に伝達するだけではなく、リスクによってはさらなる介入も視野に入れておく必要がある。
- ⑥ 上記を実現するに当たっては、医療機関の果たすべき役割が大きいが、そのためのツール作成については、当該医薬品を製造販売等した企業による積極的な取り組みが必要である。医療機関への協力依頼やそのための情報提供窓口の設置などが考えられる。
- ⑦ 感染リスクの高い生物由来成分製品については、医療機関や企業で記録を保存しておくだけでなく、患者本人が使用された製剤名やロットを知って自らも記録を保存しておくことができるような方策を検討すべきである。
- ⑧ 薬害肝炎の納入先の医療機関名の開示請求の時に、情報公開への国の消極姿勢がみられた。しかしながら、行政機関情報公開法の趣旨からしても、個人情報であれ法人情報であれ、「人の生命、健康」の保護のために必要な情報が開示されるべきことは言うまでもないのであり（同法5条1号ロ、2号但書き参照）、かかる消極姿勢は見直されるべきである。

(3) 以上の指摘の中でも、行政は、製薬企業や医療機関などが一次的に収集した情報の提供を受け、適切に管理、分析し、自ら保有する情報を関係者へ提供するという形で関わることとなろうが、それ以外にも、行政には、積極的な役割を果たすことが期待されている。

たとえば、公衆衛生上の危害発生防止のための規制権限を持つ行政としては、権限を発動すべき事態が生じていないかどうかを常に適切に把握するため、必要な情報を収集すべき立場にあるであろうし、被害発生が確認された後の国民への情報伝達のあり方が問われているという観点からは、製薬企業や医療機関、医療従事者らが一定の重要情報を患者らへ提供・公表するよう義務付けたり、行政指導を通してそれらを促したりする等の形も、理論的には考えられる。「リスト放置」問題を例とすれば、患者の健康情報を、行政機関が主治医らの頭越しにいきなり直接提供をするなどは考えにくいとしても、告知に配慮して、製薬企業や納入先病院及びそこに勤務する医師に対して、可能な限り患者への情報提供を行うよう要請する、すなわち行政指導をすることは可能であったと思われる。こうした、「情報提供を適時、適切に行うこと」を求める行政指導とは、同時に、そもそも当該情報の持

つ意味や重要性を、当該情報を保有する者にリマインドする意味合いも含むものである。医薬品情報の円滑な伝達・提供を促進するためにも、かかる局面における行政の積極的な姿勢が期待される。

(4) さらに、医薬品の副作用で死亡、後遺症または入院治療などの転帰をたどった患者らへ、救済制度の説明が確実になされる制度的裏付けがないことの問題点は、夙に指摘されてきたところである。本格的な検証は今後の課題であるが、健康被害救済制度に関する情報提供のあり方を考察することも重要な論点の1つであると認識するべきである<sup>196</sup>。

#### 提言4：医薬品評価教育－薬剤疫学と薬害教育の強化－

医薬品評価についての教育は大きく、臨床薬理学、薬剤疫学、薬剤経済学、薬害教育の4つに分けられる。世界的には、臨床薬理学はサリドマイド事件を契機に1960年代にスタートし主に有効性を、薬剤疫学は1980年代にスタートし主に安全性を、薬剤経済学は1990年代にスタートし経済性を、それぞれ研究・教育するものである。薬害教育は日本独特のものと思われ、日本の薬害の多さが反映されたものである。そこでは、医薬品についての安全性に対する関心を高めるとともに、社会的要因や、薬害被害者の体験や心情までも学ぼうとするのである。

大学の医学部・薬学部教育において、これらの医薬品評価に関して学ぶ場を増やしたカリキュラムが強化されるべきである。また卒業教育・生涯教育もなされるべきである。

日本では、臨床薬理学教育は治験の活性化のポリシーのもとに、いくつかの医学部や薬学部で講座が新たに開設された。臨床試験によりエビデンスを「つくる」局面の教育である。その局面において重要な地位を占める治験コーディネータ（CRC）養成のための教科書など教育プログラムが開発され、2004年から日本臨床薬理学会による認定制度もスタートした。これまでに認定されたCRCは全部で1,006人（2009.3.1現在）である。

また、1990年代中頃からのエビデンスに基づく医療(evidence-based medicine: EBM)の世界的な潮流の中で、特に論文の批判的吟味がなされ、研究デザインによるバイアスの存在が広く知られるようになった。これはエビデンスを「つかう」使う局面のものである。

さらに、システマティックレビューやメタアナリシス、さらには診療ガイドラインなどの「2次研究」である、エビデンスを「つたえる」局面も一定の発展を見ている。臨床試験の登録制度にも関心が向けられている。

一方で、薬剤疫学に関する教育は立ち遅れている。大学の医学部や薬学部教育において、正式な薬剤疫学に関する講座はごく少数である。専門家を育てるためにも大学における教育体系を早急に見直す必要がある。また卒業教育プログラムを各種学会や師会と協力して開発することが望まれる。さらに大学院コースも設置し、総合的な安全対策の専門家を早急に育てることが必要である。

薬剤疫学はB.L. Strom<sup>197</sup>によって「人の集団における薬物の使用とその効果と影響を研

究する学問領域である」と定義されている。それは、医薬品の市販後の使用実態を対象とした安全性研究を主とし、一部、有効性を含んで、科学的に評価し、医薬品の適正使用やさらに合理的使用に活かす考え方と方法論を提供するものである。

教育の対象として、日本の薬剤師の薬剤疫学に対する潜在的能力が開発されるべきであろう。日本では、医療技術の高度化と医薬分業を背景として、医療の現場で必要な薬学的専門知識と技能を有する薬剤師の養成へのニーズが高まり、薬学教育 6 年制度が 2006 (H18) 年から始まった。そこでは、医薬品を使用した後に発生した有害事象の研究に疫学を適用し、薬物と有害事象の関連を究明することから発展してきた薬剤疫学こそ、新しい薬学教育で養成される薬剤師にとって、医療現場で遭遇する問題をエビデンスに基づいて解決し、患者によりよい医療を提供していく上で必要不可欠な学問分野であると考えられる。そこでは患者や患者集団から得られる情報をもとに、問題を同定し、対応する適切な方法論を使い、一定の結論を導き、それを現場にフィードバックする、あるいは、学会や論文などで他に発信していくことが期待される。また薬剤師にとっては、企業などからの無料の雑誌を「受身的」に読むだけでなく、PMDA、PubMed、日本の各種データベースなどのホームページに公開される情報や、文献学会情報、一般紙からのセンセーショナルな薬のリスクに関する報道を含め、いろいろな情報源から発せられる薬剤のリスク情報を正しく収集し、批判的に吟味・理解した上で、患者や他の医療関係者に対して正しく分かりやすく伝えることが大きな責務である。

この移行時期に日本薬剤疫学会によって全国の薬学部・薬学校に対し 2005 (H17) 年 10 月と、2006 (H18) 年 7 月の 2 回、薬剤疫学に関するアンケート調査がなされた。

薬剤疫学教育の実態に関しては、薬剤疫学を取り上げているとしている大学は 31%から 57%に増え、取り上げている大学の中で必修科目ないしそれに準じる選択必修科目とする所は 35%から 65%に増えていた。

1 回目に「取り上げていない」とした大学は 69%であり、主な理由は「カリキュラム過密で余地がない」、および「6 年制カリキュラム編成時に考慮する」であったが、6 年制がスタートした後の 2 回目で「取り上げていない」は 43%に減少した。理由を見ると、2 回目でも「余地はない」が 9 大学残る一方、「6 年制カリキュラム編成時に考慮する」が 4 大学に減っており、実際には余地が少ないカリキュラムの中で、薬剤疫学を考慮した大学が多かったことがわかる。1 回目に少数みられた薬剤師に必要な学問ではないとする回答は 2 回目にはゼロとなったが、薬剤疫学はいまだ確立していないとする 4 大学があり、薬剤疫学の普及をさらに進め、広い理解を得るように努力する必要がある。

薬学教育モデル・コア・カリキュラムにおいて、薬剤疫学は見出し項目には含まれないものの、疫学、EBM などには関連項目が多く含まれ、この到達目標を達成できるカリキュラムが次第によく十分に実現されることを期待し、その中に薬剤疫学の位置づけが明示されることが望まれる。

担当教員の専門領域では、2 回目に多かった領域は医薬品情報学、公衆衛生学、臨床薬学

であるが、1回目に多かった(11大学)臨床統計学は2回目に減少した。医薬品情報学は、薬剤疫学の適用によって得られる情報も含まれる点で関連は深いが、薬剤疫学をよく知らない場合には、教官に適するかどうかはやや疑問である。薬剤疫学の教育にふさわしい教科書は少ない現状だが必要性は増している。日本薬剤疫学会「薬学教育と薬剤疫学」タスクフォースは、現在、適切な教材を挙げたリストと講義用PPTの試作スライドを作成中でありホームページでの公開が待たれる。

薬剤経済学は、薬剤疫学の流れと医療経済学の流れが合流したものである。世界的な医療費増大に対する医療技術評価の一部をなす。基本的に費用対効果すなわち「効率」を教育・研究するものであり、資源の合理的配分を目指す。日本では薬学系の大学に少数講座が存在し、また研究会も存在する。先に述べた薬学コアカリキュラムにも薬剤経済学の高がある。

最後に日本の薬害教育について述べる。1999(H11)年10月に結成された「全国薬害被害者団体連絡協議会(薬被連)」は、文部省に対し小学校以上での「薬害教育」実施を要望した。<sup>198</sup>

2002(H14)年3月の「薬害ヤコブ病和解確認書」には、以下の記載が盛り込まれた。「厚生労働大臣は我が国で医薬品等による悲惨な被害が多発していることを重視し、その発生を防止するため、医学、歯学、薬学、看護学等の教育の中で過去の事件を取り上げるなどして医薬品の安全性に対する関心が高められるよう努めるものとする。」

以後、毎年文部科学省が、全国の医・歯・薬・看護系大学における「薬害教育」の実態を調査し、その結果を報告している。2007(H19)年度には、「薬害問題を医療倫理や社会医学等の人権学習的な観点で授業を展開」しているのは、74医学科(全国の94%、以下同)、28歯学科(97%)、70薬学部(97%)、127看護学科(81%)、「薬害被害者の声を直接聞く授業を実施」しているのは、21医学科(27%)、1歯学科(3%)、19薬学部(26%)、12看護学科(8%)であった。実際に薬被連から被害者を講師として大学に派遣して、被害者の声を通した医学・薬学分野における薬害教育は、一定の成果をみせている。

さらに多くの大学で、この種の教育がなされるべきである。そこでは、薬害の自然か科学的要因、社会的要因、薬害被害者の体験や心情など教育プログラムに含まれるべきである。

製薬企業においても、予防原則に基づいた対応ができるように企業のトップを含めすべての職員に対して「教育訓練」の一部として薬害教育がなされるべきである。

また厚生労働省やPMDAにおいても、狭い意味での医薬品評価に携わる者のみでなく、広く種々の医療技術の評価に関係するもの、さらに薬害は社会的要因も関係するところから、より多くの職員に対しての教育がなされるべきである。

## 謝辞

協力を得た、日本薬剤疫学会「薬学教育と薬剤疫学」タスクフォース(座長：北澤式文)に謝意を表す。