

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>【変更の理由】 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>【変更の箇所】 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"> 1. 成分及び分量又は本質欄 <ol style="list-style-type: none"> a) 500 倍製剤の成分を追加記載した。 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。) 2. 製造方法欄 <ol style="list-style-type: none"> 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 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… 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。 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) e) 添付の溶解液の製造方法を記載した。 3. 用法及び用量欄 <ol style="list-style-type: none"> 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… 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 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。 5. 備考欄 <ol style="list-style-type: none"> 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) 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

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 β -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⁸⁰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。」⁸¹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

⁸⁰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）

⁸¹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。