

資料名	概要
	<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"> ・ なお、資料「フィブリノーゲン-BBank 使用後における観察」¹⁷（村上文夫）では、上記村上報告の臨床実験のうち、出血後にフィブリノーゲン製剤を投与された7例全例において輸血が併用されていたこと、また肝炎発生が1例存在していたが、その原因は併用された輸血によるものと判断されていたことが記載されている。
<p>⑤ フィブリノーゲン-BBank の使用経験（徳沢邦輔）¹⁸</p>	<p>P(patient, 患者) 手術侵襲に関連して発生したフィブリノーゲン減少症 22 例 ※フィブリノーゲン濃度の記載なし 前立腺癌 1 例 胃癌 4 例 バンチ氏症候群 2 例 肺癌 4 例 脾剝出 2 例 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>E(exposure, 曝露) フィブリノーゲン-BBank を使用</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) 所期の目的を達した</p> <p>副作用の記述 副作用なし</p> <p>備考</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者名、病名、フィブリノーゲン-BBank 使用量、副作用有無を記した表が記載されているのみで詳細内容は記載されていない。
<p>⑥ 先天性無フィブリノーゲン血症の一例（土屋与之ら）¹⁹</p>	<p>P(patient, 患者) 先天性無フィブリノーゲン血症 1 例</p> <p>E(exposure, 曝露) 日本ブラッド・バンク提供のフィブリノーゲン製剤を静脈内に持続点滴注入</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム)</p>

¹⁷ 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）

¹⁸ 徳沢邦輔「フィブリノーゲン-BBank の使用経験」1962（昭和 37）年頃（東京甲 A195）

¹⁹ 土屋与之ら「先天性無フィブリノーゲン血症の一例」1962（昭和 37）年頃（東京甲 A196）

資料名	概要
	<p>血液の凝固時間及び出血時間が正常化された (注入終了 10 分後の「血中フィブリノーゲン量は、161mg/100cc」に上昇)</p> <p>副作用の記述 投与後、本報告を行った 2 ヶ月間、肝炎の発現が見られない</p> <p>備考 ・ 「第 14 回東日本小児科学会発表予定」とされている。</p>

ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1963(昭和 38)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(昭和 39)年 3 月 2 日の常任部会においても、異議なく承認された。

② 「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認時 [1964 (昭和 39) 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 (昭和 39) 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。

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	血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の血色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。採血後 3 週間以内に遠心分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯ぶねに浸して溶融し、溶融した血漿は 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。(以下略)
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ーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療
備考	本品は昭和 39 年 6 月 9 日 (39E) 第 69 号で製造承認された「フィブリノーゲン-BBank」の名称のみを「フィブリノーゲン-ミドリ」に変えるもので、 その他事項はすべて「フィブリノーゲン-BBank」と全く同一のものであります。
添付資料	なし ★丙 B 資料受領次第、再確認予定★

ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1964 (昭和 39) 年 10 月 24 日、厚生大臣より製造承認がなされた。

③ 「PPSB-ニチャク」(第Ⅸ因子複合体製剤)の製造承認時 [1972(昭和47)年4月]

ア) 承認申請時の審査基準

申請時必要書類	<p>申請書、臨床試験資料、その他資料</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 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 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 ③ 医薬品についての経時的変化等製品の安定性に関する資料 ④ 急性毒性に関する試験資料 ⑤ 亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料 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 ⑦ 医薬品についての効力を裏付ける試験資料 ⑧ 一般薬理に関する試験資料 ⑨ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験資料 ⑩ 臨床試験成績資料(精密かつ客観的な考察がなされているものであること。) ・ 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。 ・ 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。 ・ なお、これに先立ち1965年11月に発行された厚生省薬務局監修 医薬品製造指針1966年改訂版では、臨床実験資料として、個々の資料のほかに、「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。
臨床試験の要件	<p>実験計画上、慎重な配慮が求められており、ダブルブラインド法も慎重な配慮の例として取り上げられていた。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 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。 また、「実際に要求される例数は、個々の品目により必要度が異なるので一概にはいえないが、少くとも 5 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。 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。 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（昭和 46）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。
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（昭和 46）年 8 月 6 日、「PPSB-ニチャク」の製造承認を申請した。

申請時の医薬品輸入承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである²⁰。

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、その溶出液を帝王エタノール分画法 (Oohn 分画法) により処理し得られる分画を溶解しへ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。 2. 原血漿

²⁰ PPSB 承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983(昭和 58)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>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、諸利益 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"> ・ 試験検査成績書 ・ PPSB-ニチャクの力価の経時的変動に関する実験 ・ 臨床治験成績 <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>⑥ PPSB-ニチャクの試験管内凝血活性と臨床効果（新潟大学医学部松岡内科教室 塚田 恒安ら）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 凝血第IX因子複合体自家試験規格 ・ 本剤の規格設定の根拠 ・ 関係文献並びにその抄録 <p>① II, VII, X, PTC の高濃度分画法ウサギ、人に対する活性と毒性（Paul Didisheim ほか）</p> <p>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）</p> <p>③ 血友病 B における補充療法（E.A.Loeliger ほか）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>⑥ PPSB 分画の治療しよう（J.P.Soulier ほか）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>⑨ P.P.S.B 分画（F.Josso ほか）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p>

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。

日付	出来事
1972（昭47） 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） ²¹
1月18日	<u>血液製剤調査会で効能効果の表現を変更</u> 血液製剤調査会では、同日の議題審議終了後、1月11日に審議した PPSB ニチャクおよびコーナインの承認可否について、『効能効果及び使用上の注意について表現の統一をはかり、終了した』。 ²² （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。 ²³
3月17日	<u>効能効果を含む申請書差換え願提出</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換える旨の「訂正願書」 ²⁴ 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"> ・ 一般的名称：「乾燥人血液凝固第IX因子複合体」 ・ 効能又は効果：「血液凝固第IX因子欠乏症」 ・ 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。」 ・ 貯蔵方法及び有効期間：「生物学的製剤基準（乾燥人血液凝固第IX因子複合体）による」 ・ 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「 血液凝固第IX因子欠乏症 」として製造承認 ²⁵ 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。」

²¹ 血液製剤調査会議事録について 厚生省薬務局 1972（昭和47）年1月20日（東京地裁乙B82）

²² 血液製剤調査会議事録について 厚生省薬務局 1972（昭和47）年1月20日（東京地裁乙B82）

²³ 血液製剤特別部会議事録について 厚生省薬務局 1972（昭和47）年2月8日（東京地裁乙B83）

²⁴ PPSB承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983（昭和58）年8月26日 p.138（東京地裁 乙B100）

²⁵ PPSB承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983（昭和58）年8月26日 p.136（東京地裁 乙B100）

④ 「コーナイン」(第Ⅸ因子複合体製剤)の輸入承認時 [1972(昭和47)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(昭和46)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²⁶。

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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用上の注意等の案 ・ 輸出国における製造承認書 ・ 輸入契約を証明する手紙 ・ 国立予防衛生研究所 試験検査成績書 ・ 自家試験成績書

²⁶ コーナイン承認申請に係る文書一式 厚生省薬務局 1972(昭和47)年4月22日 p.27以降(東京地裁 乙B81)

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 輸入先の使用説明書 ・ 添付資料 <ul style="list-style-type: none"> [起源] <ul style="list-style-type: none"> ➢ 起源、発見の経緯および外国での使用状況 [物理・化学試験] <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 ➢ 第1段法第IX因子測定法 ➢ PTC 複合体の規格（訳文） ➢ 血液凝固第IX因子複合体（コーナイン）の物理化学的性状 ➢ 血液凝固第IX因子複合体（コーナイン）の製法の概要（訳文） [経時変化] <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 ➢ 製品の安定性の検討と有効期限（訳文） [効力] <ul style="list-style-type: none"> ➢ 血液凝固第IX因子複合体（コーナイン）の書く凝固因子の力価測定 ➢ Hoag, M.S., Johnson, F.F., Robinson, J.A. and Aggeler, P.M.: Treatment of hemophilia B with a new clotting-factor concentrate [治療] <ul style="list-style-type: none"> ➢ 臨床試験成績の総括 ➢ 第IX因子濃縮剤の血友病 B に対する凝固補正効果（新薬と臨床 投稿中） ➢ Chromatographic DEAE Absorbed Prothrombin Complex 使用による血友病 B の多数歯抜去の経験（第 33 回日本血液学会（1971-4-3 於東京）にて発表 日本血液学会誌短報 投稿予定） ➢ Chromatographic DEAE Absorbed Prothrombin Complex (Konyne) の使用経験（三重医学 投稿中） ➢ 血友病 B 患児に対する濃縮第IX因子製剤（Konyne TM）の効果（小児科臨床, 24, 8, 2713~2714, (1971)） ➢ 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） ➢ 血友病 B（Christmas 病）（代謝 投稿中） ➢ Konyne の使用経験 ➢ 第IX因子欠乏症の 2 症例（小児科診療 投稿中） ➢ Konyne による血友病 B の口腔出血管理 ➢ 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） ➢ 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会報告（1971.2.22 於東京）） [外国文献] <ul style="list-style-type: none"> ➢ Announcing the First Specific for the Hemophilia B patient New Konyne Factor IX Complex (Human) ➢ Konyne ➢ Johnson, F.: Large scale preparation of a purified concentrate of factors II, VII, IX, X Presented at X II International Congress of Blood Transfusion, Moscow, 1969（純化濃縮 II, VII, IX, X 因子の大規模製造） ➢ Hoag, M.S., Johnson, F.F., Robinson, J.A. and Aggeler, P.M.: Treatment of hemophilia B with a new clotting-factor
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> concentrate ➤ Tullis, J.L. & Breen, F.A. : Christmas factor concentrates The clinical use of several preparations ➤ Breen, F.A. and Tullis, J.L.: Use of chromatographic prothrombin complex as an hemostatic agent ➤ Breen, F.A. and Tullis, J.L.: Prothrombin concentrates in treatment of Christmas disease and allied disorders ➤ Hoag, M.S., Johnson, F.F., Robinson, A.J. & ggeler, P.M.: Use of plasma concentrate in congenital factor VII and IX deficiencies
--	--

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）」とされていた。また、添付された臨床試験成績資料は全て血友病 B に関するものであった。

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。

日付	出来事
1972（昭 47） 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） ²⁷
1月 18 日	<u>血液製剤調査会で効能効果の表現を変更</u> 血液製剤調査会では、同日の議題審議終了後、1月 11 日に審議した PPSB ニチャクおよびコーナインの承認可否について、『効能効果及び使用上の注意について表現の統一をはかり、終了した』。 ²⁸ （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。 ²⁹
3月 28 日	<u>効能効果を含む申請書差換え願提出</u> 医薬品輸入承認申請書訂正・差換え願 ³⁰ が提出され、効能効果を「 血液凝固第IX因子欠乏症 」に差換えられた。 「医薬品輸入承認申請書訂正・差換え願」には、「調査会審議結果にもとづく訂正・差換えです。」との記載あり。 その他差換え内容は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 「一般的名称」を「乾燥人血液凝固第IX因子複合体」に訂正 ・ 「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。 ・ 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」を差換え。 ・ 別紙(5)「コーナインの規格及び試験方法」を削除。 ・ 「使用上の注意等の案」を削除

²⁷ 血液製剤調査会議事録について 厚生省薬務局 1972（昭和 47）年 1 月 20 日（東京地裁乙 B82）

²⁸ 血液製剤調査会議事録について 厚生省薬務局 1972（昭和 47）年 1 月 20 日（東京地裁乙 B82）

²⁹ 血液製剤特別部会議事録について厚生省薬務局 972（昭和 47）年 2 月 8 日（東京地裁乙 B83）

³⁰ コーナイン承認申請に係る文書一式 厚生省薬務局 1972（昭和 47）年 4 月 22 日 p.5（東京地裁乙 B81）

日付	出来事
	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	<p>コーナイン輸入承認</p> <p>効能・効果を血液凝固第Ⅸ因子欠乏症として輸入承認³¹</p> <p>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。</p> <p>「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。</p> <p>2. 47 年 2 月 8 日血液製剤特別部会に報告</p> <p>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。」</p>

³¹ コーナイン承認申請に係る文書一式 厚生省薬務局 1972 (昭和 47) 年 4 月 22 日 p.1 (東京地裁乙 B81)

⑤ 「クリスマシン」(第Ⅸ因子複合体製剤)の製造承認時 [1976(昭和51)年12月]

ア) 承認申請時の審査基準

「PPSB-ニチャク」の製造承認時に同じ。

イ) 承認申請内容

ミドリ十字は、1972(昭和47)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(昭和51)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³²。

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℃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 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

³² 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 株式会社ミドリ十字 1986(昭和61)年2月 p.37~47(東京地裁乙B93)

	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"> ・ 理由書 <p>『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。</p> <p>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。</p> <p>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』</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ クリスマシンの規格及び試験方法に関する資料 ・ クリスマシンの経時変化試験成績 <p>※臨床試験資料はなし</p>

ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1976 (昭和 51) 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。³³

³³ 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 株式会社ミドリ十字 1986 (昭和 61) 年 2 月 p.36 (東京地裁 乙 B93)

⑥ 「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認時 [1976 (昭和 51) 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 (昭和 51) 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。

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 ★丙 B69、甲 B74 資料受領次第、再確認予定★

ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1976 (昭和 51) 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³⁴では、『審査事項』として以下の記載がある。

³⁴ 医薬品製造承認及び製造品目許可について(決裁文書) 1976 (昭和 51) 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。

⑦ 「フィブリノゲンHT-ミドリ」の製造承認時 [1987 (昭和 62) 年 4 月]

ア) 承認申請時の審査基準

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"> 1979 (昭和 54) 年改正薬事法³⁵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。 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。 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。
臨床試験の要件	<p>「PPSB-ニチャク」の製造承認時に同じ</p> <p>—</p>
審査基準	<p>有効性、安全性、性状・品質</p> <ul style="list-style-type: none"> 1979 (昭和 54) 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。 具体的な承認拒否事由は以下の 3 点である。 <ol style="list-style-type: none"> 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) 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) 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当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当なとき (規則第 18 条の 2) また、「薬事法の一部を改正する法律の施行について³⁶」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。

イ) 承認申請内容

ミドリ十字は、1987 (昭和 62) 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。

³⁵ 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 (昭和 54) 年 10 月 11 日 (東京乙 B104))

³⁶ 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 (昭和 55) 年 5 月 11 日 3 ページ (乙 B169)

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³⁷。

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"> ・ 使用上の注意(案) ・ 概要 <ul style="list-style-type: none"> イ. 起源・開発の経緯及び外国における使用状況等 ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等 ハ. 安定性試験 ニ. 毒性試験 ホ. 薬理試験 ヘ. 臨床試験 ・ 提出資料一覧表 GLP 適合証明資料 ・ 安定性試験及び動物試験が行われた施設に関する資料 ・ 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 <p>[物化性状]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ フィブリノゲン HT-ミドリの物理化学的性状 ➢ 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 ➢ 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 ➢ 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) <ul style="list-style-type: none"> ・ 試験検査成績書(写) <p>[安定性]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 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 ➢ フィブリノゲン HT-ミドリの過酷試験成績 <p>[毒性]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Fibrinogen-HT のマウス、ラットにおける急性毒性試験

³⁷ 厚労省提供資料 冊子1 資料番号 4-8

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ フィブリノゲン HT Vehicle のラットにおける亜急性毒性試験 <p>[薬理作用]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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 ➤ フィブリノーゲン-HT の一般薬理試験 <p>[臨床]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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 ➤ 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
--	--

上記の臨床試験資料の概要は下表のとおりである。

臨床試験施設	概要
①岩手医科大学 産婦人科 ※いずれの症例も実施期間未記載	<p>P(patient, 患者) 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> <p>E(exposure, 曝露) 試験薬剤 3g を 45 分間で静脈内に投与</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) 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>
	<p>P(patient, 患者) 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>E(exposure, 曝露) 試験薬剤 2g を 25 分間で静脈内に投与</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) 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>
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(patient, 患者) 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>

臨床試験施設	概要
<p>※いずれの症例も実施期間未記載</p>	<p>E(exposure, 曝露) 試験薬剤 3g を 180 分間で静脈内に投与</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) 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>
	<p>P(patient, 患者) 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>E(exposure, 曝露) 試験薬剤 5g を 300 分間で静脈内に投与</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) 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>P(patient, 患者) 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>E(exposure, 曝露) 試験薬剤 1g の投与、血漿交換</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) (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>P(patient, 患者) 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>E(exposure, 曝露) 試験薬剤 1g の投与</p> <p>C(comparison, 比較)</p>