

製造承認当時から不活化処理がなされていない点について、製造承認当時、厚生省ではその危険性についてどのように考えていたか厚生省に確認中

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³⁶。

図表 3-9 「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

³⁶ コーナイン承認申請に係る文書一式 厚生省薬務局 1972 (S47) 年 4 月 22 日 p.27 以降 (東京地裁 乙 B81)

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 輸入先の使用説明書 ・ 添付資料 <p>【起源】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 起源、発見の経緯および外国での使用状況 <p>【物理・化学試験】</p> <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） <p>【経時変化】</p> <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） <p>【効力】</p> <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 <p>【治療】</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 臨床試験成績の総括 ➢ 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） ➢ 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議報告（1971.2.22 於東京）） <p>【外国文献】</p> <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,
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------