

イ) 製造工程

各製剤の製造工程の変遷を整理する。

「フィブリノーゲン-BBank」[1964 (S39) 年 6 月]

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」を「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 4-2 フィブリノーゲン-BBank の医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	フィブリノーゲン-BBank
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ろ過した後小分けし、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。
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 週間以内に延伸分離し、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。(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"> ・人血漿フィブリノーゲン基準案 ・米国 NIH 基準 MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human) ・(同上和訳) 乾燥人フィブリノーゲン基準. 訳 <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"> 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) ② Fibrinogen の使用経験 (品川信良ら) ③ Fibrinogen 使用経験 (岩谷宏ら) ④ フィブリノーゲンの使用経験 (村上文夫) ⑤ フィブリノーゲン-BBank の使用経験 (徳沢邦輔) ⑥ 先天性無フィブリノーゲン血症の一例 (土屋与之ら)

「フィブリノーゲン-ミドリ」 [1964 (S39) 年 10 月]

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 4-3 フィブリノーゲン-ミドリの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

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。

「フィブリノゲン-ミドリ」 [1976 (S51) 年 4 月]

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 4-4 フィブリノゲン-ミドリの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

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。

「フィブリノゲン HT-ミドリ」 [1987 (S62) 年 4 月]

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³。

図表 4-5 フィブリノゲン HT-ミドリの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

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

³ 厚生省提供資料 「旧薬務職員を対象とするアンケート調査結果等の公表について」 医薬局保有行政文書 ファイル 4.承認書関係資料 8 番 『医薬品製造承認について (62E 第 1479 号・1987.4.30)』

② フィブリン糊

※フィブリン糊に関する簡単な解説を掲載予定

2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

① フィブリノゲン製剤の原材料の変遷

当該医薬品の製造段階で用いられた原材料について、その変遷を整理したものが次の表である。

図表 4-6 フィブリノゲン製剤の原材料の変遷（1994（H6）年まで）

時期	概要
1973(S48)年 6月	韓国の緑十字社から原料血漿を輸入開始（1974年（昭和49）年9月まで）
1974(S49)年 9月	カナダのコンティネンタル・ファーマ社から原料血漿を輸入開始
1977(S52)年 9月	大韓民国の緑十字社により製造された乾燥人フィブリノゲン・バルク末の、原画分としての使用が承認される
1978(S53)年 11月	米国のアルファ社から原料血漿を輸入開始
1980(S55)年	大韓民国の緑十字社で製造された原画分の使用停止。 米国アルファ社からの輸入血漿のみから13ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により3ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1981(S56)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により9ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1982(S57)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから4ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により9ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1983(S58)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから4ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により14ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1984(S59)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により14ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1985(S60)年 月	米国アルファ社からの輸入血漿のみから8ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により6ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1986(S61)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから7ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により12ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1987(S62)年 月	米国アルファ社からの輸入血漿のみから5ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により1ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1993年(H5)年 12月27日	献血由来のフィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）発売。製造方法はフィブリノゲン HT-ミドリ（加熱）と同じであるが、原料血漿を日本赤十字社から供給された国内献血由来血漿に切り替え。 同時に、医療機関に対してフィブリノゲン HT-ミドリの在庫の有無を確認し、在庫があれば返品または交換を申し入れ（返品数に関する記録なし。）。
1994(H6)年 8月12日	フィブリノゲン HT-ミドリ（加熱+SD処理）製造承認取得。 60℃72時間の乾燥加熱処理に加え、SD処理を実施したもの。 原料血漿は、当初ロットより国内献血由来。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12-13

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7