

(3) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について

※フィブリノゲン製剤の時と同様、開発・製造段階における問題点を述べる。

1) 第IX因子複合体製剤の概要

① クリスマシン

ア) 概要

※コーナインと併せて、クリスマシンの概要を簡単に説明する。

イ) 製造工程

各製剤の製造工程の変遷を整理する。

「コーナイン」の輸入承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

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¹¹⁾。

図表 4-19 コーナインの医薬品輸入承認申請書における主な記載事項

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。 本ピンは第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イッチ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°C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

¹¹⁾ コーナイン承認申請に係る文書一式 1972 (昭和 47) 年 4 月 22 日 厚生省薬務局 p.27 以降 (東京地裁 乙 B81)

「クリスマシン」の製造承認時 [1976 (S51) 年 12 月]

ミドリ十字は、1972 (S47) 年以來、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¹²。

図表 4-20 クリスマシン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 人分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。分画法を图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

¹² 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)

② PPSB-ニチヤク

ア) 概要

※PPSB-ニチヤクの概要を簡単に説明する予定。

イ) 製造工程

「PPSB-ニチヤク」の製造承認時 [1972 (S47) 年 4 月]

日本製薬は、1971 (S46) 年 8 月 6 日、「PPSB-ニチヤク」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¹³。

図表 4-21 PPSB-ニチヤク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) (販売名) PPSB-ニチヤク
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 生物学的製剤基準 (人血清アルブミン) 2.2.1 を準用する。 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。 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)
用法及び用量	容器の内容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、血友病製出血を止血する。
備考	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。 2) 医療用 (薬価基準) 包装単位 (1 瓶 10ml150 単位)

¹³ PPSB 承認及び一部変更承認文書 1983 (昭和 58) 年 8 月 26 日 厚生省薬務局 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)

2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

① クリスマシン

※フィブリノゲン製剤の時と同様、原材料の変遷実態を整理する予定。

② PPSB-ニチヤク

※フィブリノゲン製剤の時と同様、原材料の変遷実態を整理する予定。

ii) ウイルス不活化処理の問題点

① クリスマシン

※フィブリノゲン製剤の時と同様、不活化処理について整理する予定。

② PPSB-ニチヤク

※フィブリノゲン製剤の時と同様、不活化処理について整理する予定。

(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について

市販後における企業の動向と問題点は、「医療機関への販売の仕方に関する問題点」「危険性情報等の収集に関する問題点」「危険性情報等の提供に関する問題点」の3つに分けることができる。

当時の医療機関への販売の仕方の問題点としては、承認外事項であったフィブリン糊の使用法が記載された小冊子や、2001（H13）年8月28日の医薬発939号にて「虚偽の記載をした」と判断された¹⁴フィブリノゲン製剤のパフレットを用いて、営業販売活動を行っていたという点を挙げるができる。フィブリノゲン製剤の販売に対して、ミドリ十字が組織的且つ積極的な販売戦略をとっていたとは判断できないが、医療機関への危険性情報の適切な提供という観点から言っても、当時の販売姿勢に問題があった点は明白である。

また、市販後の当該医薬品に関する危険性情報等の収集についても問題点が存在した。特に国内における感染情報の収集では、自発報告に頼った情報収集手法しかとらないことによって、被害の実態を完全に把握することができなかつた。加えて、一元的に感染情報を収集・管理する部門を設けなかつた点も、企業としての対応力を鈍らせたと言える。これは、国内もしくは海外からの情報収集それぞれに陰を落としており、薬害被害の発生・拡大に影響を与えたと考えられる。

加えて、取得した危険性情報等の提供においても、企業の対応に問題点が有った。特に添付文書における情報提供は、安全性に関する情報が過度に強調されていたり、危険性に関する情報の提供が不十分であるなど、多くの問題点をはらんでいた。製薬企業は、自らが供給する医薬品の安全性について責任をもち、危険性情報や使用方法について、医療現場へ適切に情報を提供し、その安全性管理について最大限の努力をすることが求められる。添付文書は医薬品に関する基本情報を医療機関や医療人に提供する公的な文書である。しかし、添付文書の変遷から、フィブリノゲンによる薬害肝炎の発生について、安全性に関する情報が過度に強調されている点や、危険性に関する情報の提供が不十分であること、適応限定に関する情報の提供が十分でなかつたと言わざるを得ない。とりわけ、当時の認識として、医療機関への危険性情報提供の中心的手法が添付文書であったという点を考慮すれば、その影響は大きかつたと推察される。

以下、これらの問題点について、既存資料等からその実態を整理していく。これらの事実整理に基づき、当該医薬品の市販後における血液製剤製造会社の動向や対応について検証する。なお、集団肝炎感染のようないわゆる“緊急事態”と呼べる状況に直面した際に、企業がどのような対応をとったかを検証することも重要であると考えられるため、「通常時」と「(1987（S62）年頃の）集団肝炎感染発生時」の2つに分けた検討を行うこととする。

※本頁の記載内容は今後の作業過程で詳細に記載する予定。

¹⁴医薬発第939号 2001（H13）年8月28日（東京甲B108）