

年	月日	当該医薬品の製造承認	一部変更承認	不活化処理方法
1986 (S61)	10月15日		「フィブリノゲン-ミドリ」の一部変更承認申請 (1986 (S61) 年 9 月 18 日薬生第 105 号生物製剤課長通知に基づく製造方法欄の一部変更)	
	10月31日		「フィブリノゲン-ミドリ」の一部変更承認 (同上)	
1987 (S62)	2月20日			HBIG 製剤の製造終了
	3月31日			乾燥加熱処理 (乾燥加熱製剤)
	4月20日	フィブリノゲン HT-ミドリ製造承認申請 (加熱製剤への切替のため)		
	4月30日	フィブリノゲン HT-ミドリ製造承認		
	5月20日	旧ミドリ十字、非加熱フィブリノゲン製剤の承認整理届提出		
1994 (H6)				乾燥加熱製剤の製造終了
1994 (H6)	8月	SD 処理追加のフィブリノゲン HT-ミドリ製造承認		
1998 (H10)	4月	フィブリノゲン HT-ヨシトミへの販売名変更		
2000 (H12)	4月	フィブリノゲン HT-Wf への販売名変更		

上表の通り、フィブリノゲン製剤は 1964 (S39) 年に紫外線照射によるウイルス不活化処理を前提として製造承認を取得して以来、1) 紫外線照射処理と BPL 処理の併用 (1965 (S40) 年)、2) 紫外線照射処理と抗 HBs グロブリン添加処理の併用 (1985 (S60) 年)、3) 乾燥加熱処理への切替 (1987 (S62) 年) と不活化処理方法を変更してきた。

そして、「フィブリノゲン-BBank」、「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認申請書の「製造方法」欄には、「他方、大分の濾過液は直ちに、無菌的に紫外線照射を行う。」と紫外線照射を行っている旨が明記されていたが、その後の BPL 処理、および抗 HBs グロブリン添加処理の導入時にあたり、ミドリ十字は一部変更承認申請を行わなかった。そのため、結果として厚生省による一部変更承認も行われていない。

この点に関し、本研究班から田邊三菱製薬への問い合わせに対する回答は以下の通りであった。

**【研究班からの質問項目】**

不活化処理変更時の一部変更承認申請の提出/非提出はどのように判断していたのでしょうか。BPL 処理、HBIG 処理の導入時に一部変更承認申請を行わなかった理由とあわせてお答えください。

**【田邊三菱製薬株式会社の回答】**

BPL 処理は、製造承認書に記載されておりませんでした。  
変更当時の製造承認所の製造方法欄には全ての処理を記載しているわけではなく、また  $\beta$ -プロピオラク톤は加水分解され製剤中より消失することから、 $\beta$ -プロピオラク톤処理は製造承認書の変更との認識は無かったと推測されます。  
また同様に、HBIG 処理に際しても HBs 抗体添加は製造承認書に記載されておらず、添加は極めて微量であったことと、製剤自体にもともと HBs 抗体が存在することから、当時は製造承認書上の手当ては必要ないと考えていたと推測されます。

なお、不活化処理の変更に関しては、1965(S40)年11月のBPL処理導入同月に改訂されたフィブリノーゲン-ミドリの添付文書<sup>63</sup>では、下記のとおり明記されていた。

成分および分量または本質

フィブリノーゲン-ミドリは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にβ-プロピオラクトン処理と紫外線照射による殺ウイルス処置を施した後小分し、（後略）

フィブリノーゲン注射による血清肝炎

「血清肝炎という世界的に未解決な大問題に対し、ミドリ十字は研究、努力を傾注し、フィブリノーゲン-ミドリにもβ-プロピオ・ラクトンの処理並びに紫外線照射により殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。」

また、1972 (S47)年1月時点における添付文書<sup>64</sup>にも、下記の記述が存在していた。

成分および分量または本質

フィブリノーゲン-ミドリは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にβ-プロピオラクトン処理と紫外線照射による殺ウイルス処置を施した後小分し、（後略）

フィブリノーゲン注射による血清肝炎

（前略）更に、β-プロピオラクトンの処理ならびに紫外線照射による殺ウイルス処置を加えて、血清肝炎予防に最善を尽くしているが、現段階ではウイルスの完全不活性化を保証することはできない。（後略）

ただし、1970 (S45)年4月に発出された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」<sup>65</sup>に基づき、厚生省薬務局細菌製剤課は1973(S48)年1月、ミドリ十字に対し添付文書の改訂を個別に指導<sup>66</sup>しており、その指導に基づき1974(S49)年5月に旧ミドリ十字が全面改訂した添付文書<sup>67</sup>では、上記文言は削除されている。

<sup>63</sup> フィブリノーゲン-ミドリ添付文書 株式会社ミドリ十字 1965(S40)年11月 p1,5 (東京甲 B57)

<sup>64</sup> フィブリノーゲン-ミドリ添付文書 株式会社ミドリ十字 1972(S47)年1月 p1,5 (東京甲 B59)

<sup>65</sup> 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)

<sup>66</sup> 血液製剤関係添付文書の再検討について 株式会社ミドリ十字 1973(S48)年4月9日 (東京甲 B60)

<sup>67</sup> フィブリノーゲン-ミドリ添付文書 株式会社ミドリ十字 1974(S49)年5月 (東京甲 B62)