

資料2

2008年11月11日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

検証3：薬害肝炎の発生・拡大に関する薬務行政の動き

アウトプット・イメージ

～ 目 次 ～

(1) 検証項目の全体像と本日の検討内容.....	3
(2) 当該医薬品の承認審査について.....	5
1) 有効性に関する承認審査について.....	5
i) 有効性に関する承認審査基準の推移.....	5
ii) 基準に照らした当該医薬品の承認審査の実態.....	9
2) 安全性に関する承認審査について.....	34
i) 安全性に関する承認審査基準の推移.....	34
ii) 基準に照らした当該医薬品の承認審査の実態.....	35
3) 承認審査体制.....	36
4) 考察（未定稿）.....	39
(3) 当該医薬品の市販後対策について.....	42
1) 厚生省における副作用情報収集・分析・評価の実態.....	42
i) 国内の副作用情報の収集.....	42
ii) 海外の副作用情報の収集.....	45
iii) 収集した情報の分析・評価.....	48
iv) FDAによるフィブリノゲン製剤の承認取消しの情報収集・活用実態.....	52
v) 考察.....	55
2) 再評価の実態.....	57
i) 再評価制度の概要.....	57
ii) 第一次再評価の対象とならなかった経緯.....	57
iii) 1987年7月2日の再評価内示後、1998年まで再評価結果を出さなかった経緯.....	58

(1) 検証項目の全体像と本日の検討内容

検証3の検証項目の全体像は下表のとおりである。

(1) はじめに	
(2) 当該医薬品の承認審査について	
1) 製造承認時の承認審査について	
i)	有効性に関する承認審査について
①	有効性に関する承認審査基準の推移
②	基準に照らした当該医薬品の承認審査の実態
ii)	安全性に関する承認審査について
①	安全性に関する承認審査基準の推移
	・ 関係学会等における血清肝炎・輸血後肝炎の副作用としての判定基準
	・ 海外の肝炎副作用に対する認識と対応
	・ 血漿分画製剤の評価法に関する厚生省研究班報告内容
	・ 上記事項等の承認審査への反映状況
②	基準に照らした当該医薬品の承認審査の実態
	・ 製造承認時から不活化処理がされていなかった点に関する評価
	・ 後天性の個別疾患についての臨床試験資料が添付されないまま、後天性疾患を含め承認された理由
	・ 添付文書による肝炎感染の危険性の警告が申請時の案よりも承認時に簡略化された経緯及び理由
iii)	承認審査体制
iv)	考察
2) 製造承認後の一部変更承認審査の運用実態と評価	
i)	一部変更承認審査の概要
ii)	一部変更承認審査の運用実態
	・ BPL処理の導入時や、HBIGの一部変更承認審査が行われなかった経緯等(フィブリノゲン製剤のみ)
	・ PPSB-ニチャクの製造承認当初(1972年4月)は3人分以下の原料血漿を用いていたが、同年8月に50人以上に変更する旨申請され、1974年6月に承認事項一部変更承認がなされた経緯及び理由
	・ 1974年に、PPSB-ニチャクにつき、追加効能効果を「肝疾患の凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」とする承認事項一部承認申請がなされた経緯
	・ 承認時に後天性疾患についても承認された前提下において、再度承認を要した理由(第Ⅸ因子製剤のみ)
iii)	考察
(3) 当該医薬品の市販後対策について	
1) 厚生省における副作用情報収集・分析・評価の実態	
i)	国内の副作用情報の収集
ii)	海外の副作用情報の収集
iii)	収集した情報の分析・評価
iv)	考察
2) 昭和54年改正薬事法に定められた規制権限(報告命令、緊急命令、回収等)の行使状況	
i)	昭和54年改正薬事法に定められた規制権限の概要
ii)	1987年の青森集団感染事件、同年の加熱製剤承認後の非A非B型肝炎発生に際し、緊急命令、回収等の規制権限行使の実態(フィブリノゲン製剤で権限が行使されなかった背景)
iii)	考察
3) 再評価の実態	
i)	再評価制度の概要
ii)	製剤名称変更により再評価対象とならなかった理由の検証(フィブリノゲン製剤のみ)
iii)	1987年7月2日の再評価内示後、1998年まで再評価結果を出さなかった経緯(フィブリノゲン製剤のみ)
iv)	考察
4) 適応外使用についての行政の動きの実態	
i)	適応外使用の実態
ii)	使用状況や企業の対応状況の把握
iii)	指導・規制の実態
iv)	考察
(4) 個別・集団感染について当時の感染状況の把握と、感染判明後の対応について	
1) フィブリノゲンによるC型肝炎感染状況の把握と、感染判明後の対応	
2) 血友病患者のC型肝炎感染状況の把握とその分析(第Ⅸ因子製剤のみ)	
	・ 1979年厚生省血液研究事業昭和54年度研究報告集「血友病患者の肝炎に関する実態」(長尾班報告)後の感染状況把握の実態
3) 非加熱クリスマシンによるエイズ感染判明後の対応	
(5) まとめ	

この検証項目のうち、班会議における検証作業の過程や過去の委員会での発言を踏まえ、今後の薬害の“発生”防止、および“拡大”防止策を検討する上で少なからず注目されると判断されたのが、以下の項目である。

(2) 当該医薬品の承認審査について

- 1) 製造承認時の承認審査について

(3) 当該医薬品の市販後対策について

- 1) 厚生省における副作用情報収集・分析・評価の実態

(上表の網掛け部に該当)

本日の委員会では、上記項目に関する検証を行うと共に、その過程で論点を抽出し、薬害の再発および拡大防止という観点から議論をしていただくところまでを目的に据えることとする。

(2) 当該医薬品の承認審査について

1) 有効性に関する承認審査について

本薬害肝炎事件では、フィブリノゲン製剤が国内で初めて承認された 1964（昭和 39）年の「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認以降、厚生省が先天性/後天性を問わず低フィブリノゲン血症全般を適応として承認したことが、被害拡大の一因だったのではないかとの観点から、厚生省による医薬品の有効性審査の是非が一つの争点となった。

本節では、1960 年代以降の医薬品の承認審査基準の変遷を整理したうえで、当該医薬品の承認審査が当時の基準に照らして正しく行われていたのかを検証すると共に、再発防止のための示唆を明らかにする。

i) 有効性に関する承認審査基準の推移

フィブリノゲン製剤、および第IX因子製剤の製造承認の行われた時期、およびその時点における医薬品の製造承認審査基準に関する動向は表 3-1 のとおりである。

図表 3-1 当該医薬品の製造承認時期と医薬品承認審査基準の推移

※各事項の詳細は後段の本文参照、年表中の下線部は国内の承認審査基準変更に関連するもの

年	月日	承認審査基準に関する動向	当該医薬品の製造承認	他の薬害事件
1957 (昭 32)		国立療養所化学療法共同研究会にて結核化学療法のランダム化比較試験		
1961 (昭 34)				<サリドマイド事件>
1960 (昭 35)		<u>改正前薬事法制定</u> 施行規則 20 条にて、製造承認申請にあたり提出すべき資料として、厚生大臣は必要と認めるときは医薬品の「臨床成績その他の参考資料」の提出を求めると規定。ただし、臨床試験成績の具体的内容に関する、通達・通知等による規定はなし。 ¹		
1962 (昭 37)	4 月	<u>厚生省薬務局「医薬品製造指針 1962 年版」発行²</u> 「臨床実験に関する資料」として、 ・ 2 カ所以上の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、原則として合計 60 例以上について効果判定が行われていること ・ また当該資料中 2 ヶ所以上は専門の学会に発表し、または学界雑誌あるいはこれに順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求。 ※結核治療剤の承認申請書に添付を必要とする書類では、比較臨床試験を推奨		
1962 (昭 37)	10 月	<u>米国にてキーフォーバー・ハリス修正法可決</u> ・ 医薬品 GMP の確立 ・ 臨床試験におけるインフォームドコンセントの義務化 ・ 医薬品製造業者に対する副作用の迅速な報告の義務化 ・ 医薬品製造業者に対する医薬品の有効性の証明義務化 臨床試験開始時の医薬品製造業者に対する FDA への報告・許可取得の義務化		
	10 月		フィブリノーゲン B-Bank 製造承認申請	
1963 (昭 38)		「臨床試験資料についても、昭和 38 年ごろから二重盲検比較試験法等による客観性の高い試験資料が要求されるように」なる ³		サリドマイド事件訴訟開始
1964 (昭 39)	6 月 9 日		フィブリノーゲン B-Bank 製造承認	
	9 月 29 日		フィブリノーゲン-ミドリ 製造承認申請（社名変更に伴う 販売名変更のため）	
	10 月 24 日		フィブリノーゲン-ミドリ 製造承認	
1965 (昭 40)	11 月	<u>厚生省薬務局「医薬品製造指針 1966 年改訂版」発行⁴</u> 「臨床実験」の計画にあたり、「必要ならばダブルブライント法を採用するなど慎重な配慮」を要求。		

¹ 官報（薬事法施行規則）大蔵省印刷局 1961（昭和 36）年 2 月 1 日（東京乙 B71）

² 医薬品製造指針 1962 年版 厚生省薬務局 1962（昭和 37）年 4 月 5 日（東京甲 B21）

³ 厚生省五十年史 記述篇 厚生省五十年史編集委員会 1988（昭和 63）年 5 月 31 日 p.1064~1070（東京甲 A187）

⁴ 医薬品製造指針 1966 年改訂版 厚生省薬務局監修（昭和 40）年 11 月 20 日 p.157 1965（東京乙 B103）

年	月日	承認審査基準に関する動向	当該医薬品の製造承認	他の薬害事件
1967 (昭 42)	9月	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」⁵ 従来慣行的に行われてきた承認審査の方針を明確化。医療用医薬品と一般用医薬品とを区分して審査を行うこと、承認申請に必要な資料の範囲等を明示。 (・急性毒性に関する試験資料 ・亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料 ・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 ・「臨床試験成績資料」、など) なお、臨床試験資料については、『精密かつ客観的な考察がなされているものであること』を要求。		
	10月	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」⁶ 医薬品の種別ごとに、承認申請時に必要となる提出資料を明示。 新医薬品については、5箇所以上150例以上の「臨床資料」を要求。		
1968 (昭 43)	3月15日	厚生省製薬課長通知「医薬品の製造承認等に関する基本方針にかかる別紙2の取扱いについて」⁷ 「臨床試験資料については、適応、疾患の症例総数自体が少ないものについては、実施可能な例数でよい」ものとする。		
1970 (昭 45)				<スモン事件>
	9月	薬効問題懇談会設置 厚生大臣が「医薬品について再検討を行う場合、対象とする医薬品の範囲及び実施方法を如何にするか」について諮問		
1971 (昭 46)				スモン事件訴訟開始 クロロキン事件訴訟開始
	7月	薬効問題懇談会の答申⁸ 医薬品再評価の範囲と方法に関する答申の中で、当時、医薬品の製造承認審査においては、「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こと、また「臨床評価における比較試験の必要性」を記載。		
	8月6日		PPSB-ニチヤク製造承認申請	
	9月8日		コーナイン輸入承認申請	
1972 (昭 47)	4月22日		コーナイン輸入承認 PPSB-ニチヤク製造承認	
1974 (昭 49)				サリドマイド事件と和解
1976 (昭 51)	3月3日		フィブリノゲン-ミドリ製造承認申請(生物学的製剤基準変更に伴う販売名変更のため)	
	4月30日		フィブリノゲン-ミドリ製造承認	
	5月22日		クリスマシン製造承認申請	
	12月27日		クリスマシン製造承認	
1977 (昭 52)	12月7日	FDAがフィブリノゲン製剤の製造承認取消		

⁵ 医薬品の製造承認等に関する基本方針について(昭和42年薬発第645号薬務局長通知)(薬務公報第665号)厚生省薬務局1967(昭和42)年9月13日(東京甲B23、乙B87)

⁶ 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(昭和42年薬発第747号薬務局長通知)(薬務公報第669号)厚生省薬務局1967(昭和42)年10月21日(東京甲B23、乙B88)

⁷ 医薬品の製造承認等に関する基本方針にかかる別紙2の取扱いについて(昭和43年薬製第112号製薬課長通知)(医薬品製造指針1969版)厚生省薬務局製薬課長1968(昭和43)年3月15日(東京乙B89)

⁸ 厚生省薬務局長通知「薬効問題懇談会の答申について」厚生省薬務局長(昭和46)年7月7日p.244,248 1971(東京甲B24)

年	月日	承認審査基準に関する動向	当該医薬品の製造承認	他の薬害事件
1979 (昭54)		<u>薬事法改正</u> 医薬品承認申請書への「臨床試験の試験成績に関する資料」の添付を法令により義務化。 厚生大臣の裁量に委ねられていた医薬品の製造・輸入承認の判断を、有効性、安全性、性状・品質という承認拒否基準に基づき行うことを明示。		スモン事件和解
1983 (昭58)				<薬害エイズ事件>
1987 (昭62)	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）	<薬害クワイフェルトヤコブ病 (CJD)>
	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	
1988 (昭63)				クロロキン事件和解
1989 (平1)				薬害エイズ事件訴訟開始
1993 (平5)		<u>薬事法改正</u>		新3種混合 (MMR) ワクチン訴訟開始 <ソリブジン事件>
1994 (平6)	8月		SD 処理追加のフィブリノゲン HT-ミドリ製造承認	ソリブジン事件示談
1996 (平8)		<u>薬事法改正</u> 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守を義務化。承認申請資料は、基準 (GCP 等) に従って収集・作成されたものでなければならない旨を規定。		薬害エイズ事件和解 薬害 CJD 訴訟開始
1998 (平10)	4月		<u>フィブリノゲン HT-ヨシトミへの販売名変更</u>	
1999 (平11)		<u>血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン</u>		
2000 (平12)	4月		<u>フィブリノゲン HT-Wfへの販売名変更</u>	
2002 (平14)		<u>薬事法・血液法(安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律)改正</u> <u>独立行政法人医薬品医療機器総合機構法の制定</u>		薬害 CJD 和解
2003 (平15)		<u>生物由来原料基準</u> <u>血漿分画製剤のウイルス安全対策に関するガイドライン (ウイルスバリデーション基準)制定</u>		新3種混合 (MMR) ワクチン和解
2004 (平16)		独立行政法人医薬品医療機器総合機構の発足		
2006 (平18)		<u>薬事法改正</u>		

ii) 基準に照らした当該医薬品の承認審査の実態

フィブリノゲン製剤、および第IX因子製剤が承認された各時点における承認審査基準の概要は以下のとおりである。

① 「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認時 [1964（昭和39）年6月]

ア) 承認申請時の審査基準

申請時必要書類	<p>申請書（必要に応じ基礎実験資料、臨床試験資料等）</p> <ul style="list-style-type: none"> 薬事法施行規則（昭和36年2月1日）⁹第17条により、製造承認申請時に提出すべき申請書の様式が示され、生物学的製剤については、正本1通及び副本3通の提出が要求されていた。 また、厚生大臣が「承認について必要と認めて医薬品等若しくはこれらの原料の見本品、基礎実験資料、臨床成績その他の参考資料の提出を求めたときは、申請者は当該参考資料を厚生大臣に提出しなければならない。」と規定されていた。
臨床試験の要件	<p>臨床試験方法に関する規定なし</p> <ul style="list-style-type: none"> 厚生省薬務局監修 医薬品製造指針1962により、「臨床実験に関する資料」の要件として、「2カ所以上の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、原則として合計60例以上について効果判定が行われていること。なお当該資料中2カ所以上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、同指針中、「この症例数については2カ所以上合計60例以上の線が出ているが、しかしその内容が問題で、提出された資料に基づいてその可否を判断する以上、先ず第一に臨床家自身の意見が示されていない。次にその資料が相当権威あるものでなければならない。すなわち『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臨床が行われたもの』あるいはその資料が『専門の学会に発表されたもの、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』との条件が必要になってくる訳である。」と解説されていた。 ただし、臨床試験の具体的方法に関しては規定されていない。 （結核治療剤の承認申請書添付資料については、臨床試験の具体的方法として、「多数症例について行ない、対象群と比較することがよい。」との記載あり。）
審査基準	<p>明確な審査基準なし</p> <ul style="list-style-type: none"> 薬事法14条¹⁰にて、「厚生大臣は、日本薬局方に収められていない医薬品、医薬部外品、厚生大臣の指定する成分を含有する化粧品、又は医療用具（厚生大臣の指定する医療用具を除く。）につき、これを製造しようとする者から申請があったときは、その名称、成分、分量、用法、容量、効能、効果等を審査して、品目ごとにその製造承認についての承認を与える」とされていたが、明確な審査基準は設けられていなかった。

イ) 承認申請内容

日本ブラッド・バンク（後のミドリ十字）は、1962（昭和37）年10月17日、「フィブリノーゲン-BBank」について「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。

⁹ 官報（薬事法施行規則）大蔵省印刷局1961（昭和36）年2月1日（乙B71）

¹⁰ 「薬事法」六法全書昭和39年版 有斐閣1964（昭和39）年2月10日（甲B22）

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	フィブリノーゲン-BBank
成分及び分量又は本質	<ul style="list-style-type: none"> 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 1 g 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 <p>MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human)</p> <ul style="list-style-type: none"> (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)

上記の臨床試験資料の概要は下表のとおりである。

資料名	概要
<p>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)¹¹</p>	<p>P(patient, 患者) 重篤な正常位胎盤早期剥離に合併した低繊維素原血症(fibrinogen 推定 60mg% 以下)1 例</p> <p>E(exposure, 曝露) 『日本ブラッドバンクの提供による』 fibrinogen 製剤 6g を注射 ただし、1963 (昭和 38) 年 10 月、上記論文が『産婦人科治療』7 巻¹²に掲載されているが、その論文では、『日本ブラッドバンクの提供による』フィブリノゲン製剤とは、日本ブラッドバンク社製ではなく、(国内未承認の) Cutter 社製のものであったことが追記されている。</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) 血液凝固性が著しく改善 (術後 4 日目の fibrinogen 値 256mg%)</p> <p>副作用の記述 記述なし</p> <p>備考</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性にも触れ、慎重な使用が必要である旨も記載されている。 ・ 『論文の一部は 1963 (昭和 38) 年 2 月、108 回日産婦東京地方部会の Symposium に追加発表』された。また上述のとおり 1963 (昭和 38) 年 10 月に『産婦人科治療』7 巻¹³に掲載された。
<p>②Fibrinogen の使用経験 (品川信良ら)¹⁴</p>	<p>P(patient, 患者) 産婦人科にてフィブリノゲン値が低下した患者 2 例 [症例 1] 出血性メトロパチー 1 例 (fibrinogen 88mg%) [症例 2] 機能性子宮出血 1 例 (fibrinogen 96.8mg%)</p> <p>E(exposure, 曝露) 日本ブラッドバンクより提供された fibrinogen 製剤を利用 (ただし、症例 2 では他剤と併用) なお、1966 (昭和 41) 年のミドリ十字による「フィブリノーゲン—ミドリ治験報告集」では、品川報告にて使用されていたフィブリノゲン製剤は Cutter 社製の「繊維素原 (パレノゲン)」である旨が記載されている。</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) [症例 1] 術中の時の出血傾向なし (フィブリノゲン濃度は 210mg%に改善) [症例 2] 投与翌日から殆ど完全に止血 (フィブリノゲン濃度は投与 4 日後時点で 220mg%に改善)</p>

¹¹ 百瀬和夫ら 正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症. 1962 (東京甲 A191)

¹² 『正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症』産婦人科治療 7 巻 4 号 398 頁 (東京甲 A197)

¹³ 『正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症』産婦人科治療 7 巻 4 号 398 頁 (東京甲 A197)

¹⁴ 品川信良ら「Fibrinogen の使用経験」 1962 (昭和 37) 年頃 (東京甲 A192)

資料名	概要
	副作用の記述 症例 1 については、術後 20 日目の退院時点で「血液学的諸検査に異常は認められなかった」との記載。
③Fibrinogen 使用経験 (岩谷宏ら) ¹⁵	P(patient, 患者) 産婦人科にて 10 例 子宮胎盤溢血 3 例 子宮頸癌並びに子宮腔部筋腫の手術例 7 例 ※詳細な記述があるのは 2 例のみ E(exposure, 曝露) fibrinogen を投与 C(comparison, 比較) なし O(outcome, アウトカム) いずれも出血傾向が減少、出血時間が短縮 (1 症例については、フィブリノゲン濃度について、「術後第 5 日の測定値は 535mg/dl と正常値よりも高い値を示した」と記載) 副作用の記述 記述なし
④フィブリノーゲンの使用 経験 (村上文夫) ¹⁶	P(patient, 患者) 手術時または術後に出血の起こった下記 7 例 ※フィブリノーゲン濃度の記載なし Banti 氏症候群 1 例 突発性血小板減少性紫斑病 1 例 直腸がん 2 例 胆管閉塞 1 例 血友病 A 1 例 外傷性頭蓋硬膜下血腫 1 例 低フィブリノーゲン血症の予防目的で 17 例 食道がん 2 例 胃がん 6 例 胃潰瘍 4 例 直腸がん 3 例 胆石症 2 例 <div style="text-align: right;">計 24 例</div> E(exposure, 曝露) フィブリノーゲン・BBank を投与 (ただし、出血の起こった 7 例のうち 2 例は他剤と併用) C(comparison, 比較) なし O(outcome, アウトカム) <ul style="list-style-type: none"> ・ 手術時または術後に出血の起こった症例 → 「血友病の症例を除き出血が停止した」 ・ 低フィブリノーゲン血症予防の症例 → 「いずれも出血は起こらなかった」

¹⁵ 岩谷宏ら「Fibrinogen 使用経験」 1962 (昭和 37) 年頃 (東京甲 A193)

¹⁶ 村上文夫「フィブリノーゲンの使用経験」 1962 (昭和 37) 年頃 (東京地裁 甲 A194)

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 臍剝出 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Ⅹ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と同一成分であるが、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と同一成分であるが、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 Didishein 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議報告（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>

臨床試験施設	概要
	<p>なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) (血漿フィブリノゲン量：500mg/dl) ※低下は、手術に由来するものと考えられた</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) 肝硬変症に伴う高ビリルビン血症と意識障害にて来院し、血液灌流（DHP）の施行患者1例 (血漿フィブリノゲン量：200mg/dl)</p> <p>E(exposure, 曝露) 試験薬剤1gの投与</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：130mg/dl) ※低下は、DHP（直接的血液灌流法）によるものと考えられた</p> <p>副作用の記述 投与1週間では認められず</p>

以上のとおり、フィブリノゲンHT-ミドリの臨床試験は産婦人科領域での2症例、および外科・救急領域における5症例の計7症例である。そして、うち3症例は試験薬剤の安全性を検討するための、低フィブリノゲン血症ではない患者である。

ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1987（昭和62）年4月30日、厚生大臣より製造承認がなされた。

なお、フィブリノゲンHT-ミドリの製造承認に際しては、承認申請の提出前に厚生省とミドリ十字との間で以下のやり取りが行われている。

日付	出来事
4月7日	厚生省薬務局安全課および生物製剤課からミドリ十字に対しフィブリノゲン製剤の副作用（肝炎）について問合せ
4月8日	ミドリ十字より、薬務局安全課および生物製剤課に対し、青森県で発生した集団感染事件について説明
4月9日	薬務局監視指導課、安全課、生物製剤課とミドリ十字とで打ち合わせを実施。厚生省より、ミドリ十字に対し、肝炎発症に関する実態把握と報告とともに、『承認までに加熱製剤のサンプルを提供するとの事だが、治験の扱いになるの

日付	出来事
	で、どのようなサンプルをどのようにして提供するのかを示すこと』との指導を実施 ³⁸ 。
4月15日	<p>厚生省内部にて以下の方針を決定³⁹。</p> <p>『(今後の方針)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 自発的に非加熱製剤の回収を行わせる。(4月23日より) 2. 加熱製剤(60℃、96時間の乾燥加熱)の承認申請は4月20日を予定しており、4月30日の血液製剤調査会で審議を行い、同日付で承認する。(なお、基準品目であり薬価収載手続きの要なし) 3. 4月23日以降加熱製剤の承認、検定(事務処理期間50日)、上市までの間は、加熱製剤を治験用として無償で供給させる。 4. 当局としては、非加熱製剤から、加熱製剤への切替をスムーズに行い、医療機関での混乱を避けるため、承認後速やかに検定申請を行わせると共に、検定に要する期間を最小限にするよう必要な配慮を行う。(検定申請5月初め、上市6月初め) 5. 承認申請後の承認取得までの間(約1ヶ月)の治験用サンプルの提供の必要性については別紙の文書を監視指導課宛事前に提出させると共に、治験用サンプルの使用成績についても一応の報告を行わせる。(1ヶ月間の対象患者数1,500~2,000人 約6,000バイアル相当) <p>4月20日：加熱製剤の承認申請 4月23日：非加熱製剤の回収開始及び加熱サンプルへの切り替え 4月30日：血液製剤調査会での審議及び承認 5月初：検定申請 5月末：検定終了 6月初：加熱製剤上市</p>

³⁸ フィブリノゲンの副作用に関して厚生省よりの指導 ミドリ十字株式会社 1987(昭和62)年4月(東京乙B12)

³⁹ フィブリノーゲン製剤の取扱いについて(案)厚生省 1987(昭和62)年4月15日(東京甲B202)

2) 安全性に関する承認審査について

i) 安全性に関する承認審査基準の推移

① 承認審査基準

製造承認時の審査基準の変遷については、前掲の表 3-1 のとおりである。

そのうち、本件の各製剤承認時における、安全性の観点での審査に関する規定は以下のとおりである。

製造承認実施製剤	承認時期	当時の安全性に関する規制内容
フィブリノーゲン-BBank	1964 (昭 39)年 6 月	① 承認申請時の必須資料は申請書のみ。基礎実験資料や 臨床試験資料等は厚生大臣が求めた場合のみ提出 が定められていた。(薬事法施行規則第 17 条) ② 厚生大臣は「名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果等を審査」して承認を与えるとしており、 副作用等安全性に関する記述なし 。(薬事法 14 条)
フィブリノーゲン-ミドリ	1964 (昭 39)年 10 月	同上
PPSB-ニチャク	1972 (昭 47)年 4 月	① 承認申請時の資料として、下記資料を含む資料の提出が求められていた。 ・ 急性毒性に関する試験資料 ・ 亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料 ・ 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 (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」)
コーナイン	1972 (昭 47)年 4 月	同上
フィブリノーゲン-ミドリ	1976 (昭 51)年 4 月	同上
クリスマスイン	1976 (昭 51)年 12 月	同上
「フィブリノーゲン HT-ミドリ」製造承認時	1987 (昭 62)年 4 月	① 承認申請時の資料として、 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 54 年改正薬事法) ② 「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」とされていた。(昭和 54 年改正薬事法、および施行規則) ③ 具体的な承認拒否事由として、「2. 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 。(薬事法 14 条第 2 項第 2 号)」とされていた。

② 当時の安全性に関する審査基準の妥当性

ア) 関係学会等における血清肝炎・輸血後肝炎の副作用としての判定基準

検証 5 の検証結果をもとに記載

イ) 海外の肝炎副作用に対する認識と対応

検証5の検証結果をもとに記載

ウ) 血漿分画製剤の評価法に関する厚生省研究班報告内容

検証中

エ) 上記事項等の承認審査への反映状況

ii) 基準に照らした当該医薬品の承認審査の実態

① フィブリノゲン製剤

ア) 「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認時

検証中

イ) 「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認時

検証中

ウ) 「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認時

検証中

エ) 「フィブリノーゲンHT-ミドリ」の製造承認時

検証中 (症例がわずか7件、かつ副作用の観察期間が1週間であった点など)

② 第Ⅸ因子製剤

ア) 「PPSB-ニチャク」の製造承認時 (1972年4月)

検証中 (製造承認時から不活化処理がされていなかった点、後天性疾患についての臨床試験資料が添付されないまま後天性疾患を含め承認された点など)

イ) 「コーナイン」の輸入承認時 (1972年4月)

検証中 (後天性疾患についての臨床試験資料が添付されないまま後天性疾患を含め承認された点など)

ウ) 「クリスマスシン」の製造承認時 (1976年12月)

検証中 (製造承認時から不活化処理がされていなかった点など)

3) 承認審査体制

① 承認審査実施組織の変遷

医薬品の承認審査は下表の組織にて実施されてきた。

年月	承認審査実施組織	定員数	備考
1948 (昭 23) 7 月	厚生省薬務局製薬課	確認中	
1971 (昭 46) 8 月	厚生省薬務局 製薬第一課 製薬第二課	18 名 11 名	
1974 (昭 49) 4 月	厚生省薬務局審査課	28 名	
1985 (昭 60) 1 月	厚生省薬務局 審査第一課 審査第二課	12 名 22 名	
1990 (平 2) 10 月	厚生省薬務局 新医薬品課 審査課 医療機器開発課	19 名 24 名 11 名	
1997 (平 9) 7 月	国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター	45 名	厚生省内の所管部署： 厚生省医薬安全局審査管理課 (31 名)
2001 (平 13) 1 月	同上	70 名	厚生省内の所管部署： 厚生労働省医薬局審査管理課 (30 名)
2003 (平 15) 7 月	同上	70 名	厚生省内の所管部署： 厚生労働省医薬食品局 審査管理課 (30 名)
2004 (平 16) 4 月	独立行政法人医薬品医療機器総合機構	確認中	

中央薬事審議会、国立予防衛生研究所 (現国立感染症研究所)、国立衛生試験所 (現国立医薬品食品衛生研究所)、研究開発振興課も含めた審査体制を確認予定

② 承認審査実施組織関係の人員体制

ア) 人員数の推移

前述の各組織の人員数は下表のとおりである。

図表 3-2 審査担当課（室）の定員数の推移

年	製薬課(人)		合計(人)
1948～(昭23 1968～43)	確認中		確認中
1969(昭44)	24		24
1970(昭45)	24		24

S23.7.15 医務局から業務局に製薬課移管

年	製薬第一課(人)	製薬第二課(人)	合計(人)
1971(昭46)	18	11	18
1972(昭47)	18	13	18
1973(昭48)	18	13	18

S46.8.10 製薬課を廃止し、製薬第一課と製薬第二課を新設

製薬第二課は安全課へ

年	審査課(人)		合計(人)
1974(昭49)	28		28
1975(昭50)	28		28
1976(昭51)	28		28
1977(昭52)	28		28
1978(昭53)	30		30
1979(昭54)	31		31
1980(昭55)	31		31
1981(昭56)	31		31
1982(昭57)	31		31
1983(昭58)	31		31
1984(昭59)	33		33

S49.4.15 製薬第一課を廃止し、審査課を新設
" 製薬第二課を廃止し、安全課を新設

年	審査第一課(人)		審査第二課(人)	合計(人)
1985(昭60)	12		22	34
1986(昭61)	13		23	36
1987(昭62)	14		24	38
1988(昭63)	14		25	39
1989(平1)	14		26	40
1990(平2)	14		30	44

S60.4.6 審査課を廃止し、
審査第一課、第二課を新設

年	新医薬品課(人)	審査課(人)	医療機器開発課(人)	合計(人)
1991(平3)	19	24	11	54
1992(平4)	20	24	11	55
1993(平5)	21	24	12	57
1994(平6)	廃止	37	12	49
1995(平7)		38	12	50
1996(平8)		43	12	55

H2.10.1 審査第一課を廃止し、新医薬品課を新設
" 審査第二課を廃止し、審査課と医療機器

H6.7.1 新医薬品課を廃止し、
研究開発振興課を新設

年		審査管理課(人)	合計(人)
1997(平9)		31	31
1998(平10)		31	31
1999(平11)		32	32
2000(平12)		32	32
2001(平13)		30	30
2002(平14)		30	30
2003(平15)		30	30

H9.7.1 審査課を廃止し、審査管理課を設置
" 医療機器開発課廃止

年		審査管理課(人)	医療機器審査管理室(人)	合計(人)
2004(平16)		21	9	30
2005(平17)		21	10	31
2006(平18)		21	10	31
2007(平19)		23	10	33
2008(平20)		24	11	35

H16.4.1 医療機器審査管理室を設置

※上記定員数は、審査を所掌している課(室)の定員数を表記したものであるため、審査以外の業務に携わっている者も実際には含まれている。

(出所) 厚生労働省

図表 3-3 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター定員数（各年度末）

	定員数(人)
1997 (平9)	45
1998 (平10)	57
1999 (平11)	68
2000 (平12)	69
2001 (平13)	70
2002 (平14)	71
2003 (平15)	70

(出所) 厚生労働省

中央薬事審議会、国立予防衛生研究所（現国立感染症研究所）、国立衛生試験所（現国立医薬品食品衛生研究所）、研究開発振興課も含めた審査体制を確認予定

イ) 承認申請件数の推移（承認件数もあわせて記載）

厚労省にデータ提供依頼中

4) 考察 (未定稿)

① 「フィブリノーゲン-BBank」の製造承認時 [1964 (昭和 39) 年 6 月]

<当時の審査基準に照らした審査の妥当性>

1964 (昭和 39) 年当時、医薬品の製造承認申請時の必須書類として義務付けられていたのは申請書のみであり、「臨床成績その他の参考資料」は厚生大臣より求められた場合に提出するものとされていた。ここで「臨床成績その他の参考資料」は明確な定義のうえで使われておらず、症例報告が含まれるなど、広く「臨床研究」と呼ぶべきものだが、ここでは臨床試験資料との位置付けのまま論を進める。

臨床試験資料については、「2 箇所以上の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、原則として合計 60 例以上について効果判定が行われていること。なお当該資料中 2 カ所以上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。」との規定に留まり、比較臨床試験の要求など、試験方法に関する規定は存在していなかった。

フィブリノーゲン-BBank 申請時に添付された臨床試験資料 (6 資料) では、6 箇所の医療機関における 60 例の症例が記載されている。また 2 つの臨床試験では学会での公表が予定されており、形式上は上記基準を満たしていた。したがって当時の規定に照らした場合、この申請を承認したこと自体が違反とはならない。

ただし、臨床試験の中には、他社の医薬品を用いた症例や、試験の詳細がほとんど記載されておらず表一枚のみのものなど、臨床研究の基本をなしていないものが含まれる。

安全性に関しては、非臨床試験については調査中である。臨床試験において安全性を評価することは当時、要求されてはいなかったが、6 資料中 2 資料で副作用に関する記載がない。安全性を系統的に評価されておらず、特に売血による血漿由来の血液製剤に対する感染の危険性に対する認識、情報収集監督体制が不十分であった。

すなわち、医薬品の有効性と安全性を審査するための資料としてはエビデンスの水準としては極めて低いものであった。

<当時の審査基準の妥当性>

ここでは、医薬品の評価に関しては進んでいるとされる米国との比較で論ずる。

米国では、1962 (昭和 37) 年にキーフォーバー・ハリス修正法が成立し、新薬製造承認時は「医薬品が表示の使用条件下で効果を持つことを公正かつ責任を持って専門家が結論することができる『適切かつ十分な対照比較による臨床試験』から成る本質的証拠 (substantial evidence) を提出すること」⁴⁰を製薬企業に求めるなど、有効性及び安全性の厳格な基準が設定されることとなった。ただし実際の新薬の審査にいつごろから使われるようになったのかは不明である。1938 年から 1962 年までに承認された約 4,000 種類の医薬品の再評価が開始されたのは 1966 (昭和 41) 年とされる。

⁴⁰ 石居昭夫. FDA 巨大化と近代化への道 1999:142.

日本では、1966（昭和 41）年版の『医薬品製造承認 1966 年改訂版』（発行は 1965 年 11 月）に、臨床実験計画時に「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。」との指針が示された。だがこの指針に基づいた審査が具体的にいつからどのような領域で始まったかは不明である。

日米で、実際に比較試験が具体的にどうなされ、どのような質であり、どう審査に使われたか、は、日米での審査資料を比較研究することが必要である。なお、補充療法においては、効果の大きさ(effect size)が大きい場合、群間比較ではなく前後の比較で十分ということもありえよう。通常「米国が進んで日本が遅れている」とされるが実態は不明である。対象となる期間はこの移行期を含む 1960 年から 1967 年にかけてが考えられるが、米国での同種商品の審査資料がいつごろの臨床試験に基づくかは今のところ不明である。また補充療法ではない一般的な医薬品についても調査し全体的な動向を調べるべきである。

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]

「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認申請は、日本ブラッドバンクからミドリ十字への社名変更に伴い行われたものである。「フィブリノーゲン-BBank」との違いは名称のみであり、他の事項はすべて「フィブリノーゲン-BBank」と同一であった。

申請された 1964（昭和 39）年 9 月 29 日は、「フィブリノーゲン-BBank」が製造承認された同年 6 月 9 日から 4 ヶ月弱しか経過しておらず、その間審査基準も変化していなかった。また臨床試験資料の提出も必須条件ではなかった。

以上の要素を考慮すると、厚生省がこの段階で改めて臨床試験資料を提出させずに製造承認をしたことは、妥当性に欠けるとはいえない。

③ 「PPSB-ニチャク」の製造承認時 [1972（昭和 47）年 4 月]

検証中

④ 「コーナイン」の輸入承認時 [1972（昭和 47）年 4 月]

検証中

⑤ 「クリスマス」の製造承認時 [1976（昭和 51）年 12 月]

検証中

⑥ 「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認時 [1976（昭和 51）年 4 月]

「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認申請は、生物学的製剤基準の変更という外部要因に対応し販売名を変更するために行われたものであり、名称以外の項目は既に承認されていた「フィブリノーゲン-ミドリ」と同一であった。そのため、ミドリ十字も申請にあたり臨床試験資料の提出は行っていない。

しかし、「フィブリノーゲン-BBank」の承認審査を行ってから 12 年が経過しており、その間に製造承認申請時の必要書類の拡充や、臨床試験資料における必要症例数の増加、臨床試験においてダブルブラインド法の採用など慎重な配慮を要することなどが、新たに規定されていた。

このように承認審査に関する基準が厳格化されていたことを考えると、厚生省はこの名称変更のための製造承認の機会を捉え、改めて、その時点の基準を満たす書類・情報等を提出させたくて審査を行うこともできたものと考えられる。ただしそのための基盤となる法令は存在していなかった。

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

1987 (昭和 62) 年 4 月時点では、1979 (昭和 54) 年の薬事法改正により、承認申請書への臨床試験資料添付が法令化されるなど、承認審査に関する規定がより明確なものとなっていた。そのため、「フィブリノーゲン HT-ミドリ」の承認申請時には、ミドリ十字より臨床試験資料を含む計 372 ページの申請書類が提出されている。

ただし、この臨床試験資料に含まれていたのはわずか 7 症例であった。1968 (昭和 43) 年の厚生省製薬課長通知により、「適応疾患の症例総数自体が少ないものについては、実施可能な例数でよい」とされていた。だが、「フィブリノーゲン HT-ミドリ」の効能・効果は「低フィブリノーゲン血症」とされ先天性疾患に限定されていなかったことを考慮すると、上記「適応疾患の症例総数自体が少ない」との条件に該当するとは言えず、厚生省は提出された資料が規定を満たしていないにもかかわらず製造承認を行ったこととなる。

また厚生省は事前にミドリ十字と打ち合わせを行い、申請及び承認時期を計画しており、実際その計画どおり申請から 10 日間で承認を行っている。申請書類の分量を考慮しても、わずか 10 日間で審査できるとは考えにくく「フィブリノーゲン HT-ミドリ」の承認審査の妥当性が疑われる。

青森県で非加熱フィブリノーゲン製剤による集団肝炎感染事件が発生し、代替製剤への移行が喫緊の課題となっていた時期であり、短期間での審査とならざるをえなかった事情があったとはいえ、副作用情報の継続的な報告を承認条件として付するといった対応がなされていれば、被害の更なる拡大を防ぐ可能性は高まったかもしれない。

(3) 当該医薬品の市販後対策について

1) 厚生省における副作用情報収集・分析・評価の実態

本薬害肝炎事件では、1977（昭和 52）年の米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の承認取消し情報を厚生省が把握し、国内においても適切な措置を行っていただければ被害拡大を防止できたのではないかとの観点から、厚生省が上記情報を認識していたか否かが一つの争点となった。

本節では、1960 年代以降の厚生省の副作用情報の収集・分析・評価の実態を明らかにし、米国 FDA の承認取消しを厚生省が認識していたか否かを検証すると共に、再発防止のための示唆を明らかにする。

i) 国内の副作用情報の収集

① 厚生省への副作用報告制度（自発報告制度）

厚生省は 1950 年代後半（昭和 30 年代）に発生したサリドマイド / スモン両事件を契機に国内外の副作用情報の収集に着手し、以降段階的に①製薬企業や医療機関からの副作用報告制度の構築、②厚生省自らの能動的な情報収集を進めてきた。

以下、まず国内における、製薬企業や医療機関からの副作用報告制度の変遷を表 4 に示す。

図表 3-4 厚生省への副作用報告制度の変遷

年月	主な出来事
1965（昭 40）年	WHO による国内モニター制度の確立勧告 WHO 第 18 回総会にて、医薬品の副作用に関する事例を系統的に収集評価するため、国内モニター制度の速やかな確立を加盟各国に対して勧告 ⁴¹
1967（昭 42）年 3 月	国内の副作用モニター制度開始 大学病院、国立病院 192 箇所をモニター病院に指定し、医薬品副作用事例を報告するよう協力を依頼。 モニター施設に対し、毎年調査依頼文書と医薬品副作用調査票用紙を予め送付しておき、モニター施設勤務医が、医薬品副作用を経験した場合に厚生省宛てに副作用報告書を送付するシステム。 ⁴²
1967（昭 42）年 9 月 13 日	行政指導による新開発医薬品に関する製薬企業からの副作用報告制度開始 医薬品製造承認申請者に対し、新開発医薬品の承認後少なくとも 2 年間（昭和 46 年に 3 年間に延長）の副作用報告を要求。 ⁴³
1971（昭 46）年	製薬企業からの副作用報告制度の医薬品全般への拡大 製薬企業に対し、新開発医薬品以外の医薬品についても、医療機関等から医薬品の未知又は重篤な副作用の報告を受けたときは自ら調査し厚生省に報告することを要求。 ⁴⁴

⁴¹ 厚生省 50 年史 p.1067（東京甲 A187）

⁴² 厚生省 50 年史 p.1067、東京判決 判例時報 1975 号 p.91～92（東京甲 A187）

⁴³ 「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」（昭和 42 年薬発第 645 号薬務局長通知） p.1067（東京甲 A187）（東京甲 B23、乙 B87）

⁴⁴ 東京判決 判例時報 1975 号 p.91、東京甲 B64 逐条解説薬事法（抜粋） p.66

1974 (昭 49) 年	国は、サリドマイド訴訟の「確認書」において、新医薬品承認の厳格化、副作用情報システム、医薬品の宣伝広告の監視など、医薬品安全性強化の実効をあげることを確約。 ⁴⁵
1978 (昭 53) 年	薬局モニター制度を開始 各都道府県から推薦のあった薬局をモニター施設とし、一般用医薬品、化粧品等の副作用情報を収集。 収集情報は「薬局モニター情報」としてフィードバック。 ⁴⁶
1979 (昭 54) 年	国は、スモン訴訟の「確認書」において、新医薬品承認時の安全確認、医薬品の副作用情報の収集、薬害防止に必要な手段をさらに徹底して講ずるなど行政上最善の努力を重ねることを確約。 ⁴⁷
1979 (昭 54) 年	薬事法改正
1980 (昭 55) 年	薬事法に基づく副作用報告の義務化 薬事法改正に伴い、医薬品製造業者に対し、追跡調査を含め、医薬品の安全性等に関する情報を積極的に収集すべきことを定める法令通達が出される。 「薬事法の一部を改正する法律の施行について」(甲 B110, p.605,616) 「医薬品の製造管理及び品質管理規則」(甲 B110, p.236,239) 「医薬品の製造管理及び品質管理規則並びに薬局等構造設備規則の一部を改正する症例等の施行について」(甲 B110, p.634, 641~642)
1996 (平 8) 年	薬事法改正
1997 (平 9) 年	薬事法に基づく感染症報告、外国措置報告の義務化 ・医薬品等による副作用報告を法律に明記することに加え、感染症等の発生報告を義務化 ・外国で保健衛生上の危害の発生等の防止装置(製造・販売の中止、回収等)がとられた場合の報告を義務化 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度 ・
2003 (平 15) 年	医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の薬事法制化

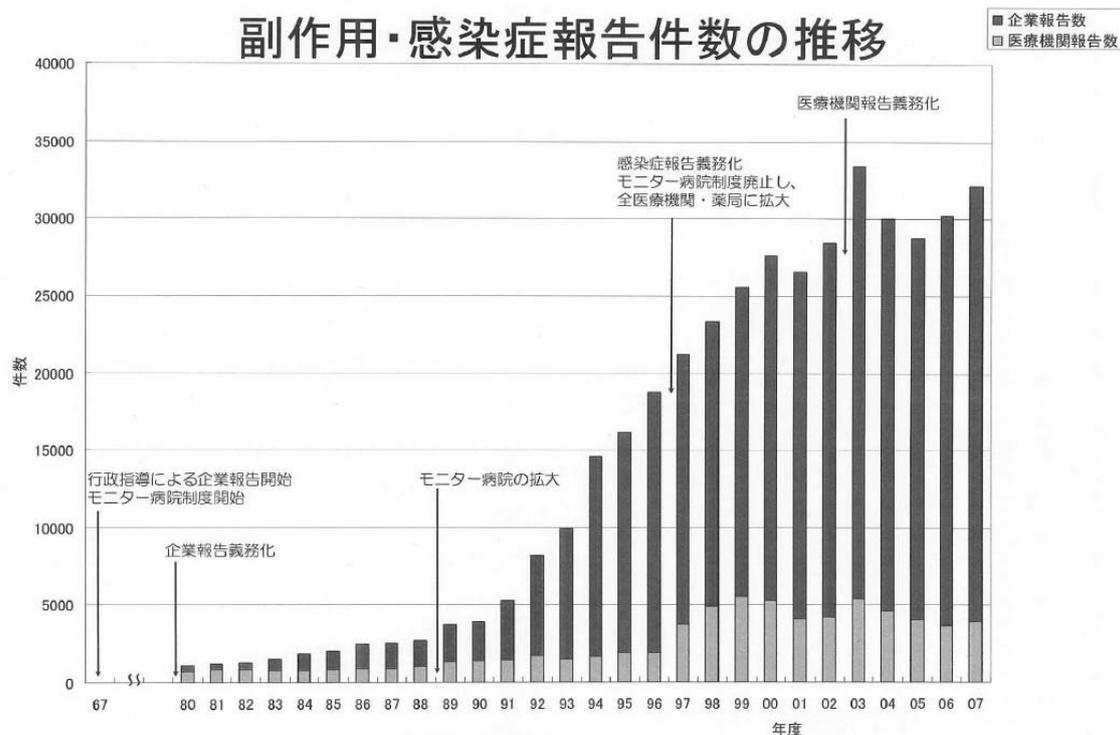
⁴⁵ サリドマイド裁判第1編総括(抜粋)(東京甲 B54)

⁴⁶ 東京判決 判例時報 1975号 p.91

⁴⁷ 薬害スモン全史第3巻運動編(東京甲 B 65)

なお、上記制度に基づく厚生省への副作用報告数の推移は図表 3-5 のとおりである。

図表 3-5 年別の副作用報告数推移



(注) 1980年以前のデータは厚生労働省に提供依頼中

(出所) 厚生労働省 「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会 (第1回) 資料2 p.7」

② 厚生省による副作用情報収集制度

ア) 厚生省による文献収集

確認中

イ) JAPIC⁴⁸を通じた副作用に関する学会発表・論文等の収集

確認中

ii) 海外の副作用情報の収集

① WHO を通じた副作用情報・規制情報の収集

- ・ 海外の副作用情報については、WHO を通じた情報入手経路の確立、および他国の薬事行政機関からの情報収集が進められてきた。
- ・ WHO を通じた情報入手経路の確立に至るまでの変遷は図表 3-6 のとおりである。

図表 3-6 WHO を通じた副作用情報収集の変遷

年月	主な出来事
1963 (昭 38) 年	WHO が副作用規制情報の通報義務を決議 WHO の第 16 回総会にて、医薬品の有害作用について各国間の速やかな情報交換を行うため、WHO 加盟国（日本も含む）は、□重篤な副作用が惹起したため既に使用されている医薬品の流通を禁止又は制限したとき、□新医薬品の承認を否定したとき、□新医薬品の一般的使用を条件付きで承認したときは、速やかに WHO に通報すべきことが決議された。 ⁴⁹
1967 (昭 42) 年	厚生省が WHO の情報収集担当部署を設置 厚生省薬務局内に安全対策調査研究班が設置され、WHO の情報整理を担当。 ⁵⁰
1970 (昭 45) 年 5 月	WHO、承認取消・適応制限の行政措置を WHO へ報告するよう勧告 WHO は第 23 回総会にて、各加盟国に対し、有効性の実質的証拠がないことや危険性を理由に既承認医薬品の承認取消しや適応限定を行った場合、WHO に報告するよう勧告。 ⁵¹
1971 (昭 46) 年～	厚生省製薬第 2 課職員、WHO の会議に出席。 ⁵²
1972 (昭 47) 年 4 月	WHO の国際医薬副作用モニター制度に参加 国際的な副作用情報の早期収集のため、日本も WHO の行っている国際医薬品副作用モニタリング制度に参加。 ⁵³

⁴⁸ Japan Pharmaceutical Information Center ; 財団法人日本医薬情報センターを指す。国内外の医薬品に関する臨床的に有用な情報を収集・処理・提供することによって、薬剤の臨床使用の適正化を通じて製薬と医療の間のかげ橋の役目を果たすことを目的に設立された公益法人。JAPIC は関係各分野の要望に応じて公益法人として厚生大臣の許可を受けて 1972 年に設立。医薬品に関するあらゆる科学技術情報を収集・処理して、製薬企業、医療機関、行政機関等に提供することによって国民の保健医療の向上に寄与することを目的に活動。

⁴⁹ 東京地裁判例時報 1975 号 p.87

⁵⁰ 弁護士説明資料 p.9、福岡地裁判例時報 1953 号 p.29

⁵¹ 東京地裁判例時報 1975 号 p.87、福岡地裁判例時報 1953 号 p.29

⁵² 弁護士説明資料 p.9、福岡地裁判例時報 1953 号 p.29

⁵³ 厚生省 50 年史 (東京甲 A187)

【参考】

- ・ なお、WHO 医薬品モニタリング協力センターである Uppsala Monitoring Centre(UMC)の副作用情報データベースである Vigibaseの現在の日本の活用状況は以下のとおりである。

TABLE 2 : Vigibase への報告数上位 15 カ国(2000-2005)

Top 15 Contributors to Vigibase 2000–2005, by Number of Reports (Rounded Off to Nearest 1,000)		
Country	No. Reports	Start Year
United States	954,000	1968
UK	116,000	1968
Canada	65,000	1968
Germany	64,000	1968
Australia	60,000	1968
Thailand	56,000	1984
Netherlands	45,000	1968
Spain	40,000	1984
France	40,000	1986
New Zealand	17,000	1968
Sweden	16,000	1968
Italy	12,000	1975
Switzerland	11,000	1991
Ireland	10,000	1968
Cuba	9,000	1994
Start Year is the year in which the country joined the WHO International Drug Monitoring Programme.		

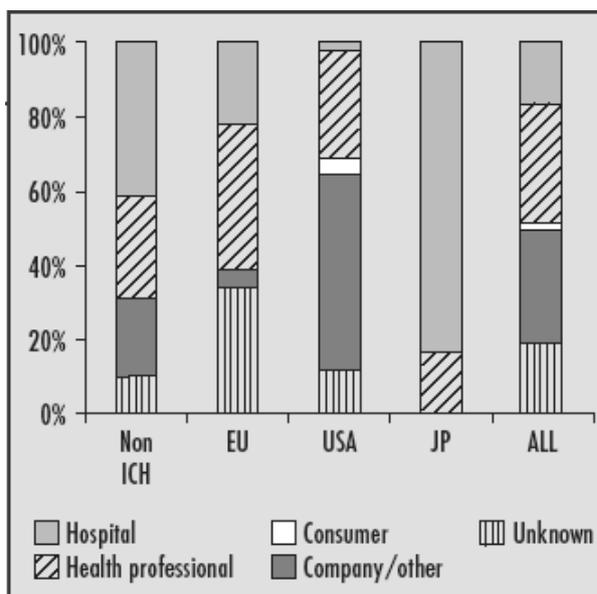
(出所) Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal* 2008; 42:409-19.

TABLE 3 : Vigibase への人口あたり報告数上位 15 各国(2000-2005)

Top 15 Contributors to Vigibase 2000–2005, by Average Number of Reports Per Million Inhabitants Per Year	
Country	Reports/ Million Inhabitants
New Zealand	718
United States	538
Australia	494
Netherlands	454
Ireland	420
Canada	331
UK	320
Sweden	300
Denmark	249
Switzerland	245
Norway	178
Spain	163
Finland	159
Thailand	141
Cuba	135

(出所) Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal* 2008; 42:409-19.

FIGURE2 : Vigibase への副作用報告登録者



(出所) Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal* 2008; 42:409-19.

② 他国の薬事行政機関（FDA 等）を通じた副作用情報・規制情報の収集

- ・ WHO を通じた情報入手経路の確立とほぼ同時期に、米国 FDA の情報収集も開始されている。その変遷は図表 3-7 のとおりである。

図表 3-7 他国の薬事行政機関を通じた副作用情報の収集

年月	主な出来事
1968 (昭 43) 年 9 月～	国立衛生試験所調査管理部による FDA 資料の報告開始 国立衛生試験所調査管理部、FDA 医薬品局の資料等を収集、調査月報にまとめて厚生省に報告 ⁵⁴
1971 (昭 46) 年～1974 (昭 49) 年当時	厚生省による FDA の諸施策情報の収集 厚生省薬務局安全課では、米国連邦公報 (フェデラル・レジスター) 等を必要に応じて入手し、FDA の諸施策に関する情報を収集していた。 ⁵⁵

1974 年“当時”という記述の意味、およびそれ以降の状況について厚労省に確認中

厚生省における、海外の医薬品製造承認の『取消』、『撤回』、『撤退』情報の把握実態について厚労省に確認中

iii) 収集した情報の分析・評価

① 収集・分析・評価を担当する組織の変遷

- ・ 上記の副作用情報の収集、および分析・整理は、厚生省/厚労省の以下の組織により実施されてきた。

年月	組織名
1974 (昭 49) 年 4 月	厚生省 薬務局 安全課 (*1)
1997 (平 9) 年 7 月	厚生省 医薬安全局 安全対策課 (*2)
2001 (平 13) 年 1 月	厚生労働省 医薬局 安全対策課 (*3)
2003 (平 15) 年 7 月	厚生労働省 医薬食品局 安全対策課 (*4)

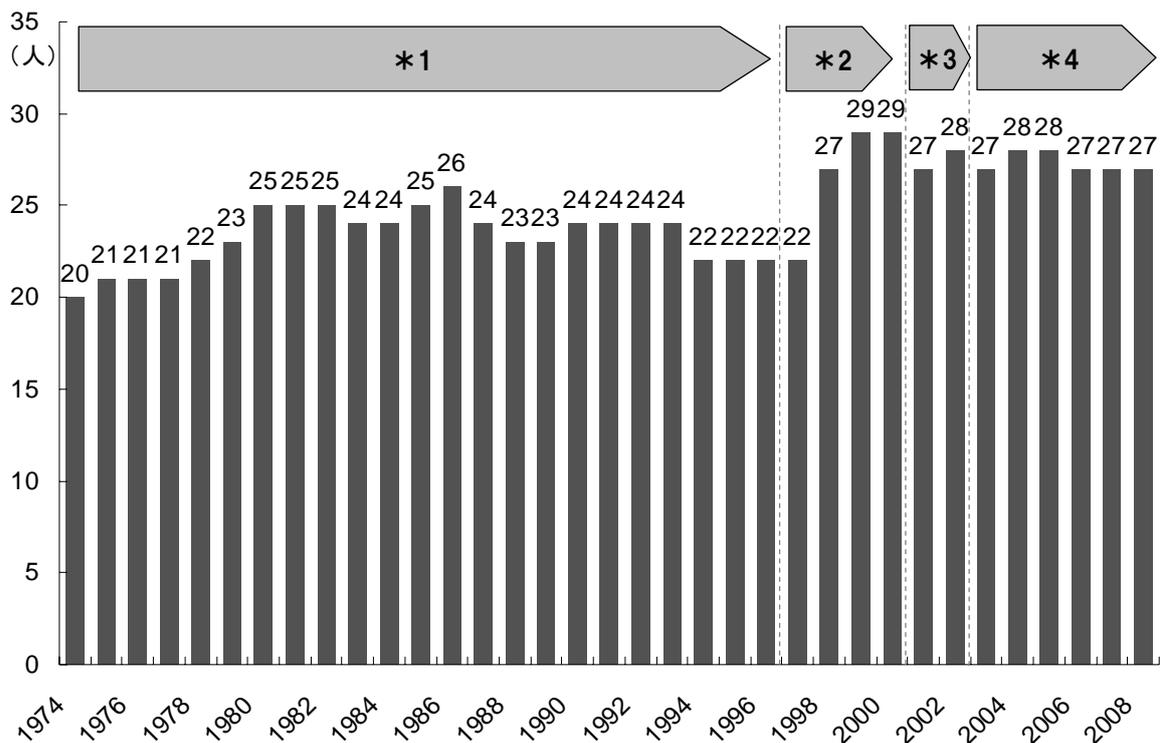
⁵⁴ 弁護団説明資料 p.9、福岡地裁判例時報 1953 号 p.29

⁵⁵ 福岡地裁判例時報 1953 号 p.29

② 収集・分析・評価を担当する組織の人員数の推移

上記組織の職員数は図表 3-8 のとおりである。(グラフ中の『*』は上表に対応)

図表 3-8 安全課、安全対策課の定員数の推移



(注) *1：厚生省 薬務局 安全課、

*2：厚生省 医薬安全局 安全対策課、

*3：厚生労働省 医薬局 安全対策課、

*4：厚生労働省 医薬食品局 安全対策課

なお、1974（昭和 49）年の安全課設立以前の、副作用情報収集・分析の担当組織およびその人員数については厚生労働省も不明とのこと。

(出所) 厚生労働省

③ 医薬品数の推移

厚労省にデータ依頼中

(参考)

Medicinal Product Records in WHO-DD, March 1, 2006, for the Top 15 Countries			
Country	Medicinal Product Records	Product Names	Combination of Ingredients
United States	72,700	9,100	3,800
Puerto Rico	51,900	3,600	1,600
India	40,800	14,500	2,100
Germany	37,400	10,700	5,200
Japan	36,500	15,600	3,600
China	29,000	4,100	1,500
Taiwan, Province of China	24,100	7,700	1,700
UK	24,100	7,400	3,300
Thailand	23,700	7,600	1,600
Pakistan	21,000	6,400	1,300
Russian Federation	20,500	3,800	1,600
Republic of Korea	20,500	7,800	1,800
Netherlands	20,100	3,400	1,900
Brazil	17,100	5,500	1,600
Indonesia	17,000	5,500	1,800

The second and third columns are unique product names and unique combinations of ingredients.

(出所) Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal* 2008; 42:409-19.

医療用医薬品再評価結果(品目数)

	そのまま	一変	なし	整理	total
第1次(～'67.9.30)	11,098	7,330	1,116	305	19,849
'73-95 (41回)					
第2次('67-80.3.31)	105	1,579	42	134	1,860
'88-96 (14回)					
subtotal	11,203	8,809	1,158	439	21,709
新再評価					
'90-99(16次)	592	2,407	53	361	3,413

(出所) 田中克平.医療用医薬品の見直し制度(再審査,再評価および GPMS)について. *Current Therapy* 1999; 17(6):984-9

再評価の前史

第1次再評価： ～1967.9.30 通知41回(1973-1995.9)

約10万： 1967(S42).9.30前に承認されていた製品

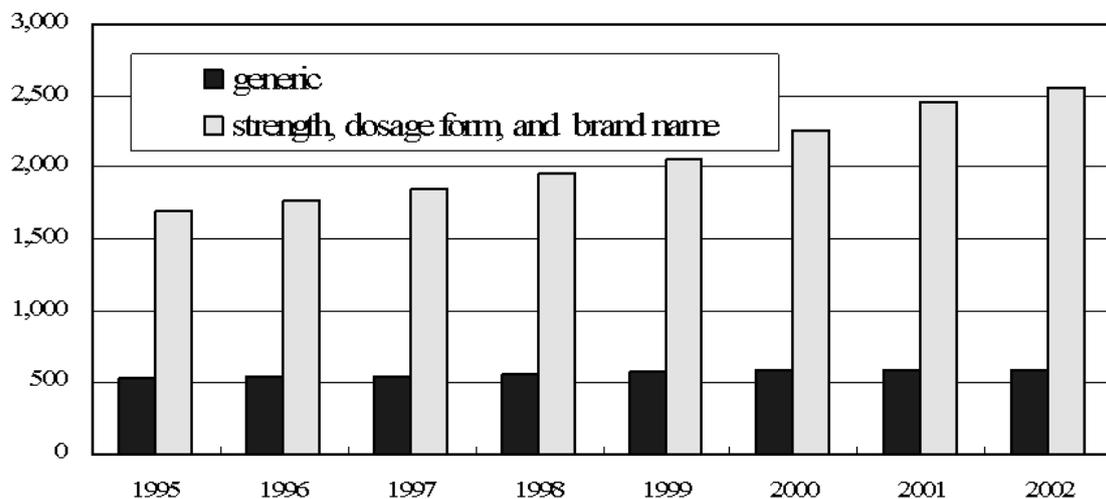
約3万： 再評価の対象

(約7万はそれ前に自主的に撤退)

約2万： 再評価に当たりさらに約1万が自主的に撤退

(出所) 津谷喜一郎. 日本に薬はいくつあるか?. 2002;10

number of drugs listed in PBS (1995-2002)



(出所) 津谷喜一郎. Essential Medicine とオーストラリアにおける医薬品制度の現状. 臨床医薬 2004; 20(4):419

<研究班の課題意識> 医薬品の安全性・有効性に関わるスタッフ数に対し医薬品数が多すぎるかもしれない。医薬品の合理的使用をゴールにすえ、「医薬品選択」(drug selection)の考えを取り入れ、再評価作業の見直しによる医薬品数の絞込みや、費用対効果に基づく保険適応医薬品数の絞込み、など、も本格的に議論されてもよいかも知れない。その際、真

	回答数	記憶あり	記憶なし
当時の公衆衛生局又は保健医療局の難病及び感染症対策の所管課 (現在の健康局疾病対策課及び結核感染症課) □1977～1989年間の在籍者	168名	0名	168名
当時の医務局又は保健医療局の国立病院課及び国立療養所課 (現在の国立病院部政策医療課) □1977～1989年間の在籍者	157名	0名	157名
当時の児童家庭局母子衛生課 (現在の雇用均等・児童家庭局母子保健課) □1977～1989年間の在籍者	81名	0名	81名
旧国立予防衛生研究所 (現在の国立感染症研究所) □1977～1989年間の在籍者	68名	2名	66名
審議会委員等 (中央薬事審議会及び公衆衛生審議会等の委員) □1977～1984年間の在籍者	71名	0名	71名

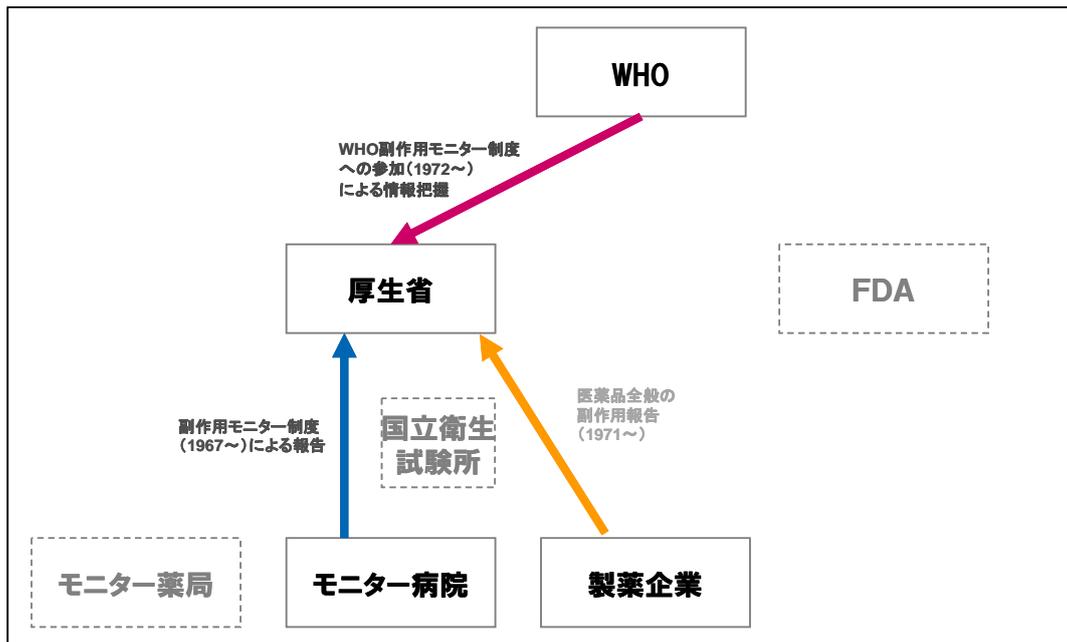
(注) 認識の経緯について、「昭和 62 年頃、再評価調査会で米国におけるフィブリノゲンに対する措置について、申請者の見解を求めることとされ、申請者にその旨確認したような気がするが、その後の検討内容については記憶していない。」と回答しており、FDA による承認取消しがなされた 1977 年当時に認識していたわけではない。
(出所) 厚生労働省 「フィブリノゲン製剤による C 型肝炎 (非 A 非 B 型肝炎) に関するアンケート調査結果」⁵⁶

つまり、FDA の承認取消情報を“入手できた可能性のあるルート”は存在していたものの、それは重要な情報を“確実に収集する”うえでは不十分なものであった。

なお、同時期における国内外の副作用情報の収集ルートは図表 3-11 のとおりである。

図表 3-11 1977 年当時の厚生省による国内外の副作用情報収集経路

⁵⁶ 厚生労働省 フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染プレス発表資料 保存用④



このように、1977（昭和 52）年時点で、既に製薬企業/ 医療機関/ 国際機関からの情報収集は可能となっていた。

当時、製薬企業の報告対象は、「未知の副作用、既知の副作用であって重篤なもの、及び既知の副作用のうち発生頻度、程度、症状などが従前知られていたものから著しく変化したもの」とされており、血液製剤等による感染症は明示的には対象とされていなかったうえ、医薬品副作用モニター制度においても、血液製剤等による感染症は報告対象とはされていなかった。

ただし、日本では、副作用情報の報告にあたり、医薬品の投与により何らかの問題が発生した場合には、因果関係を問わず（その問題が薬剤そのものの性質によるものなのか、感染症によるものなのかは問わず）報告するとの考え方が取られており、フィブリノゲン製剤投与時に肝炎が発生した場合には、上記ルートから厚生省に情報が入るようになっていた。

にもかかわらず、厚生省がフィブリノゲン製剤による肝炎発生の情報を入手したのは●●年（厚労省に確認中）になってからである。このように厚生省の認識が遅れたのは、この時点で整備されていた副作用情報収集制度に以下の問題点が存在していたためと考えられる。

- ① 医療機関からの情報収集が、一部のモニター病院に限られていたこと
- ② 医療機関や製薬企業への副作用情報の報告は行政指導でしかなく法的拘束力が弱かったこと

v) 考察
検証中

(参考)

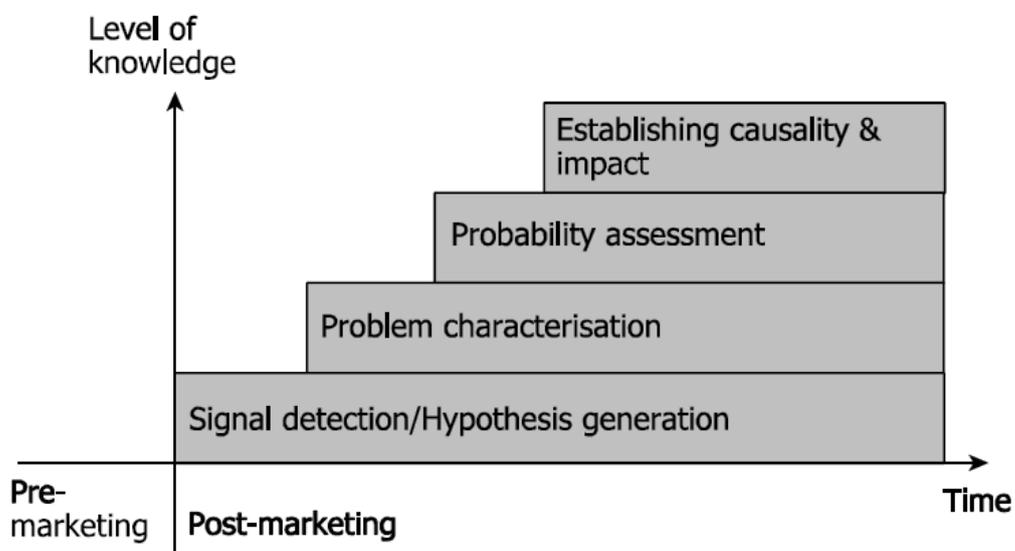


Figure . From hypothesis to harm–benefit evaluation; knowledge versus time

(出所) Lindquist M. Seeing and Observing in International Pharmacovigilance. *the Uppsala Monitoring Centre* 2003; 34

(注) 本項目は検証作業の着手段階のため、
議論材料となる事実概略のみを示す

2) 再評価の実態

i) 再評価制度の概要

『医薬品の再評価制度は、過去に承認された医療用医薬品について、その時点での医学・薬学の水準から有効性及び安全性を見直すことを目的に、昭和46年(1971年)12月に導入されたものである。当初は行政指導により行われていたが、薬事法の改正により昭和55年(1980年)4月からは法律に基づく制度となっている。』(平成14年報告書 p.30 より)

第一次再評価とは

医薬品の製造承認審査が厳格化された、1967(昭和42)年の『医薬品の製造承認に関する基本方針について』以前に製造承認された医薬品に対する再評価。

1971(昭和46)年開始、1978(昭和53)年に最後の第一次評価指定実施。

第二次再評価とは

上記基本方針以降に承認された新医薬品に対する再評価。

1979(昭和54)年の薬事法改正後に開始。

ii) 第一次再評価の対象とならなかった経緯

① 再評価制度の対象選定基準

- ・ 『原則として1967(昭和42)年10月以降に承認された新医薬品ならびに医療用配合剤を除く全ての医薬品とすべきである。』(1971年7月7日薬効問題懇談会)
- ・ 血液体液用剤の再評価指定(1975(昭和50)年7月16日付厚生省薬務局長通知)
- ・ 血液体液用剤の再評価指定(1975(昭和50)年10月16日付厚生省薬務局長通知)

② 当該医薬品が第一次評価最終期限までに再評価対象とならなかった経緯

- ・ 1976(昭和51)年3月に旧ミドリ十字が、生物学的製剤基準における名称変更に伴い、フィブリノゲン製剤の販売名を「フィブリノーゲン-ミドリ」から「フィブリノゲン-ミドリ」へと変更申請。
- ・ 臨床試験資料等の添付資料はなし。
- ・ 1976(昭和51)年4月に、「フィブリノゲン-ミドリ」は有効性・安全性に関し実質的な審査がなされないまま新規承認扱いとして製造承認される。
- ・ この承認により、前述の『1967(昭和42)年10月以前に承認された新医薬品』という条件に該当せず、再評価の対象外となった。

iii) 1987年7月2日の再評価内示後、1998年まで再評価結果を出さなかった経緯

① 経緯

年	月日	主な出来事
1979 (昭54)		薬事法改正
1984 (昭59)	4月	昭和42年10月以降承認の新医薬品等の再評価に係る基礎資料の提出について(薬安第27号) 国は1976(昭42)年10月1日から1980(昭55)年3月31日までに承認を受けたい薬品を対象として、再評価の必要の有無を検討するための基礎資料の提出を求めた。
	6月6日	国は、旧ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の再評価基礎資料を同年9月6日までに提出するよう指示
	9月6日	旧ミドリ十字が国に上記資料を提出
1985 (昭60)	1月31日	第46回再評価調査会 非加熱フィブリノゲン製剤は「再評価指定の必要あり」とされた。
	10月1日	国が非加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定
1986 (昭61)	2月1日	旧ミドリ十字が非加熱フィブリノゲン製剤を再評価申請
1987 (昭62)	2月12日	第48回再評価調査会 「承認適応である『低フィブリノゲン血症の治療』のうち、特に後天性のものについては、有効性、安全性に問題がある」などと指摘され、旧ミドリ十字に対し、「資料を整備させ」ることを求めた。
1987 (昭62)	3月	旧ミドリ十字は資料を追加提出
	4月	青森のフィブリノゲン製剤による集団感染事件報道
	4月20日	非加熱フィブリノゲン製剤につき旧ミドリ十字が自主回収開始。同日加熱フィブリノゲン製剤を製造承認申請。
	4月30日	加熱フィブリノゲン製剤製造承認 旧ミドリ十字は厚生省に対して再評価申請中であるフィブリノゲン-ミドリの再評価を継続し、その結果を加熱フィブリノゲン製剤に反映させたい旨の文書を提出
	5月13日	第49回再評価調査会 『3 フィブリノゲン 本剤の一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する有効性は、治療等のバックグラウンドを備えた臨床比較試験でのみ実証しうる 4. 乾燥人フィブリノゲンの評価について 一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する本剤の有効性を示すデータは提出されていない。』
	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け提出
	6月25日	第50回再評価調査会 フィブリノゲン製剤に関する調査報告書を了承 調査報告書 [有効性] 本剤は、先天性低フィブリノゲン血症に対しては一般的に有効性が認められるが、その他の一般的な低フィブリノゲン血症に対しては...これらの報告からは本剤が有効であったかどうかを確認することはできない。 効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に改めることによりカテゴリー2の(2)と判定した。 □すなわち、再評価調査会は、効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に限定すれば「有効であることが推定できる」と判定し、後天性低フィブリノゲン血症に対しては、「有効であることが推定できるもの」とも評価できないことを明らかにした。 [安全性]

年	月日	主な出来事
1987 (昭 62)		本剤はプール血漿より製造されており、単一のドナーから製造される製剤に比べ肝炎等の感染症疾患を起す恐れが大きい。
	7月2日	<u>ミドリ十字への再評価結果の内示</u> 厚生省が、ミドリ十字に対し、再評価調査会がまとめた調査報告書に沿って下記の内示を実施。 (内示：再評価の最終結論に至る前に調査会の審議結果を申請企業に伝え、反論の機会を与えるためのもの) ① 効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に改める ② 用法・用量を通常1回3gに変更する ③ 「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」については、現時点における適切な試験を追加し、有効性の再確認をしておく
	7月14日	<u>旧ミドリ十字常務会</u> 7月2日に再評価結果の内示を受けて、後天性低フィブリノゲン血症については反論を諦めることで決定
	7月20日	<u>産科真木教授からの情報入手</u> 旧ミドリ十字は当時秋田大学産婦人科教授であった真木教授より、日本母性保護医協会(以下日母)がフィブリノゲン製剤の使用制限について厚生省に働きかけを行う予定であることを知る。
	7月21日	<u>旧ミドリ十字社内会議</u> 日母及び日本産婦人科学会(以下日産婦)でフィブリノゲン製剤の使用制限について厚生省に陳情の動きがあることを踏まえ、後天性についても適応維持の方向に努力する。
	7月23日	<u>旧ミドリ十字の担当者が日産婦会長と面談</u> 「メーカーからの要望により学会が製剤の使用制限の問題を取り上げるのは筋違い、有力な会員から会長宛に要望書が提出されることが必要」
	8月6日	<u>日産婦内部の動き</u> 日産婦の会員より、会長宛に「DICを伴う産科出血等にも使用できるよう」当局への働きかけ要望書が提出される。
	8月12日	<u>旧ミドリ十字は、「乾燥人フィブリノゲンの再評価結果内示に対する意見書」を提出。</u> この意見書において、旧ミドリ十字は先天性低フィブリノゲン血症については、上記判定を了承するとともに追加臨床試験を実施することとし、後天性低フィブリノゲン血症については、フィブリノゲン製剤の有用性を立証したいとの意向を示し、有効性を立証するための追加臨床試験の「臨床試験実施要項」を提出した。
	9月25日	日産婦が厚生省に対し要望書を提出
	10月1日	日母が厚生省に対して要望書を提出
	10月22日	第52回再評価調査会において、ミドリ十字の提出した臨床試験実施要項に対して指示がなされる
	11月1日	加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定
	11月5日	旧ミドリ十字は加熱製剤の肝炎発症を厚生省に報告
1988 (昭 63)	2月12日	<u>旧ミドリ十字が国に対し再評価調査会指示事項に対する回答書を提出</u> 「後天性低フィブリノゲン血症におけるフィブリノゲン製剤の有用性を裏付ける臨床資料を鋭意調査いたしましたが...フィブリノゲン製剤そのものの有用性評価に主眼を置いた治療報告ないし症例報告等の公表論文は見いだすことができませんでした」
	5月12日	<u>血液製剤評価委員会</u> 「産科婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の使用については学問的に検討する必要がある。 ・内科・外科領域では先天性の低または無フィブリノゲン血症以外の出血、DIC等において、フィブリノゲン製剤を必要としていない。 ・先天性の低または無フィブリノゲン血症以外の事例にフィブリノゲン製剤が必要とは思われない」
	5月12日	国(厚生省生物製剤課)が日母理事真田医師(当時愛育病院院長)から意見聴取

年	月日	主な出来事
		「信者の先生方は無くなると心配になる」「愛育病院でも、ほとんど使用していない」
	6月	加熱フィブリノゲン製剤について緊急安全性情報配布、自主回収
1990（平1）	3月12日	旧ミドリ十字が再評価結果内示に対する回答書を提出 効能・効果を「 先天性低フィブリノゲン血症 」に改める旨の内示を了承することを国に回答。
1997（平9）	2月17日	旧ミドリ十字が国に対し特別調査の断念を報告 旧ミドリ十字は、後天性疾患に関する有効性を確認するために、1995（平7）年7月19日開催の再評価調査会の了承を得て、特別調査を実施しようとしていたが、 特別調査の断念を報告 。
1998（平10）	3月12日	<u>再評価手続きの終了</u> 国は上記報告を受け、フィブリノゲン HT-ミドリの効能・効果を「 先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向 」とする再評価結果を公示。

以上