

その後、日本製薬は 1975 (S50) 年 4 月 24 日に上記申請の訂正願書を厚生大臣に提出し、先に提出した申請書の全文の差替え、および「使用上の注意」の追加を行った。差替え後の申請書においては、「効能又は効果」欄の記載は「血液凝固第IX因子欠乏症。肝疾患の凝血因子（第II、VII、IX、X）欠乏に基づく出血」から「血液凝固第IX因子欠乏症。凝血因子（第II、VII、X）欠乏に基づく出血」へと変更されている。

申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

図表 3- 26 1975(S50)年 4 月の PPSB-ニチヤクの一部変更承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) PPSB-ニチヤク
成分及び分量又は本質	変更なし
製造方法	変更なし
用法及び用量	1 瓶の内容を添付の溶解液 10ml で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」については別紙添付。
効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏症。 <b>凝血因子（第II、VII、X）欠乏に基づく出血。</b>
備考	医療用（薬価基準） 包装単位（1 瓶 10ml で、その力価は正常人血漿 1ml の 200 倍以上を含む。）  (変更箇所) 1. 用法及び用量欄 「使用上の注意」を別紙にした。 2. 効能又は効果欄 「凝血因子（第II、VII、X）欠乏に基づく出血」を追加する。
添付資料	・ PPSB-ニチヤク（乾燥人血液凝固第IX因子複合体）の血液凝固因子第II因子及び第VII、X因子複合体の力価 <sup>67</sup>

#### 審査結果

上記の医薬品製造承認事項一部変更承認申請は、1975 (S50) 年 5 月 2 日、厚生大臣により承認された。

<sup>67</sup> PPSB-ニチヤク（乾燥人血液凝固第IX因子複合体）の血液凝固因子第II因子及び第VII、X因子複合体の力価 日本製薬株式会社 1974(S49) p.62 (東京乙 B100)

ウ) 「成分及び分量又は本質」欄の記載変更（1977（S52）年4月）

申請内容

日本製薬は、従来の承認書の「成分及び分量又は本質」欄の記載が不正確であったことから、1977（S52）年4月26日、同欄の記載を変更する旨の医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った。

この申請においては、従来、1瓶中の有効成分として血液凝固第IX因子複合体を正常人血清の200倍含むと記載されていたものを、複合体ではなく血液凝固第IX因子が200倍含まれているとの変更を行った。

図表 3-27 1977(S52)年4月のPPSB-ニチャクの一部変更承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	本剤はヒトの血漿中の血液凝固第IX因子複合体を含む乾燥製剤で、 <b>血液凝固第IX因子の含量</b> は1瓶中正常人血清の200倍である。 本剤には溶解液として「日局」注射用蒸留水10mlを添付する。
製造方法	変更なし
用法及び用量	変更なし
効能又は効果	変更なし
備考	医療用（薬価基準） 包装単位（1瓶10mlで、その力価は正常人血清の200倍である。）  変更内容 成分及び分量又は本質欄で、1瓶中の有効成分として「 <b>血液凝固第IX因子複合体を正常人血清の200倍含む</b> 」としてあったが、複合体でなく「 <b>血液凝固第IX因子を200倍含む</b> 。」と変更する。  変更理由 従来許可を得ていた承認書の成分及び分量又は本質欄の記載方法に不備があったため、この度正確な表現に訂正を行なうものである。 成分、本質などの内容的には全く変更はなく同一製品である。 承認事項一部変更許可 昭和49年6月5日 昭和50年5月2日
添付資料	・

申請結果

厚生大臣は、1977（S52）年10月3日、上記申請を承認した。

エ) 25ml 製剤の製造に関する追加承認申請（1982（S57）年 12 月）

申請内容

従来製造承認を得ていた PPSB ニチャクは、血液凝固第IX因子の量を正常人血清 1ml の 200 倍含有する製剤(10ml 用)であったが、医療現場において必要量を投与するためには、数多く使用しなければならないことを考慮し、日本製薬は、1982（S57）年 12 月 25 日、厚生大臣に対し、500 倍(25ml)製剤の製造について追加承認申請をすべく、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った。

また、1983（S58）年 6 月 29 日、1972（S47）年に承認を得た製造方法と実際の製造方法に相違があることが判明したとして、日本製薬はその始末書とともに差替え願いを提出した。

上記始末書に記載された、製造承認時の製造方法と実際の製造方法との相違点は以下のとおりである。

<p>1. 「0.01M クエン酸ナトリウム等張液」を「溶解液」と変更しその処方を下記のように別記する。</p> <p>溶解液の処方          日本薬局方 クエン酸ナトリウム 15.0g          日本薬局方 塩化ナトリウム 6.0g          日本薬局方注射用蒸留水を加え 1,000ml にする。</p> <p>従来の処方では、<b>等張になっていないのに等張液と呼んでいたのは不相当であったので訂正</b>する。また、<b>47 年の承認では記載していなかったが、実際は浸透圧調整のため、クエン酸ナトリウムを添加していた</b>ので、今回の溶解液処方はこちらを含めたものに訂正する。</p> <p>2. 「日本薬局方ヘパリンナトリウムを 1ml 当り 10 単位の割合で加え」の中、10 単位を 5 単位の訂正する。</p> <p>生物学的製剤基準で「1ml につき 10 単位以下」と定めているので、47 年の承認で上限の 10 単位を記載していたが、これ以下で製造する限り適合するものと解釈し、<b>5 単位添加で製造しているのが実情</b>です。</p>
---

差替え願提出後の、医薬品製造承認事項一部変更承認申請の内容は以下のとおりである。

図表 3- 28 1983(S58)年 6 月の PPSB-ニチャクの一部変更承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) PPSB-ニチャク		
成分及び分量又は本質	本剤は、ヒト血漿中の血液凝固第IX因子複合体を含む乾燥製剤で、下記成分を含有する。		
	1 バイアル中		
		成分	
		血液凝固第IX因子	
		200 倍製剤	500 倍製剤
		正常人血清 1ml の 200 倍	正常人血清 1ml の 500 倍

	<table border="1"> <tr> <td>等張化剤</td> <td>日本薬局方 塩化ナトリウム</td> <td>48mg</td> <td>120mg</td> </tr> <tr> <td>等張化剤及び安定化剤</td> <td>日本薬局方 クエン酸ナトリウム</td> <td>120mg</td> <td>300mg</td> </tr> <tr> <td>安定化剤</td> <td>日本薬局方 ヘパリンナトリウム</td> <td>50 ヘパリン単位</td> <td>125 ヘパリン単位</td> </tr> </table>	等張化剤	日本薬局方 塩化ナトリウム	48mg	120mg	等張化剤及び安定化剤	日本薬局方 クエン酸ナトリウム	120mg	300mg	安定化剤	日本薬局方 ヘパリンナトリウム	50 ヘパリン単位	125 ヘパリン単位
等張化剤	日本薬局方 塩化ナトリウム	48mg	120mg										
等張化剤及び安定化剤	日本薬局方 クエン酸ナトリウム	120mg	300mg										
安定化剤	日本薬局方 ヘパリンナトリウム	50 ヘパリン単位	125 ヘパリン単位										
	<p>溶解液として日本薬局方注射用蒸留水を、200 倍製剤には 10ml、500 倍製剤には 25ml を添付する。</p>												
製造方法	<p>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。  詳細は下記のとおり。  原血漿：採血容器のまま、個々に遠心分離をして、血液から血漿をわけ、50 人分以上の血漿を合わせたものとする。  分画：原血漿を次図（本報告書上は省略）で示す方法で処理し、原画分を得る。  最終バルク及び乾燥：原画分を下記処方 of 溶解液で、1ml 中血液凝固第IX因子量が正常人血清 1ml の 20 倍含むように溶解しこれに日本薬局方ヘパリンナトリウムを 1ml あたり 5 単位の割合で加え、フィルターで除菌後、血液凝固第IX因子量として、正常人血清 1ml の 200 倍又は 500 倍に相当する量を最終容器に分注し、真空凍結乾燥する。  溶解液の処方  日本薬局方 クエン酸ナトリウム 15.0g  日本薬局方 塩化ナトリウム 6.0g  日本薬局方注射用蒸留水を加え、1,000ml にする。</p> <p>なお、小分けにする容器は、日本薬局方一般試験法 26. 注射用ガラス容器試験法に適合するバイアル瓶及びゴム栓を使用する。  添付の溶解液は、日本薬局方注射用蒸留水を日本薬局方製剤総則 17 注射剤の項の製造方法により、1 バイアルに 10ml 又は 25ml ずつ分注し、蒸気滅菌する。</p>												
用法及び用量	<p>本剤を添付の溶解液で、血液凝固第IX因子量が正常人血清 1ml の 200 倍あたり 10ml の割合で溶解し、静脈内に注射する。  用量は、通常 1 回 10～60ml とし、手術等必要に応じ適宜増量する。</p>												
効能又は効果	変更なし												
備考	<p>3. 医療用（薬価基準）  4. 包装単位</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血液凝固第IX因子含量が正常人血清 1ml の 200 倍×1 バイアル（溶解液 10ml 添付）</li> <li>・ 血液凝固第IX因子含量が正常人血清 1ml の 500 倍×1 バイアル（溶解液 25ml 添付）</li> </ul> <p>5. 変更の理由及び箇所については別紙(5)のとおり。  6. 500 倍×1 バイアル製剤に添付するもの次記のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ フィルターセット (52B) 第 636 号 52.6.20 ((株)日本メディカルサプライ)</li> <li>・ ●●針 (52B) 第 694 号 52.7.1 ((株)日本メディカルサプライ)</li> <li>・ テルモシリンジ (52B) 第 1393 号 53.12.5 (テルモ株式会社)</li> <li>・ JMB スカルプペインセット (49B) 第 244 号 49.6.15 ((株)日本メディカルサプライ)</li> </ul>												
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 上記の別紙(5) 変更の理由及び箇所</li> </ul>												

図表 3- 29 1973(S48)年 8 月の PPSB-ニチャクの一部変更承認申請書添付の変更理由・箇所

<p><b>【変更の理由】</b> 従来許可を得ている PPSB-ニチャクは、1 バイアル中血液凝固第IX因子を、正常人血清 1ml の 200 倍含有する製剤(10ml 用)であるが、本剤の用法用量が「1 回に 10~60ml とし、手術等必要に応じ適宜増量する」となっているところから、時には 10ml 製剤を数多く使用しなければならない現状を考慮して 500 倍(25ml 用)製剤を追加申請するものである。 (500 倍製剤は、200 倍製剤と同濃度で容量を多くしたもの)</p> <p><b>【変更の箇所】</b> 500 倍製剤の追加に伴って、関連する箇所の変更と、一部記載方法の改善を下記のとおり行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 成分及び分量又は本質欄             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 500 倍製剤の成分を追加記載した。</li> <li>b) 全面的に記載方法を改善した。(等張化剤、安定家財、添付の溶解液を明記した。)</li> </ol> </li> <li>2. 製造方法欄             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 分画の工程で使用する吸着剤を一般名で記載し、使用量を抹消した。 DEAE-セルロース 0.5~1.0% → 陰イオン交換体</li> <li>b) 「日局」へパリンナトリウムを 0.1mg (10 へパリン単位) の割合で… → 日本薬局方へパリンナトリウムを 1ml 当り 5 単位の割合で…</li> <li>c) 原画分に 0.01M クエン酸ナトリウム等張液(「日局」クエン酸ナトリウム 2.94g、「日局」塩化ナトリウム 5.85g を「日局」注射用蒸留水で溶かして 1,000ml とする。)を… → 原画分を下記処方 of 溶解液で… 溶解液の処方 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 15.0g 日本薬局方 塩化ナトリウム 6.0g 日本薬局方注射用蒸留水を加え 1,000ml にする。</li> <li>d) 直接の容器の材質を記載した。(薬審第 718 号 55.5.30 による)</li> <li>e) 添付の溶解液の製造方法を記載した。</li> </ol> </li> <li>3. 用法及び用量欄             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 1 瓶の内容を添付の溶解液 10ml で溶解し… → 血液凝固第IX因子量が正常人血清 1ml の 200 倍あたり 10ml の割合で溶解し…</li> <li>b) 使用量は通常 1 回 1~6 瓶とし → 用量は通常 1 回 10~60ml とし</li> </ol> </li> <li>4. 規格及び試験方法欄 浸透圧試験、実重量偏差試験、不溶性異物試験の 3 項目を追加した。</li> <li>5. 備考欄             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 包装単位を追加する。 正常人血清 1ml の 500 倍×1 バイアル (溶解液 25ml 添付)</li> <li>b) 500 倍製剤に添付するものを記載する。 フィルターセット 他 3 品</li> </ol> </li> </ol>
--

申請結果

厚生大臣は、1983 (S58) 年 8 月 26 日、上記申請を承認した。

### iii) 考察（未定稿）

#### ① フィブリノゲン製剤の不活化処理変更時に一部変更承認審査が行なわれなかったことについて

本来、製造承認において承認された事項の一部を変更する際には、企業は一部変更承認申請を行い、一部変更承認を受ける必要がある。

不活化処理についても、製造承認申請書に記載されている以上、処理方法を変更する場合には一部変更承認を受ける必要が存在する。

しかし、フィブリノゲン製剤においては、不活化処理として紫外線照射処理とβ-プロピオラクトン（BPL）処理の併用を開始した際（1965(S40)年）、及び紫外線照射処理と抗HBsグロブリン（HBIG）添加処理の併用を開始した際（1985(S60)年）に、その旨の一部変更承認が行われなかった。

いずれの場合も企業が承認申請を提出しなかった以上、厚生省としてはその変更を知ることが出来ず、必然的に承認審査を行うこともできない。この点に関し、当時の薬事行政に直接その責を問うことはできない。

ただし、1965(S40)年のBPL処理の導入に際しては、添付文書にその旨が記載されている。1970(S45)年4月に添付文書の記載の適正化に関する通知<sup>68</sup>を出した際、厚生省が企業に個別指導を行ったかは明らかになっていないが、個別指導を行っていたら製造承認時とは異なる不活化処理が行われていたことを認識できた可能性はある。

そして当該処理の安全性について審査すべく一部変更承認申請を行わせていれば、以後の健康被害の拡大を防げた可能性もあった。

個別指導の有無については、当時の厚生省の人員体制も考慮する必要があるだろう。しかし、もし体制の不十分さ故に個々の添付文書までは目配りできず、企業が自ら添付文書から当該処理に関する記述を削除する対応を事実上容認せざるを得なかったのだとすれば、医薬品の安全性を確保し国民の生命・健康を守るべき薬事行政として必要な体制を構築すべきであったといえる。

#### ② PPSB ニチャクにおいて、原料血漿のプールサイズが拡大されたことについて

PPSB-ニチャクは国内有償採血由来血漿を原料としており、日本製薬は1973(S48)年5月、原料血漿採取時のHBs抗原検査として、従来のSRID法（一元免疫拡散法）から、より検出感度の高いIAHA法（免疫粘着赤血球凝集反応法）に切り替えた。

これに伴い、1973(S48)年8月、日本製薬は当該製剤の原血漿を、3人分以下の血症を併せたものから50人以上の血症をあわせたものへと変更すべく一部変更承認申請を行った。

同社は、当初3人分以下の血漿を合わせて原血漿とする旨の規格設定を行った理由とし

<sup>68</sup>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

て「現在供血者の Au 抗原検査並びにトランスアミナーゼ値測定によってもなお本剤の血清肝炎ウイルスの混入を完全に防止できないため、原料血漿の混合を最小限に止めることによって本剤の投与による血清肝炎罹患のおそれを防止することに努めたものである。この処置は、血清肝炎ウイルスを保持する供血者の完全な検査法が確立するまでとする。」<sup>69</sup>としており、より検出感度の高い IAHA 法を導入したことで、同社としてはプールサイズ拡大に耐えうると判断したものと想定される。

ただし、IAHA 法による HBs 抗原検査は、1971(S46)年に大河内一雄らにより「14 名中 9 名の肝炎発症が防げない」と報告されており、血清肝炎に対する安全対策としては不十分なものであった。また、同製剤はウイルスの不活化処理がなされていなかった。

これらを考慮すると、原料血漿のプールサイズの拡大は、製剤への HCV 混入リスクを高めるものであったと考えられる。

この一部変更承認時の厚生省における審査過程については、当時の内部資料にも「帝京大学医学部風間先生相談済み OK」との記載があるのみで詳細を把握することはできない。だが、上述のような同製剤の原料特性（有償採血由来血漿であること）、製造方法（不活化処理が行われていないこと）、検査方法の限界（当時 C 型肝炎ウイルスは発見されていなかった状況であるが、HBs 抗原検査だけでは肝炎防止には限界があること）を考慮して審査を行う必要があったのではないかと考えられる。

また、一部変更承認申請書には、変更内容が記載されているのみであり、その影響に関する記述はなされていない。厚生省においてその変更の是非を慎重かつ効率的に審査するためにも、一部変更承認申請を行う者に対し、①変更理由、②想定される影響を併記させる、といった施策も検討に値するのではないかと考えられる。

### ③ PPSB ニチャクにおいて、適応が拡大されたことについて

日本製薬は 1974 (S49) 年 7 月 4 日、PPSB ニチャクの効能または効果を「血液凝固第 IX 因子欠乏症」から「血液凝固第 IX 因子欠乏症。肝疾患の凝血因子（第 II、VII、IX、X）欠乏に基づく出血。」に拡大すべく、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行い、その後「血液凝固第 IX 因子欠乏症。凝血因子（第 II、VII、X）欠乏に基づく出血」へと申請書を差替えた後、翌 1975(S50)年 5 月 2 日、厚生大臣により承認された。

この申請にあたり、臨床試験資料として肝疾患の出血傾向に関する 2 論文、および先天性第 X 因子欠乏症に関する 1 論文が提出されたが、前者の 2 論文のうち 1 論文は「in vitro」（試験管内）試験であり臨床試験ではなかった。そのため、追加する効能・効果である「肝疾患の凝血因子（第 II、VII、X）欠乏に基づく出血」に関する“臨床試験資料”は 1 論文

<sup>69</sup> 本剤規格設定の根拠 日本製薬（東京甲 B81）

のみであり、そこで取り扱われている臨床試験も 11 例のみである。また、比較試験の形式も取られていない。

上記の臨床試験資料では、1967(S42)年 10 月の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」にて規定されている、「効能効果のみの変更の場合の臨床資料は 1 主要効能当たり 1 ヶ所 20 例以上 2 ヶ所以上の資料とする。」を満たしておらず、そのような臨床試験資料をもとに、追加する適応に対する有効性・安全性について十分な審査が行えたのかについては疑問が残るところである。



### (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（S52）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。

副作用は、その化学物質の本来持つものに起因するもの以外に、汚染(contamination)、代用(substitution)、変性(alternation)などに起因するものがある。感染性を持つ HIV や C 型肝炎ウイルス、また農薬などの異物による害は「汚染」によるものであり、漢方薬などで別種原植物による害は「代用」によるものであり、経時変化にともなう化学変化によるものは「変性」である。前者の化学物質そのものによるものを「狭義」の副作用、後者の他の要因で起きるものをふくんで「広義」の副作用と呼ぶこととする。

薬事行政は、世界各国で贗薬対策から始まるが、贗薬に害をなすものがある場合もあれば、有効成分が入っていないために場合によっては死亡する場合もあり、双方患者に「害」をなしていることには相違ない。

なお、厚生労働省では、医薬品の「副作用」には、ウイルスの混入等による「感染」は含まないという考え方がとられてきている。別のもの考えられ、1980 年の副作用報告の義務化から遅れて、1997 年に感染症報告の義務化がなされてきている。1979 年の副作用被害救済制度から遅れて、2004 年に生物由来製品感染等被害救済制度が設けられている。品質に問題がある場合は「不良医薬品」という呼び方がなされる。

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。ここでは、「狭義」の副作用から、「汚染による（感染を主とした）副作用」をカバーするプロセスを記述することになる。

#### 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。