

日付	出来事
	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』。 ³⁹ (どのように表現統一をしたのかは未記載)
2月8日	血液製剤特別部会で承認を報告 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。 ⁴⁰
3月28日	効能効果を含む申請書差替願提出 医薬品輸入承認申請書訂正・差替願 ⁴¹ が提出され、効能効果を「血液凝固第IX因子欠乏症」に差し替えられた。 「医薬品輸入承認申請書訂正・差替願」には、「調査会審議結果にもとづく訂正・差し替えです。」との記載あり。 その他差し替え内容は以下のとおり。 ・ 「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」を差し替え。 ・ 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 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	コーナイン輸入承認 効能・効果を血液凝固第IX因子欠乏症として輸入承認 ⁴² 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。 「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。 2. 47年2月8日血液製剤特別部会に報告 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。」

このように、コーナインはその効能・効果を、『血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病B）』から、後天性疾患も含む『血液凝固第IX因子欠乏症』に変更したうえで輸入承認された。ただし、ミドリ十字は承認申請書の差換願提出にあたり、後天性疾患への投与に関する臨床試験資料の追加提出は行っていない。

この点に関し、厚生労働省は以下のとおり、コーナインの承認申請に関しては、臨床試験資料の添付を要しない場合に当たり得るとの見解を示している。

現行の薬事法施行規則 40 条第 2 項本文は「・・・当該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おいては、その資料を添付することを要しない。」と定め、承認申請において、「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」等の合理的理由がある場合においては資料を添付することを要しない場合があることを認めており、医薬品の有効性が「申請に係る事

³⁹ 血液製剤調査会議事録について 厚生省薬務局 1972 (S47) 年 1 月 20 日 (東京地裁乙 B82)

⁴⁰ 血液製剤特別部会議事録について 厚生省薬務局 1972 (S47) 年 2 月 8 日 (東京地裁乙 B83)

⁴¹ コーナイン承認申請に係る文書一式 厚生省薬務局 1972 (S47) 年 4 月 22 日 p.5 (東京地裁乙 B81)

⁴² コーナイン承認申請に係る文書一式 厚生省薬務局 1972 (S47) 年 4 月 22 日 p.1 (東京地裁乙 B81)

項であることは明らかであるから、有効性の判断において、医学的、薬学的知見が公知であると認められる場合には、同規定により、資料を添付することを要しないことになる。上記定めは、公知性の高い医学的、薬学的知見は、特段の添付資料がなくとも考慮要素となるという当然のことを明らかにしたものであって、承認当時においても当てはまる。第IX因子製剤は、その効果が医学的に明らかな補充療法のメカニズムに基づくものであり、その有効性は明らかであり、西ドイツ、スウェーデンなど10カ国で承認、販売され、広く臨床の現場で使用されていたことからすれば、第IX因子製剤の有効性を認める医学的、薬学的知見の公知性は高く、臨床試験の資料の添付を要しない場合に当たり得るものと言えると考えられる。

また、ミドリ十字がコーナインの医薬品輸入承認申請書に添付した「使用上の注意等の案」には、肝炎ウイルス感染の危険性と治療効果とを十分比較した上での使用を求める以下の記載がなされていたが、3月28日の申請書訂正・差換願提出に際し、「使用上の注意等の案」は削除された。

使用上の注意等の案

(前略)

4. 血清肝炎ウイルスによる汚染の程度はわかっていない。現在までのところ肝炎ウイルスの存在の有無を証明する信頼すべき試験方法が存在しない。従ってウイルスの存在はあるものと見るべきで、本品を投与する際は本品投与により予想される治療効果と、本品によるウイルス感染の危険性とを衡量し、十分考慮した上で使用しなければならない。

(後略)

代わりに申請書の「用法及び用量」に「使用上の注意」として追加されたのが以下の文言である。

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、顔面紅潮などのあわられることがある。

以上の承認審査にかかる経緯の詳細（効能・効果の拡大や、「使用上の注意等の案」の削除を主導した主体、およびその理由）については、既存の公開資料に基づく調査では明らかになっていない。

⑤ 「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認時 [1976 (S51) 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

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 3-12 「フィブリノゲン-ミドリ」医薬品製造承認申請書の概要

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、分画方法、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「人血漿フィブリノゲン」にもとづいて「フィブリノゲン-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」に変更したいため、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

ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1976 (S51) 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⁴³では、『審査事項』として以下の記載がある。

⁴³ 医薬品製造承認及び製造品目許可について(決裁文書) 1976 (S51) 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「乾燥人フィブリノーゲン」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「フィブリノーゲン・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、フィブリノーゲン・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。

⑥ 「クリスマシン」(第IX因子複合体製剤)の製造承認時 [1976 (S51) 年 12 月]

ア) 承認申請時の審査基準

「PPSB・ニチャク」の製造承認時と以下の点を除き同じ。

ただし、「医薬品製造指針(1975年版)」では、輸入承認品目を国内製造に切り替える場合の資料は、吸排資料(吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験資料)及び経変資料(医薬品についての経時的变化等製品の安定性に関する資料)とされ、血液製剤については吸排資料は不要とされていた。

イ) 承認申請内容

ミドリ十字は、1972 (S47) 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 (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⁴⁴。

図表 3-13 「クリスマシン」医薬品製造承認申請書の概要

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) 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

⁴⁴ 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 株式会社ミドリ十字 1986 (S61) 年 2 月 p.37~47 (東京地裁乙 B93)

	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 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 『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。 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。 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』 ・ 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 ※臨床試験資料はなし

なお、クリスマシンは製造承認時から国内有償採血由来血漿を原血漿として利用しており、1980（S55）年以降は国内有償採血由来の血漿及びミドリ十字がアルファ社から輸入した国外有償採血由来の血漿を原血漿としていた。

ミドリ十字は国内有償採血については、プラズマセンターでの採血時に医師の問診を行うとともに、1971（S46）年からは供血者に対する HBs 抗原スクリーニングの予備検査、1972（S47）年 7 月からは CEP 法による HBs 抗原検査、1977（S52）6 月からはより感度の高い PHA 法による HBs 抗原検査を行っていた。（その後、1986（S61）年 10 月からはプラズマセンターでの採血時に供血者に対する GPT 検査を行い、正常上限値の 2 倍以上のドナーを排除、1988（S63）年 3 月以降は正常値以上のドナーを排除している。）

輸入有償採血由来血漿についても、アルファ社は設立当初の 1978（S53）年 8 月から、供血者に対し RIA 法による HBs 抗原検査を行い、1985（S60）年 5 月からは GPT 検査によるドナースクリーニングを行っていた。（1992（H4）年からは抗 HCV 抗体検査も導入）

さらに、ミドリ十字は 1978（S53）年 8 月からは原料プール血漿の HBs 抗原検査を行っている（その後、1992（H4）年 1 月からは原料プール血漿の抗 HCV 抗体検査を実施）。

このようにドナースクリーニングは製造承認時およびそれ以降も行われていたものの、

ウイルス不活化処理については製造承認時以降行われていなかった。

なお、ミドリ十字の調査研究録⁴⁵によると、製造承認後の1978（S53）年に、B型肝炎感染リスク低減のためBPL添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討したものの、十分なウイルス不活化効果を得るために必要な条件下では第IX因子が大きく失活することが判明したとされている。

ウ) 審査結果

クリスマシンも、他の第IX因子複合体製剤と同様、不活化処理は行われていないが、上記の製造承認申請に対し、1976（S51）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。⁴⁶

なお、不活化処理がなされていないことの危険性について、当時の厚生省がどのように判断していたか、厚生労働省への問い合わせも行ったが、現存する資料からは確認することができなかった。

⁴⁵ 調査研究録「紫外線照射およびβ-プロピオラクトン処理の第IX因子活性への影響」株式会社ミドリ十字 1978(S53)年10月20日（東京地裁丙 B19）

⁴⁶ 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 株式会社ミドリ十字 1986（S61）年2月 p.36（東京地裁 乙 B93）

⑦ 「フィブリノゲンHT-ミドリ」の製造承認時 [1987 (S62) 年 4 月]

ア) 承認申請時の審査基準

図表 3-14 「フィブリノゲンHT-ミドリ」製造承認時の審査基準

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 (S54) 年改正薬事法⁴⁷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。 ・ 1980(S55)年厚生省薬務局長通知「医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料について」により、血液製剤において承認申請書に添付すべき資料が明確にされており、分画製剤のうち「既承認医薬品等と有効成分、効能効果等が異なる医薬品」の場合は、臨床試験資料の添付が求められていた。ただし、血液製剤の場合、必要症例数に関する規定はなされていなかった。また、分画製剤のうち「その他の医薬品」の場合は臨床試験資料の添付は要求されていなかった。
臨床試験の要件	「PPSB-ニチャク」の製造承認時に同じ
審査基準	有効性、安全性、性状・品質

⁴⁷ 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 (S54) 年 10 月 11 日 (東京乙 B104))

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1979 (S54) 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。 <ul style="list-style-type: none"> 「1. 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) 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。(同項第 2 号) 3. 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⁴⁸⁾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 (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⁴⁹⁾。

図表 3-15 「フィブリノゲン HT-ミドリ」医薬品製造承認申請書の概要

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

⁴⁸⁾ 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 (S55) 年 5 月 11 日 3 ページ (乙 B169)

⁴⁹⁾ 厚労省提供資料 冊子 1 資料番号 4-8

	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-ミドリの物理的・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 ➢ 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。

図表 3-16 「フィブリノゲン HT-ミドリ」の臨床試験資料の概要

臨床試験施設	概要
①岩手医科大学 産婦人科	<p>P(patient, 患者)</p> <p>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</p> <p>(血漿フィブリノゲン量: 90mg/dl)</p>

臨床試験施設	概要
	<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>
<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>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> <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> <hr/> <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)</p>

臨床試験施設	概要
	<p>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) 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>

臨床試験施設	概要
	<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 症例であり、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った。

また、副作用に関しては、全症例において認められなかった旨が記載されていたが、その経過観察期間は①岩手医科大学の 2 症例では 24 日間と 1 週間、②大阪府立千里救命救急センターおよび近畿大学救命救急センターの 5 症例はいずれも 1 週間であった。

ウ) 審査結果

上記の製造承認申請に対し、1987 (S62) 年 4 月 30 日、厚生大臣より製造承認がなされた。その際、発売後の肝炎発生について継続的に追跡調査 (月 1 回以上医療機関を訪問し、使用患者にあたっては継続 6 ヶ月間) を実施し報告することを指示した⁵⁰。

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。

図表 3-17 「フィブリノゲン HT-ミドリ」承認申請前の経緯

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 ⁵¹ 。

⁵⁰ フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書 厚生労働省 2002 (H14) 年 8 月 29 日 p.24、参考資料 92 番

⁵¹ 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 (S62) 年 4 月 (東京乙

日付	出来事
4月15日	<p>厚生省内部にて以下の方針を決定⁵²。 『(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>

B12)

⁵² フィブリノーゲン製剤の取扱いについて(案)厚生省1987(S62)年4月15日(東京甲B202)

iv) 当該医薬品の検定の実態

① 医薬品の検定制度

厚生労働大臣の指定する医薬品は、厚生労働大臣の指定する者※の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売、授与等をしてはならないものとされている。(薬事法第 43 条第 1 項)。

(検定)

第 43 条 厚生労働大臣の指定する医薬品は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。

注) 生物学的製剤については国立感染症研究所を指定。

検定の対象となる医薬品、手数料、検定基準及び試験品の数量については、「薬事法第 43 条第 1 項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等」(昭和 38 年厚生省告示第 279 号) に規定されている。

なお、一部の血液製剤については、ロットを構成する小分け製品の数が少なく、個々のロットごとに国家検定を実施することが困難であることから、検定に準じた方法により抜き取り検査を国立感染症研究所又は地方衛生研究所において実施している(「保存血等の抜き取り検査について」(昭和 47 年薬発第 571 号厚生省薬務局長通知))。

② フィブリノゲン製剤に対する検定実施状況

フィブリノゲン製剤は、昭和 39 年の承認当時から、検定対象品目として指定されている。当該製剤に係る検定基準等の主な変遷は下表のとおりであり、現行の検定基準の試験項目は、凝固性たん白質含量及び純度試験、クエン酸ナトリウム含量試験及び発熱試験である。

図表 3-18 フィブリノゲン製剤の検定基準の主な変遷

年	月	概要
1964 (S39)	5 月	人血漿フィブリノーゲン(乾燥)製剤を検定対象品目に指定。併せて、検定基準として「人血漿フィブリノーゲン(乾燥)基準」の規定を準用。
1971 (S46)	7 月	「人血漿フィブリノーゲン(乾燥)基準」が「生物学的製剤基準」に統合されたことに伴い、検定基準も「生物学的製剤基準」の規定の準用に変更。
1979 (S54)	12 月	検定基準の試験項目から含湿度試験及び水素イオン濃度試験を削除。
1985 (S60)	10 月	検定基準の試験項目から溶解性試験及び力価試験を削除。
2006 (H18)	3 月	検定基準の試験項目から無菌試験及び異常毒性否定試験を削除。

1979 年以降、試験項目が削減されている理由について厚労省に確認中

フィブリノゲン製剤は、過去 10 年間(1998(H10)年 12 月から 2008(H20)年 11 月までの

間)に製造された計24ロットの検定が行われ、全てのロットについて合格であった。

また、国立感染症研究所(旧国立予防衛生研究所)年報によると、1964(S39)年度から2007(H19)年度において、計860ロットの検定申請の受理がなされ、そのうち855ロットについて合格、3ロットについて不合格であった⁵³。不合格ロットは1964(S39)年度、1971(S46)年度及び1985(S60)年度に各1ロットである。

また、フィブリノゲン製剤の国家検定受理数量及び検定合格数量に関して、国立感染症研究所(旧国立予防衛生研究所)年報によれば以下のとおりである。

⁵³ 国立感染症研究所によると、申請件数と判定件数(合格件数と不合格件数の和)の齟齬については不明であるが、申請の取り下げ等によるものと推察されるところ。