

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⁶⁰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리는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⁶¹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리는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」⁶²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⁶³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⁶⁴では、上記文言は削除されている。

⁶⁰ 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)

⁶¹ 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)

⁶² 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)

⁶³ 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)

⁶⁴ 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)

② 第Ⅸ因子複合体製剤

第Ⅸ因子複合体製剤においては、「PPSB-ニチャク」について1972（S47）年の製造承認以降、計4回の一部変更承認申請が提出され、いずれも厚生大臣により承認された。それぞれの一部変更承認の実施時期、および変更内容は下表の通りである。

図表 3-25 第Ⅸ因子複合体製剤における一部変更承認審査の経緯

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
1971 (S46)	8月6日	PPSB-ニチャク製造承認申請		
	9月8日	コーナイン輸入承認申請		
1972 (S47)	4月22日	コーナイン輸入承認 PPSB-ニチャク製造承認		
1973 (S48)	8月29日		PPSB-ニチャク、承認事項一部変更承認申請 ⁶⁵ (原血漿を3人分以下の血漿を合わせたものから、50人分以上に変更)	
1974 (S49)	6月5日		PPSB-ニチャク、承認事項一部変更承認 (同上)	
	7月4日		PPSB-ニチャク、承認事項一部変更承認申請 ⁶⁶ (効能効果に「肝疾患の凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」を追加)	
1975 (S50)	4月24日		PPSB-ニチャク、訂正願書提出 ⁶⁷ (申請にかかる追加効能効果を「凝血因子(第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ)欠乏に基づく出血」に差し替え)	
	5月2日		PPSB-ニチャク、効能追加承認 ⁶⁸	
1976 (S51)	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 (S52)	4月26日		PPSB-ニチャク、承認事項一部変更承認申請 (「成分及び分量又は本質」欄の記載変更)	
	10月3日		PPSB-ニチャク、承認事項一部変更承認 (同上)	
1982 (S57)	12月25日		PPSB-ニチャク、承認事項一部変更承認申請 (従来の10ml製剤に、25ml製剤の製造の追加承認申請)	
1983 (S58)	6月29日		PPSB-ニチャク、始末書および差替願提出 (1972(S47)年に承認された製造方法と実際の製造方法の一部相違)	
	8月26日		PPSB-ニチャク、承認事項一部変更承認 (同上)	

それぞれの一部変更承認の詳細内容は以下のとおりである。

⁶⁵ PPSB 承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983(S58)年8月26日 p23,24 (東京乙 B100)

⁶⁶ PPSB 承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983(S58)年8月26日 p65 (東京乙 B100)

⁶⁷ PPSB 承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983(S58)年8月26日 p63,64 (東京乙 B100)

⁶⁸ PPSB 承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983(S58)年8月26日 p.57 (東京乙 B100)

ア) 原料血漿のプールサイズの拡大 (1974 (S49) 年 6 月)

申請内容

日本製薬は、1973 (S48) 年 8 月 29 日、厚生大臣に対し、PPSB-ニチャクの製造方法に関し、原血漿を従来の 3 人分以下の血漿を合わせたものから、50 人以上に変更するため、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った。

申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

図表 3-26 1973(S48)年 8 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	変更なし
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。 なお原材料は (液状人血漿) 2.1.2.(2)を準用し、原血漿は、50 人以上の血漿を合わせたものとする。 原血漿の分画は次図で示した方法で行い原画分を得る。 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。) を原血漿の 2/80 量加えて溶解し PH を 6.8 に調整後この液 1ml につき「日局」ヘパリンナトリウムを 0.1mg (10 ヘパリン単位) の割合で加える。 上記溶液をミリボアフィルターで除菌し、最終容器に 10ml ずつ充填し、直ちに冷凍真空乾燥して製品とする。
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 用 正常人血清の 200 倍) (変更箇所) 製造方法において (1)原血漿は従来3人分以下の血漿を合わせたものであったがこれを50人以上に変更する。 (2)原血漿を分画するときの吸着剤をリン酸 3 カルシウムから DEAE-セルロースに変更する。
添付資料	なし

なお、日本製薬は 3 人分以下の血漿を合わせて原血漿とするとの当初の規格設定にあたり、「本剤は原料血漿を多数混合して Lot を形成する方法をとらず、1 製品 1Lot とし、このため 1Lot 当り (1 びん) 血漿 800ml (血球返還採血による 3 人分血漿) を原料とした。その理由は、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。」⁶⁹としていた。

審査結果

1974 (S49) 年 6 月 5 日、上記申請は、申請のとおり承認された。

なお、1974 (S49) 年 5 月 27 日起票の厚生省資料「医薬品製造承認事項一部変更承認について」⁷⁰では、「審査事項」欄に「帝京大学医学部風間先生相談済み OK」とのみ記載されている。

⁶⁹ 本剤規格設定の根拠 日本製薬 (東京甲 B81)

⁷⁰ PPSB 承認及び一部変更承認文書 厚生省薬務局 1983(S58)年 8 月 26 日 p94 (東京乙 B100)

イ) 効能・効果の追加 (1975 (S50) 年 5 月)

申請内容

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。」に拡大するため、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った。

申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

図表 3-27 1974(S49)年 7 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	本品 1 瓶中、ヒト血漿中の血液凝固因子 (第II、VII、IX、X) をそれぞれ正常人血清の 200 倍を含む凍結乾燥製剤である。 本品は溶剤として「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	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。
備考	医療用 (薬価基準) 包装単位 (1 瓶 10ml 用正常人血清の 200 倍) (変更箇所) ① 成分及び分量又は本質欄で血液凝固第IX因子複合体の内訳を第II、VII、IX、X と明記した。 ② 規格及び試験方法欄に第II、VII、X 因子の力価試験方法を追加する。 ③ 効能又は効果欄に「肝疾患の凝血因子 (第II、VII、IX、X) 欠乏に基づく出血」を追加する。
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> ・ PPSB-ニチャク (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⁷¹ ・ 生物学的製剤基準 ・ 「PPSB-ニチャク」の効能拡大を申請した理由⁷² ・ 臨床実験集 <ul style="list-style-type: none"> ① 肝疾患の出血性素因に対する第II、第VII、第IX、第X因子濃縮製剤の輸注効果 (東北大学医学部山形内科教室) ② 肝疾患の出血傾向に対する第IX因子複合体製剤の止血効果 (弘前大学医学部第一内科) ③ 先天性第X因子欠乏症における輸注第X因子の消長 (三菱京都病院内科、京都大学医学部第一内科)

上記申請にあたり、日本製薬が提出した添付資料の概要は下表のとおりである。

⁷¹ PPSB-ニチャク (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)

⁷² PPSB-ニチャク (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.71 (東京乙 B100)

図表 3-28 PPSB-ニチヤクの一部変更承認申請時の臨床試験資料の概要

資料名	概要
<p>①肝疾患の出血性素因に対する第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子濃縮製剤の輸注効果 (東北大学医学部山形内科教室)⁷³</p>	<p>P(patient, 患者) 「凝血以上を呈する肝疾患 11 例」 肝硬変症 8 例 慢性肝炎 3 例</p> <p>E(exposure, 曝露) 「PPSB-ニチヤク (日本製薬, Lot.No.134) を投与。」</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「K-PPT (カオリン加部分トロンボプラスチン時間) には変化がみとめられないが、PT (1 段法プロトロンビン時間) および TT (トロンボテスト) では明らかな改善がみとめられ、特に TT において著名で、ピークは 1 時間で 12~24 時間で旧値に復した。」 ・ 「各凝血因子活性では、Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ以外の変化はみとめられず各因子活性のピークは 1 時間で、その効果の持続はⅡでは 24 時間以上、Ⅶは 6~12 時間、Ⅸは 24 時間であったが、Ⅹのみ 1 週間後も効果がみとめられた。」 <p>副作用の記述 「副作用は認められなかった」</p>
<p>②肝疾患の出血傾向に対する第Ⅸ因子複合体製剤の止血効果~in vitro 実験~ (弘前大学医学部第一内科)⁷⁴</p>	<p>P(patient, 患者) 入院中の肝疾患患者および肝機能障害を伴う胆道疾患患者 36 例 肝硬変症 10 例 慢性肝炎 7 例 急性肝炎 7 例 肝癌 6 例 胆道癌 4 例 胆石による閉塞性黄疸患者 2 例</p> <p>※ いずれも臨床的に出血は認められていなかった患者。 ※※上記患者の血漿を使った in vitro の実験である点に留意。</p> <p>E(exposure, 曝露) 「患者血漿に 5 倍希釈した第Ⅸ因子複合体製剤を 1/10 容添加。」</p> <p>C(comparison, 比較) 「正常血漿を硫酸バリウムで処置して吸着血漿を作り、正常血漿および第Ⅸ因子複合体製剤の倍数希釈液 1/10 容をこの吸着血漿に添加し、各々のカオリン加部分トロンボプラスチン時間の補正度を比較。」</p> <p>O(outcome, アウトカム)</p>

⁷³ 森和夫、平塚巖、酒井秀章、樋渡克英 肝疾患の出血性素因に対する第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子濃縮製剤の輸注効果 (東京乙 B100)

⁷⁴ 吳道朗、木村あさの、佐々木大輔、吉川豊. 肝疾患の出血傾向に対する第Ⅸ因子複合体製剤の止血効果~in vitro 実験~ 月刊臨床と研究 別冊 1974(S49); 51(2):131-4 (東京乙 B100)

資料名	概要
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「プロトロンビン時間は全症例が第IX因子複合体製剤の添加によって短縮」。 ・ 「カオリン加部分トロンボプラスチン時間は、病的に延長している症例では第IX因子複合体製剤の添加によって明らかな短縮があったが(肝硬変症患者血漿の Kaolin PTT 119.2 秒が添加後 90.4 秒)、その他の症例では添加による凝固時間の有意義な変化はなかった。」 ・ 「第II因子活性は添加前平均 77.6%の活性に対して、PPSB 添加後 153%、コーナイン添加後 143.5%と活性の上昇があった。」 ・ 「第VII因子複合体活性は添加前平均 87.6%で、PPSB 添加後 164.9%、コーナイン添加後 130%と上昇した。」 ・ 第IX因子活性は添加前平均 79.1%で、PPSB 添加後 120.8%、コーナイン添加後 120.3%と上昇した。」 ・ バリウム吸着血漿に対する補正効果では「第IX因子複合体製剤は正常血漿より明らかに大きな補正効果があった。」 <p>副作用の記述 記述なし</p>
<p>③先天性第X因子欠乏症における輸注第X因子の消長 (三菱京都病院内科、京都大学医学部第一内科)⁷⁵</p>	<p>P(patient, 患者) 先天性第X因子欠乏症の2例</p> <p>E(exposure, 曝露) 「プロトロンビン複合体濃縮製剤 PPSB」(「日本製薬の提供によるもの」)を輸注</p> <p>C(comparison, 比較) なし</p> <p>O(outcome, アウトカム) [症例1] 輸注後に抜歯をした際、「出血は少量で肉芽形成の経過は順調」 輸注後の第X因子の半減期は31時間。 [症例2] 「初期減衰以降生体内の半減期は36時間」</p> <p>副作用の記述 記述なし</p>

また申請時に日本製薬があわせて提出した「『PPSB－ニチャク』の効能拡大を申請した理由」には、その申請理由が以下のとおり記載されている。

乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (PPSB－ニチャク) は血液凝固第IX因子の他、血液凝固第II、第VII、第X因子を含んでいることは周知の事実であり、それ故に複合体という名が使われている。現在これらの効能は血液凝固第IX因子欠乏症に限られているが、臨床面においては、肝疾患により二次的にこれらの血液凝固因子の産生低下を招いた症例、又頻度はきわめて少いが原発性の第II、第VII、第X因子欠乏症の症例もあり、従って本製剤についての効能をこれら血液凝固第II、第VII、第X因子欠乏に基づく出血に対しても適応させることにより一層臨床面における利用面を広げることができる。

⁷⁵ 野村博、安永幸二郎. 先天性第X因子欠乏症における輸注第X因子の消長 (東京乙 B100)

上記申請に対し、1975 (S50) 年 4 月 18 日、血液製剤調査会は「肝障害患者に大量又は長期に投与すると血栓症を起こすことがあるとの米国での報告があるのでその趣旨の使用上の注意を加えること」などの意見を付したうえで、「申請内容については承認して差し支えない」との意見を出した。

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 3-29 1975(S50)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	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。 凝血因子（第II、VII、X）欠乏に基づく出血。
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-ニチャク（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 ⁷⁶

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。

⁷⁶ PPSB-ニチャク（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 3-30 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、血液凝固第IX因子の含量は 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「血液凝固第IX因子複合体を正常人血清の 200 倍含む」としてあったが、複合体でなく「血液凝固第IX因子を 200 倍含む。」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。 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、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する。また、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 当たり 10 単位の割合で加え」の中、10 単位を 5 単位に訂正する。</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、5 単位添加で製造しているのが実情です。</p>

差替え願い提出後の、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 3-31 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	200 倍製剤	500 倍製剤
	血液凝固第IX因子	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	<p>変更なし</p>												
備考	<p>3. 医療用（薬価基準） 4. 包装単位 ・ 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） ・ 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） 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。 ・ 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) ・ ●●針 (52B) 第 694 号 52.7.1 ((株)日本メディカルサプライ) ・ テルモシリンジ (52B) 第 1393 号 53.12.5 (テルモ株式会社) ・ 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)</p>												
添付資料	<p>・ 上記の別紙(5) 変更の理由及び箇所</p>												

図表 3-32 1973(S48)年 8 月の PPSB-ニチヤクの一部変更承認申請書添付の変更理由・箇所

<p>【変更の理由】 従来許可を得ている PPSB-ニチヤクは、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>【変更の箇所】 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"> 1. 成分及び分量又は本質欄 <ol style="list-style-type: none"> a) 500 倍製剤の成分を追加記載した。 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。) 2. 製造方法欄 <ol style="list-style-type: none"> 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 b) 「日局」ヘパリンナトリウムを 0.1mg (10ヘパリン単位) の割合で… → 日本薬局方ヘパリンナトリウムを 1ml 当り 5 単位の割合で… 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 を別記する。 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。 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) e) 添付の溶解液の製造方法を記載した。 3. 用法及び用量欄 <ol style="list-style-type: none"> 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… 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 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。 5. 備考欄 <ol style="list-style-type: none"> 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) 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

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) 小考 (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た。厚生省は、1970(S45)年4月の添付文書の記載適正化に関する通知⁷⁷に基づき、1973(S48)年にミドリ十字に対し個別指導を行っており、その際に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。

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

PPSB-ニチヤ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人以上の血漿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。」⁷⁸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

⁷⁷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)

⁷⁸本剤規格設定の根拠 日本製薬 (東京甲 B81)

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「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既存の公開資料からは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と言えよう。

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すべきであろう。

なお、仮に前掲の厚生省内部資料のとおり、一人の医師への相談のみでプールサイズ拡大を承認したのであれば、その審査体制についても不十分なものであったと言える。このように審査の過程や内容を後日検証できないような文書管理とあわせ改善が必要であろう。

③ PPSB ニチヤクにおいて、先天性から後天性へ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—ニチヤ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カ所20例以上2カ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。