

## 【質問-8】

肝炎発症症例数の過小報告等について(1987年～)

- ・ 過小報告の理由(報告対象より除外した理由)については昨年度の質問でお答えいただいておりますが、厚労省の上記評価(「可能な限り早急に報告すべき」「詳細が不明なものも含め、十分な情報を報告すべきものであった」「製薬企業として安全対策等に十分に意を尽くしていなかったことが明らかになった」)を受けて、現時点で貴社として、過小報告についてどのような評価をしていますか。

## 【回答】

現在の GVP に基づく安全管理体制では、収集した情報はすべて安全管理統括部に集約し、すべての情報をデータベースに登録し、案件ごとに副作用の重篤性、添付文書など既に公開している安全性情報からの予測性、薬剤との因果関係の評価し、法令に照らして緊急報告、集積報告の要否を判断し、定められた期限内に医薬品医療機器総合機構に報告しています。

また、集積した副作用については定期的に新たな安全性確保措置が必要であるかを検討し、必要と判断した場合には規定に従って総合機構に相談していますし、評価の過程で随時医学専門家からの意見を聴取し、調査や措置に反映させています。

現時点から顧みれば、厚労省ご指摘のとおり、詳細が不明なものも含め、収集した情報について可能な限り早急に厚労省に報告すべきであったと考えます。

## 【質問-9】

1998年下半期以降の報告をせず、無断で調査方法を切り替えた点について

- ・ 貴社が独自の判断で肝炎発症例の報告を取りやめ、肝炎発生の調査方法も自発報告に切り替えた点につき、現時点では貴社としてどのような評価をしていますか。

## 【回答】

昭和 63(1988)年 5 月以降の対応については、当社が独自の判断で肝炎発症例の報告を取りやめた訳ではございません。

当初、当局の指示により昭和 62(1987)年 3 月以降、昭和 63(1988)年 5 月までに実施した 6 ヶ月間のフォローアップ調査の結果については複数回にわたり『フィブリノゲンーミドリの事故報告書』として当局に提出し、受理しております。

更に、昭和 63(1988)年 5 月における最終報告書においては、以後は自主調査として可能な限りフォローアップする旨を記載して報告し、また、緊急安全性情報配布に関する報告書においても、その旨を記載しております。

その後の昭和 63(1988)年 5 月～平成 4(1992)年末までは引き続き、使用例についての 6 ヶ月間のフォローアップ調査を自主的に継続し、その間に肝炎省令を 8 例収集しておりますが、薬事法での報告義務もなかったこともあり、当局へは報告しておりません。(詳細は、三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 8 月 9 日付構成労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬第 0726002 号に対する報告書)の 8 頁をご参照下さい。)

また、緊急安全性情報の配布、納入先の限定等により肝炎発生報告が平成 2 年ごろから激減し、平

成 4(1992)年には自発報告の 1 例のみとなったことから、平成 5(1993)年にはフォローアップ調査を中止し、自発報告による情報収集に切り替えました。

上記の経緯を踏まえ、当時の実態からすれば特段非難されるべき対応ではないと考えられますが、現在の規制、社会的認識から見れば安全性を重視したもう少し慎重な対応が必要であったのではないかと考えます。

### 【質問-10-(1)】

加熱製剤承認(1987 年)

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 加熱製剤の製造方法検討は、いつ頃から、何をきっかけにスタートしたのでしょうか。

### 【回答】

三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 5 月 31 日付厚生労働大臣宛の報告書（厚生労働省発医薬第 0422028 号に対する報告書）の 24 頁～27 頁に記載しておりますように、病原性ウイルスの混入対策、特に HIV に対してより確実な不活化処理を行うことを目的として、Rouzioux ら、Dietz ら、Rosenberg らの報告を根拠として乾燥加熱処理の検討を開始しております。

当時の検討経緯については以下に示すとおりです。

年月	検討内容
1985 年 2 月～1986 年 11 月	各種モニターウイルスを用いて加熱処理条件の設定について検討
1985 年 4 月	技術研究計画を発行し、正式に開発を開始
1986 年 11 月	本加熱処理条件における、AIDS ウィルス不活化実験を実施
1986 年 3 月～1987 年 3 月	物理的・化学的性状分析
1986 年 5 月～1987 年 3 月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1986 年 6 月～1987 年 2 月	加速試験を実施
1987 年 1 月～1987 年 3 月	苛酷試験を実施
1986 年 6 月～1987 年 2 月	急性毒性試験を実施
1986 年 9 月～1987 年 4 月	亜急性毒性試験を実施
1986 年 7 月～1986 年 10 月	一般薬理試験を実施
1986 年 12 月～	外科・救急領域にて臨床試験開始
1987 年 1 月～	産婦人科領域にて臨床試験開始
1987 年 2 月～1987 年 3 月	薬理作用に関する試験を実施

### 【質問-10-(2)】

加熱製剤承認(1987年)

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 当時 SD 処理を利用した医薬品はなかったのでしょうか。

### 【回答】

三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 5 月 31 日付厚生労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬第 0422028 号に対する報告書)の 28 頁に記載しておりますように、昭和 60(1985)年にニューヨーク血液センターが開発した SD 処理が施された血液製剤では B 型及び C 型肝炎の発症が報告されていないとの情報(1984 年～1988 年)を得て、SD 処理の導入を検討していますが、加熱製剤承認(1987 年)当時の国内では、私どもが調査した限りでは SD 処理を実施した医薬品はありませんでした。

### 【質問-10-(3)】

加熱製剤承認(1987年)

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ もっと治験を早くスタートして症例数確保に努めることができなかったのでしょうか。

### 【回答】

上記回答に記載しておりますように、基礎検討にかなりの時間を要しておりました。

しかしながら、非加熱製剤の肝炎危険性が明らかになったことで、当局と相談のうえ、より安全と思われた加熱製剤の申請に踏み切ったものと思われまます。

### 【質問-10-(4)】

加熱製剤承認(1987年)

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 承認申請の相談から書類提出等の一連の手続きにおける、会社側の主体性はどうかだったのでしょうか。

### 【回答】

上記回答にもありますように、1985 年頃から加熱処理製剤の開発を行っていたところ、青森県における肝炎の集団発生を受けて、当局とご相談のうえ、承認申請手続きを行ったものと考えています。

### 【質問-11-(1)】

原料血漿の献血への転換(1985年～)

- ・ 輸入、国内の売血漿を使用することに対するウイルス感染症発生について、どのような認識だったのか教えてください。

### 【回答】

第一次提言において、清水勝先生が『わが国の血液事業の展開—主に1960年前後～1990年代—』にも記載されておりますが、昭和60(1985)年の“血液事業検討会議”の中間報告においても、原料血漿の確保量の半分は献血で確保するとされておりました。

これを鑑みれば、当時の血漿段階におけるスクリーニングにも尽力がされておりましたことから、特段の問題があるとは考えていなかったと思われれます。

また、非A型非B型肝炎については、国内献血でも輸血で15%程度の肝炎が報告されていたため、国内献血でもリスクが存在しているとの認識であったと思われれます。

### 【質問-11-(2)】

原料血漿の献血への転換(1985年～)

- ・ 原料血漿を献血由来に変更することについての社内及び国との検討協議は行われていたのでしょうか。

### 【回答】

第一次提言における清水勝先生の報告（『わが国の血液事業の展開—主に1960年代前後～1990年代—』）にもありますように、国内の自給化促進はかなり以前から提言しておりましたが、献血による原料血漿の量的確保は遅々として進んでおりませんでした。

このように、献血由来への変更は血液製剤製造企業全社に対する国からの依頼事項であり、日本赤十字社との協議も必要でしたので、定期的な検討協議は行われていました。

### 【質問-11-(3)】

原料血漿の献血への転換(1985年～)

- ・ 血漿のプールサイズが当初の500～1,000Lが2,000～8,000Lに変更になったのはいつからでしょうか。その危険性について検討されたのでしょうか。

### 【回答】

昭和55(1980)年にはプールサイズは2,000Lとなっておりますが、昭和55(1980)年以前の記録は変更の時期については不明です。

プールサイズ拡大の危険性についても、当時の資料が残っておりませんので、検討されたかどうか不明です。

### 【質問-11-(4)】

原料血漿の献血への転換(1985年～)

- ・ プラズマセンターが1990(H2)年まで継続していたのでしょうか。国からの指導等があったのでしょうか。

### 【回答】

第一次提言における清水先生の報告(『わが国の血液事業の展開—主に1960年代前後～1990年代—』)にもありますように、平成2(1990)年3月の国・日本赤十字社・民間製造業者による“血漿分画製剤の基本合意”が成立するまでは、国内自給化促進の下支えとして、弊社では平成2(1990)年7月大阪の採決所を閉鎖するまで、プラズマセンターは継続しておりました。

基本合意により、日本赤十字社から原料血漿の製造処理能力に見合う量が提供されるようになったことから国内の有償採血漿が中止され、プラズマセンターの許可証も返上したことを鑑みれば、国の指導は当然あったものと思われまます。

### 【質問-12-(1)】

ウィルスの検査

- ・ 福知山訪問時に、1ヶ月に一度、最寄りの保健所から製品の検定を受けているとの説明がありました。当時のフィブリノゲンも抜き打ちの検定を受けていたと思われまますが、1988年になるまでHCVは未発見でした。検査項目はたんぱく質の変質の有無や不純物の有無だけだったのではないかと推察されまますが、その検定項目がわかれば教えて下さい。

### 【回答】

フィブリノゲンの検定項目は、『生物学的製剤基準(1989年版)』の検定基準によると「凝固性たんぱく質含有量及び純度」「クエン酸ナトリウム含有」「無菌」「異常毒性否定」及び「発熱」の5項目であり、その後、薬食発第0323001号厚労省医薬食品局長通知(2006年3月23日)により、「凝固性たんぱく質含有量及び純度」「クエン酸ナトリウム含有」及び「発熱」の3項目となり現在に至っております。

従いまして、現時点でも、国家検定にはウィルス検定項目は入っていません。

なお、ご質問の文言を見るかぎり、福知山訪問時の検定受けの説明について内容がうまく伝わってなかったと思われまます。

検定は、抜き打ちではなく全ての製造番号の製品について実施されまます。保健所の主な役割は検定に用いる検体の抜き取り(サンプリング)、検定受け中の製品の封緘、製品の表示と本数の確認にあります。検定そのもの、即ち検定項目の試験及び合否判定は国立感染症研究所で行われまます。

### 【質問-12-(2)】

ウィルスの検査

- ・ 1989年にHCVが発見されまましたが、それ以降ウィルスの検査が行われていたかどうか教えて下さい。(検定の合否が被害実態と合わないところがあり、その点の検証に用いたいと考えています。)

## 【回答】

検定で HCV の検査が行われるわけではありませんが、旧ミドリ十字が最終製剤での HCVNAT (核酸増幅検査) を全血漿分画製剤に導入したのは平成 6(1994)年 1 月製造分以降です。

## 【質問-13】

再評価

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 再評価までの期間が伸びたのには、「日本母性保護産婦人科医会」(日母、現「日本産婦人科医会」)との関係が大きく影響したと思いますが、会社として日母等との対応についてどのような協議がありましたか。

## 【回答】

三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 5 月 31 日付厚生労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬第 0422028 号に対する報告書)の 30 頁、31 頁に記載しておりますように、学会又は専門医等から旧ミドリ十字に対し、「後天性フィブリノゲン血症」の適応存続に関して要望した文書は見つかっておりません。

しかしながら、関連する報告書から、再評価結果の内示が提示された昭和 62(1987)年 7 月 2 日以降に、旧ミドリ十字は学会等から「後天性フィブリノゲン血症」の適応存続に関する意見、要請を受けていたことが窺われますが、協議を行ったことを示す資料は残っていません。

## 【質問-14-(1)】

418 リスト

(418 リストの責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 418 リストの患者への告知は、医師が行うべきであり、会社は関与しないという貴社の方針に関連して、最小限の事項(性別、年齢)のみ収集しているので会社から連絡することは不可能としていますが、418 リストには患者名の入ったものもあり、リストから詳細に調べることにより個人名が多数判明しています。  
製薬メーカーとして患者に感染の事実を知らせることについて、社内で検討されましたか。検討した場合はその内容、検討しなかった場合はその理由をご教示ください。

## 【回答】

三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 7 月 16 日付厚生労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬第 0618053 号に対する報告書)において、いわゆる 418 例リストを報告しましたが、これはそれまでに当社把握していたフィブリノゲン製剤に関わる肝炎症例のすべてを投与時期順に配列しなおして、症例一覧表として報告したものであり、次のような症例情報に基づいております。

- ・ 製品に 1985 年まで添付していたアンケート葉書の症例情報
- ・ 1987 年の非加熱製剤の回収と当局により指示された「非加熱製剤」についてのレトロスペクティブな肝炎調査で得られた症例情報

- ・ 1987年の非加熱製剤の回収と同時期に当局より指示された「加熱製剤」無償治験品の3ヶ月調査で得られた症例情報
- ・ 1987年の非加熱製剤の回収と同時期に当局より指示された「加熱製剤」についてのプロスペクティブな6ヶ月調査で得られた症例情報
- ・ 2001年3月の報告書命令に関連して当社の前身であるウェルファイド社が行ったアンケート調査で得られた情報
- ・ その他2002年5月までに得られた自発報告(文献・学会情報由来の自発報告を含む)
- ・ ミドリ十字の「顧客の声」報告書に記載の報告

このようにリストの基になった症例情報の収集の動機、時期、方法等は様々ですが、症例情報は厚生省当局に報告する目的及び添付文書等による医療機関への情報提供目的で収集したものであり、個々の患者様への告知の目的は全く意図しておりません。むしろ個々の患者様への告知は医師が行うべきもの、または行っているものと認識しておりました。従って、患者様への告知については検討いたしておりません。

#### 【質問-14-(2)】

418リスト

(418リストの責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 感染情報を医師が患者に告知すべきであると会社が考えた理由は何ですか。

#### 【回答】

患者に対する情報提供は、患者に直接接している医師の責任領域であり、製薬企業が患者に直接コンタクトすることはかえって混乱を招くと考えていたからです。

#### 【質問-14-(3)】

418リスト

(418リストの責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 会社として医師による感染告知の有無を調査しましたか。  
調査しなかった場合はその理由をご教示ください。

#### 【回答】

418症例に関し、厚生労働大臣の指示を受けた後、現時点でも告知の調査は継続しておりますが、それ以前は、感染告知の有無は調査しておりません。理由につきましては、上記「質問事項-14-(1)(2)」と同じです。

#### 【質問事項-14-(4)】

418 リスト

(418 リストの責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 医師による告知が行われていない場合に、会社として患者に対して感染情報の告知を行う必要性についてどう考えていましたか。  
必要性があると考えた場合にはその後具体的に行われた措置を、必要性がないと考えた場合はその理由をご教示ください。

#### 【回答】

418 症例の厚生労働大臣の指示を受ける以前につきましては、告知調査そのものを実施する必要性があると考えておりませんでした。その理由については上記解答「質問事項-14- (1) (2)」と同じです。

指示以降については、患者に対して告知をすべく、医師及び医療危機感に情報を提供することを通じて告知依頼活動を現在も継続しております。

#### 【質問-14-(5)】

418 リスト

(418 リストの責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 加熱製剤は S62～H4 の間に 76,000 本出荷されておりますが、加熱製剤を投与された全症例は 3,859 症例だけなのでしょうか。

#### 【回答】

加熱製剤の発売に当たり、当時の厚生省から肝炎の発生率を調査するため、使用開始から 6 ヶ月の追跡調査を行なうように指示されました。弊社の担当者が使用医療機関並びに使用医師にその旨を伝え協力お願いし、集まった症例の内、肝炎の発生を認めなかった症例 3,700 症例です。

しかしながら、現在行われている全例調査とは異なり、薬事法に基づく厳密な仕組みが出来上がっていなかった時期であったことから、調査に漏れがあったこと否めず、加熱製剤が投与されていた症例は、他にもあると思われます。

上記のほかに、非加熱。金巢製剤を問わず、アンケート葉書等から肝炎の発生を認めなかった症例が 150 症例あり、これを合計したものが 3,859 症例であり、加熱製剤を投与された全症例を指すものではありません。



### 【質問-14-(6)】

418 リスト

(418 リストの責任者、担当者、補佐した方)

- ・ S62～H4 間での調査の具体的方法と、フィブリノゲン製剤を投与された患者数は実際には何名なのか教えてください。

### 【回答】

三菱ウェルファーマに平成 14(2002)年 5 月 31 日付厚生労働大臣宛の報告書（厚生労働省発医薬第 0422028 号に対する報告書）の 11 頁に記載しておりますように、昭和 62(1987)年から平成 4(1992)年までの加熱製剤の調査は、以下の方法により調査しております。

- ① 加熱製剤(無償治験品)：提供品を対象として、使用后 3 ヶ月間の経過を報告
- ② 加熱製剤(市販品)：使用例を対象として使用后 6 ヶ月間の追跡調査

なお、加熱製剤が投与された患者数は、加熱製剤の出荷本数から推測し、44,006 人と推計しております（但し、正確なものではありません）。

(三菱ウェルファーマの平成 13(2001)年 5 月 18 日付“命令書（厚生労働省発医薬第 166 号）別紙 2 に対するご報告”の 10 頁参照。)

### 【質問-15-(1)】

安全性等に関する社内教育について

- ・ S62～H4 間での調査の具体的方法と、フィブリノゲン製剤を投与された患者数は実際には何名なのか教えてください。

### 【回答】

安全性情報を入手した際の対応手続き等につき、主に安全管理統括部門及び安全管理実施部門の所属するものを対象とし、薬事法に基づく GVP 手順書・細則に準拠して、年毎に教育訓練実施計画を策定して、教育訓練を実施しております。

具体的な教育訓練の「受講対象者と教育訓練時間」及び「教育訓練実施担当部門」は GVP 手順書・細則にて規定しています。

GVP 細則 No.7 製造販売後安全管理に関する業務に従事するものに対する教育訓練に関する細則  
(医療用医薬品) 第 4 版 (4 頁～5 頁)

教育の受講対象者と教育訓練時間は以下のとおりとする。

## 2.2 教育の受講対象者と教育訓練時間

受講対象者	導入教育： 配属後 6 ヶ月間	継続教育： 年間集計
-------	--------------------	---------------

1) MR (以下レミケード部エリアマネージャー、営業所長を含む)	20 時間以上	10 時間以上
2) 安全管理統括部門及び自己点検を行う部門に属するもの	20 時間以上	6 時間以上
3) 統括製造販売責任者	14 時間以上	4 時間以上
4) 安全管理実施責任者	3 時間以上	2 時間以上
5) その他日常業務として製造販売後安全管理に関する業務に従事するもの： ・ PMS 担当者（安全管理実施家帰任者の補佐業務担当者） ・ くすり相談センターの相談窓口業務に従事するもの ・ 製造販売後臨床試験にかかる者	8 時間以上	2 時間以上

教育訓練実施担当部門は以下のとおりとする。

### 2.3 教育訓練実施担当部門

受講対象者		導入教育実施部門	継続教育実施部門
営業本部	MR	学術研修部 安全管理統括部門	学術研修部 安全管理統括部門
	安全管理実施責任者	安全管理統括部門	安全管理統括部門
	PMS 担当者		
営業本部以外	安全管理統括部門及び自己点検を行う部門に属する者	安全管理統括部門	安全管理統括部門
	統括製造販売責任者		
	くすり相談センター長（安全管理実施責任者）		
	くすり相談センターの相談窓口業務従事者		

なお、上記の「安全管理業務」に関する教育訓練とは別に、「安全性教育」研修として年 1 回 1 時間の全社員を対象にした「医薬品・安全性教育研修」があります。

また、講義の安全性教育に該当すると考えられる「コンプライアンス研修」も実施しております。

### 【質問-15-(2)】

安全性等に関する社内教育について

- ・ 1960年代から現在に至るまで社員教育体制がどう変化したかご教示ください。

### 【回答】

平成10(1998)年4月合併前における社員教育体制に関する資料がなく、詳細は不明です。

平成10(1998)年の合併を機に、企業倫理室を設け、行動規範としての「企業倫理」を定め全役員・社員への浸透を図っています。医療情報本部においてはPMS研修を、また営業本部においては(財)医薬情報担当者教育センターの「医薬除法担当者教育研修要綱」に定められた内容以上のMR研修を実施しています。

また、全社における教育研修の改善として、人事部に研修統括室を新設し、役員・社員に対し法令遵守、企業倫理に重点を置いた教育研修を継続的に行いました。

以降、2回合併がありましたが、コンプライアンス・プログラムの導入等、新社に起きましても再発防止に向けた教育体制を強化しながら現在に至っております。

詳細につきましては、弊社の平成13年9月27日付「医薬発第939号(平成13年8月28日に対する報告)」をご参照ください。

### 【質問-15-(3)】

安全性等に関する社内教育について

- ・ 同様に、営業方法(プロモーションコード)の教育体制について、現在の状況と過去からの変遷をお知らせください。

### 【回答】

製薬協(日本製薬工業協会)医療用医薬品プロモーションコード(1993年3月制定)に準拠して、弊社の医療用医薬品プロモーションコードを制定しております。

なお、旧ミドリ十字ではMRプロモーションが適正に行われることを目指し、「ミドリ十字医療用医薬品プロモーションコード」を平成5(1993)年に制定しており、この社内プロモーションコードは、新社にも発展的に受け継がれております。

これらに関連する教育としては、大きくは社内研修部が行う月度基礎研修と継続教育があり、他に外部講師による講習会を行っており、毎年実施しております。

現在は、年間26時間(倫理:15時間、概論/放棄/制度:11時間)を研修時間に当てております。

### 【質問-16-(1)】

その他

- ・ 内藤良一氏の「乾燥人血漿についての私のお詫び」(日本産科婦人科学会雑誌(1963)、東京地裁、甲 A 第 148 号証)は、会社として正式な見解と考えてよろしいでしょうか。

### 【回答】

本稿は、乾燥人血漿は治療に有効であったものの肝炎に関しては、輸血よりも高頻度の発生があったことから、これを中止し新製品で安全性が高い加熱人血漿蛋白に切り替えることを論旨としております。

ご質問の「会社としての正式な見解」の意味が不明ですが、旧日本ブラッド・バンクの専務取締役内藤良一としての発表でしたので、本稿が発表当時の当該問題に関する会社の見解を反映しているものと考えます。

### 【質問-16-(2)】

その他

- ・ 厚生省から今村、●●氏がミドリ十字に天下りしていますが、厚労省における部署がわかる資料があれば教えて下さい。

### 【回答】

今村氏：国立衛生試験所総務部長（有価証券報告書より）

●●氏：不明（人事記録が残っておりません）

### 【質問-16-(3)】

その他

- ・ ミドリ十字の 50 年史を研究班に頂ければ幸いです。  
また、1960 年当時のミドリ十字の組織図をお教えください。

### 【回答】

「ミドリ十字 30 年史」は弊社にも手持ちが少なく、贈与することはできませんので、研究班にお貸しする形式にて提供させていただきたいと存じます。

昭和 35（1960）年当時は、旧ミドリ十字に社名変更する株式会社日本ブラッド・バンクの頃です。当時の組織の関する詳細な物が無く、「ミドリ十字 30 年史」220 頁～221 頁に記載されている昭和 38(1963)年 5 月 1 日現在の組織図がお示しできる資料です。

### 【質問-17-(1)】

コーナインの承認について

(コーナインの承認申請手続きについての責任者、担当者、補佐した方)

- ・ コーナインの申請された効能、効果は「血液凝固第Ⅸ因子先天性欠乏症(血友病 B)」であり、申請書添付の臨床試験成績資料は、全ての血友病 B の症例でした。

その後、申請中に効能・効果は「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」へと差し換えられ、承認されました。

臨床試験の症例追加はありませんでした。

以上の経過は、血友病 B 以外の疾患に対しても承認申請したと認識してよろしいでしょうか。

### 【回答】

詳細な経緯は不明ですが、当社に残されている資料から以下のとおりであると判断しております。

輸入承認申請においては、血友病 B の臨床試験成績、米国コーナインの発売資料及び、海外文献 7 報を添付し申請を行っております。これらの海外文献には、血友病 B に対する臨床試験のほかに、非血友病患者に対する使用例があり、急速な止血には全症例で効果があった旨が記載されておりました。また、米国コーナインの販売資料には、凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子後天性疾患にも適応がある旨が記載されておりました。

輸入承認申請当初は、海外の添付書に倣い“効能又は効果”は『血友病凝固第Ⅸ因子先天性欠乏症(血友病 B) 及び凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅹ因子の先天性欠乏症並びにそれら因子の後天性欠乏症から来るほかの出血性疾患の治療』で申請しておりましたが、調査会での審議において“効能又は効果は”『血液凝固第Ⅸ因子欠乏症』が適切との指示があり、特別部会審議前に差し替えし、承認されております。

従いまして、当初は、先天性並びに後天性の血液凝固第Ⅸ因子欠乏症で申請したものと理解しております。

### 【質問-17-(2)】

コーナインの承認について

(コーナインの承認申請手続きについての責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 他の疾患を想定していた場合にはどのような疾患でしょうか。

### 【回答】

後天性(非血友病患者)の凝固第Ⅸ因子欠乏症です。

具体的には“厚生省薬務局監修 生物学的製剤基準解説 1973” 284 頁にも記載されておりますように、『本剤はまた肝硬変、肝炎、胆道閉塞等の急性及び慢性の肝疾患、消化管吸収不全症、ビタミン K 欠乏症、ダイクマロールなどの抗凝血薬やサリチル酸剤などによる肝機能障害、産婦、新生児あるいは手術前後の患者管理等の後天性欠乏症』などです。

**【質問-17-(3)】**

コーナインの承認について

(コーナインの承認申請手続きについての責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 血友病 B 以外の疾患の臨床試験資料を提出しなかった理由をお教えてください。

**【回答】**

臨床試験資料の提出を求められなかったためと思われます。

**【質問-18-(1)】**

クリスマシン-M

(クリスマシン-M の承認申請手続きについての責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 現在承認されている血液凝固第 IX 因子製剤であるクリスマシン-M の効果・効能は、「血液凝固第 IX 因子欠乏症患者の出血傾向を抑制する」となっています。

具体的には、どのような疾患に対するものと認識されていますか。

**【回答】**

先天性凝固第 IX 因子欠乏症（血友病 B）を想定しています。その理由は、クリスマシン-M は第 IX 因子複合体製剤ではなく、血液凝固第 II・第 VII・第 X 因子がほとんど含まれておらず、血液凝固第 IX 因子だけでなく、血液第 II・第 VII・第 X 因子も低下する後天性凝固第 IX 因子欠乏症には、薬理的に効果が期待できないことによります。

**【質問-18-(2)】**

クリスマシン-M

(クリスマシン-M の承認申請手続きについての責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 上記の質問の効能効果は 1971(S46)年承認時の効果・効能である「血液凝固第 IX 因子欠乏症」と同じでしょうか。

また、仮に異なる場合、どのような経緯で異なるようになったのでしょうか。

**【回答】**

結果的に異なります。

その理由は、クリスマシン-M と第 IX 因子複合体製剤とでは含まれている凝固因子の含有量が異なり、その違いにより後天性凝固第 IX 因子欠乏症に効果が期待できるかどうかの判断によるものです。

### 【質問-19-(1)】

国内製造に切り替える場合の取扱いについて

(クリスマシンの承認申請手続きについての責任者、担当者、補佐した方)

- ・ クリスマシンは 1976(S51)年に承認されましたが、輸入されていたコーナインを国内製造に切り替えるもの  
であるとして、臨床試験資料等は添付されていません。

血液製剤の場合、製造方法が全く同一であるとしても、原材料である、血漿等が異なれば、当然感染等の危険性も異なってくると考えられますが、当時、このような点について検討されましたか。検討されていない場合は理由をお教えてください。

### 【回答】

国内製造に切り替えが行われた当時の“医薬品製造指針 1975 年度版”によると、『輸入承認品目を国内製造に切り替える場合及び小分画製造を一貫製造に切り替える場合の変更の際の資料は、吸排及び経変資料とする。』と記載されており、新たな臨床試験資料等の提出は不要でした。従いまして、臨床試験は検討されておりません。

原料血漿の違いに関するご指摘は現在の考え方であり、その当時の承認申請手続きでは原材料の採集地に関しては特に問題とされておりませんでした。

### 【質問-19-(2)】

国内製造に切り替える場合の取扱いについて

(クリスマシンの承認申請手続きについての責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 現在の原材料により発生する感染を防止する対策を教えてください。

### 【回答】

原料血漿の供給先である日本赤十字社では、献血時の医師による問診、血漿の抗原抗体検査(HBs 抗原、抗 HIV-1/2 抗体、抗 HBc 抗体、抗 HCV 抗体 等)、核酸増幅検査 (HIV-1・RNA、HCV・RNA、HBV・DNA) によるドナースクリーニング並びに原料血漿サンプルの一定期間の保存を行っております。

弊社においても、原料プール血漿について、HBs 抗原・抗 HCV 抗体・抗 HTLV-I 抗体・抗 HIV-1/2 抗体・HIV-RNA・HCV-RNA・HBV-DNA の検査を行います。

また、製造工程においては、ウィルス不活化・除去効果の確認された各種工程を経て製造し、最終製品においても安全性確認試験として各種核酸増幅検査を行っております。

### 【質問-20-(1)】

第Ⅳ因子製剤の効能・効果(適応)について

- ・ 加熱製剤の輸入販売が承認される頃まで(1985(S60)年頃まで)、血液凝固第Ⅸ因子製剤、特にクリスマシンは、血友病 B のみでなくその他の後天性疾患にも適応があると考えられていたのでしょうか。

### 【回答】

上記回答にも記載しておりますように、適応は先天性並びに後天性の血液凝固第Ⅸ因子欠乏症と考えており、クリスマシンには第Ⅸ因子以外にも他のビタミン K 依存性の凝固因子が含まれていたことから、第Ⅸ因子不足の疾患に加え、これらビタミン K 依存性の凝固因子補充のために投与されることも適応と考えておりました。

### 【質問-20-(2)】

第Ⅳ因子製剤の効能・効果(適応)について

- ・ 当時、医療の現場において、クリスマシンが後天性疾患に対して投与されていた実態があったのでしょうか。あったとして、それは適応外使用として投与されていたのでしょうか。効能・効果の範囲内として投与されていたのでしょうか。

### 【回答】

クリスマシンが、医療の現場において、後天性の血液凝固第Ⅸ因子欠乏症に使用された実態はありました。

上記回答にも記載いたしましたように、これらの使用は効能・効果の範囲内と考えております。

### 【質問事項-20-(3)】

第Ⅳ因子製剤の効能・効果(適応)について

- ・ 肝疾患による出血と新生児出血等は、血液凝固第Ⅸ因子のみならず、第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子も同時に欠乏します。また、その機序はそれぞれ異なり、医学的にこれらを総称して「(後天性)血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」と呼ぶことはありません(少なくとも、現在の ICD-10 において、そのような疾病分類はありません)が、現在の医薬品の承認申請において、「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」という効能・効果に、これらの後天性疾患が含まれることを前提にして承認申請することがあるかどうか教えてください。また、その根拠をお示しください。

### 【回答】

現在では、効能・効果はより特定・限定した疾患名、病状名とすることが一般化してきており、あいまいな表現での効能効果で申請することはないことから、後天性疾患が含まれることを前提にして承認申請するのであれば、「血友病 B (先天性血液凝固第Ⅸ因子欠乏症) 及び後天性血液凝固第Ⅸ因子欠乏症患者の出血傾向の抑制」を効能・効果にすると考えます。



### 【質問-21-(1)】

ウイルス不活化処理について

- ・ ミドリ十字は、第IX因子製剤のウイルス不活化処理技術について、「紫外線照射、BPL 処理の併用」以外の方法、特に「加熱処理」の技術を、いつ頃知り、検討していましたか。

### 【回答】

第IX因子製剤に先んじ、使用患者数が多かった第VIII因子製剤に対し、昭和 56(1981)年 11 月に「技術研究計画第 876 号」において、肝炎ウイルス不活化のため、第VIII因子の 60℃・10 時間加熱処理の検討を開始致しました。

また、第IX因子製剤に関しましても、昭和 57(1982)年 4 月に「第IX因子の加熱処理（60℃、10 時間）の検討」を開始しております。

また、昭和 57(1982)年 10 月には実験室レベルの加熱処理法（液状加熱）の特許を出願しております。

ところが、昭和 58(1983)年に入り、HIV 問題が発生し、まず使用患者数が多かった加熱第VIII因子製剤の開発が急務となり、この基礎試験や臨床試験の実施が優先されました。

昭和 60（1985）年になって加熱第VIII因子製剤（コンコエイト-HT）の製造承認の目処が立ち、加熱第IX因子製剤の開発に着手しましたが、血友病 B 患者に AIDS 発症が確認され、加熱第IX因子製剤の社会的要求が強くなったため、クリスマシン-HT の輸入に切り替えております。

### 【質問-21-(2)】

ウイルス不活化処理について

- ・ 1978(S53)年の検討「結論」から「クリスマシン-HT」の販売までに 7 年を要しています。「承認」された 1976(S51)年を起点とすれば、9 年です。このように、加熱製剤の導入が遅れた理由をお教えてください。

### 【回答】

1978 年当時より、加熱による肝炎ウイルス不活化処理を行えば、B 型肝炎の危険性は減少する可能性があると考えられていましたが、第IX因子は極めて熱に不安定な蛋白であったことから、加熱処理に変わる不活化処理として、フィブリノゲンに用いられておりました紫外線照射並びに BPL 処理を検討しました。しかしながら、第IX因子の失活が大きく、断念した経緯があります。旧ミドリ十字では引き続き、加熱処理の研究をしており、昭和 57(1982)年 4 月に「第IX因子の加熱処理(60℃、10 時間)の検討」を開始しております。

上記回答にも記載致しましたが、第VIII因子製剤の加熱処理の目処が立った後、第IX因子製剤の加熱処理の実施に取り組みましたが、HIV 問題の影響から輸入製剤の導入に至っております。

### 【質問-21-(3)】

ウィルスの不活化処理について

(HIV 問題についての責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 1981(S56)年から HIV 問題が起きていたにもかかわらず、非加熱製剤をその後 4 年以上も販売しましたが、なぜですか。

社内ではこの問題をどのように検討したか教えて下さい。

### 【回答】

弊社の 2007 年 7 月 9 日付「HIV 事件に関する最終報告書」をご参照ください。

### 【質問-22】

非加熱および加熱のフィブリノゲン製剤を投与された方々に対し、ミドリ十字社から見舞金を支払われた件について、以下の 3 点をお教えてください。

- (1) 非加熱製剤および加熱製剤について、支払われた時期はそれぞれいつ頃でしょうか。
- (2) 「他人に口外しないように」という文書のやり取りが行われたのは事実でしょうか。
- (3) 支払い対象は非加熱 1 ヶ所、加熱 1 ヶ所でしょうか。他にもありますでしょうか。

### 【回答】

「非加熱および加熱のフィブリノゲン製剤を投与された方々に対し、ミドリ十字社から見舞金を支払われた件について」とのご質問ですが、ミドリ十字社が直接的にフィブリノゲン製剤を投与された方々に見舞金を支払ったことはないと思われま

す。ただし、フィブリノゲン製剤を使用した医療機関から、金員支払の強い要請があり、主に営業上の配慮などから医療機関に対し金員を支払い、これが患者様に渡ったことはあるようです。

非加熱製剤については、青森県の A 医院と某医院、加熱製剤については長野県における某医院と某医院です。尚、ミドリ十字社が直接支払ったのではないため、患者様と文書のやり取りはしておりません。

支払った時期は、非加熱製剤については、1987 年 7 月ないし 8 月、加熱製剤については 1988・9 年頃です。

また、静岡県下の医療機関にも支払った可能性はありますが、詳細は不明です。

### 3) 2009 年度 日本製薬からの回答

※インタビューを適切に実施できるよう、インタビュー対象者選出に先立ち、班から日本製薬に対し書面での質問を行った。

以下にその際の回答内容を添付する。

#### 【質問日と回答受領日】

質問日	形式	回答受領日
1 2009年10月13日	文書による質問	2009年11月12日

#### 【質問-1-(1)】

PPSB-ニチヤクの承認について

- ・ PPSB-ニチヤクの申請にかかる効能・効果は「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」であり、申請書添付の臨床試験成績資料は、全て血友病 B の症例でした。しかしながら、申請手続きの過程で、効能・効果は「血液凝固第Ⅸ因子欠乏症」に変更され、承認されました。臨床試験の症例追加はありませんでした。  
以上の経過は、貴社は血友病 B 以外の疾患に対しても承認申請されたのかどうかお示し下さい。

#### 【回答】

PPSB-ニチヤクの承認申請手続きに携わった責任者、担当者、補佐した者のインタビューを希望されていますが、当時の責任者は故人となっております。担当者等は既に退職していますが、承認申請書の「規格及び試験方法」の資料作成責任者から聞き取り調査を行い、主に「PPSB-ニチヤクの承認」に関して下記のとおり確認致しました。但し、およそ 40 年前のことであり、記録も持っていないためあくまでも記憶によるものであるとのことでした。

昭和 46 年（1971 年）8 月 6 日付の申請書（乙 B100 号証）によると、当社は血友病 B についてのみ承認申請を行ったものと考えます。

当時は、製薬会社が承認申請を行った後、厚生省担当部局での事務局審査が実施され、その後に中央薬事審議会の調査会で審議が行われたと考えられます。当時の審議の結果、効能又は効果欄に「病名を記載することは患者にとって好ましくない」との理由で、「血友病 B 患者に対し」の文言が削除されたものと思われます。

差し換える申請書の内容を、申請製薬会社が勝手に変更することはできませんので、当時の中央薬事審議会での審議を踏まえて、承認前に申請書の記載整備として差し換え手続きが行われたものと考えます。

なお、厚労省提出書証（乙 B100 号・乙 B81 号）にあるように、日本製薬の「PPSB-ニチヤク」の製造承認申請と旧ミドリ十字の「コーナイン」の輸入承認申請については併行して審査が行われました。日本製薬の「PPSB-ニチヤク」の製造承認申請書の差し換えの書面には中央薬事審議会の審議結果に基づく差し換えである旨の記載はありませんが、同時期に実施された旧ミドリ十字の「コーナイン」の輸入承認申請書の差し換えの書面には、中央薬事審議会の審議結果に基づく差し換えである旨の記載があります。従って、日本製薬の製造承認申請書差し換えも、旧ミドリ十字の輸入承認申請書差し換えと同様に、中央薬事審議会の審議結果に基づき行われたものと思われます。

### 【質問-1-(2)】

PPSB－ニチヤクの承認について

- ・ 血友病 B 以外も適応症と考えておられた場合、どのような疾患を適応と考えおられたかお示し下さい。

### 【回答】

血友病 B 以外の疾患は想定していなかったと思われま

### 【質問-1-(3)】

PPSB－ニチヤクの承認について

- ・ 血友病 B 以外の疾患を適応と考えていら

### 【回答】

「質問事項-1- (1)」において回答しましたように、差し換えした製造承認申請書は、中央薬事審議会の審議結果に基づき記載整備を実施したものと

また、当社は血友病 B 以外の疾患を適応に考えていなかったと思われま

### 【質問-2-(1)】

プールサイズの拡大について

1972(S47)年に承認される際には、原料血漿のプールサイズを3人分以下としており、その理由として「血清肝炎罹患のおそれを防止することに努めた」「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」として

しかし、1974(S49)年、一部製造変更承認を申請し、プールサイズを3人分以下から50人以上に拡大しました。このことに関連してお訊ね

- ・ プールサイズ拡大後、実際の精製の際には何人分の血漿をプールして用いていた

### 【回答】

社内の聴き取り調査によれば、昭和 52 年頃の仕込み血漿量 (プールサイズ) は 400L 程度であったとのこと

1 人の供血者からの採血血漿量を 0.2L で計算すると、2,000 人分に相当することになります。