

不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
抗HBsグロブリン添加処理および紫外線照射処理	5-15-21	1983 (S58)	Brummelhuis ら『血液製剤の最適使用への貢献IX. (潜在的に存在する)血漿分画製剤のB型肝炎感染性の消失』H.G.Vox Sang	濃縮凝固第Ⅷ因子製剤、プロトロンビン複合体、濃縮CⅠエステラーゼ阻害剤、プラスミノゲン、アンチトロンビンⅢについて、抗HBsグロブリンを添加した試験検体、添加しない対照検体、さらに抗HBsグロブリンを添加した参照血漿をチンパンジーに投与したところ、対照検体または未処理の血漿を投与した6頭のチンパンジーではいずれもB型肝炎に感染したが、試験検体またはHBsグロブリンを添加した参照検体を投与された5頭のチンパンジーでは1年以上にわたってフォローされたがB型肝炎感染の証拠は何一つ証明されなかったと報告
	5-15-22	2002 (H14)	『命令書に対するご報告』三菱ウェルファーマ株式会社	抗HBsグロブリン添加処理の不活化能について、HBVに対しては妥当な手段であったが、HCVに対しては、抗HBsグロブリンには抗HCV抗体も含まれていたと推定されるものの、それによるHCV感染防止効果は不明であり、評価はできないと報告。
乾燥加熱処理	5-15-23	1971 (S46)	G. Y. Rosenberg 『乾燥フィブリノゲン製剤およびアルブミン製剤におけるBotkin肝炎ウイルスに対する加熱不活化作用』Internal Society of Blood Transfusion	乾燥フィブリノゲン製剤やアルブミン製剤について完全な乾燥直後の60℃10時間加熱により、イヌ肝炎ウイルスや候補ウイルスの完全な不活化をもたらすことを示したと報告
	5-15-24	1985 (S60)	P.M.Manuucci (Italy)ら『加熱処理第Ⅷ因子濃縮製剤による非A、非B型肝炎の伝播』THE LANCET 2巻8445号	濃縮第Ⅷ因子製剤について、60℃72時間加熱処理では完全に不活化されていないことを報告
	5-15-25	1985 (S60)	宮本誠二(化学及血清療法研究所)ら『濃縮第Ⅷ因子製剤の加熱処理条件の検討』基礎と臨床19巻13号	濃縮第Ⅷ因子製剤について、60℃72時間の処理では肝炎ウイルスの不活化は不十分であること、65℃96時間の処理では十分な肝炎ウイルスの不活化が達せられている可能性が示唆されたこと、および65℃96時間に相当する不活化効果を得るには60℃では192時間程度の加熱が必要になることを報告
	5-15-26	1988 (S63)	堀之内寿人(宮崎医科大学)ら『熱処理フィブリノーゲン製剤によると思われる非A非B型肝炎の1例』日本消化器病学会雑誌85巻8号	1987(S62)年4月の加熱フィブリノゲン製剤単独投与の単独投与による非A非B型と思われる肝炎感染を報告し、熱処理した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため、適応範囲を厳密にする必要があると述べる。
	5-15-27	1989 (H1)	井上憲昭(長野県厚生連富士見高原病院)ら『加熱処理フィブリノーゲン製剤(フィブリノーゲンHT(ミドリ))による非A非B型肝炎の5例』日本内科学会雑誌78巻5号	1987(昭和62)年9月から11月の間に5名全員(うち2名は輸血併用)が感染したことを報告し、現在行われている60℃96時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨を指摘。

※網掛け部分は、当該不活化処理を実際に実施していた、もしくは実施していたと考えられる時期に報告された論文である。

以下に、上記文献報告から考えられる各不活化処理の不活化処理能について考察する。

紫外線処理の危険性について

紫外線照射処理は、米国 NIH の文献にフィブリノゲン製剤の製法について、「溶解フィブリノゲン

は 0.3%以上のβプロピオラクトンまたは人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」との記載があることや、米国カッター社製のフィブリノゲン製剤が紫外線処理を施して製造されたことなどから、我が国でも導入されたと考えられる。しかしながら、先の図表に示した報告は、いずれもウイルス不活化効果を疑問視する報告およびウイルス不活化効果が小さいとする報告である。本処理法が実施された製剤が製造・販売される以前からこのような報告が国内でなされていたこと、特にミドリ十字社の代表である内藤良一が紫外線照射処理の不活化能に否定的な見解を示したことは特筆すべき事実であろう。

BPL 処理および紫外線照射処理併用の危険性について

1980(S55)年に Prince ら（文献 5-15-13）、1982(S57)に吉澤らが報告（文献 5-115-14）しているように、肝炎ウイルス不活化効果を認める報告が見られる一方で、1963(S38)年の上野の報告（文献 5-13-9）など、効果を疑問視する文献も散見される。また、1964(S39)年岩田の報告（文献 5-15-10）などにみられるように、BPL の発癌性や溶血作用を問題視する文献も見られる。

不活化能を認める報告においても、BPL 濃度、追跡期間、不活化能の検査方法などは様々であり、一概に同様の不活化能を示しているとは言えない。

これらの文献を総合すると、ウイルス不活化効果については、ある程度の効果は期待できるが、三菱ウェルファーマ社の報告（文献 5-15-20）で「同じ BPL 処理といっても対象蛋白、蛋白濃度、添加する BPL 濃度、温度条件、pH 等種々のパラメーターでその不活化効果が大きく変化することが知られており、そのため、ミドリ十字の行っていた紫外線照射+BPL 処理は、一定の肝炎ウイルス不活化効果が期待されるものの、その程度は不明とせざるを得ない」と記載されているように、条件によってもウイルスの不活化能が大きく異なることから、フィブリノゲン製剤に対して行われた BPL 処理のウイルス不活化能については、十分ではなかった可能性が高いと考えられる。

抗 HBs グロブリン添加処理および紫外線照射処理併用の危険性について

この処理は、B 型肝炎ウイルスを不活化するための処理であり、B 型肝炎ウイルスの不活化には効果があると考えられる。しかしながら、この処理を行っていた当時および以前に同処理による非 A 非 B 型肝炎（C 型肝炎）ウイルス不活化能に関して報告された文献は見当たらない。

一般的には、B 型肝炎ウイルスを不活化するための処理である本処理が、非 A 非 B 型肝炎ウイルスに対しても不活化能を有すると考えられる根拠は少ないと考えられる。

乾燥加熱処理について

乾燥加熱処理については、処理温度および時間による不活化能の違いが議論の中心となっている。また、各々の報告で不活化対象となっているウイルスも様々であり、各々のウイルスによって、最適な不活化条件が大きく異なっていることが上記報告から見て取れる。また、1985 (S60)年に宮本らは、「65°C96 時間に相当する不活化効果を得るには 60°Cでは 192 時間程度の加熱が必要になる」と報告しており（文献 5-13-27）、温度の違い等でウイルス不活化能は大きく異なることが伺える。

そのため、乾燥加熱処理によるウイルス不活化処理は、不活化の対象となるウイルスを決定した上で、それに対する不活化能様々な条件化で測定する必要があると考えられる。このことから C 型肝炎ウイルスが同定される 1988(S63)年以前は、非 A 非 B 型肝炎ウイルス（C 型肝炎ウイルス）を十分に

不活化するための条件を見出すことは困難であったのではないかと考えられる。

② 第IX因子複合体製剤の投与による肝炎感染の危険性について

第IX因子複合体製剤については、以下に示すとおり、不活化処理が全く行われていない期間が存在した。そのため、先述した売血原料およびプール血漿に起因する肝炎感染の危険性が高い製剤であったと言える。これらの危険性については、不活化処理の未実施期間中および未実施期間以前から報告されていたことであるため、第IX因子製剤に関しては、肝炎感染の危険性を認識できたと考えられる。

また、乾燥加熱処理を実施した加熱製剤が輸入・販売されるようになってからも不活化処理がなされていない非加熱製剤は流通し続けており、このことが、肝炎の感染を拡大させたと考えられる。

図表 5-16 第IX因子複合体製剤の不活化処理未実施期間

第IX因子複合体製剤	不活化処理未実施期間
クリスマシン	1976 (S51)年 12 月 (製造承認時) ~1985 (S60)年 11 月 (1985 (S60)年 12 月から乾燥加熱処理を施したクリスマシン・HT を輸入・販売)
PPSB・ニチャク	1972 (S47)年 4 月 (製造承認時) ~1986 (S61)年 10 月 (1986 (S61)年 11 月に乾燥加熱処理を施した PPSB-HT ニチャクの製造承認を取得)

厚生省による血液研究事業の昭和 54 (1979)年度研究報告集中の「血友病患者の肝炎に関する実態」(長尾大)においても、血液製剤による治療を受けることが多い血友病患者の肝炎発生頻度が高いことに触れ、クリーンな血液製剤の必要性が指摘されていることから、第IX因子複合体製剤による肝炎感染の危険性は認識できたと考えられる。

(3) 行政、企業、医療関係者などの対応整理

この項目では、知見の認識および伝達状況や最新知見に対する各主体の対応を検証する。

1) 行政の対応について

検証中 (検証 3)

2) 企業の対応について

検証中 (検証 4)

3) 医療現場・学会の認識および対応について

i) 当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告

本項目では、各時点で、当該血液製剤による肝炎感染について、どのような報告がなされていたのかを検証する。

以下に、当該血液製剤投与と肝炎感染の関係について述べている文献報告を示す。これから分かるように、昭和 30 年代(1955~)からフィブリノゲン製剤の投与による肝炎感染についての報告が存在していた。海外では当該血液製剤による肝炎感染の危険性を述べる文献報告は多く、中でも、コーナインについての報告が多くみられる。国内につきも、昭和 40 年代(1965~)からフィブリノゲン製剤、第 IX 因子複合体製剤ともに肝炎感染の事例を述べる文献が見られる。

図表 5-17 当該血液製剤投与による肝炎感染についての主な報告

文献報告	年	出所	内容
5-17-1	1957 (S32)	James H. Graham ら『POSTOPERATIVE HYPOFIBRINOGENEMIA Diffuse Intravascular Thrombosis after Fibrinogen Administration』The New England Journal of Medicine 257 巻 3 号	従来、フィブリノゲンは先天性及び後天性フィブリノゲン血症状態を改善するために使用されており、その使用による合併症は、当時まで肝炎発生のみであったが、著者がフィブリノゲンを投与した後、術後低フィブリノゲン血症を生じて広汎な血管内フィブリン沈着及びこれによる内臓梗塞が生じた症例があったことを報告。
5-17-2	1963 (S38)	Cronberg (Sweden)『フィブリノゲンにより感染する肝炎』	フィブリノゲン製剤を投与した 49 例の患者のうち、15 例に肝炎発生したこと、そのうち 6 例は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害の薬剤を服用したことがなかったこと、15 例すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いことを記載
5-17-3	1963 (S38)	『Physicians' Desk Reference』Medical Economics	紫外線照射処理を行ったフィブリノゲン製剤について、肝炎ウイルスの存在は確定的な弊害であると考えられるべきであり、同製剤の使用を控えるべきであると警告
5-17-4	1964 (S39)	村上省三 (日赤輸血研究所) ら『国際輸血学会議から』日本医事新報 2118 号	ニューヨークの Presbyterian Med. Center の報告で、出血による低フィブリノゲン血症患者にフィブリノゲンを投与して、6 か月生存した症例のうち、黄疸発生率が 14.3%に見られたというものがあったことを記載。
5-17-5	1964 (S39)	市川洋一 (国立予防衛生研究所) 「ウイルス肝炎に関する WHO 報告から」日本医事新報 2120 号	血清肝炎 (SH) と流行性肝炎 (IH) の感染源に関して「輸血及び滅菌されていない各種血液製剤の輸注」があること、無処置の混合血漿は混合数量にも左右されるが、0.12~12.2%と全血よりもはるかに高い発病率を示すこと、フィブリノゲン及び抗血友病性グロブリンは製剤の特質からいっても、混合血漿より感染源の潜在機会は多く、17%という報告があることなどを記載。
5-17-6	1966 (S41)	木本誠二 (東京大学) 『血清肝炎の予防に関する研究』厚生省医療研究助成補助金による研究班の報告	フィブリノゲン製剤 (BPL 製剤) の投与を受けた 6 例の症例のうち 4 例に肝炎の発生が認められ、いずれも輸血を併用していたものの、1 例は家族供血によるものであったことを報告