

## 検証4:薬害肝炎に対する血液製剤製造会社の責任

アウトプット・イメージ

－ 目 次 －

(1) はじめに.....	3
(2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について.....	5
1) フィブリノゲン製剤の概要.....	8
2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点.....	15
i) 原材料（ヒト血漿）の問題点.....	15
ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点.....	21
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	23
(3) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について.....	38
1) 第IX因子複合体製剤の概要.....	39
2) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点.....	44
i) 原材料（ヒト血漿）の問題点.....	44
ii) 製造の手技とロットの大きさの問題点.....	45
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	46
(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について.....	47
1) 当該医薬品の医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わり.....	49
2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い.....	59
i) 通常時.....	59
ii) 集団肝炎感染発生時.....	80
3) 市販後の危険性情報の提供.....	98
i) 国への報告.....	98
ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供.....	105
iii) 患者に対する情報提供.....	136
(5) 検証4のまとめ.....	136

## (1) はじめに

フィブリノゲン製剤などのウイルス混入薬剤が製造され、感染の危険性について十分な情報が医師、患者に伝達されることなく、患者に投与され、その結果として血液製剤による肝炎が多数の患者に発症した。このような肝臓のウイルス感染に関する企業の問題意識は希薄であり、監督官庁への報告も不十分になった。さらに、感染および肝炎発症についての情報が医療機関並びに患者本人へ十分に伝達されなかった。これらの問題については、指導・監督官庁である厚生労働省・医薬品総合機構の責任とともに、製薬企業が第一義的に責任を負うべきものである。そこで、特に製薬企業に焦点を合わせて、製薬会社の血液製剤の開発製造、販売、情報収集と報告の実態と製薬会社の問題意識、薬害肝炎の発生・拡大が起こった原因と責任について検証する。

上記視点に基づき、本検証 4 では、問題を大きく「製剤の開発・製造段階の問題点」と「市販後の企業の問題点」の 2 つに分けた。前者に関しては、本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤と第Ⅸ因子複合体製剤のそれぞれについて、その原材料・ロットの大きさ・ウイルス不活化処理などの問題点を検証する。また後者に関しては、肝炎感染の危険性に関連する情報について、企業がどのような情報を収集し、どのように取扱い、そして国や医療機関等へどのように報告したか、検証する。

### 1) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

#### i) 用いた原材料の危険性はどの程度のものであったか？

- ・どのような原材料を用いて当該医薬品を製造していたか？ 危険性の高い有償採血を原料としていたのではないか？
- ・製造承認申請時を含めた各時点において、企業はその危険性をどのように認識していたか？

#### ii) 製造工程（ロットの大きさ等）に問題がなかったか？

- ・多人数の原料血漿をプールする製造工程を経ることで、ウイルスの混入可能性が高まっていたのではないか？

#### iii) ウイルス不活化処理に問題はなかったか？

- ・ウイルス不活化処理のためにどのような処理方法を実践していたか？
- ・BPL 処理を含め、各処理方法は有効だったのか？
- ・各処理方法の有効性について企業はどのような認識でいたか？

### 2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について

#### i) 用いた原材料の危険性はどの程度のものであったか？

- ・どのような原材料を用いて当該医薬品を製造していたか？ 危険性の高い有償採血を原料としていたのではないか？
- ・製造承認申請時を含めた各時点において、企業はその危険性をどのように認識していたか？

#### ii) 製造工程（ロットの大きさ等）に問題がなかったか？

- ・ 多人数の原料血漿をプールする製造工程を経ることで、ウイルスの混入可能性が高まっていたのではないか？
- iii) ウイルス不活化処理に問題はなかったか？
- ・ 原料および製法に問題が有るにもかかわらず、不活化処理を実施しなかったのではないか？
  - ・ 各処理方法の有効性について企業はどのような認識でいたか？
- 3) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について
- i) 当該医薬品の販売の仕方ならびに医療機関とのかかわり方に問題がなかったか？
- ・ 営業体制の組み方および販売手法に問題はなかったか？
  - ・ 用いていた営業ツールは適切なものだったか？
- ii) 市販後の危険性情報の収集および取り扱いに問題はなかったか？
- ・ 国内の危険性情報の収集は十分な手法／体制の下に行われていたか？
  - ・ 海外を含めた最新情報を収集／取扱いできていたか？ 特に米国 FDA が 1977 (S52) 年にフィブリノゲン製剤を承認取消しにした際、企業としてどのような対応をとったか？
  - ・ 収集した情報に対する対応は製薬企業として十分なものであったか？
  - ・ 集団肝炎感染発生時、十分な体制を組んで情報収集に当たることができたか？
  - ・ 集団肝炎感染被害の実態把握の手法は妥当だったか？
- iii) 市販後の危険性情報を国・医療機関・患者等へ報告／提供する際に問題はなかったか？
- ・ 肝炎感染情報の国への報告は適正だったか？ 特に集団肝炎感染発生時の被害実態の報告は過小報告だったのではないか？
  - ・ 医療機関への情報提供手段である添付文書の記載内容は適切だったか？
  - ・ 医薬情報担当者による医療機関ならびに患者への情報提供は適切に行われたか？
  - ・ 集団肝炎感染発生時、その情報が的確に医療機関へと伝達され、被害拡大を抑制できたか？
  - ・ 危険性が高いと判断された製剤の回収は円滑に実施されたか？

## (2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

フィブリノゲンを始めとする血液製剤のウイルス感染に対する開発、製造における問題点は、1) 原材料、2) 製剤の手技とロットの大きさ、3) ウイルス不活化処理とウイルスの混入量とウイルスの遺伝子情報、などである。

本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤は、1962 (S37) 年承認申請書によると売血の「血漿を 500L 乃至 1,000L のプールに混入」したものを原料として分画される。当時は一回につき 200mL を採血していたことと、血球成分を除外して血漿を得ることを鑑みると、1 ロットは 4,500 人～9,100 人分程度をプールして分画していたことになる。さらに、本研究班から田辺三菱製薬に行った質問に対して、2008 (H20) 年 12 月 19 日に「製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となります。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いられた血漿の種類（輸入血又は国内血）などによって変動し、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられます（1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL として換算した人数）」との回答がなされている。

また、原料血漿中の献血と売血の割合については、1993 (H5) 年 9 月からは国内献血のみを原料として用いているが、それ以前は売血を用いていた。1979 (S54) 年以前の資料は残されていないものの、当時の状況からして、大部分は輸入血であったと推察される。1980 (S55) 年から 1987 (S62) 年までに製造されたロットでは、約 40%が輸入血のみを原料とし、残りの約 60%は輸入血と国内売血の混合となっている。1987 (S62) 年から 1992 (H4) 年 10 月までのロットでは輸入血と国内売血の混合、輸入血のみのロット、国内血のみのロットが混在している。なお、輸入血とは、ミドリ十字社の子会社である米国アルファ社などが米国貧民街などの採血所で集めたもの及び貧民街で他の採血業者が採血したものを購入したものの混合であると結論できる。当時、売血を行う人たちの感染の状況を合わせて判断すると、殆ど全てのロットの原料血漿に肝炎ウイルス (B 型または C 型ウイルス) が混入していたことは間違いない。また、申請よりはるかに大きなロットを作製する事が常態化していたことが明らかになったが、このことは、当時のミドリ十字社が肝炎の感染に殆ど配慮をしていなかったことを明確に示している。同様に、第IX因子製剤でもプールした売血由来の血漿を原料にしていたため、同様な状況であったと推測される。

このような原材料の状況から、発売当初からミドリ十字社は血清肝炎の生じる危険があることを認識しており、日本ブラッド・バンクの専務取締役で、血漿分画法を第二次世界大戦直前に米国で学んだ内藤良一は、1963 (S38) 年に日本産科婦人科学会雑誌 15 巻 11 号に「乾燥人血漿について私のお詫び」を載せ、乾燥血漿製剤に関して紫外線照射は血漿の肝炎ウイルスを不活化するには 1958 年に Strumia から「殆ど無効」と判決が下されるに至った」ことなどを述べている。また、同文書で「私の罪業と申しますのは、実は私は陸軍軍医学校教官で、戦争直前米国フィラデルフィアにおいて凍結真空乾燥の技術を学んだことが契機となって、この日本における乾燥血漿の製造を開発したことであり、その結果多くの患者さんをこの乾燥血漿によって肝炎に罹らせたことでもあります。」と述べ、併せて乾燥人血漿による肝炎発生率は英国で 4.5%～11.9%と報告されている、と述べている。それにもかかわらず、1964 (S39)年に紫外線照射で「不活化」することを条件にフィブリノゲン-BBank の承認を得て発売しているのである。添付文書にも発売当初から「完全不活化を信頼することが出来ない」と記載している。このように血液製剤による肝炎発症を自らの罪業といいながら、内藤良一雑文集「老 SL の騒音」には、1974 (S49) 年の「創立 24 周年を迎えて」で「輸血の普及 (それは当社

が最大の貢献をした)に伴って増加した輸血後肝炎が商業輸血銀行の専売のように、すりかえて攻撃され、職業供血者の貧血の問題等々で某商業新聞の執拗なプレスキャンペーンには抗する術もなく、それが昭和 39 年の、保存血液の採血供給は日赤の献血でやるという閣議決定を導いて、我々民営血液銀行は後退のやむなきに至りました。・・・法律よりも幅を利かす行政指導が強く、許認可権が握られているお役所からの要請に対して、当時生まれたばかりの血漿分画製剤の維持を交換条件的な約束事として従わざるを得ませんでした。」と記載している。これらの記載からも、ミドリ十字社の首脳には肝炎感染に関する責任の認識は希薄であったと言わざるを得ない。

感染の可能性を可及的に減少させることは製薬企業の義務であり、その為のウイルス不活化処理の試みが行われてはいるものの、ミドリ十字社などの認識は甘く、会社独自で不活化の検討を真剣に行った形跡は見当たらない。ようやく、2002 (H14) 年 7 月に厚生労働省医薬局が発出したフィブリノゲン製剤についての報告命令「ウイルス不活化効果の再検証」に対応して、3 回の遅延報告のあと 2003 (H15) 年 7 月に報告書を提出している。報告書では、いくつかのウイルスを用いて各手法の不活化効果を比較しているが、不活化効果はウイルスによって大きく異なる。HCV のモデル代替ウイルスである BVD と SIN ウイルスの不活化効果を比較してみると、いずれも UV 照射では全く効果がないが、UV 照射とβプロピオラクトン (BPL) 処理では、SIN に対しては 100 万分の 1 にまで減少するものの、BVD に対しては 1/160 に減少させるだけであったとされている。これは、ウイルス分類、膜の有無、粒子径などが類似しているウイルスでもあっても、その不活化効果は異なっていることを意味し、したがって、現段階でも HCV に対する不活化効果については明確にはなっていない。なお、現在行われている乾燥加熱と有機溶媒/界面活性剤処理の併用では感染率は 2 万分の 1 以下には減少しているが、これでもまだ完全な不活化ができていないといえない。

事実、名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学分野の田中靖人准教授らは、非加熱製剤と加熱製剤の各 2 ロットから HCV RNA を抽出し、PCR で RNA を増幅した後に RNA をクローニングして、それらの塩基配列を解析しているが、HCV の存在と存在量を測定し、さらには、地域によるウイルスの RNA 配列の違いから含まれるウイルスが何処から来たものか、人種差の観点から考察している。その結果、1986 (S61) 年～1987 (S62) 年に製造されたフィブリノゲン製剤 4 ロット全てに、大量の、十分に感染が可能な HCV の存在が確認され、加熱製剤中にも 2 ロット全部にウイルスが確認された。また、いずれのロットのフィブリノゲン製剤中にも複数のクローンが存在することが確認された。このことは同一ロットに複数のヒト由来の HCV が混入していることを意味している。

このような原料の危険性に対する当時のミドリ十字の認識の欠如あるいは意図的無視については、1977 (S52) 年 12 月の米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の製造承認取り消しが記述されている 1978 (S53) 年 1 月 6 日付の Federal Register や、1979 (S54) 年 4 月に権威ある臨床医学雑誌である JAMA (the Journal of the American Medical Association) で売血やプール血漿の危険性を指摘した Ness & Perkins の論文に対するミドリ十字社の対応をみただけで十分な認識を得ることができる。ミドリ十字社は JAMA の論文は無視している。また Federal Register は直ちに入手して、情報収集担当者がその内容を社内報告および関係者で回覧したが、会社は全く対応をとらなかった事が明らかになっている<sup>1</sup>。ウイルス感染の危険に対して血液製剤製造会社の感受性、責任感があまりに低

<sup>1</sup> 同対応について、企業は「FDA は承認取消し理由に B 型肝炎ウイルスの伝播リスクがクリオプレシペレートより高いことをあげているものの、この時点で、旧ミドリ十字では逆受身赤血球凝集 (RPHA) 法で B 型肝炎ウイルスのスクリーニングを行っていたこと」、「当時米国で上市されていた製剤と異なり、旧ミドリ十字の製剤 (非加熱) には、

かったと言わざるをえない。

これらの問題点について、実態を整理して問題の要点を検討する。

---

紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的に $\beta$ プロピオラクトン処理が施されていたこと」「当時入手していた肝炎報告数が少なかったこと」を理由に特段の調査検討が行われなかった、推察している。これについては、(4)-2)-i)-②の「海外における危険性情報の収集と対応」で詳しく説明する。