

導入の目的について、「注射用フィブリノーゲンは世界的に、血清肝炎伝染源であるとの疑念をもたれている現状に鑑みて、現行の紫外線照射のほかにベータ・プロピオ・ラクトンの添加を試みたい」と述べられている。

また、同年 11 月 11 日付の調査記録（旧ミドリ十字の研究業績集）である「注射用フィブリノーゲンの B.P.L 処理法の検討」には、「B.P.L が Virus の不活化に極めて効果的であるといわれてから LoGrippe には 1954 年以来数回に亘る報告があり、我国でも市田、鈴木等の報告（1963）があります。」と記されている。

実際、これらの報告には、「BPL 処理した血漿を輸血した場合、肝炎の発生が少ない」「BPL と紫外線照射を併用した血漿を 430 人に注射したが、全て肝炎の発生をみなかった」といった記載がある。

なお、1965（S40）年 11 月改訂の添付文書には、 $\beta$ プロピオラクトン処理を施していることが明記されている<sup>15</sup>。

### 処理条件設定根拠

不活化の指標としては、上記研究調査録では「現在のところ肝炎 Virus の生死を確かめる方法がないので、B.P.L の殺菌効果を検べる対照菌として Aero. Aerogenes を用いました。Aero. Aerogenes は米国 NIH の紫外線照射基準において対照菌として定められている菌株で、…（後略）…」と述べられており、Aerobacter Aerogenes を用いている。

また、厚生労働大臣の報告命令（2002（H14）年 6 月 18 日）に対する三菱ウェルファーマ社からの回答書（2003（H15）年 7 月 25 日）では、次表のように、HCV 代替モデルウイルスを指標に感染率が大きく減少するデータを示している<sup>16</sup>。数値が大きいほど不活化効果が大きく、数値が 1 大きくなるとウイルスの感染価が 10 分の 1 になることを示している（例：2.0 は  $10^2$ （=100）分の 1 である）。

ただし、HCV 代替モデルウイルスである BVD と SIN は、UV+BPL 処理の効果が大幅に異なるので、HCV に対する効果については現段階で明確でないとわざるをえない。

---

<sup>15</sup> ただし、実際にどの製造ロットから BPL 処理が施されたかを判断する資料はない。

<sup>16</sup> 『命令書（厚生労働省発医薬第 0618053 号）の 1 の (1)、(3) 及び (4) に対するご報告』（2003（H15）年 7 月 25 日、三菱ウェルファーマ社）

図表 4-16 ウイルス不活化処理の妥当性等に関する検証結果 ～ウイルス不活化法とその効果～

製法	製造時期	HIV-1	BHV	BVD	EMC	CPV	SIN
UV	1964(S39)年 ～1965(S40)年	≧4.6	0.0	0.0	0.0	0.0	(0.0) *1
UV+BPL	1965(S40)年 ～1985(S60)年	≧7.3	2.0	2.2 (約 1/160)	5.0	2.6	6.2 *1 (約 1/160 万)
UV+HBIG *2	1985(S60)年 ～1987(S62)年	(≧4.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0) *1
DH	1987(S62)年 ～1994(H6)年	≧6.5	1.5	1.8 (約 1/63)	≧5.9	0.0	3.8 *1 (約 1/6300)
DH+SD *3	1994(H6)年 ～現在	≧11.9	≧4.4	≧4.9 (約 1/8 万)	≧6.0	1.4	NE

注) UV : 紫外線照射

\*1. : 分画 I (エタノール分画) 工程の試験は実施せず

BPL : βプロピオラクトン処理

\*2. : 抗 HBs グロブリン添加工程の試験は実施せず

HBIG : 抗 HBs グロブリン添加

\*3. : 今回の試験結果ではない

DH : 乾燥加熱

( ) : 抗 HBs グロブリン添加工程は評価不能であるため参考値

SD : 有機触媒/界面活性剤処理

NE : 実施せず

≧ : 十分な不活化効果によりウイルス量が検出限界以下である

出所) 『命令書 (厚生労働省発医薬第 0618053 号) の 1 の (1)、(3) 及び (4) に対するご報告』 (2003 (H15) 年 7 月 25 日)

### βプロピオラクトンが入手不能となった理由

1985 (S60) 年にβプロピオラクトンが入手不能となった理由について、社員に対するアンケート調査等から以下のように推測している。

- ・ 本品 (βプロピオラクトン) には発がん性があるので、供給メーカーが製造販売を中止したいと連絡してきた、あるいは製造販売を中止した。
- ・ ミドリ十字社にβプロピオラクトンを供給していた国内の会社の工場が、発がん性を理由にミドリ十字社向けに包装を小分けする作業を拒否した。ミドリ十字社も発がん性を考慮して使用を止めた。

なお H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書には、「βプロピオラクトンは、水溶液中で速やかに分解されて最終製剤には残留しないため、現在でも日米欧の一部メーカーの血液製剤やワクチン製造に使用されている。」と記載されている。

### βプロピオラクトン処理に代えて抗 HBs グロブリン添加処理を実施した理由

フィブリノゲン製剤に抗 HBs グロブリンを添加した理由あるいは根拠を示す直接的な資料は見当たらない。なお、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書では、「血液製剤中の抗 HBs 抗体価と B 型肝炎ウイルスの不活化」(1984 (S59) 年 1 月 7 日) というミドリ十字社の調査研究録が参考にされた可能性があるかと推察している。(当該調査研究録の要旨を以下に記す)

#### ミドリ十字社調査研究録の要旨 (1984 (S59) 年 1 月)

血漿分画に用いる原料血漿は RPHA あるいは RIA 法による HBs 抗原スクリーニングを受けているが、測定法の検出限度の問題から、調整された製剤は、肝炎感染の危険性が皆無であるとはいえない。当社の血漿分画製剤にはパストリゼーションあるいは、βプロピオラクトン処理と紫外線照射の併用処理が行われているが、コンコエイト、クリスマシンといった不安定な製剤に関しては不活化処理はとられていない。

先般、オランダ赤十字の Brummelhuis らが、HBs 陽性血漿から製造した血漿分画製剤に、抗 HBs グロブリンを終濃度で 0.4IU/ml となるように添加したところ、チンパンジーにおける B 型肝炎感染を抑制したとの報告を行った。この方法は不安定な第Ⅷ、第Ⅸ因子製剤に対して、魅力的な方法と考えられたため、当社製剤の現状を知るために、各種製剤の抗 HBs 抗体価の測定を行った。

その結果、コンコエイトで 0.45~1.80IU/ml、静注用免疫グロブリン製剤で 0.113~0.23IU/ml、フィブリノゲン及びトロンビンで 0.028IU/ml であり、クリスマシンからは検出されなかった。クリスマシンに抗 HBs グロブリンを添加する方法は、本剤のリスクを減らす上で良好な方法と考えられた。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書

これに加え、製薬企業内で実施されたアンケート調査では、「抗 HBs グロブリン添加を行った根拠を知っていた」という回答が 6 名からあったものの、いずれも B 型肝炎対策を目的としていると

回答している。したがって、当時のミドリ十字社では、B型肝炎ウイルスを念頭に置いた不活化処理の検討を行っていたと考えられる。

### βプロピオラクトン処理および抗HBsグロブリン添加処理に関する当時の認識

βプロピオラクトン処理と紫外線照射との併用効果について、当時のミドリ十字社では「ウイルス不活化はパーフェクトと迄は行かないが、かなり有効であると云われている。」<sup>17</sup>と認識していた模様である。

一方、抗HBsグロブリン添加によるB型肝炎ウイルス防止効果については、Brummelhuisらの報告に基づき、βプロピオラクトン処理に匹敵するB型肝炎防止効果を期待していたと想定されている<sup>18</sup>。

### 実施状況

βプロピオラクトン処理が開始された時期は不明であるが、旧ミドリ十字社では、1964年（昭和39年）～1965年（昭和40年）に開始されたものと推測されている。その後、1985年（昭和60年）8月まで、本処理が行われていた。

また抗HBsグロブリン添加は、1985（S60）年8月に開始され、1987（S62）年2月まで行われた。

### ウ) 乾燥加熱処理

#### 導入経緯

紫外線照射等に比べて、特にHIVに対してより確実な不活化処理をおこなうことを目的として、Rouzioux<sup>19</sup>、Dietz<sup>20</sup>ら、Rosenberg<sup>21</sup>らの報告を根拠として乾燥加熱処理の検討を開始している。以下に検討の経緯を示す。

図表 4-17 乾燥加熱処理の検討経緯

時期	検討内容
1985（S60）年2月～1986（S61）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（S60）年4月	技術研究計画を発行し、正式に開発を開始
1986（S61）年11月	本加熱処理条件におけるAIDSウイルス不活化実験を実施
1986（S61）年3月～1987（S62）年3月	物理的・化学的性状分析
1986（S61）年5月～1987（S62）年3月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1986（S61）年6月～1987（S62）年2月	加速試験を実施
1987（S62）年1月～1987（S62）年3月	苛酷試験を実施
1986（S61）年6月～1987（S62）年2月	急性毒性試験の実施
1986（S61）年9月～1987（S62）年4月	亜急性毒性試験を実施
1986（S61）年7月～1986（S61）年10月	一般薬理試験を実施
1986（S61）年12月～	外科・救急領域にて臨床試験開始

<sup>17</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料2-(6)-7

<sup>18</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

<sup>19</sup> Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272,1985

<sup>20</sup> Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

<sup>21</sup> Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

時期	検討内容
1987 (S62) 年 1 月～	産婦人科領域にて臨床試験開始
1987 (S62) 年 2 月～1987 (S62) 年 3 月	薬理作用に関する試験を開始

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.26

なお、指標としたウイルスは以下の 6 つである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Chikungunya virus (CHV)
- ・ Sindbis virus (SV)
- ・ Mumpus virus (MV)
- ・ Herpes simplex virus (HSV)
- ・ Vaccinia virus (Va)

### 処理条件

人フィブリノゲンのウイルス不活化のための乾燥加熱処理法が検討され、処理条件が次のように設定された。

- |   |  |
|---|--|
| } | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安定剤 : フィブリノゲン 2% に対しシュークロース 3.2% 添加</li> <li>・ 加熱湿度 : 60°C</li> <li>・ 加熱時間 : 96 時間以上</li> </ul> |
|---|--|

### 実施状況

加熱処理による製剤は、1987 (S62) 年 3 月に最初のロットが製造され、1994 (H6) 年 6 月に最終のロットが製造されている。

#### エ) SD 処理

##### 導入経緯

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を得て、SD 処理の導入を検討開始している。

指標としたウイルスは「Vesicular stomatitis virus (VSV)」「Sindbis virus (SV)」「Echo virus」「Human Immunodeficiency Virus (HIV)」の 4 種類である。以下に検討の経緯を示す。

**図表 4-18 SD 処理の検討経緯**

時期	検討内容
1988 (S63) 年 7 月～1989 (H 元) 年 3 月	フィブリノゲンにおけるウイルス不活化効果についての検討を実施
1988 (S63) 年 10 月～1988 (S63) 年 12 月	添加剤選定の検討
1989 (H 元) 年 1 月～1993 (H5) 年 2 月	物理的・化学的性状分析を実施
1989 (H 元) 年 2 月～1991 (H3) 年 3 月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1989 (H 元) 年 2 月～1989 (H 元) 年 9 月	加速試験の実施
1989 (H 元) 年 5 月～1992 (H4) 年 7 月	添加剤 (塩酸アルギニン) の影響を検討
1989 (H 元) 年 5 月～1989 (H 元) 年 11 月	一般薬理試験を実施
1989 (H 元) 年 6 月～1990 (H2) 年 12 月	急性毒性試験 (マウス、ラット) を実施

時期	検討内容
1989 (H元) 年 6月～1990 (H2) 年 12月	急性毒性試験 (カニクイザル) を実施
1989 (H元) 年 7月～1989 (H元) 年 11月	抗原性試験を実施
1989 (H元) 年 7月～1989 (H元) 年 10月	薬理作用の検討を実施
1991 (H3) 年 12月～1993 (H5) 年 4月	臨床試験を実施

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.29

### 条件設定

人フィブリノゲンのウイルス不活化のために SD 処理法を検討し、処理条件を次のように設定している。(■字はマスキングが施されていた箇所)

Solvent : ■%リン酸-トリ-n-ブチル (TNBP)

Detergent : ■%ポリソルベート 80 (Tween80)

処理時間 : 6 時間

処理温度 : 30℃

### 実施状況

SD 処理による製剤は、1994 (H6) 年 9 月に最初のロットが製造されている。

④ 処理方法ごとの経年製造本数

ウイルス不活化処理方法ごとの経年製造本数について、事実経過を以下に整理する。

図表 4-19 フィブリノゲン製剤の生産本数(\*1)と納入医療機関数(\*2)

製剤 暦年	フィブリノゲン製剤 (非加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱・献血)		フィブリノゲン製剤 (加熱+SD)	
	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数
1980年 (昭和55年)	49,255(*3)	2,775						
1981年 (昭和56年)	64,773	2,682						
1982年 (昭和57年)	57,271	2,684						
1983年 (昭和58年)	79,118	2,721						
1984年 (昭和59年)	90,299	2,718						
1985年 (昭和60年)	63,166	2,577						
1986年 (昭和61年)	84,464	2,579						
1987年 (昭和62年)	26,329	955	54,646	2,167				
1988年 (昭和63年)		7	13,627	1,209				
1989年 (平成元年)		2	4,554	295				
1990年 (平成2年)			0	228				
1991年 (平成3年)			2,066	154				
1992年 (平成4年)			1,033	143				
1993年 (平成5年)			2,226	67	1,625	2		
1994年 (平成6年)				1	824	77	1,135	5
1995年 (平成7年)				2		8	1,390	61
1996年 (平成8年)							2,820	52
1997年 (平成9年)							681	56
1998年 (平成10年)							1,554	61
1999年 (平成11年)							2,350	53
2000年 (平成12年)							2,474	74
計	514,675	6,194	78,152	2,347	2,449	79	12,404	172

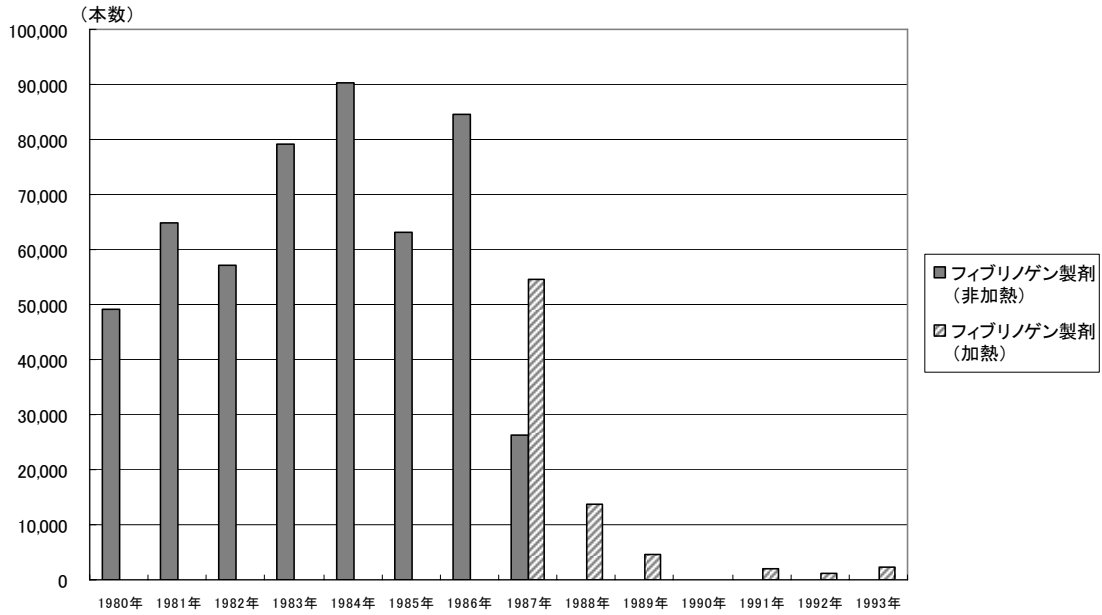
(\*1) 製造記録より集計

(\*2) 代理店からの電算データに基づく。昭和55年以降の全納入医療機関数は、6523軒

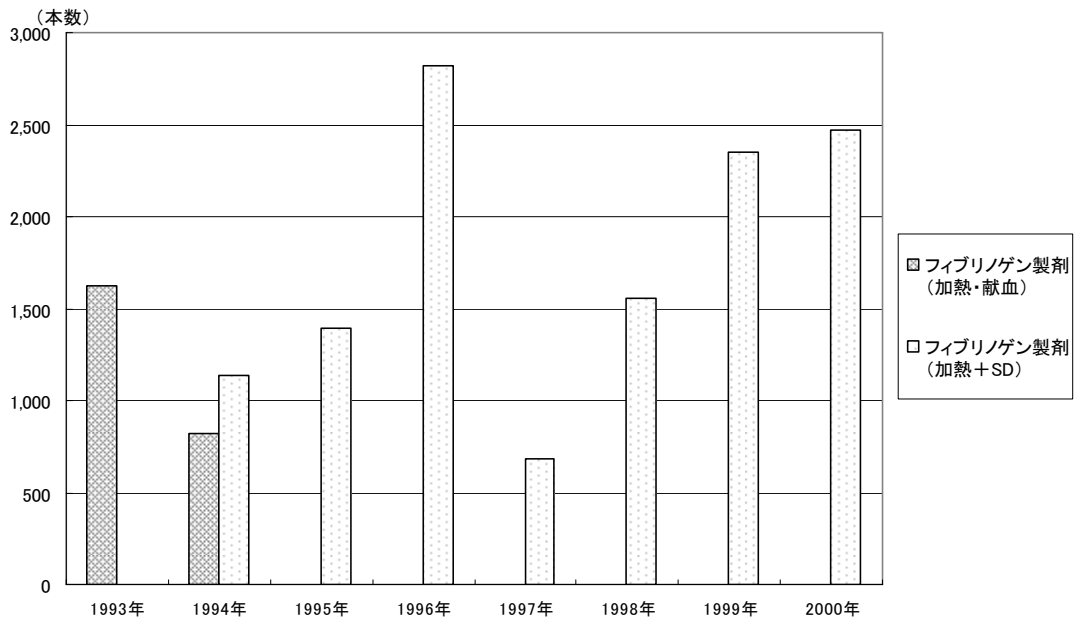
(\*3) 5月出荷分から

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書

図表 4-20 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1980(S55)年～1993(H5)年9月）



図表 4-21 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1993(H5)年10月～2000(H12)年）



出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書



## ⑤ ウイルス不活化処理に関する問題点（考察）

### 製造承認段階から肝炎感染の危険性を認識しながら十分な不活化を施さずに販売した点

当時の役員である内藤良一氏の著作物を見ても明らかな通り、フィブリノーゲン-BBank の製造承認を取得した 1964 (S39) 年頃には、その原材料ならびに製造工程の危険性を企業は認識していたものと考えられる。それゆえ企業には十分なウイルス不活化処理を行うことが求められていた。しかしミドリ十字社（当時の日本ブラッド・バンク社）は、Strumia の 1958 (S33) 年の論文により当時既に無効であると判定されていた紫外線照射処理を施しただけであった。内藤良一氏が当時『乾燥人血漿について私のお詫び』に書いているように、加熱処理が肝炎ウイルスを不活化すると考えていたとすれば、少なくとも加熱処理の導入に成功するまではフィブリノゲン製剤の導入は見送るべきであったと言える。加熱による蛋白変性により同処理の導入は難しかったことが推察されるものの、製薬企業として安全性を最重視すべきという観点からすれば、当時有効であると考えていた不活化処理を導入しないままに製剤を販売した事実は問題であったと言わざるをえない。

### 効果が明確になっていない不活化処理方法を用いていた点

1964 (S39) 年のフィブリノーゲン-BBank 製造承認時から実施されていた紫外線照射を始めとして、1965 (S40) 年頃からの  $\beta$ -プロピオラクトン処理、1985 (S60) 年からの抗 HBs グロブリン添加処理、1987 (S62) 年からの加熱処理、1994 (H6) 年からの SD 処理が、ウイルス不活化処理として実施されている。しかし、SD 処理を除く不活化処理のうち、その不活化効果の有効性が明確になっているものはない。

不活化処理の効果については、厚生労働省医薬局が 2002 (H14) 年 7 月に、当時の三菱ウェルファーマ社に対してウイルス不活化効果の再検証に関する報告命令を発出している。翌 2003 (H15) 年 7 月に三菱ウェルファーマ社から提出された報告書によると、 $\beta$ -プロピオラクトン処理についても、HCV のモデル代替ウイルスによって結果が大きく異なることが判明した。

フィブリノゲン製剤の原材料や製造工程の問題点を鑑みれば、効果のない（もしくは効果の不明確）な不活化処理を用いていたことは、薬害被害拡大の原因の一つであったと言える。

### (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

フィブリノゲン製剤と同様に、血液製剤である第IX因子複合体製剤のウイルス感染に対する開発・製造段階の問題点は、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などを挙げることができる。

本薬害肝炎事件を引き起こした第IX因子複合体製剤は、大きく分けて以下の3種類を上げることができる。すなわち、ミドリ十字社が1972(S47)年から輸入販売を行っていた米国カッター社の「コーナイン」、ミドリ十字社がコーナインと同一の製剤を自社で製造・販売することとなった「クリスマシン」(製造承認取得:1976(S51)年)、そして日本製薬が1972(S47)年に製造承認を取得した「PPSB-ニチャク」である。このうち、特にクリスマシンとPPSB-ニチャクでは、ともに国内有償採血由来の血漿を原血漿としている。クリスマシンでは、1980(S55)年以降、アルファ社から輸入した国外有償採血由来の血漿も原血漿として利用している。このように、クリスマシンの原料は、同じくミドリ十字社が販売していたフィブリノゲン製剤と同様であり、それが内包する肝炎感染危険性の高さも等しくあったと言える。PPSB-ニチャクに関しても国内の有償採血由来の血漿を用いており、第IX因子複合体製剤の原材料に問題があった点は明らかである。

一方、製造工程における原料血漿のプールサイズは、クリスマシン、PPSB-ニチャクともに50人以上の血漿を集めて原血漿としていた。特にPPSB-ニチャクに関しては、1971(S46)年8月6日に提出した製造承認申請書で3人以下の血漿を合わせて原血漿とすることになっていたにもかかわらず、製造承認後の1973(S48)年8月29日には原血漿を50人以上とすることを願ひ出る医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出している。当初の3人以下という規定は、日本製薬内での規格設定に関する議論の中で「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。」という結論から設定されたものであった。この背景を鑑みても、HCVの感染危険性が排除しきれていない中でプールサイズを拡大したことは、肝炎感染の危険性を押し上げた原因の一つであったと考えられる。

原料自体の問題点、ならびにプールサイズの問題点から、製剤の製造工程でウイルス不活化処理を行うことは非常に重要であると言える。しかし第IX因子複合体製剤に関しては、クリスマシンもPPSB-ニチャクも、製造承認からしばらくは不活化処理を実施しなかった。たとえばミドリ十字社は、クリスマシンの製造工程における不活化処理として、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、第IX因子が大きく失活することが判明して、結局不活化処理の導入を断念している。その後、クリスマシンでは1985(S60)年12月からアルファ社の乾燥加熱処理製剤(クリスマシン-HT)で、またPPSB-ニチャクでは1986(S61)年11月の乾燥加熱処理製剤(PPSB-HTニチャク)の製造承認で、加熱処理が導入されている。しかしこれは当時騒がれていたAIDSの問題に対応したものであり、肝炎感染の危険性は依然として高かったと考えられる。

第IX因子複合体製剤に関しても、フィブリノゲン製剤同様に、原材料・プールサイズ・不活化処理のそれぞれについて、肝炎感染の危険性を高める問題点が有った。以下、これらの問題点について、既存資料からその実態を整理していく。これらの事実整理に基づき、当時のミドリ十字社ならびに日本製薬が十分な情報や危険性の認識に基づいて適切な開発・製造・輸入を行っていたかを検証すると共に、再発防止のために現在の対策が十分か検討するための材料とする。