

年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月26日	<p>血液製剤評価委員会、肝炎へのフィブリノゲン・ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくだすとともに、加熱製剤の取扱い方針を策定（乙 B28）</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1. 評価委員会検討結果</p> <p>(1) 今回の調査報告によれば、フィブリノゲン・ミドリにより発症したものであろうと考えられる症例も見られる。</p> <p>(2) 本剤による肝炎の発症は避けて通れない問題であり、必要止むを得ない場合に限って使用すべきである。</p> <p>(3) 従って、安全性の観点から本剤の適応を明確にするための指導を行うとともに、使用上の注意を改訂する必要があり、併せてこれらの情報を提供し注意喚起すること。（本剤は既に自主回収済みである。）</p> <p>(4) 加熱製剤は非加熱製剤に比べ好ましいが、nonAnonB型肝炎については未解明の部分もあり、加熱製剤についても上記指導・措置を準用し、併せて情報の収集、提供に努める必要がある。</p> <p>(5) なお、今回報道された事例については、肝炎発症要因のひとつである薬剤使用による感染、即ちフィブリノゲン・ミドリの関与を否定できない。</p> <p>2. 加熱製剤に対する今後の取扱い方針</p> <p>(1) 安全性の観点から適応を明確にするための行政指導を行う。</p> <p>(2) 使用上の注意は最終結論までの間はその方向に沿ったものに改訂する。</p> <p>(3) 関係の情報を医療機関に提供し注意喚起する。</p> <p>(4) 納入医療機関に月1回以上訪問し、加熱製剤使用患者のフォローを行う。</p> </div>
	5月27日	<p>旧ミドリ十字、厚生省に対し、フィブリノゲン HT・ミドリの販売時の方針を報告 旧ミドリ十字は、フィブリノゲン HT・ミドリの販売に当たり、①「使用上の注意」について当局と共同で対処すること、②肝炎発症の可能性、及び必要患者以外には使用しない旨の添付文書へ記載すること、③使用患者に対する追跡調査（月1回以上医療機関を訪問し、使用患者は継続6ヶ月間）を行うこと、を厚生省に対して報告</p> <p>旧ミドリ十字、厚生省の指示に基づき、各支店に対し、加熱フィブリノゲン製剤の市販後調査（投与患者の6か月間継続調査）を指示（乙 B31）</p>
	6月12日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告（第3回・累計71例）（乙 B26）
	6月25日	第50回血液用剤再評価調査会 乾燥人フィブリノゲンに関する調査報告書を了承（甲 B40, 乙 B52）
	7月14日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告（第4回・累計74例）（乙 B27）※社内報告は112例であった（甲 B17）
	11月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例3例を報告（乙 B32）
1988 (S63)	4月5日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症例8例を報告（乙 B33）
	5月6日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症調査報告（573例中17例）（乙 B34）
	5月12日	血液製剤評価委員会、上記調査報告に基づき対応方針を検討

年	月日	当該医薬品の製造承認
	5月20日	<p>厚生省、旧ミドリ十字に対し、血液製剤評価調査会の審議結果を伝達（乙 B35）</p> <p>厚生省は、血液製剤評価調査会の審議結果として以下を伝達。 ①肝炎感染例の数例はフィブリノゲン-HT ミドリが原因と考えられる。 ②使用例全例の追跡調査が必要。 ③加熱による医師の同製剤の肝炎感染リスクに対する見方の確認が必要。 ④NANB 肝炎発症情報の医師への伝達、およびその際の製品返却促進が必要。（「回収という手続きを取ると問題が大きくなると考えるので、安全性と有効性の問題から使用する医師が少なくなり自然に消滅するようなパターンが一番望ましい」） ⑤調査会としては、DIC の治療におけるフィブリノゲンの使用は考えられないこと。 ⑥先天性低フィブリノゲン血症への使用は有意義であり、今後も提供を続ける必要がある。 ⑦日母の問題については厚生省から使用の適正について説明する。</p> <p>伝達の後、旧ミドリ十字より厚生省に対し、フィブリノゲン-HT ミドリの製造中止を正式に伝達。それに伴い、製造中止による使用者側の混乱防止策、肝炎発症患者への補償対策、安全な代替製剤の開発・提供方法とその可能時期、先天性低フィブリノゲン血症患者への対処、マスコミ・国会対応について双方で議論を実施。ただし結論は出ず、早期に再度話し合いを行うこととした。</p>
	5月23日	厚生省薬務局生物製剤課、(財)日本母性保護医協会理事から意見聴取
	5月24日	厚生省薬務局生物製剤課、日本産科婦人科学会幹事長から意見聴取
	6月2日	<p>厚生省薬務局安全課長、ミドリ十字に対し、加熱フィブリノゲン製剤の添付文書改訂と緊急安全性情報配布を指示（乙 B36）</p> <p>添付文書には、冒頭に下記内容を赤字赤枠で追記することを指示。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>非 A 非 B 型肝炎が報告されているので、本剤の使用にあたっては、適応を十分に考慮すると共に、投与は必要最少限とし、十分な観察を行うこと。</p> </div>
	7月7日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局に対し、緊急安全性情報配布完了と在庫 6199 本中 2557 本回収（回収率 41.2%）等を報告

検証 3 の考察（小考）に合わせた考察を記載予定。

2) 企業の認識および対応について

本項目では、企業がいつ、どのような最新知見を見出した、あるいは入手したのか、またそれらの知見に対してどのような対応を取ったのかについて整理を行う。ここでは特に、危険性の把握という観点から、ウイルスの不活化処理および市販後の肝炎発生の2点に着目する。

i) ウイルス不活化処理に関するミドリ十字社の認識および対応

① ウイルス不活化処理の変更時点における企業の認識

各ウイルス不活化処理の変更点において、企業がどのような経緯・認識で処理方法を変えたかを H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書より整理する²。なお、本節内の「アンケート調査」もしくは「聞き取り調査」は、当該報告書中に記載されている、1988 (S63) 年以前にミドリ十字に入社した社員を対象とした調査をさす。

ア) 紫外線照射処理

導入経緯

三菱ウェルファーマ社からの回答書にも明らかなように、紫外線照射が感染率の減少に寄与することはない。ウイルス不活化の目的で紫外線照射導入を導入する根拠となった情報や、検討の経緯・対象としたウイルス等に関する資料は残っていないが、下記2点の情報等が導入の際の参考となったことが想像される。

- ・ MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human) (2nd revision, NIH, October 1, 1954)
 - ・ 製法欄に「溶解フィブリノゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトン又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」と記載されている。
- ・ 米国カッター社製のフィブリノゲン製剤の製法に関する情報
 - ・ フィブリノゲン-BBank が製造承認された 1964 (S39) 年当時にフィブリノゲン研究・製造に関与していた社員からの聞き取り調査において、当時の米国カッター社のフィブリノゲン製剤には紫外線照射が施されていたことを承知していた旨の発言があった³。

設定根拠

処理条件（波長 2537Å の紫外線を 1 ジュール/ml 照射）の設定根拠に関する資料は残されていないが一般的に DNA を切断して滅菌に使用する波長である。

実施状況

製造記録が残されている 1980 (S55) 年以降、1987 (S62) 年 4 月に非加熱製剤の製造を中止するまで、フィブリノゲン製剤には紫外線照射処理が行われている。また、製造記録が残っていない 1979 (S54) 年以前のフィブリノゲンの製造工程においても、当該医薬品事業者の調査結果から、

² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18

紫外線照射処理されていたものと判断できる。

イ) β プロピオラクトン処理

導入経緯

β プロピオラクトン処理導入の検討は、1965（S40）年5月19日付ミドリ十字社内の「技術研究指令第207号」によって開始されたと推察される。この技術研究指令では、 β プロピオラクトン処理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、 β 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⁴。

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⁵。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云わざるをえない。

⁴ 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。

⁵ 『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 5-18 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。」⁶と認識していた模様である。

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

⁶ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(6)-7

年) 8月まで、本処理が行われていた。

ウ) 抗 HBs グロブリン添加処理

導入経緯

抗 HBs グロブリン添加処理の導入は、βプロピオラクトンが 1985 (S60)年に入手不能となったことに起因している。入手不能になった理由として、当該医薬品事業者は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。

また、βプロピオラクトンが入手不能になった後、抗 HBs グロブリン添加処理を行うに至った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。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。(上記調査研究録の要旨を以下の枠内に記す)

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」と回答した 6 名が、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。当

時のミドリ十字では、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。

抗 HBs グロブリン添加処理に関する当時の認識

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推察されている⁷。

実施状況

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。

エ) 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、Rouzioux⁸、Dietz⁹ら、Rosenberg¹⁰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 5-19 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～

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
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

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)
- ・ Mumps virus (MV)
- ・ Herpes simplex virus (HSV)
- ・ Vaccinia virus (Va)

⁷ H14.5.31 三菱ウエルファーマ社報告書 p.24

⁸ Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272,1985

⁹ Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

¹⁰ Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

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。

- ・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
- ・加熱湿度 : 60°C
- ・加熱時間 : 96 時間以上

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。

オ) 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。なお、指標としたウイルスは以下のとおりである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Sindbis virus (SV)
- ・ Echo virus
- ・ Human Immunodeficiency Virus (HIV)

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°C

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。

② ウイルス不活化処理に関する企業の対応の問題点

1964 (S39) 年のフィブリノゲン-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β-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、 β -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。

ii) 1985 (S60)年までの市販後の副作用情報の収集と対応

本項目では、肝炎の副作用報告が少なかった 1985 (S60)年以前のみドリ十字社の市販後の危険性情報の収集状況およびその対応について整理・検証する。

詳細については検証 4 に記載されているため、本項目ではその概要を示す。

① 副作用情報の収集

1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に肝炎発症例が 3 例報告されている。この時期の肝炎発症例に係る報告収集には、「アンケート回答ハガキによる情報収集」と「医薬情報担当者による情報収集」という 2 つの調査手法が用いられていた。

ア) アンケート回答ハガキによる情報収集

フィブリノゲン製剤 1 瓶ごとに「血清肝炎調査票」と題したアンケート回答ハガキが添付されていた¹¹。当該医薬品の使用患者が肝炎を発症した際、医師にハガキ内の項目を記入してもらい、直接みドリ十字本社の担当部署（当時の医薬安全課）に郵送してもらう形式で、肝炎発症例に関する報告を受けていた。

このアンケート回答ハガキによる情報収集の実績は、導入直後からの記録が全て残っているわけではないため、総合的に整理することは難しい。しかし、たとえば 1968 (S43) 年 6 月改訂版の添付文書には、「フィブリノーゲン—みドリでは 1966 年 1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967 年 10 月終まで 22 カ月間に 30,330 瓶を供給したところ、僅かに 2 例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであつた。フィブリノーゲン—みドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発生は経験されていない。」との記載を認めることができ、この方法により 2 例の肝炎発症例が報告されていることが分かる。

イ) 医薬情報担当者による情報収集

医師等からフィブリノゲン製剤の使用による肝炎発症報告を受けた医薬情報担当者が、「医薬品副作用報告書」にその内容を記入し、みドリ十字本社の担当部署に報告する方法である。

こちらの手法による記録も正確なものが残っていないが、1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に 1 例の肝炎発症例が報告されたことが判明している¹²。すなわち、1986 (S61) 年 2 月に提出されたフィブリノゲン—みドリの再評価申請資料内の 3 例の肝炎発症例は、この医薬情報担当者によって収集された 1 例と、アンケート回答ハガキによって収集された 2 例（輸血非併用）の合計となっている。

② 副作用情報の伝達および対応

アンケート回答ハガキにより把握した肝炎発症例 2 例について、国へ報告されたことを示す資料は存在していないが、田辺三菱製薬から寄せられた H21.1.9 「お訊ね」に対する回答 (3) には「添付文書の記載変更を行っていることから考え、当局には報告していたものと推測致します」という認識が示されている。

また、医療現場に対しては添付文書による情報提供がなされており、1968 (S43) 年 6 月改訂版の

¹¹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

¹² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5