

2) 第Ⅸ因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

① クリスマシン

クリスマシンは、1976（S51）年12月の製造承認時から国内有償採血由来血漿を原血漿として利用しており、1980（S55）年以降は国内有償採血由来の血漿及びミドリ十字社がアルファ社から輸入した国外有償採血由来の血漿を原血漿としている。

これら有償採血のドナースクリーニングでは、国内有償採血については、プラズマセンターでの採血時に医師の問診を行うとともに、1971（S46）年からは供血者に対する HBs 抗原スクリーニングの予備検査、1972（S47）年7月からは CEP 法による HBs 抗原検査、1977（S52）6月からはより感度の高い PHA 法による HBs 抗原検査を行っている。その後、1986（S61）年10月からはプラズマセンターでの採血時に供血者に対する GPT 検査を行い、正常上限値の2倍以上のドナーを排除、1988（S63）年3月以降は正常値以上のドナーを排除している。

また輸入有償採血由来血漿についても、アルファ社は設立当初の1978（S53）年8月から、供血者に対し RIA 法による HBs 抗原検査を行い、1985（S60）年5月からは GPT 検査によるドナースクリーニングを行っている。1992（H4）年からは抗 HCV 抗体検査も導入している。

原料プール血漿に対しても、1978（S53）年8月から HBs 抗原検査を行っている。1992（H4）年1月からは原料プール血漿の抗 HCV 抗体検査を実施している。

このようにドナースクリーニングは製造承認時から実施されているが、原料はフィブリノゲン製剤に用いたものと同じ血漿であり、肝炎発症の危険性は高かったと推定される。

② PPSB-ニチャク

日本製薬は国内に4箇所の採漿所（葛飾、墨田、王子、横浜）を保有しており、これらの採漿所で採取された有償の血漿を PPSB-ニチャクの原料血漿として用いていた。なお、日本製薬は1990（H2）年の9月で原料血漿の採取をやめており、以後、日本赤十字社からの献血由来の血漿を用いている。

これらの有償採血のドナースクリーニングとして、日本製薬は PPSB-ニチャクの製造当初から、採血時に肝機能検査を実施し、S-GOT で40単位以上、S-GPT で35単位以上の供血者を排除している。また HBV をスクリーニングする HBs 抗原検査として、製造開始時点から SRID 法（一元免疫拡散法）を、1973（S48）年5月から IAHA 法（免疫粘着赤血球凝集反応法、IA 法）を、1985（S60）年10月からは ELISA 法（固相化酵素抗体法）をそれぞれ導入している。最も古典的な HBs 抗原検査である MO 法（寒天ゲル内免疫拡散法）と比較すると、ELISA 法は5,000倍から1万倍の感度を有するとされる。なお HCV 検査としては、1990（H2）年6月から、供血者に対し ELISA 法による抗 HCV 抗体検査を開始している。

クリスマシンのミドリ十字社と同様に、特に HBV に関係したドナースクリーニングは実施されている。しかし国内の有償採血を原料として用いている時点で HCV に感染する危険性は高かった。

ii) 製造の手技とロットの大きさの問題点

① クリスマシン

製造工程において、50 人以上の血漿を集めて原血漿としていた。そしてそれを分画し、100 人以上の血漿に相当する原画分から最終バルクを作ってバイアルに分注して、凍結乾燥していた。

② PPSB-ニチャク

1971 (S46) 年 8 月 6 日に提出したPPSB-ニチャクの製造承認申請書では、製造方法として 3 人以下の血漿を合わせて原血漿とすることとなっていた。日本製薬内で規格設定について議論した資料内には、3 人以下の血漿を原料とすることについて「現在供血者のAu抗原検査並びにトランスアミナーゼ値測定によってもなお本剤の血清肝炎ウイルスの混入を完全に防止できないため、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。」という記載を認めることができる²⁸。

しかし製造承認後の 1973 (S48) 年 8 月 29 日には、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出し、製造方法について原血漿は 50 人以上を合わせたものにするとの変更を願い出ている。これを厚生省が承認したことにより、PPSB-ニチャクのプールサイズは拡大された。

この当時のドナースクリーニングは、1973 (S48) 年 5 月から導入した IAHA 法（免疫粘着赤血球凝集反応法、IA 法）である。しかしこれは HCV への感染危険性を排除できるものではない。肝炎発症の危険性を最小限に抑えるために 3 人以下の血漿を原料とすることであったことを鑑みれば、プールサイズの拡大はそのまま肝炎ウイルス感染の危険性拡大につながったと判断できる。

²⁸ 日本製薬 「本剤規格設定の根拠」（東京地裁 甲 B81）

iii) ウイルス不活化処理の問題点

① クリスマシン

クリスマシンのウイルス不活化処理は、製造承認直後からしばらく行われていない。

たとえば1976 (S51) 年12月の製造承認後の1978 (S53) 年に、ミドリ十字社内で、B型肝炎ウイルス感染リスク低減のためBPL添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討している。しかし十分なウイルス不活化効果を得るために必要な条件下では、第IX因子が大きく失活することが判明したため、ウイルス不活化処理としては不適當であると判断している。

また、1985 (S60) 年4月からは、血清肝炎ならびにAIDSの危険性に対する対策として、加熱処理の研究に着手している。同年9月までの間に、以下の5種のモニターウイルスを用いて加熱処理の実験を行っている。

- Sindbis virus
- Chikungunya virus
- Vesicular stomatitis virus
- Mumps virus
- Herpes simplex virus

実験の結果、60°Cで72時間の加熱処理を行うことにより全てのモニターウイルスの感染性を失活させられることが強く示唆された。これに基づき、蛋白性状に変化をもたらさない最も高い加熱処理条件であるとして、クリスマシンにおける加熱処理条件として60°Cで72時間が適當であると結論づけている。

なお、ミドリ十字社は1985 (S60) 年12月から1991 (H3) 年12月までは、アルファ社から、乾燥加熱処理を施したクリスマシン-HTを輸入・販売している。また、1993 (H5) 年3月にはSD処理を行ったクリスマシン-Mの製造承認を得て、同年9月より販売している。

このようにクリスマシンについては、第IX因子が失活するという理由でBPL処理が見送られており、ウイルス不活化処理が行われていない時期が1985 (S60) 年まで続いている。SD処理が開始される1993 (H5) 年までは十分なウイルス不活化処理が行われていたとはいいがたく、肝炎発症の危険性は高かったと判断できる。

② PPSB-ニチャク

PPSB-ニチャクのウイルス不活化処理も、クリスマシン同様に製造承認直後からしばらく行われていない。具体的には、1986 (S61) 年11月に、65°C96時間の乾燥加熱処理を施すPPSB-HTニチャクの医薬品製造承認が取得されるまで待たなくてはならない。

有償採血を用い、かつ原料血漿のプールも拡大した状況下であったにもかかわらず、十分な不活化処理を行わなかった時点で、肝炎ウイルス感染の危険性は高いものであったと言える。