

════
 || > 以下、同様にクリスマシンやPPSBーニチャクについても、原材料の変遷実態を ||
 || 整理していくものとする。 ||
 ════

iii) 用いたウイルス不活化処理の変遷と処理方法ごとの経年製造本数

① 用いたウイルス不活化処理の変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	フィブリノーゲン-B.Bank 製造承認 紫外線照射処理
1964(S39)年 または 1965(S40)年頃	紫外線照射に加え、βプロピオラクトン処理を実施。 βプロピオラクトン処理の実施開始時期は明確ではないが、1965.11の添付文書にはβプロピオラクトン処理が記載されている。
1972(S47)年 7月	旧ミドリ十字にて電気泳動法によるHBs抗原スクリーニング開始
1977(S52)年6月	旧ミドリ十字におけるHBs抗原スクリーニング法をRPHA法に変更
1978(S53)年8月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。 この時点でアルファ社ではHBs抗原スクリーニング(RIA法)を実施している。
1978(S53)年9月	最終バルクでのHBs抗原否定試験開始
1981(S56)年3月	最終製剤(小分け品)でのHBs抗原否定試験開始
1985(S60)年5月	アルファ社にて抗HIV抗体スクリーニング開始
1985(S60)年11月	紫外線照射+βプロピオラクトン処理の最終ロットを製造し、物流入庫。以後、βプロピオラクトンが入手不能になったため、βプロピオラクトン処理に代えて抗HBsグロブリンを添加
1986(S61)年7月	アルファ社にてGPTスクリーニング開始
1986(S61)年10月	旧ミドリ十字にて抗HIV抗体、GPTスクリーニング開始
1987(S62)年 4月30日	フィブリノーゲンHT(加熱)製造承認 60°C96時間の乾燥加熱処理
1987(S62)年 6月11日	フィブリノーゲンHT(加熱)発売
1988(S63)年9月	ミドリ十字にて抗HTLV-I抗体スクリーニング開始
1992(H4)年2月	アルファ社にて抗HCV抗体スクリーニング開始
1994(H6)年1月	アルブミンを除く全ての血漿分画製剤について最終製剤(小分け品)にてHCV核酸増幅試験開始(アルブミンは1994.11より開始)。HCV RNAが検出されないことを確認して出荷する。
1994(H6)年 8月12日	フィブリノーゲンHT-ミドリ(加熱+SD処理)製造承認取得。 60°C72時間の乾燥加熱処理に加え、SD処理を実施したもの 原料血漿は、当初ロットより国内献血由来
1994(H6)年 12月15日	フィブリノーゲンHT-ミドリ(加熱+SD処理)発売。医療機関に対してフィブリノーゲンHT-ミドリ(加熱)の在庫の有無を確認し、在庫があれば交換を申し入れた(返品数に関する記録なし)。
1996(H8)年4月	全ての血漿分画製剤について、最終製剤(小分け品)にてHIV-1核酸増幅試験開始
1997(H9)年	日本赤十字社において、RHA法によるパルボウイルスB19抗原スクリーニング開始
1997(H9)年9月	全ての血漿分画製剤について最終製剤(小分け品)にてHAV核酸増幅試験開始
1996(H9)年10月	全ての血漿分画製剤について最終製剤(小分け品)にてHBV核酸増幅試験開始
1998(H10)年5月	吉富製薬(1998.4にミドリ十字と吉富製薬が合併)において、原料血漿についてHIV-1、HBV、HCVに関するミニプール核酸増幅試験開始

以上が、フィブリノーゲン製剤全般に係る不活化処理の変遷をまとめたものである。

引き続き、特にドナースクリーニングの方法の変遷について、フィブリノゲン製剤の主たる原材料供給先である旧ミドリ十字、米国アルファ社および日本赤十字社におけるドナーのスクリーニング方法に関する変遷を示す。

ア) HCVについて

時期	概要
1985(S60)年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63)年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTによる排除基準を正常上限値に改訂
1989(H1)年 12月	日本において抗HCV抗体検査試薬許可 日本赤十字社にて抗HCV抗体ドナースクリーニング開始
1990(H2)年 3月	日本において抗HCV抗体検査試薬発売 旧ミドリ十字にて抗HCV抗体ドナースクリーニングの予備検査実施
1990(H2)年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1992(H4)年 1月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における抗HCV抗体検査開始
1992(H4)年 2月	アルファ社にて抗HCV抗体ドナースクリーニング開始
1992(H4)年 4月	米国でFDAが分画用原料血漿への抗HCV抗体ドナースクリーニング実施を勧告
1992(H4)年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売
1998(H10)年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿についてHCVに関するミニプールNAT開始

イ) HBVについて

時期	概要
1971(S46)年 12月	旧ミドリ十字にてHBs抗原ドナースクリーニングの予備検査開始
1972(S47)年 7月	旧ミドリ十字にて電気泳動法によるHBs抗原ドナースクリーニング開始
1977(S52)年 6月	旧ミドリ十字におけるHBs抗原ドナースクリーニング法をRPHA法に変更
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿におけるHBs抗原検査開始(検査法不明)
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。この時点でアルファ社はHBs抗原ドナースクリーニングをRIA法にて実施していた。
1985(S60)年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63)年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTによる排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2)年 7月	(旧ミドリ十字採漿センター閉鎖)
1993(H5)年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売
1998(H10)年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿についてHBVに関するミニプールNAT開始

ウ) HAVについて

時期	概要
1985(S60)年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63)年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTの排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2)年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1993(H5)年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売

エ) HIVについて

時期	概要
1982(S57) 年 12 月	アルファ社にてドナーに対して HIV に関する検診を開始
1985(S60) 年 3 月	FDA が抗 HIV 抗体試薬を許可
1985(S60) 年 5 月	アルファ社にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニング開始
1985(S60) 年 9 月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングの予備検査
1986(S61) 年 2 月	日本にて抗 HIV 抗体試薬輸入承認
1986(S61) 年 4 月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始(ただし 3 ヶ月ごと)
1986(S61) 年 10 月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始(採漿ごと)
1987(S62) 年 9 月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における抗 HIV 抗体検査開始
1987(H2) 年 7 月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1998(H10) 年 5 月	旧吉富製薬にて原料血漿について HIV-1 に関するミニプール NAT 開始

② ウイルス不活化処理の変更時点における企業の認識

ウイルス不活化処理の変遷の整理につづいて、各変更点において、企業がどのような経緯・認識で処理方法を変えたかを整理する¹⁾。

ア) 紫外線照射処理

導入経緯

紫外線照射導入の検討を開始する根拠となった情報や、検討の経緯に関する資料は残っていない。しかし、導入の検討を開始する根拠となった情報については、関連資料等から、次の 2 点であった可能性がある。

- 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
 - ・ 聞き取り調査において、フィブリノゲン-BBank が製造承認された 1964 年(昭和 39 年) 当時にフィブリノゲン研究・製造に関与していた者から、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が施されていたことを承知していた旨の発言が得られている。

なお、検討の経緯及び指標としたウイルス等の種類に関しては、関連資料がなく、アンケート調査や聞き取り調査においても情報が得られなかったため不明となっている。

¹⁾ 『平成 14 年 4 月 22 日付報告命令に対する三菱ウェルファーマ株式会社からの報告書について』(p.18～p.30)

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。また、アンケート調査聞き取り調査においても情報が得られず、不明となっている。

実施状況

製造記録が残されている 1980 年（昭和 55 年）以降、1987 年（昭和 62 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施されている。また、製造記録が残っていない 1979 年（昭和 54 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、紫外線照射処理が実施されていたものと判断することができる。

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の導入検討は、1965 年（昭和 40 年）5 月 19 日付の技術研究指令第 207 号によって開始されたと推定される。この技術研究指令では、β プロピオラクトン処理導入検討の目的について、「注射用フィブリノゲンは世界的に、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、β プロピオラクトン処理の導入検討を開始する根拠となった情報について示唆している。

これらの報告では、「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」といったことが述べられており、β プロピオラクトン処理の導入検討を開始する根拠となったものと判断できる。

なお、実際に 1965 年（昭和 40 年）11 月改訂の添付文書には、製造工程において 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。

設定根拠

不活化の指標では、ウイルスではなく、細菌である *Aerobacter aerogenes* を用いている。この細菌を指標とした根拠について、上述した研究調査録では「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、…（攻略）…」と述べられている。

βプロピオラクトンが入手不能となった理由

1985年（昭和60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、当該医薬品事業者がアンケート調査等から推測した結果は以下のようなものである。

- 本品（βプロピオラクトン）には発がん性があるということで、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。
- 旧ミドリ十字にβプロピオラクトンを供給していた国内の会社において、旧ミドリ十字向けに包装を小分けする作業を、本品の発がん性を理由に会社内の工場が拒否した。旧ミドリ十字も発がん性を考慮して使用を止めた。

なお、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。

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。しかしながら、「血液製剤中の候HBs抗体価とB型肝炎ウイルスの不活化」（1984年（昭和59年）1月7日）という調査研究録を参考にすると、1985年（昭和60年）にβプロピオラクトンが入手できなくなった際に、その代替手段として検討されたことが推察できる。（上記調査研究録の要旨を以下の枠内に記す）

調査研究録の要旨

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陽性けっしょう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。

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。

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。」²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³。

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 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 年（昭和 60 年）8 月に開始され、1987 年（昭和 62 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、Rouzioux⁴、Dietz⁵ら、Rosenberg⁶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。

時期	検討内容
1985 年（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 ウィルス不活化実験を実施

² 『平成 14 年 4 月 22 日付報告命令に対する三菱ウェルファーマ株式会社からの報告書について』資料 2-(6)-7

³ 『平成 14 年 4 月 22 日付報告命令に対する三菱ウェルファーマ株式会社からの報告書について』(p.24)

⁴ Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272,1985

⁵ Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

⁶ Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

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・救急領域にえ臨床試験開始
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、指標としたウィルスは以下の 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)

処理条件

人フィブリノゲンのウィ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℃
- ・ 加熱時間 : 96 時間以上

実施状況

加熱処理による製剤は、1987 年（昭和 62 年）3 月に最初のロットが製造され、1994 年（平成 6 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。なお、指標としたウィ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ィ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 年（平成 6 年）9 月に最初のロットが製造されている。

③ 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 4-5 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

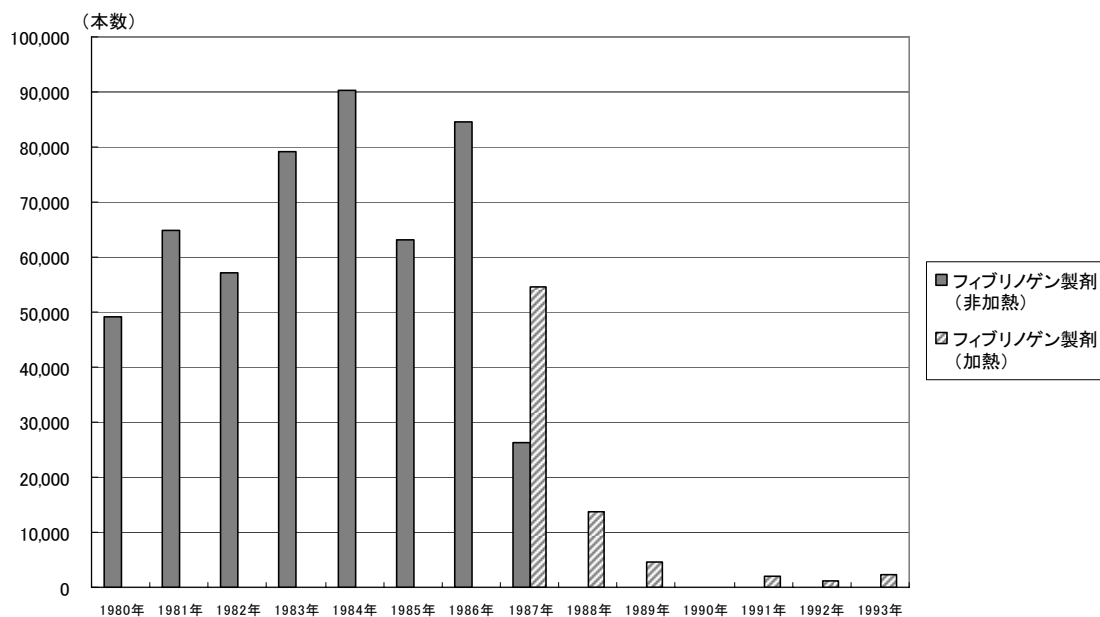
(*1) 製造記録より集計

(*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

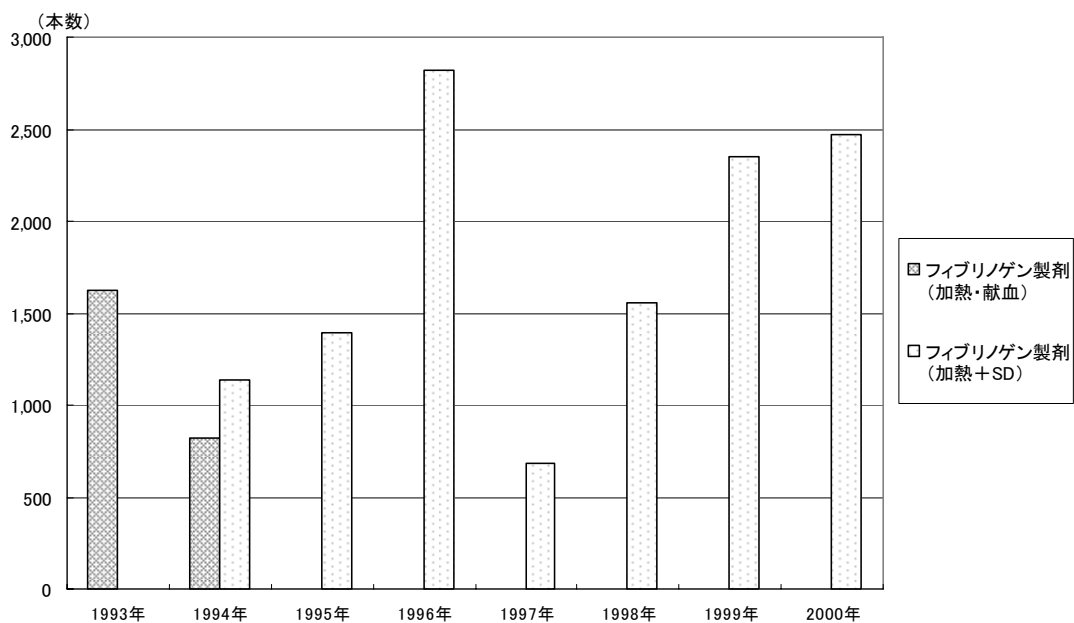
(*3) 5月出荷分から

出典) H13.3.26 ウ社報告書

図表 4-6 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1980年～1993年9月）



図表 4-7 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1993年10月～2000年）



出所) H13.3.26 ウ社報告書

iv) 製造工程の変遷

製造工程の変遷について、以下に事実経過を整理する。

① 「フィブリノーゲン-BBank」 [1964 (昭和 39) 年 6 月]

日本ブラッド・バンク (後のミドリ十字) は、1962 (昭和 37) 年 10 月 17 日、「フィブリノーゲン-BBank」を「効能又は効果」を「低フィブリノーゲン血症の治療」として製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

名称	フィブリノーゲン-BBank
成分及び分量又は本質	人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの(フィブリノーゲン) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌ろ過した後小分けし、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である 1 瓶中凝固性蛋白 1g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の血色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。 採血後 3 週間以内に延伸分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯ぶねに浸して溶融し、溶融した血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入して冷蔵庫より取り出し後 8 時間以内に下記の分画に附する。(以下略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶融し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラムないし 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療
添付資料	<ul style="list-style-type: none"> ・人血漿フィブリノーゲン基準案 ・米国 NIH 基準 <p>MINIMUM REQUIREMENTS: Dried Fibrinogen (Human)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(同上和訳) 乾燥人フィブリノーゲン基準. 訳 <p>その他、Fibrinogen 臨床例総括表、および臨床試験資料として以下 6 文献を提出。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症 (百瀬和夫ら) ② Figrinogen の使用経験 (品川信良ら) ③ Fibrinogen 使用経験 (岩谷宏ら) ④ フィブリノーゲンの使用経験 (村上文夫) ⑤ フィブリノーゲン-BBank の使用経験 (徳沢邦輔) ⑥ 先天性無フィブリノーゲン血症の一例 (土屋与之ら)

② 「フィブリノーゲン-ミドリ」 [1964 (昭和 39) 年 10 月]

ミドリ十字は、1964 (昭和 39) 年 9 月 29 日、「フィブリノーゲン-ミドリ」の製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

名称	(一般的名称) 人血漿フィブリノーゲン (販売名) フィブリノーゲン-ミドリ
成分及び分量又は本質	人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの(フィブリノーゲン) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌濾過した後小分し、容器に入ったまま真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中凝固性蛋白 1g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の血色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。採血後 3 週間以内に遠心分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯ぶねに浸して溶融し、溶融した血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入して冷蔵庫より取り出し後 8 時間以内に下記の分画に附する。(以下略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラム乃至 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療
備考	本品は昭和 39 年 6 月 9 日 (39E) 第 69 号で製造承認された「フィブリノーゲン-BBank」の名称のみを「フィブリノーゲン-ミドリ」に変えるもので、その他事項はすべて「フィブリノーゲン-BBank」と全く同一のものであります。

③ 「PPSB-ニチャク」の製造承認時 [1972 (昭和 47) 年 4 月]

日本製薬は、1971 (昭和 46) 年 8 月 6 日、「PPSB-ニチャク」の製造承認を申請した。申請時の医薬品輸入承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである⁷。

名称	(一般的名称) (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	ヒトの血漿を燐酸 3 カルシウムで吸着し、その溶出液を帝王エタノール分画法 (Oohn 分画法) により処理し得られる分画を溶解しヘパリンを加えた後除菌を施し 10ml 宛分注し、冷凍乾燥後真空封栓した製剤である。 この製剤は血液凝固因子として第IX (PTO) 因子をはじめ第II 因子及び第VII、第X 因子複合体の凝血性グロブリンを含む蛋白である。この製剤は総蛋白量 280±100mg を含む。 この製剤 1 びんの第IX 因子の力価は添付溶解液で溶解したとき 130 単位以上である。但し力価測定は別紙(3)による。 本品は溶解用液として注射用蒸留水 (日本薬局方) 10ml を添付する。
製造方法	1. 原材料 生物学的製剤基準 (液状人血漿) 2.1 を準用する。供血者としては生物学的製剤基準血液製剤総則 1 に準じるほか血清トランスアミナーゼ値によるスクリーニングテスト (Wetzel 法 1963 年) により 40 単位以下でオーストラリア抗原陰性の者を適格者とする。 2. 原血漿 生物学的製剤基準 (人血清アルブミン) 2.2.1 を準用する。 3. 血漿の処理 原血漿を数で示した方法で処理し、諸利益 1ml 当り 0.1mg のヘパリンを加える。 4. 上記処理液をミリポアフィルターにより除菌し、最終容器に無菌的に充填、直ちに冷凍真空乾燥し、乾燥終了後、真空施栓する。 (後略)
用法及び用量	容器の内容を添付の注射用蒸留水で 10ml に溶解し、溶解後 1 時間以内に静脈内に注射する。用量は通常 3~8 瓶を用いるが症状により患者の該当凝血因子が必要量に達するまで反復注射する。
効能又は効果	血友病 B 患者に対して注射し、血漿中の第IX 因子を補い、血友病製出血を止血する。
備考	1) 本品の直接の容器又は直接の被包の記載事項は別紙(4)のとおり。 2) 医療用 (薬価基準) 包装単位 (1 瓶 10ml150 単位)

⁷ 東京地裁 乙 B100 p.143 PPSB 承認及び一部変更承認文書 1983 (昭和 58) 年 8 月 26 日
厚生省薬務局

東京地裁 丁 B4 血液製剤調査会資料 日本製薬株式会社 作成日不明 (昭和 46 年 8 月 6 日
乃至昭和 47 年 4 月 22 日の間)

④ 「コーナイン」の輸入承認時 [1972 (昭和 47) 年 4 月]

ミドリ十字は、1971 (昭和 46) 年 9 月 8 日、「コーナイン」の輸入承認を申請した。
申請時の医薬品輸入承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである⁸。

名称	(一般的名称) 血液凝固第IX因子複合体 (ヒト) (販売名) コーナイン (輸入先販売名) KONYNE
成分及び分量又は本質	本品は、最小の蛋白含量で血液凝固第II、第VII、第IXおよび第X因子を含有する精製人血症分画を凍結乾燥したものである。 本ピンは第IX因子について標準化されており、製剤1瓶は蛋白質1.0g以下を含み、製剤1瓶の第IX因子力価400単位※以上(平均500±100単位)であり、蛋白質1mg当りの比活性は0.6以上である。 また、製剤1瓶中には下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 等張化剤・抗凝固剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方 注射用蒸留水 20ml (アンプル入り) を添付する。 ※第IX因子 (II、VIIまたはXと同様) の1単位は標準正常新鮮血漿 1ml 中に存在する活性として定義されている。力価は第IX因子として調整されている。なぜならば、他の因子 (II、VII、X) の含量は第IX因子含量とほとんどイッチすることが証明されているからである。
製造方法	製造元の製法による。 輸入先 ・ 国名 アメリカ合衆国 ・ 製造業者名 カッター・ラボラトリーズ インコーポレイティッド 4W/V\$クエン酸ナトリウム液加入血漿よりコーン法に従って分画製造する。コーン上清I約1,000lを少量のDEAEセファデックスA-50にpH6.5~7.0-3℃で吸着させる。吸着上清は再度吸着処理を行う。DEAEセファデックスは、洗浄し、次いでpH7.6~7.8の範囲で塩濃度を次第に増加させながら溶出を行う。第IX因子複合体は青色のセルロプラスミンの次に溶出される。このときのイオン強度は0.45~0.70の範囲にあり、4つの因子がII+IX→VII→X因子の順に溶出されるが、お互いに重なり合って出る。活性分画は脱塩のち凍結乾燥する。凍結乾燥物の活性を測定した後、等張の塩化ナトリウム・クエン酸ナトリウム緩衝液に溶解し、25単位/mlの濃度にする。除菌濾過後1バイアル500単位ずつ充填、凍結乾燥する。
用法及び用量	1容器の内容を添付溶剤に溶解し、溶解後速やかに静脈内になるべく緩徐に注射する。用量は通常1回1~2瓶とし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子先天性欠乏症 (血友病B)
備考	医療用 (薬価基準)、包装単位 500単位 1瓶

⁸東京地裁 乙 B81 p.27 以降 コーナイン承認申請に係る文書一式 1972 (昭和 47) 年 4 月 22 日 厚生省薬務局

⑤ 「クリスマシン」の製造承認時 [1976 (昭和 51) 年 12 月]

ミドリ十字は、1972 (昭和 47) 年以来、米国カッター社より非加熱第IX因子複合体製剤である「コーナイン」を輸入・販売していたが、1976 (昭和 51) 年 5 月 22 日、非加熱第IX因子複合体製剤を自社製造すべく、「クリスマシン」の製造承認を申請した。申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである⁹。

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) クリスマシン
成分及び分量又は本質	製剤 1 瓶中、血液凝固第IX因子を正常人血症 1ml 中含有量の 400 倍含み、また下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方注射用蒸留水 20ml を添付する。
製造方法	生物学的製剤基準 (乾燥人血液凝固第IX因子複合体) による。 なお、原材料、原血漿、分画法、最終バルクの調整液、血液凝固第IX因子濃度および分注量はつぎのとおりである。 ①原材料はつぎのいずれかを用いる。 (1) 「保存血液」 (2) 保存血液 2.1.2 (3) 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液 (液状人血漿 2.1.1 を用いて採血したヒト血液) (4) 4w/v%クエン酸ナトリウム液を用い、血球返還採血法により採取し分離したヒト血漿 ②原血漿 50 人分以上の血漿をあつめてこれを原血漿とする。 ③分画方法 原血漿を pH7.0±0.5、液温 2~4°C に調整したのち、少量の DEAE-セファデックス A-50 を加え吸着させる。吸着上清は他の分画に用いる。吸着 DEAE-セファデックスを 0.2M 塩化ナトリウム含有クエン酸塩緩衝液 (pH7.0±0.5) を用いて溶出する。第IX因子含画分を集め、透析による脱塩を行ったのち、凍結乾燥し原画分を得る。分画法を図示すると次のようである。(中略) ④最終バルクの調整液 日本薬局方 塩化ナトリウム 0.75g 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 0.50g 日本薬局方 注射用蒸留水 適量 全量 100ml ⑤最終バルクの血液凝固第IX因子濃度および分注量 最終バルク 1ml 中の血液凝固第IX因子濃度を正常人血漿の 22.5 倍になるように調整し、20ml 宛バイアル瓶に分注、凍結乾燥する。
用法及び用量	1 容器を添付溶剤に溶解し、静脈内に注射。用量は通常 1 回 1~3 瓶とし、手術など必要に応じ適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏症
備考	医療用 (薬価基準)、包装単位 1 瓶 20ml 用 本品は (株) ミドリ十字輸入品「コーナイン」(昭和 47 年 4 月 22 日 (47AM 輸) 第 66 号輸入承認) と同一のものであります。 申請の理由: 別紙のとおり

⁹東京地裁 乙 B93 p.37~47 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 1986 (昭和 61) 年 2 月 株式会社ミドリ十字

⑥ 「フィブリノゲン-ミドリ」 [1976 (昭和 51) 年 4 月]

ミドリ十字は、1976 (昭和 51) 年 3 月 3 日、「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである。

名称	(一般名称) 乾燥人フィブリノゲン (販売名) フィブリノゲン-ミドリ
成分及び分量又は本質	人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの(フィブリノゲン) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌濾過した後小分し、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空で密封した製剤である。1 瓶中下記を含む。 凝固性蛋白 1g 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 588mg 安定剤 日本薬局方 ブドウ糖 1600mg 溶剤として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	生物学的製剤基準(乾燥人フィブリノゲン)による。なお、原材料、分画方法、最終バルクおよび乾燥はつぎのとおりである。 ①原材料はつぎのいずれかを用いる。 (1) 「保存血液」 (2) 保存血液 2.1.2 (3) 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液(液状人血漿 2.1.1 を用いて採血したヒト血液) ②分画方法(略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラム乃至 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノゲン血症の治療
備考	本品は昭和 39 年 10 月 24 日(39E) 第 80 号で製造承認を受けたものでありますが、販売名が、旧・生物学的製剤基準の「人血漿フィブリノーゲン」にもとづいて「フィブリノーゲン-ミドリ」となっていたものを、新・生物学的製剤基準の「乾燥ヒトフィブリノゲン」にもとづいて「フィブリノゲン-ミドリ」に変更したため、また、この際、「用法及び用量」、「効能又は効果」各欄中の「フィブリノーゲン」の字句についても「フィブリノゲン」に改めたく申請に及んだものであります。上記以外の事項は既承認と全く同一であります。尚、本件承認受理後は、速やかに既承認品目の製造承認の整理届を提出します。

⑦ 「フィブリノゲンHT-ミドリ」 [1987（昭和62）年4月]

ミドリ十字は、1987（昭和62）年4月20日、「フィブリノゲンHT-ミドリ」の製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである¹⁰。

名称	(一般的名称) 乾燥人フィブリノゲン (販売名) フィブリノゲンHT-ミドリ
成分及び分量又は本質	本品は1容器中、下記を含有する凍結乾燥性注射剤である。 凝固性たん白質 1g 安定剤 日本薬局方 精製白糖 1600mg 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 588mg 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 92mg 添付 溶剤 日本薬局方 注射用蒸留水 50ml
製造方法	生物学的製剤基準（乾燥人フィブリノゲン）による。なお、原材料、分画方法、最終バルクおよび乾燥はつぎのとおりであり、原料となる血液は AIDS 及び ATL 抗体検査を行い、陰性のもののみを使用する。ただし、輸入原料の場合は AIDS 抗体検査で、陰性のものを使用する。 ① 原材料は生物学的製剤基準（加熱人血漿たん白）2.1 を準用する。 ② 分画法（略） ③ 最終バルク、乾燥及び加熱 原画分（原画分は輸入品の「乾燥人フィブリノゲン・バルク末」を以て充当することができる。）を精製白糖、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウムを含む液を用いて溶解して最終バルク液を調整し、分注、凍結乾燥、減圧施栓の後、60～62°、96時間以上加熱し小分け製品とする。
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常1回3gないし8gを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノゲン血症の治療

¹⁰ 厚生省提供資料「旧薬務職員を対象とするアンケート調査結果等の公表について」医薬局保有行政文書 ファイル4.承認書関係資料 8番『医薬品製造承認について(62E第1479号・1987.4.30)』

v) 原材料及びウイルス不活化処理の妥当性に関する考察

製薬企業は、自らが供給する医薬品の危険性を最小化するために最大の努力をしなければならぬ。

しかし、本章で整理した原材料ならびに不活化処理の変遷過程の面から、薬害としての肝炎の発生に関して、用いた原材料や不活化処理自体に関する危険性の認識および対応が甘いと結論することができる。

当該フィブリノゲン製剤の原材料は、1993（平成5）年9月30日製造以降のロットで国内献血に切り替えられるまでは、韓国の緑十字社、カナダのコンティネタル・ファーマ社、米国のアルファ社等の海外企業から輸入した売血由来の原料血漿が用いられている。また、その血漿を500L乃至1,000Lにプールして（フィブリノーゲン—ミドリ）使用しているため、原料血漿そのものが献血と比して危険性が高いだけでなく、そのプールの大きさゆえにウイルス混入の危険性は高くなっていると考えられる。

問題は、当時その危険性を認識できたか、という点になるが、例えば1977（S42）年12月の米国FDAによる製造承認取り消しに関する記述がなされた1978（S43）年1月6日付のFederal Registerの存在や、1979（S44）年4月の雑誌JAMA（the *Journal of the American Medical Association*）に投稿されているNess & Perkinsの論文中で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点を鑑みれば、その危険性を認識することは可能であったといえる。

なお、Federal Registerについては、情報収集担当者がその内容を確認して社内に報告し、関係者に回覧されたものの、特段の調査検討を行わなかったという事実が明らかになっている。これは、「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ピテ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、紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的にβ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、特段の調査検討を行わなかったと判断された結果である。しかし、その後の論文での指摘を考えると、原材料等の危険性を予期し、何らかの対応をとる必要はあったであろう。

以上より、企業は、国内外における危険性情報を組織的に収集・管理し、その情報に基づき機動的に対応をとることのできる体制を構築する必要があると言える。

参考 『Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement』 (JAMA, April 20, 1979—Vol 241, No.16) ¹¹

〔題名〕

フィブリノゲン補充の確かな供給源としてのクリオプレシピテート

ポール・M・ネス医学博士

ハーバート・A・パーキンス医学博士

〔本文〕

FDA 生物製剤部局が最近行った商業的フィブリノゲン製剤の承認取消しは、3つの重要な事実を根拠としている。すなわち、(1)大規模プール血漿の分画によってつくられるフィブリノゲン製剤は肝炎伝播の高度の危険をもたらすこと、(2)先天的あるいは後天的フィブリノゲン欠乏症の患者のほとんどは補充療法を必要としないこと、そして、(3)フィブリノゲン補充は他の血液成分によって達成できること、である。〔中略〕

コメント

商業的フィブリノゲン製剤の連邦許認可取消しの主な理由は、肝炎伝播の高度の危険性にある。この危険性はいくつかの問題から生じた。すなわち、(1)大規模プールのドナー血漿を用いること、(2)売血ドナーを用いていること、(3)B型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成立していないこと、(4)非A非B型肝炎を排除することが現在不可能であること、そして、(5)フィブリノゲン製剤が（肝炎ウイルスの不活化のために必要な）60度の加熱に耐え得ないこと、である。フィブリノゲン製剤による輸血後肝炎の発生率は算定困難であるけれども、商業的フィブリノゲン製剤の投与を受けた患者の少なくとも25%は肝炎に罹患したであろう、そしてこの数値は他の商業的凝固因子濃縮製剤の使用で報告されている75%の高さに及ぶかもしれないのである。

〔中略〕

フィブリノゲン補充を要する患者に投与されるクリオプレシピテートからの肝炎感染の危険性は不明であるが、その危険性は商業的フィブリノゲン製剤からの危険性よりも確実に小さいし、おそらく全血輸血からの危険性よりも小さい。それゆえ、我々は、フィブリノゲンを補充する必要性は個々の患者により慎重に評価されるべきこと、そしてフィブリノゲンの使用が必要となったときは単ドナーのクリオプレシピテートを用いるべきことを勧告する。

¹¹東京地裁 甲 A314 JAMA Vol.241 No.16 「Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement」

2) 医療機関及び医療従事者への添付文書による情報提供について

本薬害肝炎事件の対象となるフィブリノゲン製剤および第Ⅸ因子製剤では、その原料血漿の危険性等を踏まえて、その利用に際して適応限定を施すことを検討する必要があると考えられる。しかし当該医薬品供給事業者の動きについては、適切な指示・警告を行い必要不可欠な患者に適応を限ることができていたかという点で議論の余地が残されており、適切なタイミングでの指示・警告が為されずに、結果として薬害被害が拡大したのではないかという観点から、当該医薬品における添付文書による医療現場への情報提供の実態が、一つの争点となった。

本節では、フィブリノゲン製剤ならびに第Ⅸ因子製剤において、まず添付文書の内容の変遷に関する経時的な事実関係を整理する。次いで、変遷の各時点における医薬品供給事業者の認識を既存資料等から確認しつつ、当時の知見等と照らし合わせた上で、添付文書の内容やその改訂について、妥当性を評価する。

これらの作業を通じて、当該医薬品供給事業者が、十分な情報収集に基づいて適切な処理を施した上での医療現場への情報提供を行っていたかを検証すると共に、再発防止のための示唆を明らかにする。