

2009年1月15日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

検証4:薬害肝炎に対する血液製剤製造会社の責任(案)

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.....	4
1) フィブリノゲン製剤の概要.....	6
2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点.....	13
i) 原材料（ヒト血漿）の問題点.....	13
ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点.....	18
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	20
(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.....	30
1) 第IX因子複合体製剤の概要.....	31
2) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点.....	34
i) 原材料（ヒト血漿）の問題点.....	34
ii) ウイルス不活化処理の問題点.....	35
(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について.....	36
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.....	37
2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い.....	44
i) 通常時.....	44
ii) 集団肝炎感染発生時.....	61
3) 市販後の危険性情報の提供.....	79
i) 国への報告.....	79
ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供.....	86
iii) 患者に対する情報提供.....	118
(5) 検証4のまとめ.....	119

(1) はじめに

フィブリノゲン製剤などのウイルス混入製品の製造と、その結果として血液製剤による薬害肝炎の発症とウイルス感染患者の拡大、ウイルス感染に関する監督官庁への報告、さらに患者情報の医療機関並びに患者本人への情報提供等については、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、製薬会社の実態と薬害肝炎の発生・拡大の原因と責任について検証する。

(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、などが問題になる。

本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤は、売血の「血漿を 500L 乃至 1,000L のプールに混入」(1962 (S37) 年承認申請書より) したものを原料として分画される。当時は一回 200mL を採血していたので 1 ロットは 2,500 人から 5,000 人分をプールして分画していたことになる。さらに研究班から田辺三菱製薬に行った質問状に対して、2008 (H20) 年 12 月 19 日に当該会社から、「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)」と回答されている。また、原料血漿の献血と売血の割合の推移については、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と考えられる。1979 (S54) 年以前の資料は残されていないが、大部分は輸入血と推定される。1980 (S55) 年から 1987 (S62) 年までのロットの約 40%が輸入血のみを原料とし、約 60%は輸入血と国内売血の混合、さらに、1987 (S62) 年から 1992 (H4) 年 10 月までのロット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。輸入売血はアルファ社などが採血所で集めたもの及び貧民街で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推測される。当時の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。申請のロットより大きなロットを作製する事を常態にしていたことが明らかになったが、このことは、当時のミドリ十字が肝炎の感染に配慮していなかったことを示している。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ので同様な状況が推測される。

このような状況から、発売当初から血清肝炎の生じる危険があることをミドリ十字は認識しており、添付文書にも記載している。従って、製薬企業には感染の可能性を少しでも減少させる為の努力が義務であり、ウイルス不活化処理の試みが行われてはいる。しかし、このようなウイルス不活化処理に関するミドリ十字などの認識が甘く、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。厚生労働省医薬局は 2002 (H14) 年 7 月に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)を发出しており、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。報告書に記されている表によると、不活化効果はウイルスによって大きく異なるが、報告書にある「各年代におけるウイルス不活化法とその効果」によると HCV のモデル代替ウイルスである BVD と SIN ウイルス不活化に対する結果として、両ウイルスで差があるものの、UV 照射では全く効果がないこと、UV 照射とβプロピオラクトン(BPL)処理で BVD に対しては 1/160 に減少させるだけであったが、SIN に対しては 100 万分の 1 にまで減少するとされている。したがって、ウイルスの分類、膜の有無、粒子径など類似ウイルスでも効果が異なり、現段階でも HCV に対する不活化効果については明確ではない。ただし、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、まだ完全とはいえない。

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 を抽出して 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することにより、HCV の存在と存在量を測定し、さらに、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。

こういった原料の危険性を踏まえると、当時のミドリ十字がその危険性を認識できたかという点が重要になる。これについては、例えば 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に関する記述がなされた 1978 (S53) 年 1 月 6 日付の Federal Register の存在や、1979 (S54) 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考えられる。同 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が、血液製剤製造会社として何らかの対応をとるべきであった。

以下、これらの問題点について、既存資料等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どうか検討する。

¹ 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。

1) フィブリノゲン製剤の概要

当該医薬品の対象となるフィブリノゲン製剤について、その概要を整理する。なお、原材料の変更やウイルス不活化処理に関する概要は(2) -2)で触れる。

以下、フィブリノゲン製剤およびフィブリン糊についてそれぞれ概要を述べる。

① フィブリノゲン製剤

ア) 概要

※フィブリノゲン製剤に関する簡単な解説を掲載予定

図表 4-1 ミドリ十字によるフィブリノゲン製剤の変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	日本ブラッドバンクの「フィブリノーゲン—BBank」製造承認取得
1964(S39)年 10月24日	ミドリ十字社は、社名変更に伴い、「フィブリノーゲン—ミドリ」に販売名変更
1976(S51)年 4月	ミドリ十字社は、生物学的製剤基準名の変更に伴い、販売名を「フィブリノゲン—ミドリ」(非加熱製剤)に変更(→再評価対象から除外される原因となる)
1987(S62)年 4月20日	非加熱フィブリノゲン製剤「フィブリノゲン—ミドリ」の回収開始の同日、「フィブリノゲン HT—ミドリ」(以下「加熱フィブリノゲン製剤」という)の承認申請
1998(H10)年 4月1日	ミドリ十字社は吉富製薬株式会社と合併して吉富製薬株式会社となり、販売名を「フィブリノゲン HT—ヨシトミ」に変更
2000(H12)年 4月1日	ウェルファイド株式会社に社名変更したため、販売名を「フィブリノゲン HT—Wf」に変更

図表 4- 1 フィブリノゲン製剤の各製剤における経年製造本数（ウイルス不活性化方法ごと）

	製造数量（本）					製剤
	非加熱	加熱	加熱・ 献血	SD・ 献血	合計	
1964 (S39)年	539				539	・フィブリノーゲン-BBank（～10月） ・フィブリノーゲン-ミドリ（10月24日～）
1965 (S40)年	13,135				13,135	・フィブリノーゲン-ミドリ
1966 (S41)年	12,387				12,387	
1967 (S42)年	23,692				23,692	
1968 (S43)年	23,603				23,603	
1969 (S44)年	22,410				22,410	
1970 (S45)年	33,115				33,115	
1971 (S46)年	35,581				35,581	
1972 (S47)年	47,384				47,384	
1973 (S48)年	49,742				49,742	
1974 (S49)年	56,323				56,323	
1975 (S50)年	63,046				63,046	
1976 (S51)年	57,619				57,619	・フィブリノーゲン-ミドリ（～4月） ・フィブリノーゲン-ミドリ（4月～）
1977 (S52)年	88,980				88,980	・フィブリノーゲン-ミドリ
1978 (S53)年	48,491				48,491	
1979 (S54)年	47,302				47,302	
1980 (S55)年	63,811				63,811	
1981 (S56)年	64,773				64,773	
1982 (S57)年	57,271				57,271	
1983 (S58)年	79,118				79,118	
1984 (S59)年	90,299				90,299	
1985 (S60)年	63,166				63,166	
1986 (S61)年	84,464				84,464	
1987 (S62)年	26,329	54,646			80,975	・フィブリノーゲン-ミドリ（～4月） ・フィブリノーゲン HT-ミドリ（6月～） ²
1988 (S63)年		13,627			13,627	・フィブリノーゲン HT-ミドリ
1989 (H1)年		4,554			4,554	
1990 (H2)年		0			0	
1991 (H3)年		2,066			2,066	
1992 (H4)年		1,033			1,033	
1993 (H5)年		2,226	1,625		3,851	
1994 (H6)年			824	1,135	1,959	
1995 (H7)年				1,390	1,390	
1996 (H8)年				2,820	2,820	
1997 (H9)年				681	681	
1998 (H10)年				1,554	1,554	・フィブリノーゲン HT-ミドリ（～3月） ・フィブリノーゲン HT-ヨシトミ（4月～）
1999 (H11)年				2,350	2,350	・フィブリノーゲン HT-ヨシトミ
2000 (H12)年				2,474	2,474	・フィブリノーゲン HT-ヨシトミ（～3月） ・フィブリノーゲン HT-Wf（4月～）

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 別紙 1

出所) H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 4

² 治験品は 4 月から提供している。