

10月	
1987(S62)年 9月	旧ミドリ十字社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	(旧ミドリ十字社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

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.13

### ③ ウイルス不活化処理の変更時点における企業の認識

企業がどのような経緯・認識でウイルス不活化処理方法を変えたかについて、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書よりまとめる<sup>15</sup>。なお、本節内の「アンケート調査」もしくは「聞き取り調査」とは、報告書中に記載のある、1988 (S63) 年以前にミドリ十字社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、紫外線照射には不活化効果はない。ウイルス不活化の目的で紫外線照射を導入する根拠となった情報や、検討の経緯や対象としたウイルス等に関する資料は残っていない。しかし、紫外線照射処理導入の際には、下記2点の情報等が参考にされ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<sup>16</sup>。

##### 処理条件設定根拠

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を用いたと考えられる。

##### 実施状況

<sup>15</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

<sup>16</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18

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、紫外線照射処理されていたものと判断できる。

## イ) $\beta$ プロピオラクトン処理

### 導入経緯

$\beta$  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、 $\beta$  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（旧ミドリ十字社の研究業績集）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>17</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。

2002 (H14) 年 6 月に厚生労働大臣の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」に対応して、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。報告書では、図表 4-18 に示したように、いくつかのウイルスを用いて各手法の不活化効果を比較しているが、不活化効果はウイルスによって大きく異なる。HCV のモデル代替ウイルスである BVD と SIN ウイルスの不活化効果を比較してみると、いずれも UV 照射では全く効果がないが、UV 照射と  $\beta$  プロピオラクトン (BPL) 処理では、SIN に対して感染力は 100 万分の 1 にまで減少するものの、BVD に対しては 1/160 に減少させるだけであった。このことは、ウイルス分類、膜の有無、粒子径などが類似しているウイルスでもあっても、その不活化効果は異なっていることを意味している。現段階でも HCV に対する不活化の最適条件は明確にはなっていない。なお、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

<sup>17</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。