

## 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<sup>19</sup>。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<sup>20</sup>。

#### 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、

<sup>19</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

<sup>20</sup> 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) $\beta$ 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、 $\beta$ 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>21</sup>。

### 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<sup>22</sup>。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。

<sup>21</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。

<sup>22</sup> 『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）