

人フィブリノゲンのウイ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
- ・加熱温度 : 60°C
- ・加熱時間 : 96 時間以上

### 実施状況

加熱処理による製剤は、1987 (S62) 年 3 月に最初のロットが製造され、1994 (H6) 年 6 月に最終のロットが製造されている。

### オ) 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、指標としたウイ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イ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°C

### 実施状況

SD 処理による製剤は、1994 (H6) 年 9 月に最初のロットが製造されている。

### ② ウイルス不活化処理に関する企業の対応の問題点

1964 (S39) 年のフィブリノーゲン-BBank 製造承認時から実施されていた紫外線照射を始めとして、1965 (S40) 年頃からのβ-プロピオラクトン処理、1985 (S60) 年からの抗 HBs グロブリン添加処理、1987 (S62) 年からの加熱処理、1994 (H6) 年からの SD 処理が、ウイルス不活化処理として実施されている。しかし、SD 処理を除く不活化処理のうち、その不活化効果の有効性が明確になっているものはない。

不活化処理の効果については、厚生労働省医薬局が 2002 (H14) 年 7 月に、当時の三菱ウェルファーマ社に対してウイルス不活化効果の再検証に関する報告命令を発出している。翌 2003 (H15) 年 7 月に三菱ウェルファーマ社から提出された報告書によると、β-プロピオラクトン処理について

も、HCV のモデル代替ウイルスによって結果が大きく異なることが判明した。

フィブリノゲン製剤の原材料や製造工程の問題点を鑑みれば、効果のない（もしくは不明確）な不活化処理を用いていたことは、薬害被害拡大の原因の一つであったと言える。

## ii) 1985 (S60)年までの市販後の副作用情報の収集と対応

本項目では、肝炎の副作用報告が少なかった 1985 (S60)年以前のみドリ十字社の市販後の危険性情報の収集状況およびその対応について整理・検証する。

詳細については検証 4 に記載されているため、本項目ではその概要を示す。

### ① 副作用情報の収集

1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に肝炎発症例が 3 例報告されている。この時期の肝炎発症例に係る報告収集には、「アンケート回答ハガキによる情報収集」と「医薬情報担当者による情報収集」という 2 つの調査手法が用いられていた。

#### ア) アンケート回答ハガキによる情報収集

フィブリノゲン製剤 1 瓶ごとに「血清肝炎調査票」と題したアンケート回答ハガキが添付されていた<sup>28</sup>。当該医薬品の使用患者が肝炎を発症した際、医師にハガキ内の項目を記入してもらい、直接みドリ十字本社の担当部署（当時の医薬安全課）に郵送してもらう形式で、肝炎発症例に関する報告を受けていた。

このアンケート回答ハガキによる情報収集の実績は、導入直後からの記録が全て残っているわけではないため、総合的に整理することは難しい。しかし、たとえば 1968 (S43) 年 6 月改訂版の添付文書には、「フィブリノーゲン—みドリでは 1966 年 1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967 年 10 月終まで 22 カ月間に 30,330 瓶を供給したところ、僅かに 2 例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけであつた。フィブリノーゲン—みドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発生は経験されていない。」との記載を認めることができ、この方法により 2 例の肝炎発症例が報告されていることが分かる。

#### イ) 医薬情報担当者による情報収集

医師等からフィブリノゲン製剤の使用による肝炎発症報告を受けた医薬情報担当者が、「医薬品副作用報告書」にその内容を記入し、みドリ十字本社の担当部署に報告する方法である。

こちらの手法による記録も正確なものが残っていないが、1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に 1 例の肝炎発症例が報告されたことが判明している<sup>29</sup>。すなわち、1986 (S61) 年 2 月に提出されたフィブリノゲン—みドリの再評価申請資料内の 3 例の肝炎発症例は、この医薬情報担当者によって収集された 1 例と、アンケート回答ハガキによって収集された 2 例（輸血非併用）の合計となっている。

### ② 副作用情報の伝達および対応

アンケート回答ハガキにより把握した肝炎発生例 2 例について、国へ報告されたことを示す資料は存在していないが、田辺三菱製薬から寄せられた H21.1.9 「お訊ね」に対する回答 (3) には「添付文書の記載変更を行っていることから考え、当局には報告していたものと推測致します」という認識が示されている。

また、医療現場に対しては添付文書による情報提供がなされており、1968 (S43) 年 6 月改訂版の

<sup>28</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

<sup>29</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

添付文書には「各包装ごとにアンケート回収はがきを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967年10月まで22ヶ月間に30,330瓶を供給したところ、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の報告を受けただけであった。フィブリノーゲン-ミドリを使用された多くの医師において、本品の使用による肝炎発生は経験されていない。」と記されており、1972（S47）年1月版では「1971年末までに145,990瓶を供給しているが、僅かに2例の黄疸（肝炎）発生の告知をうけただけであった」との記載がある。

### ③ 1985（S60）年までにおける副作用情報の収集、伝達における問題点

集団肝炎感染が発生する以前の、1985（S60）年頃までの情報収集手法は、アンケート調査と医薬情報担当者による調査の2種類であった。

これらはいわゆる自発報告であり、当時の自発報告が今日ほどには活発でなかったことを踏まえれば、感染情報の収集手法として十分であったとは言いがたい。実際に、1985（S60）年度に旧厚生省に報告された副作用症例は全体で1,986件（副作用モニター医療機関からの報告803件、企業報告1,183件）であり、これは2000（H12）年度の副作用報告数27,623件（医療機関などから5,297件、企業報告22,326件）と比べて低い水準となっている<sup>30</sup>。

また、2002（H14）年までの調査の過程で企業が把握していた418人リストの患者の内、BPL処理が施されていた1985（S60）年頃までに、30例の肝炎等の報告症例があったことが判明している<sup>31</sup>。この事実からも、1985（S60）年時点で自発報告から取得していた3例（輸血併用のパターンを含めれば8例）という数値が、感染実態よりもかなり少ない数値だったことが分かる。

アンケート用紙が同封されているとしても、それが医師の下に届く前に廃棄される可能性があること等も考慮すれば、アンケート調査と医薬情報担当者による調査という、自発報告に頼った情報収集手法のみをとっていた当時のミドリ十字の対応には、問題があったと言わざるをえない。

また、このような自発報告に頼っていたにもかかわらず、添付文書における記載では、肝炎感染報告が2例のまま供給数の記載だけが改訂されており、いかにも安全性がますます高まっているがごときの記載になっている。自発報告の性格を鑑みれば、医療機関への主要な情報提供手法である添付文書に、過度に安全性を強調するような記述を行ったことは問題である。

<sup>30</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

<sup>31</sup> H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24