

査しなければいけないということと適応外使用として社外に出ることを恐れたのではないかと
思う。

- P.8 当時フィブリノゲン製剤の再評価の時期にあり、肝炎に対する安全性がさらに加わった SD 処
理製剤の開発ができるよういわれていて、キット化ができるのではないかと思ったため、自分
がこの原案を作成した。
- P.8 この原案を作成する際は、研究開発から情報を入手したと思う。糊の肝炎症例数は、医薬情報
部には確認を取っていない。
- P.10 フィブリノゲンのような血漿分画製剤は、B 型肝炎、後には非 A 非 B 型肝炎、その後は C 型
とか E 型というふうに、ウイルスが侵入していたプール血漿だったので、当初から血清肝炎の
感染の可能性があるという認識であった。この製剤の本質である。
- P.10 患者の救命に対しても有効性があれば使用するのであって、避けられない部分として添付文書
に記載の通り肝炎の感染があるが感染してもしょうがないという認識であったと思う。
- P.10 医師の場合は、肝炎に対する危険性の認識は薄かったと思う（輸血や凍結血漿と同じとの認識）。
- P.10 学術部 SP 担当者は、当然肝炎の認識は発売当初からもっていた。
- P.11 フィブリノゲンを販売するためではなく用途があって紹介した程度である。承認もされていな
いものを積極的に売るはずがない。当初から担当者は肝炎の認識はあったが、その途中で臨床
使用で便利とのことで広がっていた。宣伝があったとしても、それほど広がっていたとの認
識はない。
- P.13 肝炎に関して非加熱製剤では、我々も、治療する分野でもそれほど大きな危険認識はなかつた
と思う。
- P.16 ヘキスト社の糊製剤については、加熱製剤（液状加熱）であったので、肝炎発症の危険性はな
かつたと思う。
- P.16 添付文書には投与の際は、肝炎の危険性があると警告されていたので、あたりまえのことと認
識していた。
- P.16 フィブリン糊についても、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性があったのだから、厚
生省が肝炎の危険性を知らなかつたということはおかしい。
- P.16 添付文書に肝炎感染の危険性があると警告の記載はしているが、医師が認識していたかはわか
らない。
- P.16 B 型肝炎に対して血液製剤による感染リスクは高いと認識していたが、非 A 非 B 型肝炎に対し
ては低かつたと思う。
- P.16 フィブリン糊に対する肝炎感染の危険性があるとは、社内では認識がなかつた。
- P.16 フィブリン糊は、局所的に使用するため、肝炎感染の危険性はないと思っていた。
- P.16 厚生省生物製剤課／〇〇課長が加熱製剤の承認をしたが、肝炎と HIV の対する危険性を危惧
していた。加熱製剤で肝炎が出ているので加熱での治験をやらせない、SD 処理したものでや
れと言われた。

【質問-18】

1964(S39)年から1998(H10)年にかけて、フィブリノゲン製剤と主要5品目の製剤別売り上げ内訳が、どのように推移していったかを示すデータを教えてください。またこれと併せて、それぞれの製剤の薬価の推移も教えてください。

(※2008(H20)年12月12日の打ち合わせ、および12月19日の打ち合わせの中でお願いしたものの再掲)

【回答】

個別の品目売り上げのデータは、一部しか現存しておらず、下記のデータしか判明致しませんでした。

単位：万円

	総売上	ウロナーゼ	輸液	血液製剤	グロブリン	グェノグロブリン	プラスマネート	第Ⅷ因子	フィブリノゲン
72'上	443,089	62,859	128,505	174,456	83,196		61,625	9,049	10,872
72'下	500,773	93,416	153,316	171,030	61,997		71,184	11,601	12,245
	943,862	156,275	281,821	345,486	145,193	0	132,809	20,650	23,117
73'上	524,192	101,177	147,017	187,668	77,783		72,640	10,901	12,498
73'下	622,546	129,820	190,142	199,344	77,942		71,772	17,256	14,317
	1,146,738	230,997	337,159	387,012	155,725	0	144,412	28,157	26,815
74'上	694,327	152,603	197,777	239,023	103,167		81,904	20,017	14,349
74'下	760,914	200,475	225,668	229,131	77,126		85,747	22,287	16,259
	1,455,241	353,078	423,445	468,154	180,293	0	167,651	42,304	30,608
75'下	887,875	282,042	248,381	253,951	69,452		99,916	26,815	17,963
76'下	1,176,013	347,584	286,850	434,682	65,014	161,929	101,877	28,548	16,500
77'下	1,656,874	427,321	345,424	769,257	62,005	419,720	144,338	34,217	17,735

尚、上記の薬価に関しましては、下記に記載致します。

	1972年	1973年	1974年	1975年	1976年	1977年
グロブリン 150mg1ml	719	?	719	746	746	743
グェノグロブリン 50mg1ml	-	-	-	-	1,140	1,140
プラスマネート 5%100ml	2,522	?	2,738	4,480	4,480	4,890
プラスマネート 5%250ml	5,528	?	5,528	9,860	9,860	11,000
抗血友病性グロブリン (AHF) 100単位1瓶	7,070	?	7,070	7,070	7,070	7,070
フィブリノゲン 1g1瓶	5,560	5,560	5,560	5,560	5,560	5,620

このように当時の主要品目の売上高、構成比については、全品目の売り上げ実績データが全て残っている訳ではないため、連続したデータとして示すことは困難であります。フィブリノゲンの全売り上げに占める割合は、H14.8.9 付厚労省への報告書と整合性を取り、下記の条件により計算し記載した表を記載させていただきます。

年	売上高 (万円)	Fib 売上 (本数)	薬価	Fib 売上高 (万円)	割合
64/1/1~6/30	145,022				
64/7/1~12/31	156,624				
	301,646	539	5562	300	0.09%
65/1/1~6/30	158,064				
65/7/1~12/31	172,767				
	330,831	13,135	5562	7,306	2.2%
66/1/1~6/30	182,841				
66/7/1~12/31	191,847				
	374,688	12,387	5562	6,890	1.83%
67/1/1~6/30	197,604				
67/7/1~12/31	215,384				
	412,988	23,692	5562	13,177	3.19%
68/1/1~6/30	231,020				
68/7/1~12/31	260,770				
	491,790	23,603	5562	13,128	2.67%
69/1/1~6/30	283,118				
69/7/1~12/31	318,562				
	601,680	22,410	5562	12,464	2.07%
70/1/1~6/30	341,141				
70/7/1~12/31	398,294				
	739,435	33,115	5560	18,412	2.49%
71/1/1~6/30	408,215				
71/7/1~12/31	445,954				
	8,541,689	35,581	5560	19,783	2.31%

年	売上高 (万円)	Fib 売上 (本数)	薬価	Fib 売上高 (万円)	割合
72/1/1~6/30	447,866				
72/7/1~12/31	495,782				
	943,648	47,384	5560	26,346	2.79%
73/1/1~6/30	518,886				
73/7/1~12/31	640,284				
	1,159,170	49,742	5560	27,657	2.38%
74/1/1~6/30	665,187				
74/7/1~12/31	764,978				
	1,430,165	56,323	5560	31,316	2.18%
75/1/1~6/30	774,349				
	1,670,833	63,046	5560	35,054	2.09%
76/1/1~12/31	2,132,472	57,619	5560	32,036	1.50%
77/1/1~12/31	2,904,050	88,980	5620	50,007	1.72%
78/1/1~12/31	3,676,736	48,491	5620	27,252	0.74%
79/1/1~12/31	4,554,364	47,302	5620	26,584	0.58%
80/1/1~12/31	5,996,182	49,255	5620	27,681	0.46%
81/1/1~12/31	7,116,812	64,773	5620	36,402	0.51%
82/1/1~12/31	8,041,368	55,811	5620	31,366	0.39%
83/1/1~12/31	8,449,306	77,238	5620	43,408	0.51%
84/1/1~12/31	7,968,000	89,049	5620	50,046	0.62%
85/1/1~12/31	7,828,700	62,666	5620	35,218	0.44%
86/1/1~12/31	7,901,100	82,864	5620	46,570	0.58%
87/1/1~12/31	7,608,100	80,775(26,129、54,646)	5620	45,396	0.59%
88/1/1~12/31	7,370,800	13,627	5620	7,658	0.10%
89/1/1~12/31	7,313,300	4,554	5771	2,628	0.03%
90/1/1~12/31	7,279,300	0	5771	0	
91/1/1~12/31	7,699,900	2,066	5771	1,192	0.01%
92/1/1~12/31	7,963,300	1,033	5771	596	0.007%
93/1/1~12/31	8,018,000	3,851(2,226、1,625)	5771	2,222	0.02%
94/1/1~12/31	8,138,100	1,959(824、1,135)	5771	1,131	0.01%
95/1/1~12/31	8,868,200	1,390	5771	802	0.009%
96/1/1~3/31	1,814,900	2,820	5771	1,627	0.08%
96/4/1~97/3/31	7,145,000	681	5771	393	0.05%
96/1/1~97/3/31	8,959,900	3,501	5771	2,020	0.02%

- ・ 売上高については、有価証券報告書、事業報告書等の正式文書を参照。
- ・ Fib 売上高については、社内に発売当初からの売り上げ実績データが一部を除き現存していないため、データの連続性を重視する観点から、H14.8.9 付厚労省への報告書の製造記録書を基に、当時の生産本数に当時の薬価を掛けることで算出した。
- ・ また、生産本数等の記録が全て残っている訳でなく、Fib 売上高と同じ指標で比べることができない。
- ・ 今回記載した Fib 売上高は計算値であることから、実際の売上高は若干低くなる。

【質問-19】

2002(H14)年5月31日付の三菱ウェルファーマ社報告書の、2ページに表記されている情報収集体制について、各部署における担当者数を教えてください。

(たとえば2001(H13)年9月27日付の貴社報告書では、4ページの表に「昭和62年～63年2月 営業本部内の医薬安全室に2名」という記載があります。これと同じように、1977(S52)年からの情報収集体制における具体的な人数を教えてください。)

【回答】

現存する社員名簿から、所属人数を下記に記載致しましたが、開発部門並びに研究部門所属人数中の業務配分が不明です。

尚、情報収集に携わった人数が判っている場合には（ ）内に記載しております。

	営業部門	開発部門	研究部門
昭和52年	営業部 医薬安全課←1名	開発部 薬効再評価室←1名	中央研究所 情報特許室←9名
昭和53年		開発部 資料整備室←2名	
昭和54年		開発部 開発第5課←3名	
昭和55年			
昭和56年	営業本部 学術部 医薬安全課←1名	開発本部 開発第1部 第2課←3名	研究本部 中央研究所 情報特許室←8名
昭和57年			研究本部 中央研究所 図書室←8名
昭和58年	営業本部 学術部 医薬安全室←2名		
昭和59年			
昭和60年		開発本部 開発第1部	研究本部 中央研究所 技術情報室←7名
昭和61年			
昭和62年		研究開発本部 開発部門 薬事部←10名 再審査業務室←(6名)	研究開発本部 中央研究所 研究管理部 技術情報室←5名 図書室←3名
昭和63年		医薬情報部←15名(8名)	

【質問-20】

海外における感染情報の収集について以下の内容を教えてください。

(1) 海外の感染情報の収集のためにどのような体制が組まれていましたか。

海外の情報収集を専門とするチームなどが組織されていたのでしょうか。

もしくは当時の営業部門・開発部門・研究部門のどれかが専門的に担当するなどしていたのでしょうか。

(2) 海外からの情報源はどのようなものがありましたか。

論文の収集や、米国 FDA 等の規制当局、さらには(有ったとすれば)海外の個別感染例に関するデータベースのようなものなどが考えられますが、その情報入手先を教えてください。

※ 2008(H20)年 12 月 19 日の打ち合わせでご回答いただいたもの以上のものがなければ、それで結構です。

【回答】

(1)

再度、現存する資料等を調査致しましたが、詳細は不明です。しかしながら、法令に基づく GPMSP 体制が確立していなかった当時は、海外の感染性情報収集を専門とするチームなどは、特に組織されていなかったと推測されます。

(2)

海外からの情報源としては、詳細は不明ですが、次のようなものがあったのではないかと考えられます。

- ・ 主として研究所における海外文献の購読
1980 年代では例えば、NEJM、JAMA、ランセット、サイエンス、ネイチャー、BMJ、ブラッドなどです。
- ・ Federal Register。少なくとも 1970 年後半には定期購読していたと思われる。
- ・ WHO 関連図書
- ・ 米国子会社アルファ社（1978 年 8 月設立）からの情報
- ・ 提携先の海外製薬企業からの情報

【質問-21】

市販後調査について。アンケート回答ハガキ、および医薬情報担当者による情報収集により、以下の 2 時点においてそれぞれ肝炎発生の情報が取得されていたと思いますが、これらについて当局への何らかの報告、もしくは医療機関等への働きかけなどはしたのでしょうか。

(1) 1966(S41)年～1972(S47)年の 2 例

→添付文書に記載されていたもの

(2) 1976(S51)年～1985(S60)年の 3 例

→1986(S61)年のフィブリノゲンミドリの再評価申請資料に記載されているもの

【回答】

(1)

フィブリノゲンミドリの 1968(S43)年から 1974(S49)年にかけての添付文書には、アンケート回答ハガキで「2 例の黄疸（肝炎）発症の告知を受けた」との記載があります。この 2 例に相当するハガキは弊社には現存しておりませんし、当局への報告を確認する資料も現存しませんが、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。

また、添付文書の改訂をもって、医療機関にも情報伝達がされたと考えます。

(2)

再評価申請資料に記載された 3 例は、1975(S50)年から 1986(S61)年にかけて旧ミドリ十字開発部または営業部医薬安全課に送付されたアンケート回答ハガキの中で肝炎または肝機能異常を報告している輸血非併用例 2 例と、MR からの報告による 1 例の合計です。再評価申請資料ですので、当然、当局は知るところではありますが、この情報を当時医療機関に情報伝達したかは不明です。

【質問-22】

フィブリノゲンHT-ミドリの回収について。追跡調査によって1987(S62)年11月に11症例の肝炎発生情報を取得し、加熱製剤の危険性が明らかになりつつあったと思います。

この流れの中で、まずは1988(S63)年2月に謹告文書を出し、その後さらに4ヶ月してから1988(S63)年6月に緊急安全性情報を出すという手順をとった理由は何でしょうか。

社内でどのような意思決定が働いて、この手順を踏むに至ったか教えてください。

(追跡調査で肝炎の危険性が明らかになった時に、即、緊急安全性情報の配布につなげることはできなかったのか、という点を明らかにしたいと考えております。)

【回答】

当時、どのような検討を行ったかを知る資料は弊社には現存せず、当時の状況が把握出来ません。

現存する資料では、1988(S63)年2月の謹告文書の配布時には、医療関係者に対しHTには非A非B型肝炎の危険性が存在し、必要不可欠な症例に限り使用していただく点と使用する患者・家族に対する肝炎罹患リスクの十分な説明と了解を得る点を完全実施する旨の業務連絡が出ており、使用による肝炎発症の危険性を抑える行動が取られておりました。

その後、1988(S63)年4月に第二回目の調査報告、1988(S63)年5月に第三回目の調査報告が厚生省になされましたが、肝炎の発生が3例増加したことを受け厚生省と協議し、緊急安全性情報の配布と適正使用を促すことを目的とした回収を行ったものと推測致します。

【質問-23-(1)】

フィブリノゲン製剤を投与される患者に対する危険性情報の提供について、以下の質問にお答えください。

- ・ 青森などでの集団肝炎感染が発生する前から、企業から直接的に患者に対して製剤の危険性情報を提供する／注意喚起をするということは有りましたでしょうか。

【回答】

現存する資料がなく、実態は不明ですが、当該製品は医療用医薬品ですので、従前より患者・家族へは医療関係者を通じての情報提供を旨としておりますので、直接企業から患者・家族への情報提供は行わなかったと考えます。

【質問-23-(2)】

フィブリノゲン製剤を投与される患者に対する危険性情報の提供について、以下の質問にお答えください。

- ・ 1988(S63)年 2 月に各医療機関に向けて謹告文書を配布した際、併せて「使用する患者(もしくは家族)に対して肝炎罹患リスクを説明の上、投与の了解を取っていただくための用紙を配布した。」という文章が、2002(H14)年 4 月 5 日付三菱ウエルファーマ社報告書の 12 ページに書かれていますが、この用紙はどのようなものでしょうか。

【回答】

「謹告 フィブリノゲン HT-ミドリ使用に際してのお願い」と共に別添致します。

<p style="text-align: right;">_____ 先生</p> <p>私は治療上フィブリノゲンHT-ミドリ の使用が必要であること 及びその 使用により非A非B肝炎発症の 可能性があることの説 明を受け了承致しました。</p> <p style="text-align: right;">年 月 日</p> <p>自 署： _____ ㊟</p> <p>代理者： _____ ㊟</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center;">謹 告</p> <p style="text-align: center;">®フィブリノゲンHT-ミドリ 使用に際してのお願い</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px; text-align: center;"> <p>フィブリノゲンHT-ミドリには肝炎発症の可能性があります。</p> </div> <p>フィブリノゲンHT-ミドリは HBs抗原陰性、抗 HIV 抗体陰性を確認した健康人血漿のみを用いて調製され、更に最終小分け製剤に対して60℃、96時間の加熱処理が施されています。しかし、非A非B肝炎に関しては、未だ原因ウイルスが同定されておらずその不活化効果も十分確認することができないために、フィブリノゲンHT-ミドリには非A非B肝炎の発症する可能性があります。</p> <p>従いまして、フィブリノゲンHT-ミドリご使用に際しましては 添付文書「使用上の注意」に明記されている如く、その使用が治療上必要不可欠であることを、患者の肝炎発症のリスクと本剤による治療上の必要性において十二分に考慮の上、ご使用の可否をご決定いただきたくお願い致します。</p> <p>また、ご使用の可能性のある患者には事前にフィブリノゲンHT-ミドリ投与による肝炎発症のリスクを説明していただくようお願い致します。</p> <p>なお、フィブリノゲンHT-ミドリ の承認された性能・効果は、「低フィブリノゲン血症の治療」であり、先天性低フィブリノゲン血症などフィブリノゲン値が著しく低下している場合に、その是正を目的として必要最少限の投与とし、投与後は十分な経過観察をお願い致します。</p> <p style="text-align: right;">1988年 2 月 株式会社 ミドリ十字</p>
--	--

【質問-23-(3)】

フィブリノゲン製剤を投与される患者に対する危険性情報の提供について、以下の質問にお答えください。

- ・ 上記「質問事項-6-(2)」の用紙を医薬情報担当者(プロパー)が手渡した際に、医師側がどのような受け止め方をしたのか、その感触について触れられている記録や資料があれば、教えてください。

【回答】

当時の日報等、医療情報担当者からの報告資料が現存しておらず、医療関係者の受け止め方や感触については不明です。

【質問-24】

不活化処理変更時の一部変更承認申請の提出/非提出はどのように判断していたのでしょうか。BPL 処理、HBIG 処理の導入時に一部変更承認申請を行わなかった理由とあわせてお答えください。

(BPL 処理、HBIG 処理の導入時に、一部変更承認申請が行われなかった理由を把握できればと考えております)

【回答】

BPL 処理は、製造承認書に記載されておりませんでした。変更当時の製造承認書の製造方法欄には全ての処理を記載しているわけではなく、また β -プロピオラク톤は加水分解され製剤中より消失することから、 β -プロピオラク톤処理は製造承認書の変更との認識は無かったと推測されます。

また同様に、HBIG 処理に際しても HBs 抗体添加は製造承認書に記載されておらず、添加は極めて微量であったことと、製剤自体にもともと HBs 抗体が存在することから、当時は製造承認書上の手当ては必要ないと考えていたと推測されます。

【質問-25】

アメリカの血液製剤主要メーカー4社(カッター、アボット、バクスター、X社)における、フィブリノゲン製剤の製品名・承認時期・日本での販売状況・その他の情報について、以下の表を埋める形式で教えてください。

(日米比較のために利用しようと考えております。また、ヨーロッパに関しても知っている情報がありましたら教えてください。)

アメリカ				
会社名	製品名	製造承認日	日本での販売状況 (販売の有無など)	その他
カッター社	(パラノゲン?)			
アボット社				
バクスター社				
_____社 (↑名前を教えてください)				

ヨーロッパ				
会社名	製品名	製造承認日	日本での販売状況 (販売の有無など)	その他
_____社				
_____社				
_____社				
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

【回答】

アメリカ

会社名	製品名	製造承認日	日本での販売状況 (販売の有無など)	その他
Cutter 社	Paranogen	不明	不明	—
E. R. Squibb & Son 社	不明	不明	無	—
Travenol (Baxter) 社	不明	不明	無	—
Merck Sharp & Dohme 社	不明	不明	不明	—

ヨーロッパ (Source-IMS)

会社名	製品名	製造承認日	日本での販売状況 (販売の有無など)	その他
Intersero 社	Fibrinogen-H Ito.	1950	無	ドイツ
Immuno 社	Fibrinogen-H. Imm	1960	無	ドイツ
Hoechst (Behring) 社	Haemocompletan HS	1966	無	ドイツ
Pharmacia (Kabivitrum Dtsch) 社	Hum. Fibrinogen Kab.	1966	無	ドイツ
Marcucci Group (ISI) 社	Fibrinomer	1970	無	イタリア
Fournier Dijon (Pierrel) 社	Fibrinogeno Kabi	1970	無	イタリア
Seroth Institute 社	Fibrinogen Sero.	1978	無	オーストリア

【質問-26】

2002(H14)年以降、現在までのフィブリノゲン製剤の製造・出荷状況について、以下の3点を教えてください。

- (1) 製造本数
- (2) 出荷本数(販売本数)
- (3) 廃棄・返品・回収本数

【回答】

年(1~12月)	製造本数 ^{注1)}	出荷本数 ^{注2)}	返品本数 ^{注3)}	廃棄本数 ^{注4)}
2002(H14)	591	1,902	75	111
2003(H15)	2,336	2,449	94	97
2004(H16) ^{注5)}	4,047	2,415	579	1,208
2005(H17)	1,863	2,459	5	18
2006(H18)	2,139	2,760	1	6
2007(H19)	3,392	3,054	109	111
2008(H20)	3,908	3,761	42	50

注1) 工場から物流センターへの出荷本数

注2) 物流センターから市場への販売本数

注3) 市場から物流センターへの返品本数

注4) 返品及び未販売在庫品等の廃棄等の本数

注5) 製法一部変更承認(ナノフィルトレーション工程追加)に伴う製品切り替え対応(返品交換)により製造本数、返品本数、廃棄本数が増加

【質問-27】

加熱・献血・SD処理となって以降のフィブリノゲン製剤使用動向について、以下の2点を教えてください。

- (1) フィブリノゲン製剤が加熱・献血・SD処理になって以降(=1994(H6)年以降)、2001(H13)年度までのデータを見ると、製造本数(販売本数)が年度によって増減していますが、この要因は何でしょうか。
- (2) 2002(H14)年度以降のデータで、最近になっても製造本数(販売本数)が増加しているという事象はないでしょうか。(上記質問9の(1)・(2)の回答結果からお答えください。)

【回答】

(1)

製剤化される前のフィブリノゲン分画の、多くは廃棄されます。弊社は欠品を回避し、医療現場に安定に供給出来るように製造計画をたて、調整の上で製造を実施しておりますことから、その結果としてバラツキが生じております。

(2)

2007ないし2008年は若干の製造本数の増加が認められますが、これは先天性フィブリノゲン血症の患者さんの出産予定が重なったことが一因であることは、把握しております。

尚、一部の医療機関において、医師の判断により後天性低フィブリノゲン血症へ使用されている様子も伺っております。(医学のあゆみ 244,3.2008:205 をご参照ください。)

【質問-28】

厚生省を退職してミドリ十字に再就職した人の人数を、分かる範囲内で年代ごとに教えてください。

【回答】

弊社人事部に資料の確認を致しましたが、当時の人事資料の保存期間は過ぎており、数度の合併を行った際に廃棄したことから、一般職員に関する資料は現存しておりません。

従いまして、調査の結果、判明した者につき下記に記載致します。

氏名	入社年	入社時役職名
小玉 知巳	1964 (昭和 39) 年	静岡プラント長
今村 泰一	1978 (昭和 53) 年	東京役員室参与
松下 廉蔵	1978 (昭和 53) 年	取締役副社長
富安 一夫*	1984 (昭和 59) 年?	開発第 1 部長?

* 富安一夫の入社年、入社時役職については、1984 年の名簿がなく推測です。

【質問-29】

平成 14 年 5 月 31 日付の貴社の報告書の 20 ページにおいて、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論文として、LoGrippe の報告および市田・鈴木の報告(1963)を挙げておられます。

LoGrippe の報告は資料 2-(6)-3~4 として添付されておりますが、市田・鈴木の報告は添付されていません。

市田・鈴木の報告に関して、詳細な出所もしくは原本がお分かりでしたらご教示下さい。

【回答】

当社では文献を入手しておりませんが、下記の文献が該当致します。

◆ 市田高弘 他 日本臨床 : 21, 129 (1963)

尚、ご参考までに、当社に保存されておりました 1961 年の市田・鈴木の抄録 (日本伝染病学会雑誌 34 : 12, 1235-1236, 1961) を別添致します。

昭和36年3月20日 京都府立総合医療センター

1235

(γ-グロブリン 500mg C.P. 200mgの合剤注射液)を1日2回筋注を施行したが、熱型は稽留、食思不振、不気味にして且つ嘔吐をくりかえすのでC.P.服用に変更、入院12日目よりはペシリン10万単位1日1回、γ-グロブリン 500mg 1日1回の注射、デキサメサゾン 0.5mg 1日2回服用に変更したが、るい液が次第に強く、鼓腸、便秘出現し、夜間に呼吸困難あり、発疹は黒色痂皮を生じ、痂皮のはく離したあとには次々と多房性水泡疹が続発新生し、下肢、陰部は発疹融合し健康皮膚部はほとんど消失、爪床もはく離、栄養状態きわめて悪化し入院30日目接種後56日目に死亡した。血液像では白血球や増加、好中球の増加、核の左方移行が認められた。血清蛋白像(死亡直後の心臓採血像)ではγ-グロブリンは高値を示している。しかし入院時の血清像を調べていないこと、入院後大量のγ-グロブリンの注射を行っているため、これら防禦作用の有無は決定出来なかつた。病理解剖では皮膚の変性像が強いこと、出現した細胞はプラズマ細胞、好酸球が主で好中球はほとんど出ていない、炎症像よりもむしろ破壊像が強い。一見真菌症の像にも似ているが再生像が非常に弱い点も特長として認められた。この点より防禦作用の低下も考えられる。

追加 東市民病院 戸谷 徹造
昭和25年に3カ月の幼児に接種後8日目全身に種痘疹を認め死亡した例を経験したと同時に母親に二次感染があり唇縁下、乳房及び乳嚢に発疹をみた。

追加 大阪医大内科 原 亨
奉天での金子逸四(豊岡市)の臨床統計では電撃性出血(紫斑病)性のものは、未種痘者にはなく、不完全種痘の場合に限る、という成績になっている。たゞ今の症例は第1期種痘直後であるので、別のことであり、且つまた、臨床所見でも、組織所見でもほとんど出血傾向がなかつたように拝聴いたしました。出血傾向の強いのは不完全種痘による、アレルギー性反応と考えております。

追加 桃山病院 藤谷謙三郎
たゞ今、原教授から出血性痘疹についてご質問ありましたが、私が過去に桃山病院で1,000名以上の痘疹患者を診ていますが、初期種痘患者には1例も出血性痘疹を見なかつた。それに反し第2期目種痘後又は種痘後長年月を経た人にしばしば出血性痘疹が現われます。これは不完全免疫の人に強力な痘毒が侵入した時に過敏症候が起るのではないかと思われま。

その実例として、かつて当院の副院長の令弟が皮膚科

の医者でしたが、兄の副院長が一度痘疹を見る必要あるといつて、種痘後(不善感)に痘疹患者を見学した。

その後1週間で発熱、発疹、定型的の出血性痘疹となつて6日目に死亡した。これらは、不完全免疫の時強力な痘毒が侵入しアレルギー性症状を呈し出血性痘疹となつたものと思われま。従つて全く免疫のない幼児に第1期種痘をしても出血性痘疹にはならないと思ひます。

追加 神戸徳病院 山本 琢三
珍しい症例であると思ひ、最近、神戸中央市民病院小児科石垣氏が同様な症例を報告している。

質問 京大ウイルス研 徳田 正夫
患部の皮膚から封入体を検出されたりでしょうか或いは血清について血清学的に検索されたりでしょうか?

追加 大阪市大病院 寺島 寛
病理解剖所見で、組織像から特異な封入体は発見し得なかつた。余般の組織所見として破壊像が強いのに對して炎症反應が弱く、先天的に防禦反應機構に何らかの欠陥があつたことを想像させる像であつた。

答 大阪市立桃山病院 杉山 茂彦
1) 同腸の一部に出血点を認めたが、全身性の出身疹は認められなかつた。
2) 混合感染を考え、=死部及び発疹より培養検査を行ったが菌は陰性である。
封入体は認められなかつた。

13. 血清肝炎の予防に関する研究(第1報)ベータプロピオラクトン(B.P.L.)の各種ウイルスに対する不活化効果について

京大ウイルス研予防治療部
京大第一内科 市田 高弘、鈴木 司郎
京大ウイルス研血清免疫部
徳田 正夫、藤川 純

血清肝炎の予防の問題に関しては、近年米國においてベーター・プロピオラクトン(B.P.L.)の血液への添加の報告が見られるが、我々もこの薬剤のウイルス不活化作用につき2, 3の検討を行ったので、その成績を報告する。検査方法の第1は、中和試験の方法に準じて、ウイルス及びB.P.L.の各精製液を混和後、37°C 2時間感作したものを接種する方法を取り、この方法によつて、犬肝炎ウイルス、エクトロメリア・ウイルス、インフルエンザ・ウイルス、牛痘ウイルスはウイルスの種類により多少の差はあるが、いずれもB.P.L.によつて強く不活化されることを認めた。なお、この際、B.P.L.の

600倍以上の高濃度では、培養細胞に障害効果が見られた。次に、接種方法を変えて B.P.L. とウイルスを混和直後に接種すると、不活化効果は減弱し、また B.P.L. 単独での障害効果も前者に比し増強することを認めた。更に、ウイルスの細胞吸着後における B.P.L. の効果については、エグトロメリア・ウイルスについて、接種8時間後に B.P.L. を作用させ、この際は全く不活化効果認めなかった。B.P.L. は純粋なものは安定であるが、稀釋するとかなり急速に分解し、且つこの際に放出される化学的活性が不活化効果に主役を演じているものと考えられるので、分解の程度と不活化効果の関係について検討した。すなわち、B.P.L. を稀釋し、37°C 2時間加水分解を行った後、ウイルスと混和、直後及び更に37°C 2時間感作せしめた後に接種すると、加水分解を行わずに接種した場合に比し不活化効果は減弱し、且つ細胞障害効果も減少した。また、B.P.L. とウイルスを混和後感作する際に37°Cで感作すると、30分後にほぼ完全な不活化が見られるに反し、4°Cで感作するとようやく8時間後に不活化が認められるに過ぎない。これらの結果より、B.P.L. が分解する際に不活化効果が発現するものと思われる。以上のごとく、B.P.L. は分解の際に強力な不活化効果を示し、分解後は比較的無毒な物質に変化するため、血液に添加しての血清肝炎の予防に対して期待のもてる薬剤であると考えられる。

質問 名大細菌 小笠原一夫
血液メディアウムにおける B.P.L. のウイルス不活化効果はどうか？

14. アデノウイルスによる呼吸器疾患の集団発生にそいて

京大小児科

小西 俊造, 白井 朋包, 菅谷 道也

京大ウイルス研究所 芦原 義守

本年4月、京都市内某小児牧畜施設において呼吸器疾患の集団発生を見た。

患者は乳児(2才以下)16例中全例、幼児26例中11例、計27例で、うち1例死亡。

臨床症状：発熱は $1/10$ (乳児 $1/10$ 、乳児 $1/11$)に見られ、熱型は1峯型が多く、持続期間は1~2日が大部分であった。鼻汁が乳児 $1/10$ に、幼児 $1/11$ に見られ、咳嗽が乳児 $1/10$ 、幼児 $1/11$ に見られ、かなり著明な症状であった。次に咽頭発赤が乳児 $1/10$ 、幼児 $1/11$ とこれは幼児に強く見られた。結膜発赤が乳児、幼児共全例陰性であったことも重要な所見であり、発疹も乳児に $1/10$ に

ごく程度に見られたにすぎなかった。下痢は乳児 $1/10$ 、幼児 $1/11$ に見られたが、便性はいずれも黄色不消化便であった。呼吸困難、チアノーゼもごくわずかに見られたのみ。胸部理学的所見は何らかの変化を認めたものが乳児 $1/10$ 、幼児 $1/11$ 。胸部X線所見で、肺炎像を示したものが乳児 $1/10$ 、肺紋理増強は乳児 $1/10$ 、幼児 $1/11$ であった。血液像は、白血球数及びその分類に特に著明な変化は見られなかった。

臨床診断としては、肺炎(異型肺炎を含め)6例、気管支炎9例、感冒12例となっている。

血清免疫学的検査：OITにおいて Adeno に対して乳児において発生当初が $1/10$ に4倍以下であったものが約1カ月後に全例8倍から64倍或いはそれ以上という著明な上昇を示した。幼児では発生当初すでに8倍ないし64倍の高い値を示し約1カ月後に8倍から4倍ないし0と低下を示しており、これは幼児の側の Adeno の経路が乳児のそれに先行したものと考えられる。次に Coxsackie 及び ECHO は全く反応を示さず、インフルエンザ A, B 型、当初にやゝ高く、1カ月後に低下の現象を示しており、これも Adeno 流行以前にインフルエンザの流行があつたことに合致する所見と思われる。これらの血清反応より今回の流行が Adeno によるものと考えられる。

死亡例の剖検では気管炎、気管支炎、細気管支炎及び出血性肺炎がその主な所見であった。但し上皮細胞に對入体は認められなかった。

質問 神戸衛研 増住 正明
アデノウイルスの型は？

答 京大小児科、京大ウイルス研

1. 演説で申し上げましたが、型決定はやっていません。ウイルスの分離は2, 3試みたか不成功であった。
2. 調査致します。

15. ポリオ(Salk型)ワクチンの皮内接種について
京大ウイルス研究所

甲野 謙作, 芦原 義守, 中野 藤

我々はポリオ(Salk型)ワクチンの皮内接種を次のごとくスケジュールで行い、見るべき成績を得た。使用ワクチンは Lillie, Park Davis, Connalut 製のものである。ワクチン接種前 100 TCD₅₀ のポリオウイルス各型に中和抗体のない小児(生後6月~7年)を選び、週間隔で8回ワクチン 0.1ml ずつ上肢内側皮内に接種し、第8回接種後2~4週目に採血、8週後第4回接種を行い、さらに2~4週後採血し、これら血清について

【質問-30】

ミドリ十字社が国内で献血以外に採血していた場所と売血の収集血液量の経時変化をお教え下さい。

【回答】

現存する資料によると、銀行血の製造等を行う為に開設されましたプラズマセンター（採血所）は、7箇所（大阪・神戸・名古屋・東京・京都・小倉・静岡）とあります。

採取血液の推移

全血採血期【単位：200ml／瓶】

年	血漿用血液 ⁴³ (瓶)	保存血液 ⁴⁴ (瓶)	合計 (瓶)
1951(S26)	1,000	1,200	2,200
1952(S27)	11,200	3,000	14,200
1953(S28)	10,800	9,200	20,000
1954(S29)	30,400	16,800	47,200
1955(S30)	18,800	40,400	59,200
1956(S31)	16,400	70,400	86,800
1957(S32)	9,200	93,600	102,800
1958(S33)	12,400	123,300	135,700
1959(S34)	16,000	130,000	146,000
1960(S35)	21,200	146,400	167,600
1961(S36)	28,982	190,577	219,559
1962(S37)	28,491	222,777	251,268
1963(S38)	90,616	266,186	356,802
1964(S39)	150,455	198,461	348,916
1965(S40)	176,411	169,629	346,040
1966(S41)	74,868	99,942	174,810
1967(S42)	53,918	80,704	134,622
1968(S43)	68,107	65,868	133,975
1969(S44)	68,911	26,919	95,830
1970(S45)	—	9,699	9,699
合計	888,159	1,965,062	2,853,221

注) 1：採血した原料血液（200ml／瓶）より原料血漿として供用した血液瓶数
 注) 2：採血した血液（銀行血 200ml／瓶）瓶数

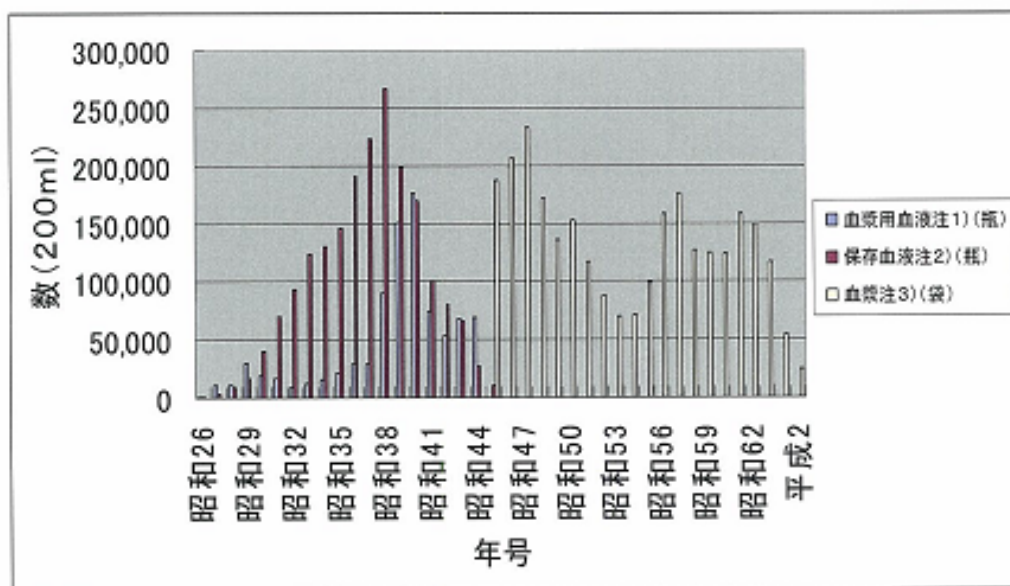
⁴³ 採血した原料血液（200ml／瓶）より原料血漿として供用した血液瓶数

⁴⁴ 採血した血液（銀行血 200ml／瓶）瓶数

成分採血期（血球返還）【単位：200ml／袋】

年	血漿用血液・保存血液	血漿 ⁴⁵ （袋）	合計（袋）
1970(S45)	(9,699)	187,539	187,539
1971(S46)	—	206,651	206,651
1972(S47)	—	233,372	233,372
1973(S48)	—	171,389	171,389
1974(S49)	—	135,970	135,970
1975(S50)	—	152,637	152,637
1976(S51)	—	117,288	117,288
1977(S52)	—	88,556	88,556
1978(S53)	—	70,151	70,151
1979(S54)	—	71,239	71,239
1980(S55)	—	99,291	99,291
1981(S56)	—	158,657	158,657
1982(S57)	—	176,071	176,071
1983(S58)	—	126,893	126,893
1984(S59)	—	125,094	125,094
1985(S60)	—	123,304	123,304
1986(S61)	—	157,865	157,865
1987(S62)	—	149,912	149,912
1988(S63)	—	117,081	117,081
1989(H1)	—	55,107	55,107
1990(H2)	—	23,978	23,978
合計	(9,699)	2,748,045	2,748,045

注) 3：プラズマフェレーシスによる採取した血漿袋数



⁴⁵ プラズマフェレーシスによる採取した血漿袋数

【質問-31】

β-プロピオラクトン処理が肝炎リスクを下げるというデータがあったのかどうか。

【回答】

当該製剤に、β-プロピオラクトン処理が導入された当時には、B型肝炎ウイルス並びにC型肝炎ウイルスは発見されておりませんでしたので、両ウイルスに関する実際のバリデーション試験は行われておりません。

しかしながら、海外においてβ-プロピオラクトン処理が血清肝炎の発症を防止出来る旨の臨床報告等がありましたことから、弊社でも検討し導入致しました。

β-プロピオラクトン処理の実質的な検証は、弊社への2003.7.25命令書（厚生労働省発医薬第0618053号）の1の(1)、(3)及び(4)に対するご報告において、以下の通りご報告申しあげております。

1. ウイルス不活化関係

(1) 紫外線照射、β-プロピオラクトン処理、抗HBsグロブリン添加及び乾燥加熱処理（いずれも旧株式会社ミドリ十字がフィブリノゲン製剤の製造にあたり実施していた処理方法のことをいう。以下同じ。）に関連して、当時の不活化条件の科学的妥当性について、現時点での科学的知見に基づき、ウイルスバリデーションを改めて実施し直し、その結果を報告すること。

なお、報告に当たっては、平成14年4月5日付報告書の15頁に記載されているものと同様、定量的な評価を行うこと。

紫外線照射、β-プロピオラクトン処理及び乾燥加熱処理（60℃、96時間）の各工程について、現時点の日本のガイドライン及びEU（CPMP）のガイドラインに適合した試験法によりウイルスバリデーション試験を実施した。

なお、抗HBsグロブリン添加工程についてはウイルスバリデーション試験を実施しなかったが、その理由は、平成14年7月16日付弊社報告書「命令書（厚生労働省発医薬第0618053号）に対するご報告」の2～3ページに示したとおりである。

実施したウイルスバリデーション試験の方法及び結果の詳細は別紙1～4に示すが、ここではその概略を示す。

1) ウイルスバリデーション試験の方法

ウイルスバリデーション試験とは、生物由来医薬品の製造工程のウイルス不活化・除去能力を検証するための試験で、ウイルス不活化・除去能が期待される工程について、その工程前のサンプルに意図的に既知量のウイルスを添加し、実験室レベルでその工程を再現し、工程後のサンプル中に残存するウイルス量と比較することにより、その工程でどの程度のウイルス不活化・除去が達成されるかを評価するものである。

実製造現場にウイルスを持ち込むことはできないため、実製造工程をスケールダウンし、実験室規模で工程を再現する。今回は過去の製造工程を再現する必要があるため、現存する作業指針や製造

記録をもとに、当時の関係者に聞き取り調査を行って再現を行った。また、ウイルスを添加する工程前サンプルは、通常であれば実製造から検体を採取してこれをサンプルとするが、今回の場合は過去の製造工程が試験対象であり、実製造工程からのサンプル採取が不可能であったため、当時の製造方法に従って工程再現実験を行い、これから採取したサンプルを試験に供した。

スケールダウンした工程に添加するウイルスは、ウイルスの性状や物理化学的抵抗性の異なる少なくとも 3 種類のモデルウイルスを用いることが、日本や EU のガイドラインで推奨されている。弊社では、平成 7(1995) 年より、5 種類のウイルス (HIV-1、BHV、BVD、EMC、CPV) を用いて、各種生物学的製剤のウイルスバリデーション試験を実施してきたが、今回実施した 3 工程の試験に際しては、BVD と同様に HCV に近縁のウイルスとされるシンドビスウイルス (SIN) を加え、6 種類のウイルスを用いた。なお、BVD 及び SIN は、EU の CPMP による Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95 rev.3) においても HCV のモデルウイルスとして例示されている。

なお、試験のうち、ウイルススパイク試験とウイルスの感染価測定については、試験の客観性を担保するため、英国の GLP 認定施設にて実施した。

2) ウイルスバリデーション試験結果の表示

試験結果は Log Reduction Factor として表示する。例えば、ある工程前サンプルにあるモデルウイルスを添加し、ウイルス添加直後の検体中のウイルス量が 107 TCID₅₀ で、工程処理後の検体中のウイルス量が 103 TCID₅₀ になった場合、この工程ではウイルスが 1/104 に減少 (不活化/除去) されたことになる。この時の Log Reduction Factor を 4.0Log と表示する。1/102 に減少した場合であれば Log Reduction Factor は 2.0Log である。また、工程処理後の検体からウイルスが検出されない場合 (検出限界を例えば 10¹ TCID₅₀ とすると)、Log Reduction Factor は ≥ 6 と表示する。

すなわち、Log Reduction Factor が大きいほどその工程のウイルス不活化/除去効果は大きく、不等号 (\geq) が付いている場合には、その工程後の検体では検出限界値以下にまで不活化/除去されたことを意味している。

試験はそれぞれのウイルス毎に 2 回実施した。上記のガイドラインには、工程全体を通してのウイルス除去及び不活化能力の過大評価を避けるため、Reduction Factor (ウイルス減少率) が 1Log 以下の工程は正当な理由がない限り通常は計算に入れるべきではないことが規定されていることから、それぞれの試験で得られた Reduction Factor が 1.0Log 以下の場合、0.0Log と置き換えた。さらに、それぞれの試験の Reduction Factor の幾何平均を求め、その値が 1.0 Log 以下の場合には 0.0Log と置き換え、これを各工程での Reduction Factor とした。

① 紫外線照射

詳細は省略します。

② β -プロピオラクトン処理

(当時の製法と試験条件の設定)

β -プロピオラクトン (以下 BPL) 処理は、エタノール分画で得られた画分 I から 2 回のエタノール洗浄を経て画分 I-F を得、それを緩衝液に溶解した溶液に対して行っていた。溶液中の BPL 濃