

2) 血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見

本検証では、当該医薬品の危険性についての知見の変遷を血液製剤の原料の危険性について、および当該血液製剤の投与による肝炎感染の危険性について、各時点での論文を考察することで、知見の変遷を検証する。

i) 血液製剤の原料のおよび製造法の危険性について

当該血液製剤は、国内および国外の有償採血由来の血漿を原料とし、製造工程の一部に多数の供血者の血漿をプールしたプール血漿を用いていた。この売血原料およびプール血漿が肝炎感染拡大の一因になっていたと考えられており、この項目では、売血原料およびプール血漿の危険性についてどのような報告がされていたのかを把握し、これらの危険性を検証する。

① 売血原料の危険性について

売血由来原料の危険性についての報告は昭和 30 年代後半(1960~)から多く見られる。1963(S38)年の村上の報告(文献 5-11-1)などにあるように、売血者の特徴として、貧困層が多い、健康管理状態や衛生状態が劣悪である、売血者集団内に同一の注射器を回し打ちする者がいる、等の特徴があり、これらの売血由来の原料の肝炎ウイルス感染の危険性は健常者に比べて高いということが考えられる。

図表 5-11 売血原料の危険性に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容
5-11-1	1963 (S38)	村上省三(日赤輸血研究所長) 『血清肝炎の輸血対策』 肝臓	売血の危険性について、Allen らは、職業を持っている人は、無職の供血者よりも肝炎を起こすことが少なく、Hoxworth も売血者血液は献血者血液よりも 4 倍危険であるとしていること、Potter、Norris なども囚人血液は献血者血液に比べて 4、5 倍肝炎発生率が高いとし、貧困者からの血液提供をやめなければ肝炎問題は解決しないといわれていることを記載。さらに、我が国の状況について、医療に使用される血液の 97%ははまだ売血により得られたもので、そのうちかなりの部分が貧困者階級、特に集団的居住を行っている階級から得られており、これらのグループでは麻薬中毒、覚醒剤中毒などがみられ、また、職業提供者が増血剤注射を行っていること及びこれらの注射が肝炎ウイルスを死滅せしめ得ないような不完全な消毒の下に行われていることから、これらのグループは肝炎ウイルス蔓延に好適な環境を作っていることを指摘。
5-11-2	1963 (S38)	水野明(東京大学外科) 『輸血による血清肝炎の発生とその対策』 肝臓	学生を主体とした東大輸血部の供血者群と血液銀行の供血者群の比較調査等から、職業的供血者からの採血を行っている血液銀行の血液を用いると輸血後の血清肝炎が増加すると考えられ、できれば家族からの採血や、予献血をもちいるなど、恵まれた生活環境にある供血者の血液を用いることが望ましいが、現状ではすべての輸血に対して予献血を用いることは困難なので、輸血の適応をより厳格にし、不必要な輸血は避ける必要があると述べる。
5-11-3	1964 (S39)	吉利和(東京大学) 『ビールズ性肝炎と輸血』 内科	職業的売血者について、職業的売血者は経済的に恵まれない人が比較的多く、環境も余り恵まれていないこと、それらの人の中には、文献などによると覚せい剤や増血剤などを、消毒の不十分な注射器を用いて自分で注射しているものがかなりおり、その中に肝炎ウイルスのキャリアがあれば、そういうグループ間に肝炎ウイルスが蔓延しやすいということがあつたのではないかとされていると記載。

文献番号	年	出所	内容
5-11-4	1964 (S39)	村上省三（日本輸血研究所長）『輸血後肝炎の予防対策—供血者の管理—』内科	予献血血液の方が売血よりも肝炎発生率が低いとし、その理由として第1に、予献血では肝炎既往歴者を問診によって除くことが可能であるのに、職業的供血者では肝炎の既往の申告は期待できないため、売血ではこのことがほとんど期待できないこと、第2の理由として、予献血と売血者では、種々の肝機能検査値にかなり顕著な差が認められ、肝機能異常の血液を使用した場合血清肝炎発生率が高いことから、予献血使用群では肝炎発生率について良い成績が得られていること、第3の理由として、職業的売血者の多くは偽名を使用し、住所を偽ったり住所不定であったりするため、検査のため呼び出そうとしても不可能な場合がほとんどであるため、売血では供血者のフォローアップがほとんど不可能であることを挙げ、売血制度から速やかに予献血に切り替える必要があると述べる。
5-11-5	1964 (S39)	中尾喜久（東京大学内科）『本邦における血清肝炎の問題点』	血清肝炎の対策面での問題点として、供献体制が営利事業的性格で行われていることを最も強く問題視すべき点として指摘し、規制はあるにしても血液を高価に売ろうとし、血液を安価に採集しようとする人間性の心理的弱点と複雑な社会悪の諸要素とが絡み合っており、我が国における供献事業の一面の暗さを形成しているように思われると記載。
5-11-6	1967 (S42)	吉利和（東京大学）『血清肝炎の予防に関する研究』昭和41年度血清肝炎の予防に関する研究	昭和40年9、10月の2ヶ月間に輸血、輸血漿あるいは血液製剤を使用した症例について、血清肝炎の発生頻度を全国規模で調査したところ、供血者の発生頻度は、売血によるもの38.3%、預血22.0%、献血17.0%であったと報告。
5-11-7	1983 (S58)	吉原なみ子（国立予防衛生研究所）『供血者の選択に必要な検査』	国立療養所東京病院の片山の追跡調査を引き、売血が主体であった民間血液銀行の時代の昭和38年ないし昭和39年の輸血後肝炎は、50%を超えていてこと、売血を廃止して献血制度への移行期の昭和40年から昭和42年には31%と減少し、昭和43年に日赤血液センターの献血の一本化が完全実施されるに至り、輸血後肝炎は約16%と減少したことを記載。
5-11-8	1984 (S59)	厚生省薬務局生物製剤課『血液事業の現状』昭和59年度』	血液銀行が各地に設置された当時の売血者は、おおむね失業者やその日の仕事にあぶれた日雇い労働者などの一部の限られた階層の人々が多く、その背景は暗いものがあり、その後、血液を売ることにより安易に現金を手に行うことができることから、自己の健康をも顧みず売血を常習とするものが現れ、頻回採血の弊害が目立ち始めたこと、固定化した売血者からは、採血基準を無視した過度の採血が行われがちとなり、昭和34年ころから売血常習者の健康問題としての貧血傾向が目立ち始め、さらに売血の血液は「黄色い血」と呼ばれ、輸血用血液としての品質低下や輸血後肝炎の発症などの弊害が増加してきたことを記載。
5-11-9	1986 (S61)	青木繁之（献血供給事業団）『血液供給と血液事業の諸問題』 Laboratory and Clinical Practice 4巻2号	米国の売血所には血液製剤メーカー直営のものと、個人経営あるいはメーカーでない会社のものがあり約半々と思われるが、個人経営の売血所は、一般の人が立ち寄れない犯罪地域や貧しい人たちの集まる浮浪者の街にあり、メーカーは、個人経営店と契約していたり、スポット買いをしていたりと記載。

また、国内でフィブリノゲン製剤が製造承認される1964(S39)年以前の国内における売血に関する出来事を以下に示す。1962(S37)年には、「黄色い血キャンペーン」が行われ、1964(S39)年のライシャワー事件をきっかけとして、保存血について、売血制度から献血制度に切り替えることが閣議決定されるに至ったことから考えると、昭和30年代後半(1960~)には売血の危険性が広く認識されたと考えられる。

さらに1975(S50)年には、WHOが有償血液の肝炎リスクの高さを理由に、自発的で無償の献血に基づくナショナル献血サービスの発展を推進することの要請を決議しており、国内においても同1975(S50)年に血液問題研究会が厚生大臣に対し、「今後のわが国の血液事業は、献血による血液確保の対象を、保存血液のみならずおよそ医療需要がある以上、いわゆる新鮮血液を含めて、全血製剤、

血液成分製剤、血漿分画製剤の全ての血液製剤に拡大し、その製造に必要な血液は全て献血によって確保するという原則を確立すべきである」との意見具申が行われていることから考えても、売血の危険性については重要な問題として認識されていたと考えられる。

図表 5-12 1964 (S39)年以前の売血に関する国内での出来事

年	出来事	内容
1950 (S25)	輸血問題予備懇談会の方針	厚生省、東京都、日本赤十字社、日本医師会等によって構成される輸血問題予備懇談会において、「日赤を中心として無償の原則で血液事業を経営することが望ましい」という方針が出され、1952 (S27)年からこの方針に基づいて日本赤十字社は供血者の募集を始めた
1960 (S35)	第8回国際輸血学会	東京において開催された第8回国際輸血学会において、保存血（輸血）の多量使用は肝炎の多発要因になること、日本における輸血の大半が売血によって行われていることなどが、スイス・オランダ等の海外の学者らによって取り上げられ、血液銀行など日本における血液行政のあり方が批判された
1961 (S36)	東大輸血梅毒事件に対する判決	売血由来の輸血をされた患者が梅毒に感染したという 1948 (S23)年の事件について、血清反応証明書を持参した売血者から簡単な問診を行ったうえで血液を採取し、輸血を行った医師の行為について、最高裁は、具体的かつ詳細な問診を為せば結果を回避できた可能性がないとは言えないとして過失を肯定した
1962 (S37)	「黄色い血」キャンペーン	日本の輸血の大半が売血に依存し、輸血後肝炎が増えている問題がマスコミ報道され、いわゆる「黄色い血」問題として国民の間でも社会問題と認識されるようになった
1964 (S39)	ライシャワー事件	3月に駐日米国大使であるライシャワー氏が輸血後肝炎になり、それが売血による輸血であったことが大きな社会的反響を呼び起こした。
1964 (S39)	閣議決定（献血制度への切り替え）	同年3月のライシャワー事件を受けて、8月に保存血（全血製剤）について、売血制度から献血制度に切り替えることが閣議決定された。

② プール血漿の危険性について

プール血漿の危険性についての報告は昭和 30 年以前(~1955)から見られる。1963(S38)年の内藤の報告で「乾燥人血漿の注輸によって起こる肝炎の発生率が全血の場合に比べて高い理由は、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合するため、100 個のうち 1 個の分のみが virus を含んでいても全体を汚染することになるためである」と述べられているように、プール血漿については、プールに入れられた血漿のうち、一人でも肝炎ウイルス感染者が存在した場合、そのプール血漿を用いて製造された血液製剤はすべて肝炎ウイルスに感染する危険性があること、プール血漿を用いて製造された製剤は肝炎感染のリスクが高いことが述べられている。また、WHO が 1953(S28)年にプール血漿について、「肝炎が伝播するリスクがこれを投与することにより得られる有用性が上回る事が明らかとなるまで、使用を控えるようアドバイスすることを推奨する。」とし、さらに 1968(S43)年には、米国医学専門委員会が、プール血漿使用禁止の勧告を行っていることも考慮すると米国では既に昭和 40 年代(1965-1974)にはプール血漿を用いて製造された血液製剤の肝炎感染リスクが高いことが認識されていたと考えることが出来る。他方、国内においても、昭和 30 年代後半(1960~)からプール血漿の危険性についての文献報告が複数見られることから、危険性の認識は可能であったのではないかと考えられる。

図表 5-13 プール血漿の危険性に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容
5-13-1	1948 (S23)	Sydney (USA)ら『人血漿分画製剤の科学的、臨床的及び免疫学的研究』	ほとんどの疫学研究は、同属血清肝炎の危険は全血よりも血漿でより高いことを強く示唆しており、これはおそらく、多くの供血者（この中にはウイルスに感染した人が存在する可能性がある）からの血漿をひとまとめにした（それゆえに汚染された可能性のある）各プールを、複数の患者に投与することによって発生するのであると記載。
5-13-2	1953 (S28)	楠井賢造(和歌山医科大学内科)『血清肝炎について』日本臨牀 12 巻	一般に、プール血漿あるいは血清注射よりも全血輸血の方が肝炎発生率は低いといわれていること、輸血あるいは各種血液製品の注射に伴う血清肝炎予防の問題は、各方面からの研究努力にかかわらず、今なお未解決のままに残されているとした上で、プール血漿の使用をやめるか、やむを得なければプールの大きさをできるだけ最小にとどめ、一つのプールからとった血漿の注射を受ける人数を制限することも必要かと思うことを述べる。
5-13-3	1961 (S36)	鳥居有人(国立東京第一病院外科)『血清肝炎の予防に関する最近の動向』日本輸血学会雑誌 7 巻 6 号	乾燥血漿は投与後に肝炎が多発すること、その原因は多人数の供血者から得られた血漿を混合するからと指摘
5-13-4	1963 (S38)	内藤良一(日本ブラッド・バンク)『輸血後肝炎と戦う』Medical Post Graduates 1 巻 7 号	乾燥人血漿の注輸によって起こる肝炎の発生率が全血の場合に比べて高い理由は、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合するため、100 個のうち 1 個の分のみが virus を含んでいても全体を汚染することになるためである。
5-13-5	1964 (S39)	岩田和夫(東京大学)『肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題』内科 14 巻 1 号	一般に、乾燥人血漿の場合、肝炎発生頻度が高いことが注目されており、1944 (S19)年 Spurling、1947 (S22)年 Brightman、1949 (S24)年 Lehane、1953 (S28)年 Ward ら、および Murphy らにやその他の報告に示すとおりであり、肝炎ウイルスは乾燥人血漿中に活性のまま、しばしば含まれ、特に乾燥人血漿を用いた製剤は、多数の供血者の血漿をプールしたものであるだけに、その発生の頻度は当然に高いものと考えられると述べる。

文献番号	年	出所	内容
5-13-6	1968 (S43)	U.F.Gruber 著・内藤良一訳『失血とそのおぎない』	乾燥プール血漿による肝炎の発生は唯一単位の保存血漿が全ての血漿プールを汚染し得るからであり、肝炎罹患が無視できない数になることは既に以前より指摘されてきたことである。紫外線及びX線照射のような全ての手段が肝炎ウイルスの破壊に失敗し、プール血漿中に強い抗体が存在することが危険を加えると証明された後、スイス赤十字は乾燥単一供血者血漿に切り替えたこと、肝炎の危険が全血の場合より小さくはないということは重大な欠点であることを記載。
5-13-7	1978 (S53)	J.R.Bove (USA)『フィブリノーゲン—危険を冒すだけの価値はあるのか』Transion 18巻2号	加熱処理不可能なプール製剤からの肝炎感染の危険性は高く、HBsAg 陰性ドナー血液のみの使用でも危険性はなくなるらないこと、少量のウイルスでもプールサイズが大きければ肝炎感染の危険性も高くなると指摘。
5-13-8	1980 (S55)	Arie J. Zuckerman 『ウイルス肝炎』(原著は1975 (S50)年に刊行)	プール血漿使用による肝炎感染の危険性について報告した論文を紹介。1939 (S14)年に、Findlay らが、見るからに健康なヒト血清でも、供血者すべての既往歴を調べてさらに特に伝染性肝炎の潜伏期と思われる、少なくとも1か月間の追跡調査をした上で確認されたものでなければ、プールして人のワクチン材料に用いるべきではないと述べていること、1943 (S18)年にMorgan と Williamson が、血漿もしくは凍結乾燥ヒト血清輸液後の黄疸を報告したことなどを記載し、肝炎ウイルスが輸血、あるいはプールしたり乾燥した血漿やヒト血液製剤で感染する危険性のあることが判明してきたの述べる。
5-13-9	1981 (S56)	Arie J. Zuckerman ら 『肝炎とウィルス』(原著は1975 (S50)年に刊行)	プールしたヒト血漿から血液成分を作成して治療に用いるようになった直後からウィルス肝炎を伝播する危険性の高いことが気付かれていたこと、血液製剤はかつて肝炎を引き起こすリスクによって分類されていたこともあり、新鮮血や、1人の供血者からの血漿は「平均的な危険」とされ、プールされた血漿やフィブリノーゲン、抗血友病因子などは、「高度に危険」な製品とされていたことを記載。

ii) 当該血液製剤の投与による肝炎感染の危険性について

この項目では、当該血液製剤（フィブリノゲン製剤、第Ⅸ因子複合体製剤）の投与により、どの時点でどのような肝炎感染リスクについての報告が行われていたかを検証する。

① フィブリノゲン製剤の投与による肝炎感染の危険性について

フィブリノゲン製剤は、年代によって異なる肝炎ウイルス不活化方法によって製造されており、その違いによって肝炎感染の危険性も異なると考えられる。この項目では、各々の不活化処理による肝炎ウイルス不活化能について、どのような知見が報告されていたのか、また、各々の不活化処理を施されたフィブリノゲン製剤の投与により、どのような肝炎感染リスクが報告されていたのかを検証する。

以下の表に、フィブリノゲン製剤について行われていた不活化処理と、その処理が行われていた時期を示す。

図表 5-14 フィブリノゲン製剤の不活化処理とその実施時期

不活化処理方法	実施時期
紫外線照射処理	1964 (S39)年 6月～ 1964 (S39)年もしくは 1965 (S40)年
BPL 処理および紫外線照射処理併用	1964 (S39)年もしくは 1965 (S40)年～ 1985 (S60)年 8月上旬
抗 HBs グロブリン添加処理および紫外線照射処理併用	1985 (S60)年 8月下旬～ 1987 (S62)年 2月
加熱乾燥処理	1987 (S62)年 4月～ 1994 (H6)年 6月

また、これらの不活化処理の肝炎ウイルス不活化能について報告された主な文献を以下に示す。

図表 5-15 各種不活化法の危険性に関する主な報告

不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
紫外線照射処理	5-15-1	1954 (S29)	楠井賢造(和歌山医科大学内科)『血清肝炎について』日本臨牀 12 卷 9 号	紫外線照射がウイルスを不活性化するに効果があると認められた時代もあったが、今日多数学者の研究では紫外線照射血漿からの血清肝炎発生率も相当高いので、結論としては、多少は効果があるという程度であると報告
	5-15-2	1960 (S35)	市田文弘(京都大学内科)ら『本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況』医学のあゆみ	紫外線、高エネルギー電子、Co よりのγ線等の放射線処理を施した血液製剤による血清肝炎の発生例の報告は多く、その効果は不明であると報告
	5-15-3	1963 (S38)	上野幸久(東京大学)『血清肝炎—特に発生率、転帰と予防対策について—』肝臓	血清肝炎の予防対策の重要性が痛感されるが、今(1963年)まで試みられた各種の予防的措置はおおむね有効ではなく、保存血に対する紫外線照射は無効とされていると報告

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-15-4	1964 (S39)	内藤良一（日本ブラッド・バンク）『乾燥人血漿についての私のお詫び』日本産科婦人科学会雑誌 15 巻 11 号	この手段（紫外線照射）は、血漿の肝炎 virus を不活化するために完全であると信じられていましたが、間もなくその効果について疑問が発生し、更に 1958 年に至って Strumia から『殆ど無効』という判決が下されるに至りました。と記載 米国では昭和 24 年ころ乾燥人血漿製品のすべてに紫外線照射処理を施すことにしたが、まもなくその効果が疑問視され、Strumia は、昭和 33 年上記処理法がほとんど無効であると評価したこと、昭和 25 年から昭和 26 年にかけての朝鮮戦争の際、米国陸軍で乾燥人血漿を大量に使用したところ、肝炎が発生したことから、欧米では乾燥人血漿がほとんど使用されなくなったことなどが記載
	5-15-5	1964 (S39)	小坂淳夫（岡山大学内科）『血清肝炎』肝臓	Oliphant, Blanchard らは、2537Å の紫外線照射が有効で、肝炎ウイルスを死滅せしめると言っているが、James, Barnett, Rosenthal はまったく無効であると言っていると述べる
	5-15-6	1965 (S40)	上野幸久（東京大学）『血清肝炎』	現在（1965 年）のところ紫外線を血漿に照射しても、肝炎の予防には余り効果はないようであると報告
BPL 処理および紫 外線照射処理	5-15-7	1960 (S35)	小坂淳夫（岡山大学内科）『血清肝炎』肝臓	γグロブリン使用、紫外線照射のほか、紫外線照射した保存血に BPL を混ぜるとウイルスを死滅させることが可能であるという報告があるが、いずれも現在のところ全面的な肯定がなされているとはいえないと報告
	5-15-8	1960 (S35)	市田文弘（京都大学内科）ら『本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況』医学のあゆみ	LoGrippe らが臨床的に 414 例について 1153 回の血漿輸血に際し、BPL を血漿 11 に対して 4g の割合に混じて、5 年の間に 1 例も血清肝炎の発生を見なかったと報告していることに触れ、しかし、BPL はウイルスの完全な不活化を来す濃度においては溶血現象が起こるため、専ら血漿の処理に用いられており、また最近一部にこの物質に発癌性があるとの意見があり、上記の期待に一つの暗影を投げかけていると述べる
	5-15-9	1963 (S38)	上野幸久（東京大学）『血清肝炎—特に発生率、転帰と予防対策について—』肝臓	今（1963 年）試みられた各種の血清肝炎の予防的措置はおおむね有効ではなく、保存血に対する紫外線照射、あるいはさらに BPL を混ぜることは無効であるとされていると述べる
	5-15-10	1964 (S39)	岩田和夫（東京大学）『肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点』内科	LoGrippe らが血漿に約 0.4% の割合で BPL を添加することにより、161 例に使用して、肝炎の発生を全く見なかったという成績を発表し、わが国でも市田らが BPL の効果を追認し、副作用のないことを強調していることを紹介し、一方でアメリカでは、BPL の発癌性に対する懸念もあり、全面的に使用されるという段階には至っていないと報告
	5-15-11	1966 (S41)	木本誠二（東京大学）『血清肝炎の予防に関する研究』厚生省医療研究助成補助金による研究班の報告	フィブリノゲン製剤の投与を受けた 6 例の症例のうち 4 例に肝炎の発生が認められ、いずれも輸血を併用していたものの、1 例は家族供血によるものであったことを報告
	5-15-12	1971 (S46)	W. Stephan 『XXIV Scientific Meeting of the Blood Research Institute 'Hepatitis-Free and Stable Human Serum for Intravenous Therapy'』Vox. Sang.	ヒット血清を 5℃ に冷やし、血清 100ml 当たり BPL を 0.3g 添加したと後、5℃ で 1 時間保存した血清を、20 万例以上の患者に用いて、3 年間の臨床評価をしたところ、肝炎を発生させた症例はなかったと記載。

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-15-13	1980 (S55)	Alfred M. Prince ら『血漿原料をβ-プロピオラクトン/紫外線処理した場合の第IX因子複合体による肝炎伝播に及ぼす影響のチンパンジーを用いた評価』 Thrombosis Hemost.	BPL 及び紫外線照射処理を施した血漿プール由来の第IX因子複合体製剤を 8 頭のチンパンジーに対し、体重 1kg 当たり 25 ユニットの接種して 6 ヶ月間 B 型肝炎血清マーカー、血清トランスアミナーゼ値および肝生検を行ったところ、B 型肝炎ウイルスまたは非 A 非 B 型肝炎ウイルスの伝播の証拠は観察されなかったと述べる。
	5-15-14	1982 (S57)	吉沢浩司ほか『β-プロピオラクトンおよび紫外線照射による Non A, Non B-1 型肝炎ウイルスの不活化』 肝臓	感染価を 10 ³ /ml 以上 10 ⁴ /ml 以下と規定した非 A 非 B 型肝炎の感染材料に対し、紫外線照射 (48 μw/cm ² を 10 分間) と BPL 処理 (pH8.0 の条件化で最終濃度が 0.05% となるようにした後 4℃ で 20 分間振盪) の併用処理を及び BPL 単独処理 (pH8.0 の条件化で最終濃度が 0.05% となるようにした後、23℃ で 2 時間振盪したものおよび 4℃ で 20 分間振盪したもの) をそれぞれチンパンジーに投与したところ、18 週間の経過観察期間中、3 頭のチンパンジーはいずれも生化学的にも、組織学的にも、肝炎感染成立が認められなかったと記載。
	5-15-15	1982 (S57)	W. Stephan 『肝炎ウイルスを含まないヒト血清製剤中のタンパク質の活性と保存安定性』 Arzein.Forsch.Drug Res.	BPL 処理と紫外線照射処理併用がされた血清製剤 (BPL 濃度は、血清 100ml 当たり 0.3ml の BPL または血漿 100ml 当たり 0.25ml の BPL) である Biesko について、1967 年から 1980 年までの間に約 120 万ユニットの Biesko が投与されたが Biesko の輸注によるものと明確に判定されるような肝炎例は報告されていないのに対し、BPL 処理と紫外線照射併用の処理法の導入以前 (1950 年から 1966 年) の血清の投与後は 46 例の肝炎が報告されていると述べる
	5-15-16	1984 (S59)	Gerald A. Logrippio 『紫外線とプロピオラクトンで処理したヒト血漿—6 年間にわたる臨床的評価—』 JAMA	BPL と紫外線照射を組み合わせて処理された血漿の投与を受けた 581 例のうち、6 ヶ月のフォローアップを行い得た症例 425 例において、肝炎発生は 1 例のみで、しかも血漿輸注に由来する肝炎であるとは考えられない肝炎であったと報告
	5-15-17	1984 (S59)	Alfred M. Prince ら『安定化ヒト血清の製造に用いられるβ-プロピオラクトン/紫外線照射処理及び Aerosil 吸着法による非 A 非 B ウイルスの感染性の不活化』 Vox Sang.	非 A 非 B 型肝炎ウイルスを含んでいることが判明している非処理のヒト血漿プール及び血清プールに対し、BPL 処理、紫外線照射処理及び Aerosil 吸着法を施し、その血清及び血漿を 2 頭のチンパンジーに接種したところ、いずれにも接種 33 週間後に行った肝生検でも非 A 非 B 型肝炎と関連する変化はなかったと記載。
	5-15-18	1985 (S60)	Alfred M. Prince ら『BPL と紫外線照射の併用による非 A 非 B 型肝炎ウイルス Hutchinson 株の不活性化』 Journal of Medical Virology	非 A 非 B 型肝炎ウイルスを 3 万 CID/ml に調整した血漿に、血漿 100ml 当たり 0.25ml の BPL を加え、pH7.2 にしたものを 2 頭のチンパンジーに接種したところ、29 週間の調査期間には肝炎を発症しなかったと記載。
	5-15-19	1988 (S63)	W. Stephan 『静注用免疫グロブリン中の非 A 非 B 型肝炎ウイルスの Hutchinson 株のβ-プロピオラクトンによる不活化』 Journal of Medical Virology	2 頭のチンパンジーに非 A 非 B 型肝炎ウイルスを 103.5 CID50/ml に調整した免疫グロブリン溶液に、100ml あたり 0.14ml の BPL を加え、23℃ で 5 時間置き、pH8.0 に調整したものを 2 頭のチンパンジーに接種し 30 週間血清トランスアミナーゼ値を観察したところ、いずれも異常は出現しなかったと述べる。
	5-15-20	2002 (H14)	『命令書に対するご報告』 三菱ウェルファーマ株式会社	同じ BPL 処理といっても対象蛋白、蛋白濃度、添加する BPL 濃度、温度条件、pH 等種々のパラメーターでその不活化効果が大きく変化することが知られており、そのため、ミドリ十字の行っていた紫外線照射+BPL 処理は、一定の肝炎ウイルス不活化効果が期待されるものの、その程度は不明とせざるを得ないと報告