

ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点

① フィブリノゲン製剤の製造における製剤の手技とロットの大きさについて

フィブリノゲン製剤の製造では、プールされた原料血漿から分画が行われ、フィブリノゲン製剤が製造されていた。以下、製造工程におけるプール血漿について事実整理を行う。

1962 (S37) 年のフィブリノゲン-BBank の承認申請書によると、1 ロットの大きさについて、「血漿は 500L 乃至 1,000L のプールに混入し」という記載が為されている。当時は 1 回 200mL を採血していたので、1 ロットには 2,500 人から 5,000 人分をプールして分画していたことになる。

なお、H20.12.19 田辺三菱提供資料 『「お訊ね」に対する回答 (2)』によると、製剤 1 ロット当たりの原料血漿量は、製剤の製造本数により変動があり、通常 2,000L から 8,000L 程度となるとされている。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いた血漿の種類（輸入血又は国内血）等により変動するものの、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられている⁴。

⁴ 企業からの回答によれば、1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL として概算した人数である。

② 製剤の手技とロットの大きさの問題点に関する考察

プール血漿の大きさは、1962 (S37) 年のフィブリノーゲン-BBank の承認申請書にある「500L 乃至 1,000L のプールに混入」および、H20.12.19 田辺三菱提供資料『「お訊ね」に対する回答 (2)』による「通常 2,000L から 8,000L 程度」というものであり、採血した人数に換算すれば最大で 2 万人程度になると考えられている。原料血漿そのものが献血と比して危険性が高いことも問題であるが、そのプールの大きさゆえにウイルス混入の危険性が極めて高くなっていると言することができる。

名古屋市立大学の田中靖人准教授らの「Fibrinogen 製剤による HCV 感染の証明」(2003 (H15) 年発表) などと併せて総合的に考えれば、ほとんど全てのロットで混入が起こっていたと考えられ、薬害発生の最大の原因の一つであり、企業の製造工程に問題があったと言わざるを得ない。

iii) ウイルス不活化処理の問題点

① ウイルス不活化処理の変遷

図表 4-10 フィブリノゲン製剤のウイルス不活化処理の変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	フィブリノーゲン-B.Bank 製造承認 紫外線照射処理
1964(S39)年 または 1965(S40)年頃	紫外線照射に加え、βプロピオラクトン処理を実施。 βプロピオラクトン処理の実施開始時期は明確ではないが、1965.11の添付文書にはβプロピオラクトン処理が記載されている。
1972(S47)年 7月	旧ミドリ十字にて電気泳動法による HBs 抗原スクリーニング開始
1977(S52)年 6月	旧ミドリ十字における HBs 抗原スクリーニング法を RPHA 法に変更
1978(S53)年 8月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。 この時点でアルファ社では HBs 抗原スクリーニング (RIA 法) を実施している。
1978(S53)年 9月	最終バルクでの HBs 抗原否定試験開始
1981(S56)年 3月	最終製剤 (小分け品) での HBs 抗原否定試験開始
1985(S60)年 5月	アルファ社にて抗 HIV 抗体スクリーニング開始
1985(S60)年 11月	紫外線照射+βプロピオラクトン処理の最終ロットを製造し、物流入庫。以後、βプロピオラクトンが入手不能になったため、βプロピオラクトン処理に代えて抗 HBs グロブリンを添加
1986(S61)年 7月	アルファ社にて GPT スクリーニング開始
1986(S61)年 10月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体、GPT スクリーニング開始
1987(S62)年 4月30日	フィブリノゲン HT (加熱) 製造承認 60℃96時間の乾燥加熱処理
1987 (S62) 年 6月11日	フィブリノゲン HT (加熱) 発売
1988(S63) 年 9月	ミドリ十字にて抗 HTLV-I 抗体スクリーニング開始
1992(H4) 年 2月	アルファ社にて抗 HCV 抗体スクリーニング開始
1994(H6) 年 1月	アルブミンを除く全ての血漿分画製剤について最終製剤 (小分け品) にて HCV 核酸増幅試験開始 (アルブミンは 1994.11 より開始)。HCV RNA が検出されないことを確認して出荷する。
1994(H6) 年 8月12日	フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱+SD 処理) 製造承認取得。 60℃72時間の乾燥加熱処理に加え、SD 処理を実施したものの原料血漿は、当初ロットより国内献血由来
1994(H6)年 12月15日	フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱+SD 処理) 発売。医療機関に対してフィブリノゲン HT-ミドリ (加熱) の在庫の有無を確認し、在庫があれば交換を申し入れた (返品数に関する記録なし)。
1996(H8) 年 4月	全ての血漿分画製剤について、最終製剤 (小分け品) にて HIV-1 核酸増幅試験開始
1997(H9) 年	日本赤十字社において、RHA 法によるバルボウイルス B19 抗原スクリーニング開始
1997(H9) 年 9月	全ての血漿分画製剤について最終製剤 (小分け品) にて HAV 核酸増幅試験開始
1996(H9) 年 10月	全ての血漿分画製剤について最終製剤 (小分け品) にて HBV 核酸増幅試験開始
1998(H10) 年 5月	吉富製薬 (1998.4 にミドリ十字と吉富製薬が合併) において、原料血漿について HIV-1、HBV、HCV に関するミニプール核酸増幅試験開始

以上が、フィブリノゲン製剤全般に係る不活化処理の変遷をまとめたものである。

引き続き、特にドナースクリーニングの方法の変遷について、フィブリノゲン製剤の主たる原材料供給先である旧ミドリ十字、米国アルファ社および日本赤十字社におけるドナーのスクリーニング方法に関する変遷を示す。

図表 4-11 HCVに関するドナースクリーニング

時期	概要
1985(S60) 年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61) 年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63) 年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTによる排除基準を正常上限値に改訂
1989(H1) 年 12月	日本において抗HCV抗体検査試薬許可 日本赤十字社にて抗HCV抗体ドナースクリーニング開始
1990(H2) 年 3月	日本において抗HCV抗体検査試薬発売 旧ミドリ十字にて抗HCV抗体ドナースクリーニングの予備検査実施
1990(H2) 年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1992(H4) 年 1月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿における抗HCV抗体検査開始
1992(H4) 年 2月	アルファ社にて抗HCV抗体ドナースクリーニング開始
1992(H4) 年 4月	米国でFDAが分画用原料血漿への抗HCV抗体ドナースクリーニング実施を勧告
1992(H4) 年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売
1998(H10) 年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿についてHCVに関するミニプールNAT開始

図表 4-12 HBVに関するドナースクリーニング

時期	概要
1971(S46)年 12月	旧ミドリ十字にてHBs抗原ドナースクリーニングの予備検査開始
1972(S47) 年 7月	旧ミドリ十字にて電気泳動法によるHBs抗原ドナースクリーニング開始
1977(S52) 年 6月	旧ミドリ十字におけるHBs抗原ドナースクリーニング法をRPHA法に変更
1978(S53) 年 8月	旧ミドリ十字にて原料プール血漿におけるHBs抗原検査開始(検査法不明)
1978(S53) 年 8月	旧ミドリ十字が米国アルファ社を買収。この時点でアルファ社はHBs抗原ドナースクリーニングをRIA法にて実施していた。
1985(S60) 年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61) 年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63) 年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTによる排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2) 年 7月	(旧ミドリ十字採漿センター閉鎖)
1993(H5) 年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売
1998(H10) 年 5月	旧吉富製薬にて原料血漿についてHBVに関するミニプールNAT開始

図表 4-13 HAVに関するドナースクリーニング

時期	概要
1985(S60) 年 5月	アルファ社にてGPTによるドナースクリーニング開始(471Uを超えるものを排除)
1986(S61) 年 10月	旧ミドリ十字にてGPTによるドナースクリーニング開始(正常上限値の2倍以上を排除)
1988(S63) 年 3月	旧ミドリ十字におけるGPTの排除基準を正常上限値に改訂
1990(H2) 年 7月	(旧ミドリ十字の採漿センター閉鎖)
1993(H5) 年 12月	献血由来のフィブリノゲンHT・ミドリ(加熱)発売

図表 4-14 HIVに関するドナースクリーニング

時期	概要
1982(S57) 年 12月	アルファ社にてドナーに対してHIVに関する検診を開始
1985(S60) 年 3月	FDAが抗HIV抗体試薬を許可
1985(S60) 年 5月	アルファ社にて抗HIV抗体ドナースクリーニング開始
1985(S60) 年 9月	旧ミドリ十字にて抗HIV抗体ドナースクリーニングの予備検査

1986(S61) 年 2 月	日本にて抗 HIV 抗体試薬輸入承認
1986(S61) 年 4 月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始(ただし 3 ヶ月ごと)
1986(S61) 年 10 月	旧ミドリ十字にて抗 HIV 抗体ドナースクリーニングを全ドナーについて開始(採漿ごと)
1987(S62) 年 9 月	旧ミドリ十字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

② ウイルス不活化処理の変更時点における企業の認識

ウイルス不活化処理の変遷の整理につづいて、各変更点において、企業がどのような経緯・認識で処理方法を変えたかを整理する⁵。

ア) 紫外線照射処理

導入経緯

紫外線照射導入の検討を開始する根拠となった情報や、検討の経緯に関する資料は残っていない。しかし、導入の検討を開始する根拠となった情報については、関連資料等から、次の 2 点であった可能性がある。

- 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
 - ・ 聞き取り調査において、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者から、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が施されていたことを承知していた旨の発言が得られている。

なお、検討の経緯及び指標としたウイルス等の種類に関しては、関連資料がなく、アンケート調査や聞き取り調査においても情報が得られなかったため不明となっている。

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。また、アンケート調査聞き取り調査においても情報が得られず、不明となっている。

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施されている。また、製造記録が残っていない

⁵ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

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、紫外線照射処理が実施されていたものと判断することができる。

イ) β プロピオラクトン処理

導入経緯

β プロピオラクトン処理の導入検討は、1965 (S40) 年 5 月 19 日付の技術研究指令第 207 号によって開始されたと推定される。この技術研究指令では、 β プロピオラクトン処理導入検討の目的について、「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、 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情報について示唆している。

これらの報告では、「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」といったことが述べられており、 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ものと判断できる。

なお、実際に 1965 (S40) 年 11 月改訂の添付文書には、製造工程において β 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。

設定根拠

不活化の指標では、ウイルスではなく、細菌である *Aerobacter aerogenes* を用いている。この細菌を指標とした根拠について、上述した研究調査録では「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、…（攻略）…」と述べられている。

β プロピオラクトンが入手不能となった理由

1985 (S60) 年に β プロピオラクトンが入手不能となった理由について、当該医薬品事業者がアンケート調査等から推測した結果は以下のようなものである。

- 本品（ β プロピオラクトン）には発がん性があるということで、供給メーカーが製造販売を中止したいと連絡してきた、あるいは製造販売を中止した。
- 旧ミドリ十字に β プロピオラクトンを供給していた国内の会社において、旧ミドリ十字向けに包装を小分けする作業を、本品の発がん性を理由に会社内の工場が拒否した。旧ミドリ十字も発がん性を考慮して使用を止めた。

なお、 β プロピオラクトンは、水溶液中で速やかに分解されて最終製剤には残留しないため、

現在でも日米欧の一部メーカーの血液製剤やワクチン製造に使用されている。

βプロピオラクトン処理に代えて抗 HBs グロブリン添加処理を実施した理由

フィブリノゲン製剤に抗 HBs グロブリンを添加した理由あるいは根拠を示す直接的な資料は見当たらない。しかしながら、「血液製剤中の候 HBs 抗体価と B 型肝炎ウィルスの不活化」(1984(S59)年 1 月 7 日) という調査研究録を参考にすると、1985 (S60) 年に βプロピオラクトンが入手できなくなった際に、その代替手段として検討されたことが推察できる。(上記調査研究録の要旨を以下の枠内に記す)

調査研究録の要旨

血漿分画に用いる原料血漿は RPHA あるいは RIA 法による HBs 抗原スクリーニングを受けているが、測定法の検出限度の問題から、調整された製剤は、肝炎感染の危険性が皆無であるとはいえない。当社の血漿分画製剤にはパストリゼーションあるいは、βプロピオラクトン処理と紫外線照射の併用処理が行われているが、コンコエイト、クリスマシンといった不安定な製剤に関しては不活化処理はとられていない。

先般、オランダ赤十字の Brummelhuis らが、HBs 陽性けっしょうから製造した血漿分画製剤に、抗 HBs グロブリンを終濃度で 0.4IU/ml となるように添加したところ、シンパンジーにおける B 型肝炎感染を抑制したとの報告を行った。この方法は不安定な第 VIII、第 IX 因子製剤に対して、魅力的な方法と考えられたため、当社製剤の現状を知るために、各種製剤の抗 HBs 抗体価の測定を行った。

その結果、コンコエイトで 0.45～1.80IU/ml、静注用免疫グロブリン製剤で 0.113～0.23IU/ml、フィブリノゲン及びトロンビンで 0.028IU/ml であり、クリスマシンからは検出されなかった。クリスマシンに抗 HBs グロブリンを添加する方法は、本剤のリスクを減らす上で良好な方法と考えられた。

これに加え、製薬企業内で実施されたアンケート調査では、「抗 HBs グロブリン添加を行った根拠を知っていた」と回答した 6 名が、いずれも B 型肝炎対策を目的としていると回答している。

βプロピオラクトン処理および抗 HBs グロブリン添加処理に関する当時の認識

βプロピオラクトン処理と紫外線照射との併用効果について、当時のミドリ十字は「ウィルス不活化はパーフェクトと迄は行かないが、かなり有効であると云われている。」⁶と認識していた模様である。

一方、抗 HBs グロブリン添加による B 型肝炎ウィルス防止効果については、Brummelhuis らの報告に基づき、βプロピオラクトン処理に匹敵する B 型肝炎防止効果を期待していたと想定されている⁷。

⁶ H14.5.31 三菱ウエルファーマ社報告書 資料 2-(6)-7

⁷ H14.5.31 三菱ウエルファーマ社報告書 p.24

実施状況

β プロピオラクトン処理が開始された時期は不明であるが、旧ミドリ十字では、1964年（昭和39年）～1965年（昭和40年）に開始されたものと推測されている。その後、1985年（昭和60年）8月まで、本処理が行われていた。

また抗HBsグロブリン添加は、1985（S60）年8月に開始され、1987（S62）年2月まで行われた。

ウ) 乾燥加熱処理

導入経緯

紫外線照射等に比べて、特にHIVに対してより確実な不活化処理をおこなうことを目的として、Rouzioux⁸、Dietz⁹ら、Rosenberg¹⁰らの報告を根拠として乾燥加熱処理の検討を開始している。以下に検討の経緯を示す。

図表 4-15 乾燥加熱処理の検討経緯

時期	検討内容
1985（S60）年2月～1986（S61）年11月	各種モニターウイルスを用いて加熱処理条件の設定について検討
1985（S60）年4月	技術研究計画を発行し、正式に開発を開始
1986（S61）年11月	本加熱処理条件におけるAIDSウイルス不活化実験を実施
1986（S61）年3月～1987（S62）年3月	物理的・化学的性状分析
1986（S61）年5月～1987（S62）年3月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1986（S61）年6月～1987（S62）年2月	加速試験を実施
1987（S62）年1月～1987（S62）年3月	苛酷試験を実施
1986（S61）年6月～1987（S62）年2月	急性毒性試験の実施
1986（S61）年9月～1987（S62）年4月	亜急性毒性試験を実施
1986（S61）年7月～1986（S61）年10月	一般薬理試験を実施
1986（S61）年12月～	外科・救急領域にて臨床試験開始
1987（S62）年1月～	産婦人科領域にて臨床試験開始
1987（S62）年2月～1987（S62）年3月	薬理作用に関する試験を開始

なお、指標としたウイルスは以下の6つである。

- ・ Vesicular stomatitis virus (VSV)
- ・ Chikungunya virus (CHV)
- ・ Sindbis virus (SV)

⁸ Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272,1985

⁹ Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

¹⁰ Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

- Mumpus virus (MV)
- Herpes simplex virus (HSV)
- Vaccinia virus (Va)

処理条件

人フィブリノゲンのウィ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
- 加熱湿度 : 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。

エ) 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、指標としたウィ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ィ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。(■字はマスク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。

③ 処理方法ごとの経年製造本数

ウイルス不活化処理方法ごとの経年製造本数について、事実経過を以下に整理する。

図表 4-16 フィブリノゲン製剤の生産本数(*1)と納入医療機関数(*2)

製剤 暦年	フィブリノゲン製剤 (非加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱)		フィブリノゲン製剤 (加熱・献血)		フィブリノゲン製剤 (加熱+SD)	
	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数
1980年 (昭和55年)	49,255(*3)	2,775						
1981年 (昭和56年)	64,773	2,682						
1982年 (昭和57年)	57,271	2,684						
1983年 (昭和58年)	79,118	2,721						
1984年 (昭和59年)	90,299	2,718						
1985年 (昭和60年)	63,166	2,577						
1986年 (昭和61年)	84,464	2,579						
1987年 (昭和62年)	26,329	955	54,646	2,167				
1988年 (昭和63年)		7	13,627	1,209				
1989年 (平成元年)		2	4,554	295				
1990年 (平成2年)			0	228				
1991年 (平成3年)			2,066	154				
1992年 (平成4年)			1,033	143				
1993年 (平成5年)			2,226	67	1,625	2		
1994年 (平成6年)				1	824	77	1,135	5
1995年 (平成7年)				2		8	1,390	61
1996年 (平成8年)							2,820	52
1997年 (平成9年)							681	56
1998年 (平成10年)							1,554	61
1999年 (平成11年)							2,350	53
2000年 (平成12年)							2,474	74
計	514,675	6,194	78,152	2,347	2,449	79	12,404	172

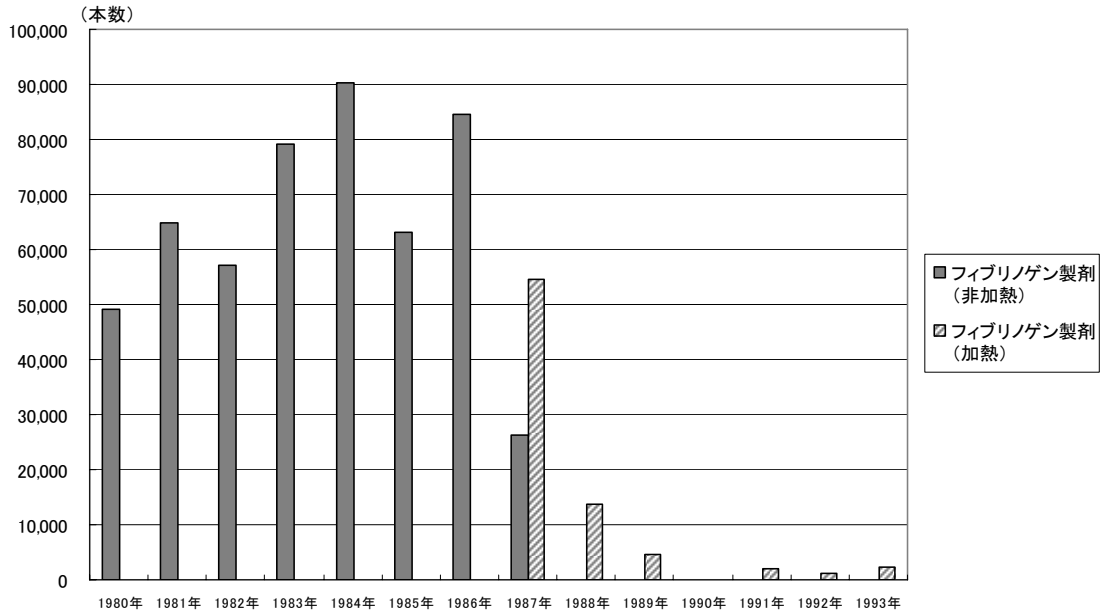
(*1) 製造記録より集計

(*2) 代理店からの電算データに基づく。昭和55年以降の全納入医療機関数は、6523軒

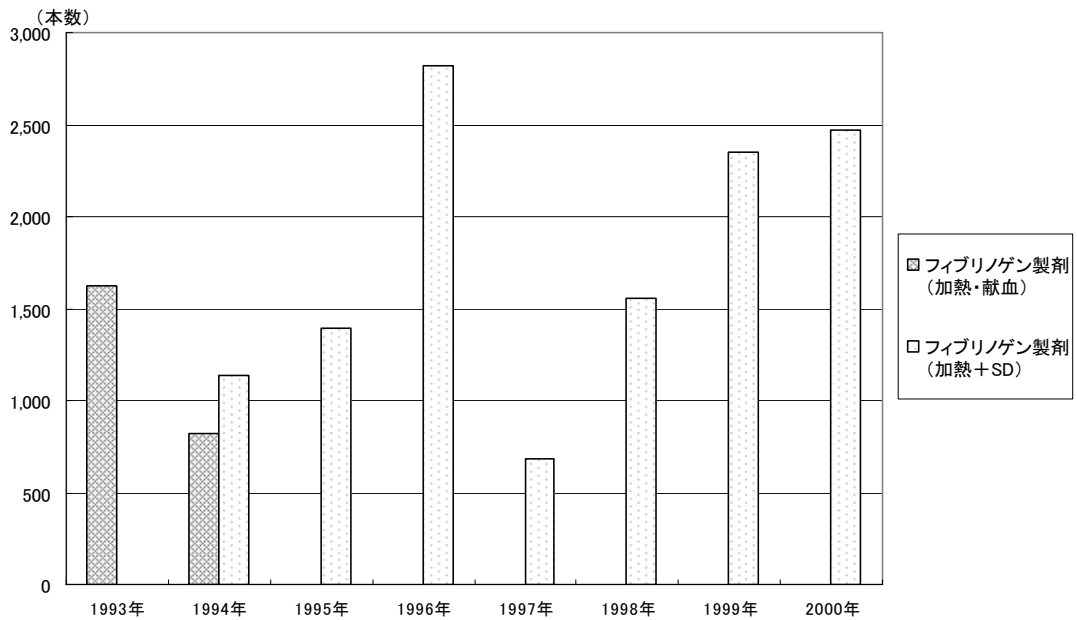
(*3) 5月出荷分から

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書

図表 4-17 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1980(S55)年～1993(H5)年9月）



図表 4-18 フィブリノゲン製剤の生産本数の経過（1993(H5)年10月～2000(H12)年）



出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書

④ ウイルス不活化処理の問題点に関する考察

※考察を記載する。