

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. Logrippo 『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

不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
抗HBsグロブリン添加処理および紫外線照射処理	5-15-21	1983 (S58)	Brummelhuis ら『血液製剤の最適使用への貢献IX. (潜在的に存在する)血漿分画製剤のB型肝炎感染性の消失』H.G.Vox Sang	濃縮凝固第Ⅷ因子製剤、プロトロンビン複合体、濃縮CⅠエステラーゼ阻害剤、プラスミノゲン、アンチトロンビンⅢについて、抗HBsグロブリンを添加した試験検体、添加しない対照検体、さらに抗HBsグロブリンを添加した参照血漿をチンパンジーに投与したところ、対照検体または未処理の血漿を投与した6頭のチンパンジーではいずれもB型肝炎に感染したが、試験検体またはHBsグロブリンを添加した参照検体を投与された5頭のチンパンジーでは1年以上にわたってフォローされたがB型肝炎感染の証拠は何一つ証明されなかったと報告
	5-15-22	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	抗HBsグロブリン添加処理の不活化能について、HBVに対しては妥当な手段であったが、HCVに対しては、抗HBsグロブリンには抗HCV抗体も含まれていたと推定されるものの、それによるHCV感染防止効果は不明であり、評価はできないと報告。
乾燥加熱処理	5-15-23	1971 (S46)	G. Y. Rosenberg 『乾燥フィブリノゲン製剤およびアルブミン製剤におけるBotkin肝炎ウイルスに対する加熱不活化作用』Internal Society of Blood Transfusion	乾燥フィブリノゲン製剤やアルブミン製剤について完全な乾燥直後の60℃10時間加熱により、イヌ肝炎ウイルスや候補ウイルスの完全な不活化をもたらすことを示したと報告
	5-15-24	1985 (S60)	P.M.Manuucci (Italy)ら『加熱処理第Ⅷ因子濃縮製剤による非A、非B型肝炎の伝播』THE LANCET 2巻8445号	濃縮第Ⅷ因子製剤について、60℃72時間加熱処理では完全に不活化されていないことを報告
	5-15-25	1985 (S60)	宮本誠二(化学及血清療法研究所)ら『濃縮第Ⅷ因子製剤の加熱処理条件の検討』基礎と臨床19巻13号	濃縮第Ⅷ因子製剤について、60℃72時間の処理では肝炎ウイルスの不活化は不十分であること、65℃96時間の処理では十分な肝炎ウイルスの不活化が達せられている可能性が示唆されたこと、および65℃96時間に相当する不活化効果を得るには60℃では192時間程度の加熱が必要になることを報告
	5-15-26	1988 (S63)	堀之内寿人(宮崎医科大学)ら『熱処理フィブリノーゲン製剤によると思われる非A非B型肝炎の1例』日本消化器病学会雑誌85巻8号	1987(S62)年4月の加熱フィブリノゲン製剤単独投与の単独投与による非A非B型と思われる肝炎感染を報告し、熱処理した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため、適応範囲を厳密にする必要があると述べる。
	5-15-27	1989 (H1)	井上憲昭(長野県厚生連富士見高原病院)ら『加熱処理フィブリノーゲン製剤(フィブリノーゲンHT(ミドリ))による非A非B型肝炎の5例』日本内科学会雑誌78巻5号	1987(昭和62)年9月から11月の間に5名全員(うち2名は輸血併用)が感染したことを報告し、現在行われている60℃96時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨を指摘。

※網掛け部分は、当該不活化処理を実際に実施していた、もしくは実施していたと考えられる時期に報告された論文である。

以下に、上記文献報告から考えられる各不活化処理の不活化処理能について考察する。

紫外線処理の危険性について

紫外線照射処理は、米国 NIH の文献にフィブリノゲン製剤の製法について、「溶解フィブリノゲン

は 0.3%以上のβプロピオラクトンまた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」との記載があることや、米国カッター社製のフィブリノゲン製剤が紫外線処理を施して製造されたことなどから、我が国でも導入されたと考えられる。しかしながら、先の図表に示した報告は、いずれもウイルス不活化効果を疑問視する報告およびウイルス不活化効果が小さいとする報告である。本処理法が実施された製剤が製造・販売される以前からこのような報告が国内でなされていたこと、特にミドリ十字社の代表である内藤良一が紫外線照射処理の不活化能に否定的な見解を示したことは特筆すべき事実であろう。

BPL 処理および紫外線照射処理併用の危険性について

1980(S55)年に Prince ら（文献 5-15-13）、1982(S57)に吉澤らが報告（文献 5-15-14）しているように、肝炎ウイルス不活化効果を認める報告が見られる一方で、1963(S38)年の上野の報告（文献 5-15-9）など、効果を疑問視する文献も散見される。また、1964(S39)年岩田の報告（文献 5-15-10）などにみられるように、BPL の発癌性や溶血作用を問題視する文献も見られる。

不活化能を認める報告においても、BPL 濃度、追跡期間、不活化能の検査方法などは様々であり、一概に同様の不活化能を示しているとは言えない。

これらの文献を総合すると、ウイルス不活化効果については、ある程度の効果は期待できるが、三菱ウェルファーマ社の報告（文献 5-15-20）で「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」と記載されているように、条件によってもウイルスの不活化能が大きく異なることから、フィブリノゲン製剤に対して行われた BPL 処理のウイルス不活化能については、十分ではなかった可能性が高いと考えられる。

抗 HBs グロブリン添加処理および紫外線照射処理併用の危険性について

この処理は、B 型肝炎ウイルスを不活化するための処理であり、B 型肝炎ウイルスの不活化には効果があると考えられる。しかしながら、この処理を行っていた当時および以前に同処理による非 A 非 B 型肝炎（C 型肝炎）ウイルス不活化能に関して報告された文献は見当たらない。

一般的には、B 型肝炎ウイルスを不活化するための処理である本処理が、非 A 非 B 型肝炎ウイルスに対しても不活化能を有すると考えられる根拠は少ないと考えられる。

乾燥加熱処理について

乾燥加熱処理については、処理温度および時間による不活化能の違いが議論の中心となっている。また、各々の報告で不活化対象となっているウイルスも様々であり、各々のウイルスによって、最適な不活化条件が大きく異なっていることが上記報告から見て取れる。また、1985 (S60)年に宮本らは、「65°C96 時間に相当する不活化効果を得るには 60°Cでは 192 時間程度の加熱が必要になる」と報告しており（文献 5-15-25）、温度の違い等でウイルス不活化能は大きく異なることが伺える。

そのため、乾燥加熱処理によるウイルス不活化処理は、不活化の対象となるウイルスを決定した上で、それに対する不活化能様々な条件化で測定する必要があると考えられる。このことから C 型肝炎ウイルスが同定される 1988(S63)年以前は、非 A 非 B 型肝炎ウイルス（C 型肝炎ウイルス）を十分に

不活化するための条件を見出すことは困難であったのではないかと考えられる。

② 第IX因子複合体製剤の投与による肝炎感染の危険性について

第IX因子複合体製剤については、以下に示すとおり、不活化処理が全く行われていない期間が存在した。そのため、先述した売血原料およびプール血漿に起因する肝炎感染の危険性が高い製剤であったと言える。これらの危険性については、不活化処理の未実施期間中および未実施期間以前から報告されていたことであるため、第IX因子複合体製剤に関しては、肝炎感染の危険性を認識できたと考えられる。

また、乾燥加熱処理を実施した加熱製剤が輸入・販売されるようになってからも不活化処理がなされていない非加熱製剤は流通し続けており、このことが、肝炎の感染を拡大させたと考えられる。

図表 5-16 第IX因子複合体製剤の不活化処理未実施期間

第IX因子複合体製剤	不活化処理未実施時期間
クリスマシン	1976 (S51)年 12 月 (製造承認時) ~1985 (S60)年 11 月 (1985 (S60)年 12 月から乾燥加熱処理を施したクリスマシン・HT を輸入・販売)
PPSB・ニチャク	1972 (S47)年 4 月 (製造承認時) ~1986 (S61)年 10 月 (1986 (S61)年 11 月に乾燥加熱処理を施した PPSB-HT ニチャクの製造承認を取得)

厚生省による血液研究事業の昭和 54 (1979)年度研究報告集中の「血友病患者の肝炎に関する実態」(長尾大)においても、血液製剤による治療を受けることが多い血友病患者の肝炎発生頻度が高いことに触れ、クリーンな血液製剤の必要性が指摘されていることから、第IX因子複合体製剤による肝炎感染の危険性は認識できたと考えられる。