

また、全ロットに複数の HCV クローンの遺伝子型が存在していることから、原料血漿がプールされていることも明らかとなっている。

上記 4 つのロットに関する製造本数、原材料 (国内／海外)、418 リスト中の肝炎報告例数などは、次表の通りである。感染製剤はこの 4 ロット全体で 16,937 本が使用されたと推定できるので、平均一人 2 本使用したと仮定すると 8,500 人ほどが感染したことになる。肝炎の報告は 19 人に過ぎないが、感染患者のうち発症率が 0.22%に過ぎないことになり、このことも肝炎報告例数が実情を反映しておらず、感染患者の掌握が不十分であった事を示している。

**図表 4-10 4 つのロットに関する製造本数・原材料・肝炎報告例数**

製造番号 <sup>6</sup>	製造年月日	出荷本数			推定 使用量	原材料 <sup>7</sup> (日米)	肝炎報告例 数
		サブロット A	サブロット B	合計			
6769	1986/5/10	2,294	2,304	4,598	4,109	日米	7
6772	1986/6/24	2,299	2,186	4,485	3,700	米	4
F006HT	1987/3/31	社内試験	4,512	-	4,512	日米	4
F015HT	1987/7/15	-	-	4,616	4,616	日米	4

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書

H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

<sup>6</sup> 非加熱製剤である製造番号 6769 および 6772 は、A または B のサブロットがついていたが、同一原料由来であるため、同一ロットとしてまとめて整理している。また F006HT は治験品である。

<sup>7</sup> H20.12.19 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (2)』

### ③ 原材料（ヒト血漿）の問題点に関する考察

#### 売血由来の危険性の高い原料血漿を用いている点

当該フィブリノゲン製剤の原材料は、1993（H5）年9月30日製造以降のロットで国内献血に切り替えられるまでは、米国のアルファ社を中心に、韓国の緑十字社、カナダのコンティネンタル・ファーマ社等の海外企業から輸入した売血由来の原料血漿が用いられている。そのため、原料血漿そのものが献血と比して危険性が高い。実際に、当時のフィブリノゲン製剤に含まれるHCVの遺伝子型の解析によって、同製剤によってHCVに感染した患者がいたことが明らかになっている。

1979（S54）年4月の雑誌JAMA（*the Journal of the American Medical Association*）に投稿されているNess & Perkinsの論文中で、売血やプール血漿の危険性が指摘されている点を鑑みれば、その危険性を認識することは可能であったと言え、このような危険性の高い原材料を用いていたことは問題であったと言える。

## 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手技とロットの大きさについて

フィブリノゲン製剤は、プールされた原料血漿から Cohn の分画法に基づき分画が行われ、フィブリノゲン製剤が製造されていた。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) 年のフィブリノーゲン-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。当時は一回につき 200mL を採血していたことと、血球成分を除外して血漿を得ることを鑑みると、1 ロットは 4,500 人～9,100 人分程度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 『研究班からの質問に対する回答 (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<sup>8</sup>。

---

<sup>8</sup> 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

### プール血漿が大きくウイルス混入の危険性が極めて高かった点

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 『研究班からの質問に対する回答 (2)』による「通常 2,000L から 8,000L 程度」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る。原料血漿そのものが売血を主としており、献血と比して危険性が高いが、さらに、プールの大きさを大きくするほど汚染の可能性が高まることは常識であり、如何にプールを小さくするかが問われていたにもかかわらず、申請よりもプールの大きさを大幅に大きくしていたことは、製剤の安全の考え方に逆行するものであり、ミドリ十字社に血液製剤に関する安全の認識が欠如していたと断じざるを得ない。米国がクリオプレシピテートに向かった方向と逆を向いていたことを示している。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であると言わざるを得ない。

### iii) ウイルス不活化処理の問題点

#### ① 製造承認段階における危険性の認識ならびにウイルス不活化処理の検討

肝炎ウイルスが混入している危険性のある製剤には、混入したウイルスの不活化処理を検討することが重要である。ここでは、i) および ii) で整理された原材料ならびに製造工程の問題点を踏まえつつ、当時のミドリ十字社が製造承認（販売開始）段階にその危険性をどう認識していたかを整理する。併せて、その認識に基づいてどのような不活化処理を選択したかを整理する。

フィブリノーゲン-BBank の製造承認がされた 1964 (S39) 年頃の企業の認識を表す資料として、当時の同社の役員であった内藤良一氏の著作物に着目する。具体的には『輸血後肝炎と戦う』(内藤良一. *MEDICAL POSTGRADUATES* 1963; vol.1, No.7; 17-29)<sup>9</sup>や『乾燥人血漿について私のお詫び』(内藤良一. *日本産科婦人科学会雑誌* 1963; vol.15, No.11; 1-4)<sup>10</sup>である。

このうち、前者の『輸血後肝炎と戦う』では、「乾燥人血漿は肝炎（同種血清黄疸）の virus を含むことがあります。」(p.19)、「乾燥人血漿の製造では、主としてそれに含まれる同種赤血球凝集素（ $\alpha$ 、 $\beta$ ）を希釈する目的で、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合することになっており、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」(p.20) といった記述を認めることができる。すなわち、原料の危険性ならびにプール血漿の危険性を十分に認識していたということになる。

また『乾燥人血漿について私のお詫び』では、「私の罪業と申しますのは・・・(中略)・・・この日本における乾燥血漿の製造を開発したことであり、その結果多くの患者さんをこの乾燥血漿によって肝炎に罹らせたこととあります」という記述も認めることができる。

このように、企業は製造承認段階から肝炎感染の危険性を十分に認識している。そしてこの危険性を回避する手段のひとつとして、加熱人血漿蛋白液の採用を主張している。特に『乾燥人血漿について私のお詫び』では、紫外線照射によるウイルスの不活化が 1958 (S33) 年に Strumia によって「殆んど無効」と判定された事実を先に引用した上で、加熱人血漿蛋白液を導入したプラスマネート-BBank のアピールを行っている。

ただし、加熱処理は凝固因子の蛋白変性を起こさないことが求められる。前出のプラスマネートは、人血漿蛋白のうち安定性の高いアルブミン等の混合溶液を 60°C10 時間加熱して製造したものである。同様の処理をフィブリノーゲン製剤の製造過程で導入することは難しかったと考えられ、1964 (S39) 年にフィブリノーゲン-BBank が製造承認された際、不活化処理として紫外線処理が採用された理由もそこにあると考えられる。なお、それらを裏付ける表現として、1993 (H5) 年にミドリ十字中央研究所が作成した『GB-0999 の物理的・化学的性状』<sup>11</sup>に、「当初、フィブリノーゲンが熱に対して極めて不安定なたん白質であることから  $\beta$ -プロピオラクトン及び紫外線照射処理が行われていた」という記述を認めることができる。また 1973 (S48) 年に内藤良一氏が記したミドリ十字社の調査研究録には「加熱不能の蛋白性製剤のウイルス殺滅のためのベータプロピオラクトンと紫外線併用処理と、その効果のモニター手段としてバクテリオファージの応用<sup>12</sup>」という記述が残されている。

<sup>9</sup> 東京地裁 丙 A215

<sup>10</sup> 東京地裁 甲 A148

<sup>11</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(8)-1

<sup>12</sup> H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(1)-2

## ② ウイルス不活化処理の変遷

製造承認当時の危険性の認識および不活化処理の検討内容は①のようなものであった。これらを背景としつつ、1964（S39）年6月9日に製造承認を与えられたフィブリノーゲン-BBank では、ウイルス不活化処理として紫外線照射処理を採用した。

それ以降のフィブリノーゲン製剤全般に係る不活化処理の発売以来の変遷を、H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書を参考に以下に整理した。

図表 4-11 フィブリノー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（S40）年11月の添付文書には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	フィブリノーゲン 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	フィブリノーゲン 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	フィブリノーゲン 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 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	フィブリノーゲン HT-ミドリ（加熱+SD 処理）発売。医療機関に対してフィブリノーゲン 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 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 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

出所) H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.10-14

また、フィブリノゲン製剤の主たる原材料供給先であるミドリ十字、米国アルファ社および日本赤十字社におけるドナーの HCV、HBV、HAV、HIV に関するスクリーニング方法の変遷を、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書を参考に以下に整理した。

**図表 4-12 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

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.15

**図表 4-13 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 HB s 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 HB s 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 HB s 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 HB s 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 HB s 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)



時期	概要
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

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

**図表 4-14 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

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14

**図表 4-15 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

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.13

### ③ 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

H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書より整理する<sup>13</sup>。なお、本節内の「アンケート調査」もしくは「聞き取り調査」とは、報告書中に記載のある、1988（S63）年以前にミドリ十字に入社した社員を対象とした調査をさす。

## ア) 紫外線照射処理

### 導入経緯

三菱ウェルファーマ社からの回答書にも明らかなように、紫外線照射には不活化効果はない。ウイルス不活化の目的で紫外線照射を導入する根拠となった情報や、検討の経緯や対象としたウイルス等に関する資料は残っていない。しかし、紫外線照射処理導入の際には、下記 2 点の情報等が参考にされたことが想像される。

- ・ 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
  - ・ 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社員からの聞き取り調査において、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射が施されていたことを承知していた旨の発言があった<sup>14</sup>。

### 処理条件設定根拠

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が一般的に DNA を切断して滅菌に使用する波長である。

### 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行われている。また、製造記録が残っていない 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、紫外線照射処理されていたものと判断できる。

## 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導入の検討は、1965（S40）年 5 月 19 日付ミドリ十字社内の技術研究指令第 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

<sup>13</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

<sup>14</sup> H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18