

度が 0.4g/L となるよう BPL を添加し、pH7.00±0.05、温度 20～25℃において 1 時間攪拌し、BPL 処理を行っていた。そのため、BPL 工程のウイルスバリデーション試験としては、BPL 添加後 0、0.5、1 時間を測定点とするデザインとした。

ただし、当時の実製造では、この 1 時間の BPL 処理の後も、溶液状態で同一温度条件で紫外線照射工程まで工程を進めていた。BPL 処理工程については、その後に BPL を除去または不活化する工程がないため、当該工程後も残存している BPL がウイルス不活化効果を有する可能性があり、工程全体の実態を把握するためには、この残存 BPL による不活化効果も評価する必要がある。1 時間の BPL 処理に加え、予備検討の結果から BPL がウイルス不活化効果を示さなくなると思われる時間および次工程（紫外線照射工程）までの所要時間から 6 時間と 32 時間の測定を行った。コントロールとして BPL を添加しないものを置くことによってウイルス感染価の自然失活をモニターし、これによって補正したものを残存 BPL による不活化効果として評価した。

(結果)

コントロールによる補正を加える前の、BPL 添加後 1、6、32 時間目における各ウイルスの感染価の減少率を表 1-4 に示す。

表 1-4 BPL 添加後 1、6、32 時間目における感染価の減少率（コントロールによる補正前、Log Reduction Factor）

BPL 添加後の時間	HIV-1	BHV	BVD	EMC	CPV	SIN
1 時間	0.0	1.5	0.0	2.0	0.0	2.9
6 時間	2.7	2.6	2.2	5.5	2.6	6.2
32 時間	3.2	3.2	4.0	≥5.6	3.6	6.1

また、コントロールにおける 6、32 時間目の各ウイルスの感染価の減少率を表 1-5 に、そのコントロールによる補正を加えた後の BPL 添加後 1、6、32 時間目における各ウイルスの感染価の減少率を表 1-6 にそれぞれ示す。

表 1-5 コントロールにおける感染価の減少（Log Reduction Factor）

	HIV-1	BHV	BVD	EMC	CPV	SIN
6 時間	0.2	0.6	-0.2	0.6	0.2	-0.2
32 時間	1.2	0.7	1.5	0.5	0.1	-0.1

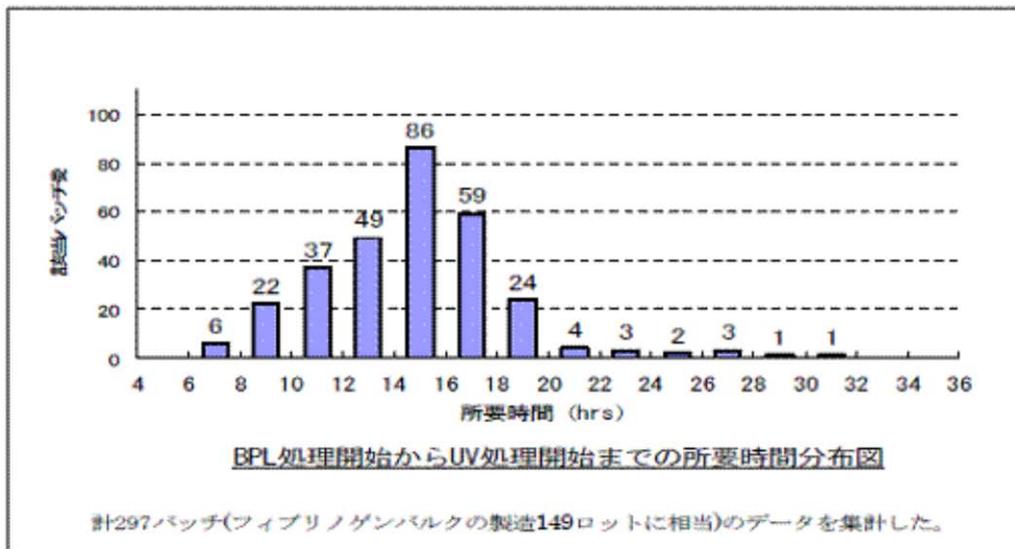
表 1-6 BPL による 1、6 及び 32 時間目のウイルス不活化効果（コントロールによる補正後、ただしコントロールの値が 0.5 以下の場合は補正しない：Log Reduction Factor）

BPL 添加後の時間	HIV-1	BHV	BVD	EMC	CPV	SIN
1 時間	0.0	1.5	0.0	2.0	0.0	2.9
6 時間	2.7	2.0	2.2	5.0	2.6	6.2
32 時間	1.9	2.5	2.5	≥5.6	3.6	6.1

BPL 添加後 1 時間までが BPL 処理工程である。そのため、BPL 処理工程のウイルスバリデーション試験結果は、表 1-6 の BPL 添加後 1 時間の値となる。

その後、BPL 添加後 6 時間まではいずれのモデルウイルスについても Log ReductionFactor が増大し、不活化が進んでいるが、コントロールによる補正後の添加後 6 時間の値と 32 時間の値を比較した場合、ウイルスによるバラツキは若干あるものの、その差はわずかである。

このことから、BPL のウイルス不活化作用は、添加 6 時間目以降にはほとんど消失していたものと考えられた。また、この 6 時間は全ての BPL 処理フィブリノゲン製剤が通過した時間であるので（下図）、添加した BPL のウイルス不活化効果は、BPL 添加後 6 時間のウイルス減少率（コントロールによる補正後）で評価することが妥当と考えられた。



【質問-32】

アメリカではクリオプレシピテートに切り替えられて販売中止されたが、国内ではクリオの製造が難しかったといわれていたようであるが、何故クリオプレシピテートの製造が困難であったのか。

【回答】

本質問におけるクリオプレシピテートは、日本赤十字社（以下日赤）にて製造されていたクリオプレシピテート（以下、凍結クリオ）と、これとは別に旧ミドリ十字（商品名：AHF）と日本製薬（商品名：クリオ）が製造していた乾燥クリオ（共に 100 単位製剤）がありましたが、ここではこれらを併せて、フィブリノゲン製剤の代用可能なクリオ製剤と考え以下の通り回答いたします。

1980年(昭和55年)前後のフィブリノゲン及びクリオ製剤製造実績は以下の通りでした。
(昭和58年版血液事業の現状 P.52,53 参照)

品 目	単位 (本)				
	1979年	1980年	1981年	1982年	1983年
乾燥人フィブリノゲン1g	50,772	66,321	66,231	60,113	75,351
クリオプレシピテート(日赤)	4,720	2,383	2,138	2,304	1,884
乾燥抗血友病グロブリン(AHF)50ml	43,019	25,263	30,124	6,173	12,295
同 (クリオ*)20ml	48,030	12,820	8,829	6,927	6,866
同 (100単位)計	91,049	38,083	38,953	13,100	19,161
クリオ製剤計	95,769	40,466	41,091	15,404	21,045

* 日本製薬のクリオ製剤(商品名クリオ)は100単位20ml溶解品であった。

弊社に残っておりました上記資料によれば、1980年にフィブリノゲンは66,321V製造(翌年もほぼ同レベル)されている。この数量を仮に乾燥クリオ(乾燥抗血友病グロブリン、AHFともいう)及び凍結クリオでの代用を考えると、クリオ製剤(100単位)にはフィブリノゲンがおよそ300~400mg程度含まれていたとされるので(製品によりドナーが異なりその含有量は一定ではありません)、およそクリオ製剤(100単位)3本分でフィブリノゲン1本(1g)に相当することになります。これをもとに単純計算すればフィブリノゲン代替のためには $66,321 \times 3 = 198,963$ (本)の約20万本のクリオ製剤が必要であったと考えられます。

1980年当時のクリオ製剤の製造量は日赤製剤を加えても40,466本であり、フィブリノゲンの代替のためには4万本(抗血友病分)+20万本(フィブリノゲン代替分)合計24万本のクリオ製剤が必要であり、当時の製造量を6倍にする必要がありました。

従いまして、当時のフィブリノゲン需要を国内血漿によるクリオ製剤で代用することは以下の理由で不可能であったと考えます。

- ・ クリオ製剤でフィブリノゲン代替するためには当時の製造を6倍(製造実績4万本に対し24万本必要)にする必要があり、血友病以外の供給は不可能であった。
- ・ その量は、当時の国内有償採血のすべてをクリオ製剤に回しても作りきれぬ量でなく、有償採血(血漿)による採漿量を増やすことは不可能であったこと。また、この当時日赤原料で

民間製造するには、当時の日赤転用血の廃止で実現不可能であったこと。

- 日赤が単独で献血原料で製造すれば、製造可能な量であったかもしれないが、当時の日赤クリオは-20℃で保存が必要など使い勝手が悪く、市場のニーズに合致していない製剤であった。事実その供給量も極めて僅少で(S62年再評価により承認返上) あった
- 乾燥クリオは、製造的にも採漿直後(4時間以内)に製造を開始する必要があり、需要を満たすだけの十分量を製造することは事実上不可能であったこと。

【質問-33】

BPLの発がん性の根拠の論文をお知らせ下さい。

【回答】

BPL(beta-propiolactone)が、ヒトに癌を生じさせたとする具体的な臨床報告は見あたりませんが、動物実験においてがん原性が報告されており、IARC(International Agency for Research on Cancer)は、“possibly carcinogenic to humans(Group 2B)”と総合的に評価しております。

別紙4に、IARCが発行しているモノグラフ(IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol.4, pp259~269, 1974 ; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Human, Vol.71, 1103~1117, 1999)より要約した文献内容を記載致します。

また、世界的に使用されております最新のデータベース THOMSON MICROMEDEX(POISINDEX)にも下記の様に記載されております。

3.21 CARCINOGENICITY

3.21.1 IARC CATEGORY

A) IARC Carcinogenicity Ratings for CAS57-57-8 (IARC, 2004):

1) IARC Classification

a) Listed as: b-Propiolactone

b) Carcinogen Rating: 2B

1) The agent (mixture) is possibly carcinogenic to humans. The exposure circumstance entails exposures that are possibly carcinogenic to humans. This category is used for agents, mixtures and exposure circumstances for which there is limited evidence of carcinogenicity in humans and less than sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals. It may also be used when there is inadequate evidence of carcinogenicity in humans but there is sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals. In some instances, an agent, mixture or exposure circumstance for which there is inadequate evidence of carcinogenicity in humans but limited evidence of carcinogenicity in experimental animals together with supporting evidence from other relevant data may be placed in this group.

3.21.2 SUMMARY/HUMAN

A) Propiolactone, beta is an animal carcinogen by IARC criteria and is listed as a suspected occupational carcinogen by OSHA and MSHA.

3.21.3 HUMAN STUDIES

A) CARCINOMA

1) There has been some evidence that beta-propiolactone is either carcinogenic or an initiator of carcinogenesis since the 1950's (Walpole et al, 1954; Roe & Salaman, 1955).

2) Beta-Propiolactone is listed as a suspect occupational carcinogen by OSHA and MSHA and is a known animal carcinogen, producing mostly dermal tumors (EPA, 1985; RTECS , 1991; Proctor & Hughes, 1978; Clayton & Clayton, 1982). It has been shown to be mutagenic in a variety of microbial test systems, in *Drosophila melanogaster*, and in both human and rodent cell assays (RTECS , 1991).

3.21.4 ANIMAL STUDIES

A) CARCINOMA

1) beta-Propiolactone induces tumors in rat nasal mucosa (Snyder et al, 1986). It also causes skin tumors in mice, guinea pigs, and hamsters (Woodworth et al, 1986; Parish & Searle, 1966a; Parish & Searle, 1966b).

2) Propiolactone, beta was carcinogenic by RTECS criteria for the rat and mouse with tumors developing in the gastrointestinal area as well as at the site of application. Specifically, the rat

developed tumors in the liver, sense and special sense organs, lungs, thorax, or respiration and colon. Bromchiogenic carcinoma was also observed in the rat. The mouse developed skin and appendage tumors and endocrine tumors. The guinea pig developed skin and appendage tumors and liver tumors (RTECS, 1991).

別紙

Ⅰのがん原性 (IARCモノグラフに記載されている内容を要約)

経路	動物種	性	投与期間	投与方法	結果	参考文献
経口	SD系ラット	雌	487日間	10 mgを週1回投与	5匹中3匹で前胃扁平上皮がんが発生	Van Duuren, B.L. et al. J. Nat. Cancer Inst. 37, 825, 1966.
経口	"S"系マウス	不明	52週間	2.5%BPL-アセトン溶液0.3 mLを週1回塗布	10匹中9匹が5週間生存し、生存動物のうち5匹で乳頭腫が発生(最初の発生は27週目); 2個の腫瘍が40週目までに扁平上皮がんに移行し、2匹の他の動物では恐らく悪性と思われる腫瘍に移行	Roe, F.J.C. and Glendenning, O.M. Brit. J. Cancer. 10, 357, 1956.
			40週間	5または10%BPL溶液を週1回で5週間塗布し、引き続き2.5%BPL溶液を週1回で35週間塗布	腫瘍の初期変化を示唆する皮膚傷害が出現し、持続的な皮膚傷害が生じていた1匹で3個の悪性腫瘍が21週目までに発生(動物は25匹使用)	
経口	Swiss系マウス	雄	生涯	100 mg/動物で週3回投与; 0.25, 0.8, 2.5および5%BPL-アセトン溶液として投与(各群30匹; 溶媒対照群は90匹)	乳頭腫の発生匹数: 各群12, 15, 18および21匹(溶媒対照群: 11匹) 悪性腫瘍の発生匹数: 各群3, 2, 9および11匹(溶媒対照群: 1匹) BPL投与群の動物の大部分は300日目までに死亡	Palmes, E.D. et al. Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 23, 257, 1962.
				0.8および2.5%BPL-コーン油溶液を週3回で5週間塗布し、引き続き週1回で塗布(各群30匹; 溶媒対照群は80匹)	乳頭腫の発生匹数: 各群27および15匹(溶媒対照群: 14匹) 悪性腫瘍の発生匹数: 各群12および3匹(溶媒対照群: 0匹) 0.8%群の動物の大部分は300日目までに死亡	悪性腫瘍
経口	"S"系マウス	不明	不明	BPLを様々な7α-コレステロールで投与した後、クロトン油を塗布	29匹中6匹で乳頭腫が発生し、そのうち2匹では悪性腫瘍が発生 全動物が300日より前に死亡	
				2.5%BPL-アセトン溶液0.3 mLを週1回塗布	Cocarcinogenic作用が見られた	Roe, F.J.C. and Salaman, M.H. Brit. J. Cancer. 9, 177, 1955.
経口	シリアンハムスター(ゴールデンハムスター)	雄	不明	2.5%BPL-アセトン溶液0.5 mLを週2回塗布	17匹中13匹が32~100週間生存し、生存動物のうち4匹で乳頭腫、4匹で黒色腫(28~35週目に発生)、4匹で角化棘細胞腫、2匹で扁平上皮がんが発生(溶媒対照群についての記載なし)	Parish, D.J. and Searle, C.E. Brit. J. Cancer. 20, 206, 1966.
経口	モルモット	雄雌	不明	数ヶ月間、皮膚の2ヶ所には2.5%BPL-アセトン溶液0.5 mLを、別の2ヶ所には5%BPL-アセトン溶液0.5 mLを週2回塗布; その後、これら4ヶ所に5%BPL-アセトン溶液を塗布	9匹雄5匹雌、4匹中7匹が85~168週間生存し、生存動物のうち3匹で角化棘細胞腫、1匹で黒色腫が発生(溶媒対照群が未設定で、結果の意義は疑わしい)	Parish, D.J. and Searle, C.E. Brit. J. Cancer. 20, 200, 1966.
経口	Tuck No.1系マウス	不明	81週間以上	20 μg/0.1 mLアラキス油を週2回投与	生存した20匹中10匹で投与部位に腫瘍が発生(最初の発生は43週目); 溶媒対照群では72週間以上の投与した19匹中1匹で乳頭腫が発生	Dickens, F. and Jones, H.E.H. Brit. J. Cancer. 19, 392, 1965.
経口	ICR/Ha Swiss系マウス	雌	503日間	0.73 mg/0.05 mLトリカブリンを週1回投与	投与部位に、30匹中3匹で扁平乳頭腫、18匹で悪性腫瘍(9匹で線維肉腫、3匹で骨肉腫、6匹で扁平上皮がん)が発生(溶媒対照群110匹には発生)	Van Duuren, B.L. et al. J. Nat. Cancer Inst. 37, 825, 1966.
経口	ラット	雄雌	90日間	雄で合計440 mg/22 mLアラキス油/kg・体重、雌で合計480 mg/24 mLアラキス油/kg・体重を週2回投与	雄4匹中5匹、雌6匹中4匹で投与部位に肉腫が発生(192~386日以内) 溶媒対照群では合計70~397 mg/kg・体重(97~300日間投与)投与された雄雌48匹中13匹で投与部位の肉腫が2年間以内に発生	Walpole, A.L. et al. Brit. J. Pharmacol. 9, 306, 1954.
経口	ラット	不明	38週間	2 mg/0.5 mLセサミ油を週2回投与	12匹中10匹で投与部位に肉腫が発生(溶媒対照群12匹には発生せず)	Dickens, F. et al. A. R. Brit. Emp. Cancer Campgn. 34, 100.

別紙

ⅡBPLのがん原性 (IARCモノグラフに記載されている内容を要約)

経路	動物種	性	投与期間	投与方法	結果	参考文献
経口	Wistar系ラット	雄	34, 44および33週間	0.1, 1および2 mgを週2回投与(各群10匹; 溶媒対照群は6匹)	生存動物につき検索し、各々4匹中4匹、10匹中10匹、4匹中2匹の投与部位に肉腫が発生(溶媒対照群6匹には発生せず)	Dickens, F. and Jones, H.E.H. Brit. J. Cancer. 15, 85, 1961.
経口	SD系ラット	雌	378日間	33 mg/0.1 mLトリカブリンを週1回週間投与し、その後、皮膚刺激性のために投与量を11 mgに減らし、さらに93日後には4 mgに減らして投与	20匹中13匹で投与部位に肉腫が発生(溶媒対照群40匹には発生せず)	Van Duuren, B.L. et al. J. Nat. Cancer Inst. 39, 1213, 1967.
経口	B6AF ₁ 系マウス	雄雌	単回	0.1 mg/kg・体重で生後9~11日の動物(雄35匹、雌33匹)に単回投与 80 mg/kg・体重で成熟動物(雄22匹、雌24匹)に単回投与	8.8%の授乳中雄動物、20%の授乳中雌動物でリンパ腫が発生(溶媒対照群は0%); 雄34匹中22匹で肝腫瘍が発生(溶媒対照群は25匹中1匹)したが、転移はなかった 肝腫瘍発生率の有意な増加なし	Chemozemski, I.M. and Warwick, G.P., J. Nat. Cancer Inst. 45, 709, 1970.
経口	SD系ラット	雄	6週間	10 ppm(30 mg/m ³)を1日6時間、週5日間で全身暴露	投与480日後に鼻腔がんの致死率補正発生率が60%になり、約720日後には全動物で鼻腔がんが発生(対照群には発生なし)	Snyder, C.A. et al. Cancer Lett. 33, 175, 1986.

Ⅲの急性毒性

経路	動物種	性	投与期間	投与方法	結果	参考文献
経口	ラット	不明	6時間	6時間暴露	LC50: 25 ppm/6時間	ACGIH, Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 5th ed., 1986.
経口	マウス	不明	単回	腹腔内投与	LD50: 405 mg/kg	J. Nat. Cancer Inst. V.61-79, 1978-87.

Ⅳ他の毒性として、BPLの経皮投与により皮膚に刺激性があることが知られている(Roe, F.J.C. and Glendenning, O.M. Brit. J. Cancer. 10, 357, 1956.)。Ⅴ発癌毒性に関する報告は見当たらない。

【質問-34】

BPLのウイルスに対する validation の結果をもらいましたが、さらにいくつか伺います。BPL 処理後の fibrinogen 製剤自体で、HIV、HCV の検出を確認しましたか？

送って頂いた資料では、いったい感染性があるのかどうか分かりません。処理した製剤で PCR をやるとか、チンパンジーに打つとかの試験はどうですか？

【回答】

まず、最初にご説明しておく必要がありますが、ウイルスバリデーション試験は基本的にヒトに感染性のあるウイルスを用いて行う実験ではなく、ヒトに感染性のない動物ウイルスを用いて行うものであるということです。但し、HIV については例外的に HIV そのものを用いて実験するということが慣例化しています。

HIV については、2003 年 7 月 25 日付の報告書の別紙 2 の 17 頁に記載していますが、HIV は BPL 処理 32 時間後でも 1st run で 3.2Log、2nd run で 3.6Log の感染性が残っています。

HCV に関しては HCV そのものを用いたウイルスバリデーション試験は世界的にも行われていません。HCV が用いられないのは、このウイルスが *in vitro* での培養が不可能であることもひとつの理由であると思われます。弊社では、通常、類縁ウイルスである BVD (Bovine viral diarrhea virus) を HCV のモデルウイルスとして用いておりますが、BPL 処理についてのウイルスバリデーション試験では BVD に加えて SIN (Sindbis virus) も用いて実験を行いました。その結果、モデルウイルスである BVD 及び SIN は、いずれも BPL 処理後も感染性が残っています (HCV については上述のように実験に用いていません)。

尚、ウイルスバリデーション試験は最もウイルスが残存しやすい条件で試験されるものであり、また、試験していない他の工程でもウイルスが不活化/除去される可能性やウイルスが凍結融解で感染性が減少する可能性も存在します。さらに、ウイルスバリデーション試験はウイルス除去/不活化が期待される特定の工程についてのみ実施するものであり、他の種々の工程でもウイルスが不活化/除去される可能性があるため、ウイルスバリデーション試験成績はそれぞれの製造工程のウイルス不活化/除去能の実態を全て反映するものではなく、ウイルス不活化/除去能力の最小値を検証又は推測するものでしかありません。従いまして、たとえ HCV そのものを用いてウイルスバリデーション試験を行い、その検体でチンパンジーに接種して肝炎を発症したとしても、その結果をもって当時の製剤に感染性があったと結論することは出来ないと考えます。ましてや PCR については感染性のないものまで検出されることがありますので、感染性を見る指標には出来ないと考えます。

過去製法によるフィブリノゲン製剤（1965年頃から1985年まで製造）の
製造工程におけるウイルス不活化・除去性能の評価（製法B）

三菱ウェルファーマ株式会社

試験番号：03SR001 R

頁：17

表9 a BPL処理工程におけるウイルスの挙動

(数値: Log₁₀)

	HIV-1		BHV		BVD		EMC		CPV		SIN	
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd
ウイルス液	7.0		8.9		8.1		9.1		7.8		8.5	
ウイルス添加液	6.7	6.4	8.9	8.9	7.0	8.1	9.4	8.9	7.9	7.9	8.4	8.5
処理0時間	7.9	7.2	8.6	8.3	7.7	7.6	9.0	9.0	7.7	7.5	8.1	8.1
処理0.5時間	6.5	6.4	7.9	8.3	7.5	7.2	8.1	8.0	7.0	6.9	6.8	6.5
処理1時間	6.4	6.5	7.5	7.6	6.9	7.0	7.8	7.2	6.7	6.3	6.5	5.6
処理6時間	3.8	4.1	6.6	6.1	5.8	5.8	8.7	8.6	5.1	5.2	2.5	2.3
処理32時間	3.2	3.6	6.6	5.8	3.9	4.3	<3.6	<3.6	4.3	4.1	2.5	2.3

表9 b BPL処理工程におけるウイルス不活化効果（処理1時間目）

(数値: Log₁₀)

	HIV-1		BHV		BVD		EMC		CPV		SIN	
	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd	1st	2nd
C.F.	0.0	0.0	1.6	1.8	1.3	1.1	1.8	1.9	1.1	1.4	3.0	2.9
R.F.	0.0	0.0	1.7	1.3	0.0	1.1	2.1	1.8	0.0	1.5	2.9	2.9
C.F. (検体平均)	0.0		1.5		1.2		1.9		1.3		3.0	
R.F. (検体平均)	0.0		1.5		0.0		2.0		0.0		2.9	

C.F.: Clearance Factor, R.F.: Reduction Factor
1.0以下の数値は0.0と置き換えている。

添加したBPLによるウイルス不活化効果の評価:

添加後6時間目及び32時間目のウイルス感染価を測定した。この時にBPLを含まないコントロールサンプルをおき、同じ時間にウイルス感染価を測定した。BPLを含むサンプルの値(R.F.)からコントロールの値(R.F.)を減じて補正したもの(コントロール値が0.5 Log以上の場合のみ補正を実施した)を添加したBPLのもつウイルス不活化効果とした。添加したBPLのもつウイルス不活化効果は添加6時間で順打ちになっており、その時の不活化効果(R.F.)はHIV-1, BHV, BVD, EMC, CPV, SINそれぞれ2.7, 2.0, 2.2, 5.0, 2.6, 6.2 Logであった(表10 b)。

【質問-35】

クリオ製剤に切り替えが困難であったのは何故かに関しては、需要に応えられない、では答えにならないと思います。

安全性の高いものとして、できるだけ供給するというスタンスを取れなかったのかどうか。

現にアメリカでは切り替えて乗り切っている訳であるし、アメリカでできたことが何故日本でできないのか？

【回答】

クリオ製剤を選択しなかった理由は、アメリカと日本ではクリオ製剤の製造環境が大きく異なっていたことが第一の理由として上げられますが、他にも種々の理由が考えられます。

- ・ 当時のBPL処理のフィブリノゲン製剤における肝炎報告はほとんど無く、アメリカに比べ積極的に切り替えるとの必要性を感じていなかった。
- ・ 当時のアメリカにおいては、血液銀行が発達しており、各地域でのクリオ製剤製造の環境が整っていたが、日本においては血液の供給は日本赤十字社に限られており、そのため日本では県単位でもクリオ製剤の製造は厳しい状況であった。
- ・ 製造されたクリオ製剤の保存には、 -20°C を維持出来る冷凍装置が必要であり、流通・保管管理上も既存製剤より利便性が損なわれていた。
- ・ 仮に4gのフィブリノゲン製剤を必要とした際、クリオ製剤では3倍量の製剤が必要となり、肝炎の発現が確率的には増加することも考えられた。
- ・ 薬価的にも二万二千円程度が八万四千円程度まで負担増となる。

クリオ製剤の普及に関しましては、HIV問題の際にも問題とされましたが、必要量の供給を早期に行う体制構築には、上記の理由もあり、積極的な動きが乏しかったものと考えます。

【質問-36】

Fibrinogenの原材料に関する添付文書の変遷の表を頂きましたが、これによると、1980年から87年まではアルファ社からの輸入血漿と国内の有償採血の両者を用いているようですが、80年代までは輸入が多く81年からは国内採血が多くなっています。

輸入に頼っていた時代のバルクの残りなど含め、かつての製剤(80年代かそれ以前)の一部でも残っていませんか？

凍結なりそもそも乾燥製剤なので、捨てなければ残せるかと思いますが、それらの製剤からウイルスの残存を確かめることができる可能性があります。

genotypeの違いや、変異の率によって感染の成立があったのかどうかを調べることができるかもしれません。

【回答】

弊社には当時の製剤が保存されておりません。

【質問-37】

一製薬企業が、これだけの感染を引き起こしたのは外国でも例が無いかもしれませんが、わが国の創薬、有効治療、健康増進に至る過程を担っている有名製薬会社が、患者の健康を損ねても利益を得ようとする姿勢のまま事業を続けていたとは思いたくありません。

実際にはウイルスの不活化などに関しては相当の努力をされていたのだと思います。それが結果的に肝炎を蔓延させたとして、裁判が和解と言う形で終了し、責任を如何に取るのか、になってきてはいますが、貴社としての現状での、薬害肝炎患者に対するスタンスを表明した文書があればお教え下さい。

【回答】

本件に関しましては、原告団と取り交わしました「基本合意書」に記載しております。

写しを研究班の堀内先生に提供させていただいておりますので、ご確認いただきたく存じます。

2) 2009 年度 田辺三菱製薬からの回答

※インタビューを適切に実施できるよう、インタビュー対象者選出に先立ち、班から田辺三菱製薬に対し書面での質問を行った。

以下にその際の回答内容を添付する。

【質問日と回答受領日】

	質問日	形式
1	2009年10月18日	文書による質問
2	2010年3月23日	文書による質問

回答受領日	
1	2009年11月13日
2	2010年3月23日

【質問-1】

1976(S51)年にフィブリノーゲンをフィブリノゲンに名称変更していますが、変更の経緯をお教えてください。

それが社内の一部の判断なのか、それとも取締役にかけたものなのかなど、決定の経緯の分かる資料があれば、お示してください。

【回答】

昭和 51 (1976) 年 3 月 3 日付医薬品製造承認申請書によると、同書備考欄に、『医療用(薬価基準)、包装単位 1g×一瓶 本品は昭和 39 年 10 月 24 日 (39E) 第 80 号で製造承認を受けたものでありますが、販売名が、旧・生物学的製剤基準の「人血漿フィブリノーゲン」にもとづいて「フィブリノーゲン-ミドリ」となっていたものを、新・生物学的製剤基準の「乾燥人フィブリノゲン」にもとづいて、『フィブリノゲン-ミドリ』に変更したため、また、この際「効果または効能」各欄中の「フィブリノーゲン」の字句についても「フィブリノゲン」に改めたく申請に及んだものであります。上記以外の事項は既承認とまったく同一であります。なお、本件承認受後は、速やかに既承認品目の製造承認の整理届けを提出します。』とあり、“生物学的製造基準(1971年改訂)”の名称が変更になっているので、それに合致させるための販売名変更を行い、昭和 51 (1976) 年 4 月 30 日に製造承認されています。なお、この承認申請については、社長、副社長及び研究開発、営業、製造、管理の各部門長に回覧され、承認を得たうえで開発部から申請をしております。

また、“生物学的製剤基準解説 財団法人細菌製剤協会(1973年11月1日発行)”の229項によれば、「乾燥人フィブリノゲン」の名称の変更の理由を次のように解説しています。

『旧基準(昭39厚告227)での名称は「人血漿フィブリノーゲン(乾燥)」であったが、この基準での慣行に従って「乾燥」を冒頭につけ、「乾燥人血漿」とまぎらわしくないよう「血漿」は除かれた。また、凝固、線溶関係の専門学者の推している「フィブリノゲン」という用語を採用した。』

【質問-2-(1)】

アルファ社の設立(1978年)に関連して

- ・ 1978年にアプリコット社から買収してアルファ社を設立していますが、アルファ社の変遷と現在どうなっているかを教えてください。

【回答】

昭和 53 (1978) 年 8 月 15 日米国アボット社 (アプリコット社ではありません) からロサンゼルス市に血漿分画工場と全米 16 ヶ所に血漿採漿センターを持つアボット社の血漿製剤部門である Abott Scientific Products Division を買収し、ミドリ十字 100%出資による新会社 Alfa therapeutic corporation (以下、アルファ社という。) を設立しました。

爾来アルファ社は米国における有力な血漿分画製剤メーカーとして事業を行ってきましたが、平成 15 (2003) 年同社は、血漿分画事業をスペインのプロビタス社に、血漿採漿事業部門等に関わる資産を米国バクスター社に譲渡した結果、事実上、休眠会社の状態にあります。

【質問-2-(2)】

アルファ社の設立(1978年)に関連して

- ・ 1977年にFDAがフィブリノゲン製剤の承認を取り消していますが、1978年にミドリ十字社がアプリコット社からアルファ社を買収した際に、米国におけるこの事実を認識していたか教えてください。

【回答】

旧ミドリ十字が米国におけるフィブリノゲン製剤の承認取り消しを知ったのは、三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 4 月 5 日付厚生労働大臣宛の報告書 (厚生労働省発医薬第 0322072 号に対する報告書) の 1 項に記載しておりますように、昭和 53(1978)年 1 月と思われます。そのためアルファ社買収時点ではその事実を認識していたと考えられます。

但し、買収当時もそれ以後もアルファ社はフィブリノゲン製剤を製造販売しておりませんでしたので、昭和 52(1977)年にフィブリノゲン製剤の承認が取り消されたことと、昭和 53(1978)年にアルファ社を買収したこととの間には、何らの関係もないと考えられます。

【質問-3-(1)】

FDA の承認取り消し(1978 年～1979 年)

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ ミドリ十字社が米国で FDA により承認を取り消された後も、特段の対応をしなかった理由の一つとして、FDA の承認取り消し理由である、B 型肝炎リスクについては、B 型肝炎ウィルスのスクリーニングを実施していることを挙げていますが、非 A 型非 B 型肝炎の存在を輸血後肝炎の文献で認識していれば、安全性に対する何らかの検討が求められます。この点についてどのような検討をしたか列挙して下さい。

【回答】

三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 4 月 5 日付厚生労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬第 0322072 号に対する報告書)の 1 項～5 項に記載しておりますように、旧ミドリ十字は昭和 53(1978)年 1 月 30 日付の米国フィブリノゲン製剤の承認取り消しに関する Federal Register を社内回覧しておりますが、昭和 59(1984)年 9 月 6 日に厚生省フィブリノゲン－ミドリの再評価基礎資料を提出するまで、社内で検討したことを示す資料は見出しておりませんし、関係者への聞き取りも不明でした。

【質問-3-(2)】

FDA の承認取り消し(1978 年～1979 年)

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 結果として何の対応もせず、その理由の一つとして BPL の効果を示していますが、BPL 導入の根拠とした海外の臨床報告および判断した根拠を教えてください。
また、その根拠を裏付けるような試験を行ったとすれば、その内容を教えてください。

【回答】

三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 5 月 31 日付厚生労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬第 0422028 号に対する報告書)の 19 項、20 項に記載しておりますように、β-プロピオラクトン処理の導入検討は、昭和 40(1965)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ます。

この技術指令を受けて開始された研究の報告書である昭和 40(1965)年 11 月 11 日付の調査研究録(旧ミドリ十字の研究業績集)「注射用フィブリノーゲンの 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 LogGrippo には、昭和 29(1954)年以来数回にわたる報告があり、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ます。

弊社が行いました検討実験は、「ヒト・フィブリノーゲンに対するプロピオラクトン・紫外線併用処理に関する研究(金沢大学十全医学会雑誌 74[2]; 251-255, 1966)」に纏め照られておりますので、ご参照願います。

【質問-3-(3)】

FDA の承認取り消し(1978 年～1979 年)

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 「肝炎報告数が少ない」ことも理由の一つとしています。

当時の報告体制が十分であったとは思えませんが、これに対して現時点で貴社はどのように判断しているかお教え下さい。

製品に同封してあったアンケートハガキが当時のBPLの効果を判定するためのデータ収集方法として妥当であったと考えるかお教え下さい。

なぜもっと積極的情報収集を行わなかったか、理由をお示し下さい。

【回答】

三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 7 月 16 日付厚生労働大臣宛の報告書の 9 項、10 項にも記載しておりますように、昭和 47(1972)年 1 月版添付書には「145,990 瓶を供給しているが、僅かに 2 例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけだった」とあります。

現在の副作用収集体制と比較すれば、当時の収集体制が充分であったということはできませんが、当時の薬事法上で規定が無かった感染症の収集を目的として、アンケートハガキ添付を選択したことは、もっと良い方法がありえたかという議論はあるとしても、当時の水準からすれば積極的な試みであったと弊社は判断しております。

なお、更なる情報収集を行わなかった理由については不明です。

【質問-4】

不活化処理方法の変更(1985 年)

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 薬事法の内容を熟知しているべきメーカーとして、不活化処理方法等の重要工程を、国に相談なしに行うことについて、社内の意思決定はどうされていたのでしょうか。(BPL、HBIG 処理)当時の意思決定を行った文書を提出していただくか、当時の経緯をお示し下さい。

【回答】

当時の意思決定を確認できる資料等は存在せず、製造関係者への聞き取り調査においても、状況を正確に把握することができませんでした。

三菱ウェルファーマの平成 14(2002)年 5 月 31 日付厚生労働大臣宛の報告書（厚生労働省発医薬第 0422028 に対する報告書）の 19 項～24 項をご参照願います。

【質問-5-(1)】

フィブリン糊使用開始(1981年～1985年)

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ フィブリン糊の使用促進は、どういう意思決定で会社としてスタートしたのでしょうか。
また、当時の販売を促進する方法及び、そのための資料を提出いただくとともに、ミドリ十字社が開催した「フィブリン糊研究会」のメンバーを教えてください。

【回答】

当時のミドリ十字社は、遅くとも昭和 55(1980)年には、当時の西ドイツにおいて、Immuno GmbH 社「FIBRIN KLEBER」なるフィブリン糊のキット製剤が市販されており、広く臨床の場でその有用性、安全性が認められつつあった情報を把握していました。この情報により研究開発部門で自社製『フィブリン糊キット』を開発すべく直ちに基礎的研究を開始し、その成果を昭和 56(1981)年 6 月 12 日第 29 回日本輸血学会(金沢市)で報告しています。この報告に対して多くの臨床家より強い関心が寄せられたことから、『フィブリン糊研究会』を組織しフィブリン糊キットの開発を進めるに至りました。同年 11 月 17 日第 1 回フィブリン糊研究会を開催し、ミドリ十字よりフィブリノゲン、トロンビン製剤などを提供して基礎ならびに臨床研究が開始されました。さらに昭和 57(1981)年 10 月 30 日には、第 2 回の研究会が開催され基礎研究 7 題、臨床研究 13 題が発表され、その研究内容は、フィブリン糊研究会記録(Medical Postgraduates Supplement 1983)として研究会メンバーに配布されています。

これら 2 度の研究会において、説明用マニュアルとして『組織・臓器接着法』という色刷りの小冊子を作成し配布していますが、昭和 56(1981)年当時、フィブリン糊の調整法や使用方法において、煩雑で注意深い取り扱いが必要であったことから、本資料は、研究会でのプレゼンテーションを細くする目的で作成されたもので、フィブリノゲン製剤の販売促進を企図したものではないことは、平成 13(2001)年 3 月 26 日付命令書(厚生労働省発医薬第 166 号)に対するご報告 5 項の通りです。なお、第 1 回研究会のメンバーの名簿を提出します。(第 2 回研究会の名簿は現存せず)が、貴研究班への提出につき個々のメンバーの同意は得ておりませんので、本名簿の取り扱いについては慎重な配慮をお願いします。

【質問-5-(2)】

フィブリン糊使用開始(1981年～1985年)

(当時の責任者、担当者、補佐した方)

- ・ フィブリン糊の使用促進は、適応外使用を会社として行ったということでしょうか。なぜ、正式な承認を取ろうとしなかったのか理由を教えてください。

【回答】

フィブリノゲン製剤を用いたフィブリン糊の使用促進を会社として積極的に行ったことはないことを上記回答で述べた通りですが、他方昭和 59 (1984) 年頃よりヘキストジャパン社及び日本臓器社 (Immuno 社製) においてフィブリン糊キットによる全国的大規模な臨床研究 (治験) が開始され、フィブリン糊に対する臨床家の関心も高まって来たこともありました。いわゆる、治験メンバー以外においても、フィブリン糊を構成する医薬品自体は医療機関で通常使用されているものばかりで、他の開発品のような開発治験メンバーでなければ入手できない特殊のものではなかったことから、医師の裁量によって当社製剤を応用するケースが次第に増えていったものと思われま

す。当時のミドリ十字は、本キット開発にともなう諸問題を検討した結果、キットを構成する各製剤の国内製造承認取得⁴⁶が当時の状況として非常に困難と考えていたこと、また、フィブリン糊の市場性評価の判断などにより、キットの開発を中断したと思われま

⁴⁶ キットを構成するアプロチン (トラジロール) 以外の製造承認は取得済みであったが、アプロチニンの一貫製造承認 (バルク購入は認められていなかった) を必要としたこと、さらにキットを構成する容器は、医療用具として別途製造承認取得が必要であった。他社の場合、輸入品のため海外製造元の承認があったため比較的容易に承認されたものと思われる。

【質問-6-(1)】

集団感染(1986年～1987年)

(1986(S61)年9月～1987(S62)年4月までの間、集団感染事例の報告を集約し、対応を決定した責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 集団感染に関する広島県B総合病院の報告書の写しを提出して下さい。
また、この報告に対する対応、特に本社の対応はどうだったか教えて下さい。

【回答】

三菱ウェルファーマの平成14(2002)年7月16日付の厚生労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬題0618053号に対する報告書)の付属資料2-(2)-3として「顧客の声」報告書を提出済みです。

この7月16日付厚生労働大臣宛の報告書第28頁にも記載されておりますように、当時の関係者に聞き取り調査を行っておりますが、具体的な記憶がなく、対応等の詳細を確認することが出来ておりません。

【質問-6-(2)】

集団感染(1986年～1987年)

(1986(S61)年9月～1987(S62)年4月までの間、集団感染事例の報告を集約し、対応を決定した責任者、担当者、補佐した方)

- ・ 集団感染について会社が具体的に行った対応を教えてください。
また、なぜ、国に報告しなかったのか教えてください。

【回答】

三菱ウェルファーマの平成14(2002)年7月16日付の厚生労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬題0618053号に対する報告書)27～29頁、別紙9をご参照ください。

青森県における肝炎集団感染事例については、時期等の詳細は不明ですが、厚生省に報告または協議していると思われます。それ以前の静岡・広島における感染報告については、直ちに厚生省に報告していませんが、これは感染症については報告義務が無かったことと肝炎の発生とフィブリノゲン製剤との因果関係が明確でなかったことによると思われます。

【質問-7-(1)】

青森県における集団感染(1987年)

(青森の産婦人科医院からの集団感染事例の報告に対応した責任者、担当者、補佐した方、青森の産婦人科医院に調査に行った方)

- ・ 青森の産婦人科医院からの最初の集団感染事例の報告をいつ受けて、どのような対応をとったか時系列で教えて下さい。

【回答】

三菱ウェルファーマの平成14(2002)年7月16日付厚生労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬第0618053号に対する報告書)の別紙9として下記の時系列に整理したものを提出しております。

(なお、A医院は、青森の産婦人科医院を指します。以下同じ)。

年月日	事象
昭和61年秋頃	青森県A医院より医薬品卸のセールスに「フィブリノゲンで肝炎らしきものあり、ミドリ十字に文献を持参させよ」との連絡あり。 旧ミドリ十字MRが文献、「使用上の注意」等をA医院に持参。その後、年内に2~3回医院訪問するも医師と面会できなかったこともあり、特段の支持・要望等はなし。
昭和62年 1月8日	青森県A医院よりミドリ十字に調査依頼あり。
1月9日	ミドリ十字担当者が患者確認のため青森県A医院を訪問。
1月13日	ミドリ十字担当者が青森県A医院を再度訪問、内容の把握と、文献、能書等による学術的説明を実施。
1月20日	青森県A医院分の「副作用報告」を医薬安全室が受付→社会回覧。
2月13日	昨年来の2例の肝炎発生の件で、青森県D市立病院より患者データを取得。
2月14日	青森県A医院での発症例が肝炎治療を受けた青森県D市立病院より患者データを取得。
2月26日	青森県D市立病院の肝炎発生報告を医薬安全室が受付。
2月27日	学術部長発支店長宛「緊急業務連絡」。“青森支店で黄疸、肝炎が多数例発現したとの報告があるので、関連8ロットで同様の例が無いか至急調査する”旨を指示。
3月2日 ~26日	2月27日の緊急業務連絡を受けた報告書が学術部FAX送付。名古屋支店より2例(2施設)、宇都宮支店から1例(1施設)、仙台支店から1~2例、広島支店から7例(2施設)の肝炎報告あり(いずれも詳細は不明)
3月26日	当局よりフィブリノゲン—ミドリ(非加熱)投与後の肝炎事故多発について調査指示(安全課:医薬品副作用室)
4月8日	厚生省安全課から呼び出しあり。青森県D市立病院の肝炎3例を報告、青森県A医院についても調査中と報告。早急に調査を実施し、報告をするように指導を受けた。
4月9日	フィブリノゲン物流→卸への出庫を停止。 監視指導課、安全課、生物製剤課より、肝炎の発症した患者の現状と肝炎の型を早急に調査すべきとの指導を受けた。
4月16日	厚生省3課会議(安全課・生物製剤課・監視指導課)に呼び出しあり。今後の方針・対処・具体策の説明を求められ、厚生省としての考え方、ならびに指導を受ける。
4月17日	ミドリ十字支店長会議で「フィブリノゲン回収、治験品提供」を説明。同時に厚生省との協議しながら、具体的行動の準備。
4月18日	医薬安全室長発の連絡メモにて、1986年7月~12月納入医院における肝炎発症の有無の調査実施を支店へ指示。
4月20日	フィブリノゲン全面回収開始。 安全課医薬副作用情報室との打ち合わせ。調査報告には時間がかかると思われるが、4月27、28日ごろの中間報告を求められた。
4月21日	フィブリノゲンHT治験品提供。
5月8日	「フィブリノゲン—ミドリの事故報告について(第1回中間報告)」を厚生省に提出。
5月19日	「フィブリノゲン—ミドリの事故報告について(第2回中間報告)」を厚生省に提出。

年月日	事象
6月12日	「フィブリノゲンーミドリの事故報告について（第3回中間報告）」を厚生省に提出。
7月14日	「フィブリノゲンーミドリの事故報告について（第4回最終報告）」を厚生省に提出。

【質問-7-(2)】

青森県における集団感染(1987年)

(青森の産婦人科医院からの集団感染事例の報告に対応した責任者、担当者、補佐した方、青森の産婦人科医院に調査に行った方)

- ・ 青森の産婦人科医院へは調査等の目的で行かれましたか。
行った場合、調査の内容、調査結果を踏まえて、どのような対応をしたか教えて下さい。

【回答】

三菱ウェルファーマの平成14(2002)年7月16日付厚生労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬第0618053号に対する報告書)の27頁、28頁に記載しておりますように、昭和62(1987)年1月8日になって、A医院より調査依頼があり、同9日患者確認のため、学術課長及びMRが訪問し、具体的な状況が明らかになっております。医師から聴取した事項に基づき、担当MRが同17日に医薬品等副作用報告書(8名中7名の肝炎発症を報告したもの)を作成し、同20日には本社の関連部門に回覧しております。

また、昭和62(1987)年2月13日ごろに、青森県のD市立病院において、昨年来2例の肝炎発症があった旨の情報を青森支店が得、同23日、合計4例の肝炎発症に関する医薬品等副作用報告書を作成し、同26日から本社内で回覧されました。この際、本社では、「連続して発現している点、製品に問題ありと思われるが品質管理部の調査をお願いします。他支店での発生についても調査して、本4症例については厚生省へ報告する方向で検討していきたい」とコメントしております。なお、このD市立病院の肝炎発症例をミドリ十字が実際に厚生省に報告したのは、口頭では4月8日です。文書では、4月30日となっておりますが、提出した報告書の写しは確認されておられません。

上記を受けて、昭和62(1987)年2月27日付の学術部長発の緊急業務連絡により、「青森支店での黄疸、肝炎が多数例発症したとの報告があるので、関連8ロットで同様の例がないかを至急調査されたい」と指示を出しております。その結果、上記の4施設と一部重複しますが、名古屋支店より2例(2施設)、宇都宮支店から1例(1施設)、仙台支店から1~2例、広島支店から7例(2施設)の合計11~12例の肝炎又はその疑いの報告が本社になされています。

なお、詳細を聴取するため、これらの報告者に聞き取り調査を行いました。具体的な記憶があるものはありませんでした。

【質問-7-(3)】

青森県における集団感染(1987年)

(青森の産婦人科医院からの集団感染事例の報告に対応した責任者、担当者、補佐した方、青森の産婦人科医院に調査に行った方)

- ・ 青森の産婦人科医院からの集団感染報告を受けて、厚生省からはどのような措置を受けましたか。またそれに対してどのような対応を取りましたか。

【回答】

三菱ウェルファーマの平成14(2002)年7月16日付厚生労働大臣宛の報告書(厚生労働省発医薬第0618053号に対する報告書)の28頁に記載しておりますように、旧ミドリ十字は昭和62(1987)年3月26日に厚生省安全課より青森県の肝炎事故多発に関連して全国調査をするように指示を受け、また、昭和62年4月8日には安全課から呼び出しを受け、D市立病院で肝炎が3例発生していることを報告し、A医院については、調査中であることを伝えております。

翌日には、監視指導課、安全課、生物製剤課から、肝炎についての調査と報告の指示を受け、更にその後の厚生省からの指導、協議を経て4月20日のフィブリノゲン回収に至ったものと思われま

なお、昭和62(1987)年4月20日付の学術部長から各支店長宛の書面には、「肝炎発生報告は青森県の発生8例以外出ていない。現在、全国調査中である」旨の記述がありますが、当該記述内容と残されている資料から推定された上述の経緯との整合性については、当時の学術部長への聞き取り調査でも明らかになっておりません。