

2009年2月27日

薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班

検証4:薬害肝炎に対する血液製剤製造会社の責任

アウトプット・イメージ

- 目次 -

(1) はじめに.....	3
(2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について.....	5
1) フィブリノゲン製剤の概要.....	8
2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点.....	15
i) 原材料(ヒト血漿)の問題点.....	15
ii) 製剤の手技とロットの大きさの問題点.....	21
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	23
(3) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について.....	38
1) 第IX因子複合体製剤の概要.....	39
2) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点.....	44
i) 原材料(ヒト血漿)の問題点.....	44
ii) 製造の手技とロットの大きさの問題点.....	45
iii) ウイルス不活化処理の問題点.....	46
(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について.....	47
1) 当該医薬品の医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わり.....	49
2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い.....	59
i) 通常時.....	59
ii) 集団肝炎感染発生時.....	80
3) 市販後の危険性情報の提供.....	98
i) 国への報告.....	98
ii) 医療機関及び医療従事者への情報提供.....	105
iii) 患者に対する情報提供.....	136
(5) 検証4のまとめ.....	136

(1) はじめに

フィブリノゲン製剤などのウイルス混入薬剤が製造され、感染の危険性について十分な情報が医師、患者に伝達されることなく、患者に投与され、その結果として血液製剤による肝炎が多数の患者に発症した。このような肝臓のウイルス感染に関する企業の問題意識は希薄であり、監督官庁への報告も不十分になった。さらに、感染および肝炎発症についての情報が医療機関並びに患者本人へ十分に伝達されなかった。これらの問題については、指導・監督官庁である厚生労働省・医薬品総合機構の責任とともに、製薬企業が第一義的に責任を負うべきものである。そこで、特に製薬企業に焦点を合わせて、製薬会社の血液製剤の開発製造、販売、情報収集と報告の実態と製薬会社の問題意識、薬害肝炎の発生・拡大が起こった原因と責任について検証する。

上記視点に基づき、本検証4では、問題を大きく「製剤の開発・製造段階の問題点」と「市販後の企業の問題点」の2つに分けた。前者に関しては、本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤と第IX因子複合体製剤のそれぞれについて、その原材料・ロットの大きさ・ウイルス不活化処理などの問題点を検証する。また後者に関しては、肝炎感染の危険性に関する情報について、企業がどのような情報を収集し、どのように取扱い、そして国や医療機関等へどのように報告したか、検証する。

1) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

- i) 用いた原材料の危険性はどの程度のものであったか？
 - ・どのような原材料を用いて当該医薬品を製造していたか？ 危険性の高い有償採血を原料としていたのではないかと？
 - ・製造承認申請時を含めた各時点において、企業はその危険性をどのように認識していたか？
- ii) 製造工程（ロットの大きさ等）に問題がなかったか？
 - ・多人数の原料血漿をプールする製造工程を経ることで、ウイルスの混入可能性が高まっていたのではないかと？
- iii) ウイルス不活化処理に問題はなかったか？
 - ・ウイルス不活化処理のためにどのような処理方法を実践していたか？
 - ・BPL処理を含め、各処理方法は有効だったのか？
 - ・各処理方法の有効性について企業はどのような認識でいたか？

2) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について

- i) 用いた原材料の危険性はどの程度のものであったか？
 - ・どのような原材料を用いて当該医薬品を製造していたか？ 危険性の高い有償採血を原料としていたのではないかと？
 - ・製造承認申請時を含めた各時点において、企業はその危険性をどのように認識していたか？
- ii) 製造工程（ロットの大きさ等）に問題がなかったか？

- ・多人数の原料血漿をプールする製造工程を経ることで、ウイルスの混入可能性が高まっていたのではないかと？

iii) ウイルス不活化処理に問題はなかったか？

- ・原料および製法に問題が有るにもかかわらず、不活化処理を実施しなかったのではないかと？
- ・各処理方法の有効性について企業はどのような認識でいたか？

3) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について

i) 当該医薬品の販売の仕方ならびに医療機関とのかかわり方に問題はなかったか？

- ・営業体制の組み方および販売手法に問題はなかったか？
- ・用いていた営業ツールは適切なものだったか？

ii) 市販後の危険性情報の収集および取り扱いに問題はなかったか？

- ・国内の危険性情報の収集は十分な手法／体制の下に行われていたか？
- ・海外を含めた最新情報を収集／取扱いできていたか？ 特に米国FDAが1977(S52)年にフィブリノゲン製剤を承認取消しにした際、企業としてどのような対応をとったか？
- ・収集した情報に対する対応は製薬企業として十分なものであったか？
- ・集団肝炎感染発生時、十分な体制を組んで情報収集に当たることができたか？
- ・集団肝炎感染被害の実態把握の手法は妥当だったか？

iii) 市販後の危険性情報を国・医療機関・患者等へ報告／提供する際に問題はなかったか？

- ・肝炎感染情報の国への報告は適正だったか？ 特に集団肝炎感染発生時の被害実態の報告は過小報告だったのではないかと？
- ・医療機関への情報提供手段である添付文書の記載内容は適切だったか？
- ・医薬情報担当者による医療機関ならびに患者への情報提供は適切に行われたか？
- ・集団肝炎感染発生時、その情報が的確に医療機関へと伝達され、被害拡大を抑制できたか？
- ・危険性が高いと判断された製剤の回収は円滑に実施されたか？

(2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点について

フィブリノゲンを始めとする血液製剤のウイルス感染に対する開発、製造における問題点は、1) 原材料、2) 製剤の手法とロットの大きさ、3) ウイルス不活化処理とウイルスの混入量とウイルスの遺伝子情報、などである。

本薬害肝炎事件を引き起こしたフィブリノゲン製剤は、1962 (S37) 年承認申請書によると売血の「血漿を 500L 乃至 1,000L のプールに混入」したものを原料として分画される。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。さらに、本研究班から田辺三菱製薬に行った質問に対して、2008 (H20) 年 12 月 19 日に「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 程度となります。それが何人から採血したものに相当するかについては、用いられた血漿の種類 (輸入血又は国内血) などによって変動し、通常 1 万人から 2 万人程度と考えられます (1 人当たりの採血量を輸入血 600mL、国内血 200mL として換算した人数)」との回答がなされている。

また、原料血漿中の献血と売血の割合については、1993 (H5) 年 9 月からは国内献血のみを原料として用いているが、それ以前は売血を用いていた。1979 (S54) 年以前の資料は残されていないものの、当時の状況からして、大部分は輸入血であったと推察される。1980 (S55) 年から 1987 (S62) 年までに製造されたロットでは、約 40% が輸入血のみを原料とし、残りの約 60% は輸入血と国内売血の混合となっている。1987 (S62) 年から 1992 (H4) 年 10 月までのロットでは輸入血と国内売血の混合、輸入血のみのロット、国内血のみのロットが混在している。なお、輸入血とは、ミドリ十字社の子会社である米国アルファ社などが米国貧民街などの採血所で集めたもの及び貧民街で他の採血業者が採血したものを購入したものの混合であると結論できる。当時、売血を行う人たちの感染の状況を合わせて判断すると、殆ど全てのロットの原料血漿に肝炎ウイルス (B 型または C 型ウイルス) が混入していたことは間違いない。また、申請よりはるかに大きなロットを作製する事が常態化していたことが明らかになったが、このことは、当時のミドリ十字社が肝炎の感染に殆ど配慮していなかったことを明確に示している。同様に、第Ⅸ因子製剤でもプールした売血由来の血漿を原料にしていたため、同様な状況であったと推測される。

このような原材料の状況から、発売当初からミドリ十字社は血清肝炎の生じる危険があることを認識しており、日本ブラッド・バンクの専務取締役で、血漿分画法を第二次世界大戦直前に米国で学んだ内藤良一は、1963 (S38) 年に日本産科婦人科学会雑誌 15 巻 11 号に「乾燥人血漿について私のお詫び」を載せ、乾燥血漿製剤に関して紫外線照射は血漿の肝炎ウイルスを不活化するには 1958 年に Strumia から「殆ど無効」と判決が下されるに至ったことなどを述べている。また、同文書で「私の罪業と申しますのは、実は私は陸軍軍医学校教官で、戦争直前米国フィラデルフィアにおいて凍結真空乾燥の技術を学んだことが契機となって、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であります。」と述べ、併せて乾燥人血漿による肝炎発生率は英国で 4.5%～11.9% と報告されている、と述べている。それにもかかわらず、1964 (S39) 年に紫外線照射で「不活化」することを条件にフィブリノゲン-BBank の承認を得て発売しているのである。添付文書にも発売当初から「完全不活化を信頼することが出来ない」と記載している。このように血液製剤による肝炎発症を自らの罪業といいながら、内藤良一雑文集「老 SL の騒音」には、1974 (S49) 年の「創立 24 周年を迎えて」で「輸血の普及 (それは当社

が最大の貢献をした) に伴って増加した輸血後肝炎が商業輸血銀行の専売のように、すりかえて攻撃され、職業供血者の貧血の問題等々で某商業新聞の執拗なプレスキャンペーンには抗する術もなく、それが昭和 39 年の、保存血液の採血供給は日赤の献血でやるという閣議決定を導いて、我々民営血液銀行は後退のやむなきに至りました。・・・法律よりも幅を利かす行政指導が強く、許認可権が握られているお役所からの要請に対して、当時生まれたばかりの血漿分画製剤の維持を交換条件的な約束事として従わざるを得ませんでした。」と記載している。これらの記載からも、ミドリ十字社の首脳には肝炎感染に関する責任の認識は希薄であったと言わざるを得ない。

感染の可能性を可及的に減少させることは製薬企業の義務であり、その為のウイルス不活化処理の試みが行われてはいるものの、ミドリ十字社などの認識は甘く、会社独自で不活化の検討を真剣に行った形跡は見当たらない。ようやく、2002 (H14) 年 7 月に厚生労働省医薬局が発出したフィブリノゲン製剤についての報告命令「ウイルス不活化効果の再検証」に対応して、3 回の遅延報告のあと 2003 (H15) 年 7 月に報告書を提出している。報告書では、いくつかのウイルスを用いて各手法の不活化効果を比較しているが、不活化効果はウイルスによって大きく異なる。HCV のモデル代替ウイルスである BVD と SIN ウイルスの不活化効果を比較してみると、いずれも UV 照射では全く効果がないが、UV 照射と β プロピオラクトン (BPL) 処理では、SIN に対しては 100 万分の 1 にまで減少するものの、BVD に対しては 1/160 に減少させるだけであったとされている。これは、ウイルス分類、膜の有無、粒子径などが類似しているウイルスでもあっても、その不活化効果は異なっていることを意味し、したがって、現段階でも HCV に対する不活化効果については明確にはなっていない。なお、現在行われている乾燥加熱と有機溶媒/界面活性剤処理の併用では感染率は 2 万分の 1 以下には減少しているが、これでもまだ完全な不活化ができていないといえない。

事実、名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学分野の田中靖人准教授らは、非加熱製剤と加熱製剤の各 2 ロットから HCV RNA を抽出し、PCR で RNA を増幅した後に RNA をクローニングして、それらの塩基配列を解析しているが、HCV の存在と存在量を測定し、さらには、地域によるウイルスの RNA 配列の違いから含まれるウイルスが何処から来たものか、人種差の観点から考察している。その結果、1986 (S61) 年～1987 (S62) 年に製造されたフィブリノゲン製剤 4 ロット全てに、大量の、十分に感染が可能な HCV の存在が確認され、加熱製剤中にも 2 ロット全部にウイルスが確認された。また、いずれのロットのフィブリノゲン製剤中にも複数のクローンが存在することが確認された。このことは同一ロットに複数のヒト由来の HCV が混入していることを意味している。

このような原料の危険性に対する当時のミドリ十字の認識の欠如あるいは意図的無視については、1977 (S52) 年 12 月の米国 FDA によるフィブリノゲン製剤の製造承認取り消しが記述されている 1978 (S53) 年 1 月 6 日付の Federal Register や、1979 (S54) 年 4 月に権威ある臨床医学雑誌である JAMA (the Journal of the American Medical Association) で売血やプール血漿の危険性を指摘した Ness & Perkins の論文に対するミドリ十字社の対応を見ただけで十分な認識を得ることができる。ミドリ十字社は JAMA の論文は無視している。また Federal Register は直ちに入手して、情報収集担当者がその内容を社内報告および関係者で回覧したが、会社は全く対応をとらなかった事が明らかになっている¹。ウイルス感染の危険に対して血液製剤製造会社の感受性、責任感があまりに低

¹ 同対応について、企業は「FDA は承認取消し理由に B 型肝炎ウイルスの伝播リスクがクリオプレシビートより高いことをあげているものの、この時点で、旧ミドリ十字では逆受身赤血球凝集 (RPHA) 法で B 型肝炎ウイルスのスクリーニングを行っていたこと」、「当時米国で上市されていた製剤と異なり、旧ミドリ十字の製剤 (非加熱) には、

かったと言わざるをえない。

これらの問題点について、実態を整理して問題の要点を検討する。

1) フィブリノゲン製剤の概要

フィブリノゲン製剤について、その製造・販売に渡る経時的概要を整理する。なお、原材料の変更やウイルス不活化処理に関する概要は(2)-2)に記載する。

① フィブリノゲン製剤

ア) 概要

フィブリノゲン製剤は、低フィブリノゲン血症の治療に効能・効果を持つとして1964(S39)年に厚生大臣に承認されたヒト血漿から分画精製した製剤である。

フィブリノゲンは血液凝固因子の一つであり、出血の際に他の血液凝固因子(トロンビン)の作用によってフィブリンとなって、血管の損傷部に積み重なって糊状となり止血機能を発揮する。健康人の血漿中に200mg~400mg/100mlほど含まれているのが通常であるが、この濃度が100mg/100ml以下になると、いわゆる「低フィブリノゲン血症」となり出血傾向が強くなる。「低フィブリノゲン血症」には先天性のものと後天性のものがあり、前者では「無フィブリノゲン血症」「低フィブリノゲン血症」「異常フィブリノゲン血症」、後者ではDIC(播種性血管内凝固症候群)や産後の大出血などに起因して、血漿中のフィブリノゲン濃度が低下する場合は該当する。

図表4-1には、ミドリ十字社が製造・販売していたフィブリノゲン製剤について、その名称の変遷を示す。

図表 4-1 ミドリ十字によるフィブリノゲン製剤の変遷

時期	概要
1964(S39)年 6月9日	日本ブラッドバンクの「フィブリノーゲン-BBank」製造承認取得
1964(S39)年 10月24日	ミドリ十字社は、社名変更に伴い、「フィブリノーゲン-ミドリ」に販売名変更
1976(S51)年 4月	ミドリ十字社は、生物学的製剤基準名の変更に伴い、販売名を「フィブリノゲン-ミドリ」(非加熱製剤)に変更(→再評価対象から除外される原因となる)
1987(S62)年 4月20日	非加熱フィブリノゲン製剤「フィブリノゲン-ミドリ」の回収開始の同日、「フィブリノゲン HT-ミドリ」(以下「加熱フィブリノゲン製剤」という)の承認申請
1998(H10)年 4月1日	ミドリ十字社は吉富製薬株式会社と合併して吉富製薬株式会社となり、販売名を「フィブリノゲン HT-ヨシトミ」に変更
2000(H12)年 4月1日	ウェルファイド株式会社に社名変更したため、販売名を「フィブリノゲン HT-Wf」に変更

また図表4-2に、ミドリ十字社が製造・販売していたフィブリノゲン製剤の経年製造本数を、ウイルス不活化処理方法ごとに示した。

1964(S39)年10月から発売された非加熱フィブリノゲンの製造本数は毎年増加し、1977(S52)年、1984(S59)年には年間9万本に及んでいる。一人当たりの使用量は1~3本であるので、2本使用したと仮定すると4万5千人に投与されたことになる。1987(S62)年から加熱製剤に不活化方法が変わったにもかかわらず、1987(S62)年~1988(S63)年にかけて製造本数が激減している。これは1987(S62)年に発覚した青森の集団肝炎感染が報道されたことや非加熱製剤を回収したこと、1988(S63)年に緊急安全性情報の配布とともに加熱製剤も回収したことで、医療機関に感染の危険について認識された結果と考えられる。

紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的にβプロピオラクトン処理が施されていたこと」「当時入手していた肝炎報告数が少なかつたこと」を理由に特段の調査検討が行われなかつた、推察している。これについては、(4)-2)-i)-②の「海外における危険性情報の収集と対応」で詳しく説明する。

また 1994 (H6) 年にウイルス不活化処理方法が SD 処理に変わった後もフィブリノゲン製剤の製造数は変化せず、1991 (H3) 年以降は殆ど変わらずに、1987 (S62) 年までの 1/40 にまで減少している。これは 2002 (H14) 年 6 月 17 日に日本産科婦人科学会の中野仁雄会長 (当時) が厚生労働省医薬局長に回答しているように、日赤を中心とした血液供給体制の整備が進んだことや、産科 DIC (播種性血管内凝固症候群) の発生予防に有効である蛋白分解酵素阻害剤などの開発により、フィブリノゲン製剤の使用量が減少していったことの現れであると考えられる²。

1999 (H11)年			2,350	2,350	・フィブリノゲン HT-ヨシトミ
2000 (H12)年			2,474	2,474	・フィブリノゲン HT-ヨシトミ (~3 月) ・フィブリノゲン HT-Wf (4 月~)

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 別紙 1
H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 別紙 4

図表 4-2 フィブリノゲン製剤の各製剤における経年製造本数 (ウイルス不活性化方法ごと)

	製造数量(本)					製剤
	非加熱	加熱	加熱・ 献血	SD・ 献血	合計	
1964 (S39)年	539				539	・フィブリノゲン-BBank (~10 月) ・フィブリノゲン-ミドリ (10 月 24 日~)
1965 (S40)年	13,135				13,135	・フィブリノゲン-ミドリ
1966 (S41)年	12,387				12,387	
1967 (S42)年	23,692				23,692	
1968 (S43)年	23,603				23,603	
1969 (S44)年	22,410				22,410	
1970 (S45)年	33,115				33,115	
1971 (S46)年	35,581				35,581	
1972 (S47)年	47,384				47,384	
1973 (S48)年	49,742				49,742	
1974 (S49)年	56,323				56,323	
1975 (S50)年	63,046				63,046	
1976 (S51)年	57,619				57,619	・フィブリノゲン-ミドリ (~4 月) ・フィブリノゲン-ミドリ (4 月~)
1977 (S52)年	88,980				88,980	・フィブリノゲン-ミドリ
1978 (S53)年	48,491				48,491	
1979 (S54)年	47,302				47,302	
1980 (S55)年	63,811				63,811	
1981 (S56)年	64,773				64,773	
1982 (S57)年	57,271				57,271	
1983 (S58)年	79,118				79,118	
1984 (S59)年	90,299				90,299	
1985 (S60)年	63,166				63,166	
1986 (S61)年	84,464				84,464	
1987 (S62)年	26,329	51,646			80,975	・フィブリノゲン-ミドリ (~4 月) ・フィブリノゲン HT-ミドリ (6 月~) ³
1988 (S63)年		13,627			13,627	・フィブリノゲン HT-ミドリ
1989 (H1)年		4,554			4,554	
1990 (H2)年		0			0	
1991 (H3)年		2,066			2,066	
1992 (H4)年		1,033			1,033	
1993 (H5)年		2,226	1,625		3,851	
1994 (H6)年			824	1,135	1,959	
1995 (H7)年				1,390	1,390	
1996 (H8)年				2,820	2,820	
1997 (H9)年				681	681	
1998 (H10)年				1,554	1,554	・フィブリノゲン HT-ミドリ (~3 月) ・フィブリノゲン HT-ヨシトミ (4 月~)

² 2002 (H14) 年 7 月 9 日 厚生労働省「フィブリノゲン製剤に係る C 型肝炎に関する関係学会等への照会結果について (中間公表)」

³ フィブリノゲン HT-ミドリの治験品は 4 月から提供している。

イ) 開発・製造過程

日本ブラッド・バンク（後のミドリ十字）のフィブリノゲン製剤として、「低フィブリノーゲン血症の治療」を効能又は効果とし、初めて製造承認申請された「フィブリノーゲン-BBank」について、その開発・製造過程を示す。なお、以降のフィブリノゲン製剤の製造工程の変遷については、原材料について 2) - i) で、プール血漿の大きさについて 2) - ii) で、不活化処理の変遷について 2) - iii) で、それぞれ整理する。

1962 (S37) 年 10 月 17 日に提出されたフィブリノーゲン-BBank の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は図表 4-3 のとおりである。製造承認申請書には 500~1,000L の血漿を材料とすると記載されているが、実際の製造においては 1 ロット毎に変動しており、2,000L~8,000L（通常 1 万人~2 万人から採血）の血漿を用いると、本研究班からの質問に田辺三菱製薬が回答している。

日本ブラッド・バンク社は 1964 (S39) 年に社名をミドリ十字社と社名を変更したことに伴い、1964 (S39) 年 9 月 29 日に「フィブリノーゲン-ミドリ」に名称変更を申請し承認されたが、これは名称のみの変更である。

続いて、1976 (S51) 年 3 月、フィブリノーゲンの一般名がフィブリノゲンと変更されたことに伴い「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認を申請し、4 月に承認された。この単なる名称変更により、再評価対象から外れた。当時このような名称変更で再評価から除外された例はない。

また 1987 (S62) 年 4 月 20 日には、加熱処理製剤である「フィブリノゲン HT-ミドリ」の製造承認を申請し、承認されている。

	<ul style="list-style-type: none"> 遠心分離によって得られたペーストを更に、エタノールを含まない上記クエン酸塩緩衝液に溶解し、除菌濾過する。この時の溶液の蛋白濃度は約 4% であるが、正確には除菌濾過液の一部を採って凝固性蛋白含有量を測定し、分注量を決定する。 他方、大部の濾過液は直ちに、無菌的に紫外線照射を行う。 分注・凍結・乾燥 <ul style="list-style-type: none"> 決定された分注量で、紫外線照射されたフィブリノーゲン溶液を滅菌ガラス瓶に小分けし、円筒状に凍結し、凍結後速かに真空乾燥し、真空密栓する。(後略)
用法及び用量	注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラムないし 8 グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノーゲン量が正常となるまで反復する。
効能又は効果	低フィブリノーゲン血症の治療

図表 4-3 フィブリノーゲン-BBank の医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	フィブリノーゲン-BBank
成分及び分量又は本質	<ul style="list-style-type: none"> 人血漿蛋白のうちトロンビンの添加によって凝固する性質のもの(フィブリノーゲン) 50%以上を含む非変性蛋白であってその溶液を除菌ろ過した後小分けし、容器に入ったまま凍結真空乾燥し真空中で密封した製剤である。1 瓶中凝固性蛋白 1 g を含む。溶解液として日本薬局方注射用蒸留水 50ml を添付する。
製造方法	<ul style="list-style-type: none"> 血液の比重が 1.052 以上の者又は血液 100ml 中の色素量が 12g 以上の者より無菌的操作により 4%クエン酸ナトリウム液もしくは ACD 抗凝固液を含有する滅菌採血瓶に採取する。この血液は可及的速やかに 8℃乃至 2℃に冷却する。 採血後 3 週間以内に遠心分離し、この血漿を取る。血漿を凍結し、-20℃以下で貯蔵する。操作直前血漿を 37℃に保ってある湯ぶねに浸して溶解し、溶解した血漿は 500L 乃至 1000L のプールに混入して冷蔵庫より取り出し後 8 時間以内に下記の分画に附する。 <p>分画 I の分離</p> <ul style="list-style-type: none"> PH7.2、$\Gamma/2=0.14$、温度-2~-2.5℃、蛋白濃度 5.1%~5.6%でエタノール濃度を 8%にして、コーン分画 I を血漿から分離する。即ち血漿の温度を-2℃に下げながら、53.3%の冷エタノール(血漿 1L につき 176ml) と適当な PH 調整に必要な酢酸緩衝液を噴流管から添加する。沈殿した分画 I は高速遠心分離器で温度-2℃、毎分 1,500ml の割合で分離する。 <p>分画 I の精製</p> <ul style="list-style-type: none"> 分離された分画 I のペーストを、アミノ酢酸を含む 6.5%エタノール中に完全に懸濁した後、-2~-4℃で遠心にかけ、混在するグロブリン類を抽出分離する。得られたペーストを再度クエン酸塩緩衝液 (0.05M、PH6.35、エタノール濃度 6.5%) に懸濁し、不純分を一層よく抽出分離する。 <p>溶液の調製</p>

② フィブリン糊

ア) 概要

フィブリン糊とは、フィブリノゲンにトロンビンなどの複数の薬剤を配合して糊状にし、出血箇所の閉鎖、骨折片の固定、末梢神経や微小血管の吻合、腱接着や縫合の補強、臓器創傷部の接着などに利用されたものである。ただし薬事法上で承認された使用方法ではないため、適応外使用に該当する。

診療科別の使用状況は、2001(H13)年5月18日付ウェルファイド社報告書によると、外科が最も多く、以下、心臓(血管)外科、脳(神経)外科、整形外科、産婦人科・産科・婦人科の順である。また使用疾患では、図表4-4に示したように、肝臓癌等の肝切除面の止血が最も多かった。

図表 4-4 フィブリン糊として使用した診療科と主な使用疾患・用途

診療科名	アンケート回答枚数	主な使用疾患・用途(件数、複数回答あり)
外科	156枚	肝臓癌等の肝切除面の止血(28件)、大動脈瘤(16件)、胃癌、胃潰瘍等の手術時(11件)、肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止(9件)、気胸に対する胸膜接着(8件)、腸管吻合(4件)、胆石除去(結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法)(3件)等
心臓(血管)外科	37枚	腹部又は胸部大動脈瘤の手術時(13件)、心筋梗塞・狭心症に対するバイパス手術時(7件)、弁膜症・弁置換術(6件)、先天性心疾患の手術時(4件)、人工血管のプレクローティング(1件)等
脳(神経)外科	37枚	脳出血等の脳血管障害の手術時(10件)、脳腫瘍の手術時(8件)、硬膜接着(5件)、髄液漏れの防止(5件)等
整形外科	24枚	骨折等(6件)、骨接合(3件)、骨移植(3件)等
産婦人科、産科、婦人科	21枚	子宮癌・子宮筋腫等の手術時(5件)等
泌尿器科	15枚	腎結石等の尿路結石除去(結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法)(13件)等
内科	12枚	気胸に対する胸膜接着(2件)等
胸部外科	9枚	心臓バイパス術(1件)、弁置換術(1件)等
救急部	8枚	食道静脈瘤(2件)、気胸に対する胸膜接着(1件)等
呼吸器(内)科	7枚	気胸に対する胸膜接着(5件)、肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止(3件)等
呼吸器外科	6枚	気胸に対する胸膜接着(1件)、気管瘻(1件)等
消化器科、胃腸科	5枚	肝生検(2件)、胃癌・胃潰瘍等の手術時(1件)等。
口腔外科	5枚	口腔腫瘍の手術時(2件)、口腔形成術(1件)等
消化器外科	5枚	肝臓癌等の肝切除面の止血(3件)等

その他に、小児外科、麻酔科が各4枚、耳鼻咽喉科、循環器(内)科、皮膚科が各3枚、形成外科2枚、眼科、歯科、小児科が各1枚、その他の診療科4枚、診療科名未記載4枚。

出所) I113.5.18 ウェルファイド社報告書 p.5

イ) 製造工程

フィブリン糊は適応外使用のため、医薬品製造承認申請書における記載がない。そのため、ミドリ十字社が発行したフィブリン糊に関する2種類の小冊子を参考に、その製造工程を記載する。なお参考とした2種類の小冊子とは「フィブリノゲン-ミドリ、トロンビン-ミドリをもってする組織・臓器接着法」(1981(S56)年9月版)と「手術用接着剤としてのフィブリノゲン-ミドリ、トロンビン-ミドリの応用」(1982(S57)年版)である。

図表 4-5 フィブリン糊の製法

準備する薬剤とその数量	フィブリノゲン-ミドリ:1瓶中凝固性蛋白1g含有 トロンビン-ミドリ:1瓶中@トロンビン500単位含有 コンクライト-Ca: @塩化カルシウムの0.5M液 アプロチニン注射液:10,000KIE/ml 注射用蒸留水:日本薬局方品
調製方法	【A液】 ・フィブリノゲン-ミドリを注射用蒸留水を加えて溶解する。 【B液】 ・トロンビン-ミドリにコンクライト-Ca、注射用蒸留水、アプロチニン注射液を混合したものを加え、溶解トロンビン液を作成する。
使用方法	【重層法】 ・接着面にフィブリノゲン液を最初に塗布しておいて、あとでその上からトロンビン液を塗布する方法。 【混合法】 ・接着面にフィブリノゲン液とトロンビン液を予め容器の中で混ぜておき、これを直ちに組織に塗布する方法。
適用範囲	<ul style="list-style-type: none"> ・硬膜接着 ・神経吻合 ・微小血管吻合 ・血管縫合の保全 ・外傷性鼓膜欠損の閉鎖 ・代用血管の封鎖および縫合部位の保全 ・肝臓破壊、肝試験切開部および胆嚢切開部の接着 ・腎臓部分切除、腎臓破壊および前立腺切除時の創傷処置 ・腸吻合の保全 ・裂皮筋弁の接着 ・骨および軟骨部創傷腔の閉鎖(特に出血の危険性のある患者) ・軟骨および骨部接着 ・腱縫合の補強 ・気胸時の胸膜の接着 ・出血の恐れのある場合、抜歯後歯槽封鎖 ・コラーゲン線維束を用いる扁桃窩の封鎖時(特に出血の危険性のある患者) ・熱傷患者の遊離植皮術

出所) 「フィブリノゲン-ミドリ、トロンビン-ミドリをもってする組織・臓器接着法」(1981(S56)年9月版)

「手術用接着剤としてのフィブリノゲン-ミドリ、トロンビン-ミドリの応用」(1982(S57)年版)

4 ウェルファイド社がフィブリノゲン製剤の納入先に実施したアンケート調査の結果。

2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

① フィブリノゲン製剤の原材料の変遷

当該医薬品の製造段階で用いられた原材料の変遷は図表 4-6 の通りである。殆どは子会社である米国アルファ社から輸入しており、初期には韓国やカナダからも輸入している。

1980 (S55) 年から 1987 (S62) 年 4 月の最終出荷分までのロットの約 40% が輸入血のみを原料とし、約 60% が輸入血と国内売血を混合している。1987 (S62) 年 5 月から 1992 (H4) 年 10 月製造分までは、輸入血と国内売血の混合ロット、輸入血のみのロット、国内血のみのロットが混在している。1993 (H5) 年 9 月以降はすべて国内献血原料を使用し、現在に至っている。

図表 4-6 フィブリノゲン製剤の原材料の変遷 (1994 (H6) 年まで)

時期	概要
1973(S48)年 6月	韓国の緑十字社から原料血漿を輸入開始 (1974年 (昭和49)年 9月まで)
1974(S49)年 9月	カナダのコンティネンタル・ファーマ社から原料血漿を輸入開始
1977(S52)年 9月	大韓民国の緑十字社により製造された乾燥人フィブリノゲン・バルク末の、原面分としての使用が承認される
1978(S53)年 11月	米国のアルファ社から原料血漿を輸入開始
1980(S55)年	大韓民国の緑十字社で製造された原面分の使用停止。 米国アルファ社からの輸入血漿のみから 13 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 3 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1981(S56)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 6 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 9 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1982(S57)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 4 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 9 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1983(S58)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 4 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 14 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1984(S59)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 6 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 14 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1985(S60)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 8 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 6 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1986(S61)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 7 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 12 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1987(S62)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 5 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 1 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。

時期	概要
1993 (H5)年 12月 27日	献血由来のフィブリノゲン HT-ミドリ (加熱) 発売。製造方法はフィブリノゲン HT-ミドリ (加熱)と同じであるが、原料血漿を日本赤十字社から供給された国内献血由来血漿に切り替え。同時に、医療機関に対してフィブリノゲン HT-ミドリの在庫の有無を確認し、在庫があれば返品または交換を申し入れ (返品数に関する記録なし。)
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。 原料血漿は、当初ロットより国内献血由来。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.12-13
H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.7

なお、参考資料として、1993 (H5) 年 9 月 30 日製造のロットより原料血漿を国内献血に切り替えたことを示す製造記録を下図に示す。1 ロットの製造本数も 974 本と大幅に少なくなっている。

図表 4-7 国内献血に切り替わる前のロットの製造記録

0改訂 添付文書 使用 10月20日 (新製造への対応)

5 H20.12.12 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (1)』

図表 4-8 国内献血に切り替わった後のロットの製造記録

資料5-3
M-01

(株) 日本血研 (NKH) (株) 日本製薬 (NIPPON KASEI)

(昭和55年 7月 15日)

品名	製造番号	ロット番号	製造年月日	検査項目	検査結果
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	抗原検査	陰性
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	抗体検査	陰性
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	ウイルス検査	陰性
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	細菌検査	陰性
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	真菌検査	陰性
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	寄生虫検査	陰性
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	重金属検査	合格
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	残留溶媒検査	合格
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	安定性試験	合格
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	有効成分検査	合格
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	性状検査	合格
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	包装検査	合格
TRF001HT	1667	1667	1973年7月20日	最終確認	合格

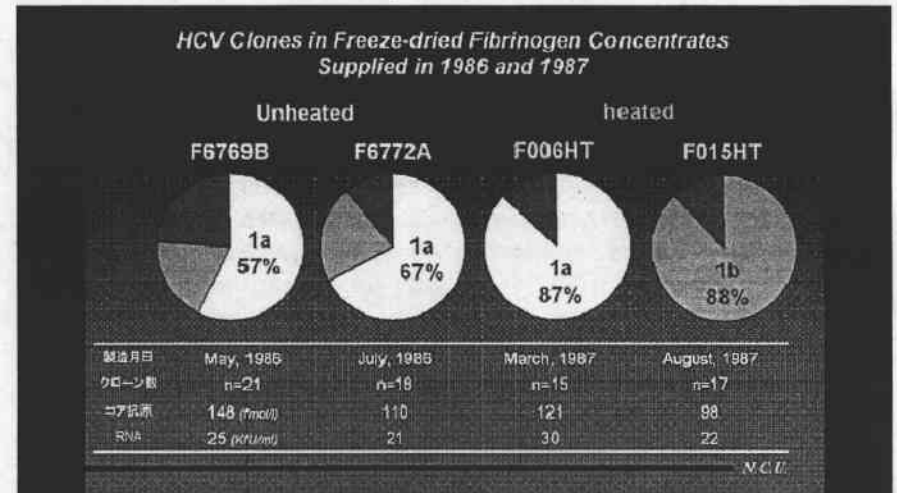
② フィブリノゲン製剤中の HCV 遺伝子の分析による証明と同一ロット投与による感染の証明

本来製造された薬剤について、特に血液製剤や遺伝子工学的に製造された薬剤については、ロットによる問題を追跡可能にするために、全ロットを保存しておくべきであるが、ミドリ十字社は全てを回収して直ちに全てを廃棄処分してしまった。したがって、製剤は殆ど残っておらず、ロット毎に問題点を追跡することは極めて困難である。幸うじて医療機関が保存していた数少ない4ロットについて、名古屋市立大学の田中靖人准教授らは HCV 遺伝子解析により全てのロットに感染に十分な HCV が混入していることを証明し、さらにそのロットを投与された感染患者の血中から同一の遺伝子型 HCV の存在を証明して、フィブリノゲンによる感染を証明している。2003 (H15) 年の肝臓学会における田中准教授らの発表「Fibrinogen 製剤による HCV 感染の証明」の要約を下記に示す。

4ロット (非加熱製剤2ロット、加熱製剤2ロット) のフィブリノゲン製剤と、それらのロットのフィブリノゲン製剤の投与を受けた13人の患者のそれぞれから HCV RNA を抽出し、PCR で増幅して全ロットに HCV の存在を確認した。

HCV の遺伝子型の分布には地域差があり、アメリカでは 1a 型が多いのに対し、日本では 1a はほとんど認められず、1b が 70-80% を占めている。そこで、フィブリノゲン製剤、患者のそれぞれの検体をクローニングし、塩基配列を決定し分子進化学的に遺伝子型を解析したところ、フィブリノゲン製剤には、プール血漿より生成されるため、図表 4-12 のように、複数の遺伝子型のクローンが含まれていること、3ロットでは米国に多い 1a 型が多数を占めており、これらのロットが輸入血由来であることを示している。さらに、これらのロットのうち2ロットを投与された患者血漿から投与されたロットと同じ遺伝子型が同定された。このことは加熱フィブリノゲン製剤からも C 型肝炎に感染したことを強く示唆するものである。

図表 4-9 4つのロット内に含まれる genotype の割合



出所) 長谷川泉、田中靖人、加藤孝宜、折戸悦朗、溝上雅史

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 ⁶	製造年月日	出荷本数			推定使用量	原材料 ⁷ (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)』

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。

⁶ 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。

⁷ 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)』

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⁸。

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ビ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。

⁸ 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。

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)⁹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)¹⁰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（ α 、 β ）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であります」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℃10 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』¹¹に、「当初、フィブリノ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 β -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ペーター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¹²」という記述が残されている。

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 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

⁹ 東京地裁 丙 A215

¹⁰ 東京地裁 甲 A148

¹¹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(8)-1

¹² H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(1)-2

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（1998.1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（47IU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（47IU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 (47IU 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¹³。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¹⁴。

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

¹³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18-30

¹⁴ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.18

導入の目的について、「注射用フィブリノーゲンは世界的に、血清肝炎伝染源であるとの疑念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。」と記されている。

実際、これらの報告には、「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」といった記載がある。

なお、1965（S40）年11月改訂の添付文書には、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¹⁵。

処理条件設定根拠

不活化の指標としては、上記研究調査録では「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、…（後略）…」と述べられており、Aerobacter Aerogenesを用いている。

また、厚生労働大臣の報告命令（2002（H14）年6月18日）に対する三菱ウェルファーマ社からの回答書（2003（H15）年7月25日）では、次表のように、HCV代替モデルウイルスを指標に感染率が大きく減少するデータを示している¹⁶。数値が大きいほど不活化効果が大きく、数値が1大きくなるとウイルスの感染価が10分の1になることを示している（例：2.0は10²（=100）分の1である）。

ただし、HCV代替モデルウイルスであるBVDとSINは、UV+BPL処理の効果が大幅に異なるので、HCVに対する効果については現段階で明確でないとわざるをえない。

図表 4-16 ウイルス不活化処理の妥当性等に関する検証結果 ～ウイルス不活法とその効果～

製法	製造時期	HIV-1	BHV	BVD	EMC	CPV	SIN
UV	1964(S39)年 ～1965(S40)年	≥4.6	0.0	0.0	0.0	0.0	(0.0) *1
UV+BPL	1965(S40)年 ～1985(S60)年	≥7.3	2.0	2.2 (約1/160)	5.0	2.6	6.2*1 (約1/160万)
UV+HBIG*2	1985(S60)年 ～1987(S62)年	(≥4.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0) *1
DH	1987(S62)年 ～1994(H6)年	≥6.5	1.5	1.8 (約1/63)	≥5.9	0.0	3.8*1 (約1/6300)
DH+SD*3	1994(H6)年 ～現在	≥11.9	≥4.4	≥4.9 (約1/8万)	≥6.0	1.4	NE

注) UV：紫外線照射

*1：分画I（エタノール分画）工程の試験は実施せず

BPL：βプロピオラクトン処理

*2：抗HBsグロブリン添加工程の試験は実施せず

HBIG：抗HBsグロブリン添加

*3：今回の試験結果ではない

DH：乾燥加熱

()：抗HBsグロブリン添加工程は評価不能であるため参考値

SD：有機触媒/界面活性剤処理

NE：実施せず

≥：十分な不活化効果によりウイルス量が検出限界以下である

出所) 『命令書（厚生労働省発医薬第0618053号）の1の(1)、(3)及び(4)に対するご報告』（2003（H15）年7月25日）

¹⁵ ただし、実際にどの製造ロットからBPL処理が施されたかを判断する資料はない。

¹⁶ 『命令書（厚生労働省発医薬第0618053号）の1の(1)、(3)及び(4)に対するご報告』（2003（H15）年7月25日、三菱ウェルファーマ社）

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、社員に対するアンケート調査等から以下のように推測している。

- ・ 本品 (βプロピオラクトン) には発がん性があるので、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。
- ・ ミドリ十字社にβプロピオラクトンを供給していた国内の会社の工場が、発がん性を理由にミドリ十字社向けに包装を小分けする作業を拒否した。ミドリ十字社も発がん性を考慮して使用を止めた。

なお H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書には、「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。」と記載されている。

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。なお、H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書では、「血液製剤中の抗 HBs 抗体価と B 型肝炎ウイルスの不活化」(1984 (S59) 年 1 月 7 日) というミドリ十字社の調査研究録が参考にされた可能性があると推察している。(当該調査研究録の要旨を以下に記す)

ミドリ十字社調査研究録の要旨 (1984 (S59) 年 1 月)

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バ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 陽性血漿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、チ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ピンで 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。

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書

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」という回答が 6 名からあったものの、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。したがって、当時のミドリ十字社では、B 型肝炎ウイルスを念頭に置いた不活化処理の検討を行っていたと考えられる。

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、当時のミドリ十字社では「ウイ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。」¹⁷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 型肝炎ウイ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¹⁸。

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、旧ミドリ十字社では、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、Rouzioux¹⁹、Dietz²⁰ら、Rosenberg²¹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 4-17 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	亜急性毒性試験の実施
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

¹⁷ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 2-(6)-7

¹⁸ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

¹⁹ Rouzioux, C. et al., Lancet, Feb.21, 271-272, 1985

²⁰ Dietz, B. et al., Thromb. And Haemost. 56, 50-52, 1986

²¹ Rosenberg, G.Y. et al., Bibl. Haemat. No.38 part II, pp474-478 (Karger, Basel 1971)

時期	検討内容
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

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.26

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

処理条件

人フィブリノゲンのウイ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℃
- ・ 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。

指標としたウイルスは「Vesicular stomatitis virus (VSV)」「Sindbis virus (SV)」「Echo virus」「Human Immunodeficiency Virus (HIV)」の4種類である。以下に検討の経緯を示す。

図表 4-18 SD 処理の検討経緯

時期	検討内容
1988 (S63) 年7月～1989 (H元) 年3月	フィブリノゲンにおけるウイルス不活化効果についての検討を実施
1988 (S63) 年10月～1988 (S63) 年12月	添加剤選定の検討
1989 (H元) 年1月～1993 (H5) 年2月	物理的・化学的性状分析を実施
1989 (H元) 年2月～1991 (H3) 年3月	「規格及び試験方法」に準じた試験の実施
1989 (H元) 年2月～1989 (H元) 年9月	加速試験の実施
1989 (H元) 年5月～1992 (H4) 年7月	添加剤 (塩酸アルギニン) の影響を検討
1989 (H元) 年5月～1989 (H元) 年11月	一般薬理試験を実施
1989 (H元) 年6月～1990 (H2) 年12月	急性毒性試験 (マウス、ラット) を実施

時期	検討内容
1989 (H元) 年6月～1990 (H2) 年12月	急性毒性試験 (カニクイザル) を実施
1989 (H元) 年7月～1989 (H元) 年11月	抗原性試験を実施
1989 (H元) 年7月～1989 (H元) 年10月	薬理作用の検討を実施
1991 (H3) 年12月～1993 (H5) 年4月	臨床試験を実施

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.29

条件設定

人フィブリノゲンのウイ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。(■字はマスキングが施されていた箇所)

Solvent : ■%リン酸トトリ・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℃

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。

④ 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 4-19 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	13,827	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)							881	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

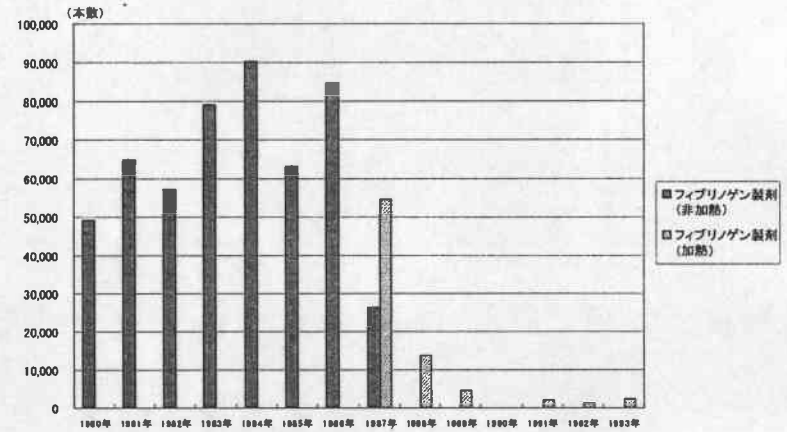
(*1) 製造記録より集計

(*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

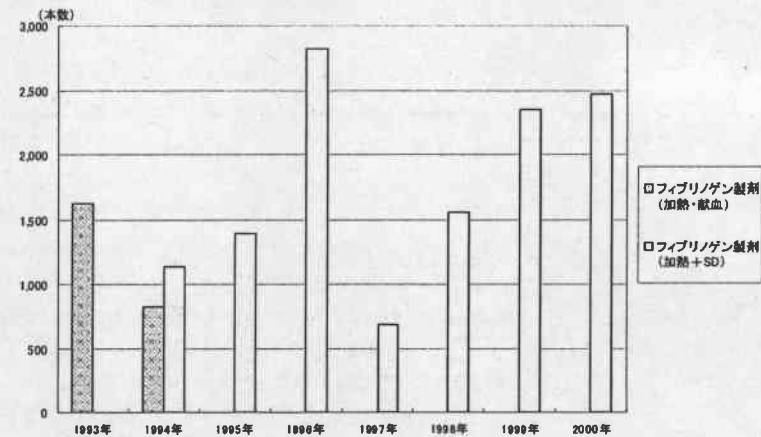
(*3) 5月出荷分から

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書

図表 4-20 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 4-21 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

⑤ ウイルス不活化処理に関する問題点（考察）

製造承認段階から肝炎感染の危険性を認識しながら十分な不活化を施さずに販売した点

当時の役員である内藤良一氏の著作物を見ても明らかな通り、フィブリノゲン-BBank の製造承認を取得した 1964 (S39) 年頃には、その原材料ならびに製造工程の危険性を企業は認識していたものと考えられる。それゆえ企業には十分なウイルス不活化処理を行うことが求められていた。しかしミドリ十字社（当時の日本ブラッド・バンク社）は、Strumia の 1958 (S33) 年の論文により当時既に無効であると判定されていた紫外線照射処理を施しただけであった。内藤良一氏が当時『乾燥人血漿について私のお詫び』に書いているように、加熱処理が肝炎ウイルスを不活化すると考えていたとすれば、少なくとも加熱処理の導入に成功するまではフィブリノゲン製剤の導入は見送るべきであったと言える。加熱による蛋白変性により同処理の導入は難しかったことが推察されるものの、製薬企業として安全性を最重視すべきという観点からすれば、当時有効であると考えていた不活化処理を導入しないままに製剤を販売した事実は問題であったと言わざるをえない。

効果が明確になっていない不活化処理方法を用いていた点

1964 (S39) 年のフィブリノゲン-BBank 製造承認時から実施されていた紫外線照射を始めとして、1965 (S40) 年頃からのβ-プロピオラクトン処理、1985 (S60) 年からの抗HB_sグロブリン添加処理、1987 (S62) 年からの加熱処理、1994 (H6) 年からのSD処理が、ウイルス不活化処理として実施されている。しかし、SD処理を除く不活化処理のうち、その不活化効果の有効性が明確になっているものはない。

不活化処理の効果については、厚生労働省医薬局が 2002 (H14) 年 7 月に、当時の三菱ウェルファーマ社に対してウイルス不活化効果の再検証に関する報告命令を発出している。翌 2003 (H15) 年 7 月に三菱ウェルファーマ社から提出された報告書によると、β-プロピオラクトン処理についても、HCV のモデル代替ウイルスによって結果が大きく異なることが判明した。

フィブリノゲン製剤の原材料や製造工程の問題点を鑑みれば、効果のない（もしくは効果の不明確）な不活化処理を用いていたことは、薬害被害拡大の原因の一つであったと言える。

(3) 第IX因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点について

フィブリノゲン製剤と同様に、血液製剤である第IX因子複合体製剤のウイルス感染に対する開発・製造段階の問題点は、1) 原材料、2) 製剤の手技とロットの大きさ、3) ウイルス不活化処理などを挙げることができる。

本薬害肝炎事件を引き起こした第IX因子複合体製剤は、大きく分けて以下の 3 種類を上げることができる。すなわち、ミドリ十字社が 1972 (S47) 年から輸入販売を行っていた米国カッター社の「コーナイン」、ミドリ十字社がコーナインと同一の製剤を自社で製造・販売することとなった「クリスマスシ」(製造承認取得：1976 (S51) 年)、そして日本製薬が 1972 (S47) 年に製造承認を取得した「PPSB・ニチャク」である。このうち、特にクリスマスシと PPSB・ニチャクでは、ともに国内有償採血由来の血漿を原血漿としている。クリスマスシでは、1980 (S55) 年以降、アルファ社から輸入した国外有償採血由来の血漿も原血漿として利用している。このように、クリスマスシの原料は、同じくミドリ十字社が販売していたフィブリノゲン製剤と同様であり、それが内包する肝炎感染危険性の高さも等しくあったと言える。PPSB・ニチャクに関しても国内の有償採血由来の血漿を用いており、第IX因子複合体製剤の原材料に問題があった点は明らかである。

一方、製造工程における原料血漿のプールサイズは、クリスマスシ、PPSB・ニチャクともに 50 人以上の血漿を集めて原血漿としていた。特に PPSB・ニチャクに関しては、1971 (S46) 年 8 月 6 日に提出した製造承認申請書で 3 人分以下の血漿を合わせて原血漿とすることになっていたにもかかわらず、製造承認後の 1973 (S48) 年 8 月 29 日には原血漿を 50 人以上とすることを願ひ出る医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出している。当初の 3 人分以下という規定は、日本製薬内での規格設定に関する議論の中で「原料血漿の混合を最小限に止めることによって本剤の投与による血清肝炎罹患のおそれを防止することに努めたものである。この処置は、血清肝炎ウイルスを保持する供血者の完全な検査法が確立するまでとする。」という結論から設定されたものであった。この背景を鑑みても、HCV の感染危険性が排除しきれていない中でプールサイズを拡大したことは、肝炎感染の危険性を押し上げた原因の一つであったと考えられる。

原料自体の問題点、ならびにプールサイズの問題点から、製剤の製造工程でウイルス不活化処理を行うことは非常に重要であると言える。しかし第IX因子複合体製剤に関しては、クリスマスシも PPSB・ニチャクも、製造承認からしばらくは不活化処理を実施しなかった。たとえばミドリ十字社は、クリスマスシの製造工程における不活化処理として、BPL 添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討したものの、第IX因子が大きく失活することが判明して、結局不活化処理の導入を断念している。その後、クリスマスシでは 1985 (S60) 年 12 月からアルファ社の乾燥加熱処理製剤（クリスマスシ-HT）で、また PPSB・ニチャクでは 1986 (S61) 年 11 月の乾燥加熱処理製剤（PPSB-HT ニチャク）の製造承認で、加熱処理が導入されている。しかしこれは当時騒がれていた AIDS の問題に対応したものであり、肝炎感染の危険性は依然として高かったと考えられる。

第IX因子複合体製剤に関しても、フィブリノゲン製剤同様に、原材料・プールサイズ・不活化処理のそれぞれについて、肝炎感染の危険性を高める問題点が有った。以下、これらの問題点について、既存資料からその実態を整理していく。これらの事実整理に基づき、当時のミドリ十字社ならびに日本製薬が十分な情報や危険性の認識に基づいて適切な開発・製造・輸入を行っていたかを検証すると共に、再発防止のために現在の対策が十分か検討するための材料とする。

1) 第IX因子複合体製剤の概要

① クリスマシン

ア) 概要

ミドリ十字社は、「血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病 B）」に効能・効果を持つ製剤として、アメリカのカッター社が製造していた「コーナイン」の輸入を 1971（S46）年 9 月 8 日に申請した。

血液凝固第IX因子欠乏症は、血液凝固第IX因子の不足により血液の凝固異常を示す症状であり、先天性のものと後天性のものが存在する。コーナインは、輸入申請当初は先天性に限定した効能・効果が記載されていた。しかし 1972（S47）年 3 月の輸入承認申請書差換えを通じ、効能・効果が「血液凝固第IX因子欠乏症」に改められた状態で、同年 4 月に輸入承認されている。

1976（S51）年 5 月 22 日には、ミドリ十字社は非加熱第IX因子複合体製剤を自社製造すべく、「クリスマシン」の製造承認を申請している。クリスマシンはコーナインと同一の製剤であり、1976（S51）年 12 月 27 日に製造承認が出されている。

1985（S60）年 12 月にはアルファ社の加熱処理製剤である「クリスマシン HT」の輸入販売承認が出されている。クリスマシン HT の輸入・販売は 1991（H3）年 12 月まで続けられており、そして 1993（H5）年 9 月以降は、SD 処理が施された「クリスマシン-M」が販売されている。

図表 4-22 コーナインおよびクリスマシンの変遷

時期	概要
1971(S46)年 9月8日	米国カッター社が製造する第IX因子複合体製剤「コーナイン」の輸入承認申請
1972(S47)年 3月28日	ミドリ十字社は、厚生大臣に対して「コーナイン」の輸入承認申請書の訂正・差換え願いを提出（→効能又は効果の内容が「血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病 B）」から「血液凝固第IX因子欠乏症」に改められる、などの変更あり）
1972(S47)年 4月22日	「コーナイン」の輸入承認取得
1976(S51)年 5月22日	「クリスマシン」の製造承認申請（→備考欄に「本品はコーナインと同一のもの」という記載あり）
1976(S51)年 12月27日	「クリスマシン」の製造承認取得
1985(S60)年 12月	アルファ社の加熱処理製剤である「クリスマシン HT」の輸入販売承認取得（→クリスマシン HT の輸入・販売は 1991（H3）年 12 月まで続く）
1993(H5)年 3月	SD 処理が施された「クリスマシン-M」の製造承認取得
1993(H5)年 9月	SD 処理が施された「クリスマシン-M」の販売開始

イ) 製造工程

「コーナイン」の輸入承認時 [1972（S47）年 4 月]

ミドリ十字は、1971（S46）年 9 月 8 日、「コーナイン」の輸入承認を申請した。申請時の医薬品輸入承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである²²。

図表 4-23 コーナインの医薬品輸入承認申請書における主な記載事項

名称	(一般的名称) 血液凝固第IX因子複合体 (ヒト) (販売名) コーナイン (輸入先販売名) KONYNE
成分及び分量又は本質	本品は、最小の蛋白含量で血液凝固第II、第VII、第IXおよび第X因子を含有する精製人血症分画を凍結乾燥したものである。 本品は第IX因子について標準化されており、製剤1瓶は蛋白質1.0g以下を含み、製剤1瓶の第IX因子力価400単位※以上（平均500±100単位）であり、蛋白質1mg当りの比活性は0.6以上である。 また、製剤1瓶中には下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 等張化剤・抗凝固剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方 注射用蒸留水20ml（アンプル入り）を添付する。 ※第IX因子（II、VIIまたはXと同様）の1単位は標準正常新鮮血漿1ml中に存在する活性として定義されている。力価は第IX因子として調整されている。なぜならば、他の因子（II、VII、X）の含量は第IX因子含量とほとんど一致することが証明されているからである。
製造方法	製造元の製法による。 輸入先 ・ 国名 アメリカ合衆国 ・ 製造業者名 カッター・ラボラトリス インコーポレイテッド 4W/V%クエン酸ナトリウム液加人血漿よりコーン法に従って分画製造する。コーン上清1約1,000lを少量のDEAEセファデックスA-50にpH6.5~7.0-3℃で吸着させる。吸着上清は再度吸着処理を行う。DEAEセファデックスは、洗浄し、次いでpH7.6~7.8の範囲で塩濃度を次第に増加させながら溶出を行う。第IX因子複合体は青色のセルロプラスミンの次に溶出される。このときのイオン強度は0.45~0.70の範囲にあり、4つの因子がII+IX→VII→X因子の順に溶出されるが、お互いに重なり合って出る。活性分画は脱塩のち凍結乾燥する。凍結乾燥物の活性を測定した後、等張の塩化ナトリウム・クエン酸ナトリウム緩衝液に溶解し、25単位/mlの濃度にする。除菌濾過後1バイアル500単位ずつ充填、凍結乾燥する。
用法及び用量	1容器的内容を添付溶剤に溶解し、溶解後速やかに静脈内になるべく緩徐に注射する。用量は通常1回1~2瓶とし、年齢・症状に応じ適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病 B）
備考	医療用（薬価基準）、包装単位500単位 1瓶

なお、当初の輸入承認申請書には効能又は効果として「血液凝固第IX因子先天性欠乏症（血友病 B）」と記載されていたが、1972（S47）年 3 月 28 日に出された輸入承認申請書の訂正・差換え願いにより、当該項目が「血液凝固第IX因子欠乏症」に変えられた状態で、同年 4 月 22 日に輸入承認が出されている。訂正・差換え願いにより、効能又は効果の欄から「先天性」および「血友病 B」という表記が抜かれた形となった。

²² コーナイン承認申請に係る文書一式 1972（昭和 47）年 4 月 22 日 厚生省薬務局 p.27 以降（東京地裁 乙 B81）

「クリスマシン」の製造承認時 [1976 (S51) 年 12 月]

ミドリ十字は、1972 (S47) 年以來、米国カッター社より非加熱第IX因子複合体製剤である「コーナイン」を輸入・販売していたが、1976 (S51) 年 5 月 22 日、非加熱第IX因子複合体製剤を自社製造すべく、「クリスマシン」の製造承認を申請した。

申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである²³。

図表 4-24 クリスマシンの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	(一般的名称) 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 (販売名) クリスマシン
成分及び分量又は本質	製剤 1 瓶中、血液凝固第IX因子を正常人血症 1ml 中含有意量の 100 倍含み、また下記添加剤を含有する。 等張化剤 日本薬局方 塩化ナトリウム 150mg 安定剤 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 100mg 溶剤として、日本薬局方注射用蒸留水 20ml を添付する。
製造方法	生物学的製剤基準(乾燥人血液凝固第IX因子複合体)による。 なお、原材料、原血漿、分画法、最終バルクの調整液、血液凝固第IX因子濃度および分注量はつぎのとおりである。 ①原材料はつぎのいずれかを用いる。 (1) 「保存血液」 (2) 保存血液 2.1.2 (3) 4w/v%クエン酸ナトリウム液で採血したヒト血液 (液状人血漿 2.1.1 を用いて採血したヒト血液) (4) 4w/v%クエン酸ナトリウム液を用い、血球遠置採血法により採取し分離したヒト血漿 ②原血漿 50 人以上の血漿をあつめてこれを原血漿とする。 ③分画方法 原血漿を pH7.0±0.5、液温 2~4℃に調整したのち、少量の DEAE-セファデックス A-50 を加え吸着させる。吸着上清は他の分画に用いる。吸着 DEAE-セファデックスを 0.2M 塩化ナトリウム含有クエン酸塩緩衝液 (pH7.0±0.5) を用いて溶出する。第IX因子含画分を集め、透析による脱塩を行ったのち、凍結乾燥し原画分を得る。分画法を图示すると次のようである。(中略) ④最終バルクの調整液 日本薬局方 塩化ナトリウム 0.75g 日本薬局方 クエン酸ナトリウム 0.50g 日本薬局方 注射用蒸留水 適量 全量 100ml ⑤最終バルクの血液凝固第IX因子濃度および分注量 最終バルク 1ml 中の血液凝固第IX因子濃度を正常人血漿の 22.5 倍になるように調整し、20ml 宛バイアル瓶に分注、凍結乾燥する。
用法及び用量	1 容器を添付溶剤に溶解し、静脈内に注射。用量は通常 1 回 1~3 瓶とし、手術など必要に応じて適宜増減する。
効能又は効果	血液凝固第IX因子欠乏症
備考	医療用(薬価基準)、包装単位 1 瓶 20ml 用 本品は(株)ミドリ十字輸入品「コーナイン」(昭和 47 年 4 月 22 日(47AM 輸)第 66 号輸入承認)と同一のものであります。

② PPSB-ニチャク

ア) 概要

日本製薬は、非加熱第IX因子複合体製剤の製造承認申請を 1971 (S46) 年 8 月 6 日に行った。販売名は「PPSB-ニチャク」、効能又は効果は「血友病 B 患者に対して注射し、血漿中の第IX因子を補い、血友病性出血を止血する」であった。

その後、1972 (S47) 年 3 月 17 日に医薬品製造承認申請書の全文を差換える旨の訂正願書を提出した。この訂正願書を通じ、効能又は効果が「血液凝固第IX因子欠乏症」に改められた状態で、同年 4 月に製造承認されている。

1973 (S48) 年 8 月 29 日、日本製薬は PPSB-ニチャクの製造方法について、原料血漿のプールサイズをそれまでの「3 人分以下」から「50 人以上」に変更するための医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った²⁴。これを受け、1974 (S49) 年 6 月 5 日に厚生大臣から承認が出されている。

また 1974 (S49) 年 7 月 4 日には、PPSB-ニチャクの効能又は効果を「血液凝固第IX因子欠乏症」から「血液凝固第IX因子欠乏症。肝疾患の凝血因子(第II、VII、IX、X)欠乏に基づく出血。」とするための医薬品製造承認事項一部変更承認申請を行った²⁵。その後、1975 (S50) 年 4 月 24 日、日本製薬は 1974 (S49) 年 7 月 4 日付の医薬品製造承認事項一部変更承認事項の訂正願書を提出し、効能又は効果の欄を「血液凝固第IX因子欠乏症。凝血因子(第II、VII、X)欠乏に基づく出血。」に変更するなどした。これを受け、1975 (S50) 年 5 月 2 日に厚生大臣から承認が出されている。

図表 4-25 PPSB-ニチャクの変遷

時期	概要
1971(S46)年 8月6日	日本製薬が PPSB-ニチャクの製造承認申請提出
1972(S47)年 3月17日	日本製薬は、厚生大臣に対して「PPSB-ニチャク」の医薬品製造承認申請書の差換え願書を提出 (→効能又は効果の内容が「血友病 B 患者に対して注射し、血漿中の第IX因子を補い、血友病性出血を止血する」から「血液凝固第IX因子欠乏症」に改められるなどの変更あり)
1972(S47)年 4月22日	「PPSB-ニチャク」の製造承認取得
1973(S48)年 8月29日	医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出 (→原料血漿のプールサイズを、それまでの「3 人分以下」から「50 人以上」に変更) (→1974 (S49) 年 6 月 5 日に承認取得)
1974(S49)年 7月4日	医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出 (→効能又は効果を「血液凝固第IX因子欠乏症」から「血液凝固第IX因子欠乏症。肝疾患の凝血因子(第II、VII、IX、X)欠乏に基づく出血。」に変更承認申請。)
1975(S50)年 4月24日	上記申請に追加する形で変更承認申請を提出し、効能又は効果を「血液凝固第IX因子欠乏症。凝血因子(第II、VII、X)欠乏に基づく出血。」に変更承認申請。 (→1975 (S50) 年 5 月 2 日に承認取得)
1986(S61)年 11月	加熱処理製剤である PPSB-HT「ニチャク」の製造承認取得

²³ 乾燥人血液凝固第IX因子複合体 株式会社ミドリ十字 1986 (昭和 61) 年 2 月 p.37~47 (東京地裁 乙 E93)

²⁴ 医薬品製造承認事項一部変更承認申請書 1973 年 8 月 29 日 日本製薬 (東京地裁 丁 B5 の 1)

²⁵ 医薬品製造承認事項一部変更承認申請書 1974 年 7 月 4 日 日本製薬 (東京地裁 丁 B6)

イ) 製造工程

「PPSB-ニチャク」の製造承認時 [1972 (S47) 年 4月]

日本製薬は、1971 (S46) 年 8月 6日、「PPSB-ニチャク」の製造承認を申請した。申請時の医薬品製造承認申請書の主な記載事項は下表のとおりである²⁶⁾。

図表 4-26 PPSB-ニチャクの医薬品製造承認申請書における主な記載事項

名称	(一般名称) (販売名) PPSB-ニチャク
成分及び分量又は本質	ヒトの血漿を磷酸 3 カルシウムで吸着し、その溶出液を低温エタノール分画法 (Cohn 分画法) により処理し得られる分画を溶解しヘパリンを加えた後除菌を施し 10ml 宛分注し、冷凍乾燥後真空封栓した製剤である。 この製剤は血液凝固因子として第 IX (PTO) 因子をはじめ第 II 因子及び第 VII、第 X 因子複合体の凝血性グロブリンを含む蛋白である。この製剤は総蛋白量 280±100mg を含む。 この製剤 1 びんの第 IX 因子の力価は添付溶解液で溶解したとき 130 単位以上である。但し力価測定は別紙(3)による。 本品は溶解用液として注射用蒸留水 (日本薬局方) 10ml を添付する。
製造方法	1. 原材料 生物学的製剤基準 (液状人血漿) 2.1 を準用する。供血者としては生物学的製剤基準血液製剤総則 1 に準じるほか血清トランスアミナーゼ値によるスクリーニングテスト (Wetzel 法 1963 年) により 40 単位以下でオーストラリア抗原陰性の者を適格者とする。 2. 原血漿 生物学的製剤基準 (人血清アルブミン) 2.2.1 を準用する。 3. 血漿の処理 原血漿を数で示した方法で処理し、処理液 1ml 当り 0.1mg のヘパリンを加える。 4. 上記処理液をミリポアフィルターにより除菌し、最終容器に無菌的に充填、直ちに冷凍真空乾燥し、乾燥終了後、真空施栓する。 (後略)
用法及び用量	容器の内容量を添付の注射用蒸留水で 10ml に溶解し、溶解後 1 時間以内に静脈内に注射する。用量は通常 3~8 瓶を用いるが症状により患者の該当凝固因子が必要量に達するまで反復注射する。
効能又は効果	血友病 B 患者に対して注射し、血漿中の第 IX 因子を補い、血友病製出血を止血する。
備考	1) 本品の直接の容器又は直接の被包の記載事項は別紙(4)のとおり。 2) 医療用 (薬価基準) 包装単位 (1 瓶 10ml150 単位)

2) 第 IX 因子複合体製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料 (ヒト血漿) の問題点

① クリスマシン

クリスマシンは、1976 (S51) 年 12 月の製造承認時から国内有償採血由来血漿を原血漿として利用しており、1980 (S55) 年以降は国内有償採血由来の血漿及びミドリ十字がアルファ社から輸入した国外有償採血由来の血漿を原血漿としている。

これら有償採血のドナースクリーニングでは、国内有償採血については、プラズマセンターでの採血時に医師の間診を行うとともに、1971 (S46) 年からは供血者に対する HBs 抗原スクリーニングの予備検査、1972 (S47) 年 7 月からは CEP 法による HBs 抗原検査、1977 (S52) 6 月からはより感度の高い PHA 法による HBs 抗原検査を行っている。その後、1986 (S61) 年 10 月からはプラズマセンターでの採血時に供血者に対する GPT 検査を行い、正常上限値の 2 倍以上のドナーを排除、1988 (S63) 年 3 月以降は正常値以上のドナーを排除している。

また輸入有償採血由来血漿についても、アルファ社は設立当初の 1978 (S53) 年 8 月から、供血者に対し RIA 法による HBs 抗原検査を行い、1985 (S60) 年 5 月からは GPT 検査によるドナースクリーニングを行っている。1992 (H4) 年からは抗 HCV 抗体検査も導入している。

原料プール血漿に対しても、1978 (S53) 年 8 月から HBs 抗原検査を行っている。1992 (H4) 年 1 月からは原料プール血漿の抗 HCV 抗体検査を実施している。

このようにドナースクリーニングは製造承認時から実施されているが、原料自体はフィブリノゲン製剤自体のそれと同じであり、肝炎感染の危険性は高かったと言える。

② PPSB-ニチャク

日本製薬は国内に 4 箇所の採集所 (葛飾、墨田、王子、横浜) を保有しており、これらの採集所で採取された有償の血漿を PPSB-ニチャクの原料血漿として用いていた。なお、日本製薬は 1990 (H2) 年の 9 月で原料血漿の採取をやめており、以後、日本赤十字社からの献血由来の血漿を用いている。

これらの有償採血のドナースクリーニングとして、日本製薬は PPSB-ニチャクの製造当初から、採血時に肝機能検査を実施し、S-GOT で 40 単位以上、S-GPT で 35 単位以上の供血者を排除している。また HBV をスクリーニングする HBs 抗原検査として、製造開始時点から SRID 法 (一元免疫拡散法) を、1973 (S48) 年 5 月から IAHA 法 (免疫粘着赤血球凝集反応法、IA 法) を、1985 (S60) 年 10 月からは ELISA 法 (固相化酵素抗体法) をそれぞれ導入している。最も古典的な HBs 抗原検査である MO 法 (寒天ゲル内免疫拡散法) と比較すると、ELISA 法は 5,000 倍から 1 万倍の感度を有するとされる。なお HCV 検査としては、1990 (H2) 年 6 月から、供血者に対し ELISA 法による抗 HCV 抗体検査を開始している。

クリスマシンのミドリ十字と同様に、特に HBV に関係したドナースクリーニングは実施されている。しかし国内の有償採血を原料として用いている時点で HCV に感染する危険性は高かったと言える。

²⁶⁾ PPSB 承認及び一部変更承認文書 1983 (昭和 58) 年 8 月 26 日 厚生省薬務局 p.143 (東京地裁 乙 B100) 血液製剤調査会資料 日本製薬株式会社 作成日不明 (昭和 46 年 8 月 6 日ないし昭和 47 年 4 月 22 日の間) (東京地裁 丁 B4)

ii) 製造の手技とロットの大きさの問題点

① クリスマシン

製造工程において、50人分以上の血漿を集めて原血漿としていた。そしてそれを分画し、100人分以上の血漿に相当する原画分から最終バルクを作ってバイアルに分注して、凍結乾燥していた。

② PPSB-ニチャク

1971 (S46) 年 8 月 6 日に提出した PPSB-ニチャクの製造承認申請書では、製造方法として 3 人分以下の血漿を合わせて原血漿とすることとなっていた。日本製薬内で規格設定について議論した資料内には、3 人分以下の血漿を原料とすることについて「現在供血者の Au 抗原検査並びにトランスアミナーゼ値測定によってもなお本剤の血清肝炎ウイルスの混入を完全に防止できないため、原料血漿の混合を最小限に止めることによって本剤の投与による血清肝炎罹患のおそれを防止することに努めたものである。この処置は、血清肝炎ウイルスを保持する供血者の完全な検査法が確立するまでとする。」という記載を認めることができる²⁷。

しかし製造承認後の 1973 (S48) 年 8 月 29 日には、医薬品製造承認事項一部変更承認申請を提出し、製造方法について原血漿は 50 人分以上を合わせたものにするとの変更を願っている。これを厚生省が承認したことにより、PPSB-ニチャクのプールサイズは拡大された。

この当時のドナースクリーニングは、1973 (S48) 年 5 月から導入した IAHA 法 (免疫粘着赤血球凝集反応法、IA 法) である。しかしこれは HCV への感染危険性を排除できるものではない。肝炎感染の危険性を最小限に抑えるために 3 人分以下の血漿を原料とするとしていたことを鑑みれば、プールサイズの拡大はそのまま肝炎感染危険性の拡大につながったと判断できる。

iii) ウイルス不活化処理の問題点

① クリスマシン

クリスマシンのウイルス不活化処理は、製造承認直後からしばらく行われていない。

たとえば 1976 (S51) 年 12 月の製造承認後の 1978 (S53) 年に、ミドリ十字社内で、B 型肝炎感染リスク低減のため BPL 添加と紫外線照射の併用処理の導入を検討している。しかし十分なウイルス不活化効果を得るために必要な条件下では、第 IX 因子が大きく失活することが判明したため、ウイルス不活化処理としては不適當であると判断している。

また、1985 (S60) 年 4 月からは、血清肝炎ならびに AIDS の危険性に対する対策として、加熱処理の研究に着手している。同年 9 月までの間に、以下の 5 種のモニターウイルスを用いて加熱処理の実験を行っている。

- ・ Sindbis virus
- ・ Chikungunya virus
- ・ Vesicular stomatitis virus
- ・ Mumps virus
- ・ Herpes simplex virus

実験の結果、60℃で 72 時間の加熱処理を行うことにより全てのモニターウイルスの感染性を失活させられることが強く示唆された。これに基づき、蛋白性状に変化をもたらさない最も高い加熱処理条件であるとして、クリスマシンにおける加熱処理条件として 60℃で 72 時間が適當であると結論づけている。

なお、ミドリ十字は 1985 (S60) 年 12 月から 1991 (H3) 年 12 月までは、アルファ社から、乾燥加熱処理を施したクリスマシン-HT を輸入・販売している。また、1993 (H5) 年 3 月には SD 処理を行ったクリスマシン-M の製造承認を得て、同年 9 月より販売している。

このようにクリスマシンについては、第 IX 因子が失活するという理由で BPL 処理が見送られており、ウイルス不活化処理が行われていない時期が 1985 (S60) 年まで続いている。SD 処理が開始される 1993 (H5) 年までは十分なウイルス不活化処理が行われていたとは言いがたく、肝炎感染の危険性は高かったと判断できる。

② PPSB-ニチャク

PPSB-ニチャクのウイルス不活化処理も、クリスマシン同様に製造承認直後からしばらく行われていない。具体的には、1986 (S61) 年 11 月に、65℃96 時間の乾燥加熱処理を施す PPSB-HT ニチャクの医薬品製造承認が取得されるまで待たなくてはならない。

有償採血を用い、かつ原料血漿のプールも拡大した状況下であったにもかかわらず、十分な不活化処理を行わなかった時点で、肝炎感染の危険性は高いものであったと言える。

²⁷ 日本製薬 「本剤規格設定の根拠」(東京地裁 甲 B81)

(4) 当該医薬品の市販後の企業の動向と問題点について

市販後における企業の動向と問題点は、「医療機関への販売の仕方に関する問題点」「危険性情報等の収集に関する問題点」「危険性情報等の提供に関する問題点」の3つに分けることができる。

当時の医療機関への販売の仕方の問題点としては、まず、一部の医薬情報担当者が承認外事項であったフィブリン糊の使用法が記載された小冊子を活用して医療機関への営業活動を行っていた点を挙げることができる。このような不適切な利用法を奨励する営業ツールを用いていたことは問題である。

また、2001 (H13) 年8月28日の医薬発939号にて「虚偽の記載をした」と判断された²⁸フィブリノゲン製剤のパフレットを用いて、営業販売活動を行っていた点も問題である。同パフレットの「特長」という項目には「紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮」という表現があるが、これを裏付けるデータをミドリ十字は保有しておらず、当該製剤の安全性を過度に強調する結果になっている。フィブリノゲン製剤の販売に対して、ミドリ十字が組織的且つ積極的な販売戦略をとっていたとは判断できないが、医療機関への危険性情報の適切な提供という観点から言っても、当時の販売姿勢には問題があった。

また、市販後の当該医薬品に関する危険性情報等の収集についても問題点が存在した。特に国内における感染情報の収集では、製剤に同封されたアンケート調査用紙もしくは医薬情報担当者という2種類の自発報告に頼る状況であった。自発報告という性格を鑑みても、肝炎感染被害の実態を完全に把握できたとは言えず、製薬企業の情報収集手段として不適切な体制であった。

加えて、一元的に感染情報を収集・管理する部門を設けなかった点も、企業としての対応力を鈍らせたと言える。1988 (S63) 年の3月になるまで、当時のミドリ十字には、安全性に係る情報を一元的に集約する組織が存在しなかった。代わりに営業・開発・研究の各部門に情報収集を行う部署を設置し、情報を収集・管理していた。副作用情報や国内外の最新知見といった情報が一元的に収集・管理されなかったことにより、安全管理の面で十分な対応力を保持することは難しかったと考えられる。たとえば米国FDAでフィブリノゲン製剤の承認取消が行われた1977 (S52) 年は、ミドリ十字社がフィブリノゲン製剤による肝炎感染の自発報告を受け取っていた時期と合致しているが、それらの情報を総合的に判断した対応をとることはなかった。また、1987 (S62) 年頃の集団肝炎感染では、1986 (S61) 年9月に静岡支店から上がってきた感染情報が、クレーム等が記載される「顧客の声」で上がってきたため、副作用情報を収集・管理する医薬安全室に直接届けられなかったことが判明している。このように、一元的な情報収集体制を構築していなかったがゆえに対応が不十分となってしまった点は、薬害被害の発生・拡大に影響を与えたと言える。

これらに加えて、取得した危険性情報等の提供においても、企業の対応に問題点があった。特に添付文書における情報提供は、安全性に関する情報が過度に強調されていたり、危険性に関する情報の提供が不十分であるなど、多くの問題点をはらんでいた。製薬企業は、自らが供給する医薬品の安全性について責任をもち、危険性情報や使用方法について、医療現場へ適切に情報を提供し、その安全性管理について最大限の努力をすることが求められる。添付文書は医薬品に関する基本情報を医療機関や医療人に提供する公的な文書である。しかし、添付文書の変遷から、フィブリノゲンによる薬害肝炎の発生について、安全性に関する情報が過度に強調されている点や、危険性に関する情報の提供

が不十分であること、適応限定に関する情報の提供が十分でなかったと言わざるを得ない。とりわけ、当時の認識として、医療機関への危険性情報提供の中心的手法が添付文書であったという点を考慮すれば、その影響は大きかったと推察される。

以下、これらの問題点について、既存資料等からその実態を整理していく。これらの事実整理に基づき、当該医薬品の市販後における血液製剤製造会社の動向や対応について検証する。なお、集団肝炎感染のようないわゆる“緊急事態”と呼べる状況に直面した際に、企業がどのような対応をとったかを検証することも重要であると考えられるため、「通常時」と「(1987 (S62) 年頃の) 集団肝炎感染発生時」の2つに分けた検討を行うこととする。また、市販後の企業の動向は製剤ごとに異なるものでもないため、ここではフィブリノゲン製剤と第IX因子複合体製剤を明確に分けることはしない。

²⁸医薬発第939号 2001 (H13) 年8月28日 (東京甲B108)

1) 当該医薬品の医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わり

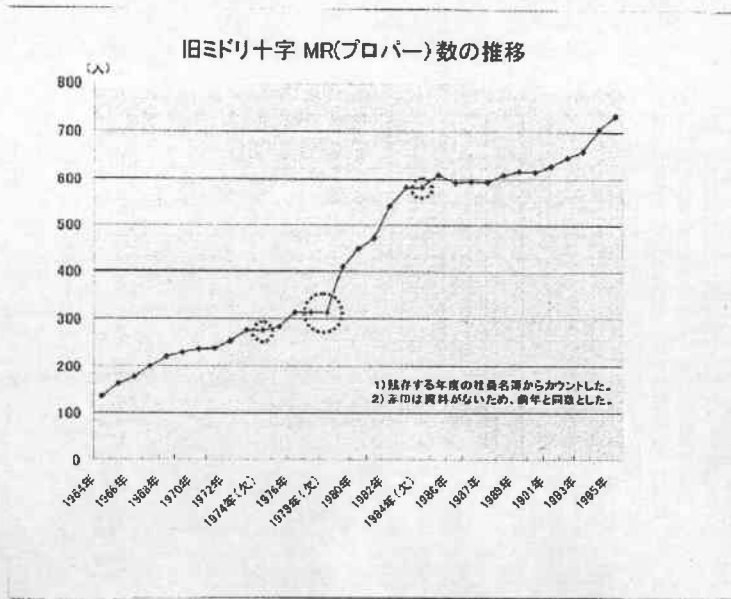
まずは、当該医薬品の医療機関への販売の仕方について、企業の動向を整理する。ここでは、特に営業担当である医薬情報担当者²⁹の動きに着目し、当該医薬品をめぐる医療機関への販売の仕方を整理する。なお、当時の医薬情報担当者の具体的な行動を把握することは困難であるため、ここでは医薬情報担当者で構成される営業体制と、活用していた営業ツールという2つの項目に焦点を当てた検証を行うものとする。

① 営業体制

当時の医薬情報担当者の数を推定したものが下図である。なお推定作業においては、ミドリ十字の社員名簿上の営業部門の人員数から営業管理部門の人員数を除いた数値を、医薬情報担当者の数とみなしている。また、図において点線で枠囲みされた箇所は、資料がないために前年と同数とみなした年次である。

下図より、旧ミドリ十字の医薬情報担当者の数は、フィブリノゲン製剤の製造が開始された1964(S39)年以降、右肩上がり増大している。

図表 4-27 ミドリ十字の医薬情報担当者数の推移



出所) H20.12.12 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答(1)』

²⁹ プロパー、レップとも呼ばれていた。現在のMRに該当する。以下、資料からの引用箇所を除き「医薬情報担当者」に統一する。

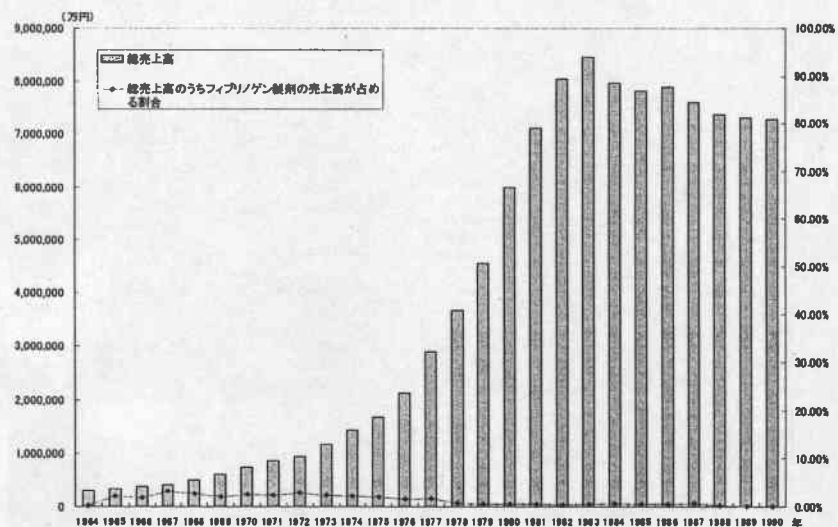
一方、ミドリ十字社における総売上高のうち、フィブリノゲン製剤が占める割合を整理すると以下のようになる。概ね2~3%の間を推移しており、当時のミドリ十字社における主要な製剤でなかったと考え、増大する営業組織の主要営業品目であったとはいえない。

図表 4-28 ミドリ十字社における総売上高に占めるフィブリノゲン製剤の売り上げ推移

年	総売上高 (万円)	フィブリノゲン製剤 売上高(万円)	総売上高のうちフィブリノゲン製剤の売上高が占める割合
1964 (S39) 年	301,646	300	0.09%
1965 (S40) 年	330,831	7,306	2.2%
1966 (S41) 年	374,688	6,890	1.83%
1967 (S42) 年	412,988	13,177	3.19%
1968 (S43) 年	491,790	13,128	2.67%
1969 (S44) 年	601,680	12,164	2.07%
1970 (S45) 年	739,435	18,412	2.49%
1971 (S46) 年	854,169	19,783	2.31%
1972 (S47) 年	943,648	26,346	2.79%
1973 (S48) 年	1,159,170	27,657	2.38%
1974 (S49) 年	1,430,165	31,316	2.18%
1975 (S50) 年	1,670,833	35,054	2.09%
1976 (S51) 年	2,132,472	32,036	1.50%
1977 (S52) 年	2,904,050	50,007	1.72%
1978 (S53) 年	3,676,736	27,252	0.74%
1979 (S54) 年	4,554,364	26,584	0.58%
1980 (S55) 年	5,996,182	27,681	0.46%
1981 (S56) 年	7,116,812	36,402	0.51%
1982 (S57) 年	8,041,368	31,366	0.39%
1983 (S58) 年	8,449,306	43,408	0.51%
1984 (S59) 年	7,968,000	50,046	0.62%
1985 (S60) 年	7,828,700	35,218	0.44%
1986 (S61) 年	7,901,100	46,570	0.58%
1987 (S62) 年	7,608,100	45,396	0.59%
1988 (S63) 年	7,370,800	7,658	0.10%
1989 (H元) 年	7,313,300	2,628	0.03%
1990 (H2) 年	7,279,300	0	-

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答(3)』

図表 4-29 ミドリ十字社における全売り上げに占めるフィブリノゲン製剤の売り上げ推移³⁰



出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

なお、現存するデータから個別の品目売上データならびにその薬価を整理すると、以下のようになる。フィブリノゲン製剤の薬価は、5,560 円～5,620 円の間で設定されている。

図表 4-30 個別の品目別売上データ (現存するデータのみ記載)

		単位：万円								
	総売上	ウロキナーゼ	輸液	血液製剤	グロブリン	γグロブリン	プラスマート	腎臓因子	フィブリゲン	
72'上	443,089	62,859	128,505	174,458	83,196		61,625	9,049	10,872	
72'下	500,773	93,418	153,318	171,030	61,997		71,184	11,601	12,245	
	943,862	156,275	281,821	345,488	145,193	0	132,809	20,650	23,117	
73'上	524,192	101,177	147,017	187,698	77,783		72,640	10,901	12,498	
73'下	822,548	129,820	190,142	189,344	77,942		71,772	17,256	14,317	
	1,146,738	230,997	337,159	387,012	155,725	0	144,412	28,157	26,815	
74'上	694,327	152,903	197,777	239,023	103,167		81,904	20,017	14,349	
74'下	760,914	200,475	225,668	229,131	77,126		85,747	22,287	16,259	
	1,455,241	353,378	423,445	468,154	180,293	0	167,651	42,304	30,608	
75'下	897,875	282,042	248,381	253,951	89,452		99,916	26,815	17,863	
76'下	1,176,013	347,584	286,850	434,682	85,014	161,929	101,877	28,548	16,500	
77'下	1,656,874	427,321	345,424	769,257	62,005	419,720	144,338	34,217	17,735	

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

図表 4-31 個別品目の薬価 (上記表中の時期限定)

	1972年	1973年	1974年	1975年	1976年	1977年
グロブリン 150mg1ml	719	?	719	746	746	743
γグロブリン 50mg1ml	-	-	-	-	1,140	1,140
プラスマート 5%100ml	2,522	?	2,738	4,480	4,480	4,890
プラスマート 5%250ml	5,528	?	5,528	9,860	9,860	11,000
抗血友病性グロブリン (AHF) 100単位1瓶	7,070	?	7,070	7,070	7,070	7,070
フィブリゲン 1g1瓶	5,560	5,560	5,560	5,560	5,560	5,620

出所) H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

³⁰ 計算の条件は以下の通りである。

- ・総売上高については、有価証券報告書、事業報告書等の正式文書を参照した。
- ・フィブリノゲン製剤売上高については、社内に発売当初からの売上実績データが一部を除き現存していないため、データの連続性を重視する観点から、H14.8.9 付厚労省への報告書の製造記録書を基に、当時の生産本数に当時の薬価を掛けることで算出した。
- ・また、生産本数等の記録が全て残っている訳でなく、フィブリノゲン製剤の売上高と同じ指標で比べることができない。
- ・今回記載したフィブリノゲン売上高は計算値であることから、実際の売上高は若干低くなる。

② 営業ツール

医薬情報担当者が活用していた主な営業ツールを整理する。

ア) フィブリノゲン製剤のパンフレット

2001 (H13) 年 3 月 26 日付のウェルファイド社報告書の中に、参考資料 1 として「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版)、参考資料 2 として「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン HT-ミドリ」(1987 (S62) 年 6 月版) という 2 種類のパンフレットが掲載されている。

これらのパンフレットの利用目的について、当時の学術部で印刷物作成を担当していた職員は「当時の医療機関に対する情報提供活動は、もっぱら本剤の添付文書が使用されていたと記憶している。いくつかの支店よりパンフレット作成要望があり、それが発端になって作成に取りかかったと記憶している。販売促進を意図したというよりは、むしろ単にツールを整備する意味合いの方が強いものであった」と回答している³¹。

また、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) については、1982 (S57) 年 12 月作成の初版の部数が 1 万部であったとの記録が残っている³²。配布先医療機関名や配布数の記録は残されていないが、作成時期やフィブリノゲン-ミドリの回収時期を考慮して、1982 (S57) 年 12 月から 1987 (S62) 年 4 月の間で配布していたものと推察されている³³。

なお、「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) は、一部内容に問題があるとして、2001 (H13) 年 8 月 28 日に厚生労働省から嚴重警告を受けている³⁴。具体的には、「特長」という項目の中に書かれている「また本剤は紫外線照射処理を施してあり、無菌で発熱性物質を含まない。紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮しかつこの処理を行ってもフィブリノゲン-ミドリの蛋白活性はそこなわれぬ。」という記載内容における下線部が問題であるとされ、「虚偽の記載をした」と評価された。これについては、企業自身も「紫外線照射のことでウイルスに対する安全性を強調する意図はなかった」としながらも「当社製剤についての裏づけとなるデータもなく、不適切な記載であった」と述べている³⁵。

以下、パンフレットの該当箇所を貼付する。

図表 4-32 「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983 (S58) 年 7 月版) の問題点

特長

1. 少量の注射で十分な止血効果を得られる。この止血効果は、トリクロル酢処理で 50m³ の乾燥人フィブリノゲン製剤を 500ml に希釈して 1500cc に上げたときに、少なくとも全量 500ml を抽出しただけならぬ、この抽出した製剤の抽出には、抽出液がある。その抽出液は、その抽出液が、フィブリノゲンの原料が乾燥したとき、フィブリノゲンの原料では、この原料が乾燥したとき、100% の乾燥人フィブリノゲン製剤を抽出することができる。

2. 併用剤でフィブリノゲンを必要とする。

3. 副作用、無菌製剤の製法。

フィブリノゲン-ミドリは、無菌製剤の製法について、特長に記述し、副作用、無菌製剤の製法を説明している。

フィブリノゲンの概要

1. フィブリノゲンは、血液凝固因子の一種であり、血液凝固の最終段階である。フィブリノゲンは、血液凝固因子の一種であり、血液凝固の最終段階である。フィブリノゲンは、血液凝固因子の一種であり、血液凝固の最終段階である。

2. フィブリノゲンは、血液凝固因子の一種であり、血液凝固の最終段階である。フィブリノゲンは、血液凝固因子の一種であり、血液凝固の最終段階である。フィブリノゲンは、血液凝固因子の一種であり、血液凝固の最終段階である。

3. フィブリノゲンは、血液凝固因子の一種であり、血液凝固の最終段階である。フィブリノゲンは、血液凝固因子の一種であり、血液凝固の最終段階である。フィブリノゲンは、血液凝固因子の一種であり、血液凝固の最終段階である。

フィブリノゲンの製法


フィブリノゲンは、新鮮な血液から抽出され、乾燥処理を施して製剤化される。この製剤は、止血剤として使用される。製剤化されたフィブリノゲンは、乾燥処理を施して製剤化される。この製剤は、止血剤として使用される。

製剤名	乾燥人フィブリノゲン
性状	白色粉末
内容量	100mg
包装	100mg x 10
有効成分	乾燥人フィブリノゲン
性状	白色粉末
内容量	100mg
包装	100mg x 10
有効成分	乾燥人フィブリノゲン

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 参考資料 1

31 H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16
 32 H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16
 33 H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.16-17
 34 医薬第 939 号 2001 (H13) 年 8 月 28 日 (東京甲 B108)
 35 H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.18

図表 4-33 「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲンHT-ミドリ」(1987 (S62) 年6月版)



**乾燥人フィブリノゲン
フィブリノゲンHT-ミドリ
Fibrinogen HT-Green Cross**

- 60℃ 即時製剤法による製剤中に含まれているα₂-M₂は、
病期が進行すると血清中の濃度が急激に上昇し、
● HBs抗原陽性、HBV抗体陽性の
患者に有効に、
● 腫瘍患者にも有効に作用する。

新資料 2

<p style="text-align: center;">フィブリノゲンHT-ミドリ インフォームーション</p>	<p>【概要】 本剤は乾燥人フィブリノゲン製剤であり、 フィブリノゲンとフィブリノーゲンとを含有する。 フィブリノーゲンは、 フィブリノゲンとフィブリノーゲンの複合体である。 本剤は、 フィブリノゲンとフィブリノーゲンの複合体である。 本剤は、 フィブリノゲンとフィブリノーゲンの複合体である。</p> <p>【用法】 本剤は、 フィブリノゲンとフィブリノーゲンの複合体である。 本剤は、 フィブリノゲンとフィブリノーゲンの複合体である。</p> <p>【注意】 本剤は、 フィブリノゲンとフィブリノーゲンの複合体である。 本剤は、 フィブリノゲンとフィブリノーゲンの複合体である。</p>
--	---

出所) H13.3.26 ウェルファイド社報告書 参考資料2

イ) フィブリン糊研究会向け小冊子

ミドリ十字では、フィブリン糊の調製法や使用法について記載した2種類の小冊子を作成している。1つは「フィブリノゲン-ミドリ、トロンビン-ミドリをもってする組織・臓器接着法」(1981 (S56) 年9月版)であり、もう1つは「手術用接着剤としてのフィブリノゲン-ミドリ、トロンビン-ミドリの応用」(1982 (S57) 年版)である。

これらの資料は、ミドリ十字が1981 (S56) 年11月7日に第1回会合を開催したフィブリン糊研究会でのプレゼンテーションを補足する目的で作成されたと報告されている³⁶。一方で、上記研究会の開催以降、研究会以外の医師・薬剤師に本資料を配布し、フィブリン糊の情報提供を行っていたことはあった、とも報告されている³⁷。

これらの資料がフィブリノゲン製剤の販売促進活動のために使われたかどうかの実態は定かでない。参考までに、実態を知るために当時の社員に対する調査を行ったところ(当時の支店長・学術課長・学術課員に対するアンケート(2001 (H13) 年4月10日~4月16日実施))、同資料の配布目的について、「フィブリノゲン製剤の販売促進」と回答したのは全体の10%程度であり、「医師からの要望があったから」が73%、「純粋な学術情報提供として」が59%となっていた³⁸。

同調査結果に基づいて、当時のウェルファイド社は、フィブリン糊の販売促進に対する会社の方針について「フィブリン糊の販売促進した可能性は低いと考えられるものの、調査手法の限界から、販売促進について完全に否定し得なかったことは、誠に遺憾である。」³⁹との見解を寄せている。

また、フィブリン糊研究会の内容をまとめた「第2回フィブリン糊研究会記録」が、1983 (S58) 年のMedical Postgraduates Supplementに掲載される形でまとめられている。同誌はミドリ十字社の学術部が編集を務め、医学書房が発行したものである。この研究会記録は、フィブリン糊研究会メンバーに対して限定配布されると同時に、参考資料としてミドリ十字社の各支店に配布されている。同記録が各支店でどのように活用されたかを裏付ける資料はないが、フィブリン糊の製剤条件と安定性の検討について書かれた1987 (S62) 年の藤原・野口の報告⁴⁰で、参考文献として「11) フィブリン糊研究会記録小冊子、医学書房(1983)」という記述があり、少なくともフィブリン糊研究会のメンバー以外の人でも利用できる形で、同記録が流通していることが分かる⁴¹。

ウ) 拡充ニュース

上記営業ツールの他に、「拡充ニュース」と呼ばれるものの存在が明らかになっている。拡充ニュースは、2001 (H14) 年4月5日付の三菱ウェルファーマ社報告書によると、「営業本部学術部門から医薬情報担当者個々に対し、自社関連製品に関する最新の医学・薬学情報(主に新規論文)を提供するために作成されていた資料と推察される」ツールであり、医薬品情報担当者への新規学術論文の紹介や専門医とのコミュニケーション強化の一助としての情報提供という位置づけのものであったと推察される⁴²。

³⁶ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5

³⁷ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5

³⁸ H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.5

³⁹ H13.5.14 ウェルファイド社報告書 p.39

⁴⁰ 藤原良雄, 野口平司, 「フィブリン糊の安定性と使用状況」, 医薬ジャーナル 1987; Vol.23, No.4: 85-8.

⁴¹ 厚生労働省提供資料「フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルスに関する調査報告書の公表について」ファイル19-1「フィブリノゲン製剤の販売状況について(1989.10.27)」

⁴² H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.20

拡売ニュースのバックナンバーの中に、フィブリン網による腎結石捕獲について紹介しているものがあるとされているが、当該拡売ニュースを保有している者は見つかっていない⁴³。

図表 4-34 「拡売ニュース」で紹介があったとされる製品一覧

製品名	一般名	1981(S56)年の効果・効能	承認日
フィブリノゲン-ミドリ	乾燥人フィブリノゲン	低フィブリノゲン血症の治療	1964(S39)年6月
トロンビン-ミドリ	人トロンビン	通常の結紮によって止血困難な小血管、毛細血管および実質臓器からの出血	1961(S36)年4月
AHF-ミドリ	乾燥抗血友病人グロブリン	血友病A患者に対し注射して血漿中第Ⅷ因子を補い、血友病性出血を止血する	1970(S45)年8月
ニューロステイン	メチレンブルー	腹腔神経遮断術を必要とする胃・十二指腸潰瘍の外科的治療並びに広範囲子宮切除術に際しての神経細枝の識別	1975(S50)年8月

出所) III4.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.21

③ 医療機関への販売の仕方と医療関係者との関わりに関する考察

不適切な営業ツールを用いて製剤の販売を行っていた点

一部の医薬情報担当者が、当時の承認外事項であったフィブリン糊の使用法が記載された小冊子を活用して、医療機関への営業活動を実施していた⁴⁴。同冊子は研究会向けの補足資料として作成されたものであり、またミドリ十字が組織的に同冊子を用いた営業活動を奨励していたとは必ずしも言えない。しかし、同研究会の内容をまとめたフィブリン糊研究会記録と合わせて、適応外使用であるフィブリン糊の情報が記載された営業ツールを用いていたこと自体、製薬企業として問題ある行為である。

また、営業用のパンフレットとして活用されていた「乾燥人フィブリノゲン フィブリノゲン-ミドリ」(1983(S58)年7月版)には、「特長」という項目の中に「紫外線照射処理はウイルスの不活化、強力な殺菌効果を発揮」という表現を認めることができる。しかし、これを裏付けるデータをミドリ十字は保有しておらず、当該製剤の安全性を過度に強調した販売活動を行っている。フィブリン糊の小冊子同様、このような虚偽記載のあるパンフレットを用いた販売活動も問題であったと言わざるをえない。

当時のフィブリノゲン製剤はミドリ十字社の全売り上げの約0.5%~3%程度しか占めておらず、薬価でもプラズマネートやグロブリンの方が高い水準にあり、販売数量もそれらの医薬品の方が多かった。以上を鑑みれば、フィブリノゲン製剤は企業内において積極的な販売促進対象とはなっていなかったと考えられる⁴⁵が、このような不適切な営業ツールを用いて販売促進を行っていたことは、製薬企業の販売活動として問題であったと判断せざるをえない⁴⁶。

⁴⁴ H13.4.19 ウェルファイド社報告書 p.5

⁴⁵ 当時の関係者は「営業本部がフィブリン糊を使用するよう推奨した業務連絡を出したり、販売ノルマを課したとの記憶はない。フィブリノゲン製剤は、全体の売り上げの約0.5%と極めて少なく、主力製品でないため、注力していなかったと思う」というコメントを残している (H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.5)

⁴⁶ なお、フィブリン糊に関してミドリ十字が組織的な販売促進活動を行っていたかどうかについて、厚生労働省は「薬事法違反を問うのは困難」という判断をしている。(H13.8.28 厚生労働省医薬局発『フィブリノゲン製剤の使用に伴う肝炎発生に関する虚偽報告等に対する行政措置について』)

⁴³ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.36

2) 市販後の危険性情報の収集の仕方とデータの取扱い

販売の仕方に続き、市販後の製剤に関する危険性情報等の収集について、「通常時」と「集団肝炎感染発生時」に時期を分けて検証を行う。特に「通常時」においては、その情報源を国内外で分けてそれぞれを考察する。

i) 通常時

① 国内における感染情報の収集と対応

国内における情報収集について、特に市販後調査の手法に着目し、情報収集先や情報収集方法の妥当性を検証する。併せて、収集した情報の取り扱いにも着目し、企業内の情報処理体制の実態も整理する。

ア) 調査手法

1986 (S61) 年 2 月に旧厚生省に提出したフィブリノゲンミドリの再評価申請資料には、1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に肝炎発症例が 3 例報告されているという記載がされている。この時期の肝炎発症例に係る報告収集には、「アンケート回答ハガキによる情報収集」と「医薬情報担当者による情報収集」という 2 つの調査手法が用いられていた。

アンケート回答ハガキによる情報収集

フィブリノゲン製剤 1 瓶ごとに「血清肝炎調査票」と題したアンケート回答ハガキが添付されていた⁴⁷。当該医薬品の使用患者が肝炎を発症した際、医師にハガキ内の項目を記入してもらい、直接ミドリ十字本社の担当部署（当時の医薬安全課）に郵送してもらう形式で、肝炎発症例に関する報告を受けていた。

アンケート回答ハガキは、1966 (S41) 年 1 月から各包装に同封されるようになった⁴⁸。導入の経緯は正確には判明していないが、1965 (S40) 年 5 月 19 日付け技術研究指令第 207 号において「(βプロピオラクトン処理の) 実際の効果は今後 3 年間に亘る製品使用病院からの苦情の集積によって求めることになる」と書かれていることや、その開始時期などから、βプロピオラクトン処理のフォローアップの手段として開始されたと考えられている⁴⁹。

このアンケート回答ハガキによる情報収集の実績は、導入直後からの記録が全て残っているわけではないため、総合的に整理することは難しい。しかし、たとえば 1968 (S43) 年 6 月改訂版の添付文書には、「フィブリノゲンミドリでは 1966 年 1 月から、各包装ごとにアンケート回答ハガキを同封し、使用医師の調査協力を求め、1967 年 10 月終まで 22 カ月間に 30,330 瓶を供給したところ、僅かに 2 例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けたただけであった。フィブリノゲンミドリを使用した多くの医師において、本品の使用による肝炎発症は経験されていない。」との記載を認めることができる。同記述は、以後の添付文書の改訂に合わせて供給された瓶の数が増大していき、1971 (S46) 年 5 月改訂版では「1970 年末までに 111,310 瓶を供給」、1972 (S47) 年 1 月改訂版では「1971 年末までに 145,990 瓶を供給」と記載されている。その一方で、肝炎発生報告数は 1968 (S43) 年 6

月改訂版の時と変わらず「僅かに 2 例の黄疸（肝炎）発生の告知を受けただけ」という記載に留まっている。なお、この 2 例の肝炎発生報告例が国へ報告されたことを示す資料は存在していないが、田辺三菱製薬から寄せられた H21.1.9 研究班からの質問に対する回答 (3) には「添付文書の記載変更を行っていることから考え、当局には報告していたものと推測致します」という認識が示されている。

また、1975 (S50) 年から 1986 (S61) 年にかけてミドリ十字に届けられた、26 枚のアンケート回答ハガキが現存している。この 26 枚のうち、肝炎または肝機能異常を報告しているものが 7 枚（うち 2 枚が輸血非併用例、5 枚が輸血併用例）存在している⁵⁰。

以下、参考までに当時のアンケート回答ハガキのコピーを掲載する。

図表 4-35 フィブリノゲン製剤に同封されていたアンケート回答ハガキ

郵便はがき
536-□□

大阪府城東区中央1-1-47
株式会社 ミドリ十字
営業部医薬安全課宛

血清肝炎調査票			
氏名			
性別			
年齢	年	月	日
病名(既往)			
医師(併診)			
フィブリノゲン	服用日	月	日
	服用量	g	
併用薬	有	無	
併用薬名	月	日	
肝臓	検査日	月	日
(血清検査と 認められるもの)	証状・経過		
予後としてのプロピオラクトン処理の有無	有	無	

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(2)-1

医薬情報担当者による情報収集

医師等からフィブリノゲン製剤の使用による肝炎発症報告を受けた医薬情報担当者が、「医薬品副作用報告書」にその内容を記入し、ミドリ十字本社の担当部署に報告する方法である。

こちらの手法による記録も正確なものが残っていないが、1976 (S51) 年から 1985 (S60) 年までの間に 1 例の肝炎発症例が報告されたことが判明している⁵¹。すなわち、1986 (S61) 年 2 月に提出

⁴⁷ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

⁴⁸ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.9

⁴⁹ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.9

⁵⁰ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

⁵¹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.5

されたフィブリノゲンミドリの再評価申請資料内の3例の肝炎発症例は、この医薬情報担当者によって収集された1例と、アンケート回答ハガキによって収集された2例（輸血非併用）の合計となっている。

以下、参考までに当時の医薬品副作用報告書のコピーを掲載する。

図表 4-36 医薬品副作用報告書

社名	製法	成分	性状	包装	用途	禁忌	副作用	備考
製法	成分	性状	包装	用途	禁忌	副作用	備考	
<p>医薬品副作用報告書 (C)</p> <p>品名: _____ 包装: _____</p> <p>製法: _____ 成分: _____</p> <p>性状: _____ 包装: _____</p> <p>用途: _____ 禁忌: _____</p> <p>副作用: _____ 備考: _____</p>								
<p>患者氏名: _____ 性別: _____ 年齢: _____</p> <p>住所: _____</p> <p>職業: _____</p> <p>既往症: _____</p> <p>投与経路: _____ 投与回数: _____</p> <p>投与期間: _____ 投与量: _____</p> <p>副作用発症状況: _____</p> <p>経過: _____</p> <p>検査結果: _____</p> <p>備考: _____</p>								

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 資料 1-(2)-2

なお、肝炎感染に関する国内の最新情報の収集手段としては、上記2種類の肝炎発症例取得経路とは別に、論文等から知見を取得する手法も存在する。当時のミドリ十字社では、情報特許室（後に図書室、技術情報室に名称変更）や医薬情報部が当該任務に当たっていた。

なお、これらの部門が具体的にどのような論文を取得していたかは定かでない。ここでは、代わりとして、本被害事件の当該血液製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染について述べている国内の主な報告を、図表 4-37 に整理する。図表 4-37 より、フィブリノゲン製剤や第Ⅳ因子複合体製剤に関する肝炎感染の事例報告を確認することができる。

図表 4-37 当該血液製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染についての主な報告

年	出所	内容
1963 (S38)	百瀬和夫（東邦大学）、平塚肇、池田文雄ら『正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症』産婦人科治療 第7巻4号 398-411頁	Fibrinogen 療法の副作用の項目に、Fibrinogen はプールされた大量の保存血液から作製され、その中に肝炎 virus を含む危険性が高いといわれている。Rettew(1957)は3例の肝炎（うち死亡1）を報告し、Paxson(1958)は61例中3例5%、Pritchard(1958)も727例中37例5%、死亡1という頻度をあげていることを記載。
1964 (S39)	村上省三（日赤輸血研究所）ら『国際輸血学会議から』日本医事新報 2118号	ニューヨークの Presbyterian Med. Center の報告で、出血による低フィブリノゲン血症患者にフィブリノゲンを投与して、6か月生存した症例のうち、黄疸発生率が14.3%に見られたというものがあったことを記載。
1964 (S39)	市川洋一（国立予防衛生研究所）ら『ウイルス肝炎に関するWHO報告から』日本医事新報 2120号	血清肝炎（SH）と流行性肝炎（IH）の感染源に関して「輸血及び滅菌されていない各種血液製剤の輸注」があること、無処置の混合血漿は混合数値にも左右されるが、0.12~12.2%と全血よりもはるかに高い発病率を示すこと、フィブリノゲン及び抗血友病性グロブリンは製剤の特質からいっても、混合血漿より感染源の潜在機会が多く、17%という報告があることなどを記載。
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（BPL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
1967 (S42)	二之宮景光（東京大学）ら『輸血源よりみた血清肝炎に関する考察』日本輸血学会雑誌 14巻 4,5,6号	供血源と肝炎の発生について調査したところ、献血単独輸血で肝炎を発病したものの中にフィブリノゲン製剤の投与が行われていたこと、胸部外科でフィブリノゲン製剤の投与を受けた6症例のうち4症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
1968 (S43)	二之宮景光（東京大学）ら『手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究』日本輸血学会雑誌 16巻 4,5号	東大第2外科、胸部外科における輸血後肝炎発生の状況について、フィブリノゲン製剤を投与したものの中で、3例について発生を認めたとして、さほど出血も甚だしくなく必然性の乏しい2,3の症例に対して行われたフィブリノゲン製剤の漫然とした投与は反省すべきものと考えていると述べる。
1978 (S53)	吉利和 翻訳『ハリソン内科学第8版』	正常血漿中のフィブリノゲン値は、200mg/dl から400mg/dl であるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のもとの火傷、死児稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度がことが記載されている。DICに対する第1の処置は、原因疾患に対するものであり、次の処置は、血液成分の補充であることから、補充療法は、抗凝固療法を行わずに施行すると血液凝固に対してより多くの基質を提供するにすぎず、血液凝固がコントロールされているかどうかを確実に知ることは困難である上、肝炎感染の危険があることから、フィブリノゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。

年	出所	内容
1979 (S54)	安田純一『血液製剤』近代出版	血漿分画製剤について、血液凝固因子の製剤では、プールした血漿に由来する肝炎病原体による汚染の危険が特に大きく、そのため個人由来の血漿または少人数の血漿プールから製造しようとする努力が多されとの記載があり、また血液凝固因子製剤について、凝固因子製剤の多くがB型肝炎病原体による汚染の危険を有していると記載。 さらにフィブリノゲンの副作用の項目では、フィブリノゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝固をより亢進させることになるので禁忌である、さらにフィブリノゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいため、できれば1人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシベート（または乾燥抗血友病人グロブリン）を以て代用すべきであるという意見があるとのこと、血液凝固第IX因子製剤の副作用の項目では、肝炎の伝播と血管内凝固の多発とが最大の副作用といえたと述べる。
1980 (S55)	赤羽賢浩（東京都臨床医学総合研究所）ら『チンパンジーを用いたヒト Non-A, Non-B 型肝炎の感染実験—血漿分画製剤（Fibrinogen）による継代感染実験—』肝臓 21巻1号	ヒトに非A非B型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤10mlを静脈内に接種して経過を観察し、その第1代感染チンパンジーの血清を第2代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第2代感染チンパンジーの血清を第3代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非A非B型肝炎発症を確認したことを記載。
1980 (S55)	安島秀雄（日本大学板橋病院小児科）ら『血友病患者におけるB型患者について—自験例を中心に—』小児科 21巻11号	HBV感染率について18歳未満の血友病患者を対象にした調査では87%で、長尾らの84%、Speroらの98%とほぼ同率で、成人とほとんど差はなかったことを記載し、今後肝疾患が大きな問題になるであろうことは多くの報告者が指摘していること、我が国では欧米に比べこの問題の解決に対する姿勢が消極的で、現状では回避できない副作用として片付けられる嫌いがあることを述べる。
1981 (S56)	安島秀雄（日本大学板橋病院小児科）ら『PlasmapheresisとHemoperfusionにより救命し得た血友病BのHBウイルスによる劇症肝炎例』臨床血液 22巻10号（甲A446）	第IX因子製剤を投与した後、HBVによる劇症肝炎で昏睡に陥った血友病B患者を救命できた症例が記載されており、最近では、高単位第VIII因子、第IX因子製剤の開発により血友病患者の止血管理は一層容易になりつつあるが、その反面、副作用の一つとして肝炎の問題が大きくクローズアップされていることを記載。
1981 (S56)	Zuckerman 著、西岡久壽彌訳『肝炎とウイルス』講談社（原著は1979（S54）に刊行）	非A非B型肝炎ウイルス潜在の可能性から、フィブリノゲン、第VIII因子及び第IX因子はなお肝炎発症の高度の危険性を有する製剤と考えるべきであること、非A非B型肝炎ウイルスのスクリーニングが可能になるまで、生命の危険のある患者に対し、濃縮された血液製剤を使用することは制限すべきであることを記載
1982 (S57)	出口克己（三重大学内科）ら『血友病における補充療法の副作用』日本輸血学会雑誌 第45巻5号	著者らの経験した肝炎発症について、多供血者プール血漿からのF・IV製剤を使用開始した1978年には5例（血友病B3例）、1979年には3例（血友病B2例）に認められ、この2年間に集中したことを記載し、この成績は、単一供血者からの抗血友病製剤を使用していた頃と比べると、多供血者のプール血漿からの製剤使用後にその発生頻度が増加しており、この傾向がとくにF・IV製剤で強いとする報告と一致すると述べる。
1983 (S58)	池ノ上克（鹿児島市立病院周産期医療センター）ら『母体の出血傾向出現例に対する治療』周産期医学 13巻4号	産科DICの補充療法として従来しばしば用いられてきたfibrinogen製剤は、血漿肝炎を起こす危険性が高いことから最近では避ける傾向にあると記載。
1983 (S58)	吉原みな子（国立予防衛生研究所）『供血者の選択に必要な検査』Medical Technology 11巻7号	直近3年間の非A非B型肝炎発症率の上昇の原因の一つに、平均輸血量とくに血液成分輸血（血液成分製剤）の増加があると思われること、加熱人血漿蛋白及びアルブミンは輸血後肝炎の原因になりにくい、血漿、特にグロブリン製剤、フィブリノゲン、凝固剤などは輸血後肝炎と大いに関連があり、これらの製剤の使用量急増は、非A非B型肝炎の増加の一端を担っているかもしれないと記載。

年	出所	内容
1983 (S58)	清水勝（東京都立駒込病院）『血液凝固異常と輸血』医学と薬学 9巻1号	アメリカでは肝炎発症の危険性が高いことおよびフィブリノゲン製剤のみを投与する適応症例が先天性のフィブリノゲン異常症や欠乏症を除いてありうるかという問題提起もあり、最近では製造が中止されていること、凝固第IV因子複合体については、プール血漿から作られるため、肝炎発症の危険性が非常に高いことを記載。
1984 (S59)	横井泰（東京大学）ら『凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について』日本輸血学会雑誌 30巻5号	東大胸部外科教室において、濃縮凝固因子製剤の投与を試みた結果、肝機能障害例の多発をみたことから、その追跡調査を行った報告であり、肝炎発生率は、凝固因子製剤と輸血併用の場合57%、凝固因子製剤のみの利用の場合33%、輸血のみの場合2%であったこと、凝固因子製剤別の肝炎発生率は、フィブリノゲン製剤57%、クリスマシン82%、AHF（乾燥抗血友病人グロブリン）88%、クリオプリン60%、コンコエイト40%となったが2剤以上併用した症例が多いため、ある凝固因子製剤の肝炎発症率の高さは併用されることの多かつた他剤による可能性があることを記載した上で、凝固因子製剤投与における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以降教室では凝固因子製剤投与に関してきわめて慎重に対処することとして述べる。
1988 (S63)	堀之内寿人（宮崎医科大学）ら『熱処理フィブリノ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。
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ゲン製剤（フィブリノゲン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°C96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。
1990 (H2)	大久保進（関西医科大学）ら『血友病患者ならびに人血漿分画製剤におけるC型肝炎ウイルス（HCV）抗体の検討』日本輸血学会雑誌 36巻4号	関西医科大学付属厚院の第1内科で診療している血友病患者38例（血友病A33例、血友病B5例）の血漿又は血清を対象として抗HCV抗体検査をしたところ、抗HCV抗体陽性率は、血友病A患者では33例中28例（84.8%）、血友病Bでは5例中5例（100%）だったことを記載し、輸血よりも、多人数分の血漿を原料とする濃縮凝固因子製剤がHCVの感染源として考えられると述べる
1993 (H5)	泉信一（旭川医科大学）ら『C型慢性肝炎経過中に急性肝不全症状を呈したAcute on chronicの一例』日本消化器病学会 90巻臨時増刊号	フィブリノゲン製剤の単独投与により、その1か月後から肝機能障害異常が出現し、以後、C型慢性活動性肝炎と診断されたことを報告。
2003 (H15)	長谷川泉（名古屋市立大学）ら『血液 Fibrinogen 製剤による HCV 感染の検討』肝臓 44 supplement (2) p169, A430	1986~1987年に製造されたフィブリノゲン製剤中にHCVの混入が確認され、過熱製剤中にもHCVが確認されたこと、それらのフィブリノゲン製剤中にHCV 1a, 1b, 2bのそれぞれ複数のcloneが確認されたこと、特定のフィブリノゲン製剤を投与された4人のHCV遺伝子解析を行ったところ、3人がフィブリノゲン製剤中のHCV cloneの遺伝子配列(1a)と高い相同性が認められ、フィブリノゲン製剤によるHCV感染が強く示唆されたことおよび生体内でHCV 1a cloneのみが持続感染していた機序はgenotype specific RTD-PCRからウイルス量の違いによることが示唆されたことなどを記載。

1) 市販後調査を支える情報取り扱い体制

1977 (S52) 年以降の、医薬品の安全性・有効性等に関する情報収集及び提供体制の変遷を、以下に整理する。

1977 (S52) 年から 1988 (S63) 年にかけて、現在の「製造販売後安全管理の基準 (いわゆる GVP)」に基づく安全管理統括部門のような、全社を統括するような部署は存在しなかった。営業・開発・研究の各部門において、それぞれ安全性・有効性に関する情報を収集し、関係部門で回覧などする体制をとっていた。具体的には、営業部門において医薬安全課 (後に医薬安全室に名称変更) が、主として医療機関からの副作用自発報告の収集と、旧厚生省への報告業務を担当していた。また開発部門において、薬効再評価室 (後に資料整備室、再審査業務室等に名称変更) が、主として医薬品再評価あるいは医薬品再審査に係る業務を担当していた。そして研究部門において、情報特許室 (後に図書室、技術情報室に名称変更) が情報収集を行っていた。

その後、1987 (S62) 年 10 月に、旧厚生省において設置された「医薬品の使用成績調査の実施方法に関する研究班 (本間班)」の第 1 回会議が開催されている。このように医薬品の市販後調査の重要性が広く認識されていく中で、1988 (S63) 年 3 月に、営業本部の医薬安全室と開発本部の再審査業務室を統合して、社長直轄の独立部門である医薬情報部が設置されている⁵²。

以上の流れを、当時所属していた人員数とともに整理したものが次の表になる。なお、開発部門並びに研究部門所属人数中の業務配分は不明となっている。また、情報収集に携わった人数が分かっている場合には () 内に記載されている。

図表 4-38 1977 (S52) 年から 1988 (S63) 年 3 月までの情報収集体制の変遷

年	法規制等	社内体制		
		営業部門	開発部門	研究部門
1977	S52	営業部 医薬安全課—1名	開発部 薬効再評価室—1名	中央研究所 情報特許室—9名
1978	S53		開発部 資料整備室—2名	
1979	S54		開発部 開発第5課—3名	
1980	S55	改正薬事法施行(4月) ・再審査制度導入 ・副作用報告義務化		
1981	S56	営業本部 学術部 医薬安全課—1名	開発本部 開発第1部第2課—3名	研究本部 中央研究所 情報特許室—8名
1982	S57			研究本部 中央研究所 図書室—8名
1983	S58	営業本部 学術部 医薬安全室—2名		
1985	S60		開発本部 開発第1部	研究本部 中央研究所 技術情報室—7名
1987	S62	本間研究班 第1回会議開催(10月)	研究開発本部 開発部門 薬事部—10名 再審査業務室—(6名)	研究開発本部 中央研究所 研究管理部 技術情報室—5名 図書室—3名
1988	S63		医薬情報部(3月)—15名(8名)	

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2

H21.1.9 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (3)』

⁵² H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.1-2

この当時の情報源は、医療機関、研究機関、国内外の医学・薬学専門雑誌、各国の政府刊行物、各種の文献データベース、海外の子会社などであったと推察される。ただし、情報源の種類や調査頻度、情報の評価方法や管理についての明確な規定はなかったようである⁵³。

続いて、1988 (S63) 年 3 月の医薬情報部設置以降の情報取り扱い体制について、その変遷を以下に整理する。

医薬情報部の設置後、1993 (H5) 年 4 月には、「新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準 (以下、GPMSP)」に則った「市販後調査業務手順書」を作成・施行している。これにより、副作用情報・文献情報・学会情報・海外での措置情報等について、収集・評価・対応の決定に関する手順と体制が明確化され、市販後医薬品の安全対策を統括する市販後調査管理部門が整備された。この「市販後調査業務手順書」は、その後の GPMSP の改定や省令化、薬事法改正の都度、改訂を重ねている。

また、1998 (H10) 年 4 月には、ミドリ十字と吉富製薬合併に際し、市販後調査管理部門として医薬情報本部が設置されている。この基本的な体制は、2001 (H13) 年 10 月に、三菱東京製薬とウエルファイドが合併して三菱ウェルファーマとなった際にも踏襲されている。

図表 4-39 1988 (S63) 年から 2001 (H13) 年までの情報収集体制の変遷

年	法規制等	社内体制			備考
		組織	社内経理	監視体制	
1988	S63	GPMSP案公表(11月)	医薬情報部を設置(3月)		
1991	H3	GPMSP業務局長通知			
1993	H5	GPMSP施行		市販後調査業務手順書を作成・施行	市販後調査業務手順書中に自主点検の実施を規定
1994	H6	改定GPMSP施行			
1996	H8				医薬情報部内にGPMSP監査室を新設
1997	H9	薬事法改正・感染症報告義務化・省令に基づく新GPMSP施行		1993 (H5) 年の手順書に、感染症報告に関する規定を明文化するなど整備	
1998	H10	薬事法改正	医薬情報本部を設置し、4部2室体制をとる	合併新会社としての市販後調査業務手順書を整備	吉富製薬とミドリ十字が合併し、吉富製薬となる
2000	H12		3部1室に集約		医薬情報本部外に信頼性保証部 GPMSP保証室を設置
2001	H13		医薬情報本部に3部からなる市販後調査管理部門を設置	合併新会社の市販後調査業務手順書を整備	ウエルファイドと三菱東京製薬が合併し、三菱ウェルファーマとなる

出所) H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.2

⁵³ 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)』

ウ) 国内における感染情報の収集と対応に関する考察

自発報告に頼る情報収集手法しかとっていなかった点

集団肝炎感染が発生する以前の、1985 (S60) 年頃までの情報収集手法は、アンケート調査と医薬情報担当者による調査の2種類であった。

ただしこれらはいわゆる自発報告であり、当時の自発報告が今日ほどには活発でなかったことを踏まえれば、感染情報の収集手法として十分であったとは言いがたい。実際に、1985 (S60) 年度に旧厚生省に報告された副作用症例は全体で1,986件(副作用モニター医療機関からの報告803件、企業報告1,183件)であり、これは2000 (H12) 年度の副作用報告数27,623件(医療機関などから5,297件、企業報告22,326件)と比べて低い水準となっている⁵⁴。

また、2002 (H14) 年までの調査の過程で企業が把握していた418人リストの患者の内、BPL処理が施されていた1985 (S60) 年頃までに、30例の肝炎等の報告症例があったことが判明している⁵⁵。この事実からも、1985 (S60) 年時点で自発報告から取得していた3例(輸血併用のパターンを含めれば8例)という数値が、感染実態よりもかなり少ない数値だったことが分かる。

アンケート用紙が同封されているとしても、それが医師の下に届く前に廃棄される可能性があること等も考慮すれば、アンケート調査と医薬情報担当者による調査という、自発報告に頼った情報収集手法のみをとっていた当時のミドリ十字の対応には、問題があったと言わざるをえない。

なお、このような自発報告に頼っていたにもかかわらず、ミドリ十字は添付文書内に製剤の供給数と肝炎発生報告数を記載している。1968 (S43) 年6月改訂版の添付文書には「30,330瓶を供給したところ、僅かに2例の黄疸(肝炎)発生の報告を受けただけ」と記されており、1972 (S47) 年1月版では「145,990瓶を供給しているが、僅かに2例の黄疸(肝炎)発生の告知をうけただけであった」と、報告が当初の2例だけでいかにも安全性がますます高まっているがごときの記載になっている。自発報告の性格を鑑みれば、医療機関への主要な情報提供手法である添付文書に、過度に安全性を強調するかのようない記述を行ったことは問題である。

症例報告の解釈において危機意識が不足していた点

アンケート調査と医薬情報担当者による調査を通じて、1975 (S50) 年から1986 (S61) 年にかけて3例(輸血併用例を含めれば8例)の症例報告が為されている。症例数としては少ないが、輸血非併用の発症がある時点で、当該医薬品による肝炎感染の危険性を疑うべきであったと考えられる。

そもそも自発報告という手法の性質を鑑みれば、報告された症例が実態の一部にすぎないことは容易に想像される。またフィブリノゲン製剤が輸血と併用される場合が多く、医師が輸血によって肝炎が発症したと判断して報告しなかったケースも相当数存在したものと考えられる。製薬企業として、これらの点にも思いを至らせるべきであった。

以上のことから、当時のミドリ十字における3例(輸血併用例を含めれば8例)の症例報告への解釈には、問題があったと考える。安全性を追求すべき製薬企業として、その危機意識に不十分さが認められる。

情報取扱い体制の構築が十分でなかった点

⁵⁴ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.6

⁵⁵ H14.7.16 三菱ウェルファーマ社報告書 p.24

1988 (S63) 年の3月になるまで、当時のミドリ十字には、安全性に係る情報を一元的に集約する組織が存在しなかった。代わりに営業・開発・研究の各部門に情報収集を行う部署を設置し、情報を収集・管理していた。副作用情報や、国内外の最新知見といった情報が一元的に収集・管理されなかったことにより、安全管理の面で十分な対応力を保持することは難しかったと考えられる。

実際に、1987 (S62) 年4月頃にフィブリノゲン-ミドリによる集団肝炎感染が問題視された当時、営業部門の医薬安全室には2名しか担当職員がいなかった。これにより、全国から集まってくる感染情報の収集・管理に対応しきれなかったという評価を、企業自らがくだしている⁵⁶。

また図表4-37より、フィブリノゲン製剤や第IX因子複合体製剤に関連した肝炎感染を報告する論文等を確認することができるが、これらの情報に基づいて各種製剤の回収等が検討・決断されることはなかった。情報特許室等が最新の論文を収集する任務を負っていたものの、それが実際のアクションに結びつかなかった点は、情報の収集・取扱体制に不備があったことを意味している。

また、全国から収集した症例情報類には一連の番号が付与されておらず、受付台帳等も存在していなかったことが分かっている。組織や人数のみならず、情報管理に関する社内規定の甘さも問題であったと言える⁵⁷。

これらを総合すれば、当時のミドリ十字において、情報取扱い体制の構築全般に問題があったと言えることができる。

⁵⁶ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.7

⁵⁷ H13.3.26 ウェルファイド社報告書 p.11

② 海外における危険性情報の収集と対応

国内における感染情報の収集に引き続き、海外の情報収集先や情報収集方法の妥当性について検証する。

検証の視点として、まずは海外の個別の感染例に触れることが可能であったかどうか注目する。この直接的な情報収集に加えて、「論文の収集」「海外の規制当局の動向確認」という2つの手法が考えられるので、これらを加えた3つの項目を中心に見ていくこととする。

ア) 海外の症例の収集

当時の情報源として、海外の個別の症例を把握していたという事実は、既存の資料等からは認められない。

イ) 海外の論文の収集

当時のミドリ十字は、様々な時点において海外の論文を収集し、フィブリノゲン製剤に関する各種情報を取得している。

フィブリノゲン製剤の製造承認時には、海外で販売されていたフィブリノゲン製剤について、ウイルスや細菌の不活化方法としての紫外線照射法に関する情報を収集している。具体的には、米国 NIH の“Minimum Requirements: Dried Fibrinogen (Human) (2nd Revision, NIH, October 1, 1954)”の情報である。なお、紫外線照射に関する情報としては、上記情報とは別に、米国カッター社のフィブリノゲン製剤が紫外線照射を施していたという情報を取得している。これは、当時カッター社に研修に行っていたミドリ十字社員によってもたらされたものである⁵⁸。この社員は、1962 (S37) 年頃、血漿分画技術の習得のため、カッター社に半年間派遣されていたとの記録が残っている⁵⁹。

フィブリノゲン製剤の販売後は、再評価申請のために収集された論文や、添付文書内に新たに参考資料として追加された論文などが収集されている。たとえば、1975 (S50) 年 11 月作成の添付文書の使用上の注意には、「アメリカにおいては本剤の使用により、15~20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり、使用の決定に際しては患者のリスク負担と投与によって受ける治療上の利益とを秤量すべきであるとされている。」と記載されている。この記述の基となった論文は“AMA Drug Evaluations, 2ed, p.118. AMA Department of Drugs, 1973”であると添付文書内に記されている⁶⁰。

こうした海外の論文を、どのような体制でどこから収集していたかについて、詳細を判別する資料は少ないが、その情報源については、国内の情報収集について記載した通り、1988 (S63) 年まで、医療機関、研究機関、国内外の医学・薬学専門雑誌、各国の政府刊行物、各種の文献データベース、海外の子会社などから収集していたと推察されている⁶¹。ただし、情報源の種類や調査頻度、情報の評価方法や管理についての明確な規定はなかったと考えられている⁶²。

また、海外情報の情報源としては、現在一般的に行われているオンライン検索が想定されるが、このような検索システムは、1976 (S51) 年の JOIS による Medline の導入まで待たなければならない。Medline 以前は、海外雑誌の定期購入による情報チェックやインデックスメディクス（文献索引集）

の閲覧による二次検索が主流であったという回答が得られているが、当時の具体的な情報収集体制に関する資料が残っていないため、その詳細は不明であるとされている⁶³。なお、1980 年代前半頃には、海外雑誌で NEJM、JAMA、ランセット、サイエンス、ネーチャー、ブリティッシュ・メディカル、ブラッド等の主要雑誌が定期購読されていた記録が残っている、との回答を得ている⁶⁴。

参考までに、フィブリノゲン製剤の危険性について述べている主な海外論文を、以下にリストアップする。これらを含めた海外論文を、ミドリ十字が把握できていたかどうかは判断できない。

図表 4-40 フィブリノゲン製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染についての主な報告

年	出所	内容
1957 (S32)	James H. Graham ら 『POSTOPERATIVE HYPOFIBRINOGEN EMIA Diffuse Intravascular Thrombosis after Fibrinogen Administration』The New England Journal of Medicine 257 巻 3号	従来、フィブリノゲンは先天性及び後天性フィブリノゲン血症状態を改善するために使用されており、その使用による合併症は、当時まで肝炎発生のみであったが、著者がフィブリノゲンを投与した後、術後低フィブリノゲン血症を生じて広汎な血管内フィブリン沈着及びこれによる内臓梗塞が生じた症例があったことを報告。
1963 (S38)	Cronberg (Sweden) 『フィブリノゲンによる感染する肝炎』	フィブリノゲン製剤を投与した 49 例の患者のうち、15 例に肝炎発生したこと、そのうち 6 例は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害の薬剤を服用したことがなかったこと、15 例すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いことを記載
1963 (S38)	『Physicians' Desk Reference』Medical Economics	紫外線照射処理を行ったフィブリノゲン製剤について、肝炎ウイルスの存在は確定的な弊害であると考えられるべきであり、同製剤の使用を控えるべきであると警告
1971 (S46)	David M. C. Sutton (USA) ら 『Intravascular coagulation in abruptio placentae』Am. J. Obst. Gynecol. 109 巻 4号	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノゲンを投与することは、血清肝炎を伝播するリスクがかなり高く、線維素溶解を一層亢進させ、凝固障害が悪化する可能性があることから、適切ではないことを記載。
1974 (S49)	L.F.Barker ら 『Transmission of viral hepatitis, type B, by plasma derivatives』	フィブリノゲン製剤による肝炎感染について、1948 (S23)年に Janeway が、1 ロットあたり 2000 例までのドナーからの血液から成る血漿プールから調整したフィブリノゲンを投与した 43 例のレシビエントに於いて、肝炎が 10%に発現したことを報告したこと、1957 (S32)年に Skinner は、フィブリノゲン製剤を投与した 17 例中 6 例に肝炎が発生したと発表したこと、1965 (S40)年に Phillips は 78 例中 11 例、1966 (S41)年に Anderson らは 394 例中 34 例、Mainwaring らは 9 例中 5 例、1969 (S44)年に Boeve らは 32 例中 10 例の発生を報告していることを記載。また、第IX因子複合体濃縮製剤について、これらの投与を受けたレシビエントにB型肝炎ウイルスを感染するという記載があることを記載。これらの報告を受けて、フィブリノゲン、抗血友病因子及び第IX因子複合体を肝炎伝播の危険性の高い製剤に分類し、その使用を臨床に決定する際には肝炎リスクを考慮に入れなくてはならないと警告

⁵⁸ H14.8.9 三菱ウェルファーマ社報告書 p.14
⁵⁹ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.16
⁶⁰ H14.5.31 三菱ウェルファーマ社報告書 p.32

⁶¹ 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)』
⁶² 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)』

⁶³ 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)』
⁶⁴ 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)』

年	出所	内容
1975 (S50)	A. J. Zuckerman『ウイルス肝炎』	1965(S10)年に Mosley が、血液及び血液製剤を、その受血者に起こる輸血後肝炎の危険度にしたがって分類し、“平均的な危険”として新鮮血および1人の供血者からの血漿をあげ、“高度に危険”なものとしてはプールされた血漿、フィブリノーゲン、抗血友病グロブリンをあげたこと、米国の2つの大学病院における輸血に関連した肝炎の中で、フィブリノーゲンを輸血された人の比率が全血を輸血されて肝炎になった患者の35倍も多いという数字を引用していること、1966(S41)年3月から1970(S45)年1月までに、フィブリノーゲンの投与を受けた80名の心血管系術後患者のうち15人(19%)が肝炎となり3人(4%)が肝炎で死亡していることなどを記載。 また、Faria と Fiumara(1972)は開心術の術中術後に凝固因子製剤Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子の投与を受けた患者について、処置を受けた9人の患者のうち6人までは黄疸性肝炎を起こし、7番目の患者は無黄疸性の肝炎を発症し、他方、凝固因子の投与を受けなかった22人の中には僅か1人が肝炎となったにすぎなかったと報告していることを述べる。
1976 (S51)	J. H. Hoofnagle (USA)ら『The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products』The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 88巻1号	HBsAg が陽性であるか陰性であるかにかかわらず、“高リスク”の血漿製剤(フィブリノーゲン、抗血友病因子、第Ⅳ因子濃縮製剤)は、なお肝炎を発生させ得るものと見なされるべきであること、HBsAg 陽性反応が稀にしかみられないフィブリノーゲンに、感染症を示すことが繰り返し証明されていることから、フィブリノーゲンの HBsAg の状態(陰性であるか、陽性であるか)は、その感染力を十分に反映しているとはいえないこと、第Ⅸ因子濃縮製剤は、驚くほど高い割合の患者で感染性を示すことが明らかにされていることなどを記載。
1982 (S57)	R. J. Gerety (USA)ら『Plasma derivatives and Viral hepatitis』TRANSFUSION 22巻5号	ウイルス性肝炎は、血漿由来製剤の静脈内持続注入後に現われる最も重要な副作用のひとつであること、高リスク製剤であるフィブリノーゲン、抗血友病因子(第Ⅶ因子濃縮製剤、AHF)及び第Ⅸ因子製剤(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ複合体)について、心臓手術を受けこれらの製品の投与を受けた8例の患者全てに Non-A、non-B型肝炎が現れたのに対し、145例の対照ではこれが現れたのは4例であったことなどを記載。
1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky『Coagulation defects in pregnancy』Obstetrics	プールした血液から調整した濃縮フィブリノーゲンは、肝炎及び AIDS 感染のリスクがより高いほか、血管内凝固を悪化させるとの見解もあると記載。

ウ) 海外の規制当局の動向確認

本節では、特にフィブリノーゲン製剤の承認取り消しを行った米国 FDA (Food and Drug Administration、以下 FDA) の動向確認を中心に事実整理をしていく。

FDA は、人フィブリノーゲンの肝炎伝播の危険性が高いことや、単一単位血漿由来のクリオプレシピテートを代替品として使用し得ることから、1977(S52)年12月7日にフィブリノーゲン製剤の承認を取り消している。この事実 は 1978(S53)年1月6日付 Federal Register で告示されている⁶⁵。

ミドリ十字は、この 1978(S53)年1月6日付 Federal Register を添付した資料を、1978(S53)年1月30日付で社内回覧している。参考までに、以下に当該 Federal Register の本文と、社内回覧資料を貼付する。

同社内回覧資料にもあるように、社内の関係部署において当該 Federal Register の回覧が行われたが、この社内回覧後も、フィブリノーゲン製剤に関する特段の対応はとられなかった。これについては、

以下の3つの理由から行動をとらなかったと、H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書内で推察されている⁶⁶。

- ①FDA は承認取り消し理由にB型肝炎ウイルスの伝播リスクがクリオプレシピテートより高いことをあげているが、この時点で、旧ミドリ十字では逆受身赤血球凝集 (RPHA) 法で B型肝炎ウイルスのスクリーニングを行っていたこと。
- ②当時米国で上市されていた当該製剤と異なり、旧ミドリ十字の製剤(非加熱)には、紫外線照射に加えて血清肝炎の防止を目的にβプロピオラクトン処理が施されていたこと。
- ③当時入手していた肝炎報告数が少なかったこと。

⁶⁵ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.1

⁶⁶ H14.4.5 三菱ウェルファーマ社報告書 p.4