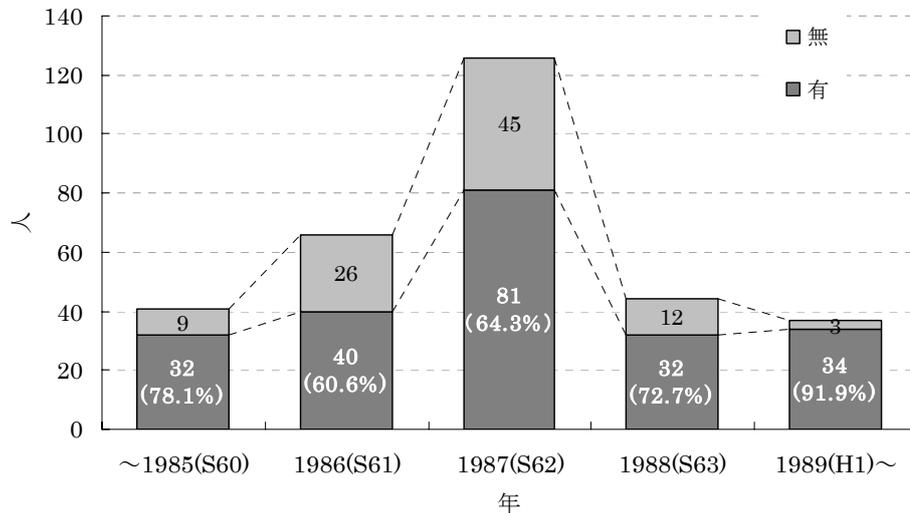


図表 2- 20 製剤投与時における輸血併用の有無

	回 答 数	百 分 率
有	58	52.3%
無	24	21.6%
不明又は無回答	29	26.1%
合計	111	100.0%

出所) フィブリノゲン製剤投与後の 418 例の肝炎等発症患者の症状等に関する調査検討会 調査報告書 (2008(H20)年 10 月 27 日)

図表 2- 21 フィブリノゲン製剤の投与年別輸血割合 (ただし、製剤投与時の輸血とは限らない)



(*1) 対象数：輸血歴の記載のある 314 症例

(*2) 製剤投与時の輸血とは限らない

出所) フィブリノゲン製剤投与後の 418 例の肝炎等発症患者の症状等に関する調査検討会 調査報告書 (2008(H20)年 10 月 27 日)

(3) 本件医薬品によるウイルス性肝炎感染の実態と疾病発症の実態

1) 感染の実態

ウイルス性肝炎への感染発生状況を推定するには、製剤の投与患者のうちどの程度の割合で感染が発生したかを推定する必要がある。しかしながら、フィブリノゲン製剤はウイルス不活性化方法ごとに感染率が大きく異なっていると推測される。そのため、フィブリノゲン製剤全体としての感染状況を把握するためには全体を一様に見るのではなく、ウイルス不活性化方法ごとに細分化して感染状況の検証を行う必要がある。

同様の理由で、全体の推計において考慮していくべき項目としては次の3点が挙げられる。第一に、年代別感染発生状況が挙げられる。フィブリノゲン製剤が投与された年代によって、その時期に使用されていたフィブリノゲン製剤のウイルス不活性化方法は異なっており、年代別の感染状況がこれらの不活性化方法別感染状況を表していると解釈できる可能性がある。第二に、診療科・疾患別感染発生状況が挙げられる。これは、診療科・疾患別にフィブリノゲン製剤の使用量・使用方法が異なっているものと推定され、使用量による感染への影響や静注・糊といった使用方法による感染への影響の違いが全体に影響を与えている可能性がある。例えば、フィブリノゲン製剤を糊として使用する場合は主として外用であり、直接静脈に注射する手段よりも感染率が低いのではないかとの見方もある。第三に、輸血の有無別感染発生状況が挙げられる。前述のとおり、当時は大量の出血等によるフィブリノゲン製剤を投与するにあたって輸血を併用しているケースが多数であったとされている。輸血を併用したフィブリノゲン製剤投与によって肝炎ウイルス感染が発生した場合、その原因が輸血かフィブリノゲン製剤かを現時点で特定することは容易ではなく、輸血を併用しているか否かで感染率が大きく異なる可能性がある。以上の理由から、全体の推計に加えてこれらの要因についても個別に考察を行うものとする。

まず、フィブリノゲン製剤の投与による感染発生状況を調査したものとしては、当時の三菱ウェルファーマ社の調査と、フィブリノゲン製剤の投与が判明した7,406名の追跡調査が挙げられる。

三菱ウェルファーマ社の2002(H14)年3月4日付報告によると、2001(H13)年12月末までの納入先医療機関への調査結果に基づいた肝炎発生率が推定されている。その結果では、静注では使用症例数3,922.5例に対して180.5例の肝炎発生例数を確認し、肝炎発生率を4.6%と推定している。同様に、糊では使用症例数3,297.0例に対して48.5例の肝炎発生例数を確認し、肝炎発生率を1.5%と推定している。これらを合算すると、使用症例数7,219.5例に対して229.0例の肝炎発生例数であり、この調査全体での推定肝炎発生率は3.2%と推定される。これらのデータに基づき、フィブリノゲン製剤の静注と糊別の同社推定使用数量を適用することで全体平均としての肝炎発生率が3.7%と推定されている。

ただし、ここでの3.7%という数値は同社としての静注と糊別の同社の推定使用数量に基づいたものであり、この静注と糊の推定使用数量・比率の前提が異なれば推定肝炎発生率も異なった数値になるということに留意が必要である。また、あくまでもこの数値は企業側の推計であることや、RNA検査を行った結果ではないことから、そのような前提で取扱うべき数値であるといえる。しかしながら、当時はウイルス発見以前であり、投与後のRNA検査は保存血清がなければ不可能である。

一方、「フィブリノゲン納入医療機関における投与の記録保存の実態に関する研究 平成19年度研究報告書」によると、フィブリノゲン製剤の投与が判明した7,406名のうち729名(9.8%)がC型肝炎ウイルスに感染、40名(0.5%)がB型肝炎ウイルス、12名(0.2%)がB型C型両方に感染していることが明らかにさ

れている。

当該調査結果によれば、調査母数からすれば C 型肝炎ウイルスへの感染率は、 $(729+12) / 7,406 = 10.0\%$ と推定される。しかしながら、当該調査では「不明」と回答したものが 4,908 名 (66.3%)、「無回答」が 872 名 (11.8%) と多数を占めており、この中にも肝炎ウイルスに感染した投与患者が存在する可能性がある。

逆に、「不明」と回答したものを除外した場合には、C 型肝炎ウイルスへの感染率は $741 / 2,498 = 29.7\%$ と推定される。また、「不明」と回答したものに加えて無回答のものも除外すると、同感染率は $741 / 1,626 = 45.6\%$ と推定されることになる。しかしながら、肝炎ウイルスに感染している場合は「不明」との回答を行わないと考えられることから、実際には「不明」との回答を分母に含めてもよい可能性があり、感染率を過大に見積もっているおそれがある。

一方で当該調査報告書では、感染率が実際のものより高めに算出されるバイアスの可能性を示唆しており、これらの点についても留意が必要である。バイアスの理由は以下の 3 点である。第一に、当該調査対象者は投与患者の中から無作為に選んだものではなく、医療機関で当時把握されていた患者を母数としている。そのため、C 型肝炎への感染を契機に医療機関への問い合わせを行ってフィブリノゲン製剤の投与が判明した患者が多く含まれてしまう可能性があること。第二に、当該調査においては、カルテ上の C 型肝炎ウイルス抗体検査の結果のみが転記された場合や、患者等からの伝聞に頼って回答がなされた場合が考えられ、肝炎ウイルス持続感染者 (HCV-RNA 陽性者) ではない偽陽性者が含まれる可能性があること。そして第三に、当該調査ではフィブリノゲン製剤投与以前の肝炎・肝疾患の状況や、輸血などの他のリスクについて調査をおこなっておらず、実際には投与時点で既に感染していた患者や、出血時の輸血を原因として感染した患者も含まれていると考えられることである。この点に関しては輸血の有無別感染発生状況において検証を行うものとするが、輸血併用例が半数以上にのぼることから、その影響は大きい。

さらに製剤のウイルス不活化処理方法による感染性の違いは感染率自体に、さらに感染後の慢性化率もその後の肝炎による害が長期化しているかどうか反映される。ウイルス不活化による感染率の差異は三菱ウェルファーマからの申告ではあるが (検証 4 図表 4-17)、BPL 処理により約 100 分の一乃至は 100 万分の一へ低下するとするものがあるが、現実には 1% 以上発症しているものと考えられる。慢性化率は急性肝炎発症者で一般に 7 割、島田班の HCV 抗体陽性者のうちの持続ウイルス感染者は約 5 割となっている。現に図表 2-37 にあるように 418 人の C 型肝炎感染者の内訳として、調査票の回答が得られた 102 人の肝炎患者のうち、自然治癒は 5 名、インターフェロンなどの治療による治癒者 16 名であり、7 名の不明者を除いても約 8 割が持続感染者となっている。

以上の報告・研究をもとに、推定肝炎発生率および推定肝炎感染者数について整理したものが図表 2-23 である。

まず、投与患者数の推定にあたっては、三菱ウェルファーマ社の推計では 1980(S55)年から 1993(H5)年の期間を対象に 285,409 例としているが、弁護士団の被害実態調査報告では 1979(S54)年以前の投与も対象にして約 63 万人と仮定している。仮に図表 2-3 における推定使用量をベースとして、三菱ウェルファーマ社の調査による 1 症例あたり使用量を考慮すれば、582,072 例と推計される (図表 2-11)。

次に、感染率の推定にあたっては、三菱ウェルファーマ社の推計値が最も低く 3.7%であるのに対し、「フィ