

文献番号	年	出所	内容	文献の種類	文献の性質	予後の重篤性
5-8-11	2002 (H14)	『Hepatitis C』 World Health Organization 作成資料 (http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf , accessed 06 January 2009)	C型肝炎感染者のうち、40%は自然治癒するが、60%は慢性肝炎となり、そのうち20%が肝硬変に進展し、さらに20%が肝がんに進展すること、C型肝炎感染者の5%程度が死に至ること、世界のC型肝炎感染者数は世界人口の3%にあたる1億7千万人と見られていることなどを記載。	他	レ	●
5-8-12	2004 (H16)	Doris B. Strader ら Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. <i>Hepatology</i> , 39 巻 4 号	米国肝臓学会議 (AASLD) による C型肝炎の診断、治療等についてのガイドラインの紹介。米国での C型肝炎感染者は 270 万人と見積もられていること、C型肝炎感染者の 55~85%が慢性肝炎となり、そのうち 5~20%が 20~25 年を経て肝硬変に進展すること等を記載。	他	原	●
5-8-13	2006 (H18)	C.L.Liu ら Stability of hepatitis C virus RNA in various processing and storage conditions. <i>Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi</i> , 14 巻 6 号 1238-1243 頁	HCV RNA の安定性は抗凝固剤によって異なること、血液収集過程における不活化が重要であること、HCV RNA は 4 度では 7 日間、室温では 3 日間は安定であること、凝固因子製剤中の HCV RNA は 3 度凍結-溶解操作を行っても安定であることなどを記載。	他	原	△
5-8-14	2007 (H19)	S. Kalimi ら Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> , 28 巻 5 号 519-524 頁	乾燥血液の HCV の感染性は 4 日間で消失することなどを記載	他	原	△
5-8-15	2008 (H20)	慢性肝炎の治療ガイド (日本肝臓学会)	C型肝炎の壊死、炎症反応は B型肝炎より軽度で、進行も緩徐である。C型肝炎の予後は、病院受診者を対象とした研究と一般住民を対象とした研究で大きく異なる。Hospital-based study では HCV キャリアーは感染後平均 10 年、21 年、29 年で慢性肝炎、肝硬変、肝臓に進展した。Population-based study では、ほとんどが肝機能正常あるいは軽度異常に留まり、性、年齢を合致させた一般健常人の予後と差が無い。HCV キャリアーのうち最終的に肝疾患で死亡するのは 20%前後と推測される。肝硬変に進展すると肝細胞癌を合併する危険性が高くなり年間 5-8%で肝臓癌が認められる。	学	レ	●

v) 内科学の教科書における記載

下表に、内科学の教科書における慢性肝炎の予後の記載を示す。教科書の記載は専門家の認識を集約したものになっていると考えられる。以下の記載から、ウイルス性肝炎が肝硬変へと進展するという事は昭和 30 年代（1955～）から認識されていたが、その進展率等については、長期にわたる経過観察が必要であるため、年代によって記載にばらつきがみられる。

図表 5-9 内科学の教科書における慢性肝炎の予後の記載

文献番号	年	書名	著者	慢性肝炎の予後
5-9-1	1962 (S37)	『最新内科学』 南江堂	石田二郎 慶応大 大学教授ほか	ビールス肝炎の全体の 5%以下が慢性化し、その中のあるものは回復し、あるものは肝硬変症へと進展する。
5-9-2	1974 (S49)	『新臨床内科学 第 1 版』医学書 院	岡山大学 島田宣 浩助教授	肝硬変への移行が問題になる。流行地の観察で、ウイルス性肝炎の 24.6-28.5%が慢性化し、さらに 3.7-3.8%が肝硬変へ移行している。
5-9-3	1976 (S51)	『新臨床内科学 第 2 版』医学書 院	岡山大学 島田宣 浩助教授	肝硬変への予後が問題となる。24-28%が慢性化し 3.7-3.8%は肝硬変へ移行している
5-9-4	1977 (S52)	『内科マニュアル』永井書店	東京大学 織田敏 次教授（編集者）	ウイルス性肝炎の一部（10～20%）は慢性肝炎となり、さらにその一部（5%程度）は肝硬変症へとすすむ。慢性肝炎の一部（慢性活動性肝炎では 0.8～10%）は肝硬変症に進展する。
5-9-5	1978 (S53)	『基準内科学』 中外医学社	旭川医大 並木 正義 関谷千尋	慢性肝炎から肝硬変への移行は 20～30%前後で、活動性のほうに多いが、非活動性にもみられる。
5-9-6	1980 (S55)	『新臨床内科学 第 3 版』医学書 院	岡山大学 島田宣 浩助教授	慢性肝炎は、治癒しにくい疾患である。長期間にわたり、肝機能障害を残す症例が多く、一部の症例では肝硬変に進展する。
5-9-7	1982 (S57)	『内科学Ⅱ』日 本医事新報社出 版局	新潟大学 市田文 弘教授	慢性肝炎について、本邦の報告では 8～25%の症例が肝硬変へ進展しているが、残りの症例は治療によく反応して、治癒または寛解に向かっているようである。
5-9-8	1984 (S59)	『新臨床内科学 第 4 版』医学書 院	岡山大学 島田宣 浩助教授	慢性肝炎は、治癒しにくい疾患である。長期間にわたり、肝機能障害を残す症例が多く、一部の症例では肝硬変に進展する。
5-9-9	1987 (S62)	『新臨床内科学 第 5 版』医学書 院	信州大学 古田精 一教授	慢性肝炎は数年ないし 20～30 年と長期にわたる経過をとる。この間、肝機能が軽快・増悪を繰り返すことが多い。慢性活動性肝炎、特に bridging necrosis を伴う慢性肝炎は、高率かつ早期に肝硬変へと進展する。（非 B 型肝炎の肝硬変への進展率は、慢性非活動性肝炎 14%、慢性活動性肝炎 28.8%、bridging necrosis を伴う慢性肝炎 41.7%）
5-9-10	1987 (S62)	『新訂第三版内 科学書』中山書 店	鈴木宏	非 B 型輸血後肝炎で約 15%が慢性肝炎に移行する。慢性肝炎について、非活動性慢性肝炎の予後は良好で、活動性慢性肝炎では数年ないし数十年で肝硬変に移行する例が多い。
5-9-11	1991 (H3)	『内科学 第 5 版』朝倉書店	上田英雄ら（編集 者）	非 A 非 B 型肝炎の慢性化しやすく、散发例で 30%から 40%、輸血後例では 50%以上を占めている。わが国の非 A 非 B 型の慢性肝炎例や肝硬変例においては、既往に輸血歴のある例が約 40%と高率であり、それらの成因は輸血後非 A 非 B 型肝炎が慢性化しやすいことと密接に関連している
5-9-12	1993 (H5)	『新臨床内科学 第 6 版』医学書 院	信州大学古田精 一教授	非 B 型慢性肝炎の約 95%は C 型肝炎である。慢性活動性肝炎、特に bridging necrosis を伴う慢性肝炎は、高率かつ早期に肝硬変へと進展する。（非 B 型肝炎の肝硬変への進展率は、慢性非活動性肝炎 14%、慢性活動性肝炎 28.8%、bridging necrosis を伴う慢性肝炎 41.7%）

文献番号	年	書名	著者	慢性肝炎の予後
5-9-13	1997 (H9)	『新臨床内科学 第 7 版』医学書 院	信州大学清澤研 道教授	C 型肝炎は慢性化率が高い。 いったん慢性化すると自然経過で治癒することはない。初 感染から平均 20 年で肝硬変、平均 30 年で肝細胞癌へ進展 する。
5-9-14	1997 (H9)	『新臨床内科学 第 7 版』医学書 院	信州大学古田精 一教授	慢性肝炎は数年ないし 20～30 年と長期にわたる経過をと る。 非 B 型慢性肝炎の約 95%は C 型肝炎である。bridging necrosis を伴う慢性肝炎は、高率かつ早期に肝硬変へと進 展する。(非 B 型肝炎の肝硬変への進展率は、慢性非活動 性肝炎 14%、慢性活動性肝炎 28.8%、bridging necrosis を 伴う慢性肝炎 41.7%)
5-9-15	2002 (H14)	『新臨床内科学 第 8 版』医学書 院	信州大学清澤研 道教授	C 型肝炎は慢性化率が高い。 いったん慢性化すると自然経過で治癒することはまれであ る。初感染から平均 20 年で肝硬変、平均 30 年で肝細胞癌 へ進展する。
5-9-16	2002 (H14)	『新臨床内科学 第 8 版』医学書 院	虎ノ門病院熊田 博光	C 型肝炎について、慢性肝炎から肝硬変への進展率は、F1 で約 7%、F2 では約 15%、F3 では約 50%が肝硬変へ進展 する。また肝硬変から肝臓への進展は、年率 5%～7%で肝 臓へ進展する。
5-9-17	2008 (H20)	『内科学第 9 版』 朝倉書店	千葉大学横須賀 進	急性の 70%が慢性化し 20-30 年で肝硬変、30-40 年で肝臓 が認められる例が多い。

2) 血液製剤による肝炎等の感染リスクに関する知見

本検証では、当該医薬品の危険性についての知見の変遷を血液製剤の原料の危険性について、および当該血液製剤の投与による肝炎感染の危険性について、各時点での論文を考察することで、知見の変遷を検証する。

i) 血液製剤の原料のおよび製造法の危険性について

当該血液製剤は、国内および国外の有償採血由来の血漿を原料とし、製造工程の一部に多数の供血者の血漿をプールしたプール血漿を用いていた。この売血原料およびプール血漿が肝炎感染拡大の一因になっていたと考えられており、この項目では、売血原料およびプール血漿の危険性についてどのような報告がされていたのかを把握し、これらの危険性を検証する。

① 売血原料の危険性について

売血由来原料の危険性についての報告は昭和 30 年代後半(1960~)から多く見られる。1963(S38)年の村上の報告(文献 5-10-1)などにあるように、売血者の特徴として、貧困層が多い、健康管理状態や衛生状態が劣悪である、売血者集団内に同一の注射器を回し打ちする者がいる、等の特徴があり、これらの売血由来の原料の肝炎ウイルス感染の危険性は健常者に比べて高いということが考えられる。

図表 5-10 売血原料の危険性に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容
5-10-1	1963 (S38)	村上省三「血清肝炎の輸血対策」 <i>肝臓</i> 1963; 5(1); 14-15	売血の危険性について、Allen らは、職業を持っている人は、無職の供血者よりも肝炎を起こすことが少なく、Hoxworth も売血者血液は献血者血液よりも 4 倍危険であるとしていること、Potter、Norris なども囚人血液は献血者血液に比べて 4、5 倍肝炎発生率が高いとし、貧困者からの血液提供をやめなければ肝炎問題は解決しないといわれていることを記載。さらに、我が国の状況について、医療に使用される血液の 97% はいまだ売血により得られたもので、そのうちかなりの部分が貧困者階級、特に集団的居住を行っている階層から得られており、これらのグループでは麻薬中毒、覚醒剤中毒などがみられ、また、職業提供者が増血剤注射を行っていること及びこれらの注射が肝炎ウイルスを死滅せしめ得ないような不完全な消毒の下に行われていることから、これらのグループは肝炎ウイルス蔓延に好適な環境を作っていることを指摘。
5-10-2	1963 (S38)	水野明「輸血による血清肝炎の発生とその対策」 <i>肝臓</i> 1963; 5(1); 9-10	学生を主体とした東大輸血部の供血者群と血液銀行の供血者群の比較調査等から、職業的供血者からの採血を行っている血液銀行の血液を用いると輸血後の血清肝炎が増加すると考えられ、できれば家族からの採血や、予献血をもちいるなど、恵まれた生活環境にある供血者の血液を用いることが望ましいが、現状ではすべての輸血に対して予献血を用いることは困難なので、輸血の適応をより厳格にし、不必要な輸血は避ける必要があると述べる。
5-10-3	1964 (S39)	吉利和__ほか「ビールズ性肝炎と輸血」 <i>内科</i> 1964; 14(1); 92-105	職業的売血者について、職業的売血者は経済的に恵まれない人が比較的多く、環境も余り恵まれていないこと、それらの人の中には、文献などによると覚せい剤や増血剤などを、消毒の不十分な注射器を用いて自分で注射しているものがかかりおり、その中に肝炎ウイルスのキャリアがあれば、そういうグループ間に肝炎ウイルスが蔓延しやすいというようなことがあるのではないかとされていると記載。

文献番号	年	出所	内容
5-10-4	1964 (S39)	村上省三「輸血後肝炎の予防対策-供血者の管理-」 <i>内科</i> 1964; 14(1); 65-70	予献血血液の方が売血よりも肝炎発生率が低いとし、その理由として第1に、予献血では肝炎既往歴者を問診によって除くことが可能であるのに、職業的供血者では肝炎の既往の申告は期待できないため、売血ではこのことがほとんど期待できないこと、第2の理由として、予献血と売血者では、種々の肝機能検査値にかなり顕著な差が認められ、肝機能異常の血液を使用した場合血清肝炎発生率が高いことから、予献血使用群では肝炎発生率について良い成績が得られていること、第3の理由として、職業的売血者の多くは偽名を使用し、住所を偽ったり住所不定であったりするため、検査のため呼び出そうとしても不可能な場合がほとんどであるため、売血では供血者のフォローアップがほとんど不可能であることを挙げ、売血制度から速やかに予献血に切り替える必要があると述べる。
5-10-5	1964 (S39)	中尾喜久「本邦における血清肝炎の問題点」 <i>内科</i> 1964; 14(1); 4-5	血清肝炎の対策面での問題点として、供血液制が営利事業的性格で行われていることを最も強く問題視すべき点として指摘し、規制はあるにしても血液を高価に売ろうとし、血液を安価に採集しようとする人間性の心理的弱点と複雑な社会悪の諸要素とが絡み合っており、我が国における供血事業の一面の暗さを形成しているように思われると記載。
5-10-6	1967 (S42)	『血清肝炎の予防に関する研究(昭和41年度厚生省医療研究班助成補助金による)』1967;	昭和40年9、10月の2ヶ月間に輸血、輸血漿あるいは血液製剤を使用した症例について、血清肝炎の発生頻度を全国規模で調査したところ、供血者の発生頻度は、売血によるもの38.3%、預血22.0%、献血17.0%であったと報告。
5-10-7	1979 (S54)	P.M.Ness, H.A.Perkins Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement. <i>the Journal of American Medical Association</i> 241巻16号1690-1691 頁	商業的フィブリノゲン製剤の連邦承認取消しの主な理由として肝炎伝播の高度の危険性があり、この危険性は(1)大規模プールのドナー血漿を用いること(2)売血ドナーを使用していること(3)B型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成功していないこと(4)非A非B型肝炎を排除することが現在不可能であること(5)フィブリノゲン製剤が(肝炎ウイルスの不活化のために必要な)60度の加熱に耐え得ないことにより生じたと記載。
5-10-8	1983 (S58)	吉原なみ子「供血者の選別に必要な検査」 <i>Medical Technology</i> 1983; 11(7); 592-601	国立療養所東京病院の片山の追跡調査を引き、売血が主体であった民間血液銀行の時代の昭和38年ないし昭和39年の輸血後肝炎は、50%を超えていたこと、売血を廃止して献血制度への移行期の昭和40年から昭和42年には31%と減少し、昭和43年に日赤血液センターの献血の一本化が完全実施されるに至り、輸血後肝炎は約16%と減少したことを記載。
5-10-9	1984 (S59)	厚生省薬務局生物製剤課「血液事業のあゆみ」「献血の現状」『 <i>血液事業の現状 昭和59年度</i> 』1984; p.3-18	血液銀行が各地に設置された当時の売血者は、おおむね失業者やその日の仕事にあぶれた日雇い労働者などの一部の限られた階層の人々が多く、その背景は暗いものがあり、その後、血液を売ることにより安易に現金を手に行うことから、自己の健康をも顧みず売血を常習とするものが現れ、頻回採血の弊害が目立ち始めたこと、固定化した売血者からは、採血基準を無視した過度の採血が行われがちとなり、昭和34年ころから売血常習者の健康問題としての貧血傾向が目立ち始め、さらに売血の血液は「黄色い血」と呼ばれ、輸血用血液としての品質低下や輸血後肝炎の発症などの弊害が増加してきたことを記載。
5-10-10	1986 (S61)	青木繁之「血液供給と血液事業の諸問題」 <i>Laboratory and Clinical Practice</i> 1986; 4(2); 55-61	米国の売血所には血液製剤メーカー直営のものと、個人経営あるいはメーカーでない会社のものがあり約半々と思われるが、個人経営の売血所は、一般の人が立ち寄れない犯罪地域や貧しい人たちの集まる浮浪者の街にあり、メーカーは、個人経営店と契約していたり、スポット買いをしたりしていると記載。

また、国内でフィブリノゲン製剤が製造承認される1964(S39)年以前の国内における売血に関する

出来事を以下に示す。1962 (S37)年には、「黄色い血キャンペーン」が行われ、1964 (S39)年のライシャワー事件をきっかけとして、保存血について、売血制度から献血制度に切り替えることが閣議決定されるに至ったことから考えると、昭和 30 年代後半(1960~)には売血の危険性が広く認識されたと考えられる。

さらに 1975(S50)年には、WHO が有償血液の肝炎リスクの高さを理由に、自発的で無償の献血に基づくナショナル献血サービスの発展を推進することの要請を決議しており、国内においても同 1975 (S50)年に血液問題研究会が厚生大臣に対し、「今後のわが国の血液事業は、献血による血液確保の対象を、保存血液のみならずおよそ医療需要がある以上、いわゆる新鮮血液を含めて、全血製剤、血液成分製剤、血漿分画製剤の全ての血液製剤に拡大し、その製造に必要な血液は全て献血によって確保するという原則を確立すべきである」との意見具申が行われていることから考えても、売血の危険性については重要な問題として認識されていたと考えられる。

図表 5- 11 1964 (S39)年以前の売血に関する国内での出来事

年	出来事	内容
1950 (S25)	輸血問題予備懇談会の方針	厚生省、東京都、日本赤十字社、日本医師会等によって構成される輸血問題予備懇談会において、「日赤を中心として無償の原則で血液事業を経営することが望ましい」という方針が出され、1952 (S27)年からこの方針に基づいて日本赤十字社は供血者の募集を始めた
1960 (S35)	第 8 回国際輸血学会	東京において開催された第 8 回国際輸血学会において、保存血（輸血）の多量使用は肝炎の多発要因になること、日本における輸血の大半が売血によって行われていることなどが、スイス・オランダ等の海外の学者らによって取り上げられ、血液銀行など日本における血液行政のあり方が批判された
1961 (S36)	東大輸血梅毒事件に対する判決	売血由来の輸血をされた患者が梅毒に感染したという 1948 (S23)年の事件について、血清反応証明書を持参した売血者から簡単な問診を行ったうえで血液を採取し、輸血を行った医師の行為について、最高裁は、具体的かつ詳細な問診を為せば結果を回避できた可能性がないとは言えないとして過失を肯定した
1962 (S37)	「黄色い血」キャンペーン	日本の輸血の大半が売血に依存し、輸血後肝炎が増えている問題がマスコミ報道され、いわゆる「黄色い血」問題として国民の間でも社会問題と認識されるようになった
1964 (S39)	ライシャワー事件	3月に駐日米国大使であるライシャワー氏が輸血後肝炎になり、それが売血による輸血であったことが大きな社会的反響を呼び起こした。
1964 (S39)	閣議決定 (献血制度への切り替え)	同年 3 月のライシャワー事件を受けて、8月に保存血（全血製剤）について、売血制度から献血制度に切り替えることが閣議決定された。

② プール血漿の危険性について

プール血漿の危険性についての報告は昭和 30 年以前(~1955)から見られる。1963(S38)年の内藤の報告(文献 5-12-5)で「乾燥人血漿の注輸によって起こる肝炎の発生率が全血の場合に比べて高い理由は、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合するため、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ためである」と述べられているように、プール血漿については、プールに入れられた血漿のうち、一人でも肝炎ウイルス感染者が存在した場合、そのプール血漿を用いて製造された血液製剤はすべて肝炎ウイルスに感染する危険性があること、そのためプール血漿を用いて製造された製剤は肝炎感染のリスクが高いことが述べられている。また、WHO が 1953(S28)年にプール血漿について、「肝炎が伝播するリスクがこれを投与することにより得られる有用性が上回る事が明らかとなるまで、使用を控えるようアドバイスすることを推奨する。」とし、さらに 1968(S43)年には、米国医学専門委員会が、プール血漿使用禁止の勧告を行っていることも考慮すると米国では既に昭和 40 年代(1965-1974)にはプール血漿を用いて製造された血液製剤の肝炎感染リスクが高いことが認識されていたと考えることが出来る。他方、国内においても、昭和 30 年代後半(1960~)からプール血漿の危険性についての文献報告が複数見られることから、危険性の認識は可能であったと考えられる。

図表 5-12 プール血漿の危険性に関する主な報告

文献番号	年	出所	内容
5-12-1	1948 (S23)	Sydney S et al. CHEMICAL, CLINICAL, AND IMMUNOLOGICAL STUDIES ON THE PRODUCTS OF HUMAN PLASMA FRACTIONATION. XXXVI. INACTIVATION OF THE VIRUS OF HOMOLOGOUS SERUM HEPATITIS IN SOLUTIONS OF NORMAL HUMAN SERUM ALBUMIN BY MEANS OF HEAT. <i>The Journal of Investigation</i> 1948; 27(2); 239-244	ほとんどの疫学研究は、同属血清肝炎の危険は全血よりも血漿でより高いことを強く示唆しており、これはおそらく、多くの供血者（この中にはウイルスに感染した人が存在する可能性がある）からの血漿をひとまとめにした（それゆえに汚染された可能性のある）各プールを、複数の患者に投与することによって発生するのであろうと記載。
5-12-2	1953 (S28)	楠井賢造 「血清肝炎について」 <i>日本臨床</i> 1954; 12(10); 44-50	一般に、プール血漿あるいは血清注射よりも全血輸血の方が肝炎発生率は低いといわれていること、輸血あるいは各種血液製品の注射に伴う血清肝炎予防の問題は、各方面からの研究努力にかかわらず、今なお未解決のままに残されているとした上で、プール血漿の使用をやめるか、やむを得なければプールの大きさをできるだけ最小にとどめ、一つのプールからとった血漿の注射を受ける人数を制限することも必要かと思うことを述べる。

文献番号	年	出所	内容
5-12-3	1958 (S33)	M.M.Strumia(USA) et al. The incidence of posttransfusion hepatitis. II. A 13-year survey including 2 years during which blood donors were screened by means of liver function studies. <i>American Journal of Clinical Pathology</i> 1958; 30(2); 133-142	過去 13 年の観察の間に、14,689 単位の血液あるいは血漿もしくはその両者の輸血により 44 人の肝炎患者が発生し、その発生率が 0.8%であったこと、血漿の紫外線照射は無効であり、プールサイズが大きくなれば肝炎の発生率が増加するようであることを述べる。
5-12-4	1961 (S36)	鳥居有人 「血清肝炎の予防に関する最近の動向」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1961; 7(6); 366-373	乾燥血漿は投与後に肝炎が多発すること、その原因は多人数の供血者から得られた血漿を混合するからと指摘
5-12-5	1963 (S38)	内藤良一 「輸血後肝炎と戦う」 <i>Medical Post Graduates</i> 1963; 1(7); 17-29	乾燥人血漿の注輸によって起こる肝炎の発生率が全血の場合に比べて高い理由は、多数の固体から採取した血漿を 1 容器中に混合するため、100 個のうち 1 個のみが virus を含んでいても全体を汚染することになるためである。
5-12-6	1964 (S39)	岩田和夫 「肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点」 <i>内科</i> 1964; 14(1); 6-16	一般に、乾燥人血漿の場合、肝炎発生頻度が高いことが注目されており、1944 (S19)年 Spurling、1947 (S22)年 Brightman、1949 (S24)年 Lehane、1953 (S28)年 Ward ら、および Murphy らにやその他の報告に示すとおりであるとし、肝炎ウイルスは乾燥人血漿中に活性のまま、しばしば含まれ、特に乾燥人血漿を用いた製剤は、多数の供血者の血漿をプールしたものであるだけに、その発生の頻度は当然に高いものと考えられると述べる。
5-12-7	1968 (S43)	U.F.Gruber 著・内藤良一 訳 『失血とのおぎない』 <i>医学書院</i> , 1968.	乾燥プール血漿による肝炎の発生は唯一単位の保存血漿が全ての血漿プールを汚染し得るからであり、肝炎罹患が無視できない数になることは既に以前より指摘されてきたことである。紫外線及び X 線照射のような全ての手段が肝炎ウイルスの破壊に失敗し、プール血漿中に強い抗体が存在することが危険を加えると証明された後、スイス赤十字は乾燥単一供血者血漿に切り替えたこと、肝炎の危険が全血の場合より小さくはないということは重大な欠点であることを記載。
5-12-8	1978 (S53)	Bove JR. Fibrinogen--is the benefit worth the risk? <i>Transfusion</i> 1978; 18(2); 129-136	加熱処理不可能なプール製剤からの肝炎感染の危険性は高く、HBsAg 陰性ドナー血液のみの使用でも危険性はなくなることはないこと、少量のウイルスでもプール 4 サイズが大きければ肝炎感染の危険性も高くなると指摘。
5-12-9	1979 (S54)	P.M.Ness, H.A.Perkins Cryoprecipitate as a Reliable Source of Fibrinogen Replacement. <i>the Journal of American Medical Association</i> 241 巻 16 号 1690-1691 頁	商業的フィブリノゲン製剤の連邦承認取消しの主な理由として肝炎伝播の高度の危険性があり、この危険性は(1)大規模プールのドナー血漿を用いること(2)売血ドナーを使用していること(3)B 型肝炎表面抗原を低レベルまで排除するための高感度検査が成功していないこと(4)非 A 非 B 型肝炎を排除することが現在不可能であること(5)フィブリノゲン製剤が(肝炎ウイルスの不活化のために必要な) 60 度の加熱に耐え得ないことにより生じたと記載。

文献番号	年	出所	内容
5-12-10	1980 (S55)	Arie J. Zuckerman, Colin R.Howard 著・西岡久壽 弥 訳 『ウイルス肝炎の 歴史』 1980. p.1-13	プール血漿使用による肝炎感染の危険性について報告した論文を紹介。 1939 (S14)年に、Findlay らが、見るからに健康なヒト血清でも、供血者すべての既往歴を調べてさらに特に伝染性肝炎の潜伏期と思われる、少なくとも1か月間の追跡調査をした上で確認されたものでなければ、プールして人のワクチン材料に用いるべきではないと述べていること、 1943 (S18)年に Morgan と Williamson が、血漿もしくは凍結乾燥ヒト血清輸液後の黄疸を報告したことなどを記載し、肝炎ウイルスが輸血、あるいはプールしたり乾燥した血漿やヒト血液製剤で感染する危険性のあることが判明してきたの述べる。
5-12-11	1981 (S56)	Arie J. Zuckerman, Colin R.Howard 著・西岡久壽 弥 訳 『ウイルス肝炎』 文光堂, 1981.	プールしたヒト血漿から血液成分を作成して治療に用いるようになった直後からウイルス肝炎を伝播する危険性の高いことが気付かれていたこと、血液製剤はかつて肝炎を引き起こすリスクによって分類されていたこともあり、新鮮血や、1人の供血者からの血漿は「平均的な危険」とされ、プールされた血漿やフィブリノゲン、抗血友病因子などは、「高度に危険」な製品とされていたことを記載。

ii) 当該血液製剤の不活化処理の違いによる肝炎感染の危険性について

この項目では、当該血液製剤（フィブリノゲン製剤、第Ⅸ因子複合体製剤）に対して行われた各々の不活化処理について、どの時点でどのような肝炎感染リスクについての報告が行われていたかを検証する。

① フィブリノゲン製剤に対する不活化処理についての肝炎感染の危険性について

フィブリノゲン製剤は、年代によって異なる肝炎ウイルス不活化方法によって製造されており、その違いによって肝炎感染の危険性も異なると考えられる。この項目では、各々の不活化処理による肝炎ウイルス不活化能について、どのような知見が報告されていたのか、また、各々の不活化処理を施されたフィブリノゲン製剤の投与により、どのような肝炎感染リスクが報告されていたのかを検証する。

以下の表に、フィブリノゲン製剤について行われていた不活化処理と、その処理が行われていた時期を示す。

図表 5- 13 フィブリノゲン製剤の不活化処理とその実施時期

不活化処理方法	実施時期
紫外線照射処理	1964 (S39)年 6月～ 1964 (S39)年もしくは 1965 (S40)年
BPL 処理および紫外線照射処理併用	1964 (S39)年もしくは 1965 (S40)年～ 1985 (S60)年 8月上旬
抗 HBs グロブリン添加処理および紫外線照射処理併用	1985 (S60)年 8月下旬～ 1987 (S62)年 2月
加熱乾燥処理	1987 (S62)年 4月～ 1994 (H6)年 6月

また、これらの不活化処理の肝炎ウイルス不活化能について報告された主な文献を以下に示す。

図表 5- 14 各種不活化法の危険性に関する主な報告

不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
紫外線照射処理	5-14-1	1954 (S29)	楠井賢造 「血清肝炎について」 <i>日本臨牀</i> 1954; 12(10); 44-50	紫外線照射がウイルスを不活性化するに効果があると認められた時代もあったが、今日多数学者の研究では紫外線照射血漿からの血清肝炎発生率も相当高いので、結論としては、多少は効果があるという程度であると報告
	5-14-2	1958 (S33)	M.M.Strumia(USA) et al. The incidence of posttransfusion hepatitis. II. A 13-year survey including 2 years during which blood donors were screened by means of liver function studies. <i>American Journal of Clinical Pathology</i> 1958; 30(2); 133-142	過去 13 年の観察の間に、14,689 単位の血液あるいは血漿もしくはその両者の輸血により 44 人の肝炎患者が発生し、その発生率が 0.8%であったこと、血漿の紫外線照射は無効であり、プールサイズが大きくなれば肝炎の発生率が増加するようであることを述べる。