

iv) 輸血併用投与患者数

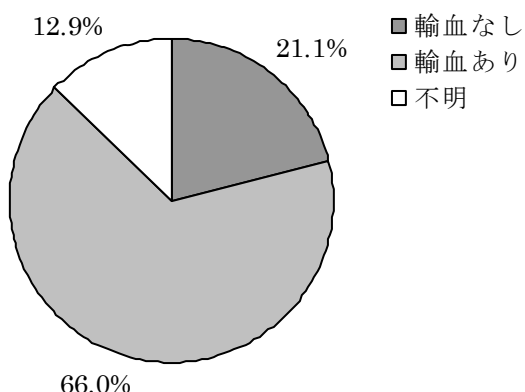
被害実態調査に関する報告書（薬害肝炎全国原告団・弁護団、2008(H20)年9月）によると、薬害肝炎全国原告団の団員901名を対象にしたアンケート調査において、フィブリノゲン製剤投与時の輸血の有無について、回答者数755名のうち輸血なしが157名（21.1%）、輸血ありが491名（66.0%）、不明が96名（12.9%）となっており、輸血併用の投与が約3分の2を占めている。

一方で、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によると、肝炎等発症患者を対象としたデータではあるものの、418例の症例一覧表のうち、輸血歴の有無が記載で確認できるのは314症例であった。そのうち、輸血歴ありの割合は219症例（69.7%）となっている。

さらに、418症例のうち製剤投与の事実のお知らせ等ができた患者227名を対象にしたアンケート結果では、製剤投与時における輸血併用については回答者102名中53名（52.0%）が製剤投与時に輸血ありと回答しており、102名中71名（69.6%）が製剤投与時かどうかを問わず輸血歴ありと回答している。

以上のことから、フィブリノゲン製剤の投与時において50～70%の割合で輸血併用の投与が行われていたと推定することができる。

図表 2- 18 フィブリノゲン製剤および非加熱血液凝固因子製剤投与時における輸血併用の有無



出所) 「薬害肝炎の被害実態」および「被害実態調査に関する報告書」(薬害肝炎全国原告団・弁護団、2008(H20)年9月)

図表 2- 19 フィブリノゲン製剤投与後肝炎等発症患者の輸血歴有無

	回 答 数	百 分 率
有	71	69.6%
1回	49	48.0%
2回	6	5.9%
3回以上	5	4.9%
不明又は無回答	11	10.8%
無	22	21.6%
不明又は無回答	9	8.8%
合計	102	100.0%

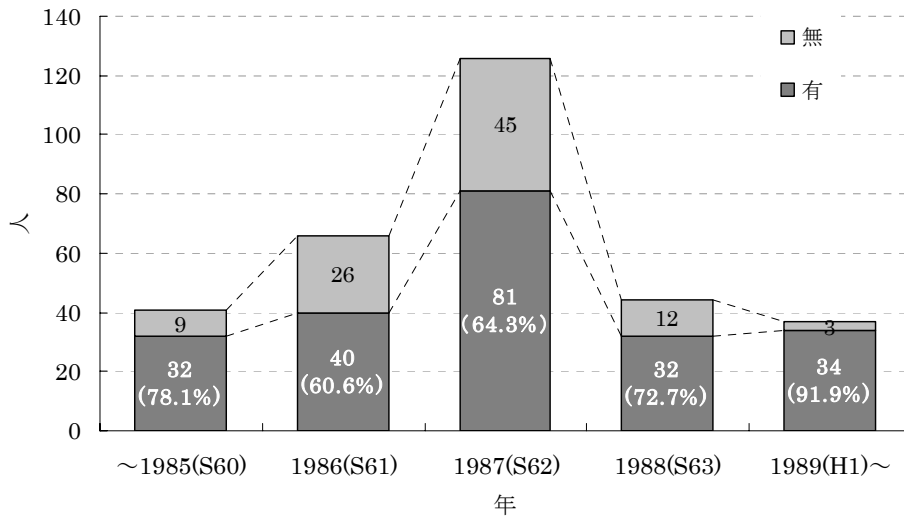
出所) フィブリノゲン製剤投与後の 418 例の肝炎等発症患者の症状等に関する調査検討会 調査報告書
(2008(H20)年 6 月 27 日)

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	53	52.0%
無	22	21.6%
不明又は無回答	27	26.5%
合計	102	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 6 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



(*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 6 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

i) 製剤別（不活性処理別）感染発生状況

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。

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。

まず、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。

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ものと考えられるため、先述のとおり C 型肝炎ウイルスへの感染率 10.0%というの正しいとはいえない。

仮に、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。

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、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。

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」では 10.0%、弁護団の報告書では前述のとおり 45.6%とされている。また、図表 2-22 において不明分や無回答分を除外しつつ B 型肝炎への感染も考慮すると、全体としての感染率は 48.0%と計算されることになる。

このように、投与患者数の推定の違いと肝炎感染率の推定の違いがそれぞれ存在することにより、これらを乗じて計算される肝炎感染者数の数値は 10,594 人から 279,394 人までの非常に広い範囲での推定になってしまうことに留意が必要である。

図表 2- 22 フィブリノゲン製剤投与患者における肝炎ウイルスへの感染状況

	人 数	百 分 率
B 型 肝 炎	40	0.5%
C 型 肝 炎	729	9.8%
両 方	12	0.2%
い ず れ で も な い	845	11.4%
不 明	4,908	66.3%
無 回 答	872	11.8%
合 計	7,406	100.0%

出所) 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「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」(主任研究者 山口照英)

図表 2- 23 推定肝炎感染率および推定肝炎感染者数 ※推計方法を検討中

調査名	投与患者数	推定肝炎感染率	推定肝炎感染者数
三菱ウェルファーマ社報告書	285,409 例	3.7%	10,594 人
山口班研究	—	10.0%	—
弁護士被害実態	約 63 万人	45.6%	28 万人
[検討中]ケース A-1	285,409 例	3.7%	10,594 人
[検討中]ケース A-2	582,072 例	3.7%	21,606 人
[検討中]ケース B-1	285,409 例	10.0%	28,541 人
[検討中]ケース B-2	582,072 例	10.0%	58,207 人
[検討中]ケース C-1	285,409 例	48.0%	136,996 人
[検討中]ケース C-2	582,072 例	48.0%	279,394 人

出所) 三菱ウェルファーマ社報告書、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「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」(主任研究者 山口照英)、「薬害肝炎の被害実態」および「被害実態調査に関する報告書」(薬害肝炎全国原告団・弁護士、2008(H20)年 9 月) を基に作成

次に、製剤別（不活化処理ごと）の感染状況を図表 2-24 に示した。旧三菱ウェルファーマ社は、同社が行った調査によって明らかになった肝炎ウイルス感染症例 418 例について、不活化処理方法ごとの集計を報告するよう命令されている。しかしながら、使用された製剤のロット番号が判明しているのは全 418 例のうちの 154 例にすぎないため、同社は製剤の投与時期や症状の発現時期を加味することで、不活化処理方法ごとの肝炎等の報告症例数、輸血の有無、肝炎等の種類について推定を行っている。

ただし、非加熱製剤については 1965(S40)年 11 月頃から 1985(S60)年 8 月の時期の紫外線照射+βプロピオラクトン処理（全 418 症例中 30 例）、1985(S60)年 8 月から 1985(S62)年 2 月の時期の紫外線照射+抗 HBs グロブリン添加処理（全 418 症例中 56 例）のいずれにも特定できない症例が 108 例と非常に多くなっている。

図表 2- 24 投与時期を加味した全 418 例の不活化処理方法ごとの集計結果

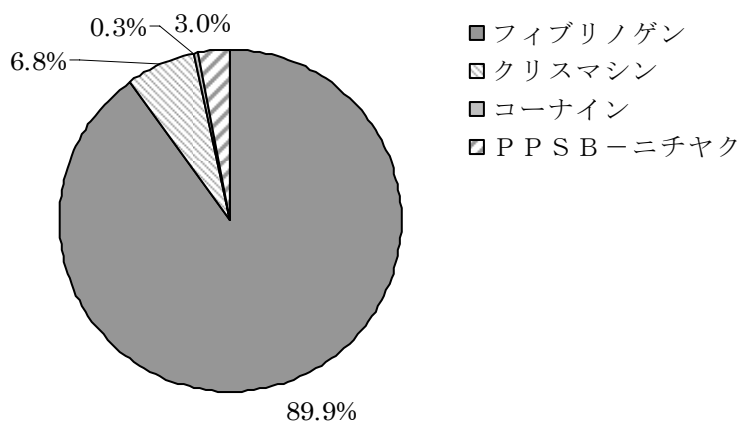
製剤の種類 不活化処理方法	製造した期間	肝炎等の報告 症例数	輸血の有無	肝炎の種類(*)
非加熱製剤 (紫外線照射+ βプロピオラクトン処理)	1965(S40)年 11 月頃 ～1985(S60)年 8 月	30	有：26 無：4	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎：7 B 型肝炎：2 その他の肝炎：4 肝炎関連症状：18
非加熱製剤 (紫外線照射+ 抗 HBs グロブリン添加)	1985(S60)年 8 月 ～1987(S62)年 2 月	56	有：25 無：31	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎：25 B 型肝炎：1 その他の肝炎：12 肝炎関連症状：18
非加熱製剤 (特定不能)		108	有：55 無：29 不明：24	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎：27 B 型肝炎：4 その他の肝炎：17 詳細情報無の肝炎：39 肝炎関連症状：23
乾燥加熱製剤 (60℃、96 時間)	1987(S62)年 3 月 ～1994(H6)年 6 月	213	有：121 無：34 不明：58	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎：55 その他の肝炎：19 詳細情報無の肝炎：77 肝炎関連症状：62
乾燥加熱+ SD 処理製剤	1994(H6)年 9 月 ～現在 (2002(H14)年 7 月 17 日当時)	0	—	—
特定不能		11	有：6 無：4 不明：1	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎：9 B 型肝炎：1 肝炎関連症状：2
合計		418	有：233 無：102 不明：83	C 型肝炎、非 A 非 B 型肝炎：123 B 型肝炎：8 その他の肝炎：52 詳細情報無の肝炎：116 肝炎関連症状：123

(*) C 型肝炎と B 型肝炎の両方を発現している症例が 4 例あるため、肝炎等の種類ごとの内訳数字は症例数の合計と一致しない

出所) 三菱ウェルファーマ社報告書 [u] 第 3 回報告書 (2002(H14)年 7 月 16 日)

[非加熱血液凝固因子製剤については検証中]

図表 2- 25 フィブリノゲン製剤および非加熱血液凝固因子製剤の内訳



出所) 「薬害肝炎の被害実態」および「被害実態調査に関する報告書」(薬害肝炎全国原告団・弁護団、2008(H20)年9月)

図表 2- 26 C型肝炎ウイルス (HCV) 及びB型肝炎ウイルス (HBV) の感染状況の概要

		製剤使用が 確認された者	製剤使用の有無が 確認できない者	計
HCV 遺伝子検査 (HCVRNA)	実施者数	352 人	8,785 人	9,137 人
	陽性者数 (陽性率)	108 人 (30.7%)	362 人 (4.1%)	470 人 (5.1%)
HCV 抗体検査	実施者数	391 人	8,806 人	9,197 人
	陽性者数 (陽性率)	207 人 (52.9%)	648 人 (7.4%)	855 人 (9.3%)
B型肝炎検査 (HB _s 抗原)	実施者数	391 人	8,809 人	9,200 人
	陽性者数 (陽性率)	18 人 (4.6%)	119 人 (1.4%)	137 人 (1.5%)

出所) 平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (厚生科学特別研究事業) 「非加熱血液凝固因子製剤を使用した血友病以外の患者における肝炎ウイルス感染に関する調査研究報告書」(主任研究者 島田 馨、平成 14 年 11 月)

ii) 年代別感染発生状況

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では、肝炎等発症患者 418 症例におけるフィブリノゲン製剤初回投与日や症状発現までの期間に関して分析を行っている。

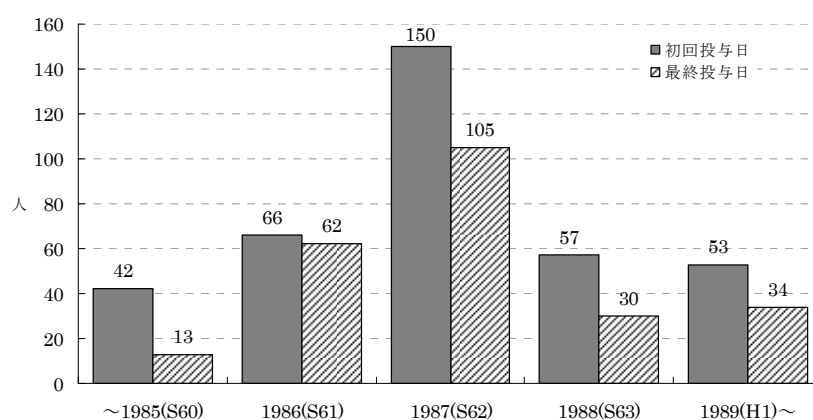
当該報告によると、フィブリノゲン製剤の初回投与日及び最終投与日は図表 2-27 のとおり。初回投与については、1987(S62)年に投与を受けた者が 150 人と最も多く、続いて 1986(S61)年の 66 人、1988(S63)年の 57 人となっている。なお、418 症例のうち、初回・最終日ともに判明しているものが 244 症例あり、そのうち 192 症例が初回・最終投与日が同日となっている。

次に、初回投与日から症状発現までの期間は図表 2-28 のとおり。418 症例のうち、初回投与日及び症状発現日ともに年月日までデータのある 243 症例について、初回投与日から症状発現日までの期間をみると、初回投与日から症状発現日まで 1 ヶ月以内が 106 症例、1～2 ヶ月以内が 109 症例となっており、2 ヶ月以内に症状が発現している症例が 9 割近くを占めている。

以上のことから、年代別のウイルス感染状況は当該 418 例のフィブリノゲン製剤初回投与日分布とほぼ同様の分布になっているものと考えられる。したがって、これらのことからわかるように、フィブリノゲン製剤による肝炎ウイルス感染の時期は 1987(S62)年がピークと推定することができる。しかしながら、前章で述べた年代別製造本数や年代別使用量のピークは 1984(S59)年であり、必ずしも年代別肝炎ウイルス感染状況とは一致しない。

この原因として 2 つの要因が挙げられる。第一の要因としては、年代や製剤・不活化処理方法の別によって投与後の感染率が異なるということである。この場合、1986(S61)～1987(S62)年ごろの非加熱製剤や 1987(S62)～1988(S63)年ごろの加熱製剤の投与による感染率が他の時期よりも高かったということが考えられる。もう一つの要因としては、収集対象症例の時期が偏っているということである。非加熱製剤については症例の収集が本格的に開始されはじめた時期が 1987(S62)年からであり、その前後の症例が比較的収集されている一方で、それ以前の症例は時間の経過等の理由からあまり収集されていない可能性がある。

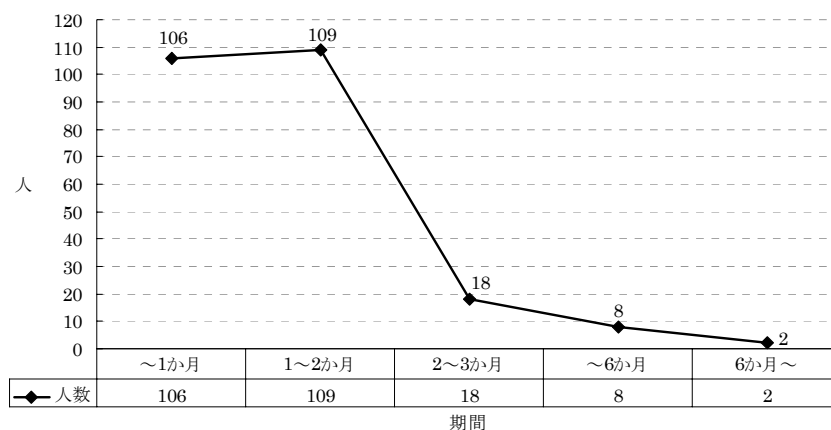
図表 2- 27 フィブリノゲン製剤の初回投与日及び最終投与日



※ 対象数：初回投与日の記載があるもの 368 症例、最終投与日の記載があるもの 244 症例

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 6 月 27 日)

図表 2- 28 フィブリノゲン製剤の初回投与日から症状発現までの期間



※1 対象数：243（「初回投与日」「症状発現日」とともに年月日までのデータがある症例）

※2 初回投与から症状発現までの期間の中央値：31 日

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 6 月 27 日)

iii) 診療科・疾患別感染発生状況

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では、肝炎等発症患者の疾患別感染発生状況を知ることができる。それによると、アンケートの有効回答全 102 名に対し、約 3 分の 1 以上にあたる 37 名(36.3%)が胎盤早期剥離・臍壁裂傷等の産中・産後の出血と回答しており、最大の回答数となっている。また、どの診療科での投与かは不明であるが先天性低フィブリノゲン血症に対する使用が次に多く 9 名(8.8%)となっている。これらはいずれも静注としての使用であるが、糊としての使用による症例も 12 名(11.8%)存在している。

図表 2- 29 フィブリノゲン製剤の使用状況

	回 答 数	百 分 率
静注で使用	65	63.7%
胎盤早期剥離、臍壁裂傷等の産中、産後の出血	37	36.3%
汎発性血管内凝固 (DIC)	4	3.9%
低フィブリノゲン血症	3	2.9%
先天性低フィブリノゲン血症	9	8.8%
出血性胃潰瘍等、消化管出血	1	1.0%
白血病及び白血病治療薬による低フィブリノゲン血症	2	2.0%
その他大量に出血するような手術	4	3.9%
その他	5	4.9%
糊として使用	12	11.8%
肝臓癌等の肝切除面の止血	2	2.0%
肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止	1	1.0%
気胸に対する胸膜接着	1	1.0%
その他	8	7.8%
無回答	25	24.5%
合計	102	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 6 月 27 日)

iv) B型・C型別感染発生状況

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内訳を見てみると、C型肝炎関係で122例、その他のウイルス性肝炎が56例、肝機能障害関係が124名となっている。

図表 2- 30 フィブリノゲン製剤投与後の418例肝炎等発症患者の症例一覧表

	症 例 数
C型肝炎関係	122
C型肝炎のみ	57
非A非B型肝炎	60
B型肝炎+C型肝炎(重複感染)	5
その他のウイルス性肝炎	56
B型肝炎のみ	5
B型かC型か不明の肝炎	51
肝機能障害関係	124
肝機能障害、高トランスアミナーゼ血症	122
その他	2
不明	116
合計	418

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6月27日)