

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

「C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究」

(19KC2003)

令和3年度 総括研究報告書

研究代表者 山口 照英

令和4（2022）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

C 型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究

山口 照英	-----	1
別紙 (図表)	-----	22

II. 分担研究報告

1. フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤投与に係る診療録 (カルテ等) に対して
自主的に調査をおこなっている医療機関でのその実施状況に関する研究
: 投与判明者の背景因子調査

八橋 弘	-----	28
------	-------	----

2. C 型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究

正木 尚彦	-----	42
図表	-----	46

3. フィブリノゲン製剤投与例における C 型肝炎ウイルス感染率に関する
システマティックレビューとメタアナリシス

田中 純子	-----	101
秋田 智之、今田 寛人、杉山 文		

4. フィブリノゲン投与による C 型肝炎感染、及び製法からみた感染リスクの研究

岡田義昭	-----	79
------	-------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

-----	81
-------	----

IV. 倫理審査等報告書

-----	85
-------	----

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

「C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究」

研究代表者 山口 照英 日本薬科大学・客員教授

研究要旨

フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によって C 型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録（カルテ等）について自主的に調査をおこなった 4 つ医療機関での 526 名の患者（病院調査群）、及び特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者と和解が成立した 630 名の患者（原告団調査群）、計 1156 名を対象に、2 つの群に共通した 9 つの患者背景因子（性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量（g）、製剤使用種別、製剤名、2020 年時点の年齢、原疾患）を比較検討することにより、HCV 感染が確認されている原告団調査群の特徴を検討した。

その結果、（病院調査群）に比較して（原告団調査群）の患者背景因子の特徴として下記の 9 点について明らかにした。①女性の頻度が有意に高い、②製剤投与時年齢は若い、③製剤投与時年の 1986 年-1988 年の 3 年間に集中している、④2020 年時点の年齢の最頻値は 62 歳と年齢が若い、⑤頻度の高い診療科は、産婦人科、外科、外科以外の順番である、⑥製剤投与量（g）の中央値、最頻値はともに 2g である、⑦製剤使用種別として静注の頻度が高い、⑧製剤名の内訳はフィブリノゲンが多い、⑨原疾患の内訳として、出産時出血、心臓疾患の 2 つの原疾患に集中している。

更に、データマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いて、原告団調査群の特徴を見出すと、下記の 2 つの集団が抽出された。そのひとつは、診療科が（産婦人科か外科以外）で、かつ使用種別が（静注か糊）で、かつ投与年が（1978 年以降）の集団（純度 98.0%）であり、もうひとつは、診療科は（外科）で、かつ原疾患は（心臓疾患）で、かつ現在の年齢は（95 歳未満）の集団（純度 97.1%）であった。

HCV 感染が確認されている原告団に特徴的な患者背景因子を意識することにより、製剤投与者でかつ HCV 感染者を効率よく診療録の中から見出すことが可能ではないかと考えられた。

害肝炎被害者実態調査として 2009 年に行われた堀内班による先行調査（N=876）と今回の山口班調査（N=630）の結果を対比した。その結果、堀内班の調査では「出産時の出血」が大部分を占めていたが、本研究班の調査では「外科手術及びその他」の比率が多くなっていること。投与時期については大きな差異がないことなどが明らかになった。提訴、和解に至る患者の属性、背景因子に変化を認めたことは薬害肝炎訴訟への認知が進んでいる可能性を示唆するとともに、社会に潜在する被害者の掘り起こしには診療録調査の対象とすべき診療科、

投与時年齢の拡大が必要であると考えられた。

さらに、フィブリノゲン製剤を投与された患者における HCV 感染状況を把握することを目的に、国内外の報告についてシステマティックレビュー・メタアナリシスを行った。その結果、メタアナリシスの結果、フィブリノゲン製剤投与例における HCV の統合有病率は 3.7% であり、輸血の有無等の他の因子についての寄与についても解析を行った。これらの結果から、HCV 陽性全例がフィブリノゲン投与による HCV 感染例とは示す明確な根拠は得られなかった。一方で初回供血者集団や住民検診受診者集団よりも高く、フィブリノゲン投与例に対し HCV 検査を行うことにより HCV 持続感染者を高率で発見できる可能性がある。

本文献調査結果は、特定製剤による C 型肝炎ウイルス感染患者の救済のための基礎的な資料として活用可能であると考えられた。

昨年度に C 型肝炎ウイルス（以下 HCV）のモデルウイルスである牛下痢症ウイルスを用いてβ-プロピオラクトン（BPL）処理による不活化効果を検討し、十分な不活化が確認できた。今年度はヒト血漿由来の HCV を用いて不活化効果の検討するために、肝癌細胞株や遺伝子改変した細胞株に HCV の持続感染が確認できた。BPL の評価までは到達できなかったが、これらの細胞継代によって高力価のウイルス液を得ることが期待できるので今後検討の継続を行う予定である。

研究の実施体制

厚生労働省 厚生労働行政推進調査事業費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

『C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究』

研究代表者	日本薬科大学 客員教授	山口照英
研究分担者	国立病院機構長崎医療センター 副院長	八橋 弘
	国立療養所多磨全生園 園長	正木尚彦
	埼玉医科大学医学部 輸血細胞移植部長	岡田義昭
	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学疫学、衛生学教授	田中純子
研究協力者	国立病院機構長崎医療センター 臨床疫学研究室長	山崎一美
	広島大学大学院医歯薬保健学研究院	秋田 智之
		今田 寛人
		杉山 文

解析実務委託 株式会社トータルナレッジ

(東京都千代田区九段北四丁目2番2号 桜ビル7階)

A. 研究目的

フィブリノゲン製剤によるC型肝炎感染の問題を受け、平成19年11月、厚生労働省は、企業等が保有するすべての血漿分画製剤に係る肝炎感染症例情報及び製剤製造時の肝炎対策等を調査し、平成22年6月、調査結果及び患者救済に向けた対策について公表した。フィブリノゲン製剤に関しては、納入先医療機関名を公表し、全フィブリノゲン納入先医療機関に対する投与事実の確認状況や感染の可能性の通知状況について調査し、国立病院機構の病院に関しては訪問調査をおこなう等の取り組みがおこなわれた。一方、C型肝炎訴訟について、「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」(C型肝炎特別措置法)が制定され、平成20年1月16日から施行されたが、平成24年9月、平成29年12月にそれぞれ5年間延長された。これはいまだ投与記録が不明の患者が多くいると推定されるにも関わらず、取り組みが不十分であるという声

があるためであり、更なる調査が求められている。この特定の血液製剤の投与による感染被害者に対し、「C型肝炎特別措置法」に基づき給付金の支給がおこなわれているが、給付金の支給を受けるためには、平成35年1月16日までに国に対して訴訟の提起をすることが必要となっている。

本研究の目的は、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によってC型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録(カルテ等)について自主的に調査をおこなった医療機関で製剤投与が確認された患者(病院調査群)及び、特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者で和解が成立した患者(原告団調査群)を対象として、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与判明者の背景因子を調査することによって、製剤の不活化処理の効果、感染リスクを明らかにすることを目指すものである。特に令和3年度においては、病院調査群と原告団調査群の2

群は比較をおこなうことにより、HCV 感染が確認されている原告団調査群の特徴を明らかにすることで、製剤投与者でかつ HCV 感染者を効率よく診療録から見出す方法について検討をおこなった。

C 型肝炎ウイルス (HCV) は血液を介して感染し、肝癌や肝硬変などの重度肝疾患を引き起こす。我が国では、1992 年以前にフィブリノゲン製剤を投与された場合、HCV 感染のリスクがあることが報告されているが、フィブリノゲン投与例における感染 (頻度) は明らかになっていない。本研究では、フィブリノゲン製剤投与例の HCV 感染率について、国内外の報告をもとにシステマティックレビューを行った。

これまでの調査によってフィブリノゲン製剤の製法は年代によって 4 つに分けられるが、1985 年 8 月まではβ-プロピオラクトン (以下 BPL)/紫外線照射処理が実施され、1985 年 8 月から 1987 年 2 月までは紫外線照射と抗 HBs 免疫グロブリンの添加による製造に変更された。変更後に HCV 感染件数が増加している傾向があることから BPL 処理は、HCV の不活化に効果があったと推定された。

ヒト血漿由来の HCV を用いた BPL 処理による不活化効果の検討を目指した。

B. 方法

B-1. 研究対象 :

調査対象は、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によって C 型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録 (カルテ等) について自主的に調査をおこなった医療機関で製剤投与が確認された患者 (病院調査群) 及び、特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者で和解が成立した患者 (原告団調査群) の 2 群である。

B-1-1. 病院調査群 : 526 名

今回調査協力を依頼する医療施設は、平成

30 年の先行研究の調査開始時点で既に診療録 (カルテ等) の調査を終了し、先行研究における後ろ向き調査に協力をいただいた 4 施設で、計 526 名。

施設名	投与判明者数
名古屋大学医学部附属病院	295 名
A 病院	32 名
B 病院	81 名
京都大学医学部附属病院	118 名
計	526 名

B-1-2. 原告団調査群 : 630 名

C 型肝炎感染被害者で和解が成立した患者は、弁護団がデータ収集をおこなった原告団 630 名。

B-2. 調査項目 :

調査項目は、次の通りである。

- ①性別、②製剤投与時年齢、③製剤投与年、④診療科、⑤投与量 (g)、⑥製剤使用種別、⑦製剤名、⑧2020 年時点の年齢、⑨原疾患

B-3. 調査期間、解析期間 :

調査期間 : 令和 2 年 12 月 7 日~令和 3 年 12 月 31 日

解析期間 : 令和 2 年 12 月 7 日~令和 4 年 3 月 31 日 (報告書作成は令和 4 年 5 月 31 日まで)

B-4. 堀内班研究との比較

原告団調査の対比 : 堀内班による原告団調査結果は 2010 年 3 月に最終報告書²⁾として公開されている。堀内班による実態調査 (N=880) は薬害肝炎全国原告団、同九州原告団の協力により実施されたことから被害者の居住地は全国 47 都道府県に分布しているが、関東 1 都 6 県では 168 名 (19.1%) であった。山口班による原告団調査 (N=630) は東京原告団の全面協力により 2020 年度に実施されたが、和解時期に関するデータ収集を

行わなかったため、堀内班との重複事例の有無は不明である。

これら2つの原告団調査について、被害者属性（性別）、特定血液製剤の投与時年齢、種類、投与理由、投与時期を比較した。

また、被害者の背景因子：山口班による原告団調査データを二次利用し、投与された特定血液製剤の種類と診療科、被害者年齢との関連を検討した。特定血液製剤はPPSB、クリスマシン、フィブリノゲン静注、フィブリン糊の4種類で、一部の解析ではPPSBとクリスマシンを第IX因子製剤、フィブリノゲン静注とフィブリン糊をフィブリノゲン製剤として解析した。特定血液製剤が投与された診療科は多岐にわたるため、診療科の特性を勘案した上で、産婦人科、外科、外科以外、泌尿器科、歯科口腔外科、不明に分類した。

統計学的解析にはIBM SPSS Statistics ver.27を用い、Pearsonのカイ2乗法、Fisherの直接法で行った。

B-5. メタアナリシス解析

1) データベースと検索方法

文献の検索はPubMedおよび医中誌を使用した。検索は2022年2月21日に行った。

PubMedのキーワードは("Fibrinogen"[Mesh]) AND "Liver Diseases"[Mesh]、医中誌のキーワードは(Fibrinogen/TH or フィブリノゲン/AL) AND (肝臓疾患/TH or 肝疾患/AL)と(Fibrinogen/ TH or フィブリノゲン/AL) AND (肝炎/TH or 肝炎/AL)である。研究の対象期間は文献データベースに登録されている期間の全ての期間とした。文献データベースから入手した文献以外に、非A非B肝炎に関する厚労省肝炎研究班報告書についても検討に加えた。

フィブリノゲン製剤による薬害肝炎に関する厚労省報告書についても対象とした。

2) 文献の選択基準と除外基準

1) のキーワードで抽出された文献のアブストラクトおよびフルテキストを選別するための選択基準・除外基準は以下の通り設定した。

選択基準・除外基準は以下のとおりである。なお、1989年以前はC型肝炎ウイルスが発見されていないため、基準(i)-b)を設けている。

【選択基準】

(i) 以下a), b)のどちらかを満たす

a) 研究対象者にフィブリノゲン投与者が含まれる。

b) 1990年以降に実施された研究で、研究対象者全例でHCV抗体またはHCV-RNAが測定されている。または、1989年以前に急性肝炎または慢性肝炎の既往または発症の有無の記載がある。

【除外基準】

(i) フィブリノゲンの投与症例数と、その中のHCVの陽性者数と肝炎診断者数の記載がない文献。

3) アブストラクトレビューおよびフルテキストレビューの方法

PubMed、医中誌により抽出された文献のアブストラクトに対し、それぞれ2名の研究者が独立にアブストラクトレビューを行った(T.A.、H.I.)。2)の選択基準・除外基準に従い、フルテキストレビューの対象であるか除外であるかを評価した。2名の判定が異なった場合は、第三者(A.S.)が独立に評価し、3者の話し合いにより最終判定とした。

フルテキストレビューの対象となった文献は、それぞれ2名の研究者が独立にアブストラクトレビューを行った(T.A.、H.I.)。2)の選択基準・除外基準に従い、質的統合の文献であるか、除外であるかを評価した。

また、対象者数と陽性者数などHCV有病率

のメタアナリシスに必要な情報が掲載されているか否かの評価も行った。

4) 質的統合の対象となった文献から抽出する情報

各文献から以下の情報を抽出した。

- 論文の基本情報：タイトル、著者、雑誌名、巻号、ページ
- 研究デザイン：ケースシリーズ、横断研究、症例対照研究、後ろ向きコホート研究、コホート研究
- 対象地域（国名）
- 全対象者数
- 対象者の特徴
- 研究実施期間
- 評価指標：HCV RNA陽性、HCV抗体陽性、肝炎、Non-A Non-B肝炎
- フィブリノゲン製剤投与対象者数と感染者数（感染率）

5) メタアナリシスの方法

フィブリノゲンを処方された集団におけるHCV持続感染あるいは肝炎の有病率を逆分散法によるメタアナリシスにより統合した。サブグループ解析として、まず、研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群に分け、それぞれメタアナリシスを実施した。さらに、輸血の状態3群別に、時代別、地域別、アウトカム別に分けてサブ解析を行った。以降、「赤血球製剤の輸血」について、単に「輸血」と略して記載する。

なお、HCV 抗体陽性については、その 70%がHCV RNA 陽性と仮定し、算出を行った。

B-6-1. 感染に用いた細胞株について

肝癌細胞株であるHuH7細胞株、HepG2細胞株、胃癌由来FU97細胞株、及び各細胞株からretinoic acid-inducible gene-1(RIGI)を遺伝子改変したクローン細胞を用いた。

RIG-1 を遺伝子改変することでシンドビスウイルスに対する各細胞の感受性は 1,000～10,000 倍増加した。培養液は、10% FCS—DMEM (high Glucose) に最終濃度 2% になるように DMSO を添加し、3～4 日毎に培地交換した。

B-6-2. HCV 感染方法

感染前日に 24 穴プレートに 1×10^5 の細胞を蒔き、感染当日から DMSO 入りの培養液で培養した。HCV-RNA 陽性血漿は精度管理のために米国から購入した血清学的 window 期にある 2 種類を用い、何も 1×10^5 IU/mL の濃度であった。各細胞に 100 μ L ずつ血漿を添加した。なお、凝固防止のために抗凝固剤として 100 μ L 当たり 5 単位のヘパリン を添加した。感染翌日に培地交換し、以後 3～4 日毎に培地交換した。残存する血漿の影響を無くなるように感染 3 週間以上継代した。感染の有無は細胞から RNA を抽出し、定量 RT-PCR 法にて確認した。

B-7.倫理審査

本研究の計画書を作成し、国立病院機構長崎医療センター倫理審査委員会で 2020 年 11 月 2 日に承認を得た後から本研究調査を開始した。なお、その後の研究者の所属と役職の変更と調査施設の追加などに関しては、2022 年 5 月 9 日の国立病院機構長崎医療センター倫理審査委員会承認をえた。さらに、国立国際医療研究センターの承認を得て実施した。

C. 結果

C-1. 病院調査群：526 名の背景因子（表 1）

- ① 性別、男性 317 名、女性 209 名
- ② 製剤投与時年齢、平均値 43 歳、中央値 46 歳
- ③ 製剤投与年、平均値 1983 年、中央値 1984 年
- ④ 診療科、外科 500 名、外科以外 7 名、産婦人科 19 名、

- ⑤ 投与量 (g)、平均値 5.7, 中央値 1
- ⑥ 製剤使用種別 静注 129 名、糊 316 名、不明 81 名
- ⑦ 製剤名、フィブリノゲン 210 名、フィブリン糊 316 名、
- ⑧ 2020 年時点の年齢、平均値 79.2, 中央値 83 歳
- ⑨ 原疾患 (出産時出血、心臓疾患など)
- ③ 製剤投与年、平均値 1984 年、中央値 1986 年
- ④ 診療科、外科 233 名、外科以外 47 名、産婦人科 325 名、記述なし 25 名
- ⑤ 投与量 (g)、平均値 5.2, 中央値 2
- ⑥ 製剤使用種別 静注 488 名、糊 110 名、不明 32 名
- ⑦ 製剤名、フィブリノゲン 490 名、フィブリン糊 110 名、PPSB 8 名、クリスマシン 22 名

C-2. 原告団調査群:630 名の背景因子(表 1)

- ① 性別、男性 191 名、女性 435 名、不明 4 名
- ② 製剤投与時年齢、平均値 31 歳、中央値 30 歳
- ⑧ 2020 年時点の年齢、平均値 66.5, 中央値 67 歳、
- ⑨ 原疾患 (出産時出血、心臓疾患など)

表1.病院調査群と原告団調査群の背景因子の比較

		病院調査群(n=526) *	原告団調査群(n=630) *	合計人数
性別	男	317	191	508
	女	209	435	644
投与時の年齢	記述なし	0	4	4
	平均値	43	31	
	中央値	46	30	
	分散	468.8	199.5	1145
	記述なし	1	10	11
投与年	平均値	1983	1984	
	中央値	1984	1986	
	分散	21.4	23.9	1147
	記述なし	0	9	9
	外科	500	233	733
診療科	外科以外	7	47	54
	産婦人科	19	325	344
	記述なし	0	25	25
	平均値	5.7	5.2	
投与量(g)	中央値	1	2	652
	分散	309.7	544.3	
	不明	19	20	39
	記述なし	185	280	465
使用種別	静注	129	488	617
	糊	316	110	426
	不明	81	32	113
	フィブリノゲン	210	490	700
製剤名	フィブリン糊	316	110	426
	PPSB	0	8	8
	クリスマシン	0	22	22
	平均値	79.2	66.5	
現在の年齢(2020年時点)	中央値	83	67	1143
	分散	463.5	205.0	
	記述なし	1	12	13

* カテゴリ変数では件数、連続変数では統計量を記載

C-3. 病院調査群と原告団調査群の比較

性別頻度

2 群間では男女の頻度に有意差 ($P < 0.01$) が認められ、病院調査群では男

性の頻度が高いのに対し、原告団調査群では女性の頻度が有意に高い特徴が見られた (図 1)。

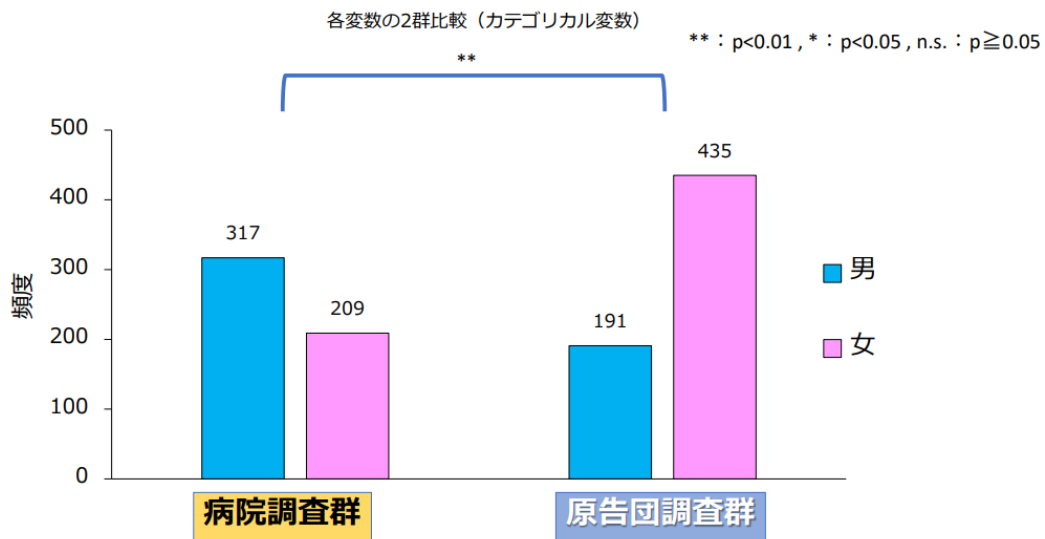


図1.2群間の性別頻度の比較

製剤投与時年齢

原告団調査群の製剤投与時年齢の最頻値は30歳で、その前後10歳前後に集中しているのに対して、病院調査群の製剤投

与時年齢の最頻値は64歳と高齢であり、また0歳から80歳まで年齢分布が広いという特徴が見られた(図2)。

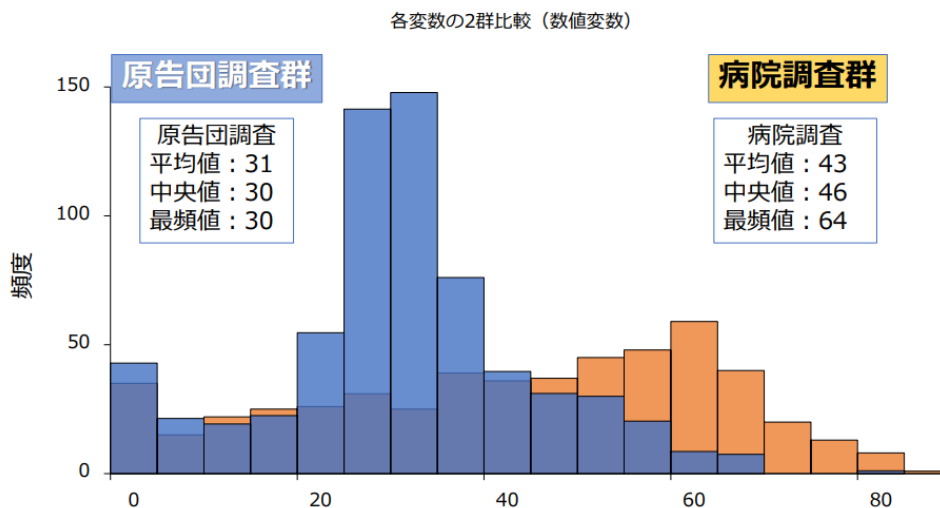


図2.2群間の製剤投与時年齢の比較

製剤投与年

病院調査群の製剤投与年の最頻値は1983年で、その前後約10年に渡って広く分布しているのに対し、原告団群の製剤

投与時年の最頻値は1987年で、その前後1年の1986年と1988年の3年間に集中していた(図3)。

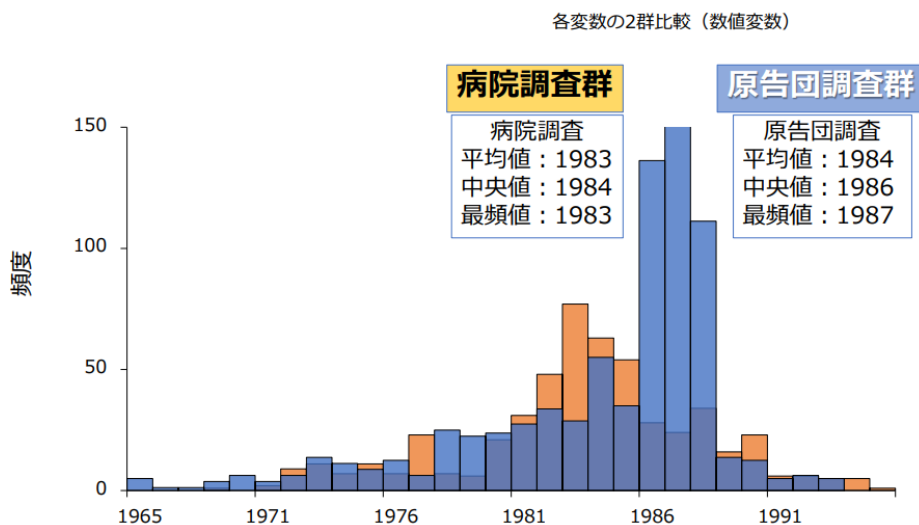


図3.2群間の製剤投与年の比較

2020年時点の年齢

原告団調査群の2020年時点の年齢の最頻値は62歳であったが、病院調査群の2020年時点の年齢の最頻値は86歳と原

告団調査群に比較して年齢分布は高齢であり、病院調査群は超高齢者(90歳以上)にも分布していた(図4)。

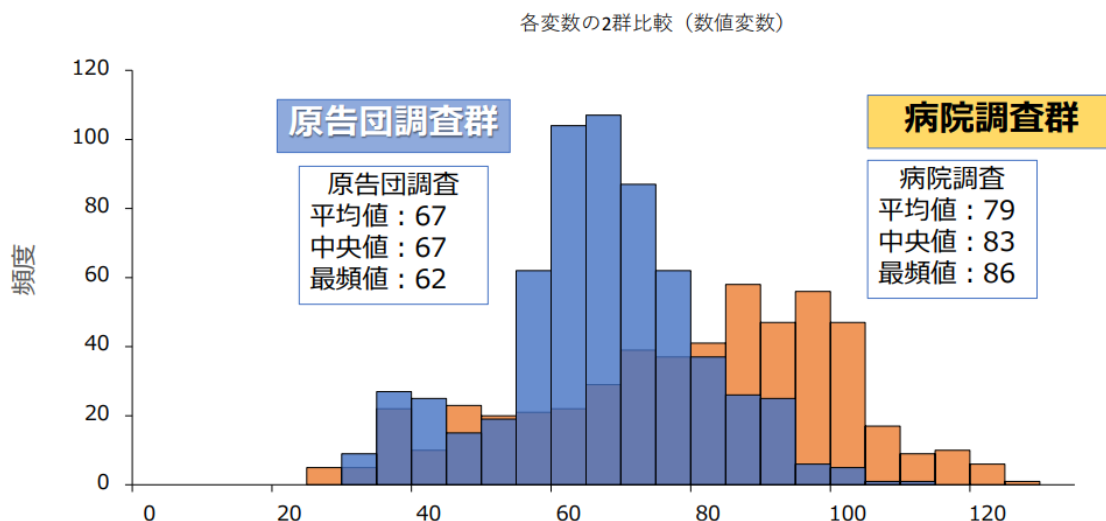


図4.2群間の2020年時点の年齢の比較

診療科

原告団調査群の診療科は、産婦人科が51.6%と最も頻度が高く、次いで外科37.0%、外科以外7.5%の診療科の順番であった。一方、病院調査群の診療では外科

が最も頻度が高く95.1%で、婦人科は3.6%、外科は1.3%と少数であった。2群間に診療科の頻度に関して有意差($P < 0.01$)が認められた(図5)。

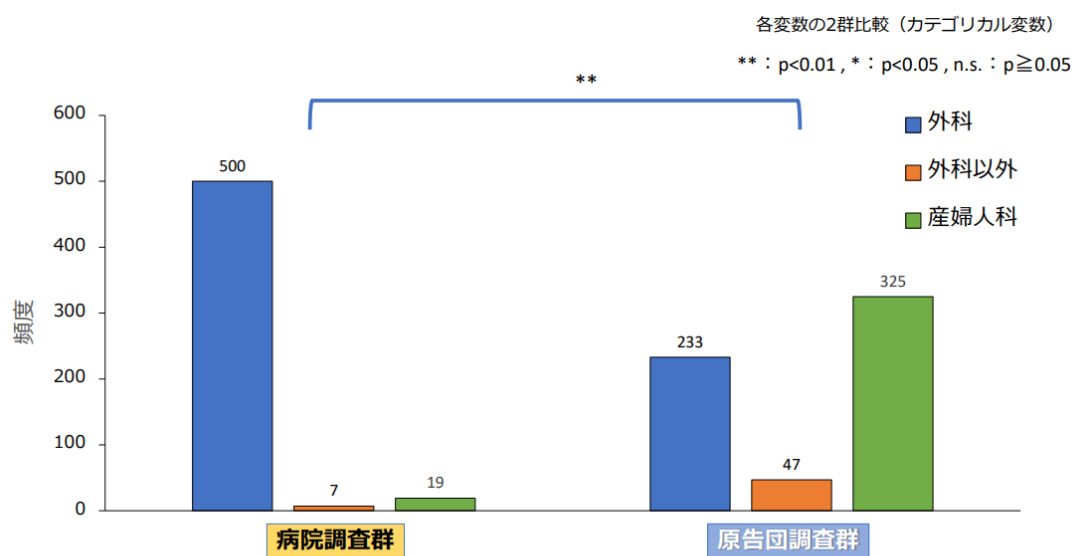


図5.2群間の診療科の頻度の比較

製剤の投与量 (g)

原告団調査群での製剤投与量 (g) の中央値、最頻値はともに 2g であったが、病

院調査群での製剤投与量 (g) の中央値、最頻値はともに 1g であった (図 6)。

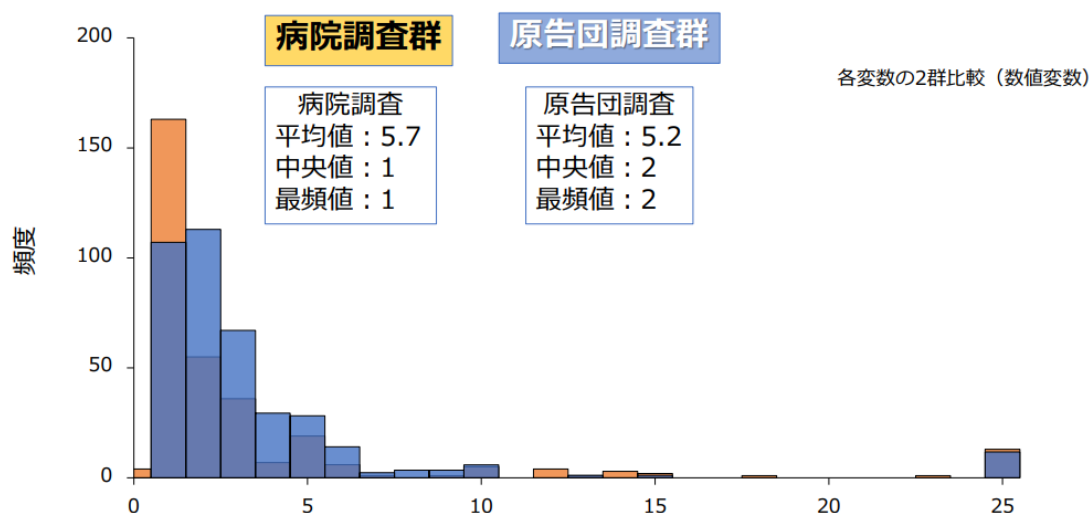


図6.2群間の投与量 (g) の比較

製剤使用種別 (静注、糊、不明)

原告団調査群での製剤使用種別の頻度は、静注が 77%、糊 17%、不明 5%であり、静注の頻度が高かった。一方、病院調

査群での製剤使用種別の頻度は、糊 60%、静注が 40%であり、糊の頻度が高かった。2 群間に製剤使用種別の頻度に関して有意差 ($P < 0.01$) が認められた (図 7)。

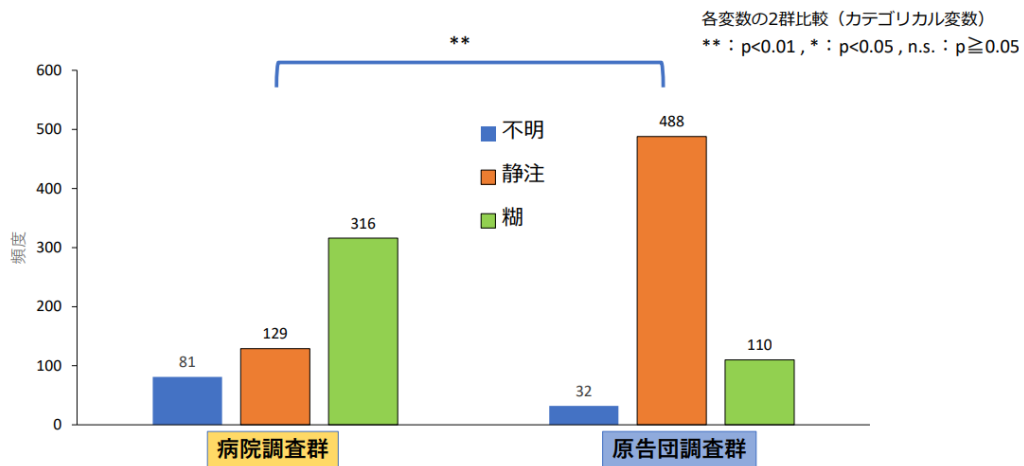


図7.2群間の製剤使用種別の比較

製剤名

原告団調査群での製剤名の内訳は、フィブリノゲン 490名、フィブリン糊 110名、PPSB 8名、クリスマシン 22名であった。

一方、病院調査群での製剤名の内訳は、フィブリノゲン 210名、フィブリン糊 316名であった。2群間に製剤別の頻度に関して有意差($P < 0.01$)が認められた(図8)。

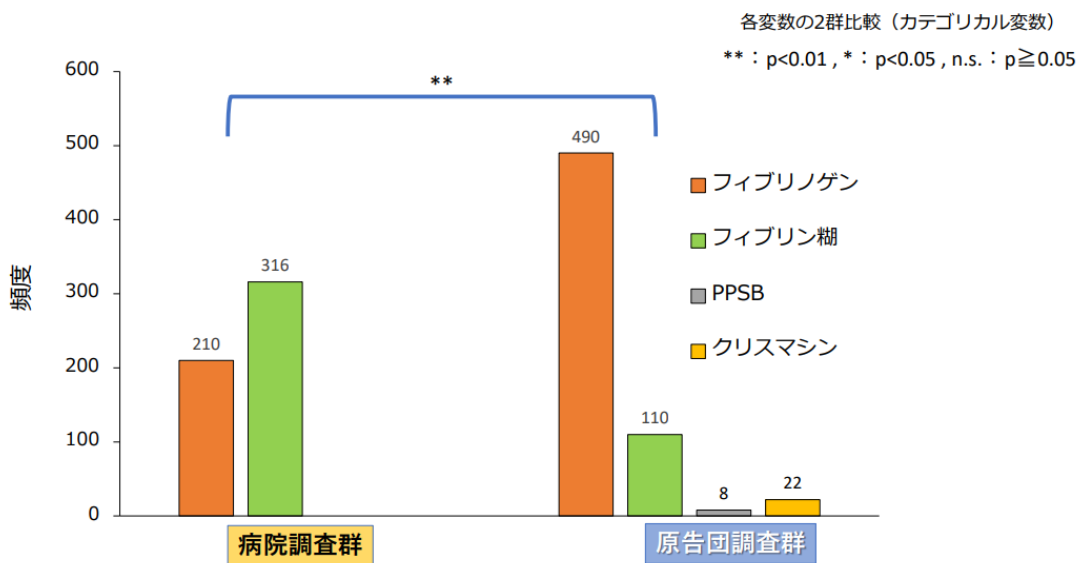


図8.2群間の製剤名別の比較

原疾患

原告団調査群での原疾患の内訳としては、出産時出血 266名(42.2%)、次いで心臓疾患 123名(19.5%)と、この2つ

の原疾患に集中していたが、一方、病院調査群での原疾患は多岐に分布していた。2群間に原疾患の頻度に関して有意差($P < 0.01$)が認められた(図9)。

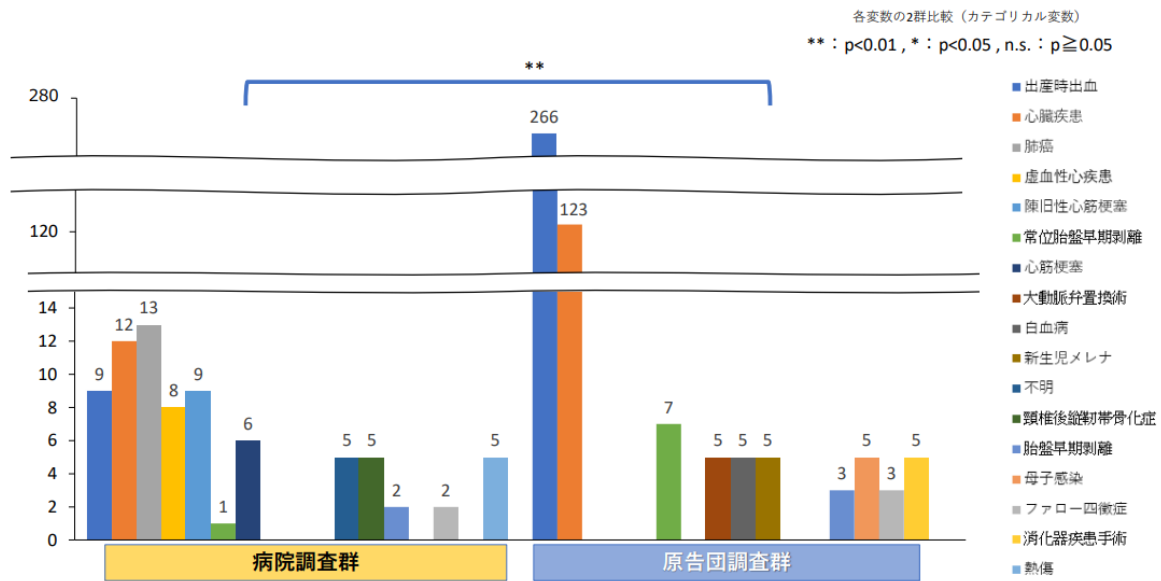


図9.2群間の原疾患の比較

C-4.クロス集計

背景因子の中で関連が示唆される因子を2つ組み合わせることで、製剤が投与された患者の特徴を見出す試みをおこなった。原告団調査群と病院調査群に関係なく、患者情報の中から各背景因子の情報が明確な患者を対象とした。

製剤投与時年齢と原疾患のクロス集計 (年齢の閾値を36歳とした)

製剤投与時年齢の閾値を36歳として製

剤投与時年齢の因子と原疾患の因子のクロス集計をおこなった。原疾患が分娩時出血とする母集団273名中、36歳未満は236名(86.4%)であり、原疾患が分娩時出血とする母集団では若年者の頻度が高い特徴が認められた。また原疾患が心臓疾患とする母集団134名中36歳未満は71名(52.6%)であり、原疾患が心臓疾患とする母集団では若年者が半数を占めているという特徴が認められた(図10)。

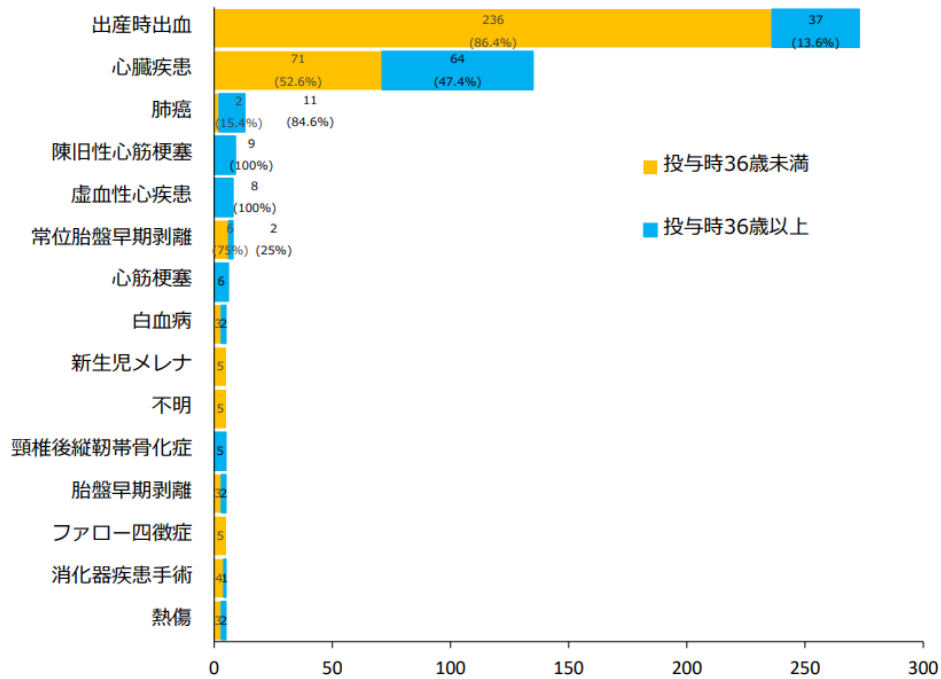


図10.製剤投与時年齢と原疾患のクロス集計（閾値36歳とした）

製剤の投与量（g）と原疾患のクロス集計結果（製剤投与量の閾値を3gとした）

製剤の投与量の閾値を3gとして製剤の投与量の因子と原疾患の因子のクロス集計をおこなった。原疾患が出産時出血とする母集団114名中、製剤の投与量の3g以上は66名（53.7%）、3g未満は58名（46.8%）であり、原疾患が出産時出血とする母集団では製剤の投与量3g以上が過半

数を占めていた。一方、原疾患が心臓疾患とする母集団79名中、製剤の投与量の3g以上は15名（19.0%）、3g未満は64名（81.0%）で、原疾患が心臓疾患とする母集団では3g未満が多数を占めていた。

原疾患が出産時出血とする母集団は、36歳未満が多く、また製剤の投与量の3g以上が過半数を超えるという特徴を有していた（図11）。

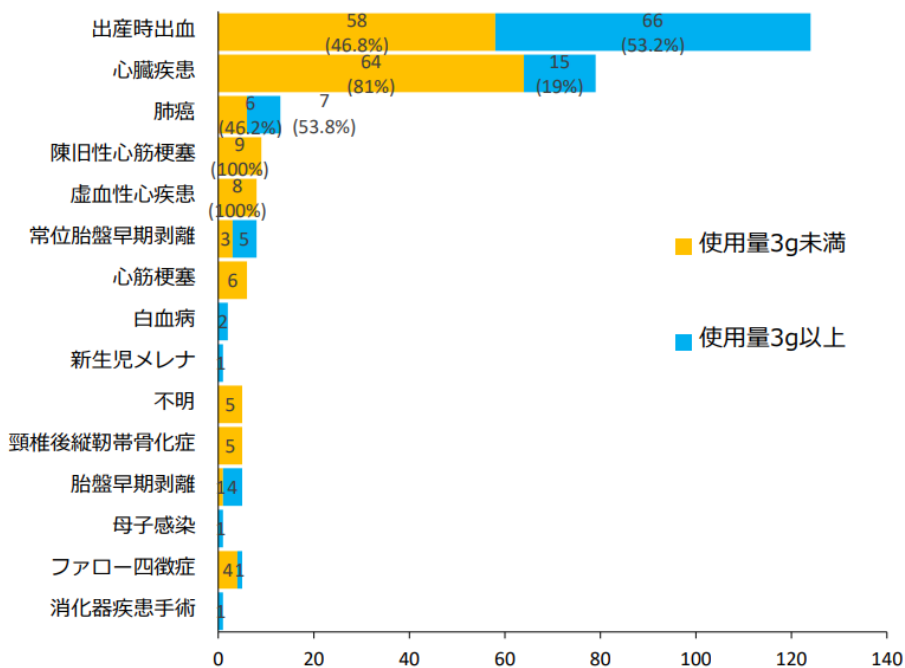


図11.使用量大小と原疾患のクロス集計（閾値3gとした）

C-5.データマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いた解析

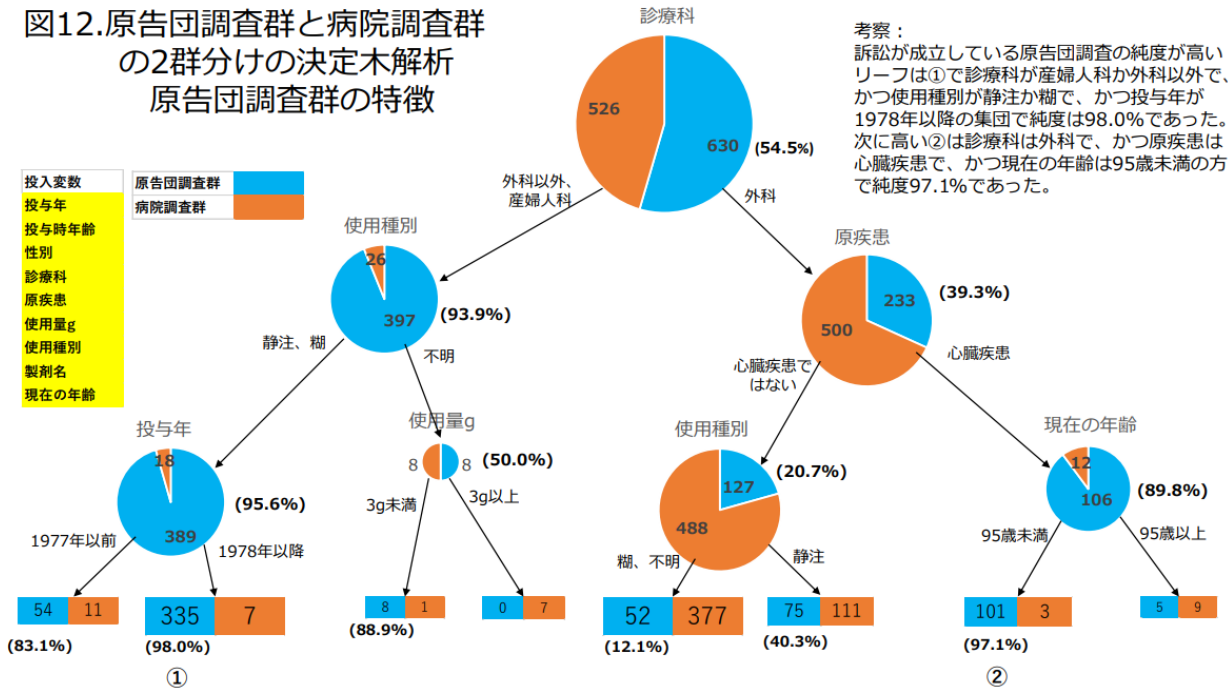
データマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いて以下の3点について解析をおこなった。

C-5-1.原告団調査群と病院調査群の2群分けの決定木解析-原告団調査群の特徴

原告団調査群630名と病院調査群526名を合わせた1156名を対象として、9つの変数（性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量（g）、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患）を使用し、

解析手法としてはデータマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いて、原告団調査群の特徴を解析した。その結果、原告団調査の純度が高いリーフは、図12の①であり、変数としては、診療科が（産婦人科か外科以外）で、かつ使用種別が（静注か糊）で、かつ投与年が（1978年以降）の集団で、その純度は98.0%であった。次に純度が高いリーフは、図12の②であり、診療科は（外科）で、かつ原疾患は（心臓疾患）で、かつ現在の年齢は（95歳未満）の集団で、その純度97.1%であった。

図12.原告団調査群と病院調査群の2群分けの決定木解析
原告団調査群の特徴



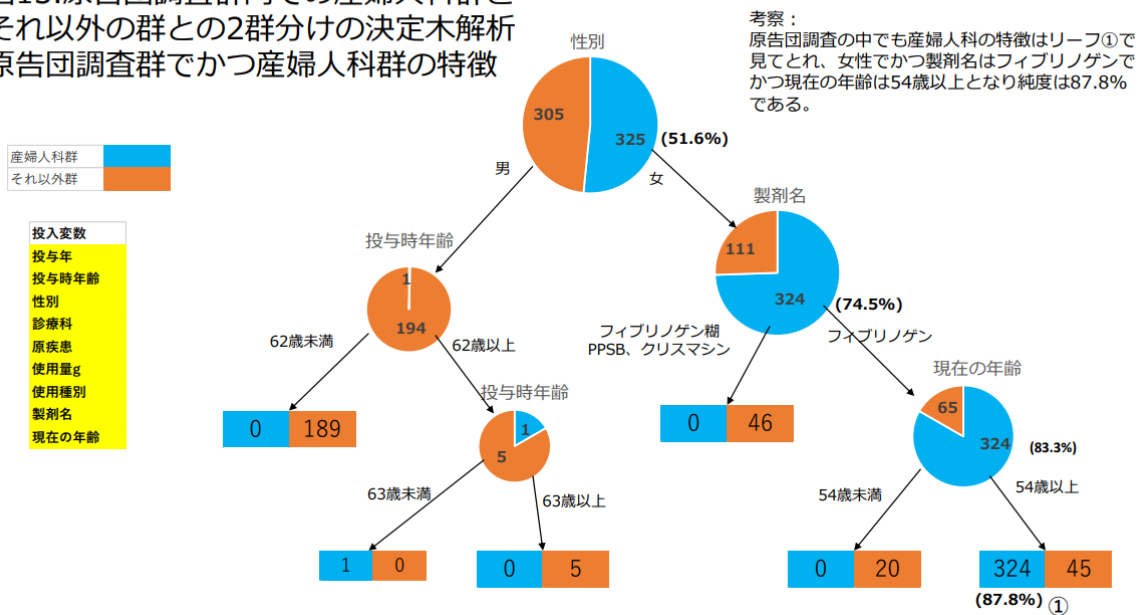
考察：
訴訟が成立している原告団調査の純度が高いリーフは①で診療科が産婦人科か外科以外で、かつ使用種別が静注か糊で、かつ投与年が1978年以降の集団で純度は98.0%であった。次に高い②は診療科は外科で、かつ原疾患は心臓疾患で、かつ現在の年齢は95歳未満の方で純度97.1%であった。

C-5-2.原告団調査群内での産婦人科群とそれ以外の群との2群分けの決定木解析-原告団調査群の中での産婦人科群の特徴

原告団調査群 630 名を対象として、9つの変数(性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量 (g)、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患)を使用し、解析手法としてはデータマイニング解析

(人工知能) の決定木手法を用いて、原告団調査群の中での産婦人科群の特徴を解析した。その結果、産婦人科群の純度が高いリーフは、図13の①であり、変数としては、性別は(女性)で、かつ製剤名が(フィブリノゲン)で、かつ現在の年齢が(54歳以上)の集団で、その純度は87.8%であった。

図13.原告団調査群内での産婦人科群とそれ以外の群との2群分けの決定木解析
原告団調査群でかつ産婦人科群の特徴



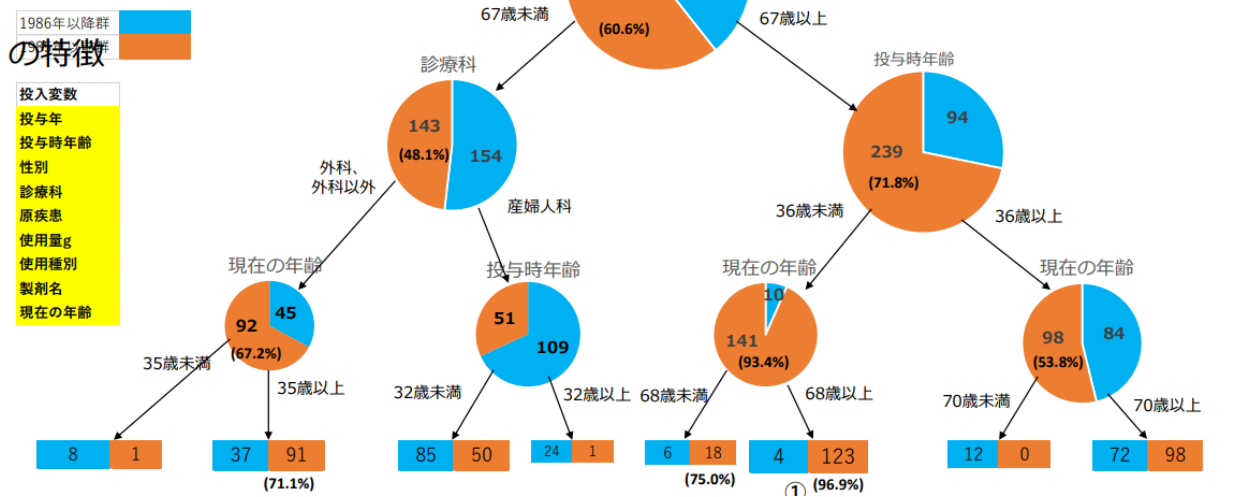
考察：
原告団調査の中でも産婦人科の特徴はリーフ①で見てとれ、女性でかつ製剤名はフィブリノゲンでかつ現在の年齢は54歳以上となり純度は87.8%である。

C-5-3. 原告団調査群内での製剤投与年 1986 年以後と 1985 年以前群の 2 群分けの決定木解析-原告団調査群内での製剤投与年 1986 年以後群の特徴

原告団調査群 630 名を対象として、9 つの変数 (性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量 (g)、製剤使用種別、製剤名、2020 年時点の年齢、原疾患) を使用し、解析手法としてはデータマイニング解析 (人工知能) の決定木手法を用いて、原告団調査群の中での製剤投与年 1985 年以前群の特徴を解析した。その結果、製剤投与年

1985 年以前群の純度が高いリーフは、**図 14** の①であり、変数としては、現在の年齢は (67 歳以上) で、かつ投与時年齢が (36 歳未満) で、かつ現在の年齢が (68 歳以上) の集団で、その純度は 96.9%であった。決定木の因子として現在の年齢が 2 回出現していることから、変数としては下記の 2 つの因子を用いて、投与時年齢が (36 歳未満) で、かつ現在の年齢が (68 歳以上) の集団で、その純度は 96.9%と言い換えることが可能であった。

図14.原告団調査群内での製剤投与年 1986年以降群と1985年以前群との2群分けの決定木解析
原告団調査群かつ製剤投与年1985年以前群



C-6. 堀内班研究との比較

1. 原告団調査の対比：結果を表 2 に示す。

①性別：両調査共に女性が男性に比べて有意に多いが、男性の比率は山口班の方で約 10%上昇していた。②特定血液製剤投与時年齢：両調査で年齢分布に有意差を認めた。最も頻度の多い年代は堀内班では 20 歳代、山口班では 30 歳代で、山口班における 20 歳代の比率は堀内班に比べて約 10%低下していた。③特定血液製剤の種類：両調査共にフィブリノ

ゲン製剤が 90%超を占め、有意差はなかった。

④特定血液製剤投与理由：堀内班では「出産時の出血」が三分の二を占めていたが、山口班では「出産時の出血」は 47%と減少し、「外科的手術」や「その他」の比率が上昇していた。⑤特定血液製剤投与時期の分布に差はなく、いずれも 1985 - 1989 年がピークであった。

2. 被害者の背景因子：各特定血液製剤の投与症例数は PPSB 8 例、クリスマシン 22 例、フィブリノゲン 490 例、フィブリン糊 110 例

であった。診療科の内訳は産婦人科 325 件；外科 220 件（心臓血管外科 136 件；外科 55 件；消化器外科 10 件；脳神経外科 10 件；呼吸器外科 9 件）、外科以外 47 件（循環器科 16 件；血液内科 9 件；小児科 9 件；消化器科 5 件；新生児内科 5 件；皮膚科 2 件；耳鼻咽喉科 1 件）、泌尿器科 10 件、歯科口腔外科 3 件、不明 25 件であった。

①各特定血液製剤の投与を行った診療科の内訳を図 15 に示す。フィブリノゲンの三分の二は産婦人科、フィブリン糊の約 90%は外科に偏って使用されていた。一方、PPSB とクリスマシンを合わせた第IX因子製剤は診療科不明例が三分の一（10/30）を占めたが、これを除くと外科 9 例（45%）、外科以外 11 例（55%）であった。図 15 下段とは逆に、各診療科において投与された特定血液製剤の比率を示したものが図 16 である。産婦人科、歯科口腔外科ではフィブリノゲンが 100%を占め、外科、泌尿器科ではフィブリノゲンとフィブリン糊がほぼ半々であった。さまざまな診療科が含まれている外科以外では、特に小児科、新生児科におけるニーズの高い第IX因子製剤が四分の一を占めていた。

②各特定血液製剤の投与时年齢の分布（比率）を図 17 に示す。PPSB の半数、クリスマシンの三分の一は 0 歳時に使用されたが、原疾患の半数は新生児メレナであった（未発表）。クリスマシンは新生児から 50 歳代までのさまざまな年齢において投与されたことが分かる。フィブリノゲンは 20 歳代が 35%、30 歳代が 39%を占めたが、これは出産時の大量出血が主な原疾患であった（未発表）。フィブリン糊は 40～59 歳の中年層が 45%を占めたが、これは主に心疾患手術時の投与を反映したものであった（未発表）。

C-7. メタアナリシス解析

C-7-1. 文献スクリーニングのプロセス

PubMed、医中誌によるキーワード検索（検索式1、2、3、2022年2月21日）ではそれぞれ1,207文献、370文献、99文献がヒットし、フィブリノゲン製剤による薬害肝炎に関する厚労省報告書（日本語）から抽出された40文献を加えた1,716文献についてタイトルとアブストラクトのレビューを行った。その結果抽出された118文献がフルテキストレビューの対象となった。フルテキストレビューの結果、33文献がシステマティックレビューに採用された。そのうち、18文献が有病率のメタアナリシスに採用された（図18）。

システマティックレビューに採用された33文献は発行年1957～2015年、地域別にみると、日本13、北アメリカ9（アメリカ8、カナダ1）、欧州6（イギリス4、ドイツ1、イタリア1）、オセアニア3（オーストラリア3）、不明2であった。フィブリノゲン投与患者におけるC型肝炎の感染について検討していたものは6文献（HCV抗体3、HCV RNA3）、HCV発見以前の非A非B肝炎や肝炎・肝障害について検討していたものは28文献であった。なお、1文献はHCV RNA陽性者においてフィブリノゲン投与の有無を検討している文献であった。

C-7-2. 研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別にみたHCV有病率メタアナリシス

全18文献の統合有病率は3.7%であった。輸血無しの研究では文献9文献（統合有病率3.4%）、輸血有りの研究では7文献（統合有病率62.4%）、血漿分画製剤投与有りの研究では2文献（統合有病率は52.7%）であった（図19）。そのため、輸血有りおよび血漿分画製剤の投与有りの文献が含まれたサブ解析では、統合有病率が高くなっていることに留

意が必要である。

C-7-3. 時期別にみたHCV有病率のメタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）群別

輸血無しの研究のうち、研究開始年が1979年以前は2文献（統合有病率13.0%）、1980-89年は2文献（統合有病率0.1%）、1990-99年は1文献（有病率25.0%）、2000-09年は1文献（有病率9.9%）、研究年不明3文献（統合有病率4.0%）であった。

輸血有りの研究のうち、研究開始年が1979年以前は3文献（統合有病率42.1%）、1980-89年は3文献（統合有病率78.3%）、1990-99年は1文献（有病率39.5%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、研究開始年が1980-89年は1文献（有病率84.6%）、研究年不明1文献（有病率31.3%）であった（図20）。

C-7-4. 地域別にみたHCV有病率メタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別

輸血無しの研究のうち、研究地域が日本は2文献（統合有病率3.9%）、北アメリカは3文献（統合有病率0.4%）、ヨーロッパは3文献（統合有病率22.1%）、オセアニアは1文献（有病率27.2%）であった。

輸血有りの研究のうち、研究地域が日本は3文献（統合有病率46.6%）、北アメリカは2文献（統合有病率62.2%）、ヨーロッパは1文献（有病率84.1%）、オセアニアは1文献（有病率37.7%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、研究地域が北アメリカは1文献（有病率31.3%）、ヨーロッパは1文献（有病率

84.6%）であった（図21）。

C-7-5 アウトカム種類（HCV抗体、HCV RNA、NANB等）別にみたHCV有病率メタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別

輸血無しの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは1文献（統合有病率25.5%）、HCV Ab70%は1文献（統合有病率9.9%）、NANB肝炎は4文献（統合有病率0.7%）、肝炎は3文献（統合有病率3.9%）であった。

輸血有りの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは1文献（統合有病率39.5%）、HCV Ab70%は1文献（統合有病率64.4%）、NANB肝炎は2文献（統合有病率81.2%）、肝炎は3文献（統合有病率42.1%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、アウトカムがNANB肝炎は1文献（有病率84.6%）、肝炎は1文献（有病率31.3%）であった（図22）。

C-8.

HepG2細胞株とRIG-Iを遺伝子改編したHepG2細胞株にHCVが、持続感染していることが確認できた。また、2種類の血漿のうち少なくとも1つは感染性を有するHCVが存在していることも確認できた。

D. 考察

本研究班の令和2年度調査では、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によってC型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録（カルテ等）について自主的に調査をおこなった3つ医療機関での427名の患者、及び特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者で和解が成立した

627名の患者、計1084名を対象に、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与判明者の背景因子の調査をおこない、製剤の不活化処理の効果、感染リスクを検討した。その結果、3医療機関でのフィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤投与者数は1992年以前に比較的均一に確認されたが、原告団の調査結果からはC型肝炎感染者数は1987年をピークとした集積が認められ、製剤の不活化処理の変化が、その集積に関与している可能性があることを報告した。しかしながら令和2年度調査では患者背景因子を集計したものの詳細な分析にまでは至らなかった。

令和3年度研究では、医療機関の追加と原告団調査の患者情報の詳細が入手できたことから、(病院調査群)526名と(原告団調査群)630名を対象として、2つの群に共通した9つの患者背景因子(性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量(g)、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患)を比較検討することで、原告団調査患者群の特徴を見出すことを試みた。

なお、令和2年度調査で、病院調査群でHCV感染が確認できた症例の頻度は10%未満であったことを確認している。一方、C型肝炎感染被害者と和解が成立した原告団は全員HCV感染が確認されている。まとめると(病院調査群)と(原告団調査群)は共に製剤は投与されているもの、HCV感染確認の頻度は(病院調査群)では10%未満、(原告団調査群)は100%と大きく異なっている。すなわち、(病院調査群)と(原告団調査群)の患者背景因子を比較することにより、新たに原告団調査患者群の特徴を明らかにすることができると、今後、前向きに診療録を探す場合に、(原告団調査群)と患者背景因子が重なる者を意識して抽出することで、製剤投与者でかつHCV感染者を効率よく診療録の中から見出す方法が

見出すことができるのではないかとという仮説を立てて検討をおこなった。

その結果、(病院調査群)に比較して(原告団調査群)の患者背景因子の特徴として下記の9点について明らかとした。①女性の頻度が有意に高い、②製剤投与時年齢は若くて、最頻値は30歳で、その前後10歳前後に集中している、③製剤投与時年の最頻値は1987年で、その前後1年の1986年と1988年の3年間に集中している、④2020年時点の年齢の最頻値は62歳と病院調査群の年齢の最頻値は86歳に比較して年齢が若い、⑤原告団調査群の診療科は、産婦人科が51.6%と最も頻度が高く、次いで外科37.0%、外科以外7.5%の診療科の順番である、⑥製剤投与量(g)の中央値、最頻値はともに2gであったが、病院調査群の1gよりも投与量が多い、⑦製剤使用種別の頻度は、静注が77%、糊17%、不明5%と静注の頻度が高いのに対して、病院調査群での製剤使用種別の頻度は、糊60%、静注が40%であり糊の頻度が高い、⑧製剤名の内訳はフィブリノゲンが多いのに対して、病院調査群ではフィブリン糊が多い、⑨原疾患の内訳として、出産時出血266名(42.2%)、次いで心臓疾患123名(19.5%)と、この2つの原疾患に集中している。

更に、データマイニング解析(人工知能)の決定木手法を用いて原告団調査群の特徴を見出すと、下記の2つの集団が抽出された。そのひとつは、診療科が(産婦人科か外科以外)で、かつ使用種別が(静注か糊)で、かつ投与年が(1978年以降)の集団(純度98.0%)であり、もうひとつは、診療科は(外科)で、かつ原疾患は(心臓疾患)で、かつ現在の年齢は(95歳未満)の集団(純度97.1%)であった。

このように、原告団に特徴的な患者背景因子を意識することで、製剤投与者でかつHCV感染者を効率よく診療録の中から見出すことが可能ではないかと考えられた。

しかしながら、(病院調査群)と(原告団調査群)の患者背景因子を比較する上での今回の解析の問題点は、病院調査群の施設数が4施設と限られていることであり、病院施設ごとに製剤が投与された患者集団に偏りが存在することが考えられる。今後は、(病院調査群)の施設数を増やすことで、病院施設間のバイアスを小さくすることが必要と考えている。

堀内班の調査結果との比較では、原告団調査の対象は、特定血液製剤の投与が原因でC型肝炎ウイルスに感染したことが司法により認定され和解が成立した被害者である。従って、原告団調査によって得られた被害者の属性、背景因子等に関する情報は、本邦における薬害肝炎の実態を知る上で極めて貴重であることは言うまでもない。今年度の分担研究として、2009年度に全国薬害肝炎原告団・弁護団の協力によって行われた堀内班調査結果と、2020年度に東京原告団の協力によって行われた山口班調査結果の対比を行ったところ、被害者の属性、背景因子等に差異のあることが判明した。すなわち、主たる特定血液製剤がフィブリノゲン製剤であること、特定血液製剤投与時期が1985-1989年に集中していることには変わりはないものの、特定血液製剤の投与理由については、堀内班調査では「出産時の出血」がメジャーであったのに対し、山口班調査では「外科的手術」や「その他」へのシフトが認められた。このことは、山口班調査において男性の占める比率が約10%上昇し、特定血液製剤投与時年齢の最頻年代も堀内班調査の20歳代から30歳代へ移行していたことと密接に関連していると考えられる。両調査の対象者に重複のある可能性は否定できないが、東京原告団の和解例を対象とした2020年度の山口班調査における被害者の属性、背景因子と、2009年以前の和解例を対象とした全国規模の堀内班調査のそれらとの間に差異を認めたことから、薬害肝炎訴訟への認知が進

んだ可能性が想定される。

また、山口班調査データのサブ解析の結果、特定血液製剤の種類によって、その投与に関わった診療科、および投与時の被害者年齢分布に特徴のあることが判明した。このことは、いまだ社会に潜在する被害者の掘り起こしを今後進める際に十分留意すべき点であろう。

メタアナリシス解析では本研究では、フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルスの感染リスクに関する文献調査を実施し、フィブリノゲン製剤投与例における全18文献のHCV統合有病率は3.7%であった。しかし、輸血の状況別にサブ解析を行うと赤血球製剤輸血なしの症例の統合有病率が3.4%であったのに対し、赤血球製剤輸血ありの症例の統合有病率が62.4%と大きな差がみられた。

本研究は横断研究の指標である有病率を統合したため、時間の先行性については考慮できず、HCV陽性全例がフィブリノゲン投与によるHCV感染例とは考えにくい点に注意が必要である。しかし初回供血者集団や住民検診受診者集団よりも高く、フィブリノゲン投与例に対しHCV検査を行うことによりHCV持続感染者を高率で発見できる可能性がある。

本文献調査結果は、特定製剤によるC型肝炎ウイルス感染患者の救済のための基礎的な資料として活用可能であると考えられた。

目標であったHCVを用いたBPLの不活化効果の検討までは到達できなかったが、血漿中に存在するHCVが持続感染可能な細胞株を得ることができた。これまでのHCVの培養系は、HCVのウイルスタンパク質を発現した細胞株に全長のHCV-RNAを遺伝子導入し、上清に産生される感染性HCVを用いる方法subgenomic replicon System(SGR)であったが、遺伝子導入細胞株から産生されるHCVは二次感染し、継代することによって培養系に適応したウイルスが増

殖するようになった、と報告されている。その結果、高濃度のウイルス液が得られている。また、HCV 陽性血漿を用いても（血漿にもよるが）同様に感染が成立することも報告されるようになった。今回得られた持続感染細胞は継代することで細胞に適応したウイルスが増殖し、高濃度のウイルス液を得られる可能性があり、継代を続けている。また、実験に用いた1つの血漿は感染性を有することが確認できた。

E. 結論

フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によってC型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録(カルテ等)について自主的に調査をおこなった4つ医療機関での526名の患者(病院調査群)、及び特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者と和解が成立した630名の患者(原告団調査群)、計1156名を対象に、2つの群に共通した9つの患者背景因子(性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量(g)、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患)を比較検討することにより、HCV感染が確認されている原告団調査群の特徴を検討した。

その結果、(病院調査群)に比較して(原告団調査群)の患者背景因子の特徴として下記の9点について明らかにした。①女性の頻度が有意に高い、②製剤投与時年齢は若い、③製剤投与時年の1986年-1988年の3年間に集中している、④2020年時点の年齢の最頻値は62歳と年齢が若い、⑤頻度の高い診療科は、産婦人科、外科、外科以外の順番である、⑥製剤投与量(g)の中央値、最頻値はともに2gである、⑦製剤使用種別として静注の頻度が高い、⑧製剤名の内訳はフィブリノゲンが多い、⑨原疾患の内訳として、出産時出血、心臓

疾患の2つの原疾患に集中している。

更に、データマイニング解析(人工知能)の決定木手法を用いて、原告団調査群の特徴を見出すと、下記の2つの集団が抽出された。そのひとつは、診療科が(産婦人科か外科以外)で、かつ使用種別が(静注か糊)で、かつ投与年が(1978年以降)の集団(純度98.0%)であり、もうひとつは、診療科は(外科)で、かつ原疾患は(心臓疾患)で、かつ現在の年齢は(95歳未満)の集団(純度97.1%)であった。

HCV感染が確認されている原告団に特徴的な患者背景因子を意識することにより、製剤投与者でかつHCV感染者を効率よく診療録の中から見出すことが可能ではないかと考えられた。

堀内班の調査結果との比較では薬害肝炎訴訟への認知が進んでいる可能性はあるものの、いまだ社会に潜在する被害者の掘り起こしには診療録調査の対象とすべき診療科、投与時年齢の拡大が必要であると考えられた

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 2 薬害肝炎被害者実態調査（堀内班と山口班との対比）

因子	堀内班調査（2009年度）	山口班調査（2020年度）	P-value
1. 性別（男性：女性）	182 (20.8%) : 694 (79.2%)	191 (30.5%) : 435 (69.5%)	<0.001
2. 特定血液製剤投与時年齢 （0歳：10歳未満：20歳未満：30歳未満：40歳未満：50歳未満：60歳未満：60歳以上）	62 : 30 : 21 : 333 : 278 : 70 : 48 : 12 (7.3%:3.5%:2.5%:39.0%:32.6%:8.2%:5.6%:1.4%)	23 : 37 : 39 : 183 : 209 : 66 : 47 : 16 (3.7%:6.0%:6.3%:29.5%:33.7%:10.6%:7.6%:2.6%)	<0.001
3. 特定血液製剤の種類 （フィブリノゲン製剤：第Ⅸ因子製剤）	802 (93.1%) : 59 (6.9%)	600 (95.2%) : 30 (4.8%)	NS
4. 特定血液製剤投与理由 （外科的手術：出産時の出血：その他：不明）	248 (28.7%) : 540 (62.4%) : 71 (8.2%) : 6 (0.7%)	207 (32.9%) : 296 (47.0%) : 105 (16.7%) : 22 (3.5%)	<0.001
5. 特定血液製剤投与時期 （1965-69：1970-74：1975-79：1980-84：1985-89：1990-94：不明）	19 : 31 : 71 : 148 : 552 : 34 : 11 (2.2%:3.6%:8.2%:17.1%:63.7%:3.9%:1.3%)	9 : 33 : 60 : 135 : 361 : 23 : 9 (1.4%:5.2%:9.5%:21.4%:57.3%:3.7%:1.4%)	NS

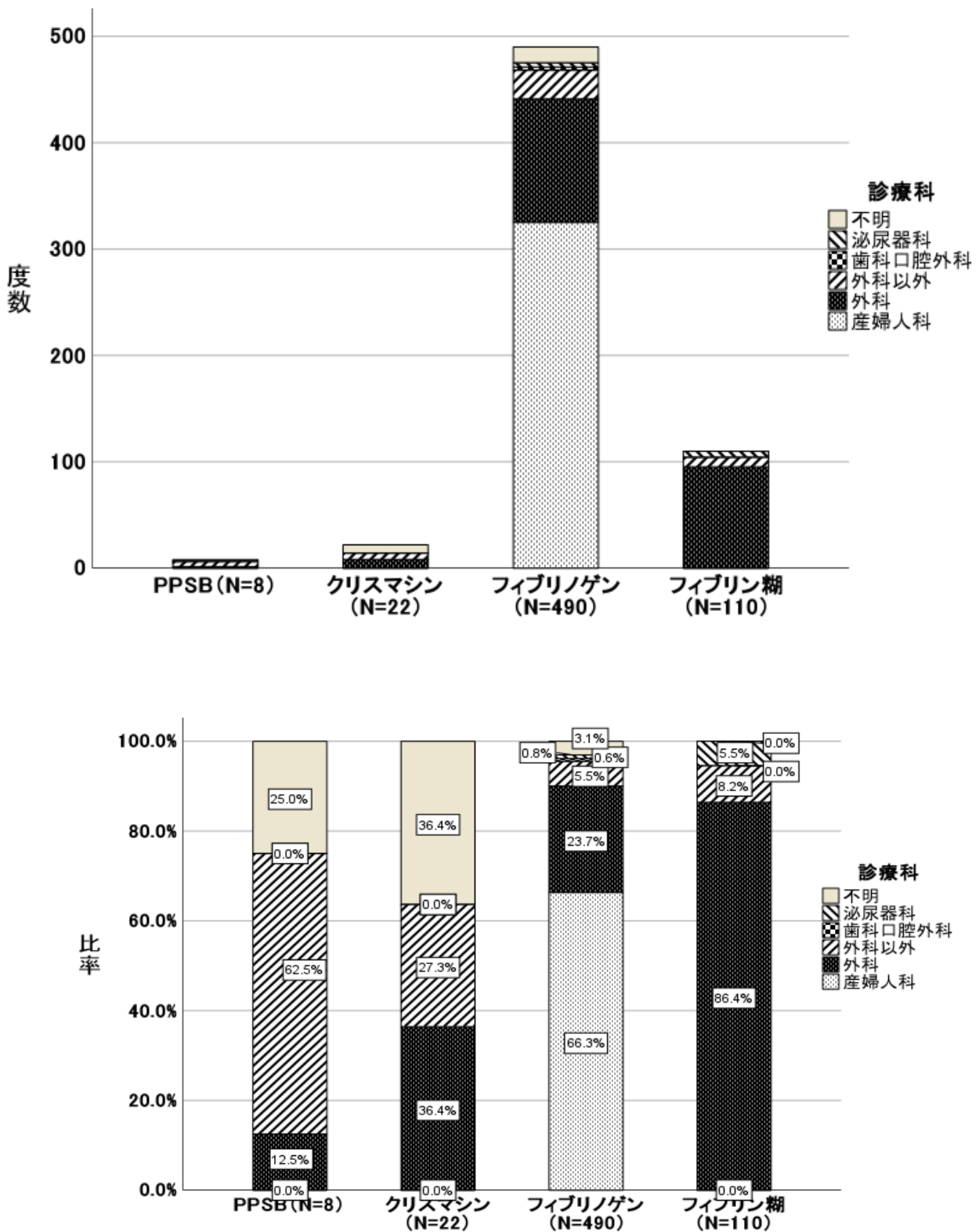


図 15 各特定血液製剤の投与を行った診療科の頻度（上段）と比率（下段）

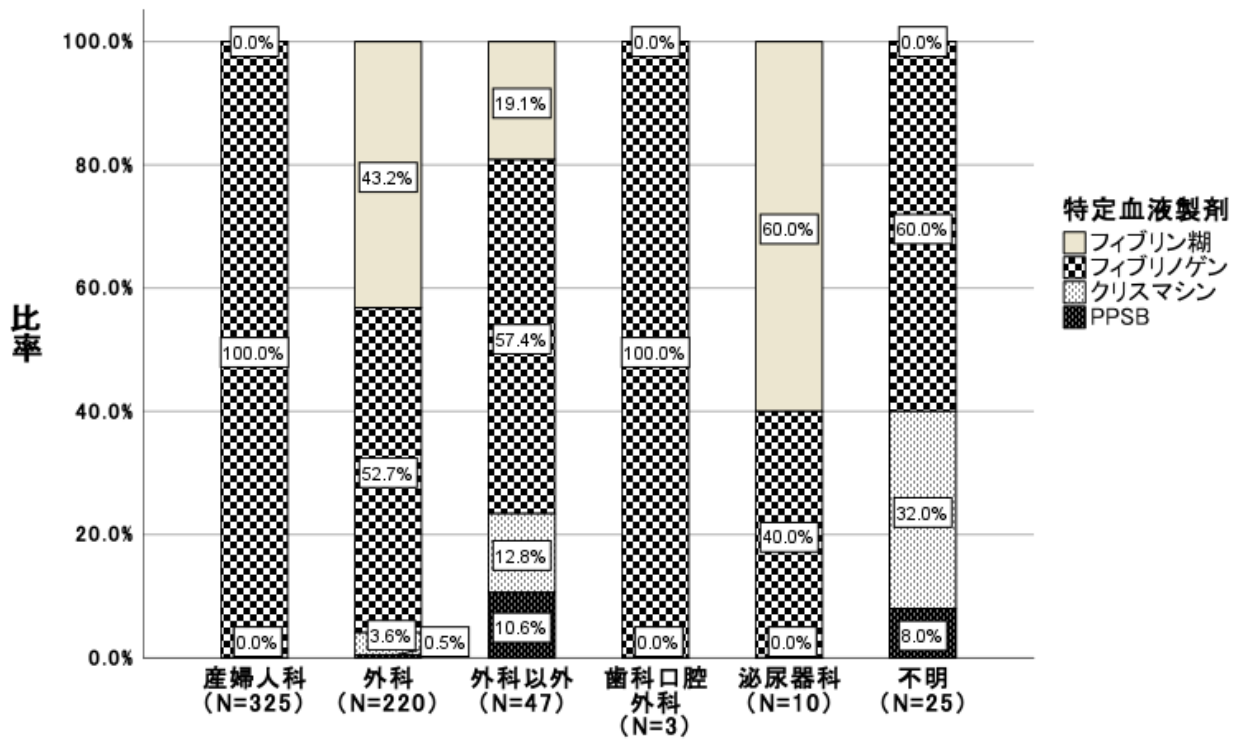


図16 各診療科において投与された特定血液製剤の比率

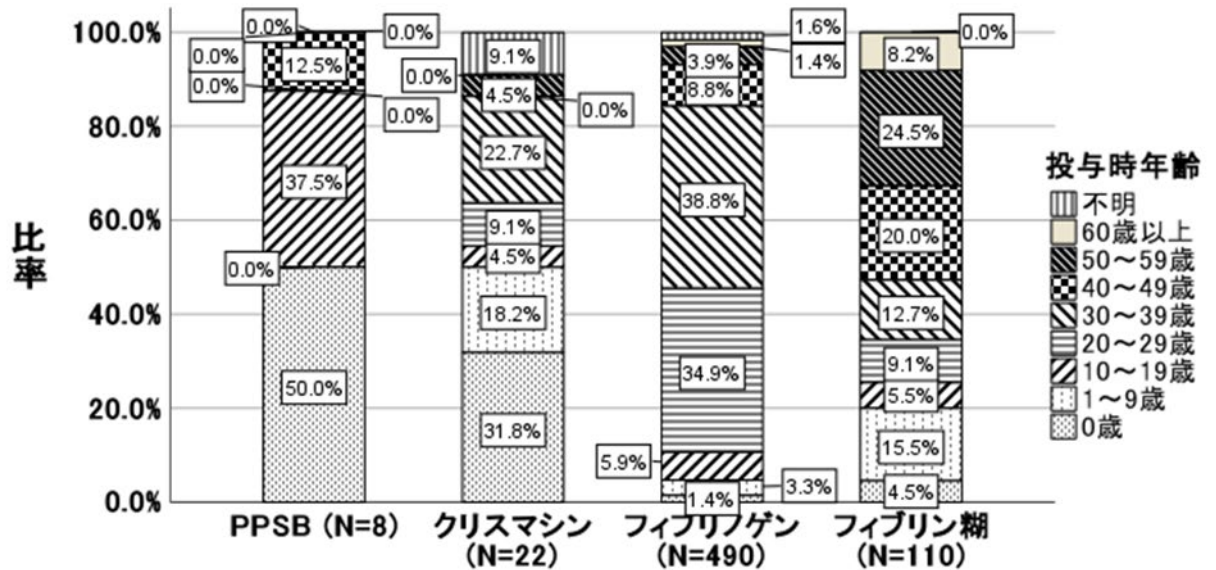


図17 各特定血液製剤の投与時年齢の分布

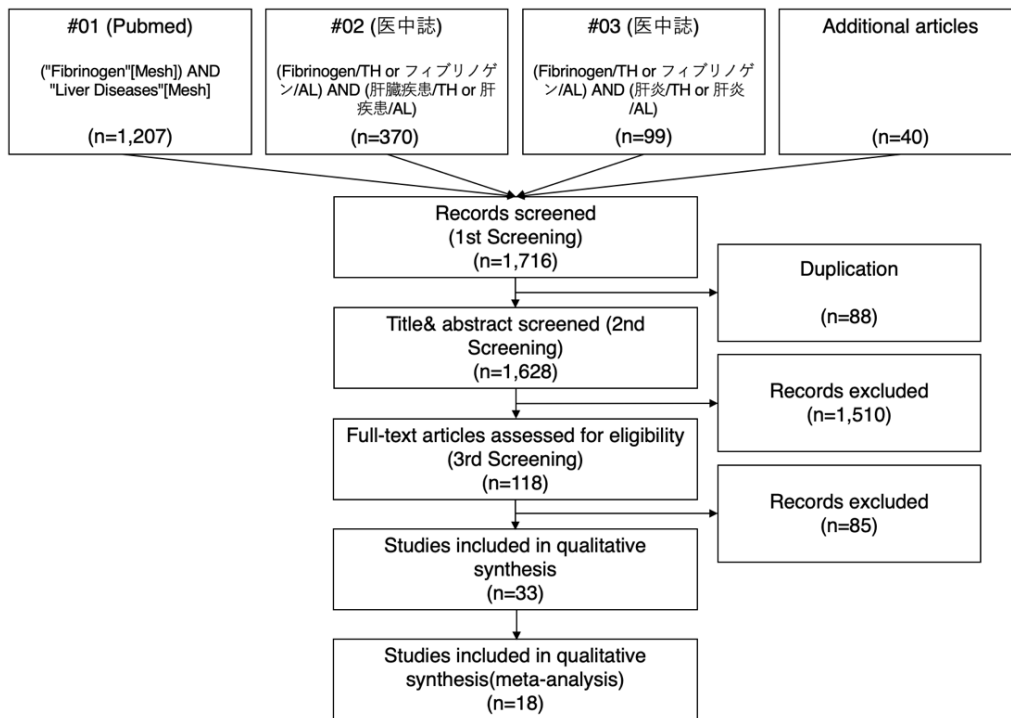


図 18 文献選択フローチャート

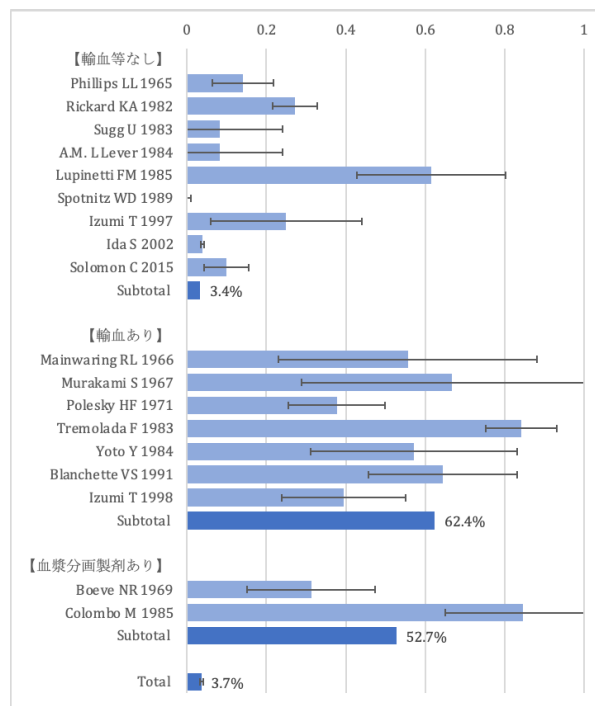


図 19 研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3 群別 HCV 有病率メタアナリシス

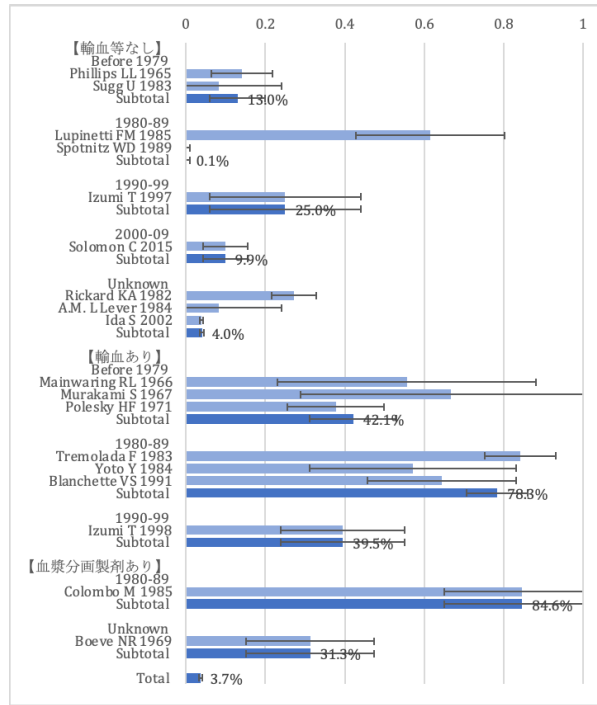


図 20 時期別にみた研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3 群別 HCV 有病率メタアナリシス

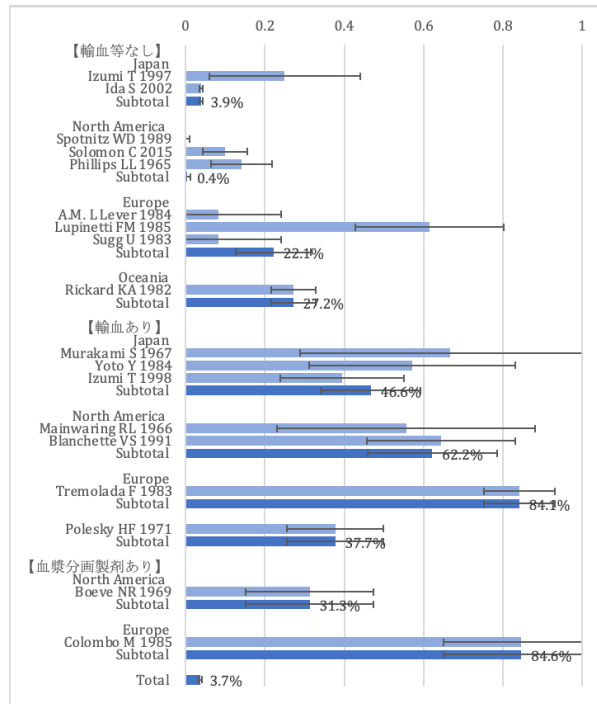


図 21 地域別にみた研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3 群別 HCV 有病率メタアナリシス

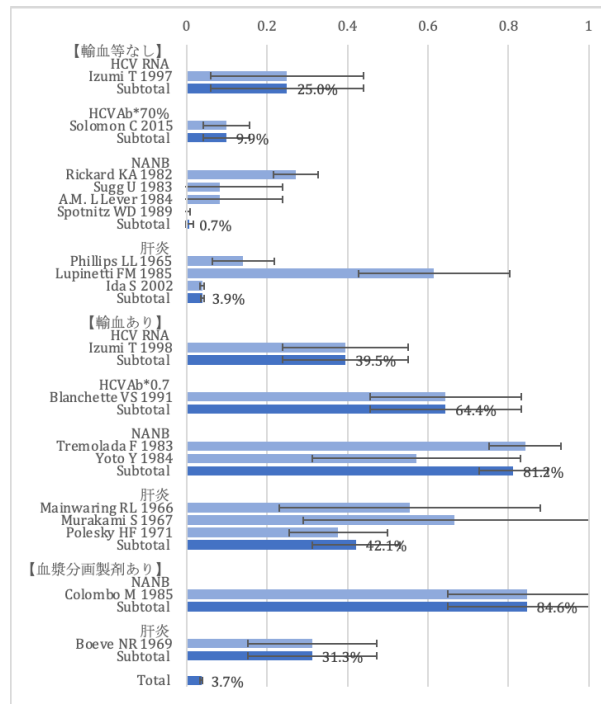


図 22 アウトカム別に見た研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3 群別 HCV 有病率メタアナリシス

厚生労働行政推進調査事業費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

分担研究報告書

「フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤投与に係る診療録（カルテ等）に対して
自主的に調査をおこなっている医療機関でのその実施状況に関する研究
：投与判明者の背景因子調査」

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 副院長

研究要旨

フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によって C 型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録（カルテ等）について自主的に調査をおこなった 4 つ医療機関での 526 名の患者（病院調査群）、及び特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者と和解が成立した 630 名の患者（原告団調査群）、計 1156 名を対象に、2 つの群に共通した 9 つの患者背景因子（性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量（g）、製剤使用種別、製剤名、2020 年時点の年齢、原疾患）を比較検討することにより、HCV 感染が確認されている原告団調査群の特徴を検討した。

その結果、（病院調査群）に比較して（原告団調査群）の患者背景因子の特徴として下記の 9 点について明らかにした。①女性の頻度が有意に高い、②製剤投与時年齢は若い、③製剤投与時年の 1986 年-1988 年の 3 年間に集中している、④2020 年時点の年齢の最頻値は 62 歳と年齢が若い、⑤頻度の高い診療科は、産婦人科、外科、外科以外の順番である、⑥製剤投与量（g）の中央値、最頻値はともに 2g である、⑦製剤使用種別として静注の頻度が高い、⑧製剤名の内訳はフィブリノゲンが多い、⑨原疾患の内訳として、出産時出血、心臓疾患の 2 つの原疾患に集中している。

更に、データマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いて、原告団調査群の特徴を見出すと、下記の 2 つの集団が抽出された。そのひとつは、診療科が（産婦人科か外科以外）で、かつ使用種別が（静注か糊）で、かつ投与年が（1978 年以降）の集団（純度 98.0%）であり、もうひとつは、診療科は（外科）で、かつ原疾患は（心臓疾患）で、かつ現在の年齢は（95 歳未満）の集団（純度 97.1%）であった。

HCV 感染が確認されている原告団に特徴的な患者背景因子を意識することにより、製剤投与者でかつ HCV 感染者を効率よく診療録の中から見出すことが可能ではないかと考えられた。

研究の実施体制

厚生労働省 厚生労働行政推進調査事業費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

『C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究』

研究代表者	日本薬科大学 客員教授	山口照英
研究分担者	国立病院機構長崎医療センター 副院長	八橋 弘
	国立療養所多磨全生園 園長	正木尚彦
	埼玉医科大学医学部 輸血細胞移植部長	岡田義昭
	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御疫学、衛生学教授	田中純子
調査責任者	国立病院機構長崎医療センター 副院長	八橋 弘
研究協力者	国立病院機構長崎医療センター 臨床疫学研究室長	山崎一美
解析実務委託	株式会社トータルナレッジ	
	(東京都千代田区九段北四丁目2番2号 桜ビル7階)	

A. 研究目的

フィブリノゲン製剤によるC型肝炎感染の問題を受け、平成19年11月、厚生労働省は、企業等が保有するすべての血漿分画製剤に係る肝炎感染症例情報及び製剤製造時の肝炎対策等を調査し、平成22年6月、調査結果及び患者救済に向けた対策について公表した。フィブリノゲン製剤に関しては、納入先医療機関名を公表し、全フィブリノゲン納入先医療機関に対する投与事実の確認状況や感染の可能性の通知状況について調査し、国立病院機構の病院に関しては訪問調査をおこなう等の取り組みがおこなわれた。一方、C型肝炎訴訟について、「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」(C型肝炎特別措置法)が制定され、平成20年1月16日から施行されたが、平成24年9月、平成29年12月にそれぞれ5年間延長された。これはいまだ投与記録が不明の患者が多くいると推定されるにも関わらず、取り組みが不十分であるという声があるためであり、更なる調査が求められている。この特定の血液製剤の投与による感染被害者に対し、「C型肝炎特別措置法」に基づ

き給付金の支給がおこなわれているが、給付金の支給を受けるためには、平成35年1月16日までに国に対して訴訟の提起をすることが必要となっている。

本研究の目的は、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によってC型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録(カルテ等)について自主的に調査をおこなった医療機関で製剤投与が確認された患者(病院調査群)及び、特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者で和解が成立した患者(原告団調査群)を対象として、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与判明者の背景因子を調査することによって、製剤の不活化処理の効果、感染リスクを明らかにすることを旨とするものである。特に令和3年度においては、病院調査群と原告団調査群の2群は比較をおこなうことにより、HCV感染が確認されている原告団調査群の特徴を明らかにすることで、製剤投与者でかつHCV感染者を効率よく診療録から見出す方法について検討をおこなう。

B. 方法

B-1. 研究対象：

調査対象は、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によってC型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録(カルテ等)について自主的に調査をおこなった医療機関で製剤投与が確認された患者(病院調査群)及び、特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者で和解が成立した患者(原告団調査群)の2群である。

B-1-1. 病院調査群：526名

今回調査協力を依頼する医療施設は、平成30年の先行研究の調査開始時点で既に診療録(カルテ等)の調査を終了し、先行研究における後ろ向き調査に協力をいただいた4施設で、計526名。

施設名	投与判明者数
名古屋大学医学部附属病院	295名
A病院	32名
B病院	81名
京都大学医学部附属病院	118名
計	526名

B-1-2. 原告団調査群：630名

C型肝炎感染被害者で和解が成立した患者は、弁護団がデータ収集をおこなった原告団630名。

B-2. 調査項目：

調査項目は、次の通りである。

- ①性別、②製剤投与時年齢、③製剤投与年、④診療科、⑤投与量(g)、⑥製剤使用種別、⑦製剤名、⑧2020年時点の年齢、⑨原疾患

B-3. 調査期間、解析期間：

調査期間：令和2年12月7日～令和3年12月31日

解析期間：令和2年12月7日～令和4年

3月31日(報告書作成は令和4年5月31日まで)

B-4. 倫理審査

本研究の計画書を作成し、国立病院機構長崎医療センター倫理審査委員会で2020年11月2日に承認を得た後から本研究調査を開始した。なお、その後の研究者の所属と役職の変更と調査施設の追加などに関しては、2022年5月9日の国立病院機構長崎医療センター倫理審査委員会で承認をえた。

C. 結果

C-1. 病院調査群：526名の背景因子(表1)

- ① 性別、男性317名、女性209名
- ② 製剤投与時年齢、平均値43歳、中央値46歳
- ③ 製剤投与年、平均値1983年、中央値1984年
- ④ 診療科、外科500名、外科以外7名、産婦人科19名、
- ⑤ 投与量(g)、平均値5.7、中央値1
- ⑥ 製剤使用種別 静注129名、糊316名、不明81名
- ⑦ 製剤名、フィブリノゲン210名、フィブリン糊316名、
- ⑧ 2020年時点の年齢、平均値79.2、中央値83歳
- ⑨ 原疾患(出産時出血、心臓疾患など)

C-2. 原告団調査群：630名の背景因子(表1)

- ① 性別、男性191名、女性435名、不明4名
- ② 製剤投与時年齢、平均値31歳、中央値30歳
- ③ 製剤投与年、平均値1984年、中央値1986年
- ④ 診療科、外科233名、外科以外47名、産婦人科325名、記述なし25名
- ⑤ 投与量(g)、平均値5.2、中央値2
- ⑥ 製剤使用種別 静注488名、糊110名、

- 不明 32 名
- ⑦ 製剤名、フィブリノゲン 490 名、フィブリン糊 110 名、PPSB 8 名、クリスマシン 22 名

- ⑧ 2020 年時点の年齢、平均値 66.5, 中央値 67 歳、
- ⑨ 原疾患（出産時出血、心臓疾患など）

表1.病院調査群と原告団調査群の背景因子の比較

		病院調査群(n=526) *	原告団調査群(n=630) *	合計人数
性別	男	317	191	508
	女	209	435	644
	記述なし	0	4	4
投与時の年齢	平均値	43	31	1145
	中央値	46	30	
	分散	468.8	199.5	
	記述なし	1	10	11
	平均値	1983	1984	1147
中央値	1984	1986		
分散	21.4	23.9		
投与年	記述なし	0	9	9
	外科	500	233	733
	外科以外	7	47	54
	産婦人科	19	325	344
	記述なし	0	25	25
投与量(g)	平均値	5.7	5.2	652
	中央値	1	2	
	分散	309.7	544.3	
	不明	19	20	39
	記述なし	185	280	465
使用種別	静注	129	488	617
	糊	316	110	426
	不明	81	32	113
	記述なし	0	0	0
製剤名	フィブリノゲン	210	490	700
	フィブリン糊	316	110	426
	PPSB	0	8	8
	クリスマシン	0	22	22
	平均値	79.2	66.5	1143
中央値	83	67		
分散	463.5	205.0		
現在の年齢(2020年時点)	平均値	79.2	66.5	1143
	中央値	83	67	
	分散	463.5	205.0	
	記述なし	1	12	13

* カテゴリ変数では件数、連続変数では統計量を記載

C-3. 病院調査群と原告団調査群の比較

性別頻度

2 群間では男女の頻度に有意差 ($P < 0.01$) が認められ、病院調査群では男

性の頻度が高いのに対し、原告団調査群では女性の頻度が有意に高い特徴が見られた (図 1)。

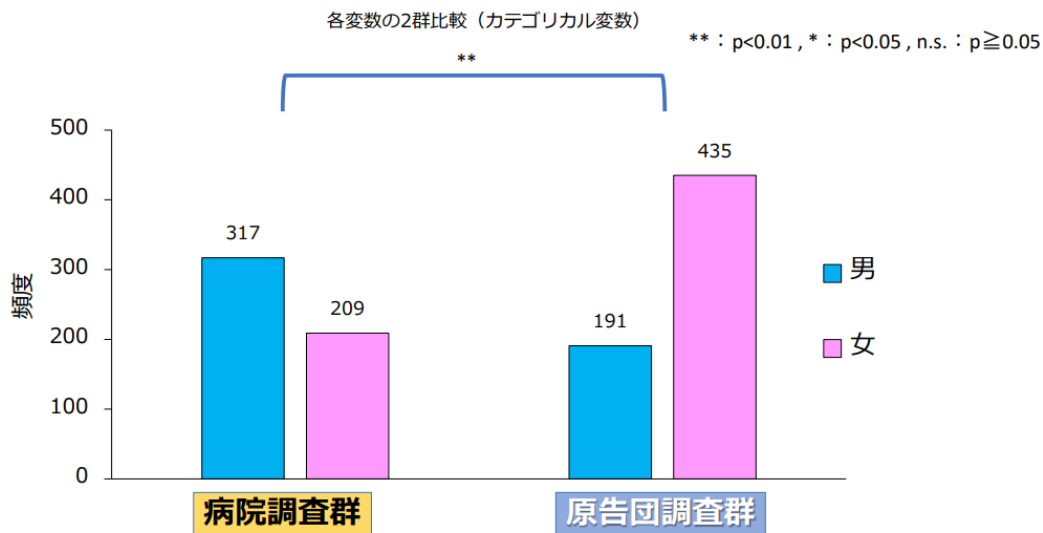


図1.2群間の性別頻度の比較

製剤投与時年齢

原告団調査群の製剤投与時年齢の最頻

値は 30 歳で、その前後 10 歳前後に集中しているのに対して、病院調査群の製剤投与時年齢の最頻値は 64 歳と高齢であり、

また 0 歳から 80 歳まで年齢分布が広いという特徴が見られた (図 2)。

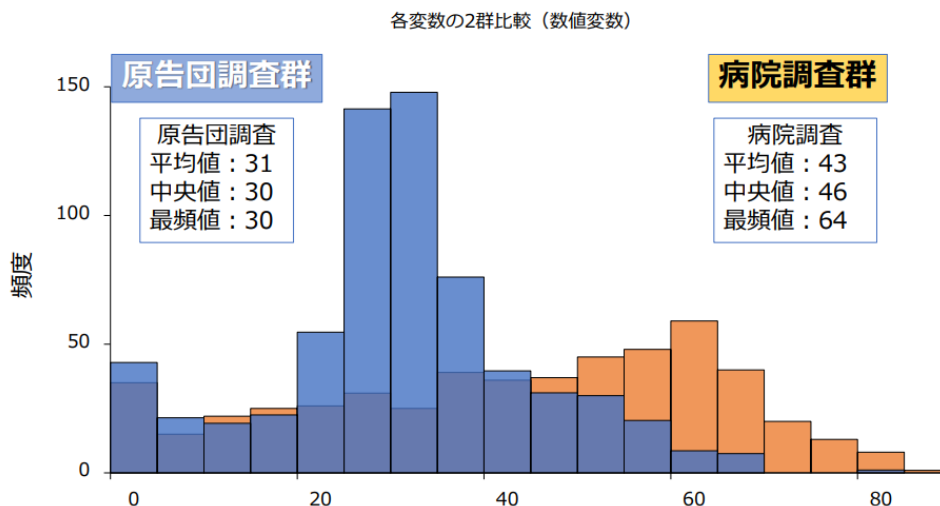


図2.2群間の製剤投与時年齢の比較

製剤投与年

病院調査群の製剤投与年の最頻値は 1983 年で、その前後約 10 年に渡って広く分布しているのに対し、原告団群の製剤

投与時年の最頻値は 1987 年で、その前後 1 年の 1986 年と 1988 年の 3 年間に集中していた (図 3)。

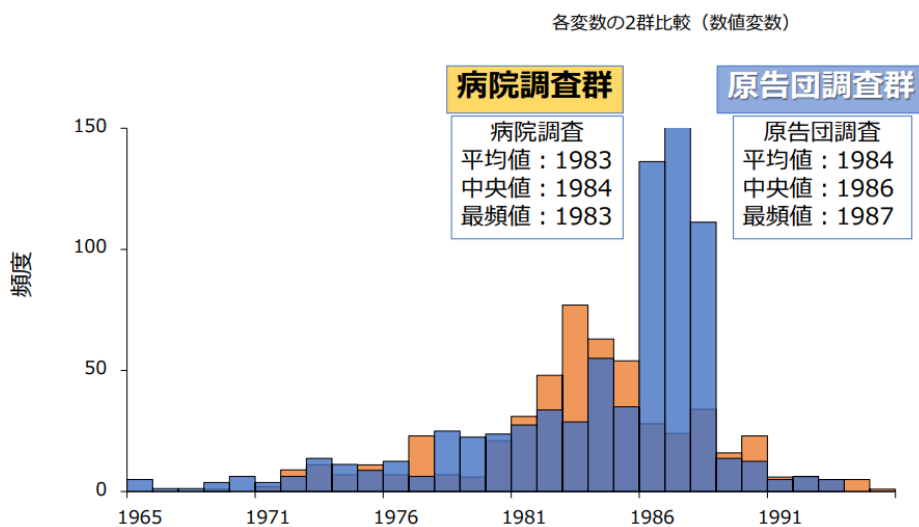


図3.2群間の製剤投与年の比較

2020 年時点の年齢

原告団調査群の 2020 年時点の年齢の

最頻値は62歳であったが、病院調査群の2020年時点の年齢の最頻値は86歳と原告団調査群に比較して年齢分布は高齢で

あり、病院調査群は超高齢者(90歳以上)にも分布していた(図4)。

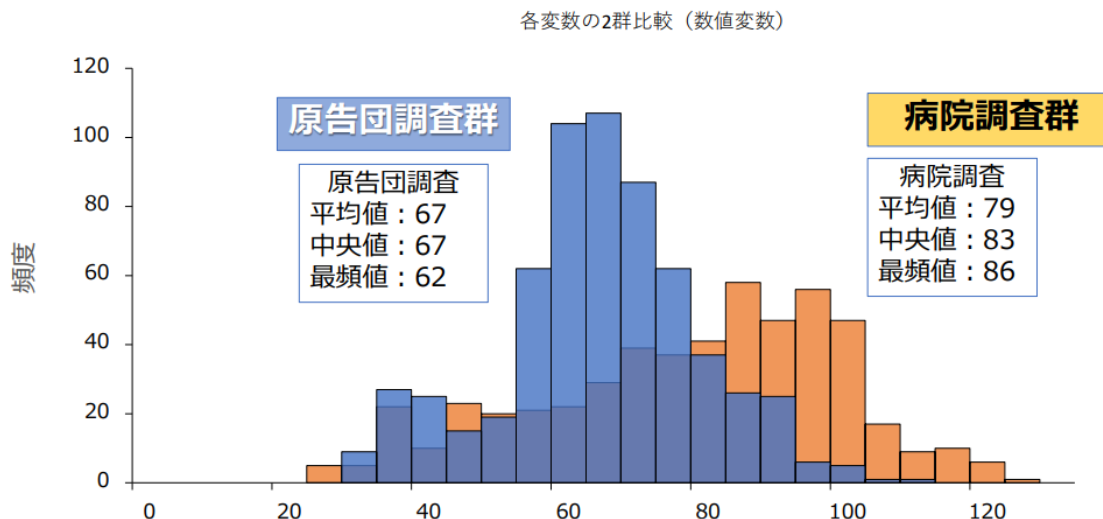


図4.2群間の2020年時点の年齢の比較

診療科

原告団調査群の診療科は、産婦人科が51.6%と最も頻度が高く、次いで外科37.0%、外科以外7.5%の診療科の順番であった。一方、病院調査群の診療では外科

が最も頻度が高く95.1%で、婦人科は3.6%、外科は1.3%と少数であった。2群間に診療科の頻度に関して有意差($P < 0.01$)が認められた(図5)。

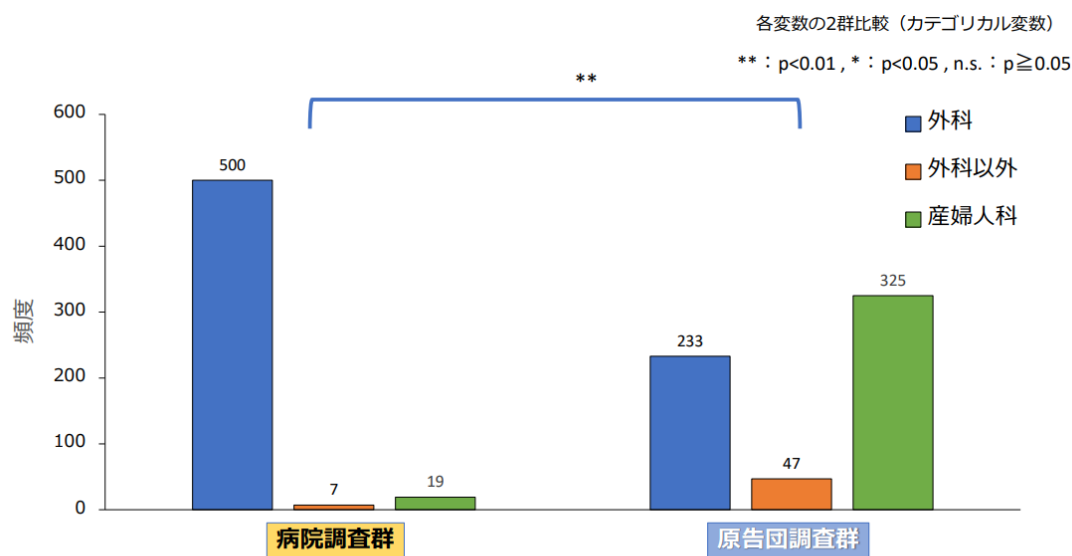


図5.2群間の診療科の頻度の比較

製剤の投与量 (g)

原告団調査群での製剤投与量 (g) の中

中央値、最頻値はともに 2g であったが、病院調査群での製剤投与量 (g) の中央値、

最頻値はともに 1g であった (図 6)。

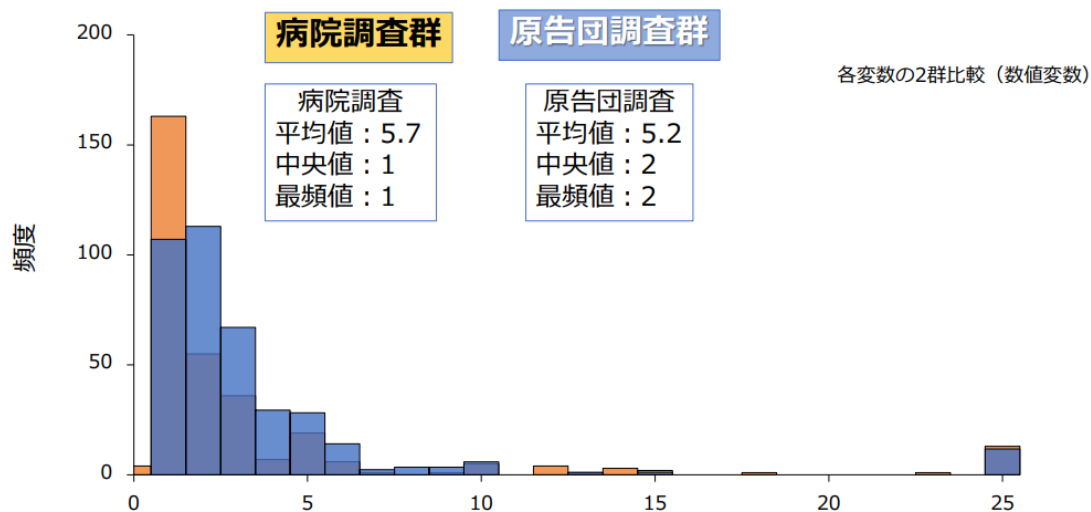


図6.2群間の投与量 (g) の比較

製剤使用種別 (静注、糊、不明)

原告団調査群での製剤使用種別の頻度は、静注が 77%、糊 17%、不明 5%であり、静注の頻度が高かった。一方、病院調

査群での製剤使用種別の頻度は、糊 60%、静注が 40%であり、糊の頻度が高かった。2 群間に製剤使用種別の頻度に関して有意差 ($P < 0.01$) が認められた (図 7)。

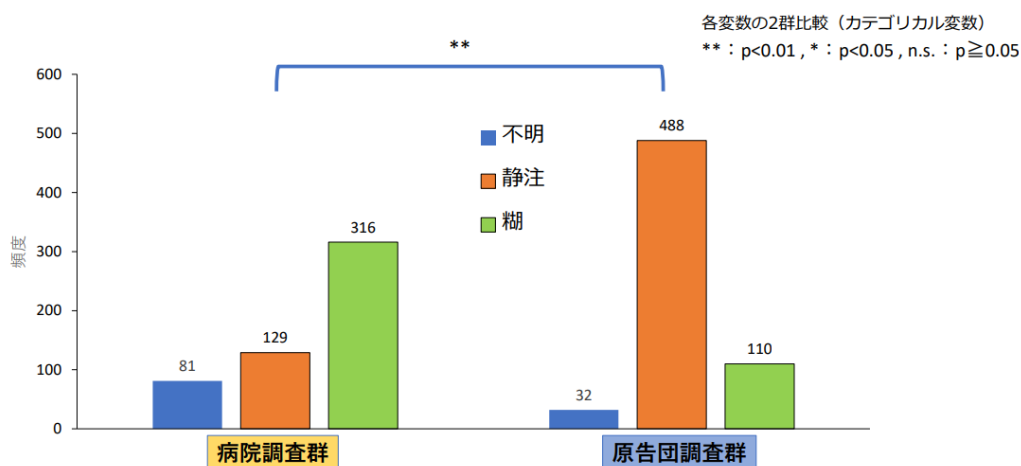


図7.2群間の製剤使用種別の比較

製剤名

原告団調査群での製剤名の内訳は、フィ

ブリノゲン 490 名、フィブリン糊 110 名、PPSB 8 名、クリスマシン 22 名であった。

一方、病院調査群での製剤名の内訳は、フィブリノゲン 210 名、フィブリン糊 316

名であった。2 群間に製剤別の頻度に関して有意差($P < 0.01$)が認められた(図 8)。

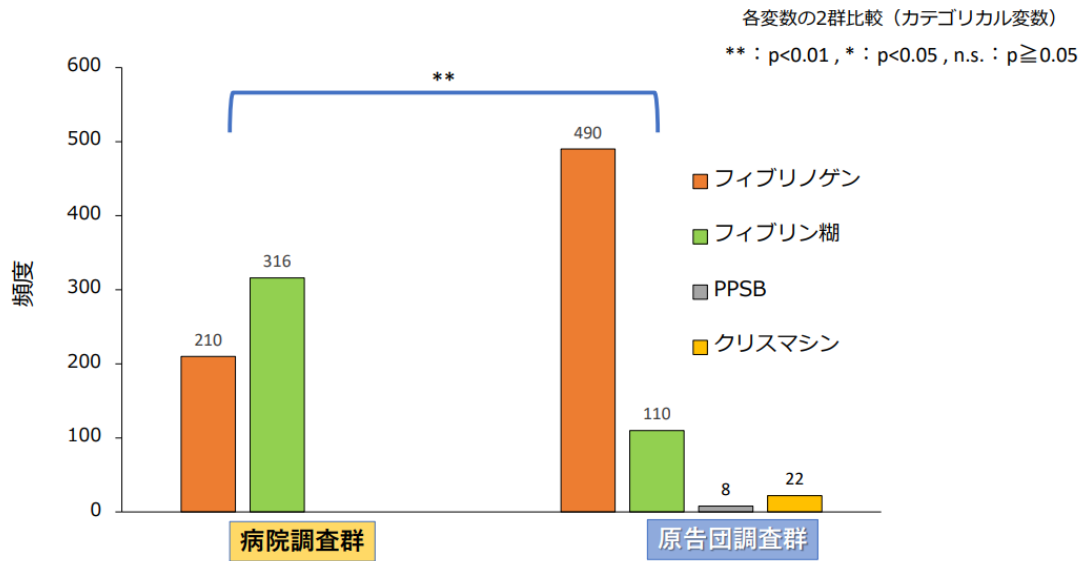


図8.2群間の製剤名別の比較

原疾患

原告団調査群での原疾患の内訳としては、出産時出血 266 名 (42.2%)、次いで心臓疾患 123 名 (19.5%) と、この2つ

の原疾患に集中していたが、一方、病院調査群での原疾患は多岐に分布していた。2 群間に原疾患の頻度に関して有意差 ($P < 0.01$) が認められた (図 9)。

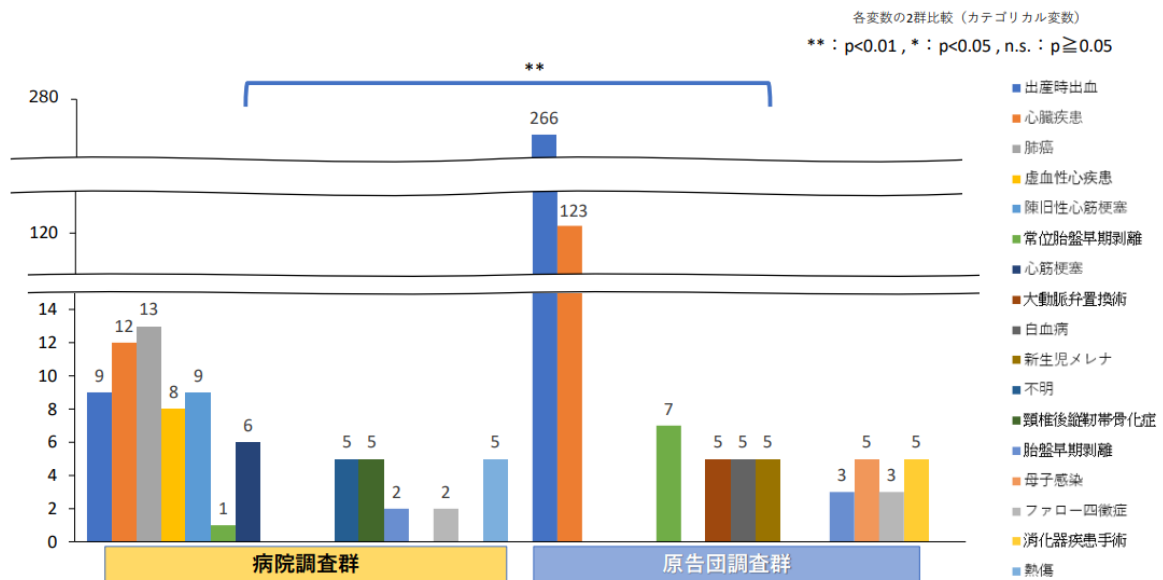


図9.2群間の原疾患の比較

C-4.クロス集計

背景因子の中で関連が示唆される因子を2つ組み合わせることで、製剤が投与され

た患者の特徴を見出す試みをおこなった。原告団調査群と病院調査群に関係なく、患者情報の中から各背景因子の情報が明確な

患者を対象とした。

製剤投与時年齢と原疾患のクロス集計（年齢の閾値を36歳とした）

製剤投与時年齢の閾値を36歳として製剤投与時年齢の因子と原疾患の因子のクロス集計をおこなった。原疾患が出産時出血とする母集団273名中、36歳未満は236

名（86.4%）であり、原疾患が出産時出血とする母集団では若年者の頻度が高い特徴が認められた。また原疾患が心臓疾患とする母集団134名中36歳未満は71名（52.6%）であり、原疾患が心臓疾患とする母集団では若年者が半数を占めているという特徴が認められた（図10）。

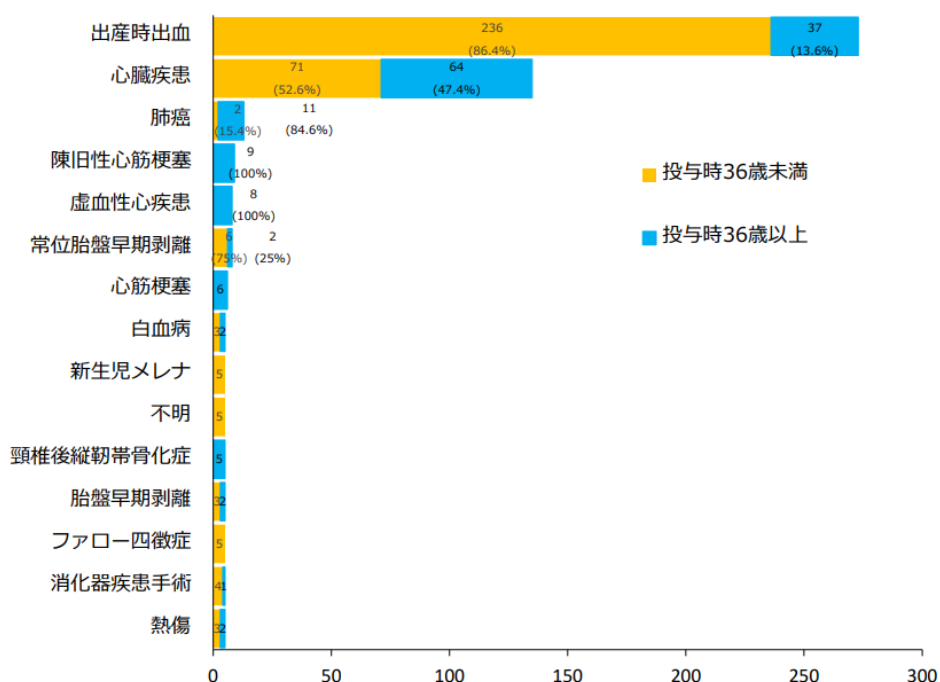


図10.製剤投与時年齢と原疾患のクロス集計（閾値36歳とした）

製剤の投与量（g）と原疾患のクロス集計結果（製剤投与量の閾値を3gとした）

製剤の投与量の閾値を3gとして製剤の投与量の因子と原疾患の因子のクロス集計をおこなった。原疾患が出産時出血とする母集団114名中、製剤の投与量の3g以上は66名（53.7%）、3g未満は58名（46.8%）であり、原疾患が出産時出血とする母集団では製剤の投与量3g以上が過半

数を占めていた。一方、原疾患が心臓疾患とする母集団79名中、製剤の投与量の3g以上は15名（19.0%）、3g未満は64名（81.0%）で、原疾患が心臓疾患とする母集団では3g未満が多数を占めていた。

原疾患が出産時出血とする母集団は、36歳未満が多く、また製剤の投与量の3g以上が過半数を超えるという特徴を有していた（図11）。

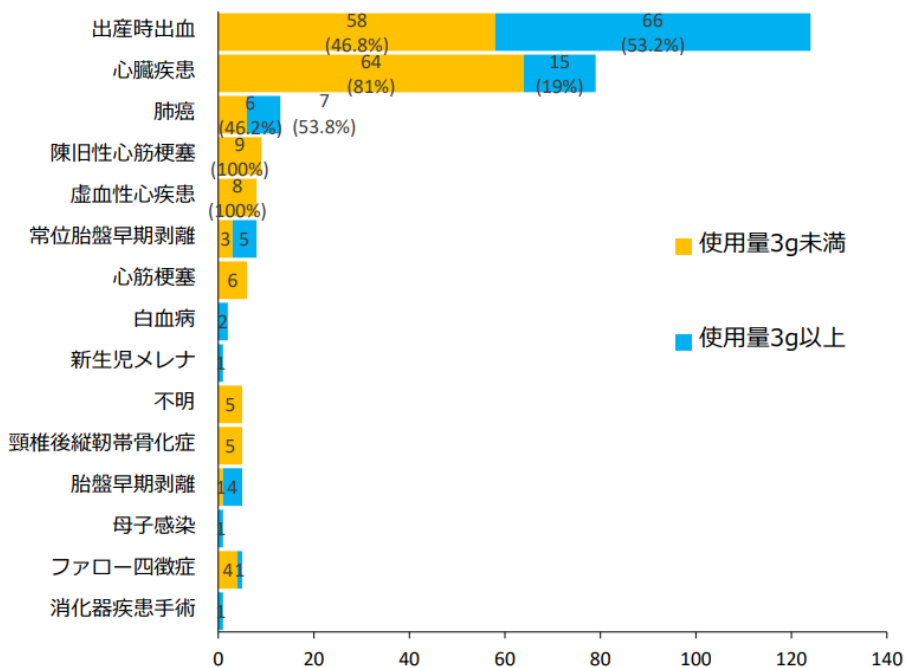


図11.使用量大小と原疾患のクロス集計（閾値3gとした）

C-5.データマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いた解析

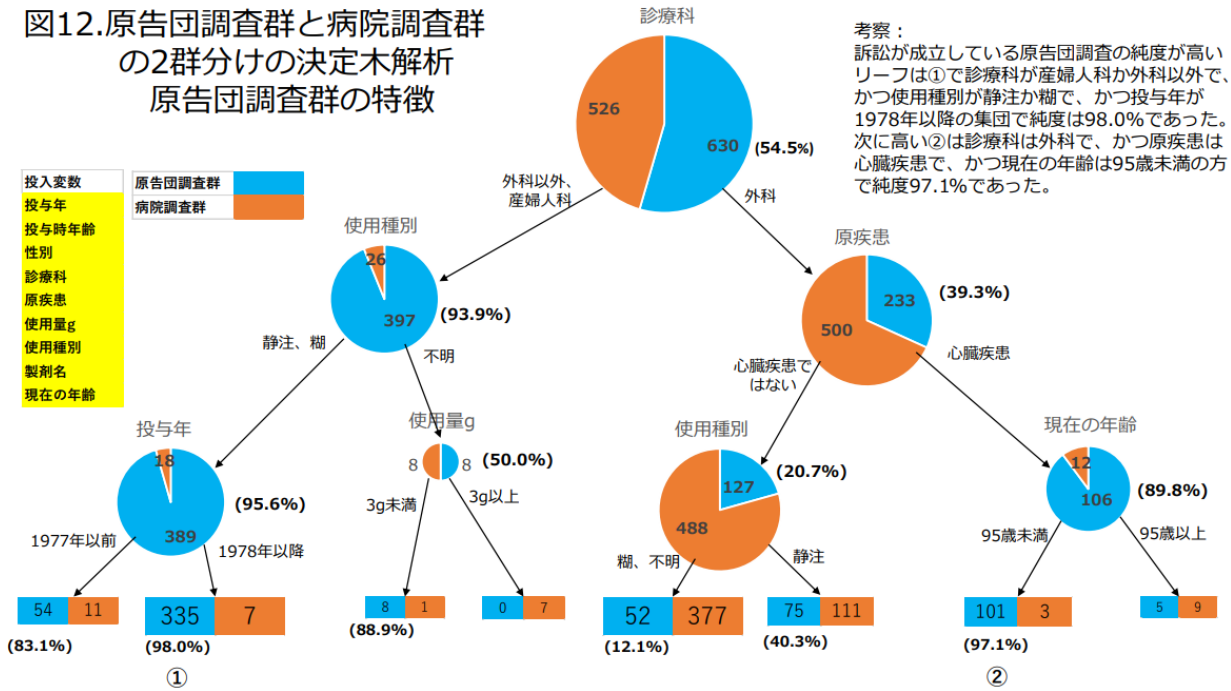
データマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いて以下の3点について解析をおこなった。

C-5-1.原告団調査群と病院調査群の2群分けの決定木解析-原告団調査群の特徴

原告団調査群630名と病院調査群526名を合わせた1156名を対象として、9つの変数（性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量（g）、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患）を使用し、

解析手法としてはデータマイニング解析（人工知能）の決定木手法を用いて、原告団調査群の特徴を解析した。その結果、原告団調査の純度が高いリーフは、図12の①であり、変数としては、診療科が（産婦人科か外科以外）で、かつ使用種別が（静注か糊）で、かつ投与年が（1978年以降）の集団で、その純度は98.0%であった。次に純度が高いリーフは、図12の②であり、診療科は（外科）で、かつ原疾患は（心臓疾患）で、かつ現在の年齢は（95歳未満）の集団で、その純度97.1%であった。

図12.原告団調査群と病院調査群の2群分けの決定木解析
原告団調査群の特徴



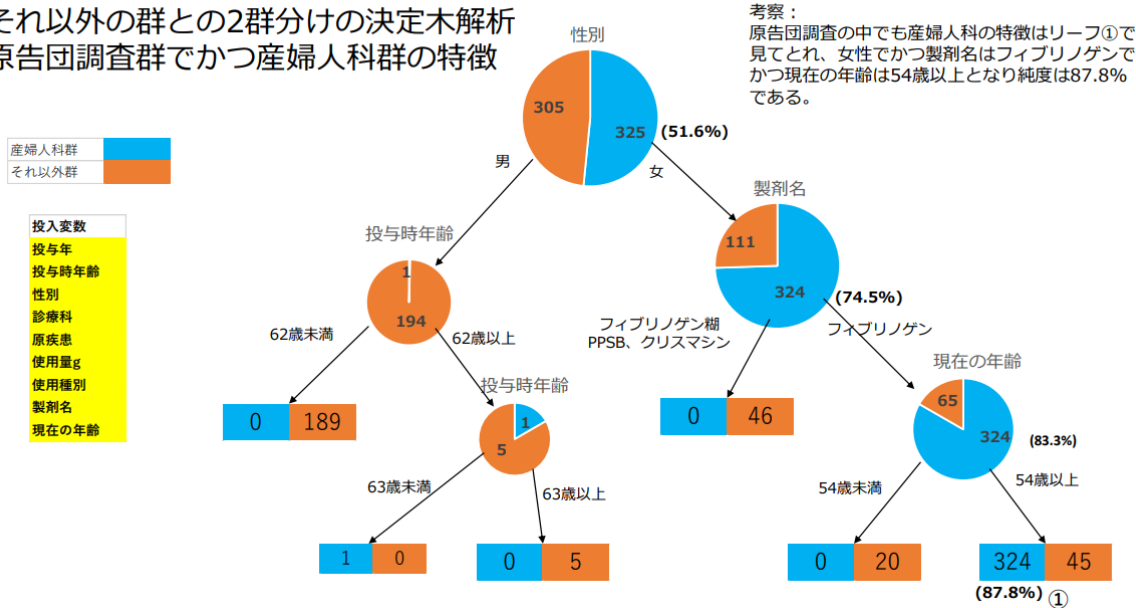
考察：
訴訟が成立している原告団調査の純度が高いリーフは①で診療科が産婦人科か外科以外で、かつ使用種別が静注か糊で、かつ投与年が1978年以降の集団で純度は98.0%であった。次に高い②は診療科は外科で、かつ原疾患は心臓疾患で、かつ現在の年齢は95歳未満の方で純度97.1%であった。

C-5-2.原告団調査群内での産婦人科群とそれ以外の群との2群分けの決定木解析-原告団調査群の中での産婦人科群の特徴

原告団調査群 630 名を対象として、9つの変数(性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量 (g)、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患)を使用し、解析手法としてはデータマイニング解析

(人工知能) の決定木手法を用いて、原告団調査群の中での産婦人科群の特徴を解析した。その結果、産婦人科群の純度が高いリーフは、図13の①であり、変数としては、性別は(女性)で、かつ製剤名が(フィブリノゲン)で、かつ現在の年齢が(54歳以上)の集団で、その純度は87.8%であった。

図13.原告団調査群内での産婦人科群とそれ以外の群との2群分けの決定木解析
原告団調査群でかつ産婦人科群の特徴



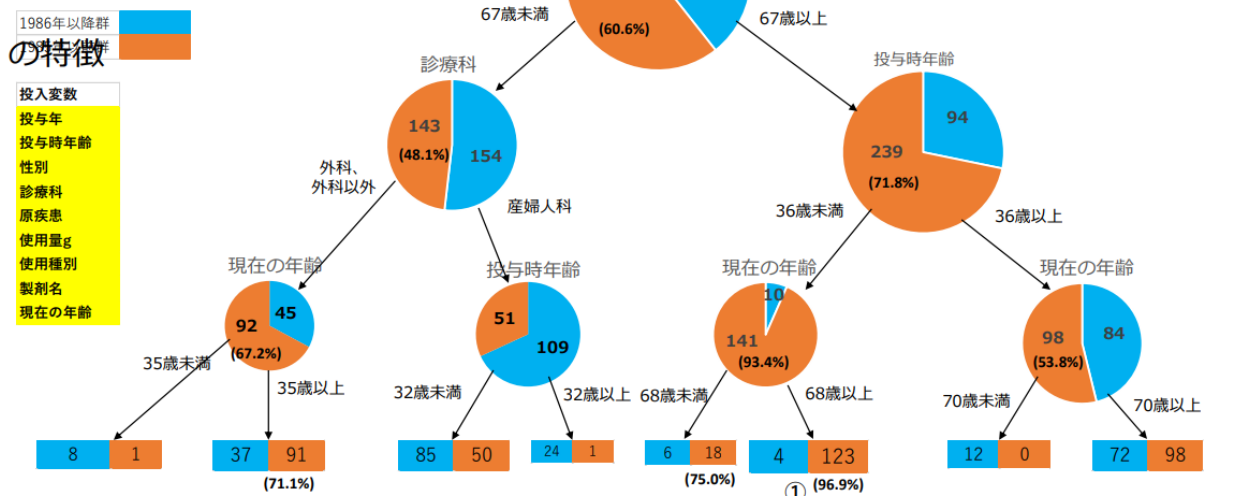
考察：
原告団調査の中でも産婦人科の特徴はリーフ①で見ると、女性でかつ製剤名はフィブリノゲンでかつ現在の年齢は54歳以上となり純度は87.8%である。

C-5-3. 原告団調査群内での製剤投与年 1986 年以後と 1985 年以前群の 2 群分けの決定木解析-原告団調査群内での製剤投与年 1986 年以後群の特徴

原告団調査群 630 名を対象として、9 つの変数 (性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量 (g)、製剤使用種別、製剤名、2020 年時点の年齢、原疾患) を使用し、解析手法としてはデータマイニング解析 (人工知能) の決定木手法を用いて、原告団調査群の中での製剤投与年 1985 年以前群の特徴を解析した。その結果、製剤投与年

1985 年以前群の純度が高いリーフは、**図 14** の①であり、変数としては、現在の年齢は (67 歳以上) で、かつ投与時年齢が (36 歳未満) で、かつ現在の年齢が (68 歳以上) の集団で、その純度は 96.9%であった。決定木の因子として現在の年齢が 2 回出現していることから、変数としては下記の 2 つの因子を用いて、投与時年齢が (36 歳未満) で、かつ現在の年齢が (68 歳以上) の集団で、その純度は 96.9%と言い換えることが可能であった。

図14.原告団調査群内での製剤投与年 1986年以降群と1985年以前群との2群分けの決定木解析
原告団調査群かつ製剤投与年1985年以前群



D. 考察

本研究班の令和 2 年度調査では、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によって C 型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録 (カルテ等) について自主的に調査をおこなった 3 つ医療機関での 427 名の患者、及び特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被

害者で和解が成立した 627 名の患者、計 1084 名を対象に、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与判明者の背景因子の調査をおこない、製剤の不活化処理の効果、感染リスクを検討した。その結果、3 医療機関でのフィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤投与者数は 1992 年以前に比較的均一に確認されたが、原告団の調査結果からは C 型肝炎感染者数は 1987 年をピークとした集積が認められ、製剤の不活化処

理の変化が、その集積に関与している可能性があることを報告した。しかしながら令和2年度調査では患者背景因子を集計したものの詳細な分析にまでは至らなかった。

令和3年度研究では、医療機関の追加と原告団調査の患者情報の詳細が入手できたことから、(病院調査群) 526名と(原告団調査群) 630名を対象として、2つの群に共通した9つの患者背景因子(性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量(g)、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患)を比較検討することで、原告団調査患者群の特徴を見出すことを試みた。

なお、令和2年度調査で、病院調査群でHCV感染が確認できた症例の頻度は10%未満であったことを確認している。一方、C型肝炎感染被害者で和解が成立した原告団は全員HCV感染が確認されている。まとめると(病院調査群)と(原告団調査群)は共に製剤は投与されているもの、HCV感染確認の頻度は(病院調査群)では10%未満、(原告団調査群)は100%と大きく異なっている。すなわち、(病院調査群)と(原告団調査群)の患者背景因子を比較することにより、新たに原告団調査患者群の特徴を明らかにすることができると、今後、前向きに診療録を探す場合に、(原告団調査群)と患者背景因子が重なる者を意識して抽出することで、製剤投与者でかつHCV感染者を効率よく診療録の中から見出す方法が見出すことができるのではないかとという仮説を立てて検討をおこなった。

その結果、(病院調査群)に比較して(原告団調査群)の患者背景因子の特徴として下記の9点について明らかとした。①女性の頻度が有意に高い、②製剤投与時年齢は

若くて、最頻値は30歳で、その前後10歳前後に集中している、③製剤投与時年の最頻値は1987年で、その前後1年の1986年と1988年の3年間に集中している、④2020年時点の年齢の最頻値は62歳と病院調査群の年齢の最頻値は86歳に比較して年齢が若い、⑤原告団調査群の診療科は、産婦人科が51.6%と最も頻度が高く、次いで外科37.0%、外科以外7.5%の診療科の順番である、⑥製剤投与量(g)の中央値、最頻値はともに2gであったが、病院調査群の1gよりも投与量が多い、⑦製剤使用種別の頻度は、静注が77%、糊17%、不明5%と静注の頻度が高いのに対して、病院調査群での製剤使用種別の頻度は、糊60%、静注が40%であり糊の頻度が高い、⑧製剤名の内訳はフィブリノゲンが多いのに対して、病院調査群ではフィブリン糊が多い、⑨原疾患の内訳として、出産時出血266名(42.2%)、次いで心臓疾患123名(19.5%)と、この2つの原疾患に集中している。

更に、データマイニング解析(人工知能)の決定木手法を用いて原告団調査群の特徴を見出すと、下記の2つの集団が抽出された。そのひとつは、診療科が(産婦人科か外科以外)で、かつ使用種別が(静注か糊)で、かつ投与年が(1978年以降)の集団(純度98.0%)であり、もうひとつは、診療科は(外科)で、かつ原疾患は(心臓疾患)で、かつ現在の年齢は(95歳未満)の集団(純度97.1%)であった。

このように、原告団に特徴的な患者背景因子を意識することで、製剤投与者でかつHCV感染者を効率よく診療録の中から見出すことが可能ではないかと考えられた。

しかしながら、(病院調査群)と(原告

団調査群)の患者背景因子を比較する上で今回の解析の問題点は、病院調査群の施設数が4施設と限られていることであり、病院施設ごとに製剤が投与された患者集団に偏りが存在することが考えられる。今後は、(病院調査群)の施設数を増やすことで、病院施設間のバイアスを小さくすることが必要と考えている。

E. 結果

フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の納入先医療機関において、フィブリノゲン製剤・血液凝固因子製剤の投与によってC型肝炎ウイルスに感染した可能性のある方の診療録(カルテ等)について自主的に調査をおこなった4つ医療機関での526名の患者(病院調査群)、及び特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者で和解が成立した630名の患者(原告団調査群)、計1156名を対象に、2つの群に共通した9つの患者背景因子(性別、製剤投与時年齢、製剤投与年、診療科、投与量(g)、製剤使用種別、製剤名、2020年時点の年齢、原疾患)を比較検討することにより、HCV感染が確認されている原告団調査群の特徴を検討した。

その結果、(病院調査群)に比較して(原告団調査群)の患者背景因子の特徴として下記の9点について明らかにした。①女性の頻度が有意に高い、②製剤投与時年齢は若い、③製剤投与時年の1986年-1988年の3年間に集中している、④2020年時点

の年齢の最頻値は62歳と年齢が若い、⑤頻度の高い診療科は、産婦人科、外科、外科以外の順番である、⑥製剤投与量(g)の中央値、最頻値はともに2gである、⑦製剤使用種別として静注の頻度が高い、⑧製剤名の内訳はフィブリノゲンが多い、⑨原疾患の内訳として、出産時出血、心臓疾患の2つの原疾患に集中している。

更に、データマイニング解析(人工知能)の決定木手法を用いて、原告団調査群の特徴を見出すと、下記の2つの集団が抽出された。そのひとつは、診療科が(産婦人科か外科以外)で、かつ使用種別が(静注か糊)で、かつ投与年が(1978年以降)の集団(純度98.0%)であり、もうひとつは、診療科は(外科)で、かつ原疾患は(心臓疾患)で、かつ現在の年齢は(95歳未満)の集団(純度97.1%)であった。

HCV感染が確認されている原告団に特徴的な患者背景因子を意識することにより、製剤投与者でかつHCV感染者を効率よく診療録の中から見出すことが可能ではないかと考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

「C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究」(19KC2003)」

2021年度分担研究報告書

「薬害肝炎被害者実態調査：堀内班による先行調査結果との対比、

および被害者の背景因子に関する検討」

研究分担者 正木尚彦

国立療養所多磨全生園 園長

研究要旨：薬害肝炎被害者実態調査として2009年に行われた堀内班による先行調査(N=876)と今回の山口班調査(N=630)の結果を対比したところ、①山口班の調査では男性の比率が約10%上昇、②特定血液製剤投与時年齢は最も頻度の多い年代は堀内班は20歳代、山口班は30歳代で、山口班における20歳代の比率は堀内班に比べて約10%低下、③特定血液製剤としてフィブリノゲン製剤が90%超で有意差なし、④特定血液製剤投与理由として、堀内班では「出産時の出血」が三分の二を占めていたが、今回の調査では「出産時の出血」は47%と減少し、「外科的手術」や「その他」の比率が上昇、⑤投与時期の分布に差はなく、いずれも1985-1989年がピークであった。山口班調査データの二次利用として行ったサブ解析の結果、特定血液製剤投与と診療科との関連では、フィブリノゲンの三分の二は産婦人科、フィブリン糊の約90%は外科に偏っていたが、第Ⅸ因子製剤は診療科不明例を除くと外科45%、外科以外55%であった。特定血液製剤と投与時年齢との関連では、第Ⅸ因子製剤の半数は10歳未満で使用されていたが、フィブリノゲンの70%超は20~39歳と若年層で、フィブリン糊の45%は40~59歳と中年層で使用されていた。以上から、両調査対象の重複については必ずしも明らかではないが、提訴、和解に至る患者の属性、背景因子に変化を認めたことは薬害肝炎訴訟への認知が進んでいる可能性を示唆するとともに、社会に潜在する被害者の掘り起こしには診療録調査の対象とすべき診療科、投与時年齢の拡大が必要であると考えられた。

A. 研究背景

いわゆる薬害肝炎の被害者救済を目的として、「特定C型肝炎ウイルス感染者救済特別措置法」に基づく給付金の支給を受けるためには、2023年(令和5年)1月16日までに国を被告とした訴訟の提起等を行う必要があり、その期限が目前に迫っている。厚生労働省資料¹⁾によると、2007年度以降2021年度末までに計3,423人が提訴し、内

2,482人(72.5%)が和解に至ったとされている。しかし、これまでの山口班の研究成果からも予想されるように、C型肝炎ウイルスに汚染された特定血液製剤投与からの期間が長期になればなるほど提訴、和解に至ることがきわめて困難となっている。このことは厚生労働省資料¹⁾でも明らかであり、2007年~2009年の3年間では、提訴者1,842人、和解者1,457人(79.1%)であったが、

2010年以降では提訴者、和解者ともに漸減し、2021年度末までの12年間では提訴者1,581人、和解者1,025人(64.8%)、ここ数年の年間和解者数34~37人が現状である。

さて、提訴、和解に至ることの出来た被害者(いわゆる原告団)の背景因子等を知ること、未だ社会に潜在している被害者の掘り起こしに寄与することが期待される。その解析結果については研究代表者が報告予定であるが、本分担研究ではそのサブ解析を行うこととした。

B. 研究目的

1. 原告団調査の対比:2009年10月までに和解が成立した被害者を対象として実施された原告団調査(N=880;「薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究(主任研究者:堀内龍也)」班)との対比を行い、被害者の属性、背景因子等における推移の有無を検討する。

2. 被害者の背景因子:投与された特定血液製剤の種類と診療科、被害者年齢との関連を検討することにより、社会に潜在する被害者の掘り起こしに寄与する知見を見出す。

C. 方法

1. 原告団調査の対比:堀内班による原告団調査結果は2010年3月に最終報告書²⁾として公開されている。堀内班による実態調査(N=880)は薬害肝炎全国原告団、同九州原告団の協力により実施されたことから被害者の居住地は全国47都道府県に分布しているが、関東1都6県では168名(19.1%)であった。山口班による原告団調査(N=630)は東京原告団の全面協力により2020年度に実施されたが、和解時期に関するデータ収集を行わなかったため、堀内班との重複事例の有無は不明である。

これら2つの原告団調査について、被害

者属性(性別)、特定血液製剤の投与時年齢、種類、投与理由、投与時期を比較した。

2. 被害者の背景因子:山口班による原告団調査データを二次利用し、投与された特定血液製剤の種類と診療科、被害者年齢との関連を検討した。特定血液製剤はPPSB、クリスマシン、フィブリノゲン静注、フィブリン糊の4種類で、一部の解析ではPPSBとクリスマシンを第IX因子製剤、フィブリノゲン静注とフィブリン糊をフィブリノゲン製剤として解析した。特定血液製剤が投与された診療科は多岐にわたるため、診療科の特性を勘案した上で、産婦人科、外科、外科以外、泌尿器科、歯科口腔外科、不明に分類した。

統計学的解析にはIBM SPSS Statistics ver.27を用い、Pearsonのカイ2乗法、Fisherの直接法で行った。

尚、分担研究の遂行に関しては分担研究者所属施設の倫理審査委員会の承認(国立国際医療研究センター:NCGM-G-003203-00;国立療養所多磨全生園:03-03)、および長崎医療センター倫理審査委員会の承認(2022027)を受けている。

D. 研究結果

1. 原告団調査の対比:結果を表1に示す。

①性別:両調査共に女性が男性に比べて有意に多いが、男性の比率は山口班の方で約10%上昇していた。②特定血液製剤投与時年齢:両調査で年齢分布に有意差を認めた。最も頻度の多い年代は堀内班では20歳代、山口班では30歳代で、山口班における20歳代の比率は堀内班に比べて約10%低下していた。③特定血液製剤の種類:両調査共にフィブリノゲン製剤が90%超を占め、有意差はなかった。④特定血液製剤投与理由:堀内班では「出産時の出血」が三分の二を占めていたが、山口班では「出産時の出血」は47%と減少し、「外科的手術」や「その他」

の比率が上昇していた。⑤特定血液製剤投与時期の分布に差はなく、いずれも 1985 - 1989 年がピークであった。

2. 被害者の背景因子：各特定血液製剤の投与症例数は PPSB 8 例、クリスマシン 22 例、フィブリノゲン 490 例、フィブリン糊 110 例であった。診療科の内訳は産婦人科 325 件；外科 220 件（心臓血管外科 136 件；外科 55 件；消化器外科 10 件；脳神経外科 10 件；呼吸器外科 9 件）、外科以外 47 件（循環器科 16 件；血液内科 9 件；小児科 9 件；消化器科 5 件；新生児内科 5 件；皮膚科 2 件；耳鼻咽喉科 1 件）、泌尿器科 10 件、歯科口腔外科 3 件、不明 25 件であった。

①各特定血液製剤の投与を行った診療科の内訳を図 1 に示す。フィブリノゲンの三分の二は産婦人科、フィブリン糊の約 90% は外科に偏って使用されていた。一方、PPSB とクリスマシンを合わせた第 IX 因子製剤は診療科不明例が三分の一（10/30）を占めたが、これを除くと外科 9 例（45%）、外科以外 11 例（55%）であった。図 1 下段とは逆に、各診療科において投与された特定血液製剤の比率を示したものが図 2 である。産婦人科、歯科口腔外科ではフィブリノゲンが 100% を占め、外科、泌尿器科ではフィブリノゲンとフィブリン糊がほぼ半々であった。さまざまな診療科が含まれている外科以外では、特に小児科、新生児科におけるニーズの高い第 IX 因子製剤が四分の一を占めていた。

②各特定血液製剤の投与時年齢の分布（比率）を図 3 に示す。PPSB の半数、クリスマシンの三分の一は 0 歳時に使用されたが、原疾患の半数は新生児メレナであった（未発表）。クリスマシンは新生児から 50 歳代までのさまざまな年齢において投与されたことが分かる。フィブリノゲンは 20 歳代が

35%、30 歳代が 39% を占めたが、これは出産時の大量出血が主な原疾患であった（未発表）。フィブリン糊は 40~59 歳の中年層が 45% を占めたが、これは主に心疾患手術時の投与を反映したものであった（未発表）。

E. 考察

原告団調査の対象は、特定血液製剤の投与が原因で C 型肝炎ウイルスに感染したことが司法により認定され和解が成立した被害者である。従って、原告団調査によって得られた被害者の属性、背景因子等に関する情報は、本邦における薬害肝炎の実態を知る上で極めて貴重であることは言うまでもない。今年度の分担研究として、2009 年度に全国薬害肝炎原告団・弁護団の協力によって行われた堀内班調査結果と、2020 年度に東京原告団の協力によって行われた山口班調査結果の対比を行ったところ、被害者の属性、背景因子等に差異のあることが判明した。すなわち、主たる特定血液製剤がフィブリノゲン製剤であること、特定血液製剤投与時期が 1985 - 1989 年に集中していることには変わりはないものの、特定血液製剤の投与理由については、堀内班調査では「出産時の出血」がメジャーであったのに対し、山口班調査では「外科的手術」や「その他」へのシフトが認められた。このことは、山口班調査において男性の占める比率が約 10% 上昇し、特定血液製剤投与時年齢の最頻年代も堀内班調査の 20 歳代から 30 歳代へ移行していたことと密接に関連していると考えられる。両調査の対象者に重複のある可能性は否定できないが、東京原告団の和解例を対象とした 2020 年度の山口班調査における被害者の属性、背景因子と、2009 年以前の和解例を対象とした全国規模の堀内班調査のそれらとの間に差異を認めたことから、薬害肝炎訴訟への認知が進んだ可能性が想定される。

また、山口班調査データのサブ解析の結果、特定血液製剤の種類によって、その投与に関わった診療科、および投与時の被害者年齢分布に特徴のあることが判明した。このことは、いまだ社会に潜在する被害者の掘り起こしを今後進める際に十分留意すべき点であろう。

F. 結論

薬害肝炎訴訟への認知が進んでいる可能性はあるものの、いまだ社会に潜在する被害者の

掘り起こしには診療録調査の対象とすべき診療科、投与時年齢の拡大が必要であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他

I. 文献

1. 厚生労働省ホームページ 「出産や手術での大量出血などの際に、血液から作られた医薬品（フィブリノゲン製剤・血液凝固第9因子製剤）の投与によりC型肝炎ウイルスに感染した方へのお知らせ」

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/fi-vwakai/index.html

添付資料.

<https://www.mhlw.go.jp/content/000924932.pdf>

2. 厚生労働省ホームページ 「薬害肝炎の検証および再発防止に関する研究班」最終報告書について、2010年3月.

<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2010>

表1 薬害肝炎被害者実態調査（堀内班と山口班との対比）

因子	堀内班調査（2009年度）	山口班調査（2020年度）	P-value
1. 性別（男性：女性）	182 (20.8%) : 694 (79.2%)	191 (30.5%) : 435 (69.5%)	<0.001
2. 特定血液製剤投与時年齢 （0歳：10歳未満：20歳未満：30歳未満：40歳未満：50歳未満：60歳未満：60歳以上）	62 : 30 : 21 : 333 : 278 : 70 : 48 : 12 (7.3%:3.5%:2.5%:39.0%:32.6%:8.2%:5.6%:1.4%)	23 : 37 : 39 : 183 : 209 : 66 : 47 : 16 (3.7%:6.0%:6.3%:29.5%:33.7%:10.6%:7.6%:2.6%)	<0.001
3. 特定血液製剤の種類 （フィブリノゲン製剤：第Ⅸ因子製剤）	802 (93.1%) : 59 (6.9%)	600 (95.2%) : 30 (4.8%)	NS
4. 特定血液製剤投与理由 （外科的手術：出産時の出血：その他：不明）	248 (28.7%) : 540 (62.4%) : 71 (8.2%) : 6 (0.7%)	207 (32.9%) : 296 (47.0%) : 105 (16.7%) : 22 (3.5%)	<0.001
5. 特定血液製剤投与時期 （1965-69：1970-74：1975-79：1980-84：1985-89：1990-94：不明）	19 : 31 : 71 : 148 : 552 : 34 : 11 (2.2%:3.6%:8.2%:17.1%:63.7%:3.9%:1.3%)	9 : 33 : 60 : 135 : 361 : 23 : 9 (1.4%:5.2%:9.5%:21.4%:57.3%:3.7%:1.4%)	NS

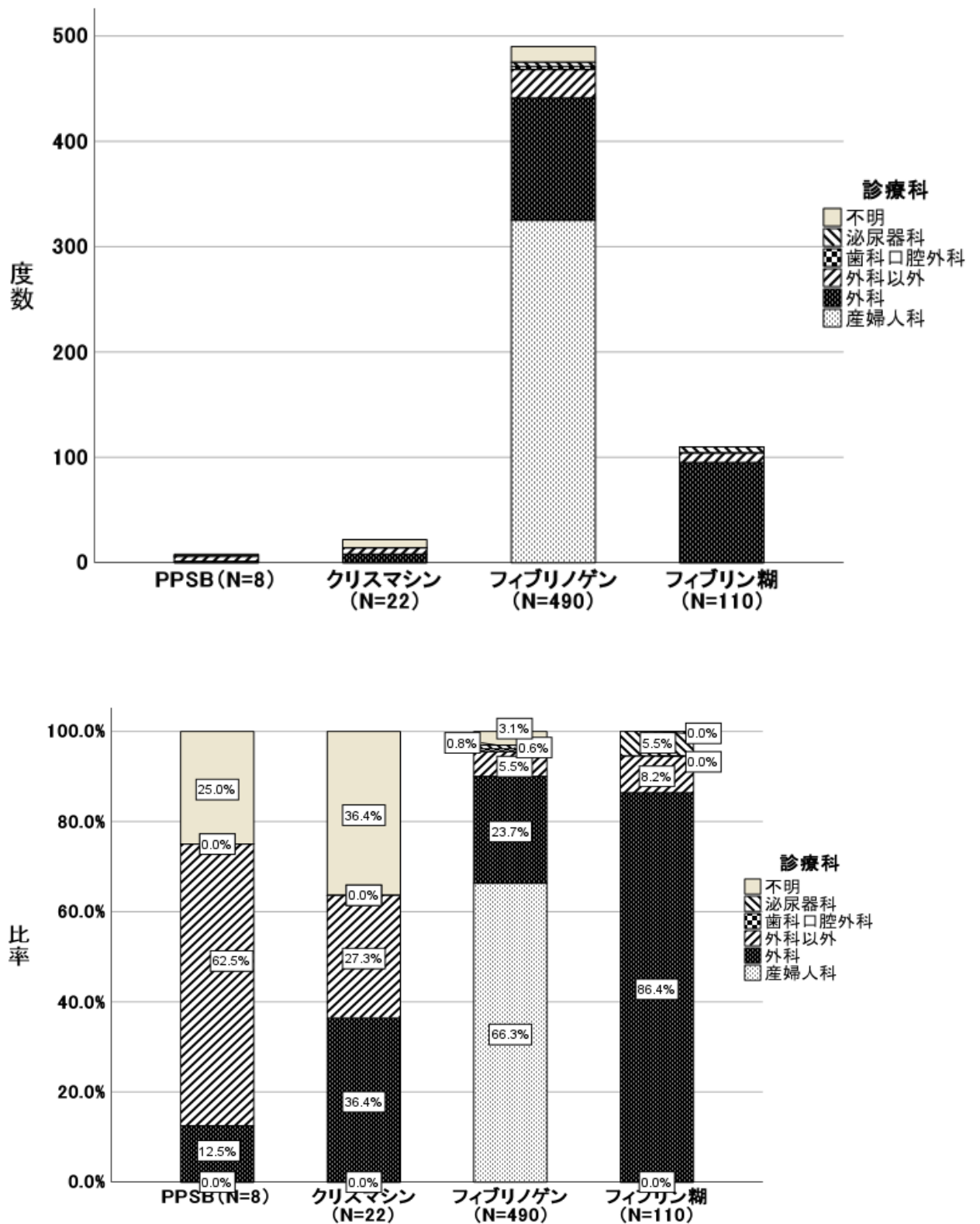


図1 各特定血液製剤の投与を行った診療科の頻度(上段)と比率(下段)

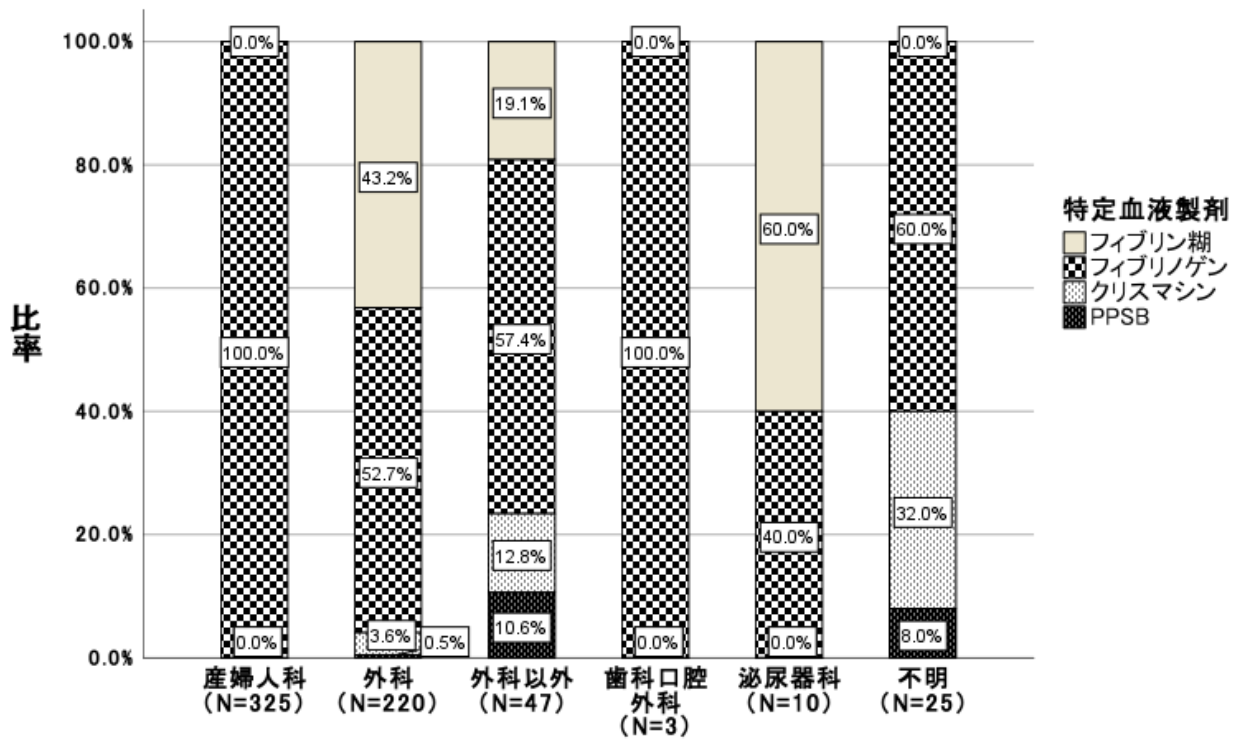


図2 各診療科において投与された特定血液製剤の比率

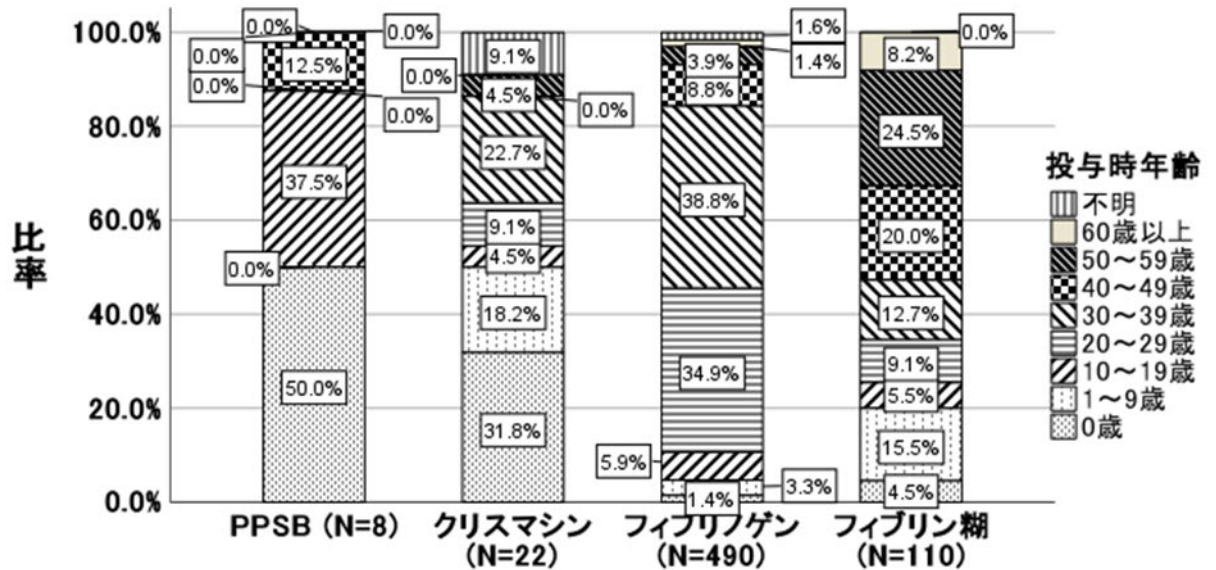


図3 各特定血液製剤の投与時年齢の分布

令和3年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

「C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究」

分担研究報告書

フィブリノゲン製剤投与例におけるC型肝炎ウイルス感染率に関する
システムティックレビューとメタアナリシス

分担研究者 田中 純子

研究協力者 秋田 智之、今田 寛人、杉山 文

広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学

はじめに

令和元年度および2年度において、本分担研究では、HCV感染のリスクファクターに関するシステムティックレビューとメタアナリシスを実施した。そのときに検討したリスクファクターの一つであるフィブリノゲン製剤とHCV感染について、PubMed検索に用いるキーワードをC型肝炎、肝炎関連に関連する語句(シソーラス検索)により検索した。今年度は、キーワードにC型肝炎、肝炎に加えて肝疾患に関連する語句を追加することにより、フィブリノゲン製剤とHCV感染に関する文献をより多く抽出し、再度システムティックレビューとメタアナリシスを行った。

研究要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)は血液を介して感染し、肝癌や肝硬変などの重度の肝疾患を引き起こす。我が国では、1992年以前にフィブリノゲン製剤を投与された場合、HCV感染のリスクがあることが報告されているが、その頻度は明らかになっていない。本研究では、フィブリノゲン製剤を投与された患者におけるHCV感染状況を把握することを目的に、国内外の報告についてシステムティックレビュー・メタアナリシスを行った。

キーワードによる検索により1,716がヒットした。アブストラクトおよびフルテキストスクリーニングの結果、最終的に抽出された33文献についてシステムティックレビューを行い、そのうち18文献をメタアナリシスに採用した。

メタアナリシスの結果、フィブリノゲン製剤投与例におけるHCVの統合有病率は3.7%であった。研究対象者への赤血球製剤輸血(以下、単に「輸血」と略す)の有無別および血漿分画製剤投与について明記されているものに分け解析を行ったところ、輸血等無しの研究では統合有病率3.4%、輸血有りの研究では統合有病率62.4%、血漿分画製剤投与有りの研究では統合有病率は52.7%であっ

た。サブ解析として、時期別にみた研究対象者への輸血有無別および血漿分画製剤投与群におけるHCV有病率は、輸血無しの研究のうち、研究開始年が1979年以前は統合有病率13.0%、1980-89年は0.1%、1990-99年は25.0%、2000-09年は9.9%、研究年不明は4.0%であった。輸血有りの研究のうち、研究開始年が1979年以前は42.1%、1980-89年は78.3%、1990-99年は39.5%であった。血漿分画製剤投与有りの研究のうち、研究開始年が1980-89年は84.6%、研究年不明は31.3%であった。地域別にみた研究対象者への輸血有無別および血漿分画製剤投与群におけるHCV有病率は、輸血無しの研究のうち、研究地域が日本は3.9%、北アメリカは0.4%、ヨーロッパは22.1%、オセアニアは27.2%であった。輸血有りの研究のうち、研究地域が日本は46.6%、北アメリカは62.2%、ヨーロッパは84.1%、オセアニアは37.7%であった。血漿分画製剤投与有りの研究のうち、研究地域が北アメリカは31.3%、ヨーロッパは84.6%であった。アウトカム別にみた研究対象者への輸血有無別および血漿分画製剤投与群におけるHCV有病率は、輸血無しの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは25.5%、HCV Ab70%は9.9%、Non-A、Non-B肝炎は0.7%、肝炎は3.9%であった。輸血有りの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは39.5%、HCV Ab70%は64.4%、Non-A、Non-B肝炎は81.2%、肝炎は42.1%であった。血漿分画製剤投与有りの研究のうち、アウトカムがNon-A、Non-B肝炎は84.6%、肝炎は31.3%であった。

本研究では、フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルスの感染リスクに関する文献調査を実施し、フィブリノゲン製剤投与例における全 18 文献の HCV 統合有病率は 3.7%であった。しかし、赤血球製剤輸血の有無別にサブ解析を行うと輸血なしの症例の統合有病率が 3.4%であったのに対し、輸血ありの症例の統合有病率が 62.4%と大きな差がみられた。

本研究は横断研究の指標である有病率を統合したため、時間の先行性については考慮できず、HCV 陽性全例がフィブリノゲン投与による HCV 感染例とは考えにくい点に注意が必要である。しかし初回供血者集団や住民検診受診者集団よりも高く、フィブリノゲン投与例に対し HCV 検査を行うことにより HCV 持続感染者を高率で発見できる可能性がある。

本文献調査結果は、特定製剤による C 型肝炎ウイルス感染患者の救済のための基礎的な資料として活用可能であると考えられた。

はじめに

令和元年度および 2 年度において、本分担研究では、HCV 感染のリスクファクターに関するシステマティックレビューとメタアナリシスを実施した。そのとき

に検討したリスクファクターの一つであるフィブリノゲン製剤と HCV 感染について、PubMed 検索に用いるキーワードを C 型肝炎、肝炎関連に関連する語句(シソーラス検索)により検索した。今年度は、

キーワードに C 型肝炎、肝炎に加えて肝疾患に関連する語句を追加することにより、より広くフィブリノゲン製剤と HCV 感染に関する文献をより多く抽出し、再度システマティックレビューとメタアナリシスを行った。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス (HCV) は血液を介して感染し、肝癌や肝硬変などの重度肝疾患を引き起こす。我が国では、1992 年以前にフィブリノゲン製剤を投与された場合、HCV 感染のリスクがあることが報告されているが、フィブリノゲン投与例における感染 (頻度) は明らかになっていない。本研究では、フィブリノゲン製剤投与例の HCV 感染率について、国内外の報告をもとにシステマティックレビューを行った。

B. 研究方法

1) データベースと検索方法

文献の検索は PubMed および 医中誌を使用した。検索は 2022 年 2 月 21 日に行った。PubMed のキーワードは ("Fibrinogen"[Mesh]) AND "Liver Diseases"[Mesh]、医中誌のキーワードは (Fibrinogen/TH or フィブリノゲン/AL) AND (肝臓疾患/TH or 肝疾患/AL) と (Fibrinogen/ TH or フィブリノゲン/AL) AND (肝炎/TH or 肝炎/AL) である。研究の対象期間は文献データベースに登録されている期間の全ての期間とした。文献データベースから入手した文献以外に、非 A 非 B 型肝炎に関する厚労省肝炎研究班報告書についても検討に加え

た。

フィブリノゲン製剤による薬害肝炎に関する厚労省報告書についても対象とした。

2) 文献の選択基準と除外基準

1) のキーワードで抽出された文献のabstractおよびフルテキストを選択するための選択基準・除外基準は以下の通り設定した。

選択基準・除外基準は以下のとおりである。なお、1989 年以前は C 型肝炎ウイルスが発見されていないため、基準(i)-b)を設けている。

【選択基準】

(i) 以下 a), b) のどちらかを満たす

a) 研究対象者にフィブリノゲン投与者が含まれる。

b) 1990 年以降に実施された研究で、研究対象者全例で HCV 抗体または HCV-RNA が測定されている。または、1989 年以前に急性肝炎または慢性肝炎の既往または発症の有無の記載がある。

【除外基準】

(i) フィブリノゲンの投与症例数と、その中の HCV の陽性者数と肝炎診断者数の記載がない文献。

3) abstractレビューおよびフルテキストレビューの方法

PubMed、医中誌により抽出された文献のabstractに対し、それぞれ 2 名の研究者が独立にabstractレビューを行った (T.A.、H.I.)。2) の選択基準・除外基準に従い、フルテキストレビューの対象であるか除外であるかを評

価した。2名の判定が異なった場合は、第3者 (A.S.) が独立に評価し、3者の話し合いにより最終判定とした。

フルテキストレビューの対象となった文献は、それぞれ2名の研究者が独立にアブストラクトレビューを行った

(T.A.、H.I.)。2) の選択基準・除外基準に従い、質的統合の文献であるか、除外であるかを評価した。

また、対象者数と陽性者数などHCV有病率のメタアナリシスに必要な情報が掲載されているか否かの評価も行った。

4) 質的統合の対象となった文献から抽出する情報

各文献から以下の情報を抽出した。

- 論文の基本情報：タイトル、著者、雑誌名、巻号、ページ
- 研究デザイン：ケースシリーズ、横断研究、症例対照研究、後ろ向きコホート研究、コホート研究
- 対象地域 (国名)
- 全対象者数
- 対象者の特徴
- 研究実施期間
- 評価指標：HCV RNA陽性、HCV抗体陽性、肝炎、Non-A Non-B肝炎
- フィブリノゲン製剤投与対象者数と感染者数 (感染率)

5) メタアナリシスの方法

フィブリノゲンを処方された集団におけるHCV持続感染あるいは肝炎の有病率を逆分散法によるメタアナリシスにより統合した。サブグループ解析として、まず、研究対象者への輸血の状況 (赤血球製剤の輸

血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与) 3群に分け、それぞれメタアナリシスを実施した。さらに、輸血の状態3群別に、時代別、地域別、アウトカム別に分けてサブ解析を行った。以降、「赤血球製剤の輸血」について、単に「輸血」と略して記載する。

なお、HCV抗体陽性については、その70%がHCV RNA陽性と仮定し、算出を行った。

C. 研究結果

1) 文献スクリーニングのプロセス

PubMed、医中誌によるキーワード検索 (検索式1、2、3、2022年2月21日) ではそれぞれ1,207文献、370文献、99文献がヒットし、フィブリノゲン製剤による薬害肝炎に関する厚労省報告書 (日本語) から抽出された40文献を加えた1,716文献についてタイトルとアブストラクトのレビューを行った。その結果抽出された118文献がフルテキストレビューの対象となった。フルテキストレビューの結果、33文献がシステムティックレビューに採用された。そのうち、18文献が有病率のメタアナリシスに採用された (図1)。

システムティックレビューに採用された33文献は発行年1957~2015年、地域別にみると、日本13、北アメリカ9 (アメリカ8、カナダ1)、欧州6 (イギリス4、ドイツ1、イタリア1)、オセアニア3 (オーストラリア3)、不明2であった。フィブリノゲン投与患者におけるC型肝炎の感染について検討していたものは6文献 (HCV抗体3、HCV RNA3)、HCV発見以前の非A非B肝炎や肝炎・肝障害について検討していた

ものは28文献であった。なお、1文献はHCV RNA陽性者においてフィブリノゲン投与の有無を検討している文献であった。

2) 研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別にみたHCV有病率メタアナリシス

全18文献の統合有病率は3.7%であった。輸血無しの研究では文献9文献（統合有病率3.4%）、輸血有りの研究では7文献（統合有病率62.4%）、血漿分画製剤投与有りの研究では2文献（統合有病率は52.7%）であった（図2）。そのため、輸血有りおよび血漿分画製剤の投与有りの文献が含まれたサブ解析では、統合有病率が高くなっていることに留意が必要である。

3) 時期別にみたHCV有病率のメタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）群別

輸血無しの研究のうち、研究開始年が1979年以前は2文献（統合有病率13.0%）、1980-89年は2文献（統合有病率0.1%）、1990-99年は1文献（有病率25.0%）、2000-09年は1文献（有病率9.9%）、研究年不明3文献（統合有病率4.0%）であった。

輸血有りの研究のうち、研究開始年が1979年以前は3文献（統合有病率42.1%）、1980-89年は3文献（統合有病率78.3%）、1990-99年は1文献（有病率39.5%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、

研究開始年が1980-89年は1文献（有病率84.6%）、研究年不明1文献（有病率31.3%）であった（図3）。

4) 地域別にみたHCV有病率メタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別

輸血無しの研究のうち、研究地域が日本は2文献（統合有病率3.9%）、北アメリカは3文献（統合有病率0.4%）、ヨーロッパは3文献（統合有病率22.1%）、オセアニアは1文献（有病率27.2%）であった。

輸血有りの研究のうち、研究地域が日本は3文献（統合有病率46.6%）、北アメリカは2文献（統合有病率62.2%）、ヨーロッパは1文献（有病率84.1%）、オセアニアは1文献（有病率37.7%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、研究地域が北アメリカは1文献（有病率31.3%）、ヨーロッパは1文献（有病率84.6%）であった（図4）。

5) アウトカム種類（HCV抗体、HCV RNA、NANB等）別にみたHCV有病率メタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別

輸血無しの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは1文献（統合有病率25.5%）、HCV Ab70%は1文献（統合有病率9.9%）、NANB肝炎は4文献（統合有病率0.7%）、肝炎は3文献（統合有病率3.9%）であった。

輸血有りの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは1文献（統合有病率39.5%）、HCV Ab70%は1文献（統合有病率64.4%）、NANB肝炎は2文献（統合有病率81.2%）、肝炎は3文献（統合有病率42.1%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、アウトカムがNANB肝炎は1文献（有病率84.6%）、肝炎は1文献（有病率31.3%）であった（図5）。

D. 考察・結語

本研究では、フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルスの感染リスクに関する文献調査を実施し、フィブリノゲン製剤投与例における全18文献のHCV統合有病率は3.7%であった。しかし、輸血の状況別に

サブ解析を行うと赤血球製剤輸血なしの症例の統合有病率が3.4%であったのに対し、赤血球製剤輸血ありの症例の統合有病率が62.4%と大きな差がみられた。

本研究は横断研究の指標である有病率を統合したため、時間の先行性については考慮できず、HCV陽性全例がフィブリノゲン投与によるHCV感染例とは考えにくい点に注意が必要である。しかし初回供血者集団や住民検診受診者集団よりも高く、フィブリノゲン投与例に対しHCV検査を行うことによりHCV持続感染者を高率で発見できる可能性がある。

本文献調査結果は、特定製剤によるC型肝炎ウイルス感染患者の救済のための基礎的な資料として活用可能であると考えられた。

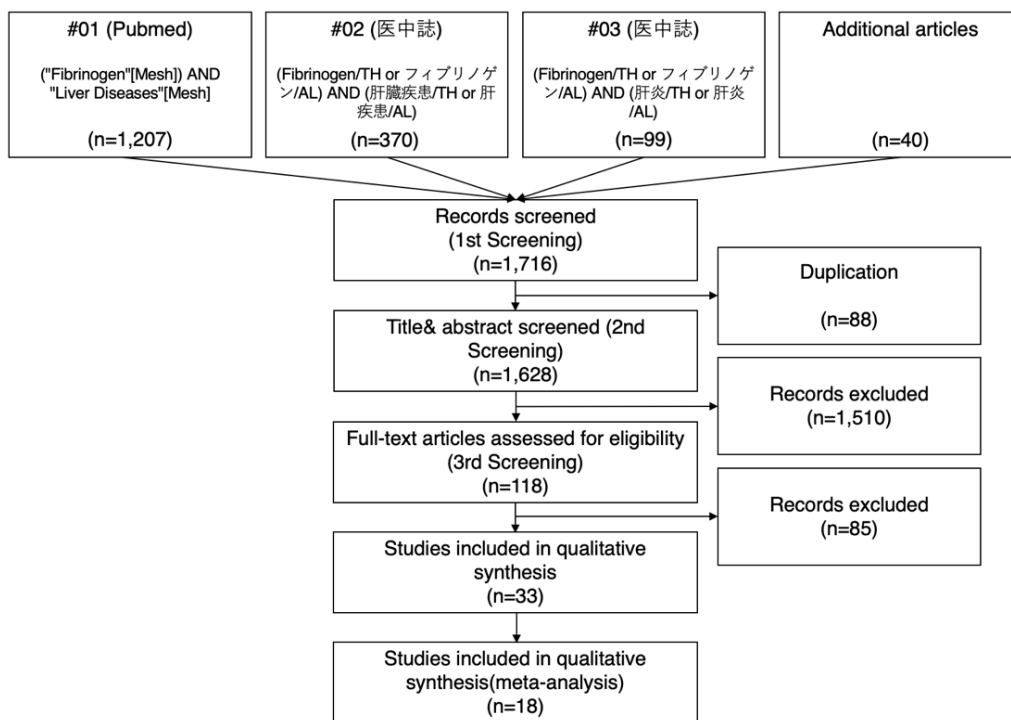


図1 文献選択フローチャート

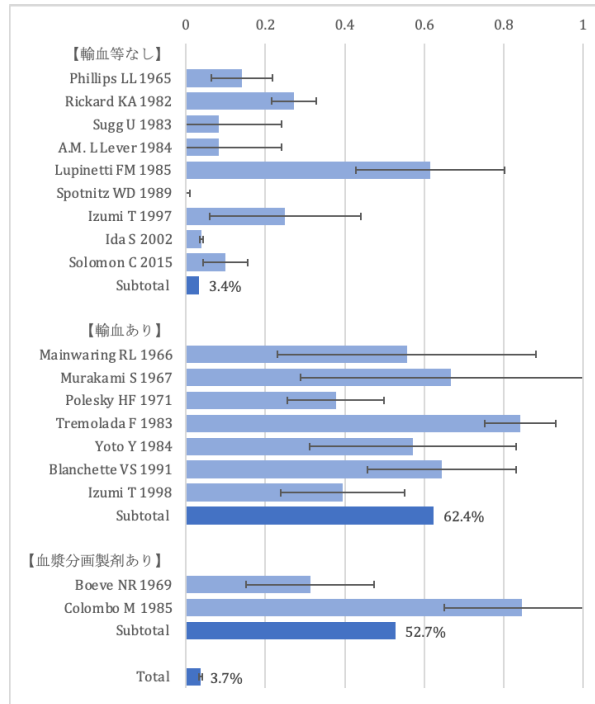


図2 研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別 HCV 有病率メタアナリシス

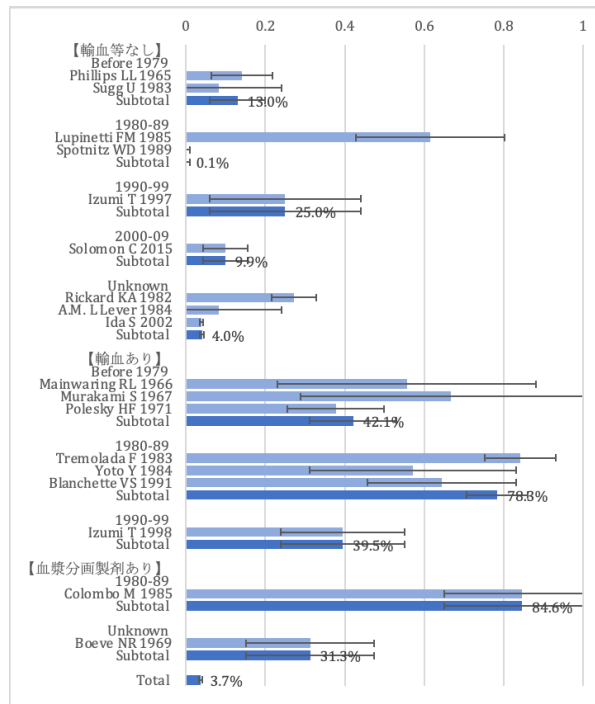


図3 時期別にみた研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別 HCV 有病率メタアナリシス

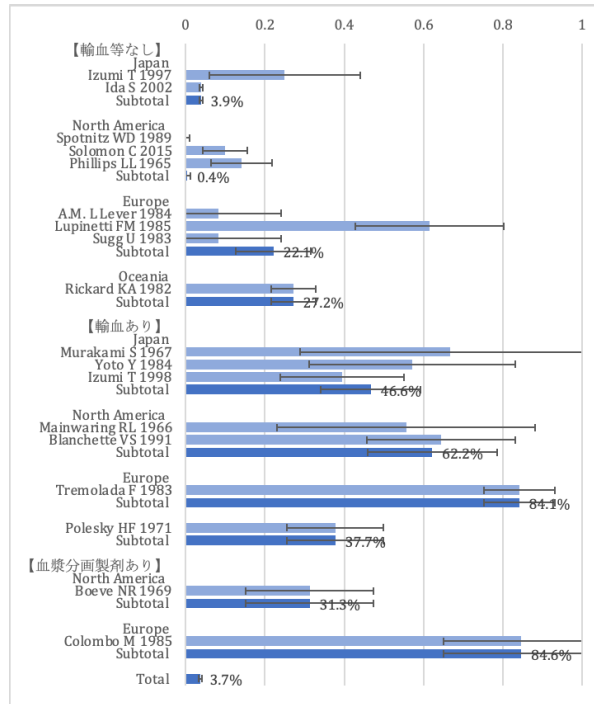


図 4 地域別にみた研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3 群別 HCV 有病率メタアナリシス

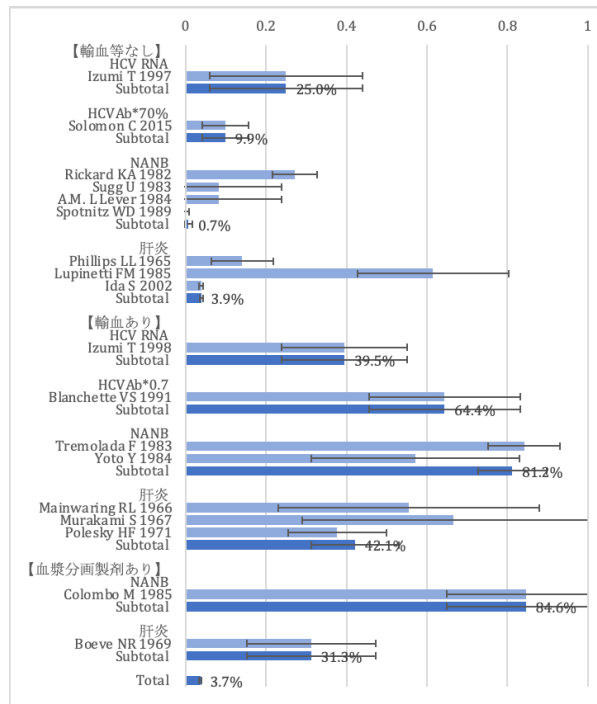


図 5 アウトカム別にみた研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3 群別 HCV 有病率メタアナリシス

ID	P-0483
Authors	Rettew PL, Meharg JG, Brubaker ER
Title	Hepatitis following therapy for afibrinogenemia; report of three cases.
Journal	Obstet Gynecol.
Issue	Vol.10 No.2 Page.169-171
Year	1957
Study design	Case report
Sample size	3
Study setting	Reading hospital, Pennsylvania (U.S) from 1954 to 1956
Characteristics of study subjects	Women undergoing obstetric procedure (childbirth or abortion)
Outcome	Clinical signs and symptoms of hepatitis
Results	All 3 women developed clinical signs and symptoms of hepatitis 3 to 4 months following the administration of fibrinogen.
Comments	Diagnosis of hepatitis was based only on Clinical signs and symptoms. No laboratory test was performed.

ID	P-0485
Authors	Skinner JS
Title	Serum hepatitis: occurrence following the use of human fibrinogen
Journal	Mo Med.
Issue	Vol.4 No.8 Page.740-744
Year	1957
Study design	Case Report
Sample size	1
Study setting	Evangelical Deaconess Hospital
Characteristics of study subjects	Pregnant woman, age 23.
Outcome	Hepatitis
Results	Serum Hepatitis positive
Comments	The study outcome is Hepatitis. We assume that is was hepatitis C.

ID	P-0438
Authors	Zaino EC
Title	Homologous serum hepatitis following the administration of fibrinogen.
Journal	Obstet. Gynecol.
Issue	Vol.15 Page.404-405
Year	1960
Study design	Case Report
Sample size	2
Study setting	N/A
Characteristics of study subjects	Pregnant Women
Outcome	Hepatitis
Results	All pregnant women had serum hepatitis positive after treated with fibrinogen.

Comments	The study outcome is Hepatitis. We assume that is was hepatitis C.
----------	--

ID	P-0235
Authors	Cronberg S, Belfrange S, Nilsson IM
Title	Fibrinogen-transmitted hepatitis.
Journal	Lancet.
Issue	Vol.1 No.7288 Page.967-969
Year	1963
Study design	Case series
Sample size	15
Study setting	Hospital of Malmo (Sweden), between 1957-1961
Characteristics of study subjects	Patients who received fibrinogen for bleeding following surgery or delivery. Six men and nine women. Age range: 22 to 77 years.
Outcome	Clinical signs and symptoms of hepatitis and elevation of SGOT.
Results	Report of 15 cases of hepatitis following administration of highly purified fibrinogen that contains 93% coagulable substance. The interval between administration of fibrinogen and onset of the disease was on the average more than 3 months.
Comments	Diagnosis of hepatitis was based only on Clinical signs and symptoms.

ID	P-0407
Authors	Phillips LL
Title	HOMOLOGOUS SERUM JAUNDICE FOLLOWING FIBRINOGEN ADMINISTRATION.
Journal	Surg Gynecol Obstet
Issue	Vol. 121 Page.551-556
Year	1965
Study design	Retrospective
Sample size	78
Study setting	USA
Characteristics of study subjects	Of the 148 cases with a history of fibrinogen administration in the Medical Center's records from 1954 to 1963, 78 cases are alive.
Outcome	Hepatitis
Results	Eleven of the 78 cases had hepatitis.
Comments	Diagnosis of hepatitis was based only on Clinical signs and symptoms.

ID	P-0873
Authors	Mainwaring, R L and Brueckner, G G
Title	Fibrinogen-transmitted hepatitis; a controlled study.
Journal	JAMA.
Issue	Vol.195 No.6 Page.437-441
Year	1966
Study design	Case report
Sample size	9
Study setting	University of Washington Hospital (U.S)
Characteristics of study subjects	Patients who received fibrinogen for bleeding following surgery or delivery
Outcome	Clinical signs and symptoms of hepatitis and elevation of SGOT.
Results	Report of 9 patients who received fibrinogen for bleeding and followed monthly for 6 months.

Comments	Hepatitis developed in 5 of these patients. 4 patients received both whole blood and fibrinogen, and one received fibrinogen only
----------	---

ID	AD-0002
Authors	村上 省三, 二之宮 景光, 大河内 一雄, 金子 実
Title	輸血源よりみた血清肝炎発生に関する考察
Journal	日本輸血学会
Issue	Vol.14 No.4,5,6 Page.184-185
Year	1967
Study design	横断研究
Sample size	6
Study setting	大学病院
Characteristics of study subjects	輸血患者
Outcome	Hepatitis
Results	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 症例に肝炎の発声を認め, この製剤の危険性を示唆.
Comments	本調査の Outcome は, C 型肝炎ではなく, 肝炎である.

ID	AD-0003
Authors	二之宮 景光, 吉村 敬三, 水野 明, 杉浦 光雄, 上野 明
Title	手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究
Journal	日本輸血学会
Issue	Vol.16 No.4,5 Page.199-201
Year	1968
Study design	症例報告
Sample size	3
Study setting	東京大学胸部外科
Characteristics of study subjects (Gender, age, ...)	心臓手術を受けた患者
Outcome	Hepatitis
Results	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示唆。
Comments	本調査の Outcome は, C 型肝炎ではなく, 肝炎である.

ID	P-0399
Authors	Boeve, N R and Winterscheid, L C and Merendino, K A
Title	Fibrinogen-transmitted hepatitis in the surgical patient.
Journal	Ann Surg.
Issue	Vol.170 No.5 Page.833-838
Year	1969
Study design	Prospective
Sample size	72
Study setting	University of Washington Hospital (U.S)
Characteristics of study subjects	Patients undergoing open heart surgery. 36 males and 36 females
Outcome	Clinical signs and symptoms of hepatitis and elevation of SGOT.
Results	72 patients undergoing open heart surgery were followed up to 6 months after the surgery. 32 received fibrinogen transfusion. 10 cases of hepatitis were observed in those who received fibrinogen (10/32) and no case in those who did not (0/40).
Comments	Hepatitis diagnosis was based on the clinical signs and symptoms and elevation of SGOT. No serologic or virologic test was done to confirm the type of virus

ID	P-0396
Authors	Shaw AE, Schiff P, Castaldi PA
Title	Hepatitis following the use of fibrinogen.
Journal	Med J Aust
Issue	Vol.2 No.25 Page.1308
Year	1971
Study design	Case report
Sample size	6
Study setting	Australia
Characteristics of study subjects	Six patients who received fibrinogen therapy.
Outcome	Hepatitis
Results	Hepatitis was observed in all six cases.
Comments	Diagnosis of hepatitis was based only on Clinical signs and symptoms.

ID	P-0793
Authors	Polesky, HF
Title	Post-transfusion hepatitis: a review and prospectus
Journal	Hum Pathol.
Issue	Vol.2 No.3 page.441-451
Year	1971
Study design	Case Review
Sample size	61
Study setting	Minneapolis War Memorial Blood Bank
Characteristics of study subjects	Hepatitis Patients
Outcome	Hepatitis

Results	23 patients among the 61 hepatitis patients had the history of receiving fibrinogen.
Comments	The post transfusion hepatitis rate needs to be evaluated. The study outcome is Hepatitis. We assume that it was hepatitis C.

ID	P-0835
Authors	Yoshizawa, H and Akahane, Y and Itoh, Y and Iwakiri, S and Kitajima, K and Morita, M and Tanaka, A and Nojiri, T and Shimizu, M and Miyakawa, Y and Mayumi, M
Title	Virus like particles in a plasma fraction (fibrinogen) and in the circulation of apparently healthy blood donors capable of inducing non-A/non-B hepatitis in humans and chimpanzees.
Journal	Gastroenterology.
Issue	Vol.79 No.3 Page.512-520
Year	1980
Study design	Case report
Sample size	Hepatitis B: HBsAg (passive hemagglutination method)
Study setting	2
Characteristics of study subjects	Tokyo (Japan)
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	Patients were followed 2 years with regular collection of biological samples
Comments	Report of 2 patients who developed signs and symptoms of non-A non-B hepatitis at 3 and 8 weeks after they received purified fibrinogen concentrate before its release as a commercial product. They were the only patients who received the preparation and the product was immediately withheld.

ID	AD-0038
Authors	Rickard KA, Batey RG, Dority P, Johnson S, Campbell J, Hodgson J.
Title	Hepatitis and haemophilia therapy in Australia.
Journal	Lancet.
Issue	Vol.2 No.8290 Page146-148
Year	1982
Study design	Cross-sectional
Sample size	Hepatitis B: HBsAg (Ausria II)
Study setting	243
Characteristics of study subjects	Royal Prince Alfred Hospital (Australia) from January 1977 to June 1981
Outcome	years (mean 28 years, median 30 years) who were treated with cryoprecipitate
Results	Increase of ALT>100 IU/L, without detection of hepatitis A or B
Comments	Retrospective study of the patients' medical records

ID	P-0334
Authors	Sugg, U and Frösner, G G and Lissner, R and Stunkat, R and Schneider, W
Title	Post-transfusion hepatitis and its association with pooled clotting factors.
Journal	Eur J Clin Microbiol.
Issue	Vol.2 No.2 Page.135-140
Year	1983
Study design	Prospective
Sample size	Hepatitis B: HBsAg (Ausria II)
Study setting	97
Characteristics of study subjects	University Surgical Clinic of Tübingen (Germany) between January and May 1979
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	Blood specimens were collected before surgery and 1, 7, 14 and 42 days after surgery. Specimens were then taken at four-week intervals up to the 30th week.
Comments	12 patients received clotting factors: fibrinogen only (1), factor IX complex only (1), fibrinogen and factor VIII (2), fibrinogen and factor IX complex (3), fibrinogen, factor VIII and factor IX complex (5) from different manufacturers.

ID	P-0448
Authors	Tremolada, F and Chiappetta, F and Noventa, F and Valfranceschi, C and Ongaro, G and Realdi, G
Title	Prospective study of posttransfusion hepatitis in cardiac surgery patients receiving only blood or also blood products.
Journal	Vox Sang
Issue	Vol.44 No.1 Page.25-30
Year	1983
Study design	Prospective Study
Sample size	297
Study setting	Cardiac Surgery Department
Characteristics of study subjects	open-heart surgery patients
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	53 patients (84.1%) were non-A, non-B hepatitis
Comments	Risk Factor: patients who received at least one unit of whole blood or blood components while undergoing open-heart.

ID	AD-0039
Authors	Yokoi Y, Mizuno A,Sudo K et al.
Title	Gyouko inshi seizai to jutsugo kanen no hassei ni tsuite. [Plasma-derived coagulation factors and postoperative hepatitis.]
Journal	Jpn J Transfus Med.
Issue	Vol.30 Page.370-371
Year	1984
Study design	Case report
Sample size	83
Study setting	Tokyo University hospital (Japan), in 1981
Characteristics of study subjects	Patients undergoing cardiac surgery
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	Among the 83 patients undergoing cardiac surgery, 14 were given blood and unheated fibrinogen
Comments	8 developed post-transfusion hepatitis

ID	AD-0042
Authors	A.M. L Lever, D Brown, A.D. B Webster, H.C Thomas
Title	Non-A, Non-B Hepatitis Occurring In Agammaglobulinaemic Patients After Intravenous Immunoglobulin
Journal	Lancet.
Issue	No.8411 Vol.10 Page.1062-1064
Year	1984
Study design	Cross-over trial
Sample size	12
Study setting	N/A
Characteristics of study subjects	Patients with hypogammaglobulinamia
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	One patient had Non-A non-B Hepatitis
Comments	It was assumed that the patient with non-A, non-B hepatitis had acquired the virus from previous plasma therapy.

ID	P-0422
Authors	Lee, C A and Kernoff, P B and Karayiannis, P and Thomas, H C
Title	Acute fulminant non-A, non-B hepatitis leading to chronic active hepatitis after treatment with cryoprecipitate.
Journal	Gut.
Issue	Vol.26 No.6 Page.639-641
Year	1985
Study design	Case Report
Sample size	1
Study setting	N/A
Characteristics of study subjects	The patient, a known carrier of haemophilia A with a basal level of 16 U/dl factor VIII: C, was 52 years old when she slipped and fell heavily on her right knee.
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	A diagnosis of post-transfusion acute NANB hepatitis was made.

Comments	The patient infused cryoprecipitate. The fibrinogen was not clearly mentioned.
----------	--

ID	AD-0032
Authors	Colombo M, Mannucci PM, Carnelli V, Savidge GF, Gazengel C, Schimpf K.
Title	Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate.
Journal	Lancet.
Issue	Vol.2 No.8445 Page.1-4
Year	1985
Study design	Prospective
Sample size	Hepatitis B: HBsAg (Abbott Laboratories)
Study setting	13
Characteristics of study subjects	Multicentric (Milan/Italy, Heidelberg/Germany, London/UK, and Paris/France)
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	12 months follow-up with collection of clinical and biological data: 2 weeks during the first month, every 3 weeks for 6 months, and thereafter monthly until the end of the year's follow-up.
Comments	Non-A non-B hepatitis developed in 11 (84%) of the 13 patients who were regularly followed up.

ID	AD-0009
Authors	Lupinetti, FM and Stoney, WS and Alford, WC and Burrus, GR and Glassford, DM and Petracek, MR and Thomas, CS
Title	Cryoprecipitate-topical thrombin glue. Initial experience in patients undergoing cardiac operations.
Journal	J Thorac Cardiovasc Surg.
Issue	Vol.90 No.4 Page.502-505
Year	1985
Study design	Cross-sectional
Sample size	26
Study setting	Vanderbilt University Hospital and St. Thomas Hospital, Nashville (U.S) between April 1 and June 30. 1984
Characteristics of study subjects	Patients undergoing cardiac operation, 14 men and 12 women aged 30-79 years.
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	Cryoprecipitate-topical thrombin glue was used in patients undergoing cardiac operations who demonstrated bleeding that could not be safely controlled by placement of suture material, cautery, and surface application of collagen haemostats.
Comments	No case of hepatitis has been reported

ID	AD-0010
Authors	Fukumoto T, Matsushima Y, Tomita S, Inaba Y
Title	[The use of fibrin glue in neurosurgical operations.]
Journal	No Shinkei Geka
Issue	Vol.13 No.4 Page.367-373
Year	1985
Study design	Case report
Sample size	22
Study setting	Japan
Characteristics of study subjects	22 cases in which fibrinogen glue was used in neurosurgery.
Outcome	Hepatic disorder
Results	It has been used in 22 patients and no liver damage has been observed.
Comments	No case of hepatitis has been reported

ID	I-0331
Authors	堀之内 寿人, 重平 正文, 石川 智信, 石野田 吉弘, 北村 亨, 林 克裕, 中村 東樹, 丸山 俊博, 津田 和
Title	熱処理フィブリノーゲン製剤によると思われる非 A 非 B 型肝炎の 1 例
Journal	日本消化器病学会雑誌
Issue	Vol.85 No.8 Page.1618
Year	1998
Study design	症例報告
Sample size	1
Study setting	宮崎医科大学
Characteristics of study subjects (Gender, age, ...)	男性, 宮崎医大で椎弓切除術を受けた患者.
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	骨癒着促進のためフィブリノーゲン製剤 1g 使用。術後 50 日目に肝機能異常 (GOT1124, GPT1090) を認めた.
Comments	熱処理した血液製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため, 適用範囲を厳密にする必要がある.

ID	I-0333
Authors	井上 憲昭, 井上 敦, 小林 修, 長田 敦夫, 山村 伸吉
Title	加熱処理フィブリノーゲン製剤(フィブリノーゲン HT(ミドリ))による非 A 非 B 型肝炎の 5 例
Journal	日本内科学会雑誌
Issue	Vol.78 No.5 Page.726
Year	1989
Study design	症例報告
Sample size	5
Study setting	長野県厚生連富士見高原病院, 諏訪郡某産科医院
Characteristics of study subjects (Gender, age, ...)	フィブリノーゲン HT (ミドリ) が使用された 5 人の褥婦.
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	肝炎発症まで 14~45 日. 黄疸は 3 例に認めた. 全例, 肝炎の既往がなく, 血清学的に A 型・B 型肝炎は否定された. 3 ヶ月の経過加刷にて 5 例とも肝機能障害は完全傾向にあるが, 完全に正常化したのは 1 例のみである.
Comments	加熱処理後のフィブリノーゲン製剤による肝炎発症の報告はないが, 現在行われている 60 度 96 時間の加熱処理は肝炎予防に無効だと考えられる.

ID	P-1034
Authors	Rousou, J and Levitsky, S and Gonzalez-Lavin, L and Cosgrove, D and Magilligan, D and Weldon, C and Hiebert, C and Hess, P and Joyce, L and Bergsland, J
Title	Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing re sternotomy or reoperation after cardiac operations. A multicenter study.
Journal	J Thorac Cardiovasc Surg
Issue	Vol.97 No.2 Page.194-203
Year	1989
Study design	Randomized clinical trial
Sample size	33
Study setting	Patients in 11 centers in the United States.
Characteristics of study subjects	N/A
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	No patient had non-A, non-B hepatitis.
Comments	Fibrin sealant is safe a safe topical hemostatic agent from the point of view of transmission of viral diseases.

ID	AD-0006
Authors	Spotnitz, W D and Dalton, M S and Baker, J W and Nolan, S P
Title	Successful use of fibrin glue during 2 years of surgery at a university medical center.
Journal	Am Surg.
Issue	Vol.55 No.3 Page.166-168
Year	1989
Study design	Cross-sectional
Sample size	413
Study setting	University of Virginia Medical Center (U.S) from 1985 to 1986
Characteristics of study subjects	Patients undergoing surgery
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	No case of hepatitis secondary to the use of fibrin glue has been reported
Comments	The main goal of this study was to report the success of the use of fibrin glue. The safety (blood-borne infection, including hepatitis) was less explored.

ID	I-0310
Authors	清野 義郎, 松川 昌勝, 佐々木 博海, 岸部 俊彦, 阿部 一郎, 畑田 康政, 山白 方子
Title	フィブリノーゲン注による出産後の C 型肝炎の集団発生
Journal	市立三沢病院医誌,
Issue	Vol.1 Page.2-6
Year	1991
Study design	症例報告
Sample size	9
Study setting	日本 (青森県)
Characteristics of study subjects	産婦人科医院で出産を終えた女性 9 名 (平均年齢 29.0 歳)
Outcome	HCV-antibody
Results	出産後のフィブリノーゲン投与が原因と考えられた C 型肝炎 9 例の集団発生を報告した。血液製剤の投与は、産後の出血に対して出産当日、全例にフィブリノーゲンが、5 例に輸血の投与が行われた。フィブリノーゲンの投与量は 2g が 2 例、5g が 6 例、10g が 1 例であった。
Comments	症例報告であり、フィブリノーゲン使用による HCV の感染率を論じた報告ではない。

ID	AD-0024
Authors	Blanchette VS, Vorstman E, Shore A, Wang E, Petric M, Jett BW, Alter HJ.
Title	Hepatitis C infection in children with hemophilia A and B.
Journal	Blood.
Issue	Vol.78 No.2 Page.285-289
Year	1991
Study design	Prospective
Sample size	54
Study setting	Hospital for Sick Children, Toronto (Canada) from 1987 to 1989
Characteristics of study subjects	Haemophilic children less than 18 years
Outcome	HCV-antibody
Results	(1) HCV is a major cause of chronic hepatitis in multitransfused hemophilic children, (2) unheated and dry heat-treated clotting factor concentrates carry a very high risk of transmitting HCV infection, and (3) clotting factor concentrates inactivated by vapor heating carry a very low and perhaps zero risk of transmitting HCV infection.
Comments	These findings are of therapeutic significance for previously untransfused hemophiliacs susceptible to HCV infection.

ID	I-0283
Authors	和泉 透, 室井 一男, 佐々木 龍平, 鈴木 俊之, 中木 陽子, 吉田 稔, 畠 清彦, 坂田 洋一, 雨宮 洋一, 三浦 恭定
Title	フィブリノーゲン製剤投与とC型肝炎ウイルス感染
Journal	日本輸血学会雑誌
Issue	Vol.43 No.2 Page.198
Year	1997
Study design	横断研究
Sample size	20
Study setting	自治医科大学血液学
Characteristics of study subjects	1992年11月以降に入院し、4度で血清が保存されていた ALL20例.
Outcome	HCV-RNA
Results	初診時の HCV-RNA 陰性は 11 例, 不明は 9 例. その後 20 例中 5 例が陽性, うち 3 例は初診時陰性だったため, 経過観察中に要請になったと考えられる. genotype はすべて I 型だった.
Comments	症例報告であり、HCV の感染者から過去にフィブリノーゲン製剤の投与の有無と Genotype を論じた報告である。日本における HCV I 型の検出頻度は一般に低いこと、及び HCV-RNA の陽性化の時期より、HCV I 型が検出された例ではフィブリノーゲン製剤による HCV 感染の可能性が強く示唆されている。

ID	I-0278
Authors	和泉 透, 室井 一男, 鈴木 俊之, 中木 陽子, 吉田 稔, 畠 清彦, 坂田 洋一, 雨宮 洋一, 三浦 恭定
Title	フィブリノゲン製剤投与を受けた急性白血病患者における C 型及び G 型肝炎ウイルス感染について
Journal	日本輸血学会雑誌
Issue	Vol.44 No.2 Page.155
Year	1998
Study design	横断研究
Sample size	38
Study setting	自治医科大学血液学
Characteristics of study subjects	1992 年 11 月以降に入院し, 4 度で血清が保存されていた ALL23 例, APL15 例.
Outcome	HCV-RNA
Results	HCV-RNA は 15 例 (39.5%), HGV-RNA は 11 例 (28.9%) に検出された. 12 例 (ALL/APL=6/6) に Fbg 製剤投与歴があり, そのうち 11 例 (91.7%, genotype: I / II / 不明=5/5/1) に HCV 感染を認めた. Fbg 製剤非投与 26 例では 4 例 (15.4%, genotype: I / II / 不明=1/2/1) に HCV 感染を認めた.
Comments	HCV 感染についてフィブリノゲン製剤投与歴との間に強い関係を認めたが, HGV 感染については関係を認めなかった.

ID	I-0381
Authors	和泉 透, 室井 一男, 坂田 洋一, 雨宮 洋一, 小澤 敬也
Title	フィブリノゲン製剤投与を受けた造血器腫瘍患者における C 型肝炎ウイルスの genotype
Journal	日本輸血学会雑誌
Issue	Vol.45 No.2 Page.36
Year	1999
Study design	症例報告
Sample size	49
Study setting	N/A
Characteristics of study subjects	血清中 HCV-RNA が陽性であった造血器腫瘍患者 49 例
Outcome	HCV-RNA (genotype)
Results	Fbg 製剤の投与歴を 12 例で認めた. genotype の分布は I / II / III / IV / 不明 =9/30/6/1/3 例であった. 投与歴(+)群は I / II / 不明=6/5/1, 投与歴(-)群は I / II / III / IV / 不明=3/25/6/1/2 であった.
Comments	Fbg 投与群において HCV I 型感染の頻度が高く, 輸入血を原料とした血漿分画製剤投与との関係について検討が必要である.

ID	AD-0001
Authors	飯田 晋一郎
Title	フィブリノゲン製剤使用後の肝炎発生数等に関する三菱ウェルファーマ（株）からの追加報告について
Journal	厚生労働省報告書
Issue	N/A
Year	2002
Study design	横断研究
Sample size	7,220
Study setting	N/A
Characteristics of study subjects	フィブリノゲン製剤使用患者
Outcome	Hepatitis
Results	フィブリノゲン製剤の納入先医療機関及び個々の医師に対し、当該製剤投与者の肝炎発生状況等についてアンケート調査（回収期限平成 13 年 4 月 30 日）を実施した。フィブリノゲン製剤使用症例数は、計（静注+糊）7220 件であり、その中の肝炎発生例数は、229 件であり、肝炎発生率は 3.2%となった。
Comments	本調査の Outcome は、C 型肝炎ではなく、肝炎である。

ID	I-0262
Authors	長谷川 泉, 田中 靖人, 折戸 悦朗, 小笹 貴士, 藤原 圭, 桜井万弓, 鈴木 誠司, 加藤 孝宣, 大野 智義
Title	血液 Fibrinogen 製剤による HCV 感染の検討
Journal	肝臓
Issue	Vol.44 Suppl.2 Page.A430
Year	2003
Study design	横断研究
Sample size	13
Study setting	日本
Characteristics of study subjects	凍結乾燥保管されていた 1986~1987 年当時のフィブリノゲン製剤およびフィブリノゲン製剤投与された 13 症例。
Outcome	HCV-RNA
Results	非加熱製剤, 加熱製剤, 患者 13 名の血清の全てから HCV-RNA が検出された。
Comments	非加熱製剤だけでなく加熱製剤からも HCV が検出された。GS-RTD PCR の結果から投与感染後約 15 年の経過した患者の血清に 1a が 持続感染した理由としては、Fibrinogen 製剤中のウイルス量の違いによることが示唆された。

ID	P-0718
Authors	Solomon, C and Gröner, A and Ye, J and Pendrak, I
Title	Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data.
Journal	Thromb Haemost.
Issue	Vol.113 No.4 Page.759-771
Year	2015
Study design	Review of Case reports
Sample size	106
Study setting	Worldwide, from January 1, 1986 to December 3, 2013
Characteristics of study subjects	Patients with fibrinogen deficiency who received Haemocomplettan P/RiaSTAP®.
Outcome	HCV-antibody
Results	Hepatitis was observed in 14 of 106 patients (14.2%).
Comments	This study evaluates spontaneous reports of potential adverse drug reactions (ADRs) that occurred during post-marketing pharmacovigilance of Haemocomplettan P/RiaSTAP®, a fibrinogen concentrate.

ID	著者	題名	雑誌名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象地域	対象集団の特性	輸血有無および血漿分画製剤投与有無	評価指標	結果
P-0483	Rettew PL, Meharg JG, Brubaker ER	Hepatitis following therapy for afibrinogenemia; report of three cases.	Obstet Gynecol	1957	症例報告	N/A	アメリカ	産科手術を受けた女性 3 症例。		肝炎	3 症例ともに肝炎が認められた。
P-0485	Skinner JS	Serum hepatitis: occurrence following the use of human fibrinogen.	Mo Med	1957	症例報告	N/A	アメリカ	フィブリノゲン製剤を投与された肝炎患者 1 症例。		肝炎	肝炎が認められた。
P-0438	Zaino EC	Homologous serum hepatitis following the administration of fibrinogen.	Obstet Gynecol	1960	症例報告	生化学的 肝機能検査	アメリカ	Pregnant Women (2 cases)		肝炎	低フィブリノゲン血症を合併した胎盤早期剥離症患者 2 例にフィブリノゲン投与後、同種血清肝炎を発症させた。
P-0235	Cronberg S, Belfrange S, Nilsson IM	Fibrinogen-transmitted hepatitis.	Lancet	1963	症例報告	臨床症状と SGOT の上昇	スウェーデン	手術や出産に伴う出血に対してフィブリノゲンの投与を受けた患者 15 症例		肝炎	15 症例すべてに肝炎を認めた。
P-0407	Phillips LL	HOMOLOGOUS SERUM JAUNDICE FOLLOWING FIBRINOGEN ADMINISTRATION.	Surg Gynecol Obstet	1965	Retrospective	N/A	アメリカ	医療センターの 1954 年から 1963 年の記録で、フィブリノゲン投与歴のあった 148 例中、生存している 78 症例。	輸血投与無し	肝炎	78 症例中 11 症例で肝炎を発症していた。
P-0873	Mainwaring RL, Brueckner GG	Fibrinogen-transmitted hepatitis; a controlled study.	JAMA	1966	症例報告	N/A	アメリカ	手術や分娩後の出血に対してフィブリノゲンの投与を受けた 9 症例。	輸血投与有り	肝炎	黄疸が出なかった 1 人を含む 5 人の患者に肝炎が発生した。4 人の患者は全血とフィブリノゲンの両方を投与され、1 人はフ

											イブリンノゲンのみを投与された。
AD-0002	村上 省三, 二之宮 景光, 大河内 一穂, 金子 実	輸血源よりみた血清肝炎発 生に関する考察	日本輸血 学会	1967	横断研究	GPT	日本	大学病院の輸血患者, 9例のうち死亡3例を 除いた6例.	輸血投与有 り	肝炎	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の中にフィ ブリノゲン製剤の投与が行われ ていたとこと、胸部外科でフィ ブリノゲン製剤の投与を受けた 6症例うち4症例に肝炎の発生 を認め、この製剤の危険性を示 唆した。
AD-0003	二之宮 景光, 吉村 敬三, 水野 明, 杉 浦 光雄, 上 野 明	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	1968	症例報告	GOT、 GPT、オー ストラリ ア抗原	日本	病院		肝炎	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 したもので3例について発 生を認めたとして、さほど出血 も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 反省すべきものと示唆。
P-0399	Boeve NR, Winterschei d LC, Merendino KA	Fibrinogen-transmitted hepatitis in the surgical patient.	Ann Surg	1969	Prospectiv e	N/A	アメリカ	ワシントン大学病院で 開心術を受けた患者 32症例。	血漿分画製 剤投与有り	肝炎	32症例中10症例で肝炎が認め られた。
P-0396	Shaw AE, Schiff P, Castaldi PA	Hepatitis following the use of fibrinogen.	Med J Aust	1971	症例報告	Australia- antigen- positive	オースト ラリア	フィブリノゲン製剤投 与を受けた6症例。		肝炎	6例全てで肝炎が認められた。

P-0793	Polesky HF	Post-transfusion hepatitis: a review and prospectus.	Hum Pathol	1971	症例報告	抗原 (Au) 検査は、ライフオゲルアムで 4~6 倍に濃縮した血清を用いた Ouchterlony 微量免疫拡散法と、未濃縮の血清を用いた改良免疫電気浸透法	オーストラリア	Hepatitis Patients (61 cases)	輸血投与有り	肝炎	23/61 cases。
P-0835	Yoshizawa H, Akahane Y, Itoh Y, Iwakiri S, Kitajima K, Morita M, Tanaka A, Nojiri T, Shimizu M, Miyakawa Y, Mayumi M	Viruslike particles in a plasma fraction (fibrinogen) and in the circulation of apparently healthy blood donors capable of inducing non-A/non-B hepatitis in humans and chimpanzees.	Gastroenterology	1980	症例報告	フィブリノゲン製剤中のウイルス様粒子を同定。	日本	Patients receiving purified fibrinogen preparation		Non-A型、Non-B型肝炎	フィブリノゲン製剤を注射された 2 名の患者は、注射後 3 週および 8 週で非 A/非 B 型の肝炎に罹患した。
AD-0038	Rickard KA, Batey RG, Dority P, Johnson S, Campbell J, Hodgson J	Hepatitis and haemophilia therapy in Australia.	Lancet	1982	症例報告	Hepatitis A: Not mentioned、Hepatitis B: HBsAg (Ausria II)	オーストラリア	血友病患者 243 名	輸血投与無し	Non-A型、Non-B型肝炎	調査期間中に 66 例の Non-A型、Non-B 型肝炎があった。

P-0334	Sugg U, Frösner GG, Lissner R, Stunkat R, Schneider W	Post-transfusion hepatitis and its association with pooled clotting factors.	Eur J Clin Microbiol	1983	Prospective	N/A	ドイツ	12 症例	輸血投与無し	Non-A 型、Non-B 型肝炎	12 症例中、1 症例で Non-A、Non-B が確認された。
P-0448	Tremolada F, Chiappetta F, Noventa F, Valfrè C, Ongaro G, Realdi G	Prospective study of posttransfusion hepatitis in cardiac surgery patients receiving only blood or also blood products.	Vox Sang	1983	Prospective	N/A	イタリア	open-heart surgery patients (297 cases)	輸血投与有り	Non-A 型、Non-B 型肝炎	プロトロンビン製剤を受けた肝炎患者 63 名のうち、2 名が B 型肝炎、8 名がサイトメガロウイルス感染、53 名が non-A、non-B 肝炎であった (84%)。
AD-0039	Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S	Gyoko inshi seizai to jutsugo kanen no hassei ni tsuite. [Plasma-derived coagulation factors and postoperative hepatitis.]	Jpn J Transfus Med	1984	症例報告	術後肝炎の判定基準は、「術後一旦正常化した GOT・GPT 値が 2 週目以降それぞれ 200 単位以上に上昇した症例」とした。	日本	昭和 56 年 1 月から 8 月の間に行なわれた体外循環症例 94 例のうち、早期死亡 4 例と退院後の詳細が不明なものの 7 例とを除いた 83 例。	輸血投与有り	Non-A 型、Non-B 型肝炎	フィブリノゲン製剤 14 症例に投与したうち、肝炎は 8 例 (57%) で認められた。
AD-0042	A.M. L Lever, D Brown, A.D. B Webster, H.C Thomas	Non-A non-B hepatitis occurring in agammaglobulinaemic patients after intravenous immunoglobulin.	Lancet	1984	Cross-over trial	N/A	イギリス	低ガンマグロブリン血症患者 12 名。	輸血投与無し	Non-A 型、Non-B 型肝炎	12 症例中 1 名が non-A 型、non-B 型肝炎であった。
P-0422	Lee CA, Kernoff PB, Karayiannis P, Thomas HC	Acute fulminant non-A, non-B hepatitis leading to chronic active hepatitis after treatment with cryoprecipitate.	Gut	1985	症例報告	生化学的肝機能検査、Non-A、Non-B	イギリス	患者は血友病 A のキャリアであり血液凝固第 VIII 因子 C の基礎値が 16U/dl であることが		Non-A 型、Non-B 型肝炎	外傷後、凍結沈殿を投与された症例。この症例は劇症型 Non-A, Non-B 肝炎を発症し、最終的に慢性肝炎に進行した。

						肝炎関連抗原		判明している。1時間以内に膝の腫脹と疼痛が出現し歩行困難となった。			
AD-0032	Colombo M, Mannucci PM, Carnelli V, Savidge GF, Gazengel C, Schimpf K	Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate.	Lancet	1985	Prospective cohort	Hepatitis A: anti-HAV IgM (Abbott Laboratories)、 Hepatitis B: HBsAg (Abbott Laboratories)	イギリス	血液や血液製剤の投与を受けたことがない血友病 A の 13 症例。	血漿分画製剤投与有り	Non-A型、 Non-B型肝炎	13 例中、11 例 (84%) に肝炎が見られた。
AD-0009	Lupinetti FM, Stoney WS, Alford WC Jr, Burrus GR, Glassford DM Jr, Petracek MR, Thomas CS	Cryoprecipitate-topical thrombin glue. Initial experience in patients undergoing cardiac operations.	J Thorac Cardiovasc Surg	1985	Prospective	N/A	イギリス	心臓手術患者に凍結沈降剤-局所トロンビン接着剤を使用した 26 症例。	輸血投与無し	肝炎	16 名の患者を術後 9~12 ヶ月間追跡調査したが、肝炎は発生していない。
AD-0010	Fukumoto T, Matsushima Y, Tomita S, Inaba Y	[The use of fibrin glue in neurosurgical operations.]	No Shinkei Geka	1985	症例報告	N/A	日本	脳神経外科手術にフィブリノゲン糊を使用した 22 例。		肝障害	22 症例に使用し肝障害は認められていない。
I-0331	堀之内 寿人, 重平 正文, 石川 智信, 石野田 吉弘, 北村 亨, 林 克裕, 中村 東樹, 丸山 俊博, 津田 和姫	熱処理フィブリノー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	1988	症例報告	GOT、 GPT、T-Bil、IgM HAAb、 HBsAg、 IgM HBcAb、 CMV、EB	日本	59 歳男性、昭和 62 年 4 月に宮崎医科大学の整形外科受診。骨輸血促進のため熱処理フィブリノゲン製剤 1g を投与。		肝炎	術後 50 日目に肝機能異常 (GOT 1124、GPT 1090) をみとめた。

I-0333	井上 憲昭, 井上 敦, 小 松 敦, 長田 敦夫, 山村 伸吉	加熱処理フィブリノーゲン 製剤(フィブリノーゲン 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	1989	症例報告	肝機能障 害	日本	昭和 62 年 9 月～11 月 に病院においてフィブ リノーゲン HT が使用さ れた褥婦 5 例		肝炎	5 例ともに肝機能障害発生。
P-1034	Rousou J, Levitsky S, Gonzalez- Lavin L, Cosgrove D, Magilligan D, Weldon C, Hiebert C, Hess P, Joyce L, Bergsland J	Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing reoperation after cardiac operations. A multicenter study.	J Thorac Cardiovasc Surg	1989	RCT	N/A	アメリカ	Patients in USA 33 症例		Non-A 型、 Non-B 型肝炎	ウイルス感染 (B 型肝炎、非 A/ 非 B 型肝炎) の伝播、ヒト免疫 不全ウイルスへのセロコンバー ジョンなどの記録はなかった。
AD- 0006	Spotnitz WD, Dalton MS, Baker JW, Nolan SP	Successful use of fibrin glue during 2 years of surgery at a university medical center.	Am Surg	1989	Prospectiv e	N/A	アメリカ	1985 年 4 月から 1987 年 3 月まで、この材料 は 8 つの異なる外科専 門分野の外科医によっ て 413 人の患者に濃縮 フィブリノーゲンが使用 された。	輸血投与無 し	Non-A 型、 Non-B 型肝炎	血液感染症に感染した症例はな かった。また、合併症として創 部感染症が 1 件報告されている のみである。
I-0310	清野 義郎, 松川 昌勝, 佐々木 博海	フィブリノーゲン注による 出産後の C 型肝炎の集団発 生	市立三沢 病院医誌	1991	症例報告	HBs 抗 原、HBs 抗体、 IgMHBc 抗 体、IgMHA 抗体、 IgGHA 抗 体、GOT、 GPT	日本	産婦人科医院で出産を 終えた女性 9 名 (平均 年齢 29 歳)		HCV 抗 体	出産後のフィブリノーゲン投与が 原因と考えられた C 型肝炎 9 例 の集団発生を報告。血液製剤の 投与は、産後の出血に対して出 産当日、全例にフィブリノーゲン が、5 例に輸血の投与が行われ た。フィブリノーゲンの投与量は 2g が 2 例、5g が 6 例、10g が 1 例だった。

AD-0024	Blanchette VS, Vorstman E, Shore A, Wang E, Petric M, Jett BW, Alter HJ	Hepatitis C infection in children with hemophilia A and B.	Blood	1991	Prospective	C型肝炎抗体検査	カナダ	血友病の小児（25例）	輸血投与有り	C型肝炎	25症例中、23症例（92%）にHepatitis Cが認められた。
I-0283	和泉 透, 室井 一男, 佐々木 龍平, 鈴木 俊之, 中木 陽子, 吉田 稔, 畠 清彦, 坂田 洋一, 雨宮 洋一, 三浦 恭定	フィブリノーゲン製剤投与とC型肝炎ウイルス感染	日本輸血学会雑誌	1997	横断研究	RT-PCR法によるHCV-RNAの測定	日本	病院に血清が保管されていたALL20症例	輸血投与無し	HCV-RNA	20例中、初診時HCV-RNA(-)であった症例は11例、不明9例。最近の検体では20例中5例が陽性で、うち3例は初診時陰性。
I-0278	和泉 透	フィブリノーゲン製剤投与を受けた急性白血病患者におけるC型及びG型肝炎ウイルス感染について	日本輸血学会雑誌	1998	横断研究	RT-PCR法によるHCV-RNAの測定	日本	病院に血清が保管されていたALL23症例, APL15症例	輸血投与有り	HCV-RNA	38例中、HCV-RNAは15例（39.5%）に検出された。
I-0381	和泉 透, 室井 一男, 坂田 洋一, 雨宮 洋一, 小澤 敬也	フィブリノーゲン製剤投与を受けた造血器腫瘍患者におけるC型肝炎ウイルスのgenotype	日本輸血学会雑誌	1999	症例報告	HCV-RNA	日本	血清中HCV-RNAが陽性であった造血器腫瘍患者49例		肝炎のgenotype（岡本の分類）およびフィブリノーゲン投与との関係	49例中、12例でフィブリノーゲン製剤投与が認められた。

AD-0001	飯田 晋一郎	フィブリノゲン製剤使用後の肝炎発生数等に関する三菱ウェルファーマ（株）からの追加報告について	厚生労働省への報告書	2002	横断研究	N/A	日本	フィブリノゲン製剤使用患者 7,720 例	輸血投与無し	肝炎	フィブリノゲン製剤の納入先医療機関及び個々の医師に対し、当該製剤投与者の肝炎発生状況等についてアンケート調査（回収期限平成 13 年 4 月 30 日）を実施した。フィブリノゲン製剤使用症例数は、計（静注+糊）7,720 例であり、その中の肝炎発生例数は、299 例であり、肝炎発生率は 3.2%となった。
I-0262	長谷川 泉, 田中 靖人, 折戸 悦朗, 小笹 貴士, 藤原 圭, 桜井 万弓, 鈴木 誠司, 加藤 孝宣, 大野 智義, 上田 龍三, 溝上 雅史	血液 Fibrinogen 製剤による HCV 感染の検討	肝臓	2003	横断研究	HCV-RNA 検出	日本	凍結乾燥保管されていた 1986~1987 年当時のフィブリノゲン製剤およびフィブリノゲン製剤投与された 13 症例.		HCV-RNA	非加熱製剤、加熱製剤、患者 13 名の血清の全てから HCV-RNA が検出された。
P-0718	Solomon C, Gröner A, Ye J, Pendrak I	Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data.	Thromb Haemost	2015	症例報告	N/A	アメリカ	Patients with fibrinogen deficiency (106 cases)	輸血投与無し	C 型肝炎	15/106 14.2%。

厚生労働行政推進調査事業費補助金研究報告書
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

フィブリノゲン投与による C 型肝炎感染、及び製法からみた感染リスクの研究
研究分担者 岡田義昭 (埼玉医科大学 医学部 准教授)

研究要旨

昨年度に C 型肝炎ウイルス (以下 HCV) のモデルウイルスである牛下痢症ウイルスを用いてβ-プロピオラクトン (BPL) 処理による不活化効果を検討したところ、不活化が確認できた。今年度はヒト血漿由来の HCV を用いて不活化効果の検討を目指した。HCV の培養は困難であるとされていたが、肝癌細胞株や遺伝子改変した細胞株に HCV の持続感染が確認できた。BPL の評価までは到達できなかったが、HCV は二次感染することが報告され、継代によって高力価のウイルス液を得ることが期待できるのでさらに検討を継続したい。

A. 研究目的

これまでの調査によってフィブリノゲン製剤の製法は年代によって4つに分けられるが、1985年8月まではβ-プロピオラクトン (以下 BPL)/紫外線照射処理が実施され、1985年8月から1987年2月までは紫外線照射と抗 HBs 免疫グロブリンの添加による製造に変更された。変更後に HCV 感染件数が増加している傾向があることから BPL 処理は、HCV の不活化に効果があったと推定された。昨年度に HCV のモデルウイルスであるウシ下痢症ウイルスを用いて検討したところ不活化効果が確認できた。HCV の培養は困難であるが、HCV -RNA 陽性の血漿を直接細胞に添加しても感染が成立するとの報告や感染が成立すると二次感染によって細胞に適応した HCV が増殖し、高力価のウイルス液が得られたとの報告もある。そこで我々も今年度は、ヒト血漿由来の HCV を用いた BPL 処理による不活化効果の検討を目指した。

B. 研究方法

1. 感染に用いた細胞株について

肝癌細胞株である HuH7 細胞株、HepG2 細胞株、胃癌由来 FU97 細胞株、及び各細胞株から retinoic acid-inducible gene-1 (RIGI) を遺伝子改変したクローン細胞を用いた。RIG-1 を遺伝子改変することでシンドビスウイルスに対する各細胞の感受性は 1,000~10,000 倍増加した。培養液は、10% FCS — DMEM (high Glucose) に最終濃度 2% になるように DMSO を添加し、3~4 日毎に培地交換した。

2. HCV 感染方法

感染前日に 24 穴プレートに 1×10^5 の細胞を蒔き、感染当日から DMSO 入りの培養液で培養した。HCV-RNA 陽性血漿は精度管理のために米国から購入した血清学的 window 期にある 2 種類を用い、何も 1×10^5 IU/mL の濃度であった。各細胞に 100μL ずつ血漿を添加した。なお、凝固防止のために抗凝固剤

として 100 μ L 当たり 5 単位のヘパリン を添加した。感染翌日に培地交換し、以後 3～4 日毎に培地交換した。残存する血漿の影響を無くなるように感染 3 週間以上継代した。感染の有無は細胞から RNA を抽出し、定量 RT-PCR 法にて確認した。

C. 研究結果

HepG2 細胞株と RIG-I を遺伝子改編した HepG2 細胞株に HCV が、持続感染していることが確認できた。また、2 種類の血漿のうち少なくとも 1 つは感染性を有する HCV が存在していることも確認できた。

D. 考察

目標であった HCV を用いた BPL の不活化効果の検討までは到達できなかったが、血漿中に存在する HCV が持続感染可能な細胞株を得ることができた。これまでの HCV の培養系は、HCV のウイルスタンパク質を発現した細胞株に全長の HCV-RNA を遺伝子導入し、上清に産生される感染性 HCV を用いる方法 subgenomic replicon System(SGR)であったが、遺伝子導入細胞株から産生される HCV は二次感染し、継代することによって培養系に適応したウイルスが増殖するようになった、と報告されている。その結果、高濃度のウイルス液が得られている。また、HCV 陽性血漿を用いても（血漿にもよるが）同様に感染が成立することも報告されるようになった。今回得られた持続感染細胞は継代することで細胞

に適応したウイルスが増殖し、高濃度のウイルス液を得られる可能性があり、継代を続けている。また、実験に用いた 1 つの血漿は感染性を有することが確認できた。

E. 結論

種々の細胞株に血清学的 window 期にある HCV 陽性血漿を感染させたところ、複数の細胞株が HCV に持続感染した。継代することで細胞株に適応した高力価の HCV が得られる可能性がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

- 1) 岡田義昭、野島清子、血液製剤の安全性向上を目指した B 型肝炎ウイルスの in vitro 培養系の開発、第 69 回日本輸血・細胞治療学会総会、2021 年 東京
- 2) 山麻衣子、鈴木雅之、玉栄建次、内野富美子、加藤由佳、山田攻、小林清子、池淵研二、岡田義昭、輸血副反応報告の実態調査とその重要性の啓発活動、第 69 回日本輸血・細胞治療学会総会、2021 年 東京
- 3) 岡田義昭、野島清子、Parvovirus B19 培養系の開発、第 69 回日本ウイルス学会総会、2021 年 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

令和 3(2021)年度

研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名		論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
1)	<u>Tanaka J</u> , Kurisu A, Ohara M, Ouoba S, Ohisa M, Sugiyama A, Wang ML, Hiebert L, Kanto T, Akita T	Burden of chronic hepatitis B and C infections in 2015 and future trends in Japan: A simulation study	The Lancet regional health. Western Pacific			In press	srs
2)	Sugiyama A, Kurisu A, E B, Ouoba S, Ko K, Rakhimov A, Akita T, Harakawa T, Sako T, Koshiyama M, Kumada T, <u>Tanaka J</u>	Distribution of FIB-4 index in the general population -Analysis of 75,666 residents who underwent health checkups-	BMC gastroenterology			In press	○
3)	E B, Ou P, Ouoba S, Hussain Md RA, Ko K, Nagashima S, Sugiyama A, Akita T, <u>Tanaka J</u>	Prevalence and genotype distribution of viral hepatitis B in Cambodia between 1990 and 2020: A Systematic Review and Meta-analysis	Archives of Public Health			In press	○
4)	Kaneko S, Kurosaki M, Kurisu A, Akita T, <u>Tanaka J</u> , Kanto T	Impact of antiviral therapy for disease progression and non-invasive liver fibrosis index in patients with chronic hepatitis C: Markov chain model analysis	Hepatology Research			In press	○
5)	Hayes NC, Imamura M, <u>Tanaka J</u> , Chayama K	Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management	Liver International			in press	○
6)	Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Kumada T, <u>Tanaka J</u>	Adherence to regular surveillance visits for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection who achieved sustained virologic response	European Journal of Gastroenterology and Hepatology			in press	○
7)	Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y, Kumada T, <u>Tanaka J</u>	Identification of the suitable candidates for EOB-MRI with the high risk of the presence of non-hypervascular hypointense nodules in patients with HCV infection	European Radiology			in press	○
8)	The Polaris Observatory HCV Collaborators, Sarah Blach, Norah A Terrault, Frank Tacke, Ivane Gamkrelidze, Antonio Craxi, <u>Junko Tanaka (6 番目)</u>	Global change in hepatitis C virus prevalence as a cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study	The LANCET Gastroenterology and Hepatology	7(5)	396-415	2022	○
9)	El-Ekiaby M, <u>Tanaka J</u> , van Drimmelen H, Allain JP, Lelie N	Infectivity of hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) positive plasma with undetectable HBV-DNA: Can HBsAg screening be discontinued in Egyptian blood donors?	Journal of Viral Hepatitis	29(5)	330-339	2022	○
10)	Kikuchi M, Sawabe M, Aoyagi H, Wakae K, Watashi K, Hattori S, Kawabe N, Yoshikawa K, <u>Tanaka J</u> , Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H	Development of an intervention system for linkage-to-care and follow-up for hepatitis B and C virus carriers	Hepatology International	16(1)	68-80	2022	○
11)	Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Ito T, <u>Tanaka J</u>	Mortality of inactive hepatitis B virus carriers in Japan is similar to that of the general population	Hepatology Research	52(1)	81-92	2022	○
12)	Inoue M, Hirabayashi M, Abe SK, Katanoda K, Sawada N, Lin Y, Ishihara J, Takachi R, Nagata C, Saito E, Goto A, Ueda K, <u>Tanaka J</u> , Hori M, Matsuda T; the Cancer PAF Japan Collaborators	Burden of cancer attributable to modifiable factors in Japan in 2015	Global Health and Medicine	4(1)	26-36	2022	○

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
13)	Toyoda H, Kikuchi K, Tsuruta Y, Hiraoka A, Tsuji K, Tanaka J	Utility of serological tumor biomarkers for surveillance of hepatocellular carcinoma in patients undergoing dialysis	Nephrology, dialysis, transplantation	36(6)	1097-1103	2021	○
14)	Yoshikawa S, Yoshio S, Yoshida Y, Tsutsui Y, Kawai H, Yamazoe T, Mori T, Osawa Y, Sugiyama M, Iwamoto M, Watashi K, Kawaguchi T, Akita T, Tanaka J , Kikuchi Y, Mizokami M, Oka S, Kanto T, Gatanaga H	Impact of immune reconstitution-induced hepatic flare on HBsAg loss in HBV/HIV-1-coinfected patients	The Journal of Infectious Diseases	223(12)	2080-2089	2021	○
15)	Itakura J, Kurosaki M, Setoyama H, Simakami T, Oza N, Korenaga M, Tanaka M, Torimura T, Sakamoto N, Enomoto N, Ueno Y, Kawada N, Kaneko S, Nishiguchi S, Chayama K, Tanaka J , Izumi N, Kanto T	Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis	Journal of Gastroenterology	56(5)	470-478	2021	○
16)	Kumada T, Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Miyake N, Tanaka J	Comparison of the impact of tenofovir alafenamide and entecavir on declines of hepatitis B surface antigen levels	European journal of gastroenterology and hepatology	32(2)	255-260	2021	○
17)	Honmyo N, Kobayashi T, Kuroda S, Oshita A, Onoe T, Kohashi T, Fukuda S, Ohmori I, Abe T, Imaoka Y, Akita T, Tanaka J , Ohdan H	A novel model for predicting posthepatectomy liver failure based on liver function and degree of liver resection in patients with hepatocellular carcinoma	HPB	23(1)	134	2021	○
18)	Tada T, Toyoda H, Kumada T, Kurisu A, Sugiyama A, Akita T, Ohisa M, Aikata H, Miki D, Chayama K, Tanaka J	Comparison of liver disease state progression in patients with eradication of versus persistent infection with hepatitis C virus: Markov chain analysis	Journal of Viral Hepatitis	28(3)	538-547	2021	○
19)	Nagashima S, Ko K, Yamamoto C, Bunthen E, Ouoba S, Chuon C, Ohisa M, Sugiyama A, Akita T, Hossain MS, Ork V, Mao B, Tanaka J	Prevalence of total hepatitis A antibody among 5 to 7 years old children and their mothers in Cambodia	Scientific Reports	11(1)	4778	2021	○
20)	Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Ito T, Tanaka J	Long-term prognosis with or without nucleot(s)ide analogue therapy in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis	Journal of Viral Hepatitis	28(3)	508-516	2021	○
21)	Razavi H et al. (Tanaka J 含む 193 人中 163 番目)	The case for simplifying and using absolute targets for viral hepatitis elimination goals	Journal of Viral Hepatitis	28(1)	12-19	2021	○
22)	Kaneyasu Y, Fujiwara H, Nishimura T, Sakurai H, Kazumoto T, Ikushima H, Uno T, Tokumaru S, Harima Y, Gomi H, Toita T, Kita M, Noda S, Takahashi T, Kato S, Hirashima Y, Niibe Y, Nakagawa T, Akita T, Tanaka J , Ohno T, the Working Group of the Gynecological Tumor Committee of the Japanese Radiation Oncology Study Group(JROSG)	A multi-institutional survey of the quality of life after treatment for uterine cervical cancer: A comparison between radical radiotherapy and surgery in Japan	Journal of Radiation Research	62(2)	576-585	2021	○

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
23)	Toyoda T, Hiraoka A, Uojima H, Nozaki A, Shimada N, Takaguchi K, Abe H, Atsukawa M, Matsuura K, Ishikawa T, Mikami S, Watanabe T, Itobayashi E, Tsuji K, Arai T, Yasuda S, Chuma M, Senoh T, Tsutsui A, Okubo T, Ehira T, Kumada T, Tanaka J	Characteristics and prognosis of de novo hepatocellular carcinoma after sustained virologic response	Hepatology Communications	5(7)	1290-1299	2021	○
24)	Kuroda S, Kobayashi T, Tashiro H, Onoe T, Oshita A, Abe T, Kohashi T, Oishi K, Ohmori I, Imaoka Y, Tanaka J , Ohdan H; Hiroshima Surgical Study Group of Clinical Oncology	A multicenter randomized controlled trial comparing administration of antithrombin III after liver resection (HiSCO-05 trial)	Surgery	170(4)		2021	○
25)	Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y, Kumada T, Tanaka J	Pretreatment non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a predictor of hepatocellular carcinoma development after sustained virologic response in HCV infection	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	53(12)		2021	○
26)	Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Sone Y, Ogawa S, Takeshima K, Tada T, Ito T, Sumida Y, Tanaka J	Prediction of hepatocellular carcinoma by liver stiffness measurements using magnetic resonance elastography after eradicating hepatitis C virus	Clinical and translational gastroenterology	12(4)		2021	○
27)	Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Tanaka J , Chayama K, Johnson PJ, Irving WL	Comparison of the prognosis of decompensated cirrhosis in patients with and without eradication of hepatitis C virus	Infectious Diseases and Therapy	10(2)		2021	○
28)	Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Tanaka J	Usefulness of serial FIB-4 score measurement for predicting the risk of hepatocarcinogenesis after hepatitis C virus eradication	European Journal of Gastroenterology and Hepatology	33		2021	○
29)	Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Ito T, Tanaka J	Long-term outcomes of viral eradication in patients with hepatitis C virus infection and mild hepatic fibrosis	Journal of Viral Hepatitis	28(9)		2021	○
30)	Sugiyama A, Yamashita M, Ko K, Ohisa M, Akita T, Wakita T, Tanaka J	Epidemiological assessment of interventions to eliminatemother-to-child transmission of hepatitis B virus in Japan	GastroHep	3		2021	○
31)	E B, Ko K, Nagashima S, Ouoba S, Hussain Md RA, Sugiyama A, Akita T, Ohisa M, Chuon C, Mao B, Hossain MS, Ork V, Tanaka J	Dried blood spot-based detection of serological profiles of hepatitis B and C infections and their prevalence in Cambodia	GastroHep	3(4)		2021	○
32)	Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Kumada T, Tanaka J	Lack of hepatitis C virus reinfection in lifetime of Japanese general population with previous hepatitis C virus (HCV) infection successfully treated with anti-HCV therapy	Journal of Infection and chemotherapy	27(11)		2021	○
33)	Sugiyama A, Kurisu A, Ouoba S, E B, Ko K, Rakhimov A, Hussain Md RA, Akita T, Harakawa T, Sako T, Koshiyama M, Tanaka J	Relationship between drinking frequency and fatty liver prevalence or incidence in Japanese undergoing health checkup in 2008-2019	Liver International	41(12)		2021	○

別紙 4

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
34)	Ouoba S, Ouedraogo JCRP, Lingani M, E B, Hussain Md RA, Ko K, Nagashima S, Sugiyama A, Akita T, Tinto H, <u>Tanaka J</u>	Epidemiologic profile of hepatitis C virus infection and genotype distribution in Burkina Faso: a systematic review with meta-analysis	BMC Infectious Disease	21	1126	2021	○
35)	Lin Y, Wang C, Kikuchi S, Akita T, <u>Tanaka J</u> , Abe SK, Hirabayashi M, Saito E, Hori M, Katanoda K, Matsuda T, Inoue M, the Cancer PAF Japan Collaborators	Burden of cancer attributable to infection in Japan in 2015	Global Health and Medicine	1(2)	63-69	2021	○
36)	Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Ito T, <u>Tanaka J</u>	Serial changes in FIB-4 score and hepatocarcinogenesis in hepatitis B patients treated with or without nucleot(s)ide analogue therapy	GastroHep	3(1)	37-49	2021	○
37)	Ko K, Akita T, Satake M, <u>Tanaka J</u>	Epidemiology of viral hepatitis C: Road to elimination in Japan.	Global Health & Medicine	3(5)	262-269	2021	○
38)	Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Ito T, <u>Tanaka J</u>	Impact of switching to tenofovir alafenamide fumarate in patients with entecavir-treated chronic hepatitis B	European Journal of Gastroenterology and Hepatology	33(1S Suppl 1)	e898-e904	2021	○
39)	<u>田中純子</u> 、秋田智之	疫学：慢性 C 型肝炎	病原微生物検出情報（月報）	42(1)	3-4	2021	○
40)	<u>田中純子</u> 、秋田智之、菊池勘	疫学の視点からみた C 型肝炎	月間薬事	63(4)	20-25	2021	○
41)	<u>田中純子</u> 、杉山文、栗栖あけみ	てんかんの疫学調査 JMD C データの紹介と NDB 活用の必要性	てんかん診療拠点病院運用の手引き		5-8	2021	○
42)	<u>田中純子</u>	総論：日本におけるウイルス性肝炎の疫学と対策	Medical Science Dijest	47(14)	3-5	2021	○
43)	杉山 文、栗栖あけみ、 <u>田中純子</u>	健診受診者集団における NAFLD の疫学	月刊糖尿病	13(7)	20-25	2021	○
44)	<u>田中純子</u> 、秋田智之	C 型肝炎患者の疫学	消化器内科	3(7)	13-22	2021	○
45)	<u>田中純子</u>	表紙の画（コラム）	学術の動向	26(9)	3	2021	○

厚生労働大臣 殿

機関名 学校法人都築学園 日本薬科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 丁 宗鉄

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・客員教授
- (氏名・フリガナ) 山口 照英・ ヤマグチ テルヒデ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4年 5月 17日

厚生労働大臣 殿

独立行政法人国立病院機構
機関名 長崎医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 八橋 弘

次の職員の令和3年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

2. 研究課題名 C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究センター・副院長

(氏名・フリガナ) 八橋 弘・ヤツハシ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立療養所多磨全生園

所属研究機関長 職 名 園長

氏 名 正木 尚彦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 園長
(氏名・フリガナ) 正木 尚彦・マサキ ナオヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: <u>人を対象とする医学系研究に関する倫理指針</u>)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立療養所多磨全生園	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越智 光夫

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 C型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 教授
(氏名・フリガナ) 田中 純子 タナカ ジュンコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 別所 正美

次の職員の 令和 3 年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 C 型肝炎救済のための調査研究及び安全対策等に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 岡田 義昭 ・ オカダ ヨシアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。