

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

安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築のための研究
「非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討」
分担代表者 朝比奈 靖浩 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨：血液製剤は、ヒトより採取された血液を原料として製造されているため、貴重かつ有限であるだけでなく、血液を介して病原体を伝播するというリスクがある。令和 6 年度は、昨年度に引き続き、以下に示す①～⑤について最新の知見・状況を踏まえ議論、検討を行ったが、とくに本分担研究としてウイルス性肝炎の専門家の立場から⑤について調査、検討、考察を行った。

①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限、②変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)に関する採血制限、③男性間性交渉者(MSM)に関する採血制限、④輸血歴による採血制限、⑤非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討。

研究分担者：
朝比奈靖浩 東京科学大学・大学院医歯学総合研究科・教授

B. 研究目的

血液製剤は、ヒトより採取された血液を原料として製造されているため、有限かつ貴重であるとともに、血液を介して病原体を伝播させるリスクも有している。日本国内においては、血液法および薬機法等に基づき、日本赤十字社が献血者からの採血、献血血液の検査、輸血用血液製剤や原料血漿の製造や供給を担っており、血液製剤の安定供給、安全性の向上、献血者の保護等に係る対策を実施している。

本年度は、昨年度に引き続き、採血事業に関する基準等について最新の知見・状況を踏まえ検討を行い、とくに分担研究者としてウイルス性肝炎を専門とする知見から、過去における非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討を行った。

B. 研究方法

特定のフィブリノゲン製剤等の投与により C 型肝炎ウイルスに感染した人については、「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（特措法）」に基づき、給付金等が支給されているほか、平成 20 年 1 月 15 日に全国原告団・弁護団と国（厚生労働大臣）が調印した基本合意書において、恒久対策及び薬害再発防止対策について、国（厚生労働省）は、原告・弁護団と継続的に協議する場を設定することとされている。この協議の中で、原告・弁護団から、特措法の対象外である製剤の投与歴がある C 型肝炎症例に関して調査が求められたため、とくに分担研究者としてウイルス

性肝炎の感染および病態形成等の観点から昨年度に引き続き検討を行った。

C. 研究結果

獲得性の傷病について、特措法の対象外である製剤、いわゆる、非特定製剤の投与事実があった C 型肝炎については、厚生労働省としては非特定製剤の投与と C 型肝炎ウイルス(HCV)感染との明確な因果関係は確認されていないとしている。しかし、原告団・弁護団から、非特定製剤の投与歴があり C 型肝炎ウイルス感染が確認された 2 症例について精査すべきという求めに応じ、医学的・薬理学的観点から評価する必要があった。そこで、とくにウイルス性肝炎を専門とする分担研究者として、2 症例に投与された当時の血液製剤の安全性や、当該症例の肝障害の臨床経過について、原告団・弁護団から厚生労働省に提出された資料に基づき主に以下に関する検討を行った。

I. 当該非特定製剤に C 型肝炎ウイルスが混入していた可能性について(製剤の製法等の評価)

製剤過程でのウイルス除去効果、HCV 混入の可能性について以下の調査・検討を行った。

- ・各製剤の不活化過程と HCV 除去効果を検証。
- ・今回問題となった製剤間における比較検討。
- ・1985 年当時の原料血漿の由来の実態は如何なるものであったか。
- ・どの程度のプール血漿であったか。現在との違いはどの程度か。
- ・原料を同じくする同一ロットの他患者への投与歴は分かるか。
- ・当該時期に、同じ製剤でウイルス肝炎が疑わしい症例が他にあるか。

これら調査・検討結果は以下のとおり。

●2 症例ともに、原告・弁護団から提出された資料からは、当該製剤にHCVが混入していた可能性があるかを評価することは困難であった。

●そこで、2 症例の診療録より投与が確認できた各製剤について、ウイルス不活化工程を含めた当時の製法等についての資料の入手の可否を企業に照会したところ、一部資料や情報が得られた。これらから、診療録より投与が確認できた製剤のうち、非加熱製剤についてはウイルス不活化・除去が見込まれる工程は認められなかったが、加熱製剤については乾燥加熱工程が確認でき、一定のウイルス不活化・除去の可能性が見込まれた。

●また企業に対して、2 症例の診療録で確認できた各製剤について、同一ロットにおいて同様の肝障害等の副反応の報告があったか、あるいは当該製剤にHCVが混入していた可能性があるか（混入していたとしても不活化されていたか）を評価できるような情報・資料の存在について照会したところ、そのような報告例の存在は確認されていないとの回答だった。

II. 2 症例の感染と非特定製剤投与との関連について

1. 因果関係の有無について

●投与製剤で感染したとする明確な因果関係を医学的に断定するには、原則として、

1) 当該製剤投与前のHCV陰性が確認されていて、投与後に陽転が確認された

2) 製剤内にHCVが確認でき、患者HCVとの製剤内HCVとが遺伝学的に一致した
を確認する必要がある。従って、当該の2 症例とも、当該診療行為前のHCV陰性が確認されていないうえに、保存検体による検証もなく、当該診療行為前後での陽転が確認されていないため、当該製剤投与とHCV感染との因果関係を医学的には断定できないと考えざるを得なかった。

●上記で断定できない場合でも、生来HCV陽性が判明するまでの間で、他のHCV感染原因の可能性が完全に否定できるとすれば、因果関係を推定することは可能かもしれない。他が原因となったHCV感染の可能性を否定するためには、下記1)～5)等をさらに調査する必要があると考えられたが、当該の2 症例においては、いずれも他が原因となったHCV感染を否定することは困難であった。

1) 今回の事象までの過去に受けた歯科診療等を含めた医療行為。

2) 今回の事象からHCV陽性が判明するまでに受けた歯科診療等を含めた医療行為。

3) 民間療法など他の感染リスクとなる行為の有無。

4) 家族歴。家族・生活を共にする者たちのHCV感染状況。

5) 生活様式。施設入所の有無など。

2. 関連の可能性の有無について

上記の如く因果関係は断定できないため、関連の可能性の有無について下記の検討を行った。

(1) 多峰性のALT上昇について

●関連の可能性を否定できない要因としては、2 症例とも当該血液由来製剤の投与後に多峰性のALT上昇を認めていることが挙げられる。多峰性のALT上昇はC型急性肝炎でしばしば認める病態のため、症例1、および症例2で認めたALT上昇がHCVの感染に伴うものであった可能性は否定できないと考えられた。

(2) 潜伏期間について

●一方、当該製剤投与からALT上昇までの潜伏期間については、慎重な考察が必要と考えられた。すなわち、症例1の潜伏期間は2週間と短く非典型的と考えられた。

●HCVの潜伏期間は、2週～26週間と考えられ（文献1）、80%は5週～12週間とされている（文献2）。また、輸血後肝炎の前向き検討からは、HCVの潜伏期間の平均は7週～8週で、rangeは2週～26週であったと報告されている（文献3）。しかし、これまでの潜伏期に関する見解の多くは、輸血例、すなわち相当量のHCVがinoculumされたことに基づくものであり、今回の事例に当てはめて良いかは不明と考えられた。特に、症例1の場合は加熱処理製剤であり、仮に汚染されていたとしても微量のHCVであり、微量のHCVがわずか2週間の潜伏期間で肝炎を発症しうるかは不明であった。

<参考文献>

1) Alter MJ. Infect Agents Dis 1993 Jun;2(3):155-66.

2) Dienstag JL. Gastroenterology 1983 Aug;85(2):439-62.

3) Marcelline P. J Hepatol 1999; 31: S9-S16.

(3) その他の医学的論点

1) 肝障害の原因として、他の薬物性肝障害の可能性は排除できないと考えられた。

2) 肝障害を起こす他のウイルス感染症(CMV、EBV、HSV、HZV、PVB19など)の可能性はなかったかの否定は困難と考えられた。

3) HCV検査が施行されるまでになぜ相当に長い期間が生じているかの理由が不明であった。この間、肝障害はなかったためか。投与製剤の関与の可能性が医学的に相当に疑われていなかったためか。関連の可能性を考察するうえでの懸念点であった。

4) 症例によっては原疾患の診断が不明確であったことも関連の可能性を考察することを困難とした。症例2は血管炎症候群の可能性があると推察されたことから、当時未同定であったHCVによる血管炎症候群であった可能性は排除できないと考えられた。もしこの場合、HCVの感染時期は入院の前となるため、HCVの侵入経路として当該の血液由来製剤の可能性は低くなると考えられた。

D. 考察

非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の医学的検討を行ったが、2症例ともに、原告・弁護団から提出された資料からは、当該製剤にHCVが混入していた可能性を評価することは困難であり、企業からの追加資料や情報からも、当該製剤におけるHCVの混入あるいは不活化の有無を明確に判断することはできなかった。加えて、同一のロットの投与による肝障害の副反応報告の存在も、調査した範囲では確認されず、当該製剤投与とHCV感染との関連を支持するような結果は得られなかった。

また2症例とも、原告・弁護団から提出された資料から、非特定製剤の投与前後に急性の肝炎を発症し、慢性肝炎に移行した可能性が認められたものの、製剤投与前及びHCV陽性が判明するまでの間に受けた他の医療行為による感染の可能性を排除できる情報がないこと等から、当該製剤の投与との因果関係を評価することは困難であった。

E. 結論

非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の検討についても議論したが、得られた資料から当該製剤の投与とHCV感染との因果関係及び関連性を示す情報は得られなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Bile acid–FXR signaling facilitates the long-term maintenance of hepatic characteristics in human iPSC-derived organoids. Shimizu S, Miyoshi N, Kakinuma S*, Tsuchiya J, Yamane D, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Yamada K, Shinozaki K, Sato A, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Watanabe M, Asahina Y*, Okamoto R. *Cell Rep* 2025 May 27;44(5):115675. doi: 10.1016/j.celrep.2025.115675.

2) HBV-KMT2B integration drives hepatic oncogenic processes in a human gene-edited iPSC-derived model. Tsuchiya J, Miyoshi M, Kakinuma S*, Kawai-Kitahata F, Kamiya A, Shimizu T, Sato A, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Kamimae R, Kaneko S, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Watanabe M, Asahina Y*, Okamoto R. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2025; 19(2): 101422. doi: 10.1016/j.jcmgh.2024.101422.

3) High Serum Gamma-Glutamyltransferase Level After Hepatitis C Virus Elimination are is a Risk Factor for the Development of Hepatocellular Carcinoma. Murakawa M, Nakagawa M, Nishimura H, Kaneko S, Miyoshi M, Kawai-

Kitahata F, Nitta S, Tsuchiya J, Shimizu T, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Iizuka Y, Sakai H, Sakurai Y, Sato A, Azuma S, Kawamura T, Maeyashiki C, Kurosaki M, Kusano F, Watanabe H, Kurata H, Karakama Y, Fujiwara T, Nagata Y, Tanaka T, Kakinuma S, Okamoto R, Asahina Y*. *Hepatol Res* 2024 Dec; 54(12): 1128-1138. doi: 10.1111/hepr.14094.

4) A20 in hepatic stellate cells suppresses chronic hepatitis by inhibiting DCLK1-JNK pathway-dependent chemokines. Watakabe K, Miyoshi M, Kakinuma S*, Sato A, Tsuchiya J, Shimizu T, Mochida T, Inada K, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Oshima S, Watanabe M, Ma A, Asahina Y*, Okamoto R. *FASEB J* 2024 Jul 15; 38(13): e23757. doi: 10.1096/fj.202400109R.

5) Analysis of prognosis and background liver disease in non-advanced hepatocellular carcinoma in two decades. Kaneko S, Asahina Y*, Murakawa M, Azuma S, Inada K, Mochida T, Watakabe K, Shimizu T, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Takahashi M, Fujioka T, Kishino M, Anzai T, Kakinuma S, Nakagawa M, Okamoto R. *PLoS One* 2024 Mar 7;19(3):e0297882. doi: 10.1371/journal.pone.0297882.

6) Prognostic Significance of C-Reactive Protein in Unresectable Hepatocellular Carcinoma treated with Atezolizumab and Bevacizumab. Kaneko S, Asahina Y*, Murakawa M, Ueyama S, Maeyashiki C, Watanabe H, Kusano-Kitazume A, Sato A, Uchida K, Asakawa T, Watanabe S, Iizuka Y, Shibata I, Oooka S, Karakama Y, Fujii T, Watabe T, Akahoshi K, Tanabe M, Inada K, Mochida T, Watakabe K, Shimizu T, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kitahata-Kawai F, Nitta S, Nakagawa M, Kakinuma S, Okamoto R. *Hepatol Res* 2024 Jun;54(6):562-574. doi: 10.1111/hepr.14001.

2. 学会発表

1) HIGH GGT LEVELS IS A RISK FACTOR FOR HCC DEVELOPMENT HAVING POTENTIAL TO REFLECT MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AFTER HCV ERADICATION. Nakagawa, M; Murakawa, M; Miyoshi, M; Kaneko, S; Tsuchiya, J; Shimizu, T; Watakabe, K; Kakinuma, S; Okamoto, R; Asahina, Y. AASLD Liver Meeting 2024 San Diego Nov 15-19, 2024.

2) PROTON DENSITY FAT FRACTION STRATIFIES PROGNOSIS IN LIVER DISEASE WITH ADVANCED FIBROSIS. Nobusawa, T; Kaneko, S; Murakawa, M; Inada, K; Mochida, T; Watakabe, K; Shimizu, T; Tsuchiya, J; Miyoshi, M

Kawai-Kitahata, F; Nitta, S; Kimura, K; Kishino, M; Tateishi, U; Nakagawa, M; Kakinuma, S; Okamoto, R; Asahina, Y. AASLD Liver Meeting 2024 San Diego Nov 15-19, 2024.

3) TNFAIP3 MEDIATES JNK-DEPENDENT CHEMOKINE EXPRESSION IN HEPATIC STELLATE CELLS. Watakabe, K; Miyoshi, M; Kakinuma, S; Sato, A; Inada, K; Mochida, T; Shimizu, T; Tsuchiya, J; Nobusawa, T; Kaneko, S; Kawai-Kitahata, F; Murakawa, M; Nakagawa, M; Asahina, Y; Okamoto. AASLD Liver Meeting 2024 San Diego Nov 15-19, 2024.

4) THE ALBUMIN-BILIRUBIN SCORE AS AN INDICATOR OF EFFECTIVE IMMUNOTHERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA. Kaneko, S; Asahina, Y; Murakawa, M; Ueyama, S; Watanabe, H; Maeyashiki, C; Kitazume, A; Sato, A; Watabe, T; Uchidate, K; Akahoshi, K; Nobusawa, T; Inada, K; Mochida, T; Watakabe, K; Shimizu, T; Tsuchiya, J; Miyoshi, M; Kawai-Kitahata, F; Nitta, S; Nakagawa, M; Kakinuma, S; Okamoto, R. AASLD Liver Meeting 2024 San Diego Nov 15-19, 2024.

5) MECHANISM OF HEPATOCARCINOGENESIS DUE TO HEPATITIS B VIRUS GENOME INTEGRATION INTO HOST KMT2B LOCUS. Tsuchiya, J; Miyoshi, M; Kakinuma, S; Shimizu, T; Watakabe, K; Mochida, T; Inada, K; Kaneko, S; Kawai-Kitahata, F; Nitta, S; Murakawa, M; Nakagawa, M; Asahina, Y; Okamoto, R. AASLD Liver Meeting 2024 San Diego Nov 15-19, 2024. 国際、

6) Association of metabolic abnormalities with HCC development and survival in CHC patients after SVR. Nakagawa M, Murakawa M, Miyoshi M, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Nitta F, Kakinuma S, Asahina Y, Okamoto R. APASL Kyoto. Mar 28, 2024.

7) Factors associated with HCC development and patients' survival in patients with an SVR. Nakagawa M, Murakawa M, Miyoshi M, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Kakinuma S, Asahina Y and Okamoto R. JSH Single topic conference, 2023. 9. Tokyo.

8) Portal Hypertension Manifestations of Crohn's Disease. Watakabe K, Kaneko S, Asahina Y, Murakawa M, Suzuki T, Hayakawa, Y, Inada, K, Mochida T, Shimizu T, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Takenaka K, Fujii T, Kakinuma S, Nakagawa M, Okamoto R. AASLD Liver

Meeting, Boston, Nov10-14. 2023.

9) Efficacy and Safety of Immunotherapy for Real-World Elderly Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Japan. Kaneko S, Murakawa M, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Nakagawa M, Kakinuma S, Okamoto R, Asahina Y. Asian Pacific Association for the Study of Liver Oncology 2024 2024/09/24 Chiba, JAPAN,

10) Factors associated with HCC development and patients' survival in patients with an SVR. Nakagawa M, Murakawa M, Miyoshi M, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Kakinuma S, Asahina Y, Okamoto R. JSH Single topic conference, 2023. 9. Tokyo.

11) WS1-9 肝画像診断とバイオマーカーの進歩 慢性肝疾患の予後予測における Proton density fat fraction(PDFF)の意義. 延澤 翼, 金子 俊, 朝比奈 靖浩. 第 45 回日本肝臓学会東部会、仙台、2024 年 12 月 6 日.

12) SY3-11 ウイルス性肝炎:展望と課題 C 型慢性肝疾患における γ GTP と SVR 後肝発癌リスクの関連. 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩. 第 45 回日本肝臓学会東部会、仙台、2024 年 12 月 6 日.

13) S1-8 C 型慢性肝疾患における SVR 後肝癌リスク因子と代謝関連因子の関連. 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩. 第 28 回日本肝臓学会大会、神戸、2024 年 10 月 31 日.

14) S3-5 細胞間相互作用の解析を目的としたヒト iPS 由来肝細胞および肝星細胞による共培養オルガノイドの開発. 持田知洋, 柿沼晴, 朝比奈 靖浩. 第 28 回日本肝臓学会大会、神戸、2024 年 10 月 31 日.

15) W1-2 KMT2B 領域への B 型肝炎ウイルスゲノム挿入による肝発がんのメカニズムの解析. 土屋淳, 三好正人, 朝比奈 靖浩. 第 28 回日本肝臓学会大会、神戸、2024 年 10 月 31 日.

16) W1-6_G Risk factors for HCC and prognosis after SVR to construct an effective post-treatment surveillance system. Nakagawa M, Murakawa M, Asahina Y. IS-第 28 回日本肝臓学会大会、神戸、2024 年 11 月 1 日.

17) WS2-2 消化器疾患と再生医療の最前線 ヒト iPS 細胞由来肝細胞オルガノイド長期培養系の開発と形質解析. 志水 太郎, 三好 正人, 柿沼 晴, 土屋 淳, 金子 俊, 北畑 富貴子, 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩, 岡本 隆一. 第 110 回日本消化器病学会総会、徳島、2024 年 5 月 10 日.

18) PD13-7 B型肝炎の克服を目指した基礎・臨床研究 KMT2B 領域への B 型肝炎ウイルスゲノム挿入による発癌プロセスの解析. 土屋 淳, 三好 正人, 柿沼 晴, 志水 太郎, 北畑 富貴子, 金子 俊, 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖造, 岡本 隆一. 第 110 回日本消化器病学会総会、徳島、2024 年 5 月 11 日.

19) S13-2 進行肝癌の個別化治療戦略 CRP 上昇進行肝細胞癌の特徴と肝癌薬物療法に関する検討. 金子 俊, 朝比奈 靖造, 岡本 隆一. 第 110 回日本消化器病学会総会、徳島、2024 年 5 月 10 日

20) WS7-8 高齢社会における肝疾患の問題点 高齢肝細胞癌症例に対する 1st line 薬物療法の実情と予後に寄与する因子の検討. 金子 俊, 村川 美也子, 朝比奈 靖造. 第 60 回日本肝臓学会総会、熊本 2024 年 6 月 14 日.

21) PD2-2 再生と老化研究の Cutting edge-臨床への展開を踏まえて- ヒト iPS 細胞由来肝細胞オルガノイド長期培養系の開発と疾患モデルへの応用. 志水 太郎, 柿沼 晴, 朝比奈 靖造. 第 60 回日本肝臓学会総会、熊本 2024 年 6 月 13 日.

22) SY6-2-6 肝癌研究の Cutting edge B 型肝炎ウイルスゲノムの KMT2B 領域への integration による肝発癌メカニズムの解析. 土屋 淳, 三好 正人, 朝比奈 靖造. 第 60 回日本肝臓学会総会、熊本 2024 年 6 月 13 日.

23) SY2-2-8 C 型肝炎診療 Cutting edge C 型慢性肝疾患における SVR 後の肝発癌および生命予後と代謝異常の関連. 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖造. 第 60 回日本肝臓学会総会、熊本 2024 年 6 月 14 日.

24) ヒト iPS 細胞由来肝細胞及び肝星細胞による共培養オルガノイドの開発. 持田知洋, 三好正人, 土屋淳, 志水太郎, 渡壁慶也, 稲田賢人, 金子俊, 北畑富貴子, 村川美也子, 中川美奈, 朝比奈靖造, 岡本隆一, 柿沼 晴. 第 31 回肝細胞研究会, 2024/7/27.

25) 肝星細胞における A20 と DCLK1 の機能解析. 柿沼 晴, 渡壁慶也, 三好正人, 稲田賢人, 持田知洋, 志水太郎, 土屋淳, 千野響子, 山田華穂, 菅彩香, 金子 俊, 村川美也子, 中川美奈, 岡本隆一, 朝比奈靖造. 第 38 回肝類洞壁細胞研究会学術集会 2024/12/14.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし