

不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
	5-14-3	1960 (S35)	市田文弘,鈴木司郎「本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況」 <i>医学のあゆみ</i> 1960; 34(5); 245-250	紫外線、高エネルギー電子、Co よりのγ線等の放射線処理を施した血液製剤による血清肝炎の発生例の報告は多く、その効果は不明であると報告
	5-14-4	1963 (S38)	上野幸久__ほか「血清肝炎—特に発生率、転帰と予防対策について—」 <i>肝臓</i> 1963; 4(4); 17-23	血清肝炎の予防対策の重要性が痛感されるが、今(1963年)まで試みられた各種の予防的措置はおおむね有効ではなく、保存血に対する紫外線照射は無効とされていると報告
	5-14-5	1963 (S38)	内藤良一「乾燥人血漿について私のお詫び」 <i>日本産科婦人科学雑誌</i> 1963; 15(11); 1-4	米国では昭和24年ころ乾燥人血漿製品のすべてに紫外線照射処理を施すことにしたが、まもなくその効果が疑問視され、Strumia は、昭和33年上記処理法がほとんど無効であると評価したこと、昭和25年から昭和26年にかけての朝鮮戦争の際、米国陸軍で乾燥人血漿を大量に使用したところ、肝炎が発生したことから、欧米では乾燥人血漿がほとんど使用されなくなったことなどが記載
	5-14-6	1960 (S35)	小坂淳夫,山本繁「血清肝炎」 <i>肝臓</i> 1960; 2(1); 26-37	Oliphant, Blanchard らは、2537Åの紫外線照射が有効で、肝炎ウイルスを死滅せしめると言っているが、James, Barnett, Rosenthal はまったく無効であると言っていると述べる
	5-14-7	1965 (S40)	上野幸久「はじめに」「定義」「症例」上野幸久『血清肝炎』 <i>診断と治療社</i> , 1965	現在(1965年)のところ紫外線を血漿に照射しても、肝炎の予防には余り効果はないようであると報告
BPL 処理および紫外線照射処理	5-14-8	1960 (S35)	小坂淳夫,山本繁「血清肝炎」 <i>肝臓</i> 1960; 2(1); 26-37	γグロブリン使用、紫外線照射のほか、紫外線照射した保存血にBPLを混ざるとウイルスを死滅させることが可能であるという報告があるが、いずれも現在のところ全面的な肯定がなされているとはいえないと報告
	5-14-9	1960 (S35)	市田文弘,鈴木司郎「本邦における血清肝炎の実態と予防対策の現況」 <i>医学のあゆみ</i> 1960; 34(5); 245-250	LoGrippe らが臨床的に414例について1153回の血漿輸血に際し、BPLを血漿1lに対して4gの割合に混じて、5年の間に1例も血清肝炎の発生を見なかったと報告していることに触れ、しかし、BPLはウイルスの完全な不活化を来す濃度においては溶血現象が起こるため、専ら血漿の処理に用いられており、また最近一部にこの物質に発癌性があるとの意見があり、上記の期待に一つの暗影を投げかけていると述べる
	5-14-10	1963 (S38)	上野幸久__ほか「血清肝炎—特に発生率、転帰と予防対策について—」 <i>肝臓</i> 1963; 4(4); 17-23	今(1963年)試みられた各種の血清肝炎の予防的措置はおおむね有効ではなく、保存血に対する紫外線照射、あるいはさらにBPLを混ざるとは無効であるとされていると述べる
	5-14-11	1964 (S39)	岩田和夫「肝炎ウイルス、その歴史的考察と問題点」 <i>内科</i> 1964; 14(1); 6-16	LoGrippe らが血漿に約0.4%の割合でBPLを添加することにより、161例に使用して、肝炎の発生を全く見なかったという成績を発表し、わが国でも市田らがBPLの効果を追認し、副作用のないことを強調していることを紹介し、一方でアメリカでは、BPLの発癌性に対する懸念もあり、全面的に使用されるという段階には至っていないと報告
	5-14-12	1964 (S39)	LOGRIPPO GA, WOLFRAM BR, RUPE CE. HUMAN PLASMA TREATED WITH ULTRAVIOLET AND PROPIOLACTONE. SIX-YEAR CLINICAL EVALUATION. <i>JAMA</i> 1964; 187; 722-726	BPLと紫外線照射を組み合わせて処理された血漿の投与を受けた581例のうち、6ヶ月のフォローアップを行い得た症例425例において、肝炎発生は1例のみで、しかも血漿輸注に由来する肝炎であるとは考えられない肝炎であったと報告

不活化 処理法	文献 番号	年	出所	内容
	5-14-13	1966 (S41)	木本誠二 「血清肝炎の予防に関する研究」 昭和 41 年度 厚生省医療研究助成補助金 『血清肝炎の予防に関する研究』 1966. p.34	フィブリノゲン製剤の投与を受けた 6 例の症例のうち 4 例に肝炎の発生が認められ、いずれも輸血を併用していたものの、1 例は家族供血によるものであったことを報告
	5-14-14	1971 (S46)	Stephan W. Hepatitis-Free and Stable Human Serum for Intravenous Therapy. <i>Vox. Sang.</i> 1971; 20(5); 442-457	ヒト血清を 5°C に冷やし、血清 100ml 当たり BPL を 0.3g 添加したとこ後、5°C で 1 時間保存した血清を、20 万例以上の患者に用いて、3 年間の臨床評価をしたところ、肝炎を発生させた症例はなかったと記載。
	5-14-15	1980 (S55)	Prince AM et al. Evaluation of the effect of betapropiolactone/ultraviolet irradiation (BPL/UV) treatment of source plasma on hepatitis transmission by factor IX complex in chimpanzees. <i>Thrombosis Hemost.</i> 1980; 44(3); 138-142	BPL 及び紫外線照射処理を施した血漿プール由来の第 IX 因子複合体製剤を 8 頭のチンパンジーに対し、体重 1kg 当たり 25 ユニットの接種して 6 ヶ月間 B 型肝炎血清マーカー、血清トランスアミナーゼ値および肝生検を行ったところ、B 型肝炎ウイルスまたは非 A 非 B 型肝炎ウイルスの伝播の証拠は観察されなかったと述べる。
	5-14-16	1982 (S57)	吉沢浩司ほか 『β-プロピオラクトンおよび紫外線照射による Non A, Non B-1 型肝炎ウイルスの不活化』 肝臓	感染価を $10^3/\text{ml}$ 以上 $10^4/\text{ml}$ 以下と規定した非 A 非 B 型肝炎の感染材料に対し、紫外線照射 ( $48 \mu \text{w}/\text{cm}^2$ を 10 分間) と BPL 処理 (pH8.0 の条件化で最終濃度が 0.05% となるようにした後 4°C で 20 分間振盪) の併用処理を及び BPL 単独処理 (pH8.0 の条件化で最終濃度が 0.05% となるようにした後、23°C で 2 時間振盪したものおよび 4°C で 20 分間振盪したもの) をそれぞれチンパンジーに投与したところ、18 週間の経過観察期間中、3 頭のチンパンジーはいずれも生化学的にも、組織学的にも、肝炎感染成立が認められなかったと記載。
	5-14-17	1982 (S57)	Stephan W. Activity and storage stability of proteins in a hepatitis-free human serum preparation. <i>Arzneimittel-Forschung</i> 1982; 32(8); 802-806	BPL 処理と紫外線照射処理併用がされた血清製剤 (BPL 濃度は、血清 100ml 当たり 0.3ml の BPL または血漿 100ml 当たり 0.25ml の BPL) である Biesko について、1967 年から 1980 年までの間に約 120 万ユニットの Biesko が投与されたが Biesko の輸注によるものと明確に判定されるような肝炎例は報告されていないのに対し、BPL 処理と紫外線照射併用の処理法の導入以前 (1950 年から 1966 年) の血清の投与後は 46 例の肝炎が報告されていると述べる
	5-14-18	1984 (S59)	Prince AM, Stephan W, Brotman B. Inactivation of non-A, non-B virus infectivity by a beta propiolactone/ultraviolet irradiation treatment and Aerosil adsorption procedure used for preparation of a stabilized human serum. <i>Vox Sang.</i> 1984; 46(2); 80-85	非 A 非 B 型肝炎ウイルスを含んでいることが判明している非処理のヒト血漿プール及び血清プールに対し、BPL 処理、紫外線照射処理及び Aerosil 吸着法を施し、その血清及び血漿を 2 頭のチンパンジーに接種したところ、いずれにも接種 33 週間後に行った肝生検でも非 A 非 B 型肝炎と関連する変化はなかったと記載。

不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
	5-14-19	1985 (S60)	Prince AM et al. Inactivation of the Hutchinson strain of non-A, non-B hepatitis virus by combined use of beta-propiolactone and ultraviolet irradiation. <i>Journal of Medical Virology</i> 1985; 16(2); 119-125	非 A 非 B 型肝炎ウイルスを 3 万 CID/ml に調整した血漿に、血漿 100ml 当たり 0.25ml の BPL を加え、pH7.2 にしたものを 2 頭のチンパンジーに接種したところ、29 週間の調査期間には肝炎を発症しなかったと記載。
	5-14-20	1988 (S63)	W. Stephan et al. Inactivation of the Hutchinson strain of hepatitis non-A, non-B virus in intravenous immunoglobulin by beta-propiolactone. <i>Journal of Medical Virology</i> 1988; 26(3); 227-232	2 頭のチンパンジーに非 A 非 B 型肝炎ウイルスを 103.5 CID50/ml に調整した免疫グロブリン溶液に、100ml あたり 0.14ml の BPL を加え、23°C で 5 時間置き、pH8.0 に調整したものを 2 頭のチンパンジーに接種し 30 週間血清トランスアミナーゼ値を観察したところ、いずれも異常は出現しなかったと述べる。
	5-14-21	2002 (H14)	「命令書に対するご報告（平成 14 年 5 月 31 日付三菱ウエルファーマ社報告書）」三菱ウエルファーマ株式会社	同じ BPL 処理といっても対象蛋白、蛋白濃度、添加する BPL 濃度、温度条件、pH 等種々のパラメーターでその不活化効果が大きく変化することが知られており、そのため、ミドリ十字の行っていた紫外線照射+BPL 処理は、一定の肝炎ウイルス不活化効果が期待されるものの、その程度は不明とせざるを得ないと報告
抗 HBs グロブリン添加処理 および 紫外線照射処理	5-14-22	1983 (S58)	Brummelhuis HG, et al. Contributions to the optimal use of human blood. IX. Elimination of hepatitis B transmission by (potentially) infectious plasma derivatives. <i>Vox Sang</i> 1983; 45(3); 205-216	濃縮凝固第Ⅷ因子製剤、プロトロンビン複合体、濃縮 C I エステラーゼ阻害剤、プラスミノゲン、アンチロロンビンⅢについて、抗 HBs グロブリンを添加した試験検体、添加しない対照検体、さらに抗 HBs グロブリンを添加した参照血漿をチンパンジーに投与したところ、対照検体または未処理の血漿を投与した 6 頭のチンパンジーではいずれも B 型肝炎に感染したが、試験検体または HBs グロブリンを添加した参照検体を投与された 5 頭のチンパンジーでは 1 年以上にわたってフォローされたが B 型肝炎感染の証拠は一つ証明されなかったと報告
	5-14-23	2002 (H14)	『命令書に対するご報告』三菱ウエルファーマ株式会社	抗 HBs グロブリン添加処理の不活性化能について、HBV に対しては妥当な手段であったが、HCV に対しては、抗 HBs グロブリンには抗 HCV 抗体も含まれていたと推定されるものの、それによる HCV 感染防止効果は不明であり、評価はできないと報告。
乾燥加熱処理	5-14-24	1971 (S46)	G. Y. Rosenberg, et al. On the Thermoinactivation of Botkin's hepatitis Virus in Dry fibrinogen And Albumin Preparations. <i>Bibl. Haemat</i> 1971; (38); 474-478	乾燥フィブリノゲン製剤やアルブミン製剤について完全な乾燥直後の 60°C10 時間加熱により、イヌ肝炎ウイルスや候補ウイルスの完全な不活化をもたらすことを示したと報告
	5-14-25	1985 (S60)	Colombo M, et al. Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. <i>THE LANCET</i> 1985; 2(8445); 1-4	濃縮第Ⅷ因子製剤について、60°C72 時間加熱処理では完全に不活化されていないことを報告

不活化処理法	文献番号	年	出所	内容
	5-14-26	1985 (S60)	宮本誠二__ほか「濃縮第Ⅷ因子製剤の加熱処理条件の検討」 <i>基礎と臨床</i> 1985; 19(13); 289-296	濃縮第Ⅷ因子製剤について、60℃72時間の処理では肝炎ウイルスの不活化は不十分であること、65℃96時間の処理では十分な肝炎ウイルスの不活化が達せられている可能性が示唆されたこと、および65℃96時間に相当する不活化効果を得るには60℃では192時間程度の加熱が必要になることを報告
	5-14-27	1988 (S63)	堀之内寿人__ほか「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」 <i>日本消化器病学会雑誌</i> 1988; 85(8); 160	1987(S62)年4月の加熱フィブリノーゲン製剤単独投与の単独投与による非A非B型と思われる肝炎感染を報告し、熱処理した製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため、適応範囲を厳密にする必要があると述べる。
	5-14-28	1989 (H1)	井上憲昭__ほか「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」 <i>日本内科学会雑誌</i> 1989; 78(5); 98	1987(昭和62)年9月から11月の間に5名全員(うち2名は輸血併用)が感染したことを報告し、現在行われている60℃96時間の加熱処理は肝炎予防には無効と考えられる旨を指摘。

注) 網掛け部分は、当該不活化処理を実際に実施していた、もしくは実施していたと考えられる時期に報告された論文である。

以下に、上記文献報告から考えられる各不活化処理の不活化処理能について考察する。

### 紫外線処理の危険性について

紫外線照射処理は、米国 NIH の文献にフィブリノーゲン製剤の製法について、「溶解フィブリノーゲンは 0.3%以上のβプロピオラクトンまたは人血漿基準に記載されている紫外線照射によって処理される」との記載があることや、米国カッター社製のフィブリノーゲン製剤が紫外線処理を施して製造されたことなどから、我が国でも導入されたと考えられる。しかしながら、先の図表に示した報告は、いずれもウイルス不活化効果を疑問視する報告およびウイルス不活化効果が小さいとする報告である。本処理法が実施された製剤が製造・販売される以前からこのような報告が国内でなされていたこと、特に旧ミドリ十字社の代表である内藤良一が紫外線照射処理の不活化能に否定的な見解を示したこと(文献 5-14-5)は特筆すべき事実であろう。

### BPL 処理および紫外線照射処理併用の危険性について

1980(S55)年に Prince ら(文献 5-14-15)、1982(S57)に吉沢らが報告(文献 5-14-16)しているように、肝炎ウイルス不活化効果を認める報告が見られる一方で、1963(S38)年の上野の報告(文献 5-14-10)など、効果を疑問視する文献も散見される。また、1964(S39)年岩田の報告(文献 5-14-11)などにみられるように、BPL の発癌性や溶血作用を問題視する文献も見られる。

不活化能を認める報告においても、BPL 濃度、追跡期間、不活化能の検査方法などは様々であり、一概に同様の不活化能を示しているとは言えない。

これらの文献を総合すると、ウイルス不活化効果については、ある程度の効果は期待できるが、三菱ウェルファーマ社の報告(文献 5-14-23)で「同じ BPL 処理といっても対象蛋白、蛋白濃度、添加する BPL 濃度、温度条件、pH 等種々のパラメーターでその不活化効果が大きく変化することが知られており、そのため、ミドリ十字の行っていた紫外線照射+BPL 処理は、一定の肝炎ウイルス不活化

効果が期待されるものの、その程度は不明とせざるを得ない」と記載されているように、条件によってもウイルスの不活化能が大きく異なることから、フィブリノゲン製剤に対して行われた BPL 処理のウイルス不活化能については、十分ではなかった可能性が高いと考えられる。

#### 抗 HBs グロブリン添加処理および紫外線照射処理併用の危険性について

この処理は、B 型肝炎ウイルスを不活化するための処理であり、B 型肝炎ウイルスの不活化には効果があると考えられる。しかしながら、この処理を行っていた当時および以前に同処理による非 A 非 B 型肝炎（C 型肝炎）ウイルス不活化能に関して報告された文献は見当たらない。

一般的には、B 型肝炎ウイルスを不活化するための処理である本処理が、非 A 非 B 型肝炎ウイルスに対しても不活化能を有すると考えられる根拠は少ないと考えられる。

#### 乾燥加熱処理について

乾燥加熱処理については、処理温度および時間による不活化能の違いが議論の中心となっている。また、各々の報告で不活化対象となっているウイルスも様々であり、各々のウイルスによって、最適な不活化条件が大きく異なっていることが上記報告から見て取れる。また、1985 (S60)年に宮本らは、「65°C96 時間に相当する不活化効果を得るには 60°Cでは 192 時間程度の加熱が必要になる」と報告しており（文献 5-14-26）、温度の違い等でウイルス不活化能は大きく異なることが伺える。

そのため、乾燥加熱処理によるウイルス不活化処理は、不活化の対象となるウイルスを決定した上で、それに対する不活化能様々な条件化で測定する必要があると考えられる。このことから C 型肝炎ウイルスが同定される 1988(S63)年以前は、非 A 非 B 型肝炎ウイルス（C 型肝炎ウイルス）を十分に不活化するための条件を見出すことは困難であったと考えられる。

## ② 第Ⅸ因子複合体製剤の投与による肝炎感染の危険性について

第Ⅸ因子複合体製剤については、以下に示すとおり、不活化処理が全く行われていない期間が存在した。そのため、先述した売血原料およびプール血漿に起因する肝炎感染の危険性が高い製剤であったと言える。これらの危険性については、不活化処理の未実施期間中および未実施期間以前から報告されていたことであるため、第Ⅸ因子複合体製剤に関しては、肝炎感染の危険性を認識できたと考えられる。

また、乾燥加熱処理を実施した加熱製剤が輸入・販売されるようになってからも不活化処理がなされていない非加熱製剤は流通し続けており、このことが肝炎の感染を拡大させたと考えられる。

図表 5-15 第Ⅸ因子複合体製剤の不活化処理未実施期間

第Ⅸ因子複合体製剤	不活化処理未実施時期間
クリスマシン	1976 (S51)年 12 月 (製造承認時) ~1985 (S60)年 11 月  (1985 (S60)年 12 月から乾燥加熱処理を施したクリスマシン-HT を輸入・販売)
PPSB・ニチャク	1972 (S47)年 4 月 (製造承認時) ~1986 (S61)年 10 月  (1986 (S61)年 11 月に乾燥加熱処理を施した PPSB-HT ニチャクの製造承認を取得)

厚生省による血液研究事業の昭和 54 (1979)年度研究報告集中の「血友病患者の肝炎に関する実態」(長尾大)においても、血液製剤による治療を受けることが多い血友病患者の肝炎発生頻度が高いことに触れ、クリーンな血液製剤の必要性が指摘されていることから、第Ⅸ因子複合体製剤による肝炎感染の危険性は認識できたと考えられる。

### iii) 当該血液製剤投与による肝炎感染についての文献報告

本項目では、当該血液製剤による肝炎感染について、各時点でどのような報告がなされていたのかを検証する。

以下に、当該血液製剤投与と肝炎感染の関係について述べている文献報告を示す。これから分かるように、昭和30年代(1955~)からフィブリノゲン製剤の投与による肝炎感染についての報告が既に存在していた。海外では当該血液製剤による肝炎感染の危険性を述べる文献報告は多く、中でも、コーナインについての報告が多くみられる。国内につきも、昭和30年代後半からフィブリノゲン製剤、第IX因子複合体製剤ともに肝炎感染事例を報告する文献が見られる。

図表 5-16 当該血液製剤（一部血液またはその他の血液関連製剤）による肝炎感染についての主な報告

文献報告	年	出所	内容
5-16-1	1957 (S32)	GRAHAM JH, EMERSON CP, ANGLEM TJ. Postoperative hypofibrinogenemia: diffuse intravascular thrombosis after fibrinogen administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1957; 257(3):101-104	従来、フィブリノゲンは先天性及び後天性フィブリノゲン血症状態を改善するために使用されており、その使用による合併症は、当時まで肝炎発生のみであったが、著者がフィブリノゲンを投与した後、術後低フィブリノゲン血症を生じて広汎な血管内フィブリン沈着及びこれによる内臓梗塞が生じた症例があったことを報告。
5-16-2	1963 (S38)	百瀬和夫（東邦大学）、平塚肇、池田文雄ら 『正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症』 <i>産婦人科治療</i> 1963; 7(4): 398-411	Fibrinogen 療法の副作用の項目に、Fibrinogen はプールされた大量の保存血液から作製され、その中に肝炎 virus を含む危険性が高いといわれている。Rettew(1957)は3例の肝炎（うち死亡1）を報告し、Paxson(1958)は61例中3例5%、Pritchard(1958)も727例中37例5%、死亡1という頻度をあげていることを記載。
5-16-3	1963 (S38)	CRONBERG S, BELFRAGE S, NILSSON IM. Fibrinogen-transmitted hepatitis. <i>The Lancet</i> 1963; 1(7288): 967-969	フィブリノゲン製剤を投与した49例の患者のうち、15例に肝炎発生したこと、そのうち6例は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害の薬剤を服用したことがなかったこと、15例すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いことを記載
5-16-4	1963 (S38)	Medical Economics Physicians' Desk Reference. <i>Medical Economics INC.</i> 1963. p.597-598	紫外線照射処理を行ったフィブリノゲン製剤について、肝炎ウイルスの存在は確定的な弊害であると考えられるべきであり、同製剤の使用を控えるべきであると警告
5-16-5	1964 (S39)	福田保一ほか 「国際輸血学会議から」 <i>日本医事新報</i> 1964; 2118; 29-33	ニューヨークの Presbyterian Med. Center の報告で、出血による低フィブリノゲン血症患者にフィブリノゲンを投与して、6か月生存した症例のうち、黄疸発生率が14.3%に見られたというものがあったことを記載。
5-16-6	1964 (S39)	市川洋一 「ウイルス肝炎に関するWHO報告から」 <i>日本医事新報</i> 1964; 2120; 34-36	血清肝炎（SH）と流行性肝炎（IH）の感染源に関して「輸血及び滅菌されていない各種血液製剤の輸注」があること、無処置の混合血漿は混合数量にも左右されるが、0.12～12.2%と全血よりもはるかに高い発病率を示すこと、フィブリノゲン及び抗血友病性グロブリンは製剤の特質からいっても、混合血漿より感染源の潜在機会は多く、17%という報告があることなどを記載。
5-16-7	1966 (S41)	木本誠二 「血清肝炎の予防に関する研究」 <i>昭和41年度厚生省医療研究助成補助金『血清肝炎の予防に関する研究』</i> 1966. p.34	フィブリノゲン製剤（BPL製剤）の投与を受けた6例の症例のうち4例に肝炎の発生が認められ、いずれも輸血を併用していたものの、1例は家族供血によるものであったことを報告

文献報告	年	出所	内容
5-16-8	1967 (S42)	二之宮景光_ほか 「輸血源よりみた血清肝炎発生に関する考察」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1967; 14(4・5・6); 184-185	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症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
5-16-9	1968 (S43)	二之宮景光_ほか 「手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1968; 16(4・5); 119-121	東大第2外科、胸部外科における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考えていると述べる。
5-16-10	1970 (S45)	Kingdon HS. Hepatitis after Konyne. <i>Annals of Internal Medicine</i> 1970; 73(4); 656-657	Konyne 後の肝炎について、第IX因子欠乏症(血友病B)の診断を受け、Konyne の投与が行われた27歳の白人男性が、それまでの21ヶ月間に、Konyne 以外の注射療法は受けておらずに、肝炎の臨床診断が下されたことを報告し、このことは少なくとも一部の Konyne 製剤はヒトに於いて血清肝炎を惹起することを証明するものであると述べる。
5-16-11	1971 (S46)	Sutton DM. et al. Intravascular coagulation in abruptio placentae. <i>Am. J. Obset. Gynecol.</i> 1971; 109(4); 604-614	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノゲンを投与することは、血清肝炎を伝播するリスクがかなり高く、線維素溶解を一層亢進させ、凝固障害が悪化する可能性があることから、適切ではないことを記載。
5-16-12	1971 (S46)	B. F. Boklan Factor IX Concentrate and Viral Hepatitis. <i>Annals of Internal Medicine</i> 1971; 74(2); 298	第IV因子濃縮物及びウイルス性肝炎について、10例の患者が Hemoplex (※Konyne) の投与を受け6ヶ月以内に4例が臨床的に肝炎に感染し、肝炎に感染した患者たちは、異なるロットの第IX因子濃縮製剤の投与を受けていたこと、およびこれらの患者の死亡率はゼロで、各患者とも3~6週間で回復が得られたと記載。
5-16-13	1971 (S46)	Hellerstein LJ, Deykin D. Hepatitis after Konyne administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1971; 284(18); 1039-1040	Konyne 投与後の肝炎として、ベスイスラエル病院では Koyne の投与後恐らく肝炎と思われる臨床例が70% (7例中5例) あるいはほぼ確実な肝炎の症例が40% (7例中3例) 発生していることを記載。このことから血漿で十分な治療を行うことのできない遺伝性の第II、VIII、IXあるいはX因子欠乏症の診断が確立している患者に限って、この製剤を用いるよう制限していると述べる。
5-16-14	1972 (S47)	Oken MM, Hootkin L, DeJager RL. Hepatitis after Konyne administration. <i>The American Journal of Digestive Diseases</i> 1972; 17(3); 271-274	Konyne 投与後に生じた肝炎について、Koyne を投与した患者8例のうち5例が、その後6ヶ月間に肝炎を発症し、うち2例がその後肝不全で死亡したことを記載し、考察として、この結果は、Konyne を投与すると、肝炎が続発症として頻繁に生じることを示唆した従来の報告を確認するものであると述べる。
5-16-15	1972 (S47)	Faria R, Fiumara NJ. Hepatitis B associated with Konyne. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1972; 287(7); 358-359	コーナインに関連したB型肝炎について、コーナインを投与された9人の患者中、6人が黄疸性肝炎を発症した。7人目の患者は、非黄疸性肝炎であったこと、コーナインを投与されなかった23人の患者のうち、肝炎を発症したのはたった1人であったこと記載し、肝炎発生率の違いは、コーナインを投与された患者には肝炎のリスクが増大することを明らかに示しており、コーナインの使用に関する医学的適応は、肝炎の発症率が著しく増大するリスクと比較考量の上、決定されるべきであると述べる。

文献報告	年	出所	内容
5-16-16	1973 (S48)	AMA DEPARTMENT OF DRUGS AMA DRUG EVALUATIONS 2nd ed. <i>Publishing Sciences Group, inc.</i> 1973;	第IX因子複合体（ヒト）は、急性ウイルス性肝炎を惹起することがあり、コーナインの場合肝炎の発現率はかなり高いことおよび、フィブリノゲンは急性ウイルス性肝炎を惹起することがあり、いくつかの研究で発現率は15~20%とされていること、クリオプレシピテートが有効なフィブリノゲン給源として用いることができ、これにより肝炎の高リスクを伴うプール製剤の危険性を避けられることなどを記載している。
5-16-17	1974 (S49)	Barker LF, Hoofnagle JH. Transmission of viral hepatitis, type B, by plasma derivatives. <i>Dev Biol Stand</i> 1974; 27: 178-188	フィブリノゲン製剤による肝炎感染について、1948 (S23)年に Janeway が、1ロットあたり2000例までのドナーからの血液から成る血漿プールから調整したフィブリノゲンを投与した43例のレシピエントに於いて、肝炎が10%に発現したことを報告したこと、1957 (S32)年に Skinner は、フィブリノゲン製剤を投与した17例中6例に肝炎が発生したと発表したこと、1965 (S40)年に Phillips は78例中11例、1966 (S41)年に Anderson らは394例中34例、Mainwaring らは9例中5例、1969 (S44)年に Boeve らは32例中10例の発生を報告していることを記載。また、第IX因子複合体濃縮製剤について、これらの投与を受けたレシピエントにB型肝炎ウイルスを感染するという記載があることを記載。これらの報告を受けて、フィブリノゲン、抗血友病因子及び第IX因子複合体を肝炎伝播の危険性の高い製剤に分類し、その使用を臨床上決定する際には肝炎リスクを考慮に入れなくてはならないと警告
5-16-18	1975 (S50)	Arie J. Zuckerman, Colin R. Howard 著・西岡久壽弥 訳 『ウイルス肝炎の歴史』 1975;	1965(S40)年に Mosley が、血液及び血液製剤を、その受血者に起こる輸血後肝炎の危険度にしたがって分類し、“平均的な危険”として新鮮血および1人の供血者からの血漿をあげ、“高度に危険”なものとしてはプールされた血漿、フィブリノゲン、抗血友病グロブリンをあげたこと、米国の2つの大学病院における輸血に関連した肝炎の中で、フィブリノゲンを輸血された人の比率が全血を輸血されて肝炎になった患者の35倍も多いという数字を引用していること、1966 (S41)年3月から1970 (S45)年1月までに、フィブリノゲンの投与を受けた80名の心血管系術後患者のうち15人(19%)が肝炎となり3人(4%)が肝炎で死亡していることなどを記載。 また、Faria と Fiumara(1972)は開心術の術中術後に凝固因子製剤第II、VII、IX、X因子の投与を受けた患者について、処置を受けた9人の患者のうち6人までは黄疸性肝炎を起こし、7番目の患者は無黄疸性の肝炎を発症し、他方、凝固因子の投与を受けなかった22人の中には僅か1人が肝炎となったにすぎなかったと報告していることを述べる。
5-16-19	1975 (S50)	J. Craske et al. An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate. <i>Lancet</i> 1975; 2(7927); 221-3	第VIII因子製剤を投与された18例のうち、7例に非B型肝炎に、4例がB型肝炎に感染し、うち2名は非B型肝炎とB型肝炎両方に感染したことを記載。

文献報告	年	出所	内容
5-16-20	1976 (S51)	Hoofnagle JH. et al. The prevalence of hepatitis B surface antigen in commercially prepared plasma products. <i>The Journal of Laboratory and Clinical Medicine</i> 1976; 88(1); 102-113	HBsAg が陽性であるか陰性であるかにかかわらず、”高リスク“の血漿製剤（フィブリノゲン、抗血友病因子、第Ⅳ因子濃縮製剤）は、なお肝炎を発生させ得るものと見なされるべきであること、HBsAg 陽性反応が稀にしかみられないフィブリノゲンに、感染症を示すことが繰り返し証明されていることから、フィブリノゲンの HBsAg の状態（陰性であるか、陽性であるか）は、その感染力を十分に反映しているとはいえないこと、第Ⅸ因子濃縮製剤は、驚くほど高い割合の患者で感染性を示すことが明らかにされていることなどを記載。
5-16-21	1978 (S53)	吉利和 訳 『ハリソン内科書 第8版』 廣川書店 1978. p.2446-2455	正常血漿中のフィブリノゲン値は、200mg/dl から 400mg/dl であるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のものと火傷、死児稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度がことが記載されている。 DIC に対する第 1 の処置は、原因疾患に対するものであり、次の処置は、血液成分の補充であることから、補充療法は、抗凝固療法を行わずに施行すると血液凝固に対してより多くの基質を提供するにすぎず、血液凝固がコントロールされているかどうかを確実に知ることは困難である上、肝炎感染の危険があることから、フィブリノゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。
5-16-22	1979 (S54)	安田純一『血液製剤』近代出版	血漿分画製剤について、血液凝固因子の製剤では、プールした血漿に由来する肝炎病原体による汚染の危険が特に大きく、そのため個人由来の血漿または少人数の血漿プールから製造しようとする努力がなされるとの記載があり、また血液凝固因子製剤について、凝固因子製剤の多くが B 型肝炎病原体による汚染の危険を有していると記載。 さらにフィブリノゲンの副作用の項目では、フィブリノゲンの適応症はかつて考えられたほど広汎ではなく、血管内凝固がおこっているときは、単独投与は凝結をより亢進させることになるので禁忌である、さらにフィブリノゲン製剤は多数の供血者の血漿をプールして製造されるため、肝炎感染の危険が大きいため、できれば 1 人あるいは少数の供血者血漿から由来するクリオプレシピテート（または乾燥抗血友病人グロブリン）を以て代用すべきであるという意見があるとのこと、血液凝固第Ⅸ因子製剤の副作用の項目では、肝炎の伝播と血管内凝固の多発とが最大の副作用といえると述べる。
5-16-23	1980 (S55)	赤羽賢浩__ほか 「チンパンジーを用いたヒト Non-A, Non-B 型肝炎の感染実験 -血漿分画製剤 (Fibrinogen) による継代感染実験-」 <i>肝臓</i> 1980; 21(1); 78	ヒトに非 A 非 B 型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤 10ml を静脈内に接種して経過を観察し、その第 1 代感染チンパンジーの血清を第 2 代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第 2 代感染チンパンジーの血清を第 3 代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非 A 非 B 型肝炎発症を確認したことを記載。
5-16-24	1980 (S55)	麦島秀雄, 上瀬英彦, 三間屋純一 「血友病患者における B 型患者について -自験例を中心に-」 <i>小児科</i> 1980; 21(11); 1361-1368	HBV 感染率について 18 歳未満の血友病患者を対象にした調査では 87%で、長尾らの 84%、Spero らの 98%とほぼ同率で、成人とほとんど差はなかったことを記載し、今後肝疾患が大きな問題になるであろうことは多くの報告者が指摘していること、我が国では欧米に比べこの問題の解決に対する姿勢が消極的で、現状では回避できない副作用として片付けられる嫌いがあることを述べる。