

表3 フィブリン糊として使用した診療科と主な使用疾患・用途

診療科名	回答枚数	主な使用疾患・用途 (件数、複数回答あり)
外科	156 枚	肝臓癌等の肝切除面の止血 (28 件)、大動脈瘤 (16 件)、胃癌、胃潰瘍等の手術時 (11 件)、肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止 (9 件)、気胸に対する胸膜接着 (8 件)、腸管吻合 (4 件)、胆石除去 (結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法) (3 件) 等
心臓(血管)外科	37 枚	腹部又は胸部大動脈瘤の手術時 (13 件)、心筋梗塞・狭心症に対するバイパス手術時 (7 件)、弁膜症・弁置換術 (6 件)、先天性心疾患の手術時 (4 件)、人工血管のプレクロッティング (1 件) 等
脳(神経)外科	37 枚	脳出血等の脳血管障害の手術時 (10 件)、脳腫瘍の手術時 (8 件)、硬膜接着 (5 件)、髄液漏れの防止 (5 件) 等
整形外科	24 枚	骨折等 (6 件)、骨接合 (3 件)、骨移植 (3 件) 等
産婦人科、産科、婦人科	21 枚	子宮癌・子宮筋腫等の手術時 (5 件) 等
泌尿器科	15 枚	腎結石等の尿路結石除去 (結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法) (13 件) 等
内科	12 枚	気胸に対する胸膜接着 (2 件) 等
胸部外科	9 枚	心臓バイパス術 (1 件)、弁置換術 (1 件) 等
救急部	8 枚	食道静脈瘤 (2 件)、気胸に対する胸膜接着 (1 件) 等
呼吸器(内)科	7 枚	気胸に対する胸膜接着 (5 件)、肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止 (3 件) 等
呼吸器外科	6 枚	気胸に対する胸膜接着 (1 件)、気管瘻 (1 件) 等
消化器科、胃腸科	5 枚	肝生検 (2 件)、胃癌・胃潰瘍等の手術時 (1 件) 等
口腔外科	5 枚	口腔腫瘍の手術時 (2 件)、口腔形成術 (1 件) 等
消化器外科	5 枚	肝臓癌等の肝切除面の止血 (3 件) 等

その他に、小児外科、麻酔科が各 4 枚、耳鼻咽喉科、循環器(内)科、皮膚科が各 3 枚、形成外科 2 枚、眼科、歯科、小児科が各 1 枚、その他の診療科 4 枚、診療科名未記載 4 枚。

なお、今回の調査結果に、昭和 62 年調査等で得られている情報を加えて、フィブリノゲン製剤のフィブリン糊としての使用疾患、用途を別添 5 に示した。

2. 別紙1の1から3までの製剤によると推定される肝炎の発生率、発生概数を明らかにすること。
3. 上記2のうち、フィブリノゲンとしての使用によると推定される肝炎の発生率、発生概数を明らかにすること。
4. 上記2及び3に掲げる肝炎の発生概数について、別紙1の1から3までの製剤に係るものと判断した際の判断基準を明らかにすること。

2. から 4. までの 3 項目については、今回の調査と昭和 62 年調査に関する各々の説明中に記述した。

(1) 今回の調査からの肝炎の発生率、発生概数の推定

フィブリノゲン製剤の使用症例数と肝炎発生の経験例数、平均使用量、及び使用期間については医師へのアンケートの回答項目に盛り込んだが、医師の記憶に頼らざるを得ない面もあり、2~3 例あるいは 1~2 本といった幅のある回答が少なからずあった。このような幅のある回答も貴重な情報と考え、使用症例数や肝炎発生数あるいは平均使用量について幅のある記載の場合には回答の中央の値で集計した。すなわち、2~3 例との記載の場合には 2.5 例として、また 1~2 本との記載の場合には 1.5 本として集計した。

1) 使用症例数と肝炎発生例数、及び肝炎発生率の推定

今回の調査においては、医師記載のアンケート用紙の「フィブリノゲン使用によると思われる肝炎経験症例」欄に記載された症例数を「肝炎」として集計した。

医師からの 1,628 枚の有効アンケート回答のうち、フィブリノゲン製剤の使用症例数については 820 枚に具体的な症例数の記載があり、合計は 8,767.0 症例〔最小：8,601 症例、最大：8,873 症例〕であった。また、フィブリノゲン製剤使用によると思われる肝炎の発生数については 101 枚に記載があり、合計は 243.0 症例〔最小：235 症例、最大：251 症例〕であった。

しかしながら、一部のアンケート用紙については、例えば肝炎発生例数は記載されているが使用症例数が不明であったり、逆に使用症例数は記載されているが肝炎発生は不明とされているものもあり、これらは肝炎発生率の推定には用いることができなかった。これらを除外した 654 枚（使用症例数と肝炎発生の有無の両方に整合性のある具体的な記載があり肝炎発生率の推定に用いることができたもの）の集計と肝炎発生率の推定結果は表 4 のとおりである。なお、表 4 はアンケート結果の全体の集計である。

表4 フィブリノゲン製剤（全体）の使用症例数^(注1)、肝炎発症例数^(注1)及び推定肝炎発症率^(注2)

フィブリノゲン製剤		使用症例数	肝炎例数	推定肝炎発症率
全 体	静注	3,663.5	142.5	3.9%
	糊	2,228.5	13.5	0.6%
	計	5,892.0	156.0	2.6%

(医師アンケートで使用症例数と肝炎発生の有無の両方に整合性のある具体的な記載のあった654枚に基づく)

注1) 使用症例数と肝炎発症例数はアンケート回答に基づく実数

注2) 推定肝炎発症率はアンケート回答に基づく推定値

フィブリノゲン製剤の製剤毎の、使用症例数、肝炎発症例数、肝炎発症率の推定結果は表5に示した。命令書別紙1の1から3までの製剤、すなわち1.フィブリノゲン製剤（非加熱）、2.フィブリノゲン製剤（加熱）及び3.フィブリノゲン製剤（加熱+S/D処理）は、製造方法が一部異なるものの、販売名は「HT」を含むか否かの違いであり、外観上も区別は困難であったので、混同を避けるため、医師へのアンケート用紙には製剤名の記入欄は設けなかった。そのため、表5の集計にあたっては、アンケートに記載されたフィブリノゲン製剤の使用時期で製剤を区分けした。また、使用時期が非加熱、加熱、及び加熱+S/D処理の複数の製剤に跨る場合には、各製剤の納入実績も勘案しながら、使用された可能性のある製剤に症例を割り振ったが、使用された可能性を最大限に捉えるため、例えば、使用症例3例との回答が2剤に跨る可能性がある場合には両方の製剤に3例をカウントした。したがって、表4の全体の症例数と表5の各製剤の使用症例数の合計とは一致しない。

表5 フィブリノゲン製剤（製剤毎）の推定使用症例数^(注)、推定肝炎発症例数^(注)及び推定肝炎発症率^(注)

フィブリノゲン製剤		推定使用症例数	推定肝炎発症例数	推定肝炎発症率
非 加 熱	静注	3,440.0	123.5	3.6%
	糊	1,833.5	13.5	0.7%
	計	5,273.5	137.0	2.6%
加 熱	静注	1,970.5	65.0	3.3%
	糊	1,806.5	1.0	0.1%
	計	3,777.0	66.0	1.7%
加熱+S/D処理	静注	80.5	0.0	0.0%
	糊	0.0	0.0	0.0%
	計	80.5	0.0	0.0%

(医師アンケートで使用症例数と肝炎発生の有無の両方に整合性のある具体的な記載のあった654枚に基づく)

注) 推定使用症例数、推定肝炎発症例数及び推定肝炎発症率は、いずれもアンケート回答を、使用時期で各製剤に割り振った推定値

なお、アンケートで回答のあった肝炎例数(243.0 症例〔最小：235 症例、最大：251 症例〕)のうち、5月16日までに詳細情報を入手できた25 症例の中で、ウイルス学的検査によりC型肝炎と確認されているのは18 例であった。この18 例中9 例は長年にわたって継続的にフィブリノゲン製剤の投与を受けている先天性低フィブリノゲン血症の症例である。詳細情報を入手できた25 症例の一覧を別添6に示す。

また、フィブリノゲン製剤の使用量については、静注で826 枚、フィブリン糊としての使用で322 枚の回答が得られ、これらの回答枚数での平均使用量は、静注で2.16 本、フィブリン糊としての使用で1.17 本であった。

2) 肝炎発生概数の推定

納入数量データの残っている昭和55 年以降の肝炎の発生概数を推定するため、次のような前提をおいた。

- ① フィブリン糊として使用された数量は明らかではないが、“フィブリノゲン製剤(非加熱)”については、昭和55 年頃はフィブリン糊としての使用は一般的ではなかったと思われることから昭和55 年度の納入数量は全数が静注として使用され、その後昭和61 年度までの7 年間は静注としての使用量に変化は無かったと仮定すると、昭和56 年度から昭和61 年度までの6 年間の各年の納入数量のうち昭和55 年度の納入数量を超える部分(計73,900 本)がフィブリン糊として使用されたことになる(十の位で四捨五入し、百本単位とした)。

各年度の納入数量	(糊としての推定使用数量)
昭和55 年度：56,100 本	
昭和56 年度：58,900 本	(-56,100 本 = 2,800 本)
昭和57 年度：65,300 本	(-56,100 本 = 9,200 本)
昭和58 年度：67,800 本	(-56,100 本 = 11,700 本)
昭和59 年度：69,000 本	(-56,100 本 = 12,900 本)
昭和60 年度：73,000 本	(-56,100 本 = 16,900 本)
昭和61 年度：76,500 本	(-56,100 本 = 20,400 本)
計 466,600 本	(計：73,900 本)
(昭和62 年度以降の返品：7,700 本)	

静注としての使用量は、昭和55 年度から昭和61 年度までの納入数量の計466,600 本から、昭和62 年度以降の返品(7,700 本)とフィブリン糊として

の73,900本を差し引いた385,000本と仮定する。

- ② “フィブリノゲン製剤（加熱）”についてもフィブリン糊として使用された数量は明らかではないが、他社のキット製剤が発売された昭和63年までは昭和61年度と同じ比率で使用されたと仮定すると、フィブリン糊としての使用量は計18,500本となり、静注としての使用量は加熱製剤の総納入数量79,400本から18,500本を差し引いた60,900本となる（十の位で四捨五入し、百本単位とした）。

各年度の納入数量	(糊としての推定使用数量)
昭和62年度：58,300本	($\times 20,400/76,500 \approx 15,500$ 本)
昭和63年度：11,200本	($\times 20,400/76,500 \approx 3,000$ 本)
平成元年度以降9,900本	(計：18,500本)
計79,400本	

なお、昭和62年度の数量58,300本には、非加熱製剤の回収時に当局の許可を得て供給した治験品約7,500本を加えてある。

以上の仮定を基に、納入数量÷平均使用量で推定使用者数を求め、これに推定肝炎発生率を乗じて推定肝炎発生概数を求めて、表6に示した。しかしながら、計算に用いた平均使用量は使用症例数での平均ではなくアンケート枚数に基づく平均であることやフィブリン糊としての使用量が既に推測であることなど不確定な要素が多く、極めて粗い推定と考えざるを得ない。なお、表5の推定肝炎発生率の説明で述べたごとく、使用時期に応じて製剤毎に割り振っているため、推定肝炎発生概数は各製剤の和と全体とは一致していない。

表6 フィブリノゲン製剤投与後の推定肝炎発生概数

フィブリノゲン製剤	推定使用数量 ^{注1)}	平均使用量	推定使用者数 ^{注2)}	推定肝炎発生率	推定肝炎発生概数 ^{注3)}	
全体	静注	445,900本	2.16本	206,435例	3.9%	8,051例
	糊	92,400本	1.17本	78,974例	0.6%	474例
	計	538,300本	—	285,409例	3.0%	8,525例

注1) 推定使用数量は、データの残っている昭和55年度以降の納入数量から、静注での使用量とフィブリン糊としての使用量を仮定したもの

注2) 推定使用者数＝推定使用数量÷平均使用量

注3) 推定肝炎発生概数＝推定投与例数×推定肝炎発生率

(使用時期で区分けした製剤毎の推定肝炎発生概数)

フィブリノゲン製剤		推定使用数量 ^{注1)}	平均使用量	推定使用者数 ^{注2)}	推定肝炎発生率	推定肝炎発生概数 ^{注3)}
非加熱	静注	385,000本	2.16本	178,241例	3.6%	6,417例
	糊	73,900本	1.17本	63,162例	0.7%	442例
	計	458,900本	—	241,403例	—	6,859例
加熱	静注	60,900本	2.16本	28,194例	3.3%	930例
	糊	18,500本	1.17本	15,812例	0.1%	16例
	計	79,400本	—	44,006例	—	946例

注1) 推定使用数量は、データの残っている昭和55年度以降の納入数量から、静注での使用量とフィブリン糊としての使用量を仮定したもの

注2) 推定使用者数=推定使用数量÷平均使用量

注3) 推定肝炎発生概数=推定投与例数×推定肝炎発生率

(2) 昭和62年調査からのフィブリノゲン(加熱)の肝炎の発生率、発生概数の推定

昭和62年から平成4年までの6年間にわたって実施されたフィブリノゲンHT-ミドリ(加熱)投与症例の調査においては、投与された段階で症例を特定し、3,859症例について6ヵ月間にわたって毎月、MRが担当医師に肝炎発生の有無を確認して用紙に記録するとともに、医師の協力が得られた場合には肝炎症例について詳細調査を行っている。しかしながら、対象となった3,859症例について実際に追跡できた期間は患者の退院や転院等によって異なり、また肝炎発生時期も表7に示したとおり一定でないことから、カプラン・マイヤー法によって肝炎発生率を経時的に推定した。

表7 肝炎発生有無別の観察月数

肝炎発生		観察月数(満)									計
		0	1	2	3	4	5	6	7~	不明等	
なし	例数	327	210	210	162	136	193	2,054	138	270	3,700
	%	8.8	5.7	5.7	4.4	3.7	5.2	55.5	3.7	7.3	100.0
あり	例数	52	69	20	6	5	0	1	2	4	159
	%	32.7	43.4	12.6	3.8	3.1	0.0	0.6	1.3	2.5	100.0
計	例数	379	279	230	168	141	193	2,055	140	274	3,859
	%	9.8	7.2	6.0	4.4	3.7	5.0	53.3	3.6	7.1	100.0

1) 肝炎の内訳及び観察月数の定義

表7の肝炎発生ありの159例の内訳は、医師により肝炎と診断されている症例(疑いを含む)が29例、GOT・GPT上昇等の検査値異常や肝炎に関連する症状のみが記載されている症例が53例、MRの聞き取り記録用紙の中で肝炎発生ありの

回答肢に丸印がついているのみ等で詳細情報のない症例が 77 例である。

なお、この 159 例は平成 13 年 3 月 26 日付「命令書（厚生労働省発医薬第 166 号）に対するご報告」第 9 ページの表 4 に示したフィブリノゲン製剤（加熱）の肝炎・肝障害例の計 200 例中の 159 例である（残り 41 例は自発報告例）。

また観察期間と肝炎発生時期は、いずれもフィブリノゲン使用後の追跡月数を「満」で計算し、肝炎発生が見られた症例についてはその最初の月数を肝炎発生の観察月数とし、事象が見られなかった症例については最終的な追跡月数を観察月数とした。

2) 肝炎発生率推定対象

静注での使用例とフィブリン糊としての使用例での肝炎発生率を推定するため、以下の症例を除外した 3,449 例（表 8）を対象とした。

除外理由	例数
使用理由	
先天性低フィブリノゲン血症 (患者特定情報が足りず、正確な例数が把握できないため)	89
実験等で臨床的使用でないもの	2
静注とフィブリン糊としての併用	1
使用理由が未記入	87
観察月数が不明確な症例等(但し上記使用理由のものは除く)	231
計	410

表 8 静注例およびフィブリン糊としての使用例における肝炎発生有無別の観察月数

使用理由・肝炎症例		観察月数(満)								計	
		0	1	2	3	4	5	6	7~		
静注	なし	例数	184	65	44	30	35	54	580	36	1,028
		%	17.9	6.3	4.3	2.9	3.4	5.3	56.4	3.5	100.0
	あり	例数	46	58	11	6	5		1		127
		%	36.2	45.7	8.7	4.7	3.9	0.0	0.8	0.0	100.0
	計	例数	230	123	55	36	40	54	581	36	1,155
		%	19.9	10.6	4.8	3.1	3.5	4.7	50.3	3.1	100.0
糊	なし	例数	136	144	161	130	97	132	1,386	86	2,272
		%	6.0	6.3	7.1	5.7	4.3	5.8	61.0	3.8	100.0
	あり	例数	3	11	8						22
		%	13.6	50.0	36.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0
	計	例数	139	155	169	130	97	132	1,386	86	2,294
		%	6.1	6.8	7.4	5.7	4.2	5.8	60.4	3.7	100.0

3) 肝炎発生率の推定

推定の結果は表9に示すとおりである。

表9 カプラン・マイヤー法による推定値(%)と肝炎発生率推定値(%)

肝炎発生率推定値 = 1 - 推定値

使用理由	観察月数(満)	推定値	肝炎発生率推定値
静注	0	96.02	3.98
	1	90.00	10.00
	2	88.76	11.24
	3	88.05	11.95
	4	87.43	12.57
	6	87.29	12.71
糊	0	99.87	0.13
	1	99.36	0.64
	2	98.96	1.04

なお、カプラン・マイヤー法では推定値は肝炎発生があった時期のみ算出されるため、表9の観察月数は連続していない(静注の観察月数5がない)。同様に、フィブリン糊としての使用例の推定値が観察月数2までしかないのはフィブリン糊としての使用例では観察月数3以降の肝炎発生が無かったためである。

4) 肝炎発生概数の推定

昭和62年調査における平均使用量は、静注で3.64本、フィブリン糊としての使用で1.75本であった。この平均使用量と、表9の肝炎発生率推定値(%)を用いて、表10のとおり肝炎発生概数を推定した。

表10 昭和62年調査結果からのフィブリノゲン製剤(加熱)投与後の推定肝炎発生概数

フィブリノゲン製剤	推定使用数量 ^(注1)	平均使用量	推定使用者数 ^(注2)	推定肝炎発生率	推定肝炎発生概数 ^(注3)	
加熱	静注	60,900本	3.64本	16,731例	12.7%	2,125例
	糊	18,500本	1.75本	10,571例	1.0%	106例
	計	79,400本	—	27,302例	—	2,231例

注1) 推定使用数量はデータの残っている昭和55年度以降の納入数量から、静注での使用量とフィブリン糊としての使用量を仮定したもの

注2) 推定使用者数 = 推定使用数量 ÷ 平均使用量

注3) 推定肝炎発生概数 = 推定使用者数 × 推定肝炎発生率

(3) 今回のアンケート調査からの推定と昭和 62 年のプロスペクティブ調査からの推定について

昭和 62 年調査に基づく肝炎発生率は、今回の調査結果に基づく推定発生率に比べて、特に静注例での肝炎発生率が高かった (12.7% 対 3.3%)。その原因は必ずしも明らかではないが、次のことが考えられる。

- 昭和 62 年調査は、フィブリノゲン HT-ミドリ (加熱) の投与が行われた段階で症例を把握して 6 ヶ月間の追跡を行ったプロスペクティブな調査である。表 8 の静注での肝炎症例 127 例の中で輸血等の有無を確認できる 88 例のうち 68 例 (77.3%) が輸血併用例であったのに対し、今回の調査 (表 5) の静注での肝炎症例 65.0 例のうち輸血併用例は 22.0 例 (33.8%) であった (表 11)。このことから、今回のアンケート調査では輸血等との併用例での肝炎の多くを医師が「フィブリノゲン使用によると思われる肝炎」とは判断せず、輸血によるものと考えてアンケートに記入しなかった可能性がある。

表 11 フィブリノゲン製剤 (加熱) の推定肝炎発生率と輸血併用の有無

	肝炎例数 (うち、輸血 併用例数)	肝炎例のう ち、輸血併用 例の割合	推定肝炎 発生率	推定肝炎発生率の うち、輸血併用例を 除いた肝炎発生率
今回の 調査 ^{注1)}	65.0 (22.0)	33.8%	3.3%	2.2%
昭和 62 年 調査 ^{注2)}	127 例 (輸血有無を 確認できる 88 例中 68 例)	77.3%	12.7%	2.9%

注 1) 表 5 の加熱製剤の静注での推定肝炎発生例数、推定肝炎発生率に輸血併用例数の情報を加えたもの

注 2) 表 8 の静注での肝炎例数と表 9 の肝炎発生率推定値に、輸血の有無を確認できる肝炎発症例における輸血併用率の情報を加えたもの

今回の調査と昭和 62 年調査の推定肝炎発生率の違いは、上記のごとく、主として肝炎発生例数中の輸血併用例の占める割合の違いとみることができ、推定肝炎発生率のうちの輸血併用例を除いた肝炎発生率を、推定肝炎発生率 × (1 - 輸血併用例の割合 (%)/100) として試算すると、今回の調査で 2.2%、昭和 62 年調査で 2.9% と近似した値となることから、今回のアンケート調査では比較的実態に近いフィブリノゲン製剤による肝炎の発生状況を把握できたのではないかと考えられる。