

5. 別紙1の1から3までの製剤を使用したか、肝炎ウイルスに感染していないと推定される率及びその概数を明らかにすること。

今回の調査によって、ウイルス学的検査でC型肝炎と確認されている18例の症例情報が新たに入手され、今回の調査以前に情報を入手していた21例と合わせて、C型肝炎と確認された症例の総計は39例となった。しかしながら、フィブリノゲン製剤を投与したが肝炎ウイルスに感染していない率及びその概数を直接に推定するに足る情報は今回の調査においては入手できず、また、文献も見出せなかった。

そこで、上記の表4及び表5の推定肝炎発生率と、文献上にみられる輸血後の肝炎非発症例でのC型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽転状況から、フィブリノゲン製剤投与後の肝炎ウイルスに感染していない率の推定を試みた。

HCV抗体スクリーニング開始(平成元年)以前の国内における輸血患者230例の観察では、肝炎発症例37例中10例にHCV抗体陽転がみられ、肝炎を発症しなかった症例の中にも3例のHCV抗体陽転があったと報告されている(表12)。また、海外においても肝炎非発症例でのHCV抗体陽転例が報告されており、肝炎発症例数に対する比は0.074~0.200であった(表12)。

表12 輸血後の肝炎発症例数とHCV抗体陽転例数

報告者(報告年)	観察症例数	肝炎発症例数 (うち、HCV抗体陽転例数)	肝炎非発症例でのHCV抗体陽転例数 [肝炎発症例数に対する比]
大戸ら(1991) <sup>1)</sup>	230	37 (10)	3 [0.081]
Estebanら(1990) <sup>2)</sup>	280	27 (24)	2 [0.074]
Petersら(1993) <sup>3)</sup>	1,476	33 (10)	4 [0.121]
Barcenaら(1994) <sup>4)</sup>	127	10 (6)	2 [0.200]

これらの文献での「肝炎」はALT(GPT)値が連続して2回以上正常上限の2倍を超えるなどの診断基準が定められているのに対し、前記の表4に示した「肝炎」は統一的な診断基準を設けていない点で異なっているが、あえて、表4・表5の推定肝炎発生率と表12の最も高い比(0.200)を用いて、フィブリノゲン製剤投与後の肝炎ウイルスに感染していない率及びその概数を推定すれば表13のとおりである。

すなわち、それぞれの製剤での肝炎ウイルスに感染していないと推定される率(推定非感染率)は、 $100 - (\text{それぞれの製剤での推定肝炎発生率} \times 1.2)$ により求め、また、肝炎に感染していないと推定される概数(推定非感染概数)は製剤毎の推定使用者数に推定非感染率をかけて算出した。

しかしながら、表4及び表5の肝炎の発生率が既に推定した値であることなど不確定な要素が多く、表13の肝炎非感染率や推定非感染概数はおおまかな目安を示したものと考えざるを得ない。

表 13 フィブリノゲン製剤投与後に肝炎ウイルスに感染していないと推定される率及びその概数

フィブリノゲン製剤		推定使用者数 <sup>注1)</sup>	推定非感染率 <sup>注2)</sup>	推定非感染概数 <sup>注3)</sup>
全 体	静注	206,435 例	95.3%	196,733 例
	糊	78,974 例	99.3%	78,421 例
	計	285,409 例	—	275,154 例

(製剤毎の推定肝炎発生率に基づく推定)

フィブリノゲン製剤		推定使用者数 <sup>注1)</sup>	推定非感染率 <sup>注2)</sup>	推定非感染概数 <sup>注3)</sup>
非加熱	静注	178,241 例	95.7%	170,577 例
	糊	63,162 例	99.2%	62,657 例
	計	241,403 例	—	233,234 例
加 熱	静注	28,194 例	96.0%	27,066 例
	糊	15,812 例	99.9%	15,796 例
	計	44,006 例	—	42,862 例

注1) 推定使用者数=昭和55年以降の納入数量÷平均投与量

注2) 推定非感染率=100-(推定肝炎発生率×1.2)

注3) 推定非感染概数=推定使用者数×推定非感染率

#### 文献

- 1) 大戸 齊ら: HCV抗体スクリーニングによる輸血後肝炎の減少. 日本輸血学会雑誌, 37(5), 627-631, 1991.
- 2) Esteban, J.I., et. al.: Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. New England Journal of Medicine, 323, 1107-1112, 1990.
- 3) Peters, T., et. al.: Frequency of hepatitis C in acute post-transfusion hepatitis after open-heart surgery: A prospective study in 1,476 patients. Journal of Medical Virology, 39, 139-145, 1993.
- 4) Barcena, R., et. al.: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus after blood transfusion in heart surgery. Postgraduate Medical Journal, 70, 572-575, 1994.

以 上

## 調査方法

### 1. 調査対象医療機関の特定、調査協力依頼と聞き取り調査

弊社が現在保有する昭和55年以降のフィブリノゲン製剤の納入先データの全てを現在の支店・営業所毎に整理して、今回の調査用の施設ID番号を付与し、1軒毎に納入先を特定し、調査結果を記録した。

#### 1) 調査項目

- ・調査への協力可否（施設長）、確認日
- ・医師へのアンケート調査の可否（施設長）、確認日
- ・フィブリノゲン製剤の使用の確認、確認先（施設長、事務長、薬局長等）、確認日
- ・カルテの保管状況（保管期間）、確認先（施設長、事務長、薬局長等）、確認日

#### 2) 調査方法

- ・MRが施設の長など（内容によって、事務長、薬局長など）に面談し、調査への協力を依頼するとともに、調査項目を聞き取って記録した。

### 2. 医師へのアンケート調査

#### 1) 調査項目

- ・施設名、診療科名、医師名（イニシャル）、記載日
- ・フィブリノゲン製剤の使用症例概数、静注・外用の内訳概数
- ・使用した期間又は時期
- ・主な使用疾患名、静注と外用（生体接着剤など）の各々について
- ・1例当りの使用量、静注と外用の各々について
- ・フィブリノゲン製剤使用によると思われる肝炎の発生の経験及び経験症例数、静注・外用の内訳数、輸血などの併用例数

#### 2) 調査方法

- ・フィブリノゲン製剤使用の可能性のある医師にMRが記入を依頼した。
- ・医師による記入を原則としたが、MRによる聞き取り記録も可とした。
- ・医療機関単位、診療科単位等で調査が行われた場合には、代表医師あるいは薬剤師による記入を可とした。

## 調査結果の概略

### 1. 調査対象医療機関の特定、調査協力依頼と聞き取り調査の結果

7,004 軒 (入力ミスや納入・返品で納入数 0 となっている医療機関を含めた、今回の調査対象総数)



1,456 軒

廃院・休院 (672 軒)、統廃合 (9 軒)  
納入データが不正確 (その他△△市等) で特定不能 (458 軒)、  
面談不能又は調査に協力を得られず (223 軒)  
納入無し (納入・返品で相殺等) (37 軒)  
施設コードの重複 (30 軒)  
医療機関以外・医療目的外の使用 (22 軒)  
医療機関で対応検討中 (5 軒)

5,548 軒 (なんらかの情報が得られた医療機関数)

### 2. 医師へのアンケート調査の結果

医師への聞き取り調査を実施できた医療機関数 3,852 軒

医師記載アンケート用紙を実際に回収できた医療機関数 1,821 軒

(医療機関単位、又は診療科単位で調査が行われた施設を含む。)

1) 総回収枚数 2,743 枚

2) 有効アンケート枚数 1,628 枚

(アンケート項目のいずれかに具体的な記載のあった枚数)

3) 使用症例数についての具体的回答枚数 820 枚

4) 使用疾患・用途についての具体的回答枚数

静注として 963 枚

フィブリン糊として 377 枚

5) 肝炎発症例数についての具体的回答枚数 101 枚

## フィブリノゲン製剤 使用施設状況調査票

(調査期間：2001年3月21日～2001年4月9日)

①

記入年月日	2001年 月 日			
支店・営業所	支店	営業所	営業所長名	印
担当者名	印	担当者社員コード		
施設名	病院コード	都道府県名		

②

(対象施設が 1. 病院 2. 特定不能 3. その他 ( ))

調査(アンケート・使用確認・カルテ保管状況)への協力	1. 協力する 2. 協力出来ない	施設長への 確認日	2001年 月 日
医師へのアンケートの可否	1. 許可する 2. 協力出来ない	確認先	1. 施設長 2. 事務長 3. 薬局長 4. その他 ( )
フィブリノゲン製剤使用の確認	1. 使用している又は使用していた 2. 使用していない 3. 不明(理由: )	確認日	2001年 月 日
カルテ保管状況	1. 5年間のみ保管 2. ( )年以降保管 3. 約( )年間保管	確認先	1. 施設長 2. 事務長 3. 薬局長 4. その他 ( )
		確認日	2001年 月 日

③診療科・医師の確認

(現在の所属施設での使用経験について聴取して下さい。)

診療科名	確認医師名(職名)	使用経験※	確認日	アンケート入手
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
続き(裏面)				有・無

※ フィブリノゲン製剤使用経験「有」の場合は、該当医師に「アンケート用紙[医師記載用]」へのご記入を依頼して下さい。

◎ 「アンケート用紙[医師記載用]」の入手時に、詳細調査に協力可能な症例数が記載されている場合には、直ちに「副作用・感染症詳細調査票」へのご記入を依頼するとともに、即日「アンケート用紙[医師記載用]」をPMS推進担当者と安全性情報部(FAX: 06-6222-2309)にFAX送信して下さい。

③診療科・医師の確認

診療科名	確認医師名 (職名)	使用経験※	確認日	アンケート入手
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無
	( )	有※・無・定かでない	2001年 月 日	有・無

担当者名	印	営業所長名	印
施設名		記載日	2001年 月 日

(別添3)

フィブリノゲン製剤 アンケート用紙 [医師記載用]

施設名		診療科名	
医師名(イニシャル)		記載日	2001年 月 日

現在ご所属の施設でのご使用経験についてご記入をお願いします。

フィブリノゲン製剤 使用症例概数	1. ( )例程度 → 2. 記憶が定かでない	{ 1. 静注として ( ) 例程) 2. 外用(生体接着剤など) ( ) 例程)
使用した期間 or 時期	記載しやすい項にご記載下さい。 1. ( )年頃 2. ( )年 ~ ( )年頃まで使用 3. 使用時期の記憶が定かでない	
主な使用疾患	ご記憶の範囲で使用疾患名を具体的にご記載下さい。 1. 静注として ( ) ( ) ( ) ( ) 2. 外用(生体接着剤など)として ( ) ( ) ( ) ( )	
1例当たりの使用量	1. 静注:( )V程度 2. 外用:( )V程度	
フィブリノゲン使用に よると思われる肝炎発 生の経験及び経験症例	1. 有り 2. 無し 3. 記憶が定かでない ↓ 1. ( )例程度 → 2. 例数の記憶は 定かでない	
	{ 1. 静注として ( ) 例程) 内、輸血等の併用例 ( ) 例程) 2. 外用(生体接着剤など) ( ) 例程) 内、輸血等の併用例 ( ) 例程)	
	詳細調査に協力可能な症例数 _____ 例	

ご協力ありがとうございました。

支店・営業所	ウェルファイド株式会社 支店	営業所	入手日	2001年 月 日
担当者	印	営業所長		印

(別添4)

## フィブリノゲン製剤の静注での使用疾患・用途

疾 患 名		具体的な記載例
先天性低フィブリノゲン血症		先天性無フィブリノゲン血症、先天性異常フィブリノゲン血症
後天性低フィブリノゲン血症	産科疾患	急性胎盤早期剥離、羊水血栓症、羊水塞栓症、常位胎盤早期剥離、DIC型後産期出血、死児稽留症候群、分娩時大量出血、子宮頸管裂傷、大量子宮出血、弛緩性子宮出血、帝王切開、分娩後弛緩出血、産褥大量出血、子宮収縮不全、前期破水、腔壁裂傷、産褥子宮出血、切迫流産、前置胎盤、流産、子宮破裂、難産道強靭症、産科DIC、腔壁血腫、分娩第Ⅳ期出血、子宮内胎児死亡
	婦人科疾患	子宮筋腫、子宮頸癌、卵巣癌、機能性子宮出血、子宮内膜増殖症、性器出血、子宮全摘、
	血液疾患 (白血病除く)	悪性貧血、赤血球過多症、骨髄破壊、不適合輸血、急性溶血、ITP、低蛋白血症、再生不良性貧血、原発性線溶能亢進症、接着因子異常症、血友病
	DIC	DIC、Pre-DIC、血管内凝固症候群、播種性血管内凝固症候群、MOF
	肝疾患 (肝癌除く)	肝硬変、食道静脈瘤、食道静脈瘤破裂、慢性肝炎、劇症肝炎、妊娠性急性脂肪肝
	消化器疾患	脾壊死術後、多発性結腸憩室出血、胃潰瘍、消化器穿孔性潰瘍、出血性胃潰瘍、消化管出血、下血、出血性潰瘍、十二指腸潰瘍、穿孔性腹膜炎、非特異性小腸潰瘍、腸閉塞、上部消化管出血、吐血
	手術侵襲	術中・術後の出血、胸郭手術時強度手術侵襲、脾切除、開心術、術後DIC、術後腹腔内出血、肝切除、前立腺切除術
	外傷	広範囲の火傷、頭部外傷、頭蓋底骨折、全身打撲、交通外傷、右下腿の切創、左肋骨骨折、右大腿骨骨折、右肘関節骨折
	悪性腫瘍(血液)	白血病、急性リンパ性白血病、骨髄性白血病、L-アスパラギナーゼ(ロイナーゼ)使用による低フィブリノゲン血症、急性骨髄性白血病、ホジキン病、悪性リンパ腫、成人T細胞白血病、悪性細網球症
	悪性腫瘍(固形)	肺癌、胃癌、前立腺、食道癌、総胆管癌、結腸腫瘍、結腸癌、乳癌、肝癌
	感染症	敗血症性ショック、非定型抗酸菌症、腹腔内膿瘍、肺結核症、細菌性心内膜炎、肺炎、汎発性ムコール症
	その他の部位の出血	突発性腎出血、喀血、後腹膜腔血腫、血尿、多臓器出血、膀胱出血、脳内出血、大量鼻出血、肺出血
部位不特定の出血	大量出血、出血多量、出血性ショック、出血傾向(原因不明)、急性失血性貧血	
詳細不明の低フィブリノゲン血症	低フィブリノゲン血症(詳細不明)、無フィブリノゲン血症、低線維素原血症	
第Ⅷ因子欠乏症		先天性第Ⅷ因子欠乏症



(別添5)

## 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

部 位	疾患・術式・目的	具体的な記載例
脳・神経	脳腫瘍	脳腫瘍、悪性脳腫瘍、トルコ鞍部、ganglioma、右前頭洞 mucocele、頭蓋咽頭腫、聴神経鞘腫、聴神経腫瘍、頭蓋骨腫瘍、嗅神経芽細胞腫、血管神経腫、脊髄腫瘍、下垂体腫瘍
	脳血管障害	脳血管障害、脳動脈瘤、脳動脈瘤破裂、くも膜下出血、脳梗塞、もやもや病、内頸動脈閉塞、硬膜外血腫、脳出血
	脳動静脈奇形	脳動静脈奇形、硬膜動静脈奇形
	頭部外傷	頭部外傷、視神経損傷
	その他脳・神経疾患	髄膜炎、水頭症、頭蓋底陥入症
	硬膜接着	硬膜接着、硬膜縫合
	神経吻合	神経吻合、神経接合術
	その他術式	開頭手術、下垂体手術、頭蓋形成術
	髄液漏れ防止	髄液漏れ防止
眼	眼部腫瘍	眼窩内腫瘍
	角膜移植	角膜移植
	その他術式	結膜弁固定
耳鼻咽喉	耳鼻咽喉腫瘍	真珠腫、中耳腫瘍、咽頭癌
	耳鼻咽喉出血	鼻出血
	耳鼻咽喉外傷	外傷性鼓膜欠損
	中耳炎	中耳炎、慢性中耳炎
	耳鼻奇形	中耳奇形、小骨奇形
	鼓室形成術	鼓室形成術、耳小骨連再建術、外耳道形成術
	鼻中隔手術	鼻中隔手術
	扁桃窩の封鎖	扁桃窩の封鎖
	乳突洞充填	乳突洞充填
口腔	口腔腫瘍	口腔腫瘍、口唇腫瘍
	その他口腔疾患	歯肉出血
	口腔形成術	口蓋形成術、口腔前庭形成術、
	抜歯後歯槽封鎖	抜歯後歯槽封鎖
呼吸器、胸部	呼吸器腫瘍	巨大肺のう胞、巨大気腫性肺のう胞、両側巨大ブラ、肺癌、結腸癌肺転移
	胸部腫瘍	縦隔腫瘍、甲状腺癌、胸腺腫、癌性胸膜炎、乳癌
	呼吸器出血	気管支出血、気道出血、肺出血
	肺動静脈瘻	肺動静脈瘻
	呼吸器瘻	気管瘻、食道気管支瘻

	気胸	気胸、自然気胸
	膿胸	膿胸
	肺切除	肺切除、下葉切除、全肺切除、肺のう胞切除術
	肺癒着剥離術	肺癒着剥離術
	胸膜接着術	胸膜癒着術、胸膜の接着
	気管(支)吻合	気管吻合、気管支吻合
	瘻孔閉塞術	瘻孔閉塞術、肺瘻閉鎖、胸腔瘻孔充填術
	その他術式	開胸術、気管形成術、肺手術、肺縫縮、肺縫合
	空気漏出防止	肺切除面の空気漏出防止
心臓・血管	先天性心血管奇形	心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、両大血管左室起始症、ファロー四徴症、先天性リンパ管腫
	心臓弁障害	大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全症、僧帽弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全、連合弁膜症、大動脈弁閉塞症、三尖弁閉塞症
	虚血性心疾患	虚血性心疾患、急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、冠動脈狭窄、不整脈、川崎病の冠動脈狭窄症
	大動脈瘤、大動脈解離	大動脈瘤、解離性大動脈瘤、胸部大動脈瘤、腹部大動脈瘤、大動脈解離
	動静脈硬化症・血栓症	閉塞性動脈硬化症、下肢血栓症、ASO、バージャー氏病
	その他心・血管疾患	心室瘤、心筋症
	血管吻合	血管吻合、微小血管吻合
	弁置換術	僧帽弁人工弁置換術、大動脈弁置換
	バイパス術	A-Cバイパス術、腹部大動脈バイパス、CABG術
	人工血管	人工血管移植術、人工血管置換術
	硬化療法	大動脈瘤硬化療法
	その他術式	開心術、心臓手術、大血管手術、ペースメーカー植込み
	グロテチン	フィブリンコート人工血管、人工血管グロテチン
	止血	吻合部出血防止、吻合部止血
消化管	消化管腫瘍	食道癌、直腸癌、胃癌、S状結腸癌、大腸癌、頸部食道癌、直腸癌
	食道静脈瘤	食道静脈瘤
	消化管潰瘍	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、クローン病
	消化管瘻	直腸瘻
	その他消化管疾患	消化管穿孔、直腸出血、消化管出血、食道閉鎖症、腸閉塞
	消化器切除術	食道全摘、大腸切除、胃切除術、膝頭十二指腸切除術
	消化管吻合	消化器吻合、腸吻合、胆管空腸吻合術
	硬化療法	食道静脈瘤硬化術
	その他術式	消化器系手術、ERCP後の血管損傷部位
	止血	止血、内視鏡的止血