

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 日本薬科大学 客員教授 山口 照英

研究要旨

1. 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の 457 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示唆された。

今後は、これらの調査結果を、クロス集計や人工知能を用いた手法を用いて複合的に解析をおこなうことで、製剤の不活化処理の効果や感染リスクを明らかにするとともに、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も検討をおこなうことを予定している。

2. 薬害肝炎をもたらしたフィブリノゲン製剤投与時期のピークは製剤の種類、医師の専門性、所属機関・教室の投与方針、等々で微妙に異なっていることが報告されている。供血者の HCV 感染がある程度検出しうるようになった時期において、製造販売元から医療者への情報提供が十分になされていたか否かについて、当時の添付文書、緊急安全情報の記載内容を時系列的に検討した。その結果、フィブリノゲン製剤製造に供する供血者スクリーニングに抗 HCV 抗体測定が導入されたことに関する周知時期にタイムラグがあったこと、また、肝炎発症リスクに関する記述に関して、非 A 非 B 型肝炎の大部分が C 型肝炎であったことへの認識がやや不十分であった可能性が示唆された。

3. 昨年度の論文調査等から製造方法と C 型肝炎ウイルス感染リスクは、関連していることが示唆された。β-プロピオラクトン (BPL) 処理が行われなくなった後に感染者が増加していることから BPL のウイルス不活化効果を実験的に確認した。メーカーで実施されていた不活化実験の条件で実験したが、HCV のモデルウイルスとして使用されている牛下痢症ウイルスに対し、2 回の実験で平均 4.3×10^3 以上不活化されることが示された。実際の工程では粗

精製の段階で BPL 処理が行われているが我々は最終製品を用いて検討しており、最終製剤の方がより不活化効果を得やすい可能性もあるが、BPL 処理によって完全ではないにしろ HCV を不活化していたことが示唆された。

4. 本研究では、日本およびアメリカにおける HCV の感染経路・感染リスク要因の経時的傾向を把握することを目的に、システムティックレビューを行った。また、HCV 感染経路のなかでもフィブリノゲン製剤による感染については、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。C 型肝炎ウイルスの感染経路・感染リスク要因ならびに特定製剤による C 型肝炎ウイルスの感染リスクに関する文献調査結果を、今後医療機関に提供し、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調査に活用可能であると考えられた。

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 国立国際医療研究センター病院 中央検査部門 臨床検査科診療科長	八橋 弘 正木尚彦
	埼玉医科大学医学部 輸血細胞移植部長 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	岡田義昭 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。また、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も検討をおこなう。

B. 研究方法（1）

B-1. 研究対象：

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。

B-1-1. 医療機関と対象者数：457 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 3 施設で、計 457 名。

施設名	投与判明者数
名古屋大学医学部附属病院	307 名
A 病院	32 名
京都大学医学部附属病院	118 名

B-1-2. 原告団の対象者数：627 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 627 名

B-2. 調査項目：

調査項目は、次の通りである。

製剤投与時の年齢、性別、生存状況（カルテ調査時点）、通院状況（カルテ調査時点）、投与時期（年月）、製剤の投与本数、投与した診療科、投与時の原疾患（主な病名等）、製剤の静

脈注射/フィブリン糊の別、手術の有無（有りの場合はその手術名）、投与の際の出血量、輸血の有無、HCV感染の有無、抗ウイルス療法実施の有無（有りの場合、治療法、その転帰）。

B-3.調査期間、解析期間：

調査予定期間：令和2年12月7日～令和3年12月31日

解析予定期間：令和2年12月7日～令和4年3月31日

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。

研究方法（2）

HCVが発見された1988年前後（1985～1995年）にフィブリン製剤の製造販売元であった株式会社ミドリ十字社が作成した添付文書、緊急安全情報入手し、改訂時期、供血者の感染症チェック、不活化処理法、肝炎発症リスクに関する記載、について時系列的に検討した。尚、分担研究の遂行に関しては分担研究者所属施設（国立国際医療研究センター）の倫理審査委員会の承認を受けている（NCGM-G-003203-00）。

研究方法（3）

1.牛下痢症ウイルスの感染価測定法

牛下痢症ウイルス（Bovine viral diarrhea Virus:BVDV）の感染価はMDBK細胞株を用いた。細胞を感染1日前に96穴プレートに5X10⁴/well 蒔いた。BPL処理されたフィブリン製剤は、10倍ずつの10の各々独立した希釈系列を作成し、100μLずつMDBK細胞に感染させた。感染7日後にCPEの有無を観察し、Reed-Munchの計算式に従ってTCID₅₀を求めた。

2.BVDVを添加したフィブリン製剤のBPL処理法

製造メーカーが実際に実施していたフィブリン製剤のBPL処理によるウイルス不活化の評価実験に忠実に従って不活化効果を評価した。フィブリン製剤は添付されている溶解液を37度に加温して50mLに溶解し、12mLに分注した。0.5mLのBVDV液を添加してよく混ぜ0.5mLを採取した（処理前検体）。次に製造法と同じ濃度になるようにBPLを添加し、よく混合して0.5mLを採取、直ちに同量のチオ硫酸ナトリウムを添加しBPLの活性を止めた。BPLを添加されたフィブリン液は、pHが酸性に傾くので10分毎にpHを測定し、必要に応じてクエン酸バッファーにてpHを製法と同等の範囲に保った。また、室温で緩やかに攪拌しながら添加1時間後に検体を0.5mLサンプリングして直ちに同量のチオ硫酸を加えた（1時間後検体）。残りのフィブリン液は、23度に設定した恒温槽の中で更に5時間反応させた（6時間後検体）。その間のpHは調整しなかった。

研究方法（4）

1.日本におけるHCVの感染経路に関する文献調査

1) 文献抽出、文献レビューとメタアナリシスの方法

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2019年10月24日より行った。PubMedのキーワードは“hepatitis” AND risk AND (transmission OR route OR cause) AND (Japan OR Japanese)、医中誌のキーワードは(肝炎/TH or 肝炎/AL) and (感染症伝播/TH or 感染経路/AL)) and (PT=原著論文)である。HCV感染経路・感染リスク要因の経時的な傾向を把握するために、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。

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 1)-b) を設けている。

【選択基準】

(i) 以下 a), b) のどちらかをみたく

a) 1990 年以降に実施された研究で、かつ C 型肝炎ウイルスの感染経路・感染リスク要因についての記載がある

b) 1989 年以前に実施された研究で、かつ肝炎のリスク要因に関する記載があるもの

(ii) 対象者が日本人または日本に住んでいる

【除外基準】

(i) 総説

(ii) A 型肝炎・B 型肝炎・D 型肝炎・E 型肝炎のみを対象としたことが明らかである文献。

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 (PubMed: E.B.・O.S、医中誌: Y.N.・A.S.)。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 (T.A. または M.O.) 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 (PubMed: E.B.・O.S、医中誌: Y.N.・A.S.)。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、オッズ比など HCV 有病率・感染リスク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。なお、質的統合の過程で、研究の質 (バイアス等) を記載しているが、システマティックレビューやメタアナリシスの除外条件には用いていない。

④ 質的統合の対象となった文献から抽出する情報

質的統合の対象となった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、DOI

- ・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

- ・研究対象の種類: 一般住民、妊婦、病院受診者

- ・対象者選出方法: 無作為抽出など

- ・全対象者数

- ・対象者の男女比

- ・対象者の平均年齢±標準偏差

- ・HCV 感染の定義: HCV RNA 陽性、HCV 抗体陽性

- ・検討された「リスク要因」:

- ・「リスク要因」を持っている対象者数と感染者数 (感染率)

- ・「リスク要因」を持っていない対象者数と感染者数 (感染率)

- ・リスク指標の種類: オッズ比、ハザード比

- ・「リスク要因」に関する粗オッズ比、95% 信頼区間、P 値

- ・「リスク要因」に関する調整オッズ比、

95%信頼区間、P 値、調整因子

・その研究において考えられるバイアス(選択バイアス、情報バイアス)

⑤ メタアナリシスの方法

リスク要因(輸血、手術、透析)を有する集団における HCV 有病率について時代別に逆分散法によるメタアナリシスを行った。また、時期に分けてサブ解析を行った。また、対照群を置いている研究が 2 つ以上ある場合は、Fixed effect model および Random effects model によるオッズ比のメタアナリシスを行った。なお、HCV 感染の定義を、HCV 抗体としている文献、HCV RNA としている文献ごとにサブ解析を行った。

2. アメリカにおける HCV の感染経路に関する文献調査

1) 文献抽出、文献レビューとメタアナリシスの方法

① データベースと検索方法

文献の検索は PubMed を使用した。検索は 2019 年 10 月 24 日より行った。PubMed のキーワードは“hepatitis” AND risk AND (transmission OR route OR cause) AND (US OR USA OR America)である。

HCV 感染経路・感染リスク要因の経時的な傾向を把握するために、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。

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 1)-b)を設けている。

【選択基準】

(i) 以下 a), b)のどちらかをみたす

a) 1990 年以降に実施された研究で、かつ C 型肝炎ウイルスの感染経路・感染リスク要因についての記載がある

b) 1989 年以前に実施された研究で、かつ肝炎のリスク要因に関する記載があるもの

(ii) 対象者がアメリカ人またはアメリカに住んでいる

【除外基準】

(a) 総説

(b) A 型肝炎・B 型肝炎・D 型肝炎・E 型肝炎のみを対象としたことが明らかである文献

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 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(各文献につき 5 名の研究者 EB, OS, RA, UM, TS から 2 名が担当した)。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(T.A.または M.O.)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(各文献につき 5 名の研究者 EB, OS, RA, UM, TS から 2 名が担当した)。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、オッズ比など HCV 有病率・感染リスク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。

なお、質的統合の過程で、研究の質(バイアス等)を記載しているが、システマティックレ

ビューやメタアナリシスの除外条件には用いていない。

④ 質的統合の対象となった文献から抽出する情報

質的統合の対象となった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、DOI
- ・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
- ・研究対象の種類: 一般住民、妊婦、病院受診者
 - ・対象者選出方法: 無作為抽出など
 - ・全対象者数
 - ・対象者の男女比
 - ・対象者の平均年齢±標準偏差
 - ・HCV感染の定義: HCV RNA 陽性、HCV 抗体陽性
 - ・検討された「リスク要因」:
 - ・「リスク要因」を持っている対象者数と感染者数 (感染率)
 - ・「リスク要因」を持っていない対象者数と感染者数 (感染率)
 - ・リスク指標の種類: オッズ比、ハザード比
 - ・「リスク要因」に関する粗オッズ比、95%信頼区間、P 値
 - ・「リスク要因」に関する調整オッズ比、95%信頼区間、P 値、調整因子
 - ・その研究において考えられるバイアス

⑤ メタアナリシスの方法

リスク要因 (輸血、手術、透析) を有する集団における HCV 有病率について時代別に逆分散法によるメタアナリシスを行った。また、時期に分けてサブ解析を行った。

また、対照群を置いている研究が 2 つ以上

ある場合は、Fixed effect model および Random effects model によるオッズ比のメタアナリシスを行った。なお、HCV 感染の定義を、HCV 抗体としている文献、HCV RNA としている文献ごとにサブ解析を行った。

3. 国内外におけるフィブリノゲン製剤による HCV 感染

1) 文献抽出、文献レビューとメタアナリシスの方法

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 2019 年 11 月 6 日より行った。医中誌の検索については、2020 年 10 月 7 日に検索式を見直し、再度検索を行った。PubMed のキーワードは “hepatitis” AND fibrinogen、医中誌のキーワードは「肝炎 AND フィブリノゲン【絞り込み条件: 原著論文のみ】」および「肝炎 AND (フィブリノゲン OR 血液凝固因子製剤)【絞り込み条件: なし】※会議録含む」であった。

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 1)-b) を設けている。

【選択基準 Include criteria】

(i) 以下 a), b) のどちらかをみたす

a) 1990 年以降に実施された研究で、かつ C 型肝炎ウイルスとフィブリノゲンについての記載がある

b) 1989年以前に実施された研究で、かつ肝炎のリスク要因に関する記載があるもの

【除外基準】

(i) 総説

(ii) A型肝炎・B型肝炎・D型肝炎・E型肝炎のみを対象としたことが明らかである文献

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(PubMed: E.B.・O.S.、医中誌: Y.N.・A.S.)。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(T.A.またはM.O.)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(PubMed: E.B.・O.S.、医中誌: Y.N.・A.S.)。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、オッズ比などHCV有病率・感染リスク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。

なお、質的統合の過程で、研究の質(バイアス等)を記載しているが、システムティックレビューやメタアナリシスの除外条件には用いていない。

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、DOI
- ・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

・研究対象の種類: 一般住民、妊婦、病院受診者

- ・対象者選出方法: 無作為抽出など
- ・全対象者数
- ・対象者の男女比
- ・対象者の平均年齢±標準偏差
- ・HCV感染の定義: HCV RNA 陽性、HCV抗体陽性

・フィブリノゲン製剤投与対象者数と感染者数(感染率)

・フィブリノゲン製剤投与対象者数と感染者数(感染率)

- ・リスク指標の種類: オッズ比、ハザード比
- ・フィブリノゲン製剤に関する粗オッズ比、95%信頼区間、P値

・フィブリノゲン製剤に関する調整オッズ比、95%信頼区間、P値、調整因子

・その研究において考えられるバイアス

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有病率について時代別に逆分散法によるメタアナリシスを行った。また、時期に分けてサブ解析を行った。

また、対照群を置いている研究について、Fixed effect modelおよびRandom effects modelによるオッズ比のメタアナリシスを行った。なお、HCV感染の定義を、HCV抗体としている文献、HCV RNAとしている文献ごとにサブ解析を行った。

⑥ アメリカFDAレポート調査

上記1)～5)とは別に、FDAで公開されているフィブリノゲン製剤に関する情報を要約した。

4. 血液製剤によるHCV感染リスクに関する

る動物実験

1) 文献抽出、文献レビューとメタアナリシスの方法

① データベースと検索方法

文献の検索はPubMedを使用した。検索は2020年10月7日により行った。PubMedのキーワードは(Blood Coagulation Factor) AND (Chimpanzee OR mouse) AND hepatitisである。

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1)-b)を設けている。

【選択基準】

(i) 以下 a), b)のどちらかをみたく

a) 1990年以降に実施された研究で、かつC型肝炎ウイルスの感染経路・感染リスク要因についての記載がある

b) 1989年以前に実施された研究で、かつ肝炎のリスク要因に関する記載があるもの

【除外基準】

(i) 総説

(ii) A型肝炎・B型肝炎・D型肝炎・E型肝炎のみを対象としたことが明らかである文献

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により抽出された文献のアブストラクトに対し、2名の研究者がアブストラクトレビューを行った。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。フルテキストレビューの対象となった文献は、2名の研究

者がアブストラクトレビューを行った。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。

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、DOI
- ・研究デザイン: 動物実験
- ・研究対象の種類: 動物 (チンパンジー、マウス、他)
- ・対象数
- ・対象血液製剤
- ・不活化方法
- ・HCV感染結果
- ・その研究において考えられるバイアス

C. 研究結果 (1)

C-1. 京都大学病院

京都大学医学部附属病院による報告の投与判明者 n=118 に対して解析を行った。

C-1-1. 製剤投与時年齢と性別

投与時の年齢は全体で0代15人(12.7%)、10代13人(11.0%)、20代7人(5.9%)、30代5人(4.2%)、40代17人(14.4%)、50代24人(20.3%)、60代29人(24.6%)、70代7人(5.9%)、80代1人(0.8%)であった。平均年齢は43.4歳であった。

男性は0代10人(13.5%)、10代9人(12.2%)、20代5人(6.8%)、30代2人(2.7%)、40代10人(13.5%)、50代18人(24.3%)、60代17人(23.0%)、70代3人(4.1%)、80代0人(0.0%)であった。平均年齢は41.6歳であった。

女性は0代5人(11.4%)、10代4人(9.1%)、20代2人(4.5%)、30代3人(6.8%)、40代

7人(15.9%)、50代6人(13.6%)、60代12人(27.3%)、70代4人(9.1%)、80代1人(2.3%)であった。平均年齢は46.6歳であった。性別は男性が74人(62.7%)、女性が44人(37.3%)であった。

C-1-2.生存状況（カルテ調査時点）

生存状況は全体で不明68人(57.6%)、死亡37人(31.4%)、生存13人(11.0%)、男性は不明37人(50.0%)、死亡29人(39.2%)、生存8人(10.8%)、女性は不明31人(70.5%)、死亡8人(18.2%)、生存5人(11.4%)であった。

C-1-3.通院状況（カルテ調査時点）

通院状況は全体で通院中9人(7.6%)、通院無109人(92.4%)、男性は通院中5人(6.8%)、通院無69人(93.2%)、女性は通院中4人(9.1%)、通院無40人(90.9%)であった。

C-1-4.投与時期

投与時期は全体で1982年1人(0.8%)、1983年2人(1.7%)、1984年24人(20.3%)、1985年14人(11.9%)、1986年4人(3.4%)、1987年5人(4.2%)、1988年23人(19.5%)、1989年15人(12.7%)、1990年21人(17.8%)、1991年5人(4.2%)、1992年4人(3.4%)であった。

男性は1982年0人(0.0%)、1983年1人(1.4%)、1984年21人(28.4%)、1985年8人(10.8%)、1986年1人(1.4%)、1987年3人(4.1%)、1988年11人(14.9%)、1989年9人(12.2%)、1990年14人(18.9%)、1991年4人(5.4%)、1992年2人(2.7%)であった。

女性は1982年1人(2.3%)、1983年1人

(2.3%)、1984年3人(6.8%)、1985年6人(13.6%)、1986年3人(6.8%)、1987年2人(4.5%)、1988年12人(27.3%)、1989年6人(13.6%)、1990年7人(15.9%)、1991年1人(2.3%)、1992年2人(4.5%)であった。

C-1-5.製剤の投与本数

製剤の投与本数は118人全員が1g1本であった。

C-1-6.投与した診療科

投与した診療科は全体で心臓血管外科66人(55.9%)、整形外科52人(44.1%)、男性は心臓血管外科49人(66.2%)、整形外科25人(33.8%)、女性は心臓血管外科17人(38.6%)、整形外科27人(61.4%)であった。

C-1-7.投与時の原疾患

投与時の原疾患は主に全体で狭心症9人(7.6%)、陳旧性心筋梗塞8人(6.8%)、虚血性心疾患8人(6.8%)等、男性が陳旧性心筋梗塞8人(10.8%)、狭心症7人(9.5%)、虚血性心疾患7人(9.5%)等、女性が胸部大動脈瘤3人(6.8%)、腹部大動脈瘤3人(6.8%)、狭心症2人(4.5%)、等であった。全体の括弧内はnを母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-1-8.製剤の静脈注射/フィブリン糊の別

製剤の静脈注射/フィブリン糊の別（以下、製剤の使用種別）は118人全員が糊であった。

製剤の種類は118人全員がフィブリン糊であった。

C-1-9.手術の有無

手術名は主に合計で冠動脈バイパス術29人(24.6%)、不明9人(7.6%)等、男性が冠動脈バイパス術26人(35.1%)等、不明8人

(10.8%)、女性が人工股関節置換術 4 人(9.1%)等であった。全体の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

手術の有無は 118 人全員が有であった。全体の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-1-10.投与時の出血量

投与の際の出血量は全体で 1~300ml 16 人(13.6%)、301~600ml 7 人(5.9%)、601~900ml 9 人(7.6%)、901~1200ml 8 人(6.8%)、1201~1500ml 4 人(3.4%)、1501~1800ml 1 人(0.8%)、1801~2100ml 3 人(2.5%)、2101~2400ml 1 人(0.8%)、2401~2700ml 1 人(0.8%)、2701~3000ml 1 人(0.8%)であった。他に不明 64 人(54.2%)、有 1 人(0.8%)、3960ml 1 人(0.8%)、6200ml 1 人(0.8%)であった。

男性は 1~300ml 7 人(9.5%)、301~600ml 5 人(6.8%)、601~900ml 5 人(6.8%)、901~1200ml 5 人(6.8%)、1201~1500ml 2 人(2.7%)、1501~1800ml 0 人(0.0%)、1801~2100ml 1 人(1.4%)、2101~2400ml 0 人(0.0%)、2401~2700ml 0 人(0.0%)、2701~3000ml 0 人(0.0%)であった。

女性は 1~300ml 9 人(20.5%)、301~600ml 2 人(4.5%)、601~900ml 4 人(9.1%)、901~1200ml 3 人(6.8%)、1201~1500ml 2 人(4.5%)、1501~1800ml 1 人(2.3%)、1801~2100ml 2 人(4.5%)、2101~2400ml 1 人(2.3%)、2401~2700ml 1 人(2.3%)、2701~3000ml 1 人(2.3%)であった。

C-1-11.輸血の有無

輸血の有無は全体で不明 62 人(52.5%)、

有 31 人(26.3%)、無 25 人(21.2%)、男性で不明 48 人(64.9%)、有 13 人(17.6%)、無 13 人(17.6%)、女性で不明 14 人(31.8%)、有 18 人(40.9%)、無 12 人(27.3%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-1-12.HCV 感染の有無、抗ウイルス療法実施の有無

HCV 感染の有無、抗ウイルス療法実施の有無は共に 118 人全員が不明であった。

C-1-13. 生存者および生存不明者(n=81)の現在の推定年齢

生存者および生存不明者(n=81)の現在の推定年齢は全体で 20 代 1 人(1.2%)、30 代 5 人(6.2%)、40 代 8 人(9.9%)、50 代 10 人(12.3%)、60 代 3 人(3.7%)、70 代 9 人(11.1%)、80 代 13 人(16.0%)、90 代 19 人(23.5%)、100 代 12 人(14.8%)、110 代 1 人(1.2%)であった。

生存者は 20 代 1 人(7.7%)、30 代 3 人(23.1%)、40 代 1 人(7.7%)、50 代 1 人(7.7%)、60 代 2 人(15.4%)、70 代 4 人(30.8%)、80 代 1 人(7.7%)、90 代 0 人(0.0%)、100 代 0 人(0.0%)、110 代 0 人(0.0%)であった。

生存不明者は 20 代 0 人(0.0%)、30 代 2 人(2.9%)、40 代 7 人(10.3%)、50 代 9 人(13.2%)、60 代 1 人(1.5%)、70 代 5 人(7.4%)、80 代 12 人(17.6%)、90 代 19 人(27.9%)、100 代 12 人(17.6%)、110 代 1 人(1.5%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、生存、不明の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-1-14. 輸血の有無に関するクロス集計

輸血の有無と投与年、投与時の年代、生存状況、投与した診療科、通院状況とのクロス集計を示した。

輸血なし (n=25) について、投与年は1982年1人(4.0%)、1983年0人(0.0%)、1984年0人(0.0%)、1985年0人(0.0%)、1986年0人(0.0%)、1987年2人(8.0%)、1988年8人(32.0%)、1989年6人(24.0%)、1990年8人(32.0%)、1991年0人(0.0%)、1992年0人(0.0%)であった。括弧内は輸血の有無ごとの計に対する比率を表す。

輸血なしについて、投与時の年代は0代1人(4.0%)、10代5人(20.0%)、20代5人(20.0%)、30代0人(0.0%)、40代3人(12.0%)、50代4人(16.0%)、60代7人(28.0%)、70代0人(0.0%)、80代0人(0.0%)であった。括弧内は輸血の有無ごとの計に対する比率を表す。

輸血なしについて、生存状況は不明18人(72.0%)、死亡5人(20.0%)、生存2人(8.0%)であった。括弧内は輸血の有無ごとの計に対する比率を表す。

輸血なしについて、投与した診療科は心臓血管外科0人(0.0%)、整形外科25人(100.0%)であった。括弧内は輸血の有無ごとの計に対する比率を表す。

輸血なしについて、通院状況は通院中2人(8.0%)、通院無23人(92.0%)であった。括弧内は輸血の有無ごとの計に対する比率を表す。

C-1-15. 生存状況に関するクロス集計

生存状況と投与年、投与時の年代、投与した

診療科、通院状況とのクロス集計を示した。投与年について、生存者 (n=13) は1982年0人(0.0%)、1983年0人(0.0%)、1984年1人(7.7%)、1985年0人(0.0%)、1986年0人(0.0%)、1987年1人(7.7%)、1988年3人(23.1%)、1989年4人(30.8%)、1990年2人(15.4%)、1991年2人(15.4%)、1992年0人(0.0%)、死亡者 (n=37) は1982年0人(0.0%)、1983年0人(0.0%)、1984年10人(27.0%)、1985年7人(18.9%)、1986年2人(5.4%)、1987年1人(2.7%)、1988年5人(13.5%)、1989年1人(2.7%)、1990年7人(18.9%)、1991年2人(5.4%)、1992年2人(5.4%)であった。括弧内は生存状況ごとの計に対する比率を表す。

投与時の年代について、生存者は0代4人(30.8%)、10代1人(7.7%)、20代1人(7.7%)、30代2人(15.4%)、40代4人(30.8%)、50代1人(7.7%)、60代0人(0.0%)、70代0人(0.0%)、80代0人(0.0%)、死亡者は0代8人(21.6%)、10代2人(5.4%)、20代0人(0.0%)、30代1人(2.7%)、40代9人(24.3%)、50代8人(21.6%)、60代7人(18.9%)、70代2人(5.4%)、80代0人(0.0%)であった。括弧内は生存状況ごとの計に対する比率を表す。

投与した診療科について、生存者は心臓血管外科4人(30.8%)、整形外科9人(69.2%)、死亡者は心臓血管外科28人(75.7%)、整形外科9人(24.3%)であった。括弧内は生存状況ごとの計に対する比率を表す。

通院状況について、生存者は通院中9人

(69.2%)、通院無 4 人(30.8%)、死亡者は通院中 0 人(0.0%)、通院無 37 人(100.0%)であった。括弧内は生存状況ごとの計に対する比率を表す。

C-2. A 病院

A 病院による報告の投与判明者 n=32 に対して解析を行った。括弧内数値の説明を図表の注釈として記載した。

C-2-1. 製剤投与時の年齢、性別

投与時の年齢は全体で 10 代 1 人(3.1%)、20 代 10 人(31.3%)、30 代 11 人(34.4%)、40 代 4 人(12.5%)、50 代 1 人(3.1%)、60 代 3 人(9.4%)、70 代 1 人(3.1%)、80 代 1 人(3.1%)であった。平均年齢は 38.3 歳であった。男性は 10 代 1 人(8.3%)、20 代 2 人(16.7%)、30 代 3 人(25.0%)、40 代 1 人(8.3%)、50 代 1 人(8.3%)、60 代 3 人(25.0%)、70 代 0 人(0.0%)、80 代 1 人(8.3%)であった。平均年齢は 44.3 歳であった。女性は 10 代 0 人(0.0%)、20 代 8 人(40.0%)、30 代 8 人(40.0%)、40 代 3 人(15.0%)、50 代 0 人(0.0%)、60 代 0 人(0.0%)、70 代 1 人(5.0%)、80 代 0 人(0.0%)であった。平均年齢は 34.8 歳であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。性別は男性が 12 人 (37.5%)、女性が 20 人 (62.5%) であった。括弧内は n を母数とした比率を表す。

C-2-2. 生存状況 (カルテ調査時)

生存状況は全体で生存 23 人(71.9%)、死亡 9 人(28.1%)、男性は生存 7 人(58.3%)、死亡 5 人(41.7%)、女性は生存 16 人(80.0%)、死亡 4 人(20.0%)であった。括

弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-2-3. 通院状況 (カルテ調査時点)

通院状況は 32 人全員が通院無であった。

C-2-4. 投与時期

年ごとの投与時期は全体で 1971 年 1 人(3.1%)、1972 年 2 人(6.3%)、1973 年 2 人(6.3%)、1975 年 1 人(3.1%)、1976 年 1 人(3.1%)、1977 年 1 人(3.1%)、1979 年 1 人(3.1%)、1980 年 1 人(3.1%)、1982 年 7 人(21.9%)、1983 年 3 人(9.4%)、1984 年 2 人(6.3%)、1985 年 3 人(9.4%)、1986 年 3 人(9.4%)、1987 年 3 人(9.4%)、1988 年 1 人(3.1%)であった。

男性は 1971 年 0 人(0.0%)、1972 年 0 人(0.0%)、1973 年 0 人(0.0%)、1975 年 0 人(0.0%)、1976 年 0 人(0.0%)、1977 年 1 人(8.3%)、1979 年 0 人(0.0%)、1980 年 0 人(0.0%)、1982 年 5 人(41.7%)、1983 年 0 人(0.0%)、1984 年 1 人(8.3%)、1985 年 2 人(16.7%)、1986 年 0 人(0.0%)、1987 年 2 人(16.7%)、1988 年 1 人(8.3%)であった。

女性は 1971 年 1 人(5.0%)、1972 年 2 人(10.0%)、1973 年 2 人(10.0%)、1975 年 1 人(5.0%)、1976 年 1 人(5.0%)、1977 年 0 人(0.0%)、1979 年 1 人(5.0%)、1980 年 1 人(5.0%)、1982 年 2 人(10.0%)、1983 年 3 人(15.0%)、1984 年 1 人(5.0%)、1985 年 1 人(5.0%)、1986 年 3 人(15.0%)、1987 年 1 人(5.0%)、1988 年 0 人(0.0%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-2-5. 投与した診療科

投与した診療科は全体で産科 12 人(37.5%)、外科 5 人(15.6%)、婦人科 1 人(3.1%)、形成外科 6 人(18.8%)、内科 1 人(3.1%)、泌尿器科 6 人(18.8%)、整形外科 1 人(3.1%)、男性は産科 0 人(0.0%)、外科 3 人(25.0%)、婦人科 0 人(0.0%)、形成外科 3 人(25.0%)、内科 1 人(8.3%)、泌尿器科 4 人(33.3%)、整形外科 1 人(8.3%)、女性は産科 12 人(60.0%)、外科 2 人(10.0%)、婦人科 1 人(5.0%)、形成外科 3 人(15.0%)、内科 0 人(0.0%)、泌尿器科 2 人(10.0%)、整形外科 0 人(0.0%)であった。

合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-2-6. 投与時の原疾患

投与時の原疾患の主なものは全体で熱傷 5 人(15.6%)、分娩時出血 5 人(15.6%)、男性は熱傷 2 人(16.7%)、女性は分娩時出血 5 人(25%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-2-7. 製剤の静脈注射/フィブリン糊の別

製剤の使用種別は全体で静注(点滴) 19 人(59.4%)、糊 5 人(15.6%)、糊、液 1 人(3.1%)、腎盂内注入 6 人(18.8%)、膜 1 人(3.1%)、男性は静注(点滴) 4 人(33.3%)、糊 3 人(25.0%)、糊、液 0 人(0.0%)、腎盂内注入 4 人(33.3%)、膜 1 人(8.3%)、女性は静注(点滴) 15 人(75.0%)、糊 2 人(10.0%)、糊、液 1 人(5.0%)、腎盂内注入 2 人(10.0%)、膜 0 人(0.0%)であった。

合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

製剤の種類は全体でフィブリノゲン 25 人(78.1%)、フィブリン糊 5 人(15.6%)、フィブリン糊、フィブリン液 1 人(3.1%)、人フィブリン膜 1 人(3.1%)、男性はフィブリノゲン 8 人(66.7%)、フィブリン糊 3 人(25.0%)、フィブリン糊、フィブリン液 0 人(0.0%)、人フィブリン膜 1 人(8.3%)、女性はフィブリノゲン 17 人(85.0%)、フィブリン糊 2 人(10.0%)、フィブリン糊、フィブリン液 1 人(5.0%)、人フィブリン膜 0 人(0.0%)であった。

合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-2-8. 手術の有無

手術の有無は全体で無 9 人(28.1%)、有 23 人(71.9%)、男性は無 0 人(0.0%)、有 12 人(100.0%)、女性は無 9 人(45.0%)、有 11 人(55.0%)であった。

合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

手術有(n=23)の中で主な手術名は植皮術であり全体で 6 人(26.1%)、男性は 3 人(25.0%)、女性は 3 人(27.3%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-2-9. 投与時の出血量

投与の際の出血量は全体で 0~250ml 5 人(15.6%)、251~500ml 5 人(15.6%)、501~750ml 0 人(0.0%)、751~1000ml 1 人(3.1%)、1001~1250ml 1 人(3.1%)、1251~1500ml 2 人(6.3%)、1501~1750ml 1 人

(3.1%)、1751～2000ml 1人(3.1%)、2001～2250ml 3人(9.4%)、2251～2500ml 3人(9.4%)であった。他に全体で不明 5人(15.6%)、少量 2人(6.3%)、6565ml 1人(3.1%)、13960ml 1人(3.1%)、16746ml 1人(3.1%)であった。

男性は0～250ml 4人(33.3%)、251～500ml 2人(16.7%)、501～750ml 0人(0.0%)、751～1000ml 1人(8.3%)、1001～1250ml 0人(0.0%)、1251～1500ml 0人(0.0%)、1501～1750ml 0人(0.0%)、1751～2000ml 0人(0.0%)、2001～2250ml 1人(8.3%)、2251～2500ml 0人(0.0%)であった。

女性は0～250ml 1人(5.0%)、251～500ml 3人(15.0%)、501～750ml 0人(0.0%)、751～1000ml 0人(0.0%)、1001～1250ml 1人(5.0%)、1251～1500ml 2人(10.0%)、1501～1750ml 1人(5.0%)、1751～2000ml 1人(5.0%)、2001～2250ml 2人(10.0%)、2251～2500ml 3人(15.0%)であった。

C-2-10.輸血の有無

輸血の有無は全体で有 20人(62.5%)、無 12人(37.5%)、男性が有 5人(41.7%)、無 7人(58.3%)、女性が有 15人(75.0%)、無 5人(25.0%)であった。

合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-2-11.HCV 感染の有無、抗ウイルス療法実施の有無

HCV 感染の有無は全体で不明 13人(40.6%)、有 3人(9.4%)、無 16人(50.0%)、男性は不明 6人(50.0%)、有 0人(0.0%)、

無 6人(50.0%)、女性は不明 7人(35.0%)、有 3人(15.0%)、無 10人(50.0%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す

抗ウイルス療法実施の有無は全体で不明 8人(25.0%)、無 24人(75.0%)、男性が不明 2人(16.7%)、無 10人(83.3%)、女性が不明 6人(30.0%)、無 14人(70.0%)であった。

合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

抗ウイルス療法の治療法および転帰は 32人全員不明であった。

C-2-12.HCV 感染に関するクロス集計

HCV 感染有無と投与時の年代、性別、生存状況、通院状況、投与年、製剤の使用種別、投与した診療科、手術の有無とのクロス集計を示した。

HCV 感染あり (n=3) について、投与時の年代は 20代 2人(66.7%)、30代 1人(33.3%)であった。括弧内は HCV 感染の有無ごとの計に対する比率を表す。

HCV 感染ありについて、性別は 3人とも女性であった。HCV 感染ありについて、生存状況は 3人とも生存であった。

HCV 感染ありについて、通院状況は 3人とも通院無であった。

HCV 感染ありについて、投与年は 1971年 1人(33.3%)、1980年 1人(33.3%)、1984年 1人(33.3%)であった。

HCV 感染ありについて、製剤の使用種別は 3人とも静注(点滴)であった。

HCV 感染ありについて、投与した診療科は 3人とも産科であった。

HCV 感染ありについて、手術の有無は 3人

とも無であった。

HCV感染ありについて、抗ウイルス療法実施の有無は3人とも不明であった。

HCV感染ありについて、輸血の有無は3人とも有であった。

投与した診療科と製剤の使用種別のクロス集計を示した。

診療科全体で糊5人(15.6%)、糊、液1人(3.1%)、腎盂内注入6人(18.6%)、膜1人(3.1%)、静注(点滴)19人(59.4%)であった。産科は静注(点滴)12人(100.0%)、泌尿器科は腎盂内注入6人(100.0%)、整形外科は膜1人(100.0%)、形成外科は糊5人(83.3%)、糊、液1人(16.7%)、婦人科は静注(点滴)1人(100.0%)、外科は5人(100.0%)、内科は1人(100.0%)であった。括弧内は投与した診療科ごとの計に対する比率を表す。

C-3.名古屋大学病院

名古屋大学医学部附属病院による報告の投与判明者 n=295 に対して解析を行った。括弧内数値の説明を記載した。

C-3-1.製剤投与時の年齢と性別

投与時の年齢は全体で0代35人(11.9%)、10代32人(10.8%)、20代39人(13.2%)、30代43人(14.6%)、40代45人(15.3%)、50代49人(16.6%)、60代40人(13.6%)、70代11人(3.7%)、80代0人(0.0%)であった。平均年齢は37.7歳であった。他に記述なしが1人(0.3%)であった。

男性は0代18人(10.3%)、10代16人(9.1%)、20代18人(10.3%)、30代33人(18.9%)、40代30人(17.1%)、50代34人(19.4%)、60代19人(10.9%)、70代7人

(4.0%)、80代0人(0.0%)であった。平均年齢は38.9歳であった。

女性は0代17人(14.2%)、10代16人(13.3%)、20代21人(17.5%)、30代10人(8.3%)、40代15人(12.5%)、50代15人(12.5%)、60代21人(17.5%)、70代4人(3.3%)、80代0人(0.0%)であった。平均年齢は35.9歳であった。合計の括弧内はnを母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

性別は男性175人(59.3%)、女性120人(40.7%)であった。括弧内はnを母数とした比率を表す。

C-3-2.生存状況(カルテ調査時点)

生存状況は全体で不明249人(84.4%)、死亡37人(12.5%)、生存9人(3.1%)、男性は不明149人(85.1%)、死亡21人(12.0%)、生存5人(2.9%)、女性は不明100人(83.3%)、死亡16人(13.3%)、生存4人(3.3%)であった。

合計の括弧内はnを母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-3-3.通院状況(カルテ調査時点)

通院状況は全体で通院無287人(97.3%)、転院1人(0.3%)、通院中6人(2.0%)、通院有1人(0.3%)、男性は通院無169人(96.6%)、転院1人(0.6%)、通院中5人(2.9%)、通院有0人(0.0%)、女性は通院無118人(98.3%)、転院0人(0.0%)、通院中1人(0.8%)、通院有1人(0.8%)であった。合計の括弧内はnを母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-3-4.投与時期

年ごとの投与時期は全体で1969年1人

(0.3%)、1970年0人(0.0%)、1971年1人(0.3%)、1972年7人(2.4%)、1973年9人(3.1%)、1974年7人(2.4%)、1975年10人(3.4%)、1976年6人(2.0%)、1977年22人(7.5%)、1978年7人(2.4%)、1979年5人(1.7%)、1980年16人(5.4%)、1981年22人(7.5%)、1982年22人(7.5%)、1983年61人(20.7%)、1984年25人(8.5%)、1985年20人(6.8%)、1986年19人(6.4%)、1987年10人(3.4%)、1988年8人(2.7%)、1989年1人(0.3%)、1990年2人(0.7%)、1991年1人(0.3%)、1992年2人(0.7%)、1993年5人(1.7%)、1994年5人(1.7%)、1995年1人(0.3%)であった。

男性は1969年0人(0.0%)、1970年0人(0.0%)、1971年1人(0.6%)、1972年4人(2.3%)、1973年4人(2.3%)、1974年5人(2.9%)、1975年1人(0.6%)、1976年5人(2.9%)、1977年8人(4.6%)、1978年5人(2.9%)、1979年4人(2.3%)、1980年11人(6.3%)、1981年13人(7.4%)、1982年17人(9.7%)、1983年33人(18.9%)、1984年16人(9.1%)、1985年10人(5.7%)、1986年13人(7.4%)、1987年9人(5.1%)、1988年5人(2.9%)、1989年0人(0.0%)、1990年2人(1.1%)、1991年1人(0.6%)、1992年1人(0.6%)、1993年3人(1.7%)、1994年3人(1.7%)、1995年1人(0.6%)であった。

女性は1969年1人(0.8%)、1970年0人(0.0%)、1971年0人(0.0%)、1972年3人(2.5%)、1973年5人(4.2%)、1974年2人(1.7%)、1975年9人(7.5%)、1976年1人(0.8%)、1977年14人(11.7%)、1978年2

人(1.7%)、1979年1人(0.8%)、1980年5人(4.2%)、1981年9人(7.5%)、1982年5人(4.2%)、1983年28人(23.3%)、1984年9人(7.5%)、1985年10人(8.3%)、1986年6人(5.0%)、1987年1人(0.8%)、1988年3人(2.5%)、1989年1人(0.8%)、1990年0人(0.0%)、1991年0人(0.0%)、1992年1人(0.8%)、1993年2人(1.7%)、1994年2人(1.7%)、1995年0人(0.0%)であった。

C-3-5.投与した診療科

投与した診療科は全体で心臓外科 134人(45.4%)、歯科口腔外科 153人(51.9%)、産婦人科4人(1.4%)、消化器外科4人(1.4%)、男性は心臓外科 86人(49.1%)、歯科口腔外科 86人(49.1%)、産婦人科0人(0.0%)、消化器外科 3人(1.7%)、女性は心臓外科 48人(40.0%)、歯科口腔外科 67人(55.8%)、産婦人科4人(3.3%)、消化器外科1人(0.8%)であった。合計の括弧内はnを母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-3-6.投与時の原疾患

投与時の原疾患については295人全員がデータ無しであった。

C-3-7.製剤の静脈注射/フィブリン糊の別

製剤の使用種別は全体で静注(点滴)110人(37.3%)、糊113人(38.3%)、膜71人(24.1%)、膜、糊1人(0.3%)、男性は静注(点滴)67人(38.3%)、糊71人(40.6%)、膜37人(21.1%)、膜、糊0人(0.0%)、女性は静注(点滴)43人(35.8%)、糊42人(35.0%)、

膜 34 人(28.3%)、膜、糊 1 人(0.8%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-3-8.手術の有無

手術の有無は全体で有 292 人(99.0%)、不明 2 人(0.7%)、無 1 人(0.3%)、男性は有 173 人(98.9%)、不明 2 人(1.1%)、無 0 人(0.0%)、女性は有 119 人(99.2%)、不明 0 人(0.0%)、無 1 人(0.8%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

手術有 (n=292) の手術名は全員記述なしであった。

C-3-9.投与の際の出血量、輸血の有無

輸血の有無は 295 人全員記述なしであった。投与の際の出血量は 295 人全員記述なしであった。

C-3-10. HCV 感染の有無、抗ウイルス療法実施の有無 (有りの場合、治療法、その転帰)

HCV 感染の有無は全体で不明 175 人(59.3%)、有 28 人(9.5%)、無 92 人(31.2%)、男性は不明 116 人(66.3%)、有 14 人(8.0%)、無 45 人(25.7%)、女性は不明 59 人(49.2%)、有 14 人(11.7%)、無 47 人(39.2%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

抗ウイルス療法実施の有無は全体で不明 199 人(67.5%)、無 94 人(31.9%)、有 2 人(0.7%)、不明 126 人(72.0%)、男性は無 47 人(26.9%)、有 2 人(1.1%)、女性は不明 73 人(60.8%)、無 47 人(39.2%)、有 0 人(0.0%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比

率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

抗ウイルス療法の治療法および転帰は治療法が DCV+ASV 1 人、PEG-IFN+Ribavirin 1 人であり、転帰は 2 人とも治癒 (SVR) であった。

C-3-11. HCV 感染に関するクロス集計

HCV 感染の有無と投与時の年代、性別、生存状況、通院状況、投与年、製剤の使用種別、投与した診療科、抗ウイルス療法実施の有無とのクロス集計を示した。

HCV 感染あり (n=28) について、投与時の年代は 20 代 4 人(14.3%)、30 代 8 人(28.6%)、40 代 9 人(32.1%)、50 代 4 人(14.3%)、60 代 3 人(10.7%)であった。投与時の年代が記述なしであった 1 人を除いて集計した。括弧内は HCV 感染の有無ごとの計に対する比率を表す。

HCV 感染ありについて、性別は男性 14 人(50.0%)、女性 14 人(50.0%)であった。括弧内は HCV 感染の有無ごとの計に対する比率を表す。

HCV 感染ありについて、生存状況は不明 22 人(78.6%)、死亡 5 人(17.9%)、生存 1 人(3.6%)であった。括弧内は HCV 感染の有無ごとの計に対する比率を表す。

HCV 感染ありについて、通院状況は転院が 1 人(3.6%)、通院中が 1 人(3.6%)、通院無が 26 人(92.9%)、であった。括弧内は HCV 感染の有無ごとの計に対する比率を表す。

HCV 感染ありについて、投与年は 1969 年 1 人(3.6%)、1974 年 1 人(3.6%)、1977 年 3 人(10.7%)、1979 年 1 人(3.6%)、1980

年 5 人(17.9%)、1981 年 3 人(10.7%)、1982 年 4 人(14.3%)、1983 年 3 人(10.7%)、1984 年 3 人(10.7%)、1987 年 2 人(7.1%)、1988 年 2 人(7.1%)であった。括弧内は HCV 感染の有無ごとの計に対する比率を表す。

HCV 感染ありについて、製剤の使用種別は糊 1 人(3.6%)、膜 4 人(14.3%)、膜、糊 0 人(0.0%)、静注(点滴) 23 人(82.1%)であった。括弧内は HCV 感染の有無ごとの計に対する比率を表す。

HCV 感染ありについて、投与した診療科は心臓外科 20 人(71.4%)、歯科口腔外科 6 人(21.4%)、消化器外科 0 人(0.0%)、産婦人科 2 人(7.1%)であった。括弧内は HCV 感染の有無ごとの計に対する比率を表す。

HCV 感染ありについて、抗ウイルス療法実施の有無は不明が 24 人(85.7%)、有が 2 人(7.1%)、無が 2 人(7.1%)であった。括弧内は HCV 感染の有無ごとの計に対する比率を表す。

投与した診療科と製剤の使用種別のクロス集計を示した。

人数が多いものに注目すると、歯科口腔外科は糊 78 人(51.0%)、膜 71 人(46.4%)、膜、糊 1 人(0.7%)、静注(点滴) 3 人(2.0%)、心臓外科は糊 35 人(26.1%)、静注(点滴) 99 人(73.9%)であった。括弧内は投与した診療科ごとの計に対する比率を表す。

C-4.原告団

弁護団調査による原告団 n=627 に対して解析を行った。括弧内数値の説明を図表の注釈として記載した。以下、性別に対する記述なしは 8 人であり男性+女性が合計に一致しないことに注意する。

C-4-1. 製剤の内訳

製剤の使用種別は全体で静注 193 人(30.8%)、糊 48 人(7.7%)、クリスマシン 15 人(2.4%)、? 12 人(1.9%)、PPSB 4 人(0.6%)、コアグルム法 4 人(0.6%)、母子感染 1 人(0.2%)であった。他に記述なしが 350 人(55.8%)であった。

男性は静注 25 人(13.2%)、糊 29 人(15.3%)、クリスマシン 9 人(4.7%)、? 6 人(3.2%)、PPSB 2 人(1.1%)、コアグルム法 3 人(1.6%)、母子感染 0 人(0.0%)、女性は静注 168 人(39.2%)、糊 17 人(4.0%)、クリスマシン 4 人(0.9%)、? 6 人(1.4%)、PPSB 2 人(0.5%)、コアグルム法 1 人(0.2%)、母子感染 0 人(0.0%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-4-2. 製剤投与時の年齢、性別

投与時の年齢は全体で 0 代 59 人(9.4%)、10 代 38 人(6.1%)、20 代 179 人(28.5%)、30 代 206 人(32.9%)、40 代 66 人(10.5%)、50 代 47 人(7.5%)、60 代 15 人(2.4%)、70 代 0 人(0.0%)、80 代 1 人(0.2%)であった。平均年齢は 30.6 歳であった。他に母子感染 1 人(0.2%)、記述なし 16 人(2.6%)であった。

男性は 0 代 33 人(17.4%)、10 代 20 人(10.5%)、20 代 28 人(14.7%)、30 代 32 人(16.8%)、40 代 34 人(17.9%)、50 代 32 人(16.8%)、60 代 8 人(4.2%)、70 代 0 人(0.0%)、80 代 0 人(0.0%)であった。平均年齢は 31.9 歳であった。

女性は 0 代 26 人(6.1%)、10 代 17 人(4.0%)、20 代 151 人(35.2%)、30 代 174

人(40.6%)、40代32人(7.5%)、50代14人(3.3%)、60代6人(1.4%)、70代0人(0.0%)、80代1人(0.2%)であった。平均年齢は30.0歳であった。合計の括弧内はnを母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

性別は男性190人(30.3%)、女性429人(68.4%)、不明8人(1.3%)であった。括弧内はnを母数とした比率を表す。

C-4-3.投与時期

年ごとの投与時期は全体で1965年4人(0.6%)、1966年1人(0.2%)、1967年0人(0.0%)、1968年1人(0.2%)、1969年3人(0.5%)、1970年5人(0.8%)、1971年3人(0.5%)、1972年5人(0.8%)、1973年10人(1.6%)、1974年9人(1.4%)、1975年7人(1.1%)、1976年10人(1.6%)、1977年5人(0.8%)、1978年20人(3.2%)、1979年17人(2.7%)、1980年19人(3.0%)、1981年22人(3.5%)、1982年27人(4.3%)、1983年23人(3.7%)、1984年43人(6.9%)、1985年28人(4.5%)、1986年108人(17.2%)、1987年124人(19.8%)、1988年88人(14.0%)、1989年10人(1.6%)、1990年10人(1.6%)、1991年4人(0.6%)、1992年5人(0.8%)、1993年4人(0.6%)であった。他に母子感染1人(0.2%)、記述なし12人(2.0%)であった。

男性は1965年1人(0.5%)、1966年0人(0.0%)、1967年0人(0.0%)、1968年0人(0.0%)、1969年0人(0.0%)、1970年1人(0.5%)、1971年0人(0.0%)、1972年1人(0.5%)、1973年0人(0.0%)、1974年1人(0.5%)、1975年1人(0.5%)、1976年2人

(1.1%)、1977年1人(0.5%)、1978年7人(3.7%)、1979年3人(1.6%)、1980年11人(5.8%)、1981年10人(5.3%)、1982年9人(4.7%)、1983年8人(4.2%)、1984年21人(11.1%)、1985年14人(7.4%)、1986年33人(17.4%)、1987年34人(17.9%)、1988年25人(13.2%)、1989年2人(1.1%)、1990年0人(0.0%)、1991年2人(1.1%)、1992年0人(0.0%)、1993年1人(0.5%)であった。

女性は1965年3人(0.7%)、1966年1人(0.2%)、1967年0人(0.0%)、1968年1人(0.2%)、1969年3人(0.7%)、1970年4人(0.9%)、1971年3人(0.7%)、1972年4人(0.9%)、1973年10人(2.3%)、1974年8人(1.9%)、1975年6人(1.4%)、1976年8人(1.9%)、1977年4人(0.9%)、1978年13人(3.0%)、1979年13人(3.0%)、1980年8人(1.9%)、1981年11人(2.6%)、1982年18人(4.2%)、1983年15人(3.5%)、1984年22人(5.1%)、1985年14人(3.3%)、1986年75人(17.5%)、1987年88人(20.5%)、1988年63人(14.7%)、1989年8人(1.9%)、1990年10人(2.3%)、1991年2人(0.5%)、1992年5人(1.2%)、1993年3人(0.7%)であった。合計の括弧内はnを母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-4-4.製剤の投与本数

投与本数は全体で1v38人(6.1%)、2v61人(9.7%)、3v42人(6.7%)、4v16人(2.6%)、5v20人(3.2%)、6v6人(1.0%)、7v2人(0.3%)、8v1人(0.2%)、9v3人(0.5%)、10v2人(0.3%)、13v1人(0.2%)であった。

他に 30v 1人(0.2%)、43v 1人(0.2%)、不明 20人(3.2%)、記述なし 395人(63.0%)、その他 18人(2.9%)であった。

男性は1v 12人(6.3%)、2v 10人(5.3%)、3v 3人(1.6%)、4v 3人(1.6%)、5v 1人(0.5%)、6v 2人(1.1%)、7v 0人(0.0%)、8v 0人(0.0%)、9v 1人(0.5%)、10v 0人(0.0%)、13v 0人(0.0%)であった。

女性は1v 25人(5.8%)、2v 51人(11.9%)、3v 39人(9.1%)、4v 13人(3.0%)、5v 19人(4.4%)、6v 4人(0.9%)、7v 2人(0.5%)、8v 1人(0.2%)、9v 2人(0.5%)、10v 2人(0.5%)、13v 1人(0.2%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-4-5.投与した診療科

投与時の原疾患は主に全体で出産時出血 125人(19.9%)、出産 107人(17.1%)、心臓手術 36人(5.7%)、心臓疾患手術 34人(5.4%)、心臓疾患 28人(4.5%)であった。他に記述なしが 26人(4.1%)であった。男性は心臓疾患手術 22人(11.6%)、心臓疾患 22人(11.6%)、心臓手術 20人(10.5%)、女性は出産時出血 125人(29.1%)、出産 106人(24.7%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

投与した診療科は全体で産婦人科 324人(51.7%)、心臓血管外科 111人(17.7%)、外科 62人(9.9%)、循環器科 15人(2.4%)、血液内科 12人(1.9%)、脳神経外科 11人(1.8%)、呼吸器外科 10人(1.6%)、泌尿器科 9人(1.4%)、小児科 8人(1.3%)、整形外科 7人(1.1%)、消化器科 6人(1.0%)、小児心

臓外科 5人(0.8%)、新生児内科 5人(0.8%)、口腔外科 3人(0.5%)、? 1人(0.2%)、不明 1人(0.2%)であった。他に記述なしが 37人(5.9%)であった。

男性は心臓血管外科 71人(37.4%)、外科 38人(20.0%)、循環器科 12人(6.3%)、呼吸器外科 9人(4.7%)、血液内科 7人(3.7%)、脳神経外科 7人(3.7%)、泌尿器科 7人(3.7%)、小児心臓外科 5人(2.6%)、産婦人科 4人(2.1%)、整形外科 3人(1.6%)、新生児内科 3人(1.6%)、小児科 2人(1.1%)、消化器科 2人(1.1%)、口腔外科 1人(0.5%)、不明 1人(0.5%)、? 0人(0.0%)であった。

女性は心臓血管外科 39人(9.1%)、外科 24人(5.6%)、循環器科 3人(0.7%)、呼吸器外科 1人(0.2%)、血液内科 5人(1.2%)、脳神経外科 4人(0.9%)、泌尿器科 2人(0.5%)、小児心臓外科 0人(0.0%)、産婦人科 320人(74.6%)、整形外科 2人(0.5%)、新生児内科 2人(0.5%)、小児科 6人(1.4%)、消化器科 3人(0.7%)、口腔外科 2人(0.5%)、不明 0人(0.0%)、? 1人(0.2%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-4-6.輸血の有無

輸血の有無について有が全体で 15人(2.4%)であった。他に記述なしが 612人(97.6%)であった。男性は 2人(1.1%)、女性は 13人(3.0%)であった。合計の括弧内は n を母数とした比率、男女の括弧内はそれぞれの計に対する比率を表す。

C-4-7.診療科に関するクロス集計

診療科と使用種別のクロス集計を、診療科の記述なし、使用種別の記述なし、母子感染以

外を除外したものについて示した (n=263)。

診療科ごとの合計人数が多いものに着目すると、産婦人科がクリスマシン 1 人(0.7%)、静注 144 人(99.3%)、心臓血管外科がクリスマシン 2 人(4.0%)、糊 28 人(56.0%)、静注 13 人(26.0%)、? 7 人(14.0%)であった。括弧内は診療科ごとの計に対する比率を表す。

投与年と診療科のクロス集計を、投与年の記述なし、診療科の不明、記述なしを除外したものについて示した (n=583)。

産婦人科以外の診療科の比率が大きい年に着目すると、

1980 年は外科 3 人(17.6%)、循環器科 2 人(11.8%)、心臓血管外科 4 人(23.5%)、新生児内科 1 人(5.9%)、泌尿器科 3 人(17.6%)、産婦人科 4 人(23.5%)であった。

1981 年は外科 3 人(14.3%)、小児心臓外科 1 人(4.8%)、小児科 1 人(4.8%)、循環器科 2 人(9.5%)、心臓血管外科 4 人(19.0%)、泌尿器科 1 人(4.8%)、産婦人科 8 人(38.1%)、脳神経外科 1 人(4.8%)であった。

1982 年は外科 1 人(4.2%)、小児科 1 人(4.2%)、心臓血管外科 7 人(29.2%)、新生児内科 1 人(4.2%)、泌尿器科 1 人(4.2%)、産婦人科 13 人(54.2%)であった。

1983 年は呼吸器外科 2 人(9.1%)、外科 8 人(36.4%)、心臓血管外科 3 人(13.6%)、消化器科 2 人(9.1%)、産婦人科 7 人(31.8%)であった。

1984 年は呼吸器外科 1 人(2.5%)、外科 6 人(15.0%)、小児心臓外科 1 人(2.5%)、循環器科 1 人(2.5%)、心臓血管外科 11 人(27.5%)、新生児内科 1 人(2.5%)、泌尿器科 1 人(2.5%)、産婦人科 15 人(37.5%)、脳神

経外科 2 人(5.0%)、血液内科 1 人(2.5%)であった。

1985 年は口腔外科 1 人(3.8%)、外科 3 人(11.5%)、小児心臓外科 0 人(0.0%)、小児科 1 人(3.8%)、心臓血管外科 10 人(38.5%)、整形外科 2 人(7.7%)、泌尿器科 1 人(3.8%)、消化器科 1 人(3.8%)、産婦人科 6 人(23.1%)、脳神経外科 1 人(3.8%)であった。

1986 年は呼吸器外科 2 人(1.9%)、外科 11 人(10.4%)、小児科 1 人(0.9%)、循環器科 5 人(4.7%)、心臓血管外科 29 人(27.4%)、整形外科 1 人(0.9%)、泌尿器科 1 人(0.9%)、消化器科 1 人(0.9%)、産婦人科 50 人(47.2%)、脳神経外科 1 人(0.9%)、血液内科 4 人(3.8%)であった。

1987 年は外科 11 人(9.2%)、小児心臓外科 1 人(0.8%)、小児科 3 人(2.5%)、循環器科 4 人(3.3%)、心臓血管外科 24 人(20.0%)、整形外科 2 人(1.7%)、消化器科 1 人(0.8%)、産婦人科 69 人(57.5%)、脳神経外科 3 人(2.5%)、血液内科 1 人(0.8%)、? 1 人(0.8%)であった。

1988 年は呼吸器外科 3 人(3.9%)、外科 5 人(6.5%)、小児心臓外科 2 人(2.6%)、循環器科 1 人(1.3%)、心臓血管外科 9 人(11.7%)、整形外科 1 人(1.3%)、泌尿器科 1 人(1.3%)、産婦人科 53 人(68.8%)、脳神経外科 2 人(2.6%)であった。括弧内は投与年ごとの計に対する比率を表す。

研究結果 (2)

フィブリノゲン製剤の主たる製造販売元であった株式会社ミドリ十字社は 1985 年から 1994 年 10 月までの 10 年間に添付文書の改

訂を計8回、緊急安全性情報の発出を1回行っていた。

1. フィブリノゲン製剤製造に供する供血者スクリーニング：

1985年時点ではRPHA法によるHBs抗原スクリーニングのみで、1987年12月から抗HIV抗体測定が追加され、さらに1993年10月から抗ATLV (HTLV-1) 抗体、血清ALT値、抗HCV抗体測定が追加されていた。尚、ミドリ十字社が1978年8月に買収した米国アルファ社では、1986年7月に血清ALT測定、1992年10月に抗HCV抗体スクリーニングを開始したとの別情報もあることから、当時は原料血漿を輸入に依存していたことを考え合わせると、あえてその記載を省略していた可能性は否定できないものの、医療者への周知時期にタイムラグの存在していた事実は無視出来ないとと思われる。

2. 不活化処理法の推移と肝炎発症リスクに関する記載：

フィブリノゲン製剤(名称:フィブリノゲン-ミドリ)の製造過程におけるウイルス不活化処理法として、1965年頃から実施されていた紫外線照射+BPLが1985年11月に紫外線照射+抗HBsグロブリン添加に変更されたが、添付文書には明確な記載はなされていなかった。肝炎発症リスクについては、「米国では15~20%の急性肝炎発症あり・・・」との記載があるが、米国ではBPLによる不活化処理がなされていなかったこともその一因と想定されている。但し、米国FDAは「有効性について疑いがあること、不活化処理が困難でプールサイズが大きいためB型肝炎の感染リスクが高いこと、クリオ製剤への代替でフィ

ブリノゲン製剤の適応症への対応が可能と判断されたこと」などを理由に、1947年以来使用されていたフィブリノゲン製剤の承認を1977年12月に取り消していた。

1987年12月添付文書(フィブリノゲンHT-ミドリへ名称変更)にはそれまでの凍結真空乾燥に代えて60℃、96時間の乾燥加熱処理が導入された旨の記載がある。しかし、本剤上市後に行われた追跡調査により非A非B肝炎の発症が1.7%(14/846)に認められたことから、その直後の1988年6月に緊急安全性情報が発出され、非A非B型肝炎発症リスクに関する注意喚起がなされていた。

その後の改訂は1991年1月に行われているが、すでにHCV抗体測定系が供血者スクリーニングに導入されていたにもかかわらず、「非A非B型肝炎については、いまだ原因ウイルスが同定されておらず、予防措置が確立していない・・・(下線附記はミドリ十字社による)」の記載にとどまっており、1992年8月の改訂でも同様であった。尚、「いまだ原因ウイルスが同定されておらず」の箇所は、供血者スクリーニングに「ALT(GPT)値、抗HCV抗体」を追加したことが明記された1993年10月の改訂時には削除されていた。また、別情報によると、わが国の献血由来のフィブリノゲンHT-ミドリ(乾燥加熱)が発売されたのは1992年12月、

旧吉富製薬にて原料血漿に対するHCVのミニプールNATが開始されたのは1998年5月であった。

研究結果(3)

独立して2回のBPLによるフィブリノゲン液中におけるBVDVの不活化実験を行った。

2 回の実験とも 1 時間後、6 時間後の検体からウイルスは検出されなかった。細胞毒性を考慮してウイルスの検出は 10 倍以上に希釈したもので評価した。原液で全てのウエルからウイルスが検出されたと仮定して計算するとそれぞれ 5.9×10^3 、 2.6×10^3 以上不活化されたことになった。

研究結果 (4)

1. 日本における HCV の感染経路に関する文献調査

1) 文献抽出、文献レビューとメタアナリシスの結果

① 文献スクリーニングのプロセス

医中誌によるキーワード検索では 274 文献がヒットした。また、厚生省肝炎研究連絡協議会 研究報告 (昭和 57 年～63 年)、厚生省非 A 非 B 肝炎研究 研究報告書 (平成元年～平成 9 年)、非 A 非 B 肝炎の予防、疫学に関する研究 (平成 10 年～13 年) より 16 の研究を追加した。その後、タイトルとアブストラクトのレビューにより抽出された 182 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、79 文献がシステムティックレビューに採用された。

PubMed によるキーワード検索では 605 文献がヒットし、タイトルとアブストラクトのレビューにより抽出された 82 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、46 文献がシステムティックレビューに採用された。

PubMed と医中誌を合わせた 127 文献のうち、HCV 有病率のメタアナリシスには対象者数と HCV 陽性者数が明記されている輸血

24 文献、手術 8 文献、透析 12 文献が採用され、40 対照群を設置している 40 文献がオッズ比のメタアナリシスに採用された。

② 調査時期別にみた、輸血・手術・透析歴を有する集団における HCV 有病率のメタアナリシス

(i) 輸血歴を有する集団における HCV 感染率 (HCV 抗体陽性率)

研究開始年が 1979 年以前の文献はなく、1980-89 年は 5 文献 (統合有病率 5.1%)、1990-99 年は 12 文献 (統合有病率 15.9%)、2000-09 年は 1 文献 (有病率 18.2%)、2010 年以降の文献はなく、研究年不明 6 文献であり、全 24 文献の統合有病率は 15.2%であった。

(ii) 手術歴を有する集団における HCV 感染率 (HCV 抗体陽性率)

時期別にみた手術歴を有する集団における HCV 抗体陽性率の推移を図 4 に示した。研究開始年が 1979 年以前の文献はなく、1980-89 年は 3 文献 (統合有病率 14.3%)、1990-99 年は 4 文献 (統合有病率 4.6%)、2000-09 年・2010 年以降の文献はなく、調査年不明が 1 文献であり、全 8 文献の統合有病率は 6.9%であった。

(iii) 透析歴を有する集団における HCV 感染率 (HCV 抗体陽性率)

時期別にみた透析歴を有する集団における HCV 抗体陽性率の推移を図 5 に示した。研究開始年が 1979 年以前の文献はなく、1980-89 年は 1 文献 (有病率 20.6%)、1990-99 年は 8 文献 (統合著効率 1.9%)、2000-09 年は 1 文献 (有病率 11.0%)、2010

年以降の文献はなく、調査年不明が2文献であり、全体10文献の統合有病率は2.6%であった。

③ 日本におけるHCV感染リスク要因オッズ比に関するメタアナリシス

(i) 鍼治療によるHCV感染オッズ比

3つの研究を統合した結果、統合オッズ比は1.49 (95CI: 1.26-1.77)であり、HCV感染との有意な関連が認められた。また、研究数が少ないため、公表バイアスの影響については判断不能であった。

(ii) 輸血によるHCV感染オッズ比

18の研究を統合した結果、統合オッズ比は4.93 (95CI: 2.71-8.95)であり、HCV感染との有意な関連性が認められた。漏斗プロットでは左右の外れ値がともに同程度存在し、公表バイアスの影響が弱いと判断できる。

(iii) 母乳によるHCV感染オッズ比

2つの研究を統合した結果、統合オッズ比は0.87 (95CI: 0.23-3.36)であり、HCV感染との有意な関連性は認められなかった。また、研究数が少ないため、公表バイアスの影響については判断不能であった。

(iv) 透析によるHCV感染オッズ比

2つの研究を統合した結果、統合オッズ比は11.38 (95CI: 4.49-28.90)であり、HCV感染との有意な関連性が認められた。また、研究数が少ないため、公表バイアスの影響については判断不能であった。

(v) 針刺しによるHCV感染オッズ比

2つの研究を統合した結果、統合オッズ比は8.49 (95CI: 4.27-16.88)であり、HCV感染との有意な関連性が認められた。また、研究数が少ないため、公表バイアスの影響については判断不能であった。

(vi) 性交渉によるHCV感染オッズ比

2つの研究を統合した結果、統合オッズ比は11.84 (95CI: 5.53-25.36)であり、HCV感染との有意な関連が認められた。また、研究数が少ないため、公表バイアスの影響については判断不能であった。

(vii) 手術によるHCV感染オッズ比

6つの研究を統合した結果、統合オッズ比は3.42 (95CI: 1.92-6.07)であり、HCV感染との有意な関連性が認められた。漏斗プロットにより1例のオッズ比が高値(外れ値)であったため、公表バイアスの影響が強いと判断できる。

2. アメリカにおけるHCVの感染経路に関する文献調査

1) 文献抽出、文献レビューとメタアナリシスの結果

① 文献スクリーニングのプロセス

PubMedによるキーワード検索では2315文献がヒットし、タイトルとアブストラクトのレビューにより抽出された214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、126文献がシステマティックレビューに採用された。また、そのうち

の HCV 有病率のメタアナリシスには輸血 22 文献、手術 3 文献、透析 7 文献が採用され、59 文献がオッズ比のメタアナリシスに採用された。

② 調査時期別にみた、輸血・手術・透析歴を有する集団における HCV 有病率のメタアナリシス

(i) 輸血歴を有する集団における HCV 感染率 (HCV 抗体陽性率)

研究開始年が 1979 年以前は 3 文献 (統合有病率 3.8%)、1980-89 年は 7 文献 (統合有病率 5.4%)、1990-99 年は 8 文献 (統合有病率 14.1%)、2000-09 年は 3 文献 (統合有病率 15.1%)、2010 年以降の文献はなく、研究年不明 1 文献であり、全 22 文献の統合有病率は 4.5%であった。

(ii) 手術歴を有する集団における HCV 感染率 (HCV 抗体陽性率)

研究開始年が 1979 年以前の文献はなく、1980-89 年は 1 文献 (有病率 1.7%)、1990-99 年は 2 文献 (統合有病率 6.5%)、2000-09 年、2010 年以降の文献はなく、全 3 文献の統合有病率は 2.4%であった。

(3) 透析歴を有する集団における HCV 感染率 (HCV 抗体陽性率)

研究開始年が 1979 年以前は 1 文献 (有病率 14.1%)、1980-89 年は 1 文献 (統合有病率 21.7%)、1990-99 年はなく、2000-09 年は 4 文献 (統合有病率 10.3%)、2010 年以降の文献はなく、研究年不明 1 文献であり、全

7 文献の統合有病率は 10.7%であった。

③ HCV 感染リスク要因オッズ比に関するメタアナリシス

(i) 針刺し事故による HCV 感染オッズ比

3 つの研究を統合した結果、統合オッズ比は 1.77 (95CI: 0.43-7.25)であり、HCV 感染との有意な関連性は認められなかった。

また、研究数が少ないため、公表バイアスの影響については判断不能であった。

(ii) 鍼治療による HCV 感染オッズ比

2 つの研究を統合した結果、統合オッズ比は 1.20(95CI: 0.18-8.20)であり、HCV 感染との有意な関連性は認められなかった。

また、研究数が少ないため、公表バイアスの影響については判断不能であった。

(iii) 輸血による HCV 感染オッズ比

10 つの研究を統合した結果、統合オッズ比は 1.73(95CI: 1.13-2.64)であり、HCV 感染との有意な関連性は認められた。

漏斗プロットはほぼ左右対称に分布しており、メタアナリシスの結果は公表バイアスの影響は少ないと判断できる。

(iv) ドラッグユーザーによる HCV 感染オッズ比

12 つの研究を統合した結果、統合オッズ比は 15.0(95CI: 7.58-29.68)であり、HCV 感染との有意な関連性は認められた。

漏斗プロットはほぼ左右対称に分布しており、メタアナリシスの結果は公表バイアスの

影響は少ないと判断できる。

(v) 鍼共有による HCV 感染オッズ比

2 つの研究を統合した結果、統合オッズ比は 1.81(95CI: 1.02-3.22)であり、HCV 感染との有意な関連性は認められた。

また、研究数が少ないため、公表バイアスの影響については判断不能であった。

(vi) ピアスによる HCV 感染オッズ比

4 つの研究を統合した結果、統合オッズ比は 0.91(95CI: 0.42-1.97)であり、HCV 感染との有意な関連性は認められなかった。

漏斗プロットはほぼ左右対称に分布しており、メタアナリシスの結果は公表バイアスの影響は少ないと判断できる。

(vii) 性交渉による HCV 感染オッズ比

10 つの研究を統合した結果、統合オッズ比は 2.24(95CI: 1.07-4.68)であり、HCV 感染との有意な関連性は認められた。

漏斗プロットにより 1 例のオッズ比が高値(外れ値)であったため、公表バイアスの影響が強いと判断できる。

(viii) タトウによる HCV 感染オッズ比

9 つの研究を統合した結果、統合オッズ比は 2.33(95CI: 1.49-3.62)であり、HCV 感染との有意な関連性は認められた。

漏斗プロットはほぼ左右対称に分布しており、メタアナリシスの結果は公表バイアスの影響は少ないと判断できる。

3. 国内外におけるフィブリノゲン製剤による HCV 感染

1) 文献抽出、文献レビューとメタアナリシスの結果

① 文献スクリーニングのプロセス

医中誌によるキーワード検索(検索式 1、2019.11.06)では 42 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 7 文献を加えた 49 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 9 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、4 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、1 文献が有病率のメタアナリシスに採用された。オッズ比のメタアナリシスに関する情報を有する文献は含まれなかった。

医中誌によるキーワード検索(検索式 2、2020.10.07)では 106 文献がヒットし、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 23 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、10 文献がシステマティックレビューに採用された。オッズ比のメタアナリシスに関する情報を有する文献は含まれなかった。検索式 1 の結果との重複文献が 1 つあり、最終的に検索式 1、2 をあわせた 13 文献がシステマティックレビューに採用された。

Pubmedによるキーワード検索では 615 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(英語)から抽出された 30 文献を加えた 645 文献から重複 1 文献を除く 644 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 68 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、

25 文献がシステマティックレビューに採用された。また、そのうち、12 文献が有病率のメタアナリシスに採用され、3 文献がオッズ比のメタアナリシスに採用された。

また、急性白血病患者において、フィブリノゲン製剤投与歴のある患者では 12 例中 11 例に、フィブリノゲン製剤投与歴のない患者では 26 例中 4 例に HCV 感染を認めたとする報告があった（1998 年の会議録報告、ID:IC-F020）。

② 時代別にみたフィブリノゲン製剤投与例における HCV 有病率メタアナリシス

研究開始年が 1979 年以前は 3 文献（統合有病率 29.8%）、1980-89 年は 6 文献（統合有病率 0.4%）、1990-99 年はなく、2000-09 年は 1 文献（有病率 3.2%）、2010 年以降の文献はなく、研究年不明 3 文献であり、全 13 文献の統合有病率は 2.8%であった。

③ フィブリノゲン製剤による HCV 感染リスクオッズ比メタアナリシス

選択された文献のうち、フィブリノゲン製剤に関する文献のうち、非投与例を含むものは 3 文献であった。これらをメタアナリシスに用いた。3 つの研究を統合した結果、統合オッズ比は 333.27(95CI: 2.80-39471.23)であり、HCV 感染/肝炎との有意な関連性が認められた。

④ アメリカ FDA のフィブリノゲン製剤に関する情報要約

アメリカ FDA（Food and Drug Administration）は出血時あるいはフィブリノゲン低値に対する治療薬としてフィブリノゲン製剤を 1947 年に初めて承認した。その

後、1977 年までに計 5 種類のフィブリノゲン製剤が承認されている。しかし 1977 年にフィブリノゲン製剤の治療効果が不確かであること、肝炎のリスクがあることを理由に承認を取り下げた。承認取り下げに関しては、Federal Register (vol43,No4.Jan6,1978.p1131-1132) に以下のように記載されている(以下原文のまま)。

FIBRINOGEN(HUMAN)

Revocation of Licenses

Summary: This document announces that all licenses issued for the manufacture of the biological product fibrinogen (human) were revoked as of December 7, 1977, and the sale, barter, or exchange of fibrinogen(human) by any manufacturer was prohibited as of that date. This action was taken at the request of the licensed manufacturers because the effectiveness of fibrinogen(human) is questionable and other products that carry lower risks of transmitting hepatitis may be used in its place. The Commissioner further gives notice that fibrinogen(human) already sold and delivered by the manufacture may not be resold after July 1, 1978.

FEDERAL REGISTER, VOL.43, No.4-FRIDAY, JANUARY 6,1978

その後 FDA は 2009 年に先天性フィブリノ

ゲン欠損症の急性出血時への治療としてあらたにフィブリノゲン製剤 (RiaSTap™) を承認した。次いで 2017 年にはフィブリノゲン製剤 (FIBRYNA®) を承認した。

4. 血液製剤による HCV 感染リスクに関する動物実験

1) 文献抽出、文献レビューとメタアナリシスの結果

① 文献スクリーニングのプロセス

Pubmed によるキーワード検索では 218 文献がヒットし、タイトルと要約を確認し 206 文献となった。フルテキストスクリーニングを行い 12 文献が抽出されたが、うち 3 文献が除外の対象となり (1 文献は HCV の内容ではない。2 文献は動物が対象ではない) 結果 9 文献となった。そのうちフィブリノゲン製剤に関する文献は 1 文献のみだった。

βプロピオラクトン+UV 照射処理、60℃で 10 時間以上処理、60℃で 20 時間処理、98℃で 30 分以上処理された第Ⅷ因子製剤ではチンパンジーに非 A 非 B 肝炎の発症がなかったことを示す報告等があった (ID: Animal-06、Animal-08、Animal-09)。

D. 考察 (1)

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 3 施設と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原告団 (弁護団による調査) の協力をえて、下記の項目について調査と集計をおこなった。

調査項目：製剤投与時の年齢、性別、生存状

況 (カルテ調査時点)、通院状況 (カルテ調査時点)、投与時期 (年月)、製剤の投与本数、投与した診療科、投与時の原疾患 (主な病名等)、製剤の静脈注射/フィブリン糊の別、手術の有無 (有りの場合はその手術名)、投与の際の出血量、輸血の有無、HCV 感染の有無、抗ウイルス療法実施の有無 (有りの場合、治療法、その転帰)。

3 医療機関のうち、2 医療機関において HCV 感染の有無を検討したところ、不明である者が多数を占め、HCV 陽性確認例の頻度は 9.4%と 9.5%と共に 10%以下であった。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。

今回製剤の投与時期について 3 医療機関の調査結果と原告団について対比して検討した。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、施設によって 1982 年 (A 病院)、1983 年 (名古屋大学病院) に集積をみとめるも、1992 年以前に比較的均一に投与されていたこと、また 2 医療機関での HCV 感染者の確認に関しては、症例数が少ないことから製造年に関して一定の傾向は見いだせなかった。一方、原告団では 1987 年をピークとする集積が認められた。参考までにフィブリノゲン製剤の年ごとの製造本数と使用本数 (厚労省 HP) を示す。1988 年以後製造本数、使用本数ともに減少している。

2 医療機関で見出された HCV 感染確認者と原告団では背景因子が異なることを念頭に比較する必要があるが、1985 年に製剤の不活化処理が変化したことが原告団の集積に関与している可能性が示唆された。

今後は、これらの調査結果を、クロス集計や人工知能を用いた手法を用いて複合的に解析をおこなうことで、製剤の不活化処理の効果や感染リスクを明らかにするとともに、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も検討をおこなうことを予定している。

考察（2）

本研究班のテーマである薬害肝炎、すなわち HCV に汚染された原料血漿から製造された特定製剤（フィブリノゲン、第IX因子製剤）の投与に起因する C 型肝炎の場合には、HCV の遺伝情報が解明された 1989 年前後において、製造販売元および医療者がその重要性をどの程度認識していたか、について検証する目的で本検討を行った。そのツールとして、当時の添付文書および緊急安全性情報を用いることにした理由は、一般的にこれらの文書が医薬品に関するさまざまな知見を医療者へ提供するきわめて重要な情報源であり、特に血液・血漿製剤については未知の病原体汚染のリスクが高いために、製造販売元による時宜を得た対応が望まれると考えたからである。

供血者スクリーニングに抗 HCV 抗体検査が導入された時期については、添付文書上では 1993 年 10 月改訂版で初めて記載されていた。しかし、原料血漿の主たる提供国米国の子会社においてすでにその 1 年前に開始されていたという別情報が事実であるならば、その旨が医療者に伝わるような記載がなされるべきであったと思われる。また、肝炎発症リスクに関する記載についても、非 A 非 B 型肝炎の成因の大部分を占めていた HCV の遺伝情報が 1989 年には解明され、日本赤十字社が供血者スクリーニングに抗 HCV 抗体測定を 1989 年 12 月に導入していたこと、さらに C 型慢性肝炎治療薬であるインターフェロン単独療法が 1992 年 3 月に承認されていたこと、等を考え合わせると、「C 型肝炎」という表記も可能であったかと思われる。

考察（3）

昨年度の文献検索やフィブリノゲン製剤に

よる HCV 感染報告件数から感染リスクは製法に依存していることが明らかとなった。BPL 処理が出来なくなり製法を変えた後から感染者数が増加していたことから BPL が HCV を不活化している可能性が推定されていた。当時の文献では血漿を 0.3% の BPL で処理することでウイルスの不活化効果が報告されていた。更に WHO の報告書にも同様の記載があり、ウイルスの不活化法として期待されていたが推定できる。具体的にどの程度の不活化効果があったのかは、評価に用いたウイルスの種類が異なっていたり、BPL の濃度が異なっている可能性もあり文献からは推定は不可能である。そこで今年度は、フィブリノゲンを製造した企業が自社で評価した際の詳細な不活化の評価方法を提供していただき本研究班でも評価することになった。最終的には HCV を用いて評価する予定であるがその前段階として BVDV について不活化の評価を行った。結果は、企業が提示した不活化効果よりも高い不活化活性が認められた。原因として企業では実際に BPL 処理が行われる分画を用いていたが、我々は最終製剤のフィブリノゲンをを用いた点が考えられる。Sindbis ウイルスを用いて他の血液製剤の BPL による不活化効果も検討したが、その製剤では 6 時間後でもウイルスが検出され reduction rate は 3 log であった。それに対しフィブリノゲンでは 5Log 以上でありフィブリノゲン製剤の方がより不活化されやすい可能性が示唆された。また、ウイルス種によっても不活化法に対する感受性が異なることから来年度は HCV を用いて不活化を評価する予定である。

考察（4）

本研究によって得られた、C 型肝炎ウイルスの感染経路・感染リスク要因ならびに特定製剤による C 型肝炎ウイルスの感染リスクに関する文献調査結果を、今後医療機関に提供

し、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調査に活用可能であると考
えられた。