

令和3年度 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」

分担研究報告書

フィブリノゲン製剤投与例におけるC型肝炎ウイルス感染率に関する
システムティックレビューとメタアナリシス

分担研究者 田中 純子

研究協力者 秋田 智之、今田 寛人、杉山 文

広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学

はじめに

令和元年度および2年度において、本分担研究では、HCV感染のリスクファクターに関するシステムティックレビューとメタアナリシスを実施した。そのときに検討したリスクファクターの一つであるフィブリノゲン製剤とHCV感染について、PubMed検索に用いるキーワードをC型肝炎、肝炎関連に関連する語句(シソーラス検索)により検索した。今年度は、キーワードにC型肝炎、肝炎に加えて肝疾患に関連する語句を追加することにより、フィブリノゲン製剤とHCV感染に関する文献をより多く抽出し、再度システムティックレビューとメタアナリシスを行った。

研究要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)は血液を介して感染し、肝癌や肝硬変などの重度の肝疾患を引き起こす。我が国では、1992年以前にフィブリノゲン製剤を投与された場合、HCV感染のリスクがあることが報告されているが、その頻度は明らかになっていない。本研究では、フィブリノゲン製剤を投与された患者におけるHCV感染状況を把握することを目的に、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。

キーワードによる検索により1,716がヒットした。アブストラクトおよびフルテキストスクリーニングの結果、最終的に抽出された33文献についてシステムティックレビューを行い、そのうち18文献をメタアナリシスに採用した。

メタアナリシスの結果、フィブリノゲン製剤投与例におけるHCVの統合有病率は3.7%であった。研究対象者への赤血球製剤輸血(以下、単に「輸血」と略す)の有無別および血漿分画製剤投与について明記されているものに分け解析を行ったところ、輸血等無しの研究では統合有病率3.4%、輸血有りの研究では統合有病率62.4%、血漿分画製剤投与有りの研究では統合有病率は52.7%であっ

た。サブ解析として、時期別にみた研究対象者への輸血有無別および血漿分画製剤投与群におけるHCV有病率は、輸血無しの研究のうち、研究開始年が1979年以前は統合有病率13.0%、1980-89年は0.1%、1990-99年は25.0%、2000-09年は9.9%、研究年不明は4.0%であった。輸血有りの研究のうち、研究開始年が1979年以前は42.1%、1980-89年は78.3%、1990-99年は39.5%であった。血漿分画製剤投与有りの研究のうち、研究開始年が1980-89年は84.6%、研究年不明は31.3%であった。地域別にみた研究対象者への輸血有無別および血漿分画製剤投与群におけるHCV有病率は、輸血無しの研究のうち、研究地域が日本は3.9%、北アメリカは0.4%、ヨーロッパは22.1%、オセアニアは27.2%であった。輸血有りの研究のうち、研究地域が日本は46.6%、北アメリカは62.2%、ヨーロッパは84.1%、オセアニアは37.7%であった。血漿分画製剤投与有りの研究のうち、研究地域が北アメリカは31.3%、ヨーロッパは84.6%であった。アウトカム別にみた研究対象者への輸血有無別および血漿分画製剤投与群におけるHCV有病率は、輸血無しの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは25.5%、HCV Ab70%は9.9%、Non-A、Non-B肝炎は0.7%、肝炎は3.9%であった。輸血有りの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは39.5%、HCV Ab70%は64.4%、Non-A、Non-B肝炎は81.2%、肝炎は42.1%であった。血漿分画製剤投与有りの研究のうち、アウトカムがNon-A、Non-B肝炎は84.6%、肝炎は31.3%であった。

本研究では、フィブリノゲン製剤による C 型肝炎ウイルスの感染リスクに関する文献調査を実施し、フィブリノゲン製剤投与例における全 18 文献の HCV 統合有病率は 3.7%であった。しかし、赤血球製剤輸血の有無別にサブ解析を行うと輸血なしの症例の統合有病率が 3.4%であったのに対し、輸血ありの症例の統合有病率が 62.4%と大きな差がみられた。

本研究は横断研究の指標である有病率を統合したため、時間の先行性については考慮できず、HCV 陽性全例がフィブリノゲン投与による HCV 感染例とは考えにくい点に注意が必要である。しかし初回供血者集団や住民検診受診者集団よりも高く、フィブリノゲン投与例に対し HCV 検査を行うことにより HCV 持続感染者を高率で発見できる可能性がある。

本文献調査結果は、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基礎的な資料として活用可能であると考えられた。

はじめに

令和元年度および 2 年度において、本分担研究では、HCV 感染のリスクファクターに関するシステマティックレビューとメタアナリシスを実施した。そのとき

に検討したリスクファクターの一つであるフィブリノゲン製剤と HCV 感染について、PubMed 検索に用いるキーワードを C 型肝炎、肝炎関連に関連する語句(シソーラス検索)により検索した。今年度は、

キーワードに C 型肝炎、肝炎に加えて肝疾患に関連する語句を追加することにより、より広くフィブリノゲン製剤と HCV 感染に関する文献をより多く抽出し、再度システマティックレビューとメタアナリシスを行った。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）は血液を介して感染し、肝癌や肝硬変などの重度肝疾患を引き起こす。我が国では、1992 年以前にフィブリノゲン製剤を投与された場合、HCV感染のリスクがあることが報告されているが、フィブリノゲン投与例における感染（頻度）は明らかになっていない。本研究では、フィブリノゲン製剤投与例のHCV感染率について、国内外の報告をもとにシステマティックレビューを行った。

B. 研究方法

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2022年2月21 日に行った。PubMed のキーワードは("Fibrinogen"[Mesh]) AND "Liver Diseases"[Mesh]、医中誌のキーワードは(Fibrinogen/TH or フィブリノゲン/AL) AND (肝臓疾患/TH or 肝疾患/AL) と(Fibrinogen/ TH or フィブリノゲン/AL) AND (肝炎/TH or 肝炎/AL)である。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。

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abstract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(i)-b)を設けている。

【選択基準】

(i) 以下a), b)のどちらかを満たす

a) 研究対象者にフィブリノゲン投与者が含まれる。

b) 1990年以降に実施された研究で、研究対象者全例でHCV抗体またはHCV-RNAが測定されている。または、1989年以前に急性肝炎または慢性肝炎の既往または発症の有無の記載がある。

【除外基準】

(i) フィブリノゲンの投与症例数と、その中のHCVの陽性者数と肝炎診断者数の記載がない文献。

3) abstract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abstractに対し、それぞれ2名の研究者が独立にabstractレビューを行った（T.A.、H.I.）。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 (A.S.) 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

(T.A.、H.I.)。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、対象者数と陽性者数などHCV有病率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。

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
- 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
- 対象地域 (国名)
- 全対象者数
- 対象者の特徴
- 研究実施期間
- 評価指標：HCV RNA陽性、HCV抗体陽性、肝炎、Non-A Non-B肝炎
- フィブリノゲン製剤投与対象者数と感染者数 (感染率)

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持続感染あるいは肝炎の有病率を逆分散法によるメタアナリシスにより統合した。サブグループ解析として、まず、研究対象者への輸血の状況 (赤血球製剤の輸

血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与) 3群に分け、それぞれメタアナリシスを実施した。さらに、輸血の状態3群別に、時代別、地域別、アウトカム別に分けてサブ解析を行った。以降、「赤血球製剤の輸血」について、単に「輸血」と略して記載する。

なお、HCV抗体陽性については、その70%がHCV RNA陽性と仮定し、算出を行った。

C. 研究結果

1) 文献スクリーニングのプロセス

PubMed、医中誌によるキーワード検索 (検索式1、2、3、2022年2月21日) ではそれぞれ1,207文献、370文献、99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40文献を加えた1,716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118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、33文献がシステムティックレビューに採用された。そのうち、18文献が有病率のメタアナリシスに採用された (図1)。

システムティックレビューに採用された33文献は発行年1957~2015年、地域別にみると、日本13、北アメリカ9 (アメリカ8、カナダ1)、欧州6 (イギリス4、ドイツ1、イタリア1)、オセアニア3 (オーストラリア3)、不明2であった。フィブリノゲン投与患者におけるC型肝炎の感染について検討していたものは6文献 (HCV抗体3、HCV RNA3)、HCV発見以前の非A非B肝炎や肝炎・肝障害について検討していた

ものは28文献であった。なお、1文献はHCV RNA陽性者においてフィブリノゲン投与の有無を検討している文献であった。

2) 研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別にみたHCV有病率メタアナリシス

全18文献の統合有病率は3.7%であった。輸血無しの研究では文献9文献（統合有病率3.4%）、輸血有りの研究では7文献（統合有病率62.4%）、血漿分画製剤投与有りの研究では2文献（統合有病率は52.7%）であった（図2）。そのため、輸血有りおよび血漿分画製剤の投与有りの文献が含まれたサブ解析では、統合有病率が高くなっていることに留意が必要である。

3) 時期別にみたHCV有病率のメタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）群別

輸血無しの研究のうち、研究開始年が1979年以前は2文献（統合有病率13.0%）、1980-89年は2文献（統合有病率0.1%）、1990-99年は1文献（有病率25.0%）、2000-09年は1文献（有病率9.9%）、研究年不明3文献（統合有病率4.0%）であった。

輸血有りの研究のうち、研究開始年が1979年以前は3文献（統合有病率42.1%）、1980-89年は3文献（統合有病率78.3%）、1990-99年は1文献（有病率39.5%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、

研究開始年が1980-89年は1文献（有病率84.6%）、研究年不明1文献（有病率31.3%）であった（図3）。

4) 地域別にみたHCV有病率メタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別

輸血無しの研究のうち、研究地域が日本は2文献（統合有病率3.9%）、北アメリカは3文献（統合有病率0.4%）、ヨーロッパは3文献（統合有病率22.1%）、オセアニアは1文献（有病率27.2%）であった。

輸血有りの研究のうち、研究地域が日本は3文献（統合有病率46.6%）、北アメリカは2文献（統合有病率62.2%）、ヨーロッパは1文献（有病率84.1%）、オセアニアは1文献（有病率37.7%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、研究地域が北アメリカは1文献（有病率31.3%）、ヨーロッパは1文献（有病率84.6%）であった（図4）。

5) アウトカム種類（HCV抗体、HCV RNA、NANB等）別にみたHCV有病率メタアナリシス：輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別

輸血無しの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは1文献（統合有病率25.5%）、HCV Ab70%は1文献（統合有病率9.9%）、NANB肝炎は4文献（統合有病率0.7%）、肝炎は3文献（統合有病率3.9%）であった。

輸血有りの研究のうち、アウトカムがHCV RNAは1文献（統合有病率39.5%）、HCV Ab70%は1文献（統合有病率64.4%）、NANB肝炎は2文献（統合有病率81.2%）、肝炎は3文献（統合有病率42.1%）であった。

血漿分画製剤投与有りの研究のうち、アウトカムがNANB肝炎は1文献（有病率84.6%）、肝炎は1文献（有病率31.3%）であった（図5）。

D. 考察・結語

本研究では、フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルスの感染リスクに関する文献調査を実施し、フィブリノゲン製剤投与例における全18文献のHCV統合有病率は3.7%であった。しかし、輸血の状況別に

サブ解析を行うと赤血球製剤輸血なしの症例の統合有病率が3.4%であったのに対し、赤血球製剤輸血ありの症例の統合有病率が62.4%と大きな差がみられた。

本研究は横断研究の指標である有病率を統合したため、時間の先行性については考慮できず、HCV陽性全例がフィブリノゲン投与によるHCV感染例とは考えにくい点に注意が必要である。しかし初回供血者集団や住民検診受診者集団よりも高く、フィブリノゲン投与例に対しHCV検査を行うことによりHCV持続感染者を高率で発見できる可能性がある。

本文献調査結果は、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基礎的な資料として活用可能であると考えられた。

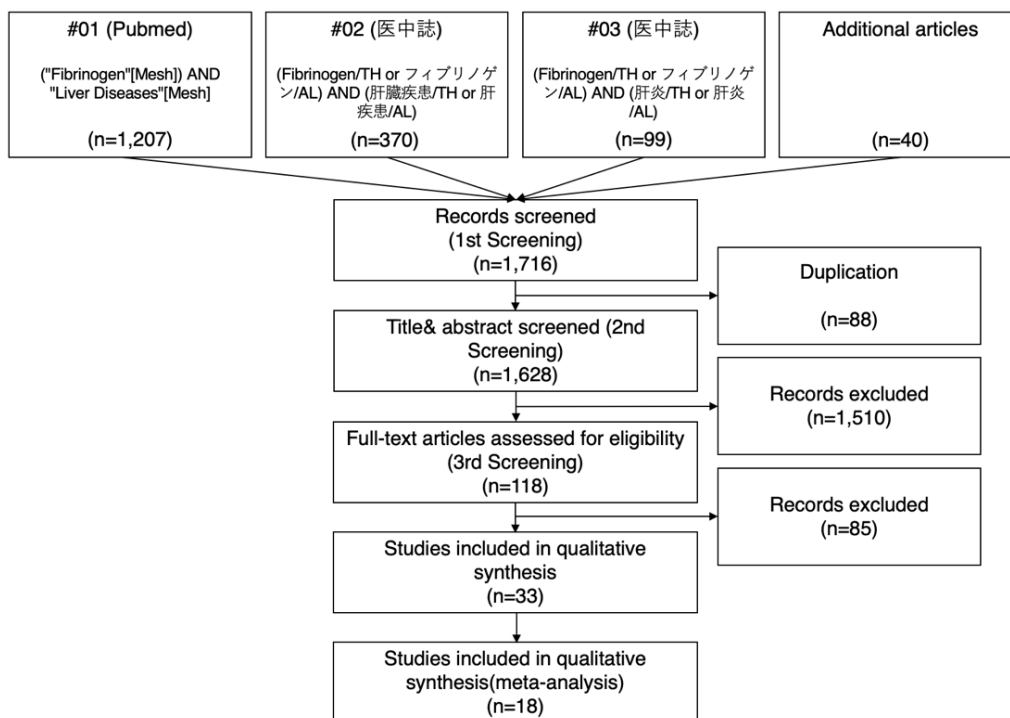


図1 文献選択フローチャート

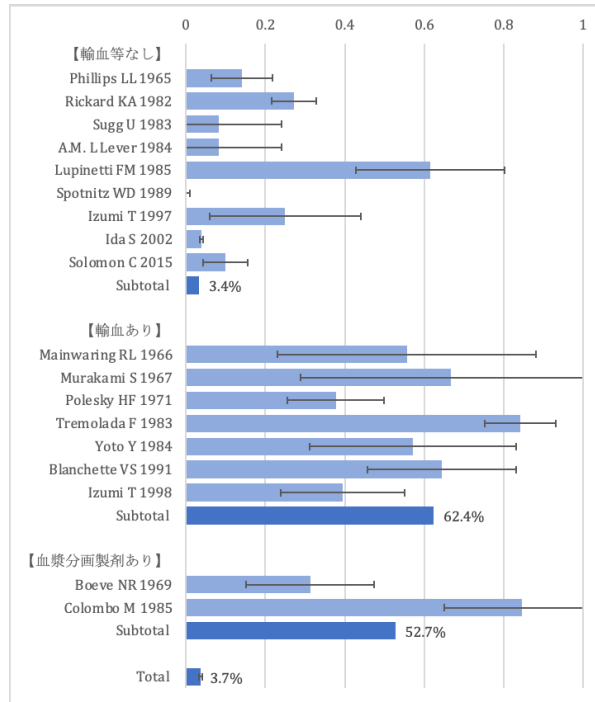


図2 研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別 HCV 有病率メタアナリシス

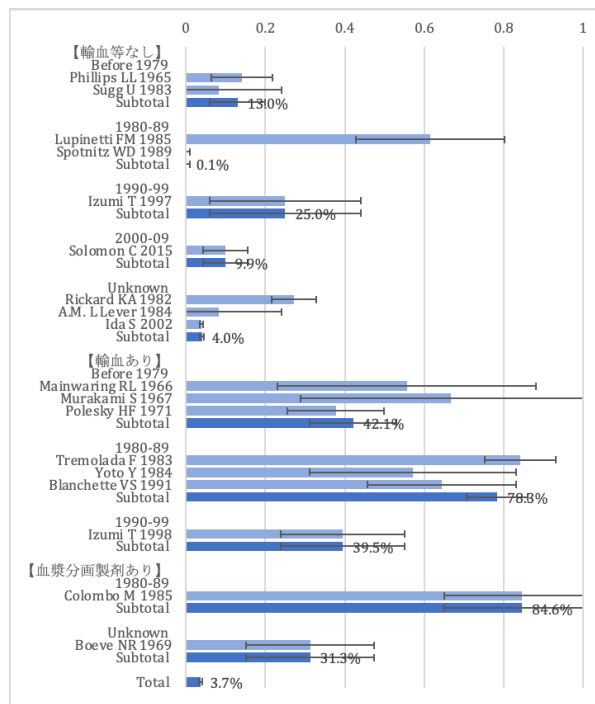


図3 時期別にみた研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別 HCV 有病率メタアナリシス

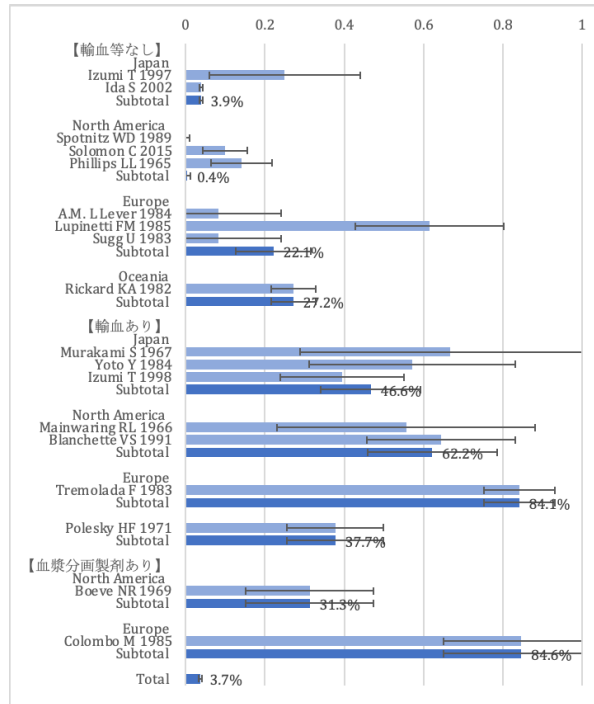


図4 地域別にみた研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別 HCV 有病率メタアナリシス

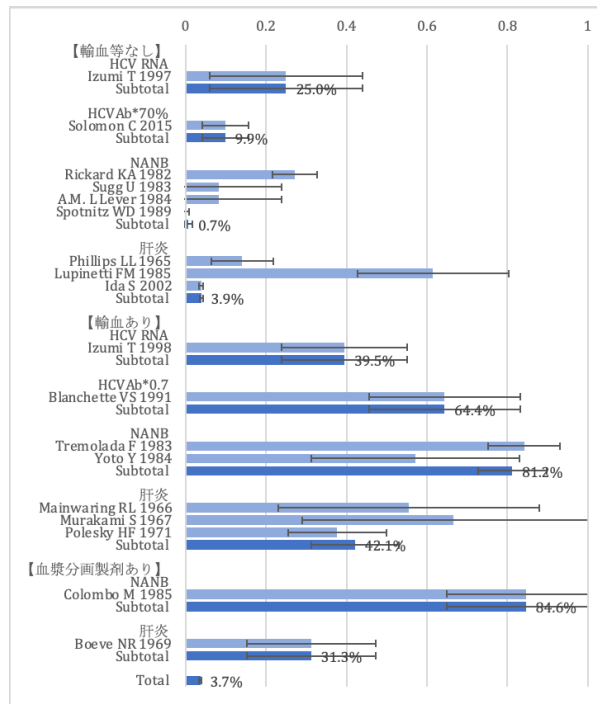


図5 アウトカム別にみた研究対象者への輸血の状況（赤血球製剤の輸血無、赤血球製剤の輸血有、血漿分画製剤投与）3群別 HCV 有病率メタアナリシス

ID	P-0483
Authors	Rettew PL, Meharg JG, Brubaker ER
Title	Hepatitis following therapy for afibrinogenemia; report of three cases.
Journal	Obstet Gynecol.
Issue	Vol.10 No.2 Page.169-171
Year	1957
Study design	Case report
Sample size	3
Study setting	Reading hospital, Pennsylvania (U.S) from 1954 to 1956
Characteristics of study subjects	Women undergoing obstetric procedure (childbirth or abortion)
Outcome	Clinical signs and symptoms of hepatitis
Results	All 3 women developed clinical signs and symptoms of hepatitis 3 to 4 months following the administration of fibrinogen.
Comments	Diagnosis of hepatitis was based only on Clinical signs and symptoms. No laboratory test was performed.

ID	P-0485
Authors	Skinner JS
Title	Serum hepatitis: occurrence following the use of human fibrinogen
Journal	Mo Med.
Issue	Vol.4 No.8 Page.740-744
Year	1957
Study design	Case Report
Sample size	1
Study setting	Evangelical Deaconess Hospital
Characteristics of study subjects	Pregnant woman, age 23.
Outcome	Hepatitis
Results	Serum Hepatitis positive
Comments	The study outcome is Hepatitis. We assume that is was hepatitis C.

ID	P-0438
Authors	Zaino EC
Title	Homologous serum hepatitis following the administration of fibrinogen.
Journal	Obstet. Gynecol.
Issue	Vol.15 Page.404-405
Year	1960
Study design	Case Report
Sample size	2
Study setting	N/A
Characteristics of study subjects	Pregnant Women
Outcome	Hepatitis
Results	All pregnant women had serum hepatitis positive after treated with fibrinogen.

Comments	The study outcome is Hepatitis. We assume that is was hepatitis C.
----------	--

ID	P-0235
Authors	Cronberg S, Belfrange S, Nilsson IM
Title	Fibrinogen-transmitted hepatitis.
Journal	Lancet.
Issue	Vol.1 No.7288 Page.967-969
Year	1963
Study design	Case series
Sample size	15
Study setting	Hospital of Malmo (Sweden), between 1957-1961
Characteristics of study subjects	Patients who received fibrinogen for bleeding following surgery or delivery. Six men and nine women. Age range: 22 to 77 years.
Outcome	Clinical signs and symptoms of hepatitis and elevation of SGOT.
Results	Report of 15 cases of hepatitis following administration of highly purified fibrinogen that contains 93% coagulable substance. The interval between administration of fibrinogen and onset of the disease was on the average more than 3 months.
Comments	Diagnosis of hepatitis was based only on Clinical signs and symptoms.

ID	P-0407
Authors	Phillips LL
Title	HOMOLOGOUS SERUM JAUNDICE FOLLOWING FIBRINOGEN ADMINISTRATION.
Journal	Surg Gynecol Obstet
Issue	Vol. 121 Page.551-556
Year	1965
Study design	Retrospective
Sample size	78
Study setting	USA
Characteristics of study subjects	Of the 148 cases with a history of fibrinogen administration in the Medical Center's records from 1954 to 1963, 78 cases are alive.
Outcome	Hepatitis
Results	Eleven of the 78 cases had hepatitis.
Comments	Diagnosis of hepatitis was based only on Clinical signs and symptoms.

ID	P-0873
Authors	Mainwaring, R L and Brueckner, G G
Title	Fibrinogen-transmitted hepatitis; a controlled study.
Journal	JAMA.
Issue	Vol.195 No.6 Page.437-441
Year	1966
Study design	Case report
Sample size	9
Study setting	University of Washington Hospital (U.S)
Characteristics of study subjects	Patients who received fibrinogen for bleeding following surgery or delivery
Outcome	Clinical signs and symptoms of hepatitis and elevation of SGOT.
Results	Report of 9 patients who received fibrinogen for bleeding and followed monthly for 6 months.

Comments	Hepatitis developed in 5 of these patients. 4 patients received both whole blood and fibrinogen, and one received fibrinogen only
----------	---

ID	AD-0002
Authors	村上 省三, 二之宮 景光, 大河内 一雄, 金子 実
Title	輸血源よりみた血清肝炎発生に関する考察
Journal	日本輸血学会
Issue	Vol.14 No.4,5,6 Page.184-185
Year	1967
Study design	横断研究
Sample size	6
Study setting	大学病院
Characteristics of study subjects	輸血患者
Outcome	Hepatitis
Results	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 症例に肝炎の発声を認め, この製剤の危険性を示唆.
Comments	本調査の Outcome は, C 型肝炎ではなく, 肝炎である.

ID	AD-0003
Authors	二之宮 景光, 吉村 敬三, 水野 明, 杉浦 光雄, 上野 明
Title	手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究
Journal	日本輸血学会
Issue	Vol.16 No.4,5 Page.199-201
Year	1968
Study design	症例報告
Sample size	3
Study setting	東京大学胸部外科
Characteristics of study subjects (Gender, age, ...)	心臓手術を受けた患者
Outcome	Hepatitis
Results	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示唆。
Comments	本調査の Outcome は, C 型肝炎ではなく, 肝炎である.

ID	P-0399
Authors	Boeve, N R and Winterscheid, L C and Merendino, K A
Title	Fibrinogen-transmitted hepatitis in the surgical patient.
Journal	Ann Surg.
Issue	Vol.170 No.5 Page.833-838
Year	1969
Study design	Prospective
Sample size	72
Study setting	University of Washington Hospital (U.S)
Characteristics of study subjects	Patients undergoing open heart surgery. 36 males and 36 females
Outcome	Clinical signs and symptoms of hepatitis and elevation of SGOT.
Results	72 patients undergoing open heart surgery were followed up to 6 months after the surgery. 32 received fibrinogen transfusion. 10 cases of hepatitis were observed in those who received fibrinogen (10/32) and no case in those who did not (0/40).
Comments	Hepatitis diagnosis was based on the clinical signs and symptoms and elevation of SGOT. No serologic or virologic test was done to confirm the type of virus

ID	P-0396
Authors	Shaw AE, Schiff P, Castaldi PA
Title	Hepatitis following the use of fibrinogen.
Journal	Med J Aust
Issue	Vol.2 No.25 Page.1308
Year	1971
Study design	Case report
Sample size	6
Study setting	Australia
Characteristics of study subjects	Six patients who received fibrinogen therapy.
Outcome	Hepatitis
Results	Hepatitis was observed in all six cases.
Comments	Diagnosis of hepatitis was based only on Clinical signs and symptoms.

ID	P-0793
Authors	Polesky, HF
Title	Post-transfusion hepatitis: a review and prospectus
Journal	Hum Pathol.
Issue	Vol.2 No.3 page.441-451
Year	1971
Study design	Case Review
Sample size	61
Study setting	Minneapolis War Memorial Blood Bank
Characteristics of study subjects	Hepatitis Patients
Outcome	Hepatitis

Results	23 patients among the 61 hepatitis patients had the history of receiving fibrinogen.
Comments	The post transfusion hepatitis rate needs to be evaluated. The study outcome is Hepatitis. We assume that it was hepatitis C.

ID	P-0835
Authors	Yoshizawa, H and Akahane, Y and Itoh, Y and Iwakiri, S and Kitajima, K and Morita, M and Tanaka, A and Nojiri, T and Shimizu, M and Miyakawa, Y and Mayumi, M
Title	Virus like particles in a plasma fraction (fibrinogen) and in the circulation of apparently healthy blood donors capable of inducing non-A/non-B hepatitis in humans and chimpanzees.
Journal	Gastroenterology.
Issue	Vol.79 No.3 Page.512-520
Year	1980
Study design	Case report
Sample size	Hepatitis B: HBsAg (passive hemagglutination method)
Study setting	2
Characteristics of study subjects	Tokyo (Japan)
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	Patients were followed 2 years with regular collection of biological samples
Comments	Report of 2 patients who developed signs and symptoms of non-A non-B hepatitis at 3 and 8 weeks after they received purified fibrinogen concentrate before its release as a commercial product. They were the only patients who received the preparation and the product was immediately withheld.

ID	AD-0038
Authors	Rickard KA, Batey RG, Dority P, Johnson S, Campbell J, Hodgson J.
Title	Hepatitis and haemophilia therapy in Australia.
Journal	Lancet.
Issue	Vol.2 No.8290 Page146-148
Year	1982
Study design	Cross-sectional
Sample size	Hepatitis B: HBsAg (Ausria II)
Study setting	243
Characteristics of study subjects	Royal Prince Alfred Hospital (Australia) from January 1977 to June 1981
Outcome	years (mean 28 years, median 30 years) who were treated with cryoprecipitate
Results	Increase of ALT>100 IU/L, without detection of hepatitis A or B
Comments	Retrospective study of the patients' medical records

ID	P-0334
Authors	Sugg, U and Frösner, G G and Lissner, R and Stunkat, R and Schneider, W
Title	Post-transfusion hepatitis and its association with pooled clotting factors.
Journal	Eur J Clin Microbiol.
Issue	Vol.2 No.2 Page.135-140
Year	1983
Study design	Prospective
Sample size	Hepatitis B: HBsAg (Ausria II)
Study setting	97
Characteristics of study subjects	University Surgical Clinic of Tübingen (Germany) between January and May 1979
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	Blood specimens were collected before surgery and 1, 7, 14 and 42 days after surgery. Specimens were then taken at four-week intervals up to the 30th week.
Comments	12 patients received clotting factors: fibrinogen only (1), factor IX complex only (1), fibrinogen and factor VIII (2), fibrinogen and factor IX complex (3), fibrinogen, factor VIII and factor IX complex (5) from different manufacturers.

ID	P-0448
Authors	Tremolada, F and Chiappetta, F and Noventa, F and Valfrã, C and Ongaro, G and Realdi, G
Title	Prospective study of posttransfusion hepatitis in cardiac surgery patients receiving only blood or also blood products.
Journal	Vox Sang
Issue	Vol.44 No.1 Page.25-30
Year	1983
Study design	Prospective Study
Sample size	297
Study setting	Cardiac Surgery Department
Characteristics of study subjects	open-heart surgery patients
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	53 patients (84.1%) were non-A, non-B hepatitis
Comments	Risk Factor: patients who received at least one unit of whole blood or blood components while undergoing open-heart.

ID	AD-0039
Authors	Yokoi Y, Mizuno A,Sudo K et al.
Title	Gyouko inshi seizai to jutsugo kanen no hassei ni tsuite. [Plasma-derived coagulation factors and postoperative hepatitis.]
Journal	Jpn J Transfus Med.
Issue	Vol.30 Page.370-371
Year	1984
Study design	Case report
Sample size	83
Study setting	Tokyo University hospital (Japan), in 1981
Characteristics of study subjects	Patients undergoing cardiac surgery
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	Among the 83 patients undergoing cardiac surgery, 14 were given blood and unheated fibrinogen
Comments	8 developed post-transfusion hepatitis

ID	AD-0042
Authors	A.M. L Lever, D Brown, A.D. B Webster, H.C Thomas
Title	Non-A, Non-B Hepatitis Occurring In Agammaglobulinaemic Patients After Intravenous Immunglobulin
Journal	Lancet.
Issue	No.8411 Vol.10 Page.1062-1064
Year	1984
Study design	Cross-over trial
Sample size	12
Study setting	N/A
Characteristics of study subjects	Patients with hypogammaglobulinamia
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	One patient had Non-A non-B Hepatitis
Comments	It was assumed that the patient with non-A, non-B hepatitis had acquired the virus from previous plasma therapy.

ID	P-0422
Authors	Lee, C A and Kernoff, P B and Karayiannis, P and Thomas, H C
Title	Acute fulminant non-A, non-B hepatitis leading to chronic active hepatitis after treatment with cryoprecipitate.
Journal	Gut.
Issue	Vol.26 No.6 Page.639-641
Year	1985
Study design	Case Report
Sample size	1
Study setting	N/A
Characteristics of study subjects	The patient, a known carrier of haemophilia A with a basal level of 16 U/dl factor VIII: C, was 52 years old when she slipped and fell heavily on her right knee.
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	A diagnosis of post-transfusion acute NANB hepatitis was made.

Comments	The patient infused cryoprecipitate. The fibrinogen was not clearly mentioned.
----------	--

ID	AD-0032
Authors	Colombo M, Mannucci PM, Carnelli V, Savidge GF, Gazengel C, Schimpf K.
Title	Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate.
Journal	Lancet.
Issue	Vol.2 No.8445 Page.1-4
Year	1985
Study design	Prospective
Sample size	Hepatitis B: HBsAg (Abbott Laboratories)
Study setting	13
Characteristics of study subjects	Multicentric (Milan/Italy, Heidelberg/Germany, London/UK, and Paris/France)
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	12 months follow-up with collection of clinical and biological data: 2 weeks during the first month, every 3 weeks for 6 months, and thereafter monthly until the end of the year's follow-up.
Comments	Non-A non-B hepatitis developed in 11 (84%) of the 13 patients who were regularly followed up.

ID	AD-0009
Authors	Lupinetti, FM and Stoney, WS and Alford, WC and Burrus, GR and Glassford, DM and Petracek, MR and Thomas, CS
Title	Cryoprecipitate-topical thrombin glue. Initial experience in patients undergoing cardiac operations.
Journal	J Thorac Cardiovasc Surg.
Issue	Vol.90 No.4 Page.502-505
Year	1985
Study design	Cross-sectional
Sample size	26
Study setting	Vanderbilt University Hospital and St. Thomas Hospital, Nashville (U.S) between April 1 and June 30. 1984
Characteristics of study subjects	Patients undergoing cardiac operation, 14 men and 12 women aged 30-79 years.
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	Cryoprecipitate-topical thrombin glue was used in patients undergoing cardiac operations who demonstrated bleeding that could not be safely controlled by placement of suture material, cautery, and surface application of collagen haemostats.
Comments	No case of hepatitis has been reported

ID	AD-0010
Authors	Fukumoto T, Matsushima Y, Tomita S, Inaba Y
Title	[The use of fibrin glue in neurosurgical operations.]
Journal	No Shinkei Geka
Issue	Vol.13 No.4 Page.367-373
Year	1985
Study design	Case report
Sample size	22
Study setting	Japan
Characteristics of study subjects	22 cases in which fibrinogen glue was used in neurosurgery.
Outcome	Hepatic disorder
Results	It has been used in 22 patients and no liver damage has been observed.
Comments	No case of hepatitis has been reported

ID	I-0331
Authors	堀之内 寿人, 重平 正文, 石川 智信, 石野田 吉弘, 北村 亨, 林 克裕, 中村 東樹, 丸山 俊博, 津田 和
Title	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
Journal	日本消化器病学会雑誌
Issue	Vol.85 No.8 Page.1618
Year	1998
Study design	症例報告
Sample size	1
Study setting	宮崎医科大学
Characteristics of study subjects (Gender, age, ...)	男性, 宮崎医大で椎弓切除術を受けた患者.
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	骨癒着促進のためフィブリノーゲン製剤 1g 使用。術後 50 日目に肝機能異常 (GOT1124, GPT1090) を認めた.
Comments	熱処理した血液製剤といえども肝炎を起こす可能性があるため, 適用範囲を厳密にする必要がある.

ID	I-0333
Authors	井上 憲昭, 井上 敦, 小林 修, 長田 敦夫, 山村 伸吉
Title	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
Journal	日本内科学会雑誌
Issue	Vol.78 No.5 Page.726
Year	1989
Study design	症例報告
Sample size	5
Study setting	長野県厚生連富士見高原病院, 諏訪郡某産科医院
Characteristics of study subjects (Gender, age, ...)	フィブリノーゲン HT (ミドリ) が使用された 5 人の褥婦.
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	肝炎発症まで 14~45 日. 黄疸は 3 例に認めた. 全例, 肝炎の既往がなく, 血清学的に A 型・B 型肝炎は否定された. 3 ヶ月の経過加刷にて 5 例とも肝機能障害は完全傾向にあるが, 完全に正常化したのは 1 例のみである.
Comments	加熱処理後のフィブリノーゲン製剤による肝炎発症の報告はないが, 現在行われている 60 度 96 時間の加熱処理は肝炎予防に無効だと考えられる.

ID	P-1034
Authors	Rousou, J and Levitsky, S and Gonzalez-Lavin, L and Cosgrove, D and Magilligan, D and Weldon, C and Hiebert, C and Hess, P and Joyce, L and Bergsland, J
Title	Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing re sternotomy or reoperation after cardiac operations. A multicenter study.
Journal	J Thorac Cardiovasc Surg
Issue	Vol.97 No.2 Page.194-203
Year	1989
Study design	Randomized clinical trial
Sample size	33
Study setting	Patients in 11 centers in the United States.
Characteristics of study subjects	N/A
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	No patient had non-A, non-B hepatitis.
Comments	Fibrin sealant is safe a safe topical hemostatic agent from the point of view of transmission of viral diseases.

ID	AD-0006
Authors	Spotnitz, W D and Dalton, M S and Baker, J W and Nolan, S P
Title	Successful use of fibrin glue during 2 years of surgery at a university medical center.
Journal	Am Surg.
Issue	Vol.55 No.3 Page.166-168
Year	1989
Study design	Cross-sectional
Sample size	413
Study setting	University of Virginia Medical Center (U.S) from 1985 to 1986
Characteristics of study subjects	Patients undergoing surgery
Outcome	Non-A non-B hepatitis
Results	No case of hepatitis secondary to the use of fibrin glue has been reported
Comments	The main goal of this study was to report the success of the use of fibrin glue. The safety (blood-borne infection, including hepatitis) was less explored.

ID	I-0310
Authors	清野 義郎, 松川 昌勝, 佐々木 博海, 岸部 俊彦, 阿部 一郎, 畑田 康政, 山白 方子
Title	フィブリノーゲン注による出産後の C 型肝炎の集団発生
Journal	市立三沢病院医誌,
Issue	Vol.1 Page.2-6
Year	1991
Study design	症例報告
Sample size	9
Study setting	日本 (青森県)
Characteristics of study subjects	産婦人科医院で出産を終えた女性 9 名 (平均年齢 29.0 歳)
Outcome	HCV-antibody
Results	出産後のフィブリノーゲン投与が原因と考えられた C 型肝炎 9 例の集団発生を報告した。血液製剤の投与は、産後の出血に対して出産当日、全例にフィブリノーゲンが、5 例に輸血の投与が行われた。フィブリノーゲンの投与量は 2g が 2 例、5g が 6 例、10g が 1 例であった。
Comments	症例報告であり、フィブリノーゲン使用による HCV の感染率を論じた報告ではない。

ID	AD-0024
Authors	Blanchette VS, Vorstman E, Shore A, Wang E, Petric M, Jett BW, Alter HJ.
Title	Hepatitis C infection in children with hemophilia A and B.
Journal	Blood.
Issue	Vol.78 No.2 Page.285-289
Year	1991
Study design	Prospective
Sample size	54
Study setting	Hospital for Sick Children, Toronto (Canada) from 1987 to 1989
Characteristics of study subjects	Haemophilic children less than 18 years
Outcome	HCV-antibody
Results	(1) HCV is a major cause of chronic hepatitis in multitransfused hemophilic children, (2) unheated and dry heat-treated clotting factor concentrates carry a very high risk of transmitting HCV infection, and (3) clotting factor concentrates inactivated by vapor heating carry a very low and perhaps zero risk of transmitting HCV infection.
Comments	These findings are of therapeutic significance for previously untransfused hemophiliacs susceptible to HCV infection.

ID	I-0283
Authors	和泉 透, 室井 一男, 佐々木 龍平, 鈴木 俊之, 中木 陽子, 吉田 稔, 畠 清彦, 坂田 洋一, 雨宮 洋一, 三浦 恭定
Title	フィブリノーゲン製剤投与とC型肝炎ウイルス感染
Journal	日本輸血学会雑誌
Issue	Vol.43 No.2 Page.198
Year	1997
Study design	横断研究
Sample size	20
Study setting	自治医科大学血液学
Characteristics of study subjects	1992年11月以降に入院し、4度で血清が保存されていた ALL20例.
Outcome	HCV-RNA
Results	初診時の HCV-RNA 陰性は 11 例, 不明は 9 例. その後 20 例中 5 例が陽性, うち 3 例は初診時陰性だったため, 経過観察中に要請になったと考えられる. genotype はすべて I 型だった.
Comments	症例報告であり、HCV の感染者から過去にフィブリノーゲン製剤の投与の有無と Genotype を論じた報告である。日本における HCV I 型の検出頻度は一般に低いこと、及び HCV-RNA の陽性化の時期より、HCV I 型が検出された例ではフィブリノーゲン製剤による HCV 感染の可能性が強く示唆されている。

ID	I-0278
Authors	和泉 透, 室井 一男, 鈴木 俊之, 中木 陽子, 吉田 稔, 畠 清彦, 坂田 洋一, 雨宮 洋一, 三浦 恭定
Title	フィブリノゲン製剤投与を受けた急性白血病患者における C 型及び G 型肝炎ウイルス感染について
Journal	日本輸血学会雑誌
Issue	Vol.44 No.2 Page.155
Year	1998
Study design	横断研究
Sample size	38
Study setting	自治医科大学血液学
Characteristics of study subjects	1992 年 11 月以降に入院し, 4 度で血清が保存されていた ALL23 例, APL15 例.
Outcome	HCV-RNA
Results	HCV-RNA は 15 例 (39.5%), HGV-RNA は 11 例 (28.9%) に検出された. 12 例 (ALL/APL=6/6) に Fbg 製剤投与歴があり, そのうち 11 例 (91.7%, genotype: I / II / 不明=5/5/1) に HCV 感染を認めた. Fbg 製剤非投与 26 例では 4 例 (15.4%, genotype: I / II / 不明=1/2/1) に HCV 感染を認めた.
Comments	HCV 感染についてフィブリノゲン製剤投与歴との間に強い関係を認めたが, HGV 感染については関係を認めなかった.

ID	I-0381
Authors	和泉 透, 室井 一男, 坂田 洋一, 雨宮 洋一, 小澤 敬也
Title	フィブリノゲン製剤投与を受けた造血器腫瘍患者における C 型肝炎ウイルスの genotype
Journal	日本輸血学会雑誌
Issue	Vol.45 No.2 Page.36
Year	1999
Study design	症例報告
Sample size	49
Study setting	N/A
Characteristics of study subjects	血清中 HCV-RNA が陽性であった造血器腫瘍患者 49 例
Outcome	HCV-RNA (genotype)
Results	Fbg 製剤の投与歴を 12 例で認めた. genotype の分布は I / II / III / IV / 不明 =9/30/6/1/3 例であった. 投与歴(+)群は I / II / 不明=6/5/1, 投与歴(-)群は I / II / III / IV / 不明=3/25/6/1/2 であった.
Comments	Fbg 投与群において HCV I 型感染の頻度が高く, 輸入血を原料とした血漿分画製剤投与との関係について検討が必要である.

ID	AD-0001
Authors	飯田 晋一郎
Title	フィブリノゲン製剤使用後の肝炎発生数等に関する三菱ウェルファーマ（株）からの追加報告について
Journal	厚生労働省報告書
Issue	N/A
Year	2002
Study design	横断研究
Sample size	7,220
Study setting	N/A
Characteristics of study subjects	フィブリノゲン製剤使用患者
Outcome	Hepatitis
Results	フィブリノゲン製剤の納入先医療機関及び個々の医師に対し、当該製剤投与者の肝炎発生状況等についてアンケート調査（回収期限平成 13 年 4 月 30 日）を実施した。フィブリノゲン製剤使用症例数は、計（静注+糊）7220 件であり、その中の肝炎発生例数は、229 件であり、肝炎発生率は 3.2%となった。
Comments	本調査の Outcome は、C 型肝炎ではなく、肝炎である。

ID	I-0262
Authors	長谷川 泉, 田中 靖人, 折戸 悦朗, 小笹 貴士, 藤原 圭, 桜井万弓, 鈴木 誠司, 加藤 孝宣, 大野 智義
Title	血液 Fibrinogen 製剤による HCV 感染の検討
Journal	肝臓
Issue	Vol.44 Suppl.2 Page.A430
Year	2003
Study design	横断研究
Sample size	13
Study setting	日本
Characteristics of study subjects	凍結乾燥保管されていた 1986～1987 年当時のフィブリノゲン製剤およびフィブリノゲン製剤投与された 13 症例。
Outcome	HCV-RNA
Results	非加熱製剤, 加熱製剤, 患者 13 名の血清の全てから HCV-RNA が検出された。
Comments	非加熱製剤だけでなく加熱製剤からも HCV が検出された。GS-RTD PCR の結果から投与感染後約 15 年の経過した患者の血清に 1a が 持続感染した理由としては、Fibrinogen 製剤中のウイルス量の違いによることが示唆された。

ID	P-0718
Authors	Solomon, C and Gröner, A and Ye, J and Pendrak, I
Title	Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data.
Journal	Thromb Haemost.
Issue	Vol.113 No.4 Page.759-771
Year	2015
Study design	Review of Case reports
Sample size	106
Study setting	Worldwide, from January 1, 1986 to December 3, 2013
Characteristics of study subjects	Patients with fibrinogen deficiency who received Haemocomplettan P/RiaSTAP®.
Outcome	HCV-antibody
Results	Hepatitis was observed in 14 of 106 patients (14.2%).
Comments	This study evaluates spontaneous reports of potential adverse drug reactions (ADRs) that occurred during post-marketing pharmacovigilance of Haemocomplettan P/RiaSTAP®, a fibrinogen concentrate.

ID	著者	題名	雑誌名	発行年	研究デザイン	検査・治療方法	対象地域	対象集団の特性	輸血有無および血漿分画製剤投与有無	評価指標	結果
P-0483	Rettew PL, Meharg JG, Brubaker ER	Hepatitis following therapy for afibrinogenemia; report of three cases.	Obstet Gynecol	1957	症例報告	N/A	アメリカ	産科手術を受けた女性 3 症例。		肝炎	3 症例ともに肝炎が認められた。
P-0485	Skinner JS	Serum hepatitis: occurrence following the use of human fibrinogen.	Mo Med	1957	症例報告	N/A	アメリカ	フィブリノゲン製剤を投与された肝炎患者 1 症例。		肝炎	肝炎が認められた。
P-0438	Zaino EC	Homologous serum hepatitis following the administration of fibrinogen.	Obstet Gynecol	1960	症例報告	生化学的肝機能検査	アメリカ	Pregnant Women (2 cases)		肝炎	低フィブリノゲン血症を合併した胎盤早期剥離症患者 2 例にフィブリノゲン投与後、同種血清肝炎を発症させた。
P-0235	Cronberg S, Belfrange S, Nilsson IM	Fibrinogen-transmitted hepatitis.	Lancet	1963	症例報告	臨床症状と SGOT の上昇	スウェーデン	手術や出産に伴う出血に対してフィブリノゲンの投与を受けた患者 15 症例		肝炎	15 症例すべてに肝炎を認めた。
P-0407	Phillips LL	HOMOLOGOUS SERUM JAUNDICE FOLLOWING FIBRINOGEN ADMINISTRATION.	Surg Gynecol Obstet	1965	Retrospective	N/A	アメリカ	医療センターの 1954 年から 1963 年の記録で、フィブリノゲン投与歴のあった 148 例中、生存している 78 症例。	輸血投与無し	肝炎	78 症例中 11 症例で肝炎を発症していた。
P-0873	Mainwaring RL, Brueckner GG	Fibrinogen-transmitted hepatitis; a controlled study.	JAMA	1966	症例報告	N/A	アメリカ	手術や分娩後の出血に対してフィブリノゲンの投与を受けた 9 症例。	輸血投与有り	肝炎	黄疸が出なかった 1 人を含む 5 人の患者に肝炎が発生した。4 人の患者は全血とフィブリノゲンの両方を投与され、1 人はフ

											イブリンノゲンのみを投与された。
AD-0002	村上 省三, 二之宮 景光, 大河内 一穂, 金子 実	輸血源よりみた血清肝炎発 生に関する考察	日本輸血 学会	1967	横断研究	GPT	日本	大学病院の輸血患者, 9例のうち死亡3例を 除いた6例.	輸血投与有 り	肝炎	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の中にフィ ブリノゲン製剤の投与が行われ ていたとこと、胸部外科でフィ ブリノゲン製剤の投与を受けた 6症例うち4症例に肝炎の発生 を認め、この製剤の危険性を示 唆した。
AD-0003	二之宮 景光, 吉村 敬三, 水野 明, 杉 浦 光雄, 上 野 明	手術後肝障害発生に及ぼす 各因子に関する研究	日本輸血 学会	1968	症例報告	GOT、 GPT、オー ストラリ ア抗原	日本	病院		肝炎	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 したもので3例について発 生を認めたとして、さほど出血 も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 反省すべきものと示唆。
P-0399	Boeve NR, Winterschei d LC, Merendino KA	Fibrinogen-transmitted hepatitis in the surgical patient.	Ann Surg	1969	Prospectiv e	N/A	アメリカ	ワシントン大学病院で 開心術を受けた患者 32症例。	血漿分画製 剤投与有り	肝炎	32症例中10症例で肝炎が認め られた。
P-0396	Shaw AE, Schiff P, Castaldi PA	Hepatitis following the use of fibrinogen.	Med J Aust	1971	症例報告	Australia- antigen- positive	オースト ラリア	フィブリノゲン製剤投 与を受けた6症例。		肝炎	6例全てで肝炎が認められた。

P-0793	Polesky HF	Post-transfusion hepatitis: a review and prospectus.	Hum Pathol	1971	症例報告	抗原 (Au) 検査は、ライフオゲルアムで 4~6 倍に濃縮した血清を用いた Ouchterlony 微量免疫拡散法と、未濃縮の血清を用いた改良免疫電気浸透法	オーストラリア	Hepatitis Patients (61 cases)	輸血投与有り	肝炎	23/61 cases。
P-0835	Yoshizawa H, Akahane Y, Itoh Y, Iwakiri S, Kitajima K, Morita M, Tanaka A, Nojiri T, Shimizu M, Miyakawa Y, Mayumi M	Viruslike particles in a plasma fraction (fibrinogen) and in the circulation of apparently healthy blood donors capable of inducing non-A/non-B hepatitis in humans and chimpanzees.	Gastroenterology	1980	症例報告	フィブリノゲン製剤中のウイルス様粒子を同定。	日本	Patients receiving purified fibrinogen preparation		Non-A型、Non-B型肝炎	フィブリノゲン製剤を注射された 2 名の患者は、注射後 3 週および 8 週で非 A/非 B 型の肝炎に罹患した。
AD-0038	Rickard KA, Batey RG, Dority P, Johnson S, Campbell J, Hodgson J	Hepatitis and haemophilia therapy in Australia.	Lancet	1982	症例報告	Hepatitis A: Not mentioned、Hepatitis B: HBsAg (Ausria II)	オーストラリア	血友病患者 243 名	輸血投与無し	Non-A型、Non-B型肝炎	調査期間中に 66 例の Non-A型、Non-B 型肝炎があった。

P-0334	Sugg U, Frösner GG, Lissner R, Stunkat R, Schneider W	Post-transfusion hepatitis and its association with pooled clotting factors.	Eur J Clin Microbiol	1983	Prospective	N/A	ドイツ	12 症例	輸血投与無し	Non-A型、Non-B型肝炎	12 症例中、1 症例で Non-A、Non-B が確認された。
P-0448	Tremolada F, Chiappetta F, Noventa F, Valfrè C, Ongaro G, Realdi G	Prospective study of posttransfusion hepatitis in cardiac surgery patients receiving only blood or also blood products.	Vox Sang	1983	Prospective	N/A	イタリア	open-heart surgery patients (297 cases)	輸血投与有り	Non-A型、Non-B型肝炎	プロトロンビン製剤を受けた肝炎患者 63 名のうち、2 名が B 型肝炎、8 名がサイトメガロウイルス感染、53 名が non-A、non-B 肝炎であった (84%)。
AD-0039	Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S	Gyoko inshi seizai to jutsugo kanen no hassei ni tsuite. [Plasma-derived coagulation factors and postoperative hepatitis.]	Jpn J Transfus Med	1984	症例報告	術後肝炎の判定基準は、「術後一旦正常化した GOT・GPT 値が 2 週目以降それぞれ 200 単位以上に上昇した症例」とした。	日本	昭和 56 年 1 月から 8 月の間に行なわれた体外循環症例 94 例のうち、早期死亡 4 例と退院後の詳細が不明なものの 7 例とを除いた 83 例。	輸血投与有り	Non-A型、Non-B型肝炎	フィブリノゲン製剤 14 症例に投与したうち、肝炎は 8 例 (57%) で認められた。
AD-0042	A.M. L Lever, D Brown, A.D. B Webster, H.C Thomas	Non-A non-B hepatitis occurring in agammaglobulinaemic patients after intravenous immunoglobulin.	Lancet	1984	Cross-over trial	N/A	イギリス	低ガンマグロブリン血症患者 12 名。	輸血投与無し	Non-A型、Non-B型肝炎	12 症例中 1 名が non-A 型、non-B 型肝炎であった。
P-0422	Lee CA, Kernoff PB, Karayiannis P, Thomas HC	Acute fulminant non-A, non-B hepatitis leading to chronic active hepatitis after treatment with cryoprecipitate.	Gut	1985	症例報告	生化学的肝機能検査、Non-A、Non-B	イギリス	患者は血友病 A のキャリアであり血液凝固第 VIII 因子 C の基礎値が 16U/dl であることが		Non-A型、Non-B型肝炎	外傷後、凍結沈殿を投与された症例。この症例は劇症型 Non-A, Non-B 肝炎を発症し、最終的に慢性肝炎に進行した。

						肝炎関連抗原		判明している。1時間以内に膝の腫脹と疼痛が出現し歩行困難となった。			
AD-0032	Colombo M, Mannucci PM, Carnelli V, Savidge GF, Gazengel C, Schimpf K	Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate.	Lancet	1985	Prospective cohort	Hepatitis A: anti-HAV IgM (Abbott Laboratories)、 Hepatitis B: HBsAg (Abbott Laboratories)	イギリス	血液や血液製剤の投与を受けたことがない血友病 A の 13 症例。	血漿分画製剤投与有り	Non-A型、Non-B型肝炎	13 例中、11 例 (84%) に肝炎が見られた。
AD-0009	Lupinetti FM, Stoney WS, Alford WC Jr, Burrus GR, Glassford DM Jr, Petracek MR, Thomas CS	Cryoprecipitate-topical thrombin glue. Initial experience in patients undergoing cardiac operations.	J Thorac Cardiovasc Surg	1985	Prospective	N/A	イギリス	心臓手術患者に凍結沈降剤-局所トロンビン接着剤を使用した 26 症例。	輸血投与無し	肝炎	16 名の患者を術後 9~12 ヶ月間追跡調査したが、肝炎は発生していない。
AD-0010	Fukumoto T, Matsushima Y, Tomita S, Inaba Y	[The use of fibrin glue in neurosurgical operations.]	No Shinkei Geka	1985	症例報告	N/A	日本	脳神経外科手術にフィブリノゲン糊を使用した 22 例。		肝障害	22 症例に使用し肝障害は認められていない。
I-0331	堀之内 寿人, 重平 正文, 石川 智信, 石野田 吉弘, 北村 亨, 林 克裕, 中村 東樹, 丸山 俊博, 津田 和姫	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	日本消化器病学会雑誌	1988	症例報告	GOT、GPT、T-Bil、IgM HAAb、HBsAg、IgM HBcAb、CMV、EB	日本	59 歳男性、昭和 62 年 4 月に宮崎医科大学の整形外科受診。骨輸血促進のため熱処理フィブリノゲン製剤 1g を投与。		肝炎	術後 50 日目に肝機能異常 (GOT 1124、GPT 1090) をみとめた。

I-0333	井上 憲昭, 井上 敦, 小 松 敦, 長田 敦夫, 山村 伸吉	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	日本内科 学会雑誌	1989	症例報告	肝機能障 害	日本	昭和 62 年 9 月～11 月 に病院においてフィブ リノーゲン HT が使用さ れた褥婦 5 例		肝炎	5 例ともに肝機能障害発生。
P-1034	Rousou J, Levitsky S, Gonzalez- Lavin L, Cosgrove D, Magilligan D, Weldon C, Hiebert C, Hess P, Joyce L, Bergsland J	Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing reoperation after cardiac operations. A multicenter study.	J Thorac Cardiovasc Surg	1989	RCT	N/A	アメリカ	Patients in USA 33 症例		Non-A 型、 Non-B 型肝炎	ウイルス感染 (B 型肝炎、非 A/ 非 B 型肝炎) の伝播、ヒト免疫 不全ウイルスへのセロコンバー ジョンなどの記録はなかった。
AD- 0006	Spotnitz WD, Dalton MS, Baker JW, Nolan SP	Successful use of fibrin glue during 2 years of surgery at a university medical center.	Am Surg	1989	Prospectiv e	N/A	アメリカ	1985 年 4 月から 1987 年 3 月まで、この材料 は 8 つの異なる外科専 門分野の外科医によっ て 413 人の患者に濃縮 フィブリノーゲンが使用 された。	輸血投与無 し	Non-A 型、 Non-B 型肝炎	血液感染症に感染した症例はな かった。また、合併症として創 部感染症が 1 件報告されている のみである。
I-0310	清野 義郎, 松川 昌勝, 佐々木 博海	フィブリノーゲン注による 出産後の C 型肝炎の集団発 生	市立三沢 病院医誌	1991	症例報告	HBs 抗 原、HBs 抗体、 IgMHBc 抗 体、IgMHA 抗体、 IgGHA 抗 体、GOT、 GPT	日本	産婦人科医院で出産を 終えた女性 9 名 (平均 年齢 29 歳)		HCV 抗 体	出産後のフィブリノーゲン投与が 原因と考えられた C 型肝炎 9 例 の集団発生を報告。血液製剤の 投与は、産後の出血に対して出 産当日、全例にフィブリノーゲン が、5 例に輸血の投与が行われ た。フィブリノーゲンの投与量は 2g が 2 例、5g が 6 例、10g が 1 例だった。

AD-0024	Blanchette VS, Vorstman E, Shore A, Wang E, Petric M, Jett BW, Alter HJ	Hepatitis C infection in children with hemophilia A and B.	Blood	1991	Prospective	C型肝炎抗体検査	カナダ	血友病の小児（25例）	輸血投与有り	C型肝炎	25症例中、23症例（92%）にHepatitis Cが認められた。
I-0283	和泉 透, 室井 一男, 佐々木 龍平, 鈴木 俊之, 中木 陽子, 吉田 稔, 畠 清彦, 坂田 洋一, 雨宮 洋一, 三浦 恭定	フィブリノーゲン製剤投与とC型肝炎ウイルス感染	日本輸血学会雑誌	1997	横断研究	RT-PCR法によるHCV-RNAの測定	日本	病院に血清が保管されていたALL20症例	輸血投与無し	HCV-RNA	20例中、初診時HCV-RNA(-)であった症例は11例、不明9例。最近の検体では20例中5例が陽性で、うち3例は初診時陰性。
I-0278	和泉 透	フィブリノーゲン製剤投与を受けた急性白血病患者におけるC型及びG型肝炎ウイルス感染について	日本輸血学会雑誌	1998	横断研究	RT-PCR法によるHCV-RNAの測定	日本	病院に血清が保管されていたALL23症例, APL15症例	輸血投与有り	HCV-RNA	38例中、HCV-RNAは15例（39.5%）に検出された。
I-0381	和泉 透, 室井 一男, 坂田 洋一, 雨宮 洋一, 小澤 敬也	フィブリノーゲン製剤投与を受けた造血器腫瘍患者におけるC型肝炎ウイルスのgenotype	日本輸血学会雑誌	1999	症例報告	HCV-RNA	日本	血清中HCV-RNAが陽性であった造血器腫瘍患者49例		肝炎のgenotype（岡本の分類）およびフィブリノーゲン投与との関係	49例中、12例でフィブリノーゲン製剤投与が認められた。

AD-0001	飯田 晋一郎	フィブリノゲン製剤使用後の肝炎発生数等に関する三菱ウェルファーマ（株）からの追加報告について	厚生労働省への報告書	2002	横断研究	N/A	日本	フィブリノゲン製剤使用患者 7,720 例	輸血投与無し	肝炎	フィブリノゲン製剤の納入先医療機関及び個々の医師に対し、当該製剤投与者の肝炎発生状況等についてアンケート調査（回収期限平成 13 年 4 月 30 日）を実施した。フィブリノゲン製剤使用症例数は、計（静注+糊）7,720 例であり、その中の肝炎発生例数は、299 例であり、肝炎発生率は 3.2%となった。
I-0262	長谷川 泉, 田中 靖人, 折戸 悦朗, 小笹 貴士, 藤原 圭, 桜井 万弓, 鈴木 誠司, 加藤 孝宣, 大野 智義, 上田 龍三, 溝上 雅史	血液 Fibrinogen 製剤による HCV 感染の検討	肝臓	2003	横断研究	HCV-RNA 検出	日本	凍結乾燥保管されていた 1986~1987 年当時のフィブリノゲン製剤およびフィブリノゲン製剤投与された 13 症例.		HCV-RNA	非加熱製剤、加熱製剤、患者 13 名の血清の全てから HCV-RNA が検出された。
P-0718	Solomon C, Gröner A, Ye J, Pendrak I	Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data.	Thromb Haemost	2015	症例報告	N/A	アメリカ	Patients with fibrinogen deficiency (106 cases)	輸血投与無し	C 型肝炎	15/106 14.2%。