資料２の参考資料①

ウェルファイド社および三菱ウェルファーマ社が 厚生労働省に提出した報告書 (実態調査関係部分の抜粋)

2001年3月7日付　報告書

別添

~~2000~~ 2001年3月7日

フィブリノゲン製剤の肝炎調査報告について

ウェルファイド株式会社

本年2月22日の肝炎有識者会議において、フィブリノゲン製剤の肝炎リスクについて問題提起がありました。

これを受けて、弊社として本剤と肝炎発症の実態を把握するために、過去に実施したフィブリノゲン製剤による肝炎症例調査結果の再確認作業を行うことといたしました。その過程において、過去に当局にご報告した内容に齟齬のあることが判明いたしましたので、取り急ぎご報告申し上げます。その内容は下記のとおりです。

記

1．非加熱製剤（フィブリノゲン-ミドリ）

1987年4月16日の安全課、監視指導課、生物製剤課の3課長指示に対する肝炎調査報告として、第1回（1987年5月8日）、第2回（1987年5月19日）、第3回中間報告（1987年6月12日）及び第4回最終報告（1987年7月14日）を行い、41施設からの肝炎発現74症例をご報告しております。

しかし、静注での使用後の肝炎発現87例、フィブリン糊としての使用後の肝炎発現37例、計124例をご報告していないことが判明いたしました。

2．乾燥加熱製剤（フィブリノゲンHT-ミドリ）

1987年5月26日の安全課、監視指導課、生物製剤課の3課長指示により、肝炎追跡調査を行っております。

その結果を、1987年11月5日、1988年4月5日、1988年4月22日、1988年5月6日にご報告いたしました（使用症例846症例中、肝炎発現34例）。

しかし、その際、フィブリン糊としての使用後の肝炎発現症例についてもご報告していないことが判明いたしました。

1988年5月6日報告時点では集計期間が不明確なため、未報告例数は特定できませんが、この肝炎追跡調査は1992年末まで継続しており、その結果を表記すると別表のとおりです。

また、1989年10月27日付の監視指導課長宛「フィブリノゲン製剤の販売状況について」の報告書の中で「フィブリン糊として本剤を使用することによって非A非B型肝炎が発症した例は今のところ確認されておりません」との記述がありますが、別表のとおり、1988年6月時点において治験品も含めて19例の肝炎発現症例の情報を入手していたことが判明いたしました。

以上

別表：フィブリノゲンHT−ミドリ（乾燥加熱のみ）の総数の推定

	治験品 87.4-6		87.6-88.6		88 下		89		90		91		92		計	
	症例数	肝炎	症例数	肝炎	症例数	肝炎	症例数	肝炎	症例数	肝炎	症例数	肝炎	症例数	肝炎	症例数	肝炎
静注	213	4	710	56	111	16	213	15	151	4	135	2	72	1	1605	98
糊	不明	10	2144	9	68	0	167	0	7	0	5	0	3	0	不明[1]	19
計	不明	14	2855	65	179	16	380	15	158	4	140	2	75	1	不明[2]	117

注）症例数は追跡症例数、不明[1]は、2394以上、不明[2]は、3999以上

2001年3月26日付　報告書

ض

平成１３年３月２７日

（照会先）
厚生労働省医薬局
血液対策課　黒田（内線 2902）
監視指導・麻薬対策課　木下（内線 2763）

フィブリノゲン製剤使用後の肝炎発生数等に関する報告命令について

１．概要

○　平成１３年３月１９日付けでウェルファイド株式会社に対し発出した、薬事法第６９条第１項の規定に基づく報告命令に対し、３月２６日、同社より別添のとおり報告があった。

（報告書の主な内容）

①　フィブリノゲン製剤による肝炎、肝障害等の発生数

別添「フィブリノゲン製剤と肝炎・肝障害（概略）」参照

②　旧ミドリ十字によるフィブリン糊としての使用についてのプロモーション活動の有無（報告書Ｐ５、１９行目から２４行目参照）

報告書では、「当時の関係者への聞き取り調査では、『営業本部がフィブリン糊を使用するよう推奨した業務連絡を出したり、販売ノルマを課したとの記憶はない』とのことであった。・・・・当時の記録は現存しないが、会社方針としてフィブリン糊を販売促進することはなかったようである。」と述べている。

③　過去の肝炎の症例数の報告と相違が生じた理由（報告書Ｐ７、１３行目から１８行目、Ｐ１０、３０行目から３９行目参照）

報告書では、「当時の関係者への聞き取り調査では、『昭和６２年当時は、営業本部内に医薬安全室を設けて、２名の担当者で市販後の調査を実施していた。従って、全国一斉に、しかも短期間に実施した肝炎調査（非加熱・加熱）では、詳細情報が十分でない症例の追加情報収集の指示・督促等が業務量の急増により円滑に遂行できず、また、限定した期間内に収集される多量の情報整理に追われ、十分精査できない状況にあった。』という背景がある。」と述べている。

２．今後の対応

報告内容を精査した上で、不十分な点については更に必要な報告を求め、今後の対応について検討予定。

なお、今回の報告の概要については、３月３０日の「肝炎対策に関する有識者会議」に提示予定。

フィブリノゲン製剤と肝炎・肝障害（概略）

ウェルファイド株式会社

２００１．３．２６

	１９８７年から１９８８年	２００１年３月７日	２００１年３月２６日注1)
非加熱	当局指示による調査（1986.7−1987.4 に投与された症例のレトロスペクティブ調査） 1987.5.8　第１回中間報告 1987.5.19　第２回中間報告 1987.6.12　第３回中間報告 1987.7.14　第４回最終報告 41 施設から肝炎 74 例	未報告と思われる症例数を手作業で集計 静注(不明を含む)　87 例 糊　37 例 計 124 例 左記と合わせると計 198 例	静注(不明を含む)　138 例注2) 糊　25 例 計 163 例注2) （上記のうち、輸血等の併用がなく、医師により肝炎と記載されている症例 静注(不明を含む)　29 例注2) 糊　3 例 計 32 例注2)）
加熱	当局指示による調査（調査期間：1987.4−　） 1987.11.5　肝炎調査報告 1988.4.5　肝炎調査報告 1988.5.6　肝炎調査報告（最終） 調査症例数 846 例中肝炎 34 例 （内、非Ａ非Ｂ型肝炎として、88/6 の緊急安全性情報に紹介された症例は 14 例）	手作業で作成された過去の複数の集計表から、1987.4 から 1992.12 までの総数を推定 静注　98 例 糊　19 例 計 117 例	静注(不明を含む)　161 例 糊　39 例 計 200 例 （上記のうち、輸血等の併用がなく、医師により肝炎と記載されている症例 静注(不明を含む)　19 例 糊　2 例 計 21 例）
加熱 +SD			1994.12.13 発売後、肝炎の報告例なし
計	108 例	315 例（うち、糊 56 例）	363 例（うち、糊 64 例）

注1)　現存する資料（1977 年以降の自発報告を含む）から、集計対象期間を限定せず、肝炎あるいは肝障害の可能性のある症例のすべてを、フィブリノゲン製剤との因果関係の程度にかかわらず、新たにデータ入力して集計した。

注2)　投与製剤が特定できない１例を含む。

写

平成13年3月26日

厚生労働大臣　坂口　力 殿

ウェルファイド株式会社
代表取締役社長　飯田 晋一郎

命令書（厚生労働省発医薬第166号）に対するご報告

平成13年3月19日付命令書（厚生労働省発医薬第166号）にてご指示賜りましたフィブリノゲン製剤に関する各種報告項目のうち、別紙1）に該当する9項目につきまして、下記のとおりご報告申し上げます。

なお、今回の報告内容は、主に1980年（昭和55年）代の事柄であります。弊社では、可能な限りの調査を行いましたが、保存されている資料も少なく、また当時の関係者の記憶も定かではない部分が多いため、事実関係について明確にし得なかった事柄も少なからずあります。事情ご賢察の上、ご了承賜りますようお願い申し上げます。

記

1．フィブリノゲン製剤（非加熱）の製造開始年月日、出荷開始年月日、製造終了年月日、最終出荷年月日、自主回収の有無と開始時期・終了時期、使用している血漿の種類（国内売血、国内献血、輸入血）及び血漿の種類を切り替えた場合には、その時期を明らかにすること。

製造承認年月日：昭和39年6月9日
製造開始年月日：不明（資料なし）
出荷開始年月日：不明（資料なし）
製造終了年月日：昭和62年2月20日
最終出荷年月日：昭和62年4月
承認整理年月日：昭和62年5月20日
自主回収の有無：有り
自主回収の開始年月日：昭和62年4月20日
自主回収の終了年月日：不明（資料なし、回収数量も不明）

使用原料血漿の種類と変遷：昭和 54 年以前は記録がなく、不明である。昭和 55 年以降、昭和 62 年 4 月の最終出荷分までのロットの約 40%が輸入血のみを原料とし、約 60%のロットが輸入血と国内売血を混合している。国内売血のみを原料としたロットはなかった。

2．フィブリノゲン製剤（加熱）の製造開始年月日、出荷開始年月日、製造終了年月日、最終出荷終了年月日、自主回収の有無と開始時期・終了時期、使用している血漿の種類（国内売血、国内献血、輸入血）及び血漿の種類を切り替えた場合には、その時期を明らかにすること。

製造承認年月日：昭和 62 年 4 月 30 日
製造開始年月日：昭和 62 年 5 月 11 日（治験品：昭和 62 年 3 月 31 日）
出荷開始年月日：昭和 62 年 6 月（治験品：昭和 62 年 4 月）
製造終了年月日：平成 6 年 6 月 16 日
最終出荷年月日：平成 6 年 12 月 15 日
自主回収の有無：昭和 63 年 6 月の緊急安全性情報伝達時に医療機関在庫の返品を要請した。医療機関在庫 6199 本のうち、2557 本（41%）が返品された。
また、平成 5 年 12 月の本剤の献血由来製剤発売時には、国内売血又は輸入血由来の本剤の返品・交換を要請した。返品数に関する記録はない。
更に平成 6 年 12 月のフィブリノゲン製剤(加熱＋S／D 処理)発売時には、献血由来の本剤の返品・交換を要請した。返品数に関する記録はない。
使用原料血漿の種類と変遷：昭和 62 年 5 月から平成 4 年 10 月製造分までは輸入血と国内売血の混合ロット、輸入血のみのロット、国内売血のみのロットが混在している。
平成5年9月以降に製造した2ロットは国内献血由来である。
（平成 4 年 11 月から平成 5 年 8 月までは製造実績なし）

3．フィブリノゲン製剤（S／D 処理）の製造開始年月日、出荷開始年月日、製造終了年月日、最終出荷終了年月日、自主回収の有無と開始時期・終了時期、使用している血漿の種類（国内売血、国内献血、輸入血）及び血漿の種類を切り替えた場合には、その時期を明らかにすること。

一変承認年月日：平成６年８月12日
製造開始年月日：平成６年９月14日
出荷開始年月日：平成６年12月５日
製造終了年月日：該当せず（現在も製造中）
最終出荷年月日：該当せず（現在も出荷中）
自主回収の有無：無し
使用原料血漿の種類と変遷：当初ロットより国内献血原料を使用し、現在に至っている。

４．上記１から３までの製剤に係る各年ごとの製造本数及び納入医療機関数を明らかにすること。

別紙１のとおり

５．上記１から３までの製剤について、承認された用法、用量、使用方法、効能、効果等は何か、フィブリン糊としての使用を想定していたのか、フィブリン糊以外で、未承認の用法、用量、使用方法、効能、効果等として何を想定していたのかを明らかにすること。

１）承認された用法・用量、使用方法、効能・効果

フィブリノゲン製剤（非加熱）
用法・用量、使用方法：注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常１回３グラム乃至８グラムを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する。
効能・効果：低フィブリノゲン血症の治療

フィブリノゲン製剤（加熱）
用法・用量、使用方法：注射用蒸留水に溶解し静脈内に注入する。通常１回３ｇないし８ｇを用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する。
効能・効果：低フィブリノゲン血症の治療

フィブリノゲン製剤（加熱＋S／D 処理）

（平成 10 年 6 月 2 日まで）

用法・用量、使用方法：注射用水に溶解し静脈内に注入する。通常 1 回 3g ないし 8g を用いるが、症状により受注者の血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する。

効能・効果：低フィブリノゲン血症の治療

（平成 10 年 6 月 3 日以降：再評価結果に基づく一変承認）

用法・用量、使用方法：注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常 1 回 3g を用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。

効能・効果：先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向

2）フィブリン糊としての使用を想定していたのか

フィブリノゲン製剤（非加熱）が承認された昭和 39 年時点では、フィブリン糊としては世界的に使用されていなかったため、当時はフィブリン糊としての使用は想定していなかった。その後、昭和 50 年代に入って、ヨーロッパでフィブリン糊キットが発売されたため、ミドリ十字では、昭和 55 年頃にはフィブリン糊として使用されていることを認識し、昭和 63 年の他社のフィブリン糊キットの承認、発売までは、本剤がフィブリン糊として使用されていたことを認識していた。昭和 63 年以降、少なくとも平成 4 年までは、例外的にフィブリン糊としての使用が残っていたと考えられる。

3）フィブリン糊以外で、未承認の用法、用量、使用方法、効能、効果等として何を想定していたのか

フィブリン糊以外で未承認の用法、用量、使用方法、効能、効果等として想定していたものはない。ただし、第 XIII 因子欠損症にフィブリノゲン製剤（非加熱）を使用して、昭和 51 年 9 月に肝脾腫、黄疸を発現したとする報告が 1 件ある。

なお、平成 10 年 6 月に本剤（加熱＋S／D 処理）の効能・効果が「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に限定された。しかしながら、現在においても一部で本剤は、医師の裁量のもとに後天性の低フィブリノゲン血症に使用されている。

6．平成13年3月7日に提出のあった「フィブリノゲン－ミドリ、トロンビン－ミドリをもってする組織・臓器接着法」と題する資料等（別添1－1、別添1－2）について、以下の事項を明らかにすること。

1）作成（配布）の目的（販売促進の意図、販売実績の有無を含む）

別添1－1は、ミドリ十字が開催した第1回フィブリン糊研究会（昭和56年11月7日）の直前である昭和56年9月に作成され、また別添1－2は、第2回フィブリン糊研究会（昭和57年10月30日）の直前である昭和57年10月に作成されている。

第1回フィブリン糊研究会記録の冒頭に、「その使い方について具体的に説明させていただきたい。そのマニュアルとして、『組織・臓器接着法』という色刷りのパンフレットがあるが、これを少し具体的に説明させていただく。」との記載がある。

また、別添1－1、別添1－2（以下、本資料）の作成に携わった当時の関係者への聞取り調査では、「本資料の作成目的は、研究会用であったと記憶している。それ以降の増刷は行っていない。」とのことであった。

すなわち、昭和56年当時、フィブリン糊の調製法や使用法において、注意深い取扱いが必要であったことから、本資料は、研究会でのプレゼンテーションを補足する目的で作成されたと考えられる。

上記研究会の開催以降、研究会以外の医師・薬剤師に本資料を配布し、フィブリン糊の情報提供を行っていたことはあった。

当時の関係者への聞取り調査では、「営業本部がフィブリン糊を使用するよう推奨した業務連絡を出したり、販売ノルマを課したとの記憶はない。フィブリノゲン製剤は、全体の売上げの約0.5%と極めて少なく、主力製品ではないため、注力していなかったと思う。」とのことであった。

当時の記録は現存しないが、会社方針としてフィブリン糊を販売促進することはなかったようである。

販売実績について、フィブリン糊として集計されたデータは見い出せず不明である。

しかし、フィブリノゲン製剤の昭和55年から平成元年までの販売数量（表1）では、第1回フィブリン糊研究会が開催される前年の昭和55年から販売数量がピークになる昭和61年までに約2万本／年の増加が見られる。この理由は明らかではないが、増加した数量が臨床現場でフィブリン糊として使用されたとも推測できる。

表1 フィブリノゲン製剤の販売実績

年度	数量（本）	年度	数量（本）
昭和55年	56,150	昭和60年	73,070
昭和56年[注1)]	58,870	昭和61年	76,500
昭和57年	65,300	昭和62年[注2)]	43,140
昭和58年	67,800	昭和63年[注3)]	11,030
昭和59年	68,950	平成元年	1,900

注1）第1回フィブリン糊研究会の開催
注2）非加熱製剤の回収
注3）乾燥加熱製剤の緊急安全性情報の配布

以上より、本資料はミドリ十字が研究会での説明補足資料として作成したものと考えられる。

当時の実態を別紙2に補足説明する。

2）配布先の医療機関数及び配布数

配布医療機関数および配布数については、記録が残っていないため不明である。なお、作成部数についても、同様に不明である。

3）配布していた期間

配布等を記載した資料が現存しないため、当時の担当者への聞取り調査を行った結果、「本資料は研究会用として作成したため、研究会での配布が最初であったと記憶している。」とのことであった。

このことおよび本資料を作成した時期（昭和56年9月）から考えて、昭和56年11月の第1回フィブリン糊研究会での配布が最初であったと推測される。

配布の終了時期については調査したが不明である。

7．昭和62年7月までに厚生省に報告したフィブリノゲン製剤（非加熱）投与後の肝炎発生数及び昭和63年5月までに同省に報告した当該製剤（加熱）投与後の肝炎発生数について、以下の事項を明らかにすること。

1）フィブリン糊による肝炎発症数を報告しなかった理由

当時の厚生省への報告において、フィブリン糊による肝炎発症例数を報告しなかった理由については明確にはならなかったが、当時の関係者への聞取り調査の結果からは、次のような可能性が考えられる。

① 本来の効能・効果ではないフィブリン糊については、用法・用量も異なるため、同一の集計処理をすべきではないとの判断から対象外とした可能性。
② 本剤が適応外使用であるフィブリン糊として多数使用されていることが問題と考えた可能性。

2）静注例について、実際の数より過少に報告した理由

当時の関係者への聞取り調査の結果によると、「昭和62年当時は、営業本部内に医薬安全室を設けて、2名の担当者で市販後の調査を実施していた。したがって、全国一斉に、しかも短期間に実施した肝炎調査（非加熱・加熱）では、詳細情報が十分でない症例の追加情報収集の指示・督促等が業務量の急増により円滑に遂行できず、また、限定した期間内に収集される多量の情報整理に追われ、十分精査できない状況にあった。」という背景がある。

静注例に関しても、実際の数よりも過少に報告した理由について明確にはできなかったが、当時の関係者からの聞取り調査の結果から、以下の判断基準で報告症例を選択した可能性が推定される。

① 指定期間外の投与症例や報告期限内に報告されなかった症例は、報告対象外として処理した可能性。
② 報告内容が不十分な症例や詳細情報が不明なままの症例は、該当期間内の報告であっても除外した可能性。
③ 因果関係の特定し得ないものや疑わしい症例は、対象外とした可能性（因果関係の明確なもののみを集計した可能性）。

8．上記1～3までの製剤ごとに、現在貴社で把握している、当該製剤によると確定できる肝炎の発生数及びこのうちフィブリン糊としての使用によると確定できる肝炎の発生数を明らかにすること。

上記1から3までの製剤に関して、現在弊社が保有している資料の多くは、昭和60年代に収集したものであるため、当該製剤による肝炎と確定するに足る情報が必ずしも満たされていないが、今回、当該製剤に係る肝炎・肝障害等の症例報告に関する紙媒体資料のすべて（昭和52年以降の自発報告および昭和62年の当局指示に基づく調査により収集されたもの）を新たにデータ入力して集計した。

1）フィブリノゲン製剤によると確定できる肝炎の発生例数

①当該製剤によると確定できる肝炎の発生例数

「全血、濃厚赤血球、新鮮凍結血漿、濃厚血小板等の併用がないと判断できる症例（以下、「輸血無」）」で、かつ「報告医師等が、副作用記載欄やコメント欄等に、肝炎、血清肝炎、非A非B型肝炎又はこれらの疑い、あるいはHCV抗体陽性、HCV RNA陽性等と記載している症例（以下、「肝炎」）」を、「当該製剤によると確定できる肝炎」と定義して集計した。その結果を表2に示す。

表2　フィブリノゲン製剤ごとの肝炎発生例数（「肝炎」、「輸血無」）

製剤の種類注1)	発生例数
フィブリノゲン製剤（非加熱）	31
フィブリノゲン製剤（加熱）	21
フィブリノゲン製剤(加熱＋S／D処理)	0
製剤の特定不能注2)	1
計	53

注1）複数の製剤にまたがる症例については、初回投与時の「製剤の種類」で集計

注2）平成9年にHCV抗体陽性であることが確認された昭和40年代生れの先天性無フィブリノゲン血症症例

②　フィブリン糊としての使用によると確定できる肝炎の発生例数

表2のうち、フィブリン糊としての使用によると確定できる肝炎の発生例数は、表3のとおりである。

表 3 フィブリン糊としての使用による肝炎の発生例数（「肝炎」、「輸血無」）

製剤の種類	発生例数
フィブリノゲン製剤（非加熱）	3
フィブリノゲン製剤（加熱）	2
フィブリノゲン製剤(加熱＋S／D 処理)	0
計	5

2）フィブリノゲン製剤投与後の肝炎あるいは肝障害等の発生例数

① 総発生例数［上記 1）を含む］

上記 1）に加えて、現在弊社が把握しているフィブリノゲン製剤投与後の肝炎あるいは肝障害等の総発生例数を把握するため、以下の集計も実施した。

すなわち、報告医師等により「肝炎」とは記載されていないものの、「GOT 上昇、GPT 上昇、黄疸等の記載のあるもの（以下、「関連症状」）」や「MR の聞取り記録に肝炎とあるものの、肝炎・肝障害を裏付ける症状や臨床検査値等の具体的な情報がないもの（以下、「詳細情報無」）」も含めて、かつ、当時の担当医師が他の薬剤（輸血等を含む）による可能性が大と判断されている症例や因果関係を判定する情報のない症例等も加えた総発生例数と内訳は表 4 のとおりである。

表 4 肝炎、肝障害等の総発生例数と内訳[注1]（表 2、3 の例数を含む）

	「肝炎」	「関連症状」	「詳細情報無」	計
フィブリノゲン製剤（非加熱）	72（31）	51（25）	39（2）	162（58）
フィブリノゲン製剤（加熱）	57（21）	66（9）	77（1）	200（31）
フィブリノゲン製剤（加熱＋S／D 処理）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
製剤の特定不能[注2]	1（1）	0（0）	0（0）	1（1）
計	130（53）	117（34）	116（3）	363（90）

（　）内は「輸血無」の例数

注 1）投与前に既に肝炎あるいは肝障害と記載されている症例は除く

注 2）平成 9 年に HCV 抗体陽性であることが確認された昭和 40 年代生れの先天性無フィブリノゲン血症症例

②フィブリン糊としての使用後の肝炎あるいは肝障害等の総発生例数

表4のうち、フィブリン糊としての使用後の「肝炎」、「関連症状」、「詳細情報無」の総発生例数と内訳は表5のとおりである。

表5　フィブリン糊としての使用後の肝炎、肝障害等の総発生例数と内訳[注1)]
（表3の例数を含む）

	「肝炎」	「関連症状」	「詳細情報無」	計
フィブリノゲン製剤（非加熱）	5（3）	5（1）	15（0）	25（4）
フィブリノゲン製剤（加熱）	8（2）	13[注2)]（2）	18（0）	39（4）
フィブリノゲン製剤（加熱+S／D処理）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
計	13（5）	18（3）	33（0）	64（8）

（　）内は「輸血無」の例数

注1）投与前に既に肝炎あるいは肝障害と記載されている症例は除く
注2）静注とフィブリン糊としての併用例1例を含む

9．平成13年3月7日に貴社から提出された別添2及び別添3の内容の真偽、これまで社内における情報の把握状況並びに3月7日まで厚生労働省（旧厚生省を含む）に報告してこなかった理由を明らかにすること。

1）別添2の内容の真偽

弊社に現存するフィブリノゲン製剤の肝炎調査報告の全資料から、今回、肝炎・肝障害に関連する症例情報を新たにデータ入力して再集計を行った。その結果、確定した肝炎の発生例数は上記8項に示したとおりであり、平成13年3月7日付「フィブリノゲン製剤の肝炎調査報告について」（以下、3月7日報告）にて報告した発生例数と差異が生じている。

今回の報告と3月7日報告で発生例数に差が生じたのは、後者が、取り急ぎ報告するために、非加熱製剤については昭和62年の報告書（4回）の原資料から未報告と推定される症例数を集計し、また加熱製剤については昭和62年から平成5年までに手作業で集計された複数の表を用いて、肝炎発生例の総数を推定するという方法で仮集計を行ったためである。

取り急ぎ報告した理由は、弊社の再確認作業において、以前当局に報告して

いた肝炎発生例数と異なった肝炎発生例数を見い出したことによる。肝炎患者の実態把握を行うことは、肝炎対策に関する有識者会議の目的の一つであり、弊社にとっても重要であるとの認識から、その実態把握に大きな影響を及ぼすであろう「肝炎発生例数に違いがあったこと」を、まずは速報として連絡すべきと判断したものである。

また、3月7日報告は昭和62年、昭和63年の報告内容に齟齬があることを報告することを目的としたもので、自発報告例数については言及していなかった。そのため、ここでも差異が生じている。

なお、昭和62年、昭和63年に厚生省へ報告した際の肝炎集計の判断基準は不明であるが、今回の報告では、肝炎または非A非B型肝炎と特定されなくても「肝炎の疑い」のある例は全て集計に加えた。このことも以前の報告とは症例数に違いを生じた理由の一つである。

現存する症例情報類には一連番号等は付与されておらず、また、受付日も明確でない資料が多く、受付台帳等も存在しない。また、昭和62年、昭和63年当時の当局への報告書作成後に入手したデータが存在するものの、報告書作成時のデータ収集期間や症例選択基準の記録がないため、報告すべきであったと判断できる具体的症例や症例数は、今回の再確認作業によっても明らかにすることはできなかった。

2）別添3の内容の真偽

別添3の記載に特に問題となる点はない。

なお、3月7日の報告後に当時のパンフレット2点が見い出されたため、その内容を別添3の「2. パンフレット」の項に以下のように追記する。

③「フィブリノゲン-ミドリ パンフレット」(1983.7版)(参考資料1)

(表紙)

「胎盤早期剥離による子宮出血、広範囲外科的侵襲時の出血傾向(ことに肺手術)、先天性・後天性低フィブリノゲン血症などのフィブリノゲン欠乏に」

(はじめに)

「・・・フィブリノゲン-ミドリは広範囲の外科的侵襲時の出血傾向(ことに肺手術)、産科領域において日常遭遇する常位胎盤早期剥離、羊水塞栓などに起因する大出血、さらにDIC(血管内凝固症候群)や線溶性紫斑病などで観察される低フィブリノゲン血症の是正に使用され

ます。」

（フィブリノゲンの薬理）

「・・・血管内凝集の結果として起こる二次的フィブリノゲン欠乏症は、たとえば①胎盤の早期剥離、死亡胎児の子宮内残存、羊水塞栓症等の産科疾患②体外循環装置を用いるような大手術③敗血症（特に髄膜炎菌感染症）の場合④悪性腫瘍（特に前立腺、肺、胃、結腸、卵巣、膵などの癌）⑤白血病、不適合輸血時の溶血性輸血反応、紫斑病、⑥蛇咬傷⑦広汎な外傷等において見られる。・・・」

④「フィブリノゲンHT－ミドリ パンフレット」（1987.6版）（参考資料2）

効能・効果以外には、使用対象症例に関する記載なし。

3）これまで社内における情報の把握状況並びに3月7日まで厚生労働省（旧厚生省を含む）に報告してこなかった理由

標記の件につき、以下に時系列で詳述する。

平成12年

11月28日　厚生省（血液対策課）より、血液製剤、特に昭和63年以前の非加熱凝固因子製剤等を投与されて肝炎になった症例について、弊社がどの程度のデータを有しているかについての問合せを受けた。

11月29日　弊社では非加熱凝固因子製剤のみならず、フィブリノゲン製剤についても肝炎リスクが存在すると認識していたため、昭和63年6月付の緊急安全性情報、昭和62年7月14日付「フィブリノゲン－ミドリの事故報告について（第4回最終報告）」および昭和63年5月6日付「フィブリノゲンHT－ミドリの肝炎調査報告」を厚生省（血液対策課）に持参し、フィブリノゲン製剤で肝炎症例が報告されていることを改めて報告した。なお、この時点では、これら報告書の信憑性について疑いを持っていなかった。

平成13年

2月22日　第4回肝炎対策に関する有識者会議において、フィブリノゲン製剤の肝炎リスクについての問題提起があった。

2月23日　上記の問題提起を受けて、弊社医薬情報本部にてフィブリノゲン製剤による肝炎報告についての集計作業に着手した。集計対象は、主に昭和62年以前および昭和63年以降の自発報告であり、この時点でも、フィブリノゲン製剤（非加熱）に関する昭和62年7月14日付報告およびフィブリノゲン製剤（加熱）に関する昭和63年5月6

日付報告の信憑性は疑っていなかった。その作業結果を2月26日にまとめた。

2月27日　上記作業のまとめを検討した際、フィブリノゲン製剤（非加熱）に関する調査方法を確認すべきとの意見があったため、当時の調査に関する資料を確認したところ、当局への報告内容と相違のある可能性が出てきたため、再点検を行うこととした。

医薬情報本部では更に実情把握に努めたが、当時の調査方法が多様であり、また調査票が全て保管されているのかどうかの確認も取れなかったため、実情把握には全資料の再整理が必要との結論に至った。そのため、厚生労働省（血液対策課）への報告のために、取り急ぎ、過去の資料や複数の集計表から、未報告と思われる肝炎報告例の総数を推定することとした。ただし、生データについての精査は行っていない。

3月6日　作業を完了

3月7日　午前、厚生労働省報告用の資料「フィブリノゲン製剤の肝炎調査報告について」を作成した。

午後、他の資料とともに厚生労働省（血液対策課、監視指導・麻薬対策課、安全対策課）に取り急ぎ報告した。

以　上

別紙1

フィブリノゲン製剤の生産本数[注1]と納入医療機関数[注2]

製剤 / 暦年	ﾌｨﾌﾞﾘﾉｹﾞﾝ製剤（非加熱）		ﾌｨﾌﾞﾘﾉｹﾞﾝ製剤（加熱）		ﾌｨﾌﾞﾘﾉｹﾞﾝ製剤（加熱・献血）		ﾌｨﾌﾞﾘﾉｹﾞﾝ製剤（加熱＋SD）	
	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数	製造本数	納入機関数
昭和55年	49,255※	2,775						
昭和56年	64,773	2,682						
昭和57年	57,271	2,684						
昭和58年	79,118	2,721						
昭和59年	90,299	2,718						
昭和60年	63,166	2,577						
昭和61年	84,464	2,579						
昭和62年	26,329	955	54,646	2,167				
昭和63年		7'	13,627	1,209				
平成1年		2'	4,554	295				
平成2年			0	228				
平成3年			2,066	154				
平成4年			1,033	143				
平成5年			2,226	67	1,625	2		
平成6年				1'	824	77	1,135	5
平成7年				2'		8'	1,390	61
平成8年							2,820	52
平成9年							681	56
平成10年							1,554	61
平成11年							2,350	53
平成12年							2,474	74
計	51,4675	6,194	78,152	2,347	2,449	79	12,404	172

注1）製造記録より集計　注2）代理店からの電算ﾃﾞｰﾀに基づく。昭和55年以降の全納入医療機関数は、6523軒

※；5月出荷分から　'；入力ミスによるノイ　と思われる

22

2001年5月18日付　報告書

24

写

平成13年5月18日

厚生労働大臣　坂口　力殿

ウェルファイド株式会社
代表取締役社長　飯田　晉一郎

命令書（厚生労働省発医薬第166号）別紙2に対するご報告

平成13年3月19日付命令書（厚生労働省発医薬第166号）にてご指示賜りましたフィブリノゲン製剤に関する各種報告項目のうち、別紙2に該当する5項目につきまして、下記のとおりご報告申し上げます。

今回の報告内容はフィブリノゲン製剤を使用した疾患やフィブリノゲン製剤投与後の肝炎発生状況に関するものであります。調査には数多くの医療機関及び医師のご協力をいただきましたが、医療現場におけるフィブリノゲン製剤の使用はそのほとんどが今から13年以上をさかのぼる昭和63年（1988年）以前でありましたので、当時の実態を正確に把握することは極めて難しく、報告の内容はいくつかの前提をおいた推定とならざるを得なかったことをご理解賜りますようお願い申し上げます。

記

実施した調査の概略

平成13年3月19日付命令書（以下、命令書という）の別紙2に回答するため、今回新たに医療機関に協力を求めて、医療機関としての調査及び個々の医師に対する調査を実施したほか、これを補完するために昭和62年の調査結果の再解析を行った。その概略を以下に示す。

（1）今回の医療機関及び医師に対する調査（以下、今回の調査という）

命令書 別紙1の1から3までの製剤のうち、肝炎の発症リスクのあった 1. フィブリノゲン製剤（非加熱）と 2. フィブリノゲン製剤（加熱）についての納入本数と納入医療機関のデータが現存しているのは昭和55年以降であり、非加熱と加熱の合計納入本数は 538,300 本であった。このうち、528,300 本（98.1%）が

緊急安全性情報を配布した昭和63年以前に納入されているが、調査にあたっては非加熱・加熱・S/D処理等の製剤の種類を問わず、フィブリノゲン製剤を使用した経験のある医師へのアンケート調査を実施した。

医師へのアンケート調査に先立っては、医療機関の長に調査への協力を依頼して許可を得るとともに、医療機関毎にカルテの保管状況について聴取した。

今回の調査の方法と結果の概略は別添1に、また、調査に用いた「使用施設状況調査票」及び「アンケート用紙〔医師記載用〕」は別添2、別添3にそれぞれ示した。

（2）昭和62年から平成4年までの加熱製剤投与症例に関する調査（以下、昭和62年調査という）

昭和62年5月の厚生省薬務局安全課・監視指導課・生物製剤課（いずれも当時）の指導に基づき、昭和62年6月のフィブリノゲンHT-ミドリの発売時期から平成4年末までの6年間にわたって、肝炎の発生状況の調査が行われている。この調査は肝炎が現実に発生していた時期に行われていること、及び本剤の投与が行われた段階で症例を把握して6ヵ月間追跡したプロスペクティブな調査であったことから、肝炎発生率の推定に有用な資料と考え、新たにデータ入力を行って解析した。なお、昭和62年から平成4年までの調査のうち、調査初期の結果は昭和62年11月5日、昭和63年4月5日及び同年5月6日付でそれぞれ報告済みである。

命令書 別紙2に対する回答

1．納入及び使用を確認した上で、その事実が確認された医療機関について、どのような診療科において、どのような症状に用いられていたか、フィブリン糊としての使用があれば、どのような診療科において、どのような症状に用いられていたかを明らかにすること。

（1）情報が得られた医療機関及びカルテ保管期間

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総数は7,004軒である。そのうち、廃院・休院や統廃合となっている医療機関（681軒）、納入データが「その他△△市」等となっているため納入先を特定できなかった医療機関（458軒）、調査への協力を得られなかった医療機関（223軒）、納入と返品で相殺されて納入数がゼロとなっている医療機関（37軒）、施設コードが重複していた医療機関（30軒）、農学部等の医療機関以外の施設や動物実験等医療目的外に使用していた施設（22軒）及び、院内で対応を検討中の医療機関（5軒）など1,456軒

を除く5,548軒から情報が得られた。

なお、納入データが残っている昭和55年以降の7,004軒の中には、納入数がマイナス（返品）となっている施設や納入と返品で相殺されて納入数ゼロとなっている施設が含まれており、昭和55年以降平成12年末までに実際に納入があったのは6,523軒と考えられた（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」の別紙1）が、フィブリノゲン製剤の使用疾患や肝炎発生状況を把握することを目的とした今回の調査においては、そのような施設でもフィブリノゲン製剤が使用されていた可能性を考慮し、データの残っている7,004軒のすべてについて調査を行った。

カルテの保管期間については、5,033軒の医療機関から回答が得られた。そのうち、診療科によって保管期間が異なるなど区分けの困難な130軒を除く4,903軒の集計結果は表1のとおりであり、カルテの保管期間が10年以内の医療機関が4,140軒（84.4%）を占めた。

表1　カルテの保管期間

カルテの保管期間	回答軒数	（%）
5年間まで	3,005軒	(61.3%)
5年間超～10年間まで	1,135軒	(23.1%)
10年間超～20年間まで	387軒	(7.9%)
20年間超（永久含む）	376軒	(7.7%)
計	4,903軒	(100.0%)

（2）診療科及び主な使用疾患（静注）

医師への聞き取り調査を実施できた3,852軒の医療機関に所属する医師7,841名に弊社MRがフィブリノゲン製剤の使用経験の有無を確認し、1,637名の医師から「使用経験あり」との回答を得た。

一方、医師記載アンケート用紙は1,821軒から2,743枚を回収できたが、使用経験がないとの回答も含まれており、アンケート項目のいずれかに具体的な回答のある有効アンケートは1,628枚であった。なお、アンケートは弊社のMRが個々の医師に直接記入を依頼し回収することを原則としたが、医療機関単位または診療科単位で調査が行われ、1枚のアンケート用紙にまとめて回答された例もある。

有効アンケート1,628枚のうち、フィブリノゲン製剤の使用疾患について記載があったのは1,280枚であり、フィブリノゲン製剤の静注での使用疾患については963枚から情報が得られた。その集計結果は表2のとおりであり、産婦人科（産科、婦人科を含む）が最も多かったが、外科系・内科系を問わず広範な診療科で使用されていた。

表2　フィブリノゲン製剤を静注で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）
産婦人科、産科、婦人科	608枚	胎盤早期剥離・膣壁裂傷等の産中・産後の出血（499件）、播種性血管内凝固（70件）、低フィブリノゲン血症（28件）、卵巣癌・子宮癌等の手術時（12件）、先天性低フィブリノゲン血症（6件）等
外科	137枚	癌等の手術時（43件）、播種性血管内凝固（31件）、出血性胃潰瘍・吐血・下血等の消化管出血（29件）、肝硬変・食道静脈瘤破裂等の肝疾患（16件）等
内科	82枚	播種性血管内凝固（15件）、先天性低フィブリノゲン血症（13件）、出血性胃潰瘍・吐血・下血等の消化管出血（12件）、肝硬変・食道静脈瘤破裂等の肝疾患（11件）、白血病および白血病治療薬による低フィブリノゲン血症（8件）等
小児科	27枚	白血病および白血病治療薬による低フィブリノゲン血症（12件）、先天性低フィブリノゲン血症（10件）、播種性血管内凝固（5件）等
消化器科、胃腸科	12枚	出血性胃潰瘍・吐血・下血等の消化管出血（4件）、肝硬変・食道静脈瘤破裂等の肝疾患（4件）、播種性血管内凝固（3件）等
血液（内）科	12枚	白血病および白血病治療薬による低フィブリノゲン血症（5件）、播種性血管内凝固（4件）等
心臓（血管）外科	11枚	心臓・血管の手術時（7件）等
泌尿器科	9枚	腎臓等の手術時（5件）等
脳（神経）外科	7枚	播種性血管内凝固（2件）、大量出血等（1件）等
胸部外科	6枚	胸部の手術時（3件）等
救急部	5枚	大量出血等（2件）、外傷（1件）等
麻酔科	5枚	手術時（1件）、大量出血等（1件）等
呼吸器外科	5枚	肺切除術時（1件）、肺癌（1件）等

その他に、整形外科、消化器外科が各4枚、耳鼻咽喉科3枚、呼吸器（内）科、循環器（内）科が各2枚、形成外科、口腔外科、腎臓内科、皮膚科が各1枚、その他の診療科7枚、診療科名未記載11枚。

22+7

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静注での使用疾患、用途を別添4に示した。

（3）診療科及び主な使用疾患（フィブリン糊）

上記（2）と同様、377枚のアンケート回答からフィブリノゲン製剤のフィブリン糊としての使用疾患・用途について情報が得られた。

その集計結果は表3のとおりであり、外科系の占める割合が多かったが、静注の場合よりもさらに広範な診療科において多様な疾患や手術時の止血や組織接着などに使用されていた。

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、フィブリン糊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)]、肝炎発生例数[注1)]及び推定肝炎発生率[注2)]

フィブリノゲン製剤		使用症例数	肝炎例数	推定肝炎発生率
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生例数はアンケート回答に基づく実数
注2）推定肝炎発生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、肝炎発生例数、肝炎発生率の推定結果は表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)]、推定肝炎発生例数[注)]及び推定肝炎発生率[注)]

フィブリノゲン製剤		推定使用症例数	推定肝炎発生例数	推定肝炎発生率
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、推定肝炎発生例数及び推定肝炎発生率は、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	（×20,400/76,500 ≒ 15,500 本）
昭和 63 年度：11,200 本	（×20,400/76,500 ≒ 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) 0	1	2	3	4	5	6	7〜	不明等	計
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) 0	1	2	3	4	5	6	7～	計
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の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 ヵ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。

5．別紙１の１から３までの製剤を使用したが、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)[1]	230	37（10）	3　[0.081]
Esteban ら (1990)[2]	280	27（24）	2　[0.074]
Peters ら (1993)[3]	1,476	33（10）	4　[0.121]
Barcena ら (1994)[4]	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 倍を越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－(それぞれの製剤での推定肝炎発生率×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[注1]	推定非感染率[注2]	推定非感染概数[注3]
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[注1]	推定非感染率[注2]	推定非感染概数[注3]
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 斉ら：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

（別添１）

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 （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）		1,628枚
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

MR記入用

(別添2)

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.廃院 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		
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：　)	確認先	1.施設長　2.事務長 3.薬局長 4.その他 (　)
		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
	（　　）	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→ 1. 静注として（　　例程） 2. 外用(生体接着剤など)（　　例程） 2. 記憶が定かでない
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→ 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） 2. 例数の記憶は定かでない
	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、子宮頚管裂傷、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、腟壁裂傷、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、腟壁血腫、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	膵壊死術後、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、膵切除、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ＸⅢ因子欠乏症		先天性第ＸⅢ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、内頚動脈閉塞、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、口唇腫瘤
	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、ペースメーカ植込み
	ﾌﾟﾚｸﾛｯﾃｨﾝｸﾞ	フィブリンコート人工血管、人工血管ﾌﾟﾚｸﾛｯﾃｨﾝｸﾞ
	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、頚部食道癌、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、膵頭十二指腸切除術
	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

肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓	肝・胆管・胆嚢・膵腫瘍	肝癌、原発性肝癌、転移性肝癌、肝のう腫、肝血管腫、肝のう胞、胆管癌、胆嚢癌、膵頭部癌、膵臓癌
	肝炎・肝硬変	肝炎、急性肝炎、慢性肝炎、B型肝炎、非A非B型肝炎、アルコール性肝障害、肝硬変、脂肪肝
	胆石症	胆石症、肝内結石
	その他肝・胆・膵、脾疾患	膵液瘻、外傷性肝破裂、脾破裂
	切除術	肝切除術、胆嚢摘出術、膵全摘
	塞栓術	門脈閉塞術、経皮的経肝的門脈塞栓術
	生検	肝生検
	その他術式	脾損傷部縫合
	胆石包埋法	胆石包埋法
	止血	止血、肝生検後の止血
泌尿器・生殖器	泌尿・生殖器腫瘍	子宮筋腫、腎癌、膀胱癌、鼠径部のう胞、前立腺癌
	尿路結石	腎結石、尿路結石
	その他泌尿生殖器疾患	子宮破裂、頚管無力症、陰嚢水腫、
	切除術	腎臓切除、前立腺切除
	腎移植	腎移植
	その他術式	子宮全摘、卵管架橋術、卵管通水治療、筋腫核出
	腎盂切石術	コアグラム腎盂切石術
骨・関節	骨腫瘍	骨腫瘍、軟骨腫、骨のう腫
	骨髄炎	骨髄炎
	関節炎・関節障害	変形性股関節症、脊髄空洞症、膝変形性関節症、椎間板ヘルニア、慢性関節リウマチ
	外傷性骨・関節障害	骨折、骨損傷、大腿骨骨折、外傷性頚椎症、膝半月板剥離、交通外傷、鼻骨骨折、骨軟骨骨折
	その他骨・関節疾患	大腿骨頭壊死、右腕神経叢損傷、頚部脊柱管狭窄症、左足底神経損傷、骨性出血
	骨移植術	骨移植術
	神経移植、神経縫合	神経移植、神経縫合、神経・骨吻合、
	骨接合	骨接合、骨軟骨片の接合、半月板接着
	腱縫合	腱縫合、アキレス腱接合
	脂肪移植	脂肪移植
	その他術式	脊椎の手術、頚椎前方固定術、腰椎後側方固定術
	充填	骨および軟骨部創傷腔の閉鎖、化膿性骨髄炎等の死腔の補填
皮膚	熱傷	熱傷、火傷
	その他皮膚疾患	左側部挫創、難治性瘻孔、皮膚欠損
	植皮術	皮膚移植、遊離植皮術、熱傷患者の遊離植皮術
	皮膚弁の接着	裂皮膚弁の接着

（別添6）

今回の調査で詳細情報が入手できた肝炎・肝障害症例一覧

No.	性別	一日投与量	初回投与年	投与経路	原疾患・使用理由	報告副作用・感染症名	輸血等の有無
1	女	1g	1982	静注	先天性無フィブリノゲン血症	C型慢性肝炎	
2	女	2g	1983	静注	先天性低フィブリノゲン血症	B型肝炎、C型肝炎	
3	男	2g	1984	静注	先天性無フィブリノゲン血症	C型肝炎	
4	男	2g	1984	静注	先天性無フィブリノゲン血症	C型肝炎	
5	女	2g	1983	静注	先天性無フィブリノゲン血症	C型肝炎抗体陽性	有
6	女	5g	1988	静注	再生不良性貧血、結節性多発（性）動脈炎	肝炎	有
7	女	3g	1965	静注	分娩子癇、重症妊娠中毒症、DIC	HCV感染	有
8	男	1g	1978	静注	先天性無フィブリノゲン血症、マルファン症候群	C型肝炎	有
9	女	2g	1987	静注	弛緩性出血	急性肝炎	有
10	女	2g	1986	静注	弛緩性出血	慢性C型肝炎	有
11	女	2g	1987	静注	弛緩出血	急性肝炎	無
12	女	2g	1987	静注	弛緩出血	急性肝炎	無
13	男	4g	1981	静注	先天性無フィブリノゲン血症、脳出血、筋肉内出血、上顎洞腫瘍手術	C型肝炎	有
14	女	2g	1988	静注	分娩時の大出血	肝炎	無
15	女	1g	1976	静注	先天性無フィブリノゲン血症	HCV感染	
16	女	3g	1988	静注	弛緩子宮出血、DIC	血清肝炎	有
17	女	1g	1988	静注	歯茎からの出血（妊娠37週）	C型肝炎	有
18	女		1989	静注	弛緩出血、DIC	NANB肝炎（のちにC型肝炎）	有
19	男	1g	1992	静注	急性リンパ性白血病（アスパラギナーゼ投与）	肝障害（HCV抗体陽性）	有
20	男	0.1mL	1987	フィブリン糊	心筋梗塞、冠動脈バイパス術	C型肝炎	
21	男	0.1mL	1980	フィブリン糊	不安定狭心症、緊急手術	C型肝炎	
22	女	2g	1987	静注	弛緩出血、産科DIC	急性肝炎（非A非B型）	有
23	女	2g	1986	静注	先天性無フィブリノゲン血症	B型肝炎、C型肝炎	
24	女	2g	1987	静注	分娩時大量出血、切迫早産	肝機能障害（黄疸）、C型肝炎	無
25	女	5g	1986	静注	胆石症、胃ポリープ、術後吐・下血著明	C型慢性肝炎	有

（参考資料１）

命令書別紙２の内容とフィブリノゲン／肝炎調査の全体像

２００１．５．１８
ウェルファイド株式会社

命令書 別紙２	使用施設状況調査票（ＭＲ記入用）	アンケード用紙［医師記載用］	詳細調査	過去の調査結果（Ｓ62年）	文献調査
１．納入及び使用を確認した上で、	◎				
その事実が確認された医療機関について、どのような診療科において、どのような症状に用いられていたかを明らかにすること。		◎		○	
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。		◎		◎（加熱）	
３．上記２のうち、フィブリン糊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。		◎		◎（加熱）	
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。		◎	○	◎（加熱）	
５．別紙１の１から３までの製剤を使用したが、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。		○			○

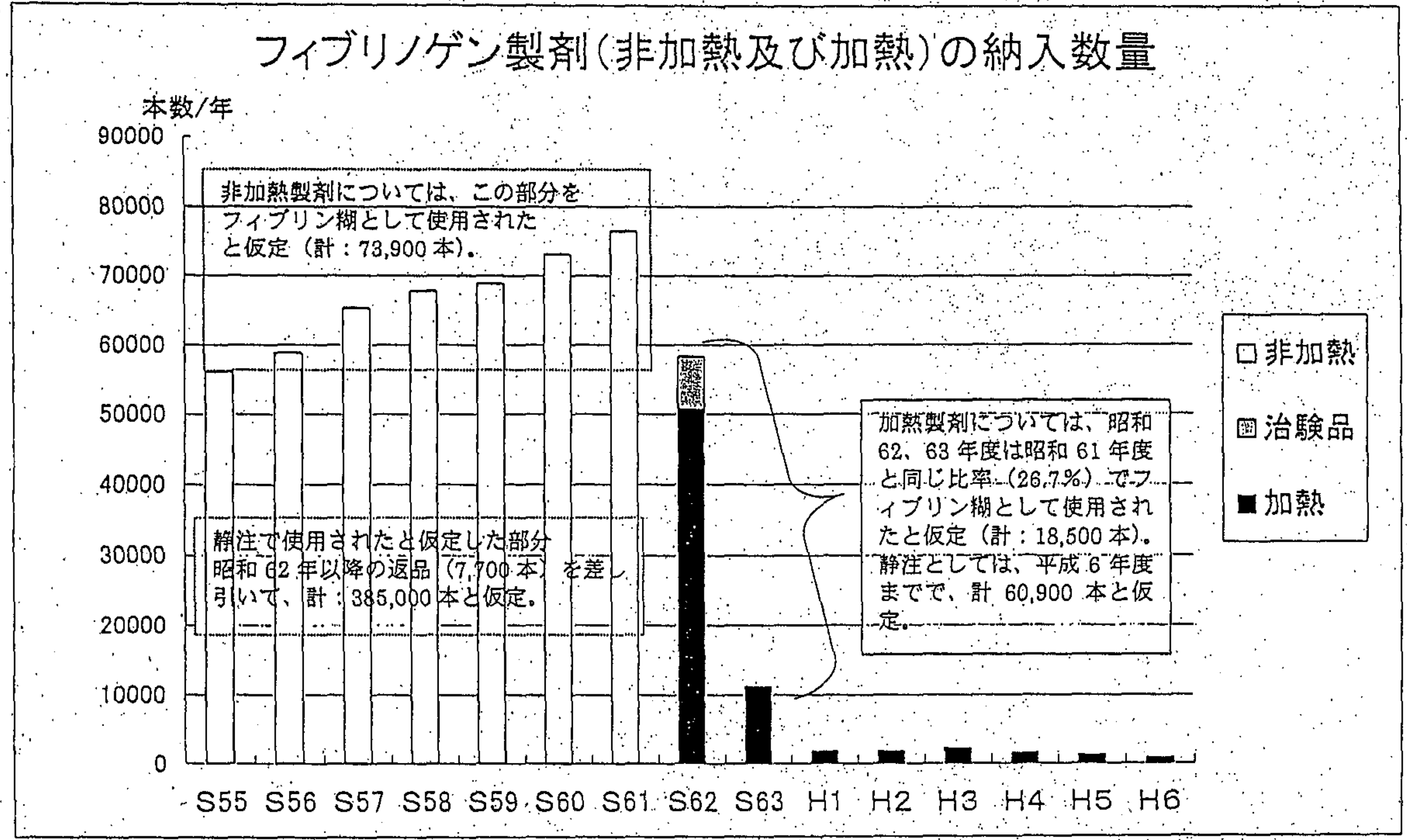
フィブリノゲン製剤（非加熱）
製造承認：昭和 39 年 6 月 9 日
出荷開始：不明
最終出荷：昭和 62 年 4 月

フィブリノゲン製剤（加熱）
製造承認：昭和 62 年 4 月 30 日
出荷開始：昭和 62 年 6 月
最終出荷：平成 6 年 12 月

フィブリノゲン製剤（加熱+Ｓ/Ｄ処理）
一変承認：平成 6 年 8 月 12 日
出荷開始：平成 6 年 12 月
最終出荷：現在も出荷中

（参考資料 2）

2001年5月18日
ウェルファイド株式会社



15

2002年3月4日付　報告書

写

平成14年3月4日

厚生労働大臣　坂口　力殿

三菱ウェルファーマ株式会社
取締役社長　飯田　晋一郎

「命令書（厚生労働省発医薬第166号）別紙2に対するご報告」以後の経過について

平成13年3月19日付命令書（厚生労働省発医薬第166号）をもって平成13年5月18日を期限として報告が求められておりました同命令書別紙2のフィブリノゲン製剤使用後の肝炎発生状況に関しましては、ご命令を踏まえて納入先医療機関及び個々の医師に対して平成13年3月21日から平成13年4月末を回収期限としてアンケート調査（以下、「今回の調査」という。）を行い、その結果は、5月16日分まで集計して平成13年5月18日にご報告（以下、「5月18日報告」という。）申し上げました。しかしながら、その後も調査を継続された医療機関もあり、平成13年12月末迄に37医療機関から215枚のアンケート追加提出を受けましたが、今後新たな情報が弊社に寄せられる可能性は殆どないと考えられる段階に至りましたので、すべてのアンケートにつき再集計し下記の通りご報告申し上げます。

記

1．「今回の調査」の対象

「5月18日報告」時点以降、8施設から新たに調査協力が得られ、フィブリノゲン製剤の使用の有無を調査できた医療機関も28施設増加した。また、医師記載アンケートを回収できた医療機関は28施設増え、医師アンケートの回収枚数は215枚増加して2,958枚となった。

表1　「今回の調査」の対象

	5月18日報告		12月末現在	増減
納入先医療機関等	7,004	→	7,004	±0
調査対象医療機関[注1)]	5,548	→	5,556	+8
使用有無を調査できた軒数	3,852	→	3,880	+28
医師アンケート回収軒数	1,821	→	1,849	+28[注2)]
医師アンケート回収枚数	2,743	→	2,958	+215

注1）納入先医療機関等から、特定不能のもの、医療目的以外で納入されたもの、廃院、調査協力が得られなかった医療機関等を除いた軒数

注2）「5月18日報告」以後に37施設から215枚の医師アンケートが寄せられたが、そのうち新規な施設は28施設であった。

なお、今回の調査で確認できたカルテの保管期間は次のとおりであった。

	5月18日報告　12月末現在	増減
カルテの保管期間が明らかな軒数	4,903軒 → 4,910軒	+7
カルテの保管期間が10年以内の軒数	4,140軒 → 4,146軒	+6
10年以内の占める率	84.4%　84.4%	±0

2.「今回の調査」における主な使用診療科と使用症状について

表2　当該製剤を静注で使用した診療科と主な使用疾患・用途

	5月18日報告　12月末現在	増減
使用疾患・用途を回答した医師等	963 → 989	+26
診療科数	22 → 22	±0
主な診療科(回答件数ベース)	産婦人科、外科、内科、小児科の順	変化なし

表3　当該製剤を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

	5月18日報告　12月末現在	増減
使用疾患・用途を回答した医師等	377 → 401	+24
診療科数	23 → 23	±0
主な診療科(回答件数ベース)	外科、心臓(血管)外科、脳(神経)外科、整形外科、産婦人科の順	変化なし

3.「今回の調査」による肝炎発生率、発生概数の推定

○ 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使用できたアンケート枚数は、5月18日報告の654枚から33枚増えて687枚となった。これに基づく使用症例数、肝炎発生例数、推定肝炎発生率を表4に示す。なお、これらの数値は輸血等との併用例を含んでいる。

表4　フィブリノゲン製剤(全体)の使用症例数[注1)]、肝炎発生例数[注1)]及び推定肝炎発生率[注2)]

フィブリノゲン製剤		使用症例数	肝炎発生例数	推定肝炎発生率
		5月18日報告　12月末現在	5月18日報告　12月末現在	5月18日報告　12月末現在
全体	静注	3,663.5 → 3,922.5	142.5 → 180.5	3.9% → 4.6%
	糊	2,228.5 → 3,297.0	13.5 → 48.5	0.6% → 1.5%
	計	5,892.0 → 7,219.5	156.0 → 229.0	2.6% → 3.2%

(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枚数は「5月18日報告」では654枚、12月末では687枚。)

注1) 使用症例数と肝炎発生例数はアンケート回答に基づく実数

注2) 推定肝炎発生率はアンケート回答に基づく推定値

静注での使用症例数は、5月18日報告時点から259例増えて3,922.5例となり、肝炎発生例数も38例増えて180.5例となった。これは、一大学の一診療科から、「静注での使用症例数104例、肝炎発生例数34例」との報告が新たに寄せられたことによる。なお、当該診療科での肝炎発生例34例はすべて輸血等との併用症例であった。

フィブリン糊としての使用症例数も5月18日報告時点から1068.5例増加し、肝炎発生例数も35例増えたが、これは主として、一医療機関（上記の静注での一大学とは別の医療機関）から「糊としての使用症例数950例、肝炎例数29例（うち、輸血等との併用例27例）」との情報が新たに得られたためである。当該医療機関では、昭和55年2月から昭和63年6月までの心臓血管外科での手術例2,768例について調査が実施された。

○ 肝炎発生概数の「5月18日報告」と12月末現在の推定結果は次のとおりである。

表5　5月18日報告時点での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

表6　12月末現在の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	2.18本	204,541例	4.6%	9,409例
	糊	92,400本	1.17本	78,974例	1.5%	1,185例
	計	538,300本	－	283,515例	3.7%	10,594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

平均使用量は、糊としての使用では変化がなかったが、静注では5月18日報告の2.16本から2.18本となり、推定使用者数はわずかに減少した。しかし、上記の推定肝炎発生率の変動に伴い、推定肝炎発生概数は合計で約2,000例増加し10,594例となった。また、全体の推定使用者数から見た推定肝炎発生率も0.7%増えて3.7%となった。なお、これらの数値は輸血等との併用例を含んでいる。

以上

2002年4月19日付　報告書

8

平成7年8月4日

厚生省薬務局安全課
再審査係長 [redacted] 殿

株式会社ミドリ十字
医薬情報部長
[redacted]

フィブリノゲン製剤の副作用発現状況に関して

1．副作用自発報告に関して

弊社が上市致しましたフィブリノゲン3製剤[注1]についてはいずれも再審査対象外[注2]であるため使用成績調査を実施しておりません。

また、3製剤中フィブリノゲン－ミドリについては1987年5月20日付で承認整理を行っておりますので、フィブリノゲン－HTが発売された1987年6月11日以降に報告のあった副作用自発報告は表1のとおりです。

なお、上記副作用自発報告についての年度毎の出荷数量からみた種類別発現状況の集計結果は別添1のとおりです。

表1．副作用自発報告

*	発現日	副作用症状	基礎疾患(使用理由)	併用血液製剤
①	'87.01.26	肝障害（C型肝炎）	急性リンパ性白血病	新鮮血
②	'87.07.07	肝機能異常（GOT, GPT 上昇）、血圧上昇	急性リンパ性白血病	——
②	'87.07.11	悪寒・発熱、呼吸困難、血圧上昇	DIC	保存血、新鮮血
②	'89.09.11	C型慢性肝炎	分娩後弛緩出血	——
②	'92.11.12	C型肝炎に伴う全身倦怠感、嘔気、黄疸、意識障害	急性リンパ性白血病	濃厚血小板
②	'93.12.24	肝機能障害	急性リンパ性白血病	FFP
③	'95.03.04	アナフィラキシー・ショック	先天性低フィブリノゲン欠乏症	新鮮血、FFP他

注1）①フィブリノゲン－ミドリ(非加熱)　：'64年6月～'87年4月まで販売('87.5.20 承認整理)
②フィブリノゲン－HT(乾燥加熱)：'87年4月～'94年12月まで販売
③フィブリノゲン－HT(SD処理)　：'94年12月以降販売

注2）　フィブリノゲン－ミドリは再審査制度発足('80年4月）前の'64年4月6日に製造承認を得たこと、またフィブリノゲン－HT（乾燥加熱処理）はフィブリノゲン－ミドリの代替新規承認であったことから、いずれも再審査対象外である。

なお、フィブリノゲン－HT（SD処理）はフィブリノゲン－HT（乾燥加熱処理）の製法の一変承認製剤である。

2. ウイルス性肝炎のアンケート調査に関して

１９８７年3月に明らかとなった青森県下におけるフィブリノゲン－ミドリによる肝炎多発事故に関連して、当局の指示により実施致しました"フィブリノゲン－ミドリ(非加熱)及びフィブリノゲン－HT(乾燥加熱)使用例についての追跡・アンケート調査結果"の概略は表２、３のとおりです。

本アンケート調査結果については、副作用報告とは別に何回かに分けて当局へ報告しております。

この報告の後、１９８８年6月２日に緊急安全性情報の指示として薬安第５３号が発令され、これを受けて１９８８年6月６日に「緊急安全性情報」を配付致しました。

なお、青森県下における多発事故とは、１９８６年9月から１９８７年２月の間に三沢市で８例、十和田市で３例発生したもので、これら発生例は表２に含まれております。

表２．フィブリノゲン－ミドリ使用例／追跡・アンケート調査結果

調査期間	'86年７月～'86年12月	'87年１月～'87年４月	合計
調査施設数	774	367	――
使用数量（瓶）	16,416	4,863	21,279
肝炎発生件数	43	31	74*

＊ 74例中43例で輸血を併用。

表３．フィブリノゲン－ＨＴ使用例／追跡・アンケート調査結果

調査期間	'87年４月～'88年４月
調査症例数	846
肝炎発生件数	34*
肝炎発生症例率	4.02%

＊ 34例中28例で血液製剤を併用。
なお、使用数量は不明。

以上

2002年5月31日付　報告書

⑤交換対象本数、交換された本数、交換率は、資料が現存しないためいずれも不明である。

（4）フィブリノゲン製剤について、貴社がこれまでに実施した肝炎発生状況の調査に関する調査方法及び調査結果をすべて報告すること。また、旧厚生省の血液製剤評価委員会に提出した資料があれば、当該資料も併せて提出すること。

上記（2）に記述した自発報告の収集以外に、昭和62年（1987年）の当局の口頭指示に基づき下表の調査①から③の肝炎発生状況調査を実施し、その結果を各々下表のとおり、昭和62年（1987年）、63年（1988年）当時に報告している。

また、平成13年（2001年）3月19日付命令書（厚生労働省発医薬第166号）に基づき、非加熱製剤、加熱製剤及び加熱＋S/D処理製剤について、その時点までの自発報告例も含めて再集計し、平成13年（2001年）3月26日に報告した。さらに、新たに医療機関等の協力を得て、肝炎発生状況のアンケート調査（下表の調査④）を実施し、その結果は平成13年（2001年）5月18日および平成14年（2002年）3月4日に報告している。

なお、命令書に記載の「旧厚生省の血液製剤評価委員会」については、当社の現存する資料中にその名称を見い出すことができなかった。したがって、肝炎発生状況に関する資料を当該委員会に提出したことがあったかどうかは確認できなかった。

	調査①	調査②	調査③	調査④
対象製剤	フィブリノゲン-ミドリ （非加熱）	フィブリノゲンHT（治験品） （加熱のみ）	フィブリノゲンHT-ミドリ（市販品） （加熱のみ）	全製剤 （加熱+S/D処理の現行製剤を含む）
調査対象期間	昭和61年7月～ 昭和62年4月	昭和62年4月～ 昭和62年9月*	昭和62年6月～ 平成4年12月	限定せず
調査実施期間	昭和62年4月～ 昭和62年6月	昭和62年4月～ 不明	昭和62年6月～ 平成4年12月	平成13年3月～ 平成13年4月
調査方法	調査対象期間の納入先をMRが訪問し、レトロスペクティブに肝炎発症状況を調査し、肝炎発症の実数を記録 （資料1-(4)-1）	使用症例の使用後3ヵ月間の経過を調査し、使用症例と肝炎発症の実数を把握 （資料1-(4)-2）	使用された症例を把握し、プロスペクティブに6ヵ月間、追跡調査し、使用症例と肝炎発症の実数を把握 （資料1-(4)-3）	使用経験のある医師を対象に、使用症例数と肝炎発生数をアンケート調査し、肝炎発生率と発生概数を推定
昭和62、63年当時の報告	S62.5.8 第1回中間報告 15例（資料1-(4)-4） S62.5.19 第2回中間報告 10例（資料1-(4)-5） S62.6.12 第3回中間報告 15例（資料1-(4)-6） S62.7.14 第4回最終報告 18例（資料1-(4)-7） 計、詳細調査不能の16例を含め、41施設から肝炎74例	S62.11.5 肝炎調査報告 3例（資料1-(4)-8） S63.4.5 肝炎調査報告 累積11例（資料1-(4)-9） S63.5.6 肝炎調査報告（最終） 計、調査症例数846例中 肝炎 34例（資料1-(4)-10） （うち、非A非B型肝炎として、昭和63年6月の緊急安全性情報に14例が紹介された）		
厚生労働大臣の報告命令に基づく報告 （平成13、14年）	H13.3.26 上記の調査対象期間以外の自発報告例を含め、非加熱製剤全体として、 静注 138例 糊 25例 計 163例 （製剤特定不能の1例を含む）	H13.3.26 昭和63年5月6日報告以後の症例や上記の調査実施期間以外の自発報告例を含め、加熱製剤全体として、 静注 161例 糊 39例 計 200例 H13.5.18 ③について、再集計を行い、肝炎発生率を静注で12.71％、糊としての使用で1.04％と推定		H13.5.18 肝炎発生概数 静注 8,051例 糊 474例 計 8,525例 と推定 H14.3.4 肝炎発生概数 静注 9,409例 糊 1,185例 計 10,594例 と推定

注：厚生労働大臣の報告命令に基づく平成13年3月26日、同年5月18日および平成14年3月4日付の各報告については、資料の添付を省略した。

＊：治験品提供が昭和62年4～6月であり、使用後の観察期間が3ヵ月であることから、調査対象期間は昭和62年4～9月と推定した。

2．ドナースクリーニング、不活化処理等について

（1）昭和54年以前のフィブリノゲン製剤の原料血漿及び原画分の入手先を明らかにすること。

2002年7月16日付　報告書

2．肝炎報告例関係

（1）過去に製造した全てのロットについて、フィブリノゲン製剤の投与による肝炎発生例（輸血等の併用例であって、フィブリノゲン製剤の投与によることが完全には否定できないものを含む。）との関係（ロット番号毎の製造年月日、実施していた不活化処理方法の種類、投与時期、肝炎発生の報告の有無、発生した肝炎の種類、肝炎発生数、輸血等の併用の有無、肝炎発生の年月日、肝炎発生の情報を得た年月日等）を明らかにすること。

1）肝炎等を発現した症例におけるフィブリノゲン製剤の投与時期、ロット番号等について

現在弊社が把握しているフィブリノゲン製剤投与後の肝炎等の発生例 418 例を投与時期が早いと考えられる順に配列し、その投与時期、肝炎等の発生時期、情報の入手時期、輸血等の有無、肝炎の種類、使用されたロット番号等を別紙5の症例一覧表として示した。この 418 例の内訳は、次のとおりである。

①平成 13 年 3 月 26 日付厚生労働大臣宛報告書に記載済みの 363 例

症例一覧表の症例番号にAを付して示した。

②平成 13 年 3 月以降平成 14 年 5 月までに新たに収集された 52 例

平成 13 年に医師等を対象に実施した肝炎発生状況に関するアンケート調査から詳細情報が新たに得られた 48 例とアンケートとは無関係の自発報告 4 例の計 52 例である。症例一覧表の症例番号にBを付して示した。

③昭和 61 年 9 月 22 日付社内報告書に記載の 3 例

副作用自発報告や昭和 62 年、63 年当時の肝炎調査以外の「顧客の声」報告書（資料 2-(1)-1）に記載されている 1 医療機関における 3 例の血清肝炎（症例の詳細は不明）である。症例一覧表の症例番号にCを付して示した。

「顧客の声」報告書とは当時、医療機関からの苦情やクレーム、要望などを支店等で記入し、本社の営業部門に連絡していた書式である。

この 418 例のうちで、使用された製剤のロット番号が判明している症例は 154 例であった。なお、別紙6に示した 11 症例のロット番号については、生資料に記載はあるものの、フィブリノゲン製剤のロット番号とは考えられないものや、投与時期と出荷時期に矛盾があるもの、又は肝炎発現時期以後に製造されたもの等であるため、症例一覧表のロット番号欄には記載せず、2）の集計にも加えなかった。

また、先天性の無あるいは低フィブリノゲン血症の症例では投与期間が長いた

め、複数の製剤の投与を受けている場合が多く、肝炎の原因となった製剤やロットを特定しがたいことから、念のため症例番号に＊マークを付して示した。

なお、平成14年6月までに、薬事法の規定に基づきフィブリノゲン製剤について厚生大臣に対し行った副作用報告（研究報告を含む）の一覧表を、資料2-(1)-2（感染症報告制度の開始前である平成9年3月まで）及び資料2-(1)-3（感染症報告制度の開始された平成9年4月以降）として添付した。

2）ロット番号毎の製造年月日、肝炎等の報告症例数、実施していた不活化処理方法の種類及びロット番号が判明している症例の集計結果について

肝炎等の発現症例に使用されたことが判明しているロット番号毎の製造年月日、肝炎等の報告症例数及び不活化方法の種類を別紙7に示した。

ロット番号が判明しているのは、紫外線照射＋抗HBsグロブリン添加の非加熱製剤18ロットと、60℃、96時間の乾燥加熱製剤19ロットであり、紫外線照射＋βプロピオラクトン処理の非加熱製剤では使用されたロット番号が判明している症例はなかった。

使用された製剤のロット番号が判明している154例を、不活化処理方法でまとめ、肝炎等の報告症例数、輸血の有無、肝炎等の種類を集計した。その結果を下表に示した。

ロット番号が判明している154例の不活化処理方法毎の集計結果

製剤の種類 不活化処理方法	肝炎等の 報告症例数	輸血の有無	肝炎等の種類
非加熱製剤 （紫外線照射＋抗HBsグロブリン添加）	56	有：25 無：31	C型肝炎、非A非B型肝炎：25 B型肝炎：1 その他の肝炎：12 肝炎関連症状：18
乾燥加熱製剤 （60℃、96時間）	97	有：48 無：23 不明：26	C型肝炎、非A非B型肝炎：17 その他の肝炎：12 詳細情報無の肝炎：37 肝炎関連症状：31
特定不能[注]	1	有：1	肝炎関連症状：1
合　計	154	有：74 無：54 不明：26	C型肝炎、非A非B型肝炎：42 B型肝炎：1 その他の肝炎：24 詳細情報無の肝炎：37 肝炎関連症状：50

注）ロット番号不明の非加熱製剤とロット番号が特定された乾燥加熱製剤の両方が投与されており、肝炎の原因と疑われる製剤の種類が特定できない症例

なお、肝炎等の種類は次のように分類した。

・C型肝炎、非A非B型肝炎

報告医師等が、C型肝炎、HCV抗体陽性、HCV RNA陽性、あるいは非A非B型肝炎又はその疑いと記載している症例、及びウイルス学的検査成績からC型肝炎ウイルス感染と推定できる症例。

・B型肝炎

報告医師等が、B型肝炎あるいはHBs抗体陽転と記載している症例、及びウイルス学的検査成績からB型肝炎ウイルス感染と推定できる症例。

・その他の肝炎

報告医師等が、肝炎、血清肝炎等と記載している症例。急性肝炎、ウイルス性肝炎、輸血後肝炎、胆汁閉塞性急性肝炎が含まれる。ただし、ウイルス学的検査成績からB型又はC型肝炎ウイルス感染と推定できる症例を除く。

・詳細情報無の肝炎

MRの聞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、肝炎・肝障害を裏付ける症状や臨床検査値等の具体的な情報がない症例

・肝炎関連症状

報告医師等により「肝炎」とは記載されていないものの、GOT上昇、GPT上昇、肝障害、肝機能障害、黄疸等の記載のある症例。ただし、ウイルス学的検査成績からB型又はC型肝炎ウイルス感染と推定できる症例を除く。

3）投与時期等を加味した不活化処理方法毎の肝炎等の報告症例数、輸血の有無、肝炎等の種類の集計結果について

使用された製剤のロット番号が判明しているのは、全418例中154例のみであることから、製剤の投与時期や症状の発現時期を加味して、不活化処理方法毎の肝炎等の報告症例数、輸血の有無、肝炎等の種類を集計した。その結果を下表に示す。

投与時期等を加味した全418例の不活化処理方法毎の集計結果

製剤の種類 不活化処理方法	製造した 期間	肝炎等の報告症例数	輸血の有無	肝炎等の種類[注]
非加熱製剤 (紫外線照射＋βプロピオラクトン処理)	昭和40年11月頃〜昭和60年8月	30	有：26 無：4	C型肝炎、非A非B型肝炎：7 B型肝炎：2 その他の肝炎：4 肝炎関連症状：18
非加熱製剤 (紫外線照射＋抗 HBs グロブリン添加)	昭和60年8月〜昭和62年2月	56	有：25 無：31	C型肝炎、非A非B型肝炎：25 B型肝炎：1 その他の肝炎：12 肝炎関連症状：18
非加熱製剤 (特定不能)		108	有：55 無：29 不明：24	C型肝炎、非A非B型肝炎：27 B型肝炎：4 その他の肝炎：17 詳細情報無の肝炎：39 肝炎関連症状：23
乾燥加熱製剤 (60℃、96時間)	昭和62年3月〜平成6年6月	213	有：121 無：34 不明：58	C型肝炎、非A非B型肝炎：55 その他の肝炎：19 詳細情報無の肝炎：77 肝炎関連症状：62
乾燥加熱＋S/D処理製剤	平成6年9月〜現在	0	−	−
特定不能		11	有：6 無：4 不明：1	C型肝炎、非A非B型肝炎：9 B型肝炎：1 肝炎関連症状：2
合　計		418	有：233 無：102 不明：83	C型肝炎、非A非B型肝炎：123 B型肝炎：8 その他の肝炎：52 詳細情報無の肝炎：116 肝炎関連症状：123

注）C型肝炎とB型肝炎の両方を発現している症例が4例あるため、肝炎等の種類毎の内訳数字は症例数の合計と一致しない。

上表の集計に当たっては、別紙5の418例について、肝炎等の原因と疑われる製剤と不活化処理方法を、次のように分類した。

① 非加熱製剤（紫外線照射＋βプロピオラクトン処理）

紫外線照射＋抗 HBs グロブリン添加の非加熱製剤の最初のロット（6756A、B）の弊社物流センターからの出荷開始日が昭和61年（1986年）1月27日であることから、その前日の昭和61年1月26日までに、最終投与された症例、症状が発現した症例又は検査で肝炎が判明した症例を、紫外線照射＋βプロピオラクトン処理の非加熱製剤が投与された症例と推定し

た。ただし、昭和 40 年（1965 年）に投与された 1 例については、βプロピオラクトン処理が行われていたかどうか定かでないため除外し、③の非加熱製剤（特定不能）に分類した。

② 非加熱製剤（紫外線照射＋抗 HBs グロブリン添加）

使用された製剤のロット番号から、紫外線照射＋抗 HBs グロブリン添加の非加熱製剤が投与されたことが明らかな症例。

③ 非加熱製剤（特定不能）

非加熱製剤が投与されたことは明らかであるが、上記の①又は②に該当しない症例。

すなわち、紫外線照射＋抗 HBs グロブリン添加の非加熱製剤の最初のロットが出荷された昭和 61 年 1 月 27 日以降に投与開始された症例であるが、紫外線照射＋βプロピオラクトン処理の非加熱製剤と紫外線照射＋抗 HBs グロブリン添加の非加熱製剤のいずれが投与されたかを特定することができない症例や投与時期や症状発現時期等に関する情報のない症例である。

また、①の昭和 40 年（1965 年）に投与された 1 例はこの分類に含めた。

④ 乾燥加熱製剤（60℃、96 時間）

生資料又は使用された製剤のロット番号から 60℃、96 時間の乾燥加熱製剤が投与されたことが明らかな症例。

⑤ 特定不能

複数の不活化処理製剤が投与されていたり、投与された製剤と肝炎等の発現時期の関連が不明確なため、肝炎の原因と疑われる製剤の種類が特定できない症例。11 例中 7 例が先天性の無又は低フィブリノゲン血症の症例である。

⑥ 乾燥加熱＋S/D 処理製剤

生資料又は使用された製剤のロット番号から、乾燥加熱＋S/D 処理製剤が初めて投与されたことが明らかな症例。この乾燥加熱＋S/D 処理製剤によると疑われる肝炎症例はなかった。

なお、肝炎等の種類の分類は前表と同様である。

4）研究報告における肝炎発生例

以上が、肝炎調査や自発報告等により弊社が現在把握しているフィブリノゲン製剤投与後の肝炎発生例であるが、念のため、学術論文や学会報告等の研究報告について、今回、改めて調査を行った。

文献検索可能な昭和 48 年（1973 年）以降現在までの文献について、医学中央雑誌(医学中央雑誌刊行会が作成する国内医学文献情報)、JMEDICINE（科学技術振興事業団が作成する国内医学文献情報）、JAPICDOC（日本医薬情報センタ

ーが作成する医薬品に関する国内文献情報）及びMEDLINE（米国国立医学図書館が作成する医学文献情報）を検索した結果、本剤投与後に肝炎が発症したことを報告した文献または学会報告は、過去に入手済みのものも含めて15報であった（別紙8）。

別紙8の文献のうち、No.2、3、5、8～15で報告された症例については、既に肝炎発生例として症例個々の情報を得て、別紙5の症例一覧表に反映している（別紙8の備考欄に該当症例番号を記載した）。

別紙8のNo.1、4、6、7の9症例（下表）については、その詳細を調査したが、現時点で詳細は判明しておらず、別紙5の症例一覧表に反映していない。

別紙8	文献記載副作用・感染症名	症例数	ﾌｨﾌﾞﾘﾉｹﾞﾝ使用時期(文献中)
No. 1	（非A非B型）肝炎	2	1981年4月～1983年10月
No. 4	肝機能障害	5	1980年4月～1987年7月
No. 6	PTH（輸血後肝炎）	1	1988年1月～1989年12月
No. 7	非A非B型肝炎	1	記載なし

また、今回の文献検索とは別途に厚生労働省から入手し得た文献・学会報告は以下の4報である。これらについても製造ロットとの関係は不明であり、別紙5の症例一覧表に反映していない。

資料名	症例数	フィブリノゲン使用時期（文献中）	備考
血清肝炎の予防に関する研究（昭和41年度厚生省医療研究助成補助金による）	4	記載なし	
日本輸血学会雑誌 14巻 4,5,6号 184-185	(4)	昭和41年 1月～4月	上段と同一症例と思われる
日本輸血学会雑誌 16巻 4,5号 119-120	3	昭和43年	
第32回日本輸血学会総会 昭和59年	8	昭和56年 1月～8月	

（2）前回報告書の１１頁に記載されている「フィブリノゲン-ミドリ（非加熱）」の肝炎発生状況調査について、調査対象期間を「昭和 61 年 7 月～昭和 62 年 4 月」とした経緯及び理由を明らかにすること。
また、この調査の発端となったと考えられる青森県における昭和 61 年の肝炎集団感染等に関連して、旧株式会社ミドリ十字が行った調査等の経緯をすべて明らかにすること。

1）調査対象期間を「昭和 61 年 7 月～昭和 62 年 4 月」とした経緯及び理由

旧厚生省指示による肝炎調査を通達した医薬安全室長発の連絡メモ（資料 2-(2)-1）によれば、1986 年 7 月～12 月納入病医院を調査対象として肝炎発症の有無を調査するよう支店へ指示しているが、調査対象期間については特に指定していない。一方、「フィブリノゲン-ミドリの事故報告について(第 4 回最終報告)」(5 月 31 日付報告書資料 1-(4)-7）では、その「まとめ」において、「昭和 61 年 7 月以後昭和 62 年 4 月の間に使用されたフィブリノゲンに関して、第 1 回～第 4 回報告において 74 件の事故症例を報告した。」としている。

弊社では、この「フィブリノゲン-ミドリの事故報告について(第 4 回最終報告)」の記載をもって調査対象期間を「昭和 61 年 7 月～昭和 62 年 4 月」と報告したが、その経緯や理由を示す資料は残っていない。

そこで、この点について当時の関係者（社長、東京支社長、薬事課長、営業本部長、学術部長、医薬安全室長、スペシャリスト室担当者 4 名の計 10 名）を対象に聞取り調査を行った。その結果、いずれの者も知らないまたは覚えていないとのことであったが、「1986 年 7 月～12 月納入病医院を調査対象にしたのは、問題とされたロットを中心に絞り込んだ調査を計画したからではなかったか」と推定する者が 2 名いた。また、3 名から「調査対象期間について当局から指示・指導を受けたか、少なくとも了解は得ていると思う」との発言が得られたが、自身で指示・指導・了解を得たとする者はなかった。

2）青森県における昭和 61 年の肝炎集団感染等に関連して、旧株式会社ミドリ十字が行った調査等の経緯

現在弊社に残っている資料は限られているので、これに当時の関係者への聞取り調査結果を加味して以下のとおり報告する（別紙 9 に時系列に整理した）。

① 昭和 61 年（1986 年）秋頃（時期は明確でない）、青森県の A 医院から医薬品卸のセールスを通じてミドリ十字の医薬情報担当者（MR)に、「フィブリノゲンで肝炎らしきものがあり、ミドリ十字に文献を持参させよ」という連絡を受け、文献及び「使用上の注意」等を医院の事務長に持参したのが、青森県における肝炎集団感

染を認識した最初のようである。その後、年内に 2~3 回医院訪問するも医師と面会ができなかったこともあり、ミドリ十字に対し特段の指示はなく、問題にされることもなかった。なお、最近の新聞報道では、「院長は 2 人目が発症した 11 月、製造元のミドリ十字に『相次いで肝炎患者が出た』と報告した」とされているが、11 月時点でミドリ十字が報告を受けたとの当時の記録は残っていない。

② 昭和 62 年（1987 年）1 月 8 日になって、A 医院より調査依頼があり、同 9 日患者確認のため学術課長及び担当 MR が訪問し、具体的な状況が明らかになった。医師から聴取した事項に基づき、担当 MR が同 17 日に医薬品等副作用報告書（8 名中 7 名の肝炎発症を報告したもの）を作成し、同 20 日には本社の関連部門に回覧されている（資料 2-(2)-2）。

③ この時点までに、ミドリ十字の広島支店は、広島県の B 総合病院で昭和 61 年(1986 年）9 月～10 月にかけて 2 例の肝炎発症があった旨の情報を得て、同年 11 月に本社営業推進部に報告している（資料 2-(2)-3）。また、静岡支店の担当 MR が、静岡県の C 医院においてフィブリノゲン使用症例 3 例に血清肝炎が発生した旨を昭和 61 年（1986 年）9 月に本社に報告している（ただし、弊社に残っている当該報告書は、翌年 4 月 14 日に静岡支店から医薬安全室に Fax されたものであるが、昭和 61 年（1986 年）9 月時点で、本報告書が副作用処理部門である医薬安全室に回付されたかどうかは確認できなかった）（資料 2-(1)-1）。なお、広島の B 総合病院及び静岡の C 医院の事例については、今回連絡の取れた当時の関係者に聞取り調査したが、いずれも具体的記憶がなく、詳細を確認することができなかった。

④ 昭和 62 年（1987 年）2 月 13 日頃に、青森県の D 市立病院において昨年来 2 例の肝炎発症があった旨の情報を青森支店が得、同 23 日、合計 4 例の肝炎発症に関する医薬品副作用報告書を作成し、同 26 日から本社内で回覧された。この際本社では、「連続して発現している点、製品に問題有りと思われるが品質管理部の調査お願いします。他支店での発生についても調査して、本 4 症例については厚生省へ報告する方向で検討して行きたい」とコメントしている（資料 2-(2)-4）。なお、この D 市立病院の肝炎症例をミドリ十字が実際に厚生省へ報告したのは、口頭では 4 月 8 日である。文書では 4 月 30 日となっている（資料 2-(2)-5）が、提出した報告書の写しは確認できていない。

⑤ 上記を受けて昭和 62 年（1987 年）2 月 27 日付け学術部長発の緊急業務連絡により、「青森支店で黄疸、肝炎が多数例発生したとの報告があるので、関連 8 ロットで同様の例がないかを至急調査されたい」と指示した（資料 2-(2)-6）。その結果、上記の 4 施設と一部重複するが、名古屋支店より 2 例（2 施設）、宇都宮支店から 1 例（1 施設）、仙台支店から 1～2 例、広島支店から 7 例(2 施設)の合計 11～12 例の肝炎又はその疑いの報告が本社になされている（資料 2-(2)-7）。

なお、詳細を聴取するため、これらの報告者に聞き取り調査を行ったが、具体的

な記憶がある者はいなかった。

⑥ 青森県の肝炎集団発生等の状況につき、ミドリ十字が厚生省にどのような報告をし又は協議を行ったかは必ずしも明らかではない。平成14年（2002年）5月31日厚生労働省開示資料129頁及び1079頁には、昭和62年（1987年）1月に厚生省が肝炎発生について青森から報告を受けていることを示唆する記載があるが、このことに関連する記録は弊社には残っていない。しかし、ミドリ十字は昭和62年（1987年）3月26日に厚生省安全課より青森県の肝炎事故多発に関連して全国調査をするよう指示を受けており（4月19日提出資料・別紙1-12)、また、昭和62年4月8日には安全課から呼出しを受け、D市立病院で肝炎が3例（資料2-(2)-4では4例となっているが、この症例数の差の理由は不明）発生していることを報告し、B医院については調査中であることを伝えている。翌日には、監視指導課、安全課、生物製剤課から、肝炎についての調査と報告の指示を受け、更にその後の厚生省からの指導、協議を経て4月20日のフィブリノゲン回収に至ったものと思われる（資料2-(2)-8)。なお、昭和62年（1987年）4月20日付の学術部長から各支店長宛の書面には、「肝炎発生報告は青森県の発生8例以外出ていない。現在、全国で調査中である」旨の記述があるが（資料2-(2)-9)、当該記述内容と残されている資料から推定された上述の経緯との整合性については、当時の学術部長への聞取り調査でも明らかにならなかった。

⑦ ミドリ十字は、4月18日に肝炎調査開始の指示を出し（資料2-(2)-1)、その結果を「フィブリノゲンの事故報告について」として、同年5月8日を初回とし、同年7月14日の最終報告まで4回にわたり、厚生省に報告した（5月31日報告資料1-(4)-4～7)。

⑧ なお、肝炎集団発生の原因につき社内で検討したことを示す資料は存在しなかったが、原因調査の必要性をコメントしている資料が残されている(資料2-(2)-4)。そのため、当時の製造関係者10名、研究関係者11名、学術部関係者6名、東京支社関係者2名及び社長の計30名を対象とし、βプロピオラクトン処理から抗HBsグロブリン添加への製法変更が肝炎集団発生の原因と考えたか、他の要因も含めて原因について社内検討が行なわれたことがあるか、原因について厚生省に報告したことがあるか等の聞取り調査を行った。その結果、βプロピオラクトン処理から抗HBsグロブリン添加への製法変更が肝炎集団発生の原因と考えた者はなく、社内で肝炎集団発生の原因について検討を行ったと記憶している者もいなかった。また、原因について厚生省に報告したとする者もいなかった。

2002年8月9日付　報告書

2．肝炎報告例関係
(1) 平成14年7月16日付け報告書の21頁に記載の現在貴社が把握しているフィブリノゲン製剤投与後の肝炎等の発生例418例について、
① 旧厚生省又は厚生労働省へ文書により報告を行ったものと行っていないものの別（文書により報告を行ったものについては、各発生例の報告年月日及び薬事法の規定に基づく報告であるのか否かの別を含む。）を明らかにすること。
なお、薬事法の規定に基づき旧厚生省又は厚生労働省へ文書により報告を行ったものについては、当該報告の際に提出した医薬品副作用症例票、医薬品副作用・感染症症例票又はそれに相当するものをすべて再提出すること。
② 旧厚生省への報告の要否を検討した経緯を調査し、結果を報告すること。
なお、報告に当たっては、旧厚生省への報告について、貴社内部での検討に関する社内文書を併せて提出すること。

①について
平成14年7月16日付報告書の21頁に記載したフィブリノゲン製剤投与後の肝炎等の発生例418例について、別紙2の症例一覧表に「文書による報告日」の欄を設けて、報告した年月日を記載した。その際、薬事法で感染症報告が義務付けられた平成9年4月以降に報告した症例、及び平成9年3月以前に薬事法の規定に基づく副作用報告の様式を用いて自主的に報告した症例は「薬事法」の欄に、昭和62年の厚生省指示に基づき事故報告（平成14年5月31日報告の資料1-(4)-4～7）又は肝炎調査報告（平成14年5月31日報告の資料1-(4)-8～10）として報告した症例は「S62年指示」の欄に年月日を記入した。なお、昭和62年の指示に基づく報告に関しては、非加熱製剤の肝炎74例のうち16例と、加熱製剤の肝炎34例のうち19例の計35例については詳細情報が明らかでなく特定不能のため、症例一覧表の報告日の欄に反映することができなかった。
また、平成9年4月以降に薬事法の規定に基づき旧厚生省又は厚生労働省へ文書により報告を行ったもの、及び平成9年3月以前に薬事法の規定に基づく様式で報告したものについては、当該報告の際に提出した医薬品副作用症例票、医薬品副作用・感染症症例票、医薬品の研究報告調査報告書又はそれに相当するものを、資料2-(1)-1として、別紙2の症例一覧表の症例番号を付して添付した。
そのうち、昭和62年（1987年）4月30日に報告した15症例（症例番号：58A、61A、67A、70A、74A、79A、80A、83A、86A、93A、103A、104A、106A、116A、126A）、及び昭和63年2月5日に報告した2症例（症例番号；258A、259A）については、当時のミドリ十字は薬事法の規定に基づく様式による報告を行ったものの、厚生省の指示（資料2-(1)-2）により事故報告ないし肝炎調査報告に差し替えたものと思われる。

この指示の理由を記載した記録は見い出せないが、当時は薬事法では、肝炎等の感染症の報告を課していなかったことから、報告様式や報告期限（情報入手から30日以内）の明確な薬事法の規定に基づく報告ではなく、行政指導に基づく一時的な事故報告ないし肝炎調査報告として提出するよう指示されたものと考えられる。

当時の薬事法が感染症症例の報告を義務付けていなかったことは、平成9年の改正薬事法の施行に際して発出された厚生省薬務局長通知（薬発第421号、平成9年3月27日）において、「今回の主な改正点は、①（中略）、②血液製剤のHIV（エイズウイルス）による汚染のような事例を的確かつ迅速に把握するため、新たに医薬品の使用によるものと疑われる感染症を報告対象としたこと、③（中略）の3点である。」と記載されていることからも明らかである。

②について

別紙2の症例一覧表の418例のうち、個々の症例について重篤性や予測性等の評価に基づいて厚生省報告の要否を検討している平成4年（1992年）12月以降の社内文書を、症例番号を付して資料2-(1)-3として提出する。なお、評価記録のある症例は別紙2の症例一覧表の最右欄に○印を付して示した。

平成4年（1992年）12月以前に関しては、個々の感染症症例について重篤性や予測性等の評価に基づいて厚生省報告の要否を検討した記録は現存しておらず、当時は評価方法や評価結果を記録する様式も定まっていなかったものと思われる。したがって、個々の症例に関して厚生省への報告の要否を検討した経緯は不明である。しかしながら、厚生省への報告に関する記述のある資料（肝炎等の症例の内容を記録した用紙への書き込みや集計表、あるいは会議記録等）が若干残されていることから、これらの資料から判明する範囲で検討の経緯を以下に記す。

i）青森県のD市立病院での肝炎発症を報告した「医薬品等副作用報告書」（資料2-(1)-4）

この資料は、平成14年7月16日報告の資料2-(2)-4として提出済みのものであるが、本店の意見欄に「他支店での発生についても調査して、本4症例については厚生省へ報告する方向で検討して行きたい。」との記載がある。

その後の検討経緯は、平成14年7月16日報告の28頁に記載したとおり、昭和62年（1987年）2月27日付緊急業務連絡により全支店に調査が指示されている（7月16日報告の資料2-(2)-6）。4月8日には厚生省へ口頭で、青森県のA医院の症例とともに調査中であること及び広島で発生の情報があることを報告し、当局からより早く確実な情報を入手し報告するよう指示を受けている（7月16日報告の資料2-(2)-8）。さらに、4月20日には、4月27～28日頃には中間報告を行うよう指示を受け（資料2-(1)-5）、4月30日に文書（薬事法の規定に基づく様

式）で、青森県のA医院、広島県のB総合病院の症例とともに計15症例の報告を行っている。この15症例については厚生省の指示により、5月8日に事故報告として差し替えられていることは前述のとおりである。

ii）フィブリノゲン肝炎発生調査集計 '87.6.18（資料2-(1)-6）

この資料は昭和62年（1987年）に旧厚生省からミドリ十字が指示された非加熱のフィブリノゲン製剤の肝炎発生状況調査の昭和62年（1987年）6月18日現在の集計結果と思われる。この表によれば、その時点までに74軒の医療機関から112例の肝炎症例数の情報が寄せられていたことが窺える。しかしながら、表の下欄外には「厚生省当局への第4回報告（最終）作成中であるが、発現総数47軒74症例で報告いたします。」と記入されている。

肝炎例数調査に使用した調査票は現在一部しか残っていないため、報告対象としなかった症例の内容を確認することができず、そのため、集計表の症例数と報告書の症例数に違いが生じた理由は必ずしも明確ではないが、平成13年3月26日付で厚生労働大臣宛に報告したとおり、適応外のフィブリン糊としての使用例や集計対象とした昭和61年（1986年）7月より早い時期の投与例、あるいはフィブリノゲン製剤との因果関係が疑わしい症例等を除外して報告したことによるものと思われる。

iii）フィブリノゲンHT－ミドリ対処の件（1987.11.10）（資料2-(1)-7）及びフィブリノゲンHT 肝炎例（'87.11.6）（資料2-(1)-8）

「フィブリノゲンHT－ミドリ対処の件」と題する文書には、昭和62年（1987年）11月5日現在11例の肝炎が発生し、うち3例を厚生省に11月6日（注：5日の誤記と思われる）に報告（資料2-(1)-13）したことが記載されている。この11例とは「フィブリノゲンHT 肝炎例（'87.11.6）」に記載されている症例一覧表と同一と考えられる。この症例一覧表は、加熱製剤の提供開始から約半年後の昭和62年（1987年）11月6日付であり、日付の下に"営"と書かれていることから、当時の営業本部内で作成されたものと思われる。11症例について、年齢・性別、用量、因果関係、輸血の有無、施設名、ロット番号をまとめてあり、昭和62年11月5日付の「フィブリノゲンHT－ミドリの肝炎調査報告（平成14年5月31日報告の資料1-(4)-8)」で厚生省へ肝炎症例として報告した3例は、番号に丸印をつけて示してある。

この11症例については、施設名や患者情報等が揃っていることから、現存する資料の中に対応する症例の詳細情報を見い出すことができたので、その概要を以下に示す。

№	詳細情報の記入日	患者	製剤・用量	輸血	摘要	厚生省への文書による報告日
1)	1987.10.2	[redacted] 女	非加熱製剤 1987.4.30、5.28 に各 1g、加熱製剤 7.17、8.8、9.3 に各 1g	記入無し	非加熱製剤の使用前の 3.23 に、HBsAg(-)、HBsAb(+)	報告無し
2)	1987.7.15	[redacted] 男	非加熱製剤 1987.6.16 に 3g、加熱製剤 6.30 に 2g、7.7 に 1g	記入無し	医師はﾌｨﾌﾞﾘﾉｹﾞﾝ HT よりもL-ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾅｰｾﾞが原因としている。	報告無し
3)	1987.8.5	[redacted] 女	加熱製剤 1987.6.23 に 1g	無し		1987.11.5
4)	1987.10.2	[redacted] 男	加熱製剤 1987.7.13～7.18 に 1 日 1g、計 6g	有り	1987.3.31 に輸血を受けている。	1988.4.5
5)	1987.9.27	[redacted] 女	加熱製剤 1987.6.18 に 3g	無し		1987.11.5
6)	1987.	[redacted] 女	加熱製剤 1987.5.18 に 1g	有り	詳細情報記入の月日は不詳	1988.4.5
7)	1987.	[redacted] 女	加熱製剤 1987.5.25 に 3g	有り	詳細情報記入の月日は不詳	1988.4.5
8)	1987.9.25	[redacted] 女	加熱製剤 1987.8.11 に 2g	無し		1987.11.5
9)	1988.4.8	[redacted] 女	加熱製剤 1987.9.10 に 2g	無し	1987.10.20 に、追跡調査で肝炎有り、詳細情報無し[注1)]	1988.5.6
10)	1988.1.8	[redacted] 女	加熱製剤 1987.9.3 に 1g	無し	1987.10.20 に、追跡調査で肝炎有り（37 歳）、詳細情報無し[注1)]	1988.2.5[注2)] 1988.4.5
11)	1988.1.8	[redacted] 女	加熱製剤 1987.9.1 に 1g	有り	1987.10.20 に、追跡調査で肝炎有り（投与量 2g）、詳細情報は無し[注1)]	1988.2.5[注2)] 1988.4.5

注1）資料 2-(1)-14
注2）1988.2.5 に一旦は薬事法の規定に基づく様式による症例報告を行ったものを、1988.4.5 の肝炎調査報告に差し替えたようである。

表中の№ 1)、2)の症例については、加熱製剤に先立って非加熱のフィブリノゲン製剤が投与されている。さらに、1)では非加熱製剤の投与前に B 型肝炎抗体が陽性であり、2)では担当医は本剤よりも他の医薬品が原因としていることから、この 2 例については厚生省への報告対象としなかったものと考えられる。

1)と 2)以外の 9 例は、文書により厚生省に報告されているが、加熱製剤としての最初の報告（昭和 62 年 11 月 5 日付）に盛り込まれた症例は、その時点で詳細情報を入手済みで、かつ輸血等の併用がない例に限定して 3)、5)及び 8)の 3 症例のみとしたものと考えられる。残りの 6 例は、昭和 63 年 4 月 5 日付又は同年 5 月 6 日付で報告している。この調査結果についての厚生省での審議結果を昭和 63 年 5 月 20 日に伝達を受けているが、その際にミドリ十字からは「現在製造を中止している事、今後製造する予定も無いことを正式な見解として伝えた。」ことが記録されている（資料 2-(1)-15）。

iv) フィブリノゲン—HT（SD 処理）治験薬の継続提供、及びフィブリノゲン—HT（乾燥加熱）の肝炎事故報告の処理についての社内打合せ（1994 年 2 月 10 日）（資料 2-(1)-9）

この資料は、平成 6 年（1994 年）2 月 8 日に開催された会議の議事録として作成されているが、「昭和 63 年から平成 5 年までフィブリノゲン HT（乾燥加熱）の肝炎発現が 38 例あり、その取扱いについて議論したが、63 年当時の解釈として『肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する（薬事法での 30 日報告等）義務はない。』であり、その論法を取り厚生省への報告は今回行わない。」と記載されている。

資料 2-(1)-10 は上記の平成 6 年（1994 年）2 月 8 日の会議に用いられた資料と推定されるが、その中には、「昭 62.3 月の青森県下でのフィブリノゲンによる肝炎多発事件を契機とした本剤使用による“ウイルス性肝炎”についての当局*の扱いは一貫して、“感染症であり、薬剤成分による副作用ではない”との見解が示されていた。＊安全課、生物製剤課、監視指導課」と記されており、厚生省の感染症報告に関する見解及びこれを踏まえた当時のミドリ十字の認識を端的に表していると考えられる。

すなわち、フィブリノゲン製剤によるウイルス性肝炎は薬事法に基づく報告義務（情報入手から 30 日以内に報告）の対象ではなく、厚生省から個別・具体的な指示があった場合に報告すべきものと当時のミドリ十字は認識しており、そのため、昭和 63 年の緊急安全性情報の配布以後は報告の機会を逸したままに、肝炎症例が集積していったものと思われる。このことは、15 例の症例一覧表を添付した昭和 63 年 5 月 6 日付の報告以後も、次の報告の準備として 34 例までの症例一覧表（資料 2-(1)-11）が作成されていることからも推察される。

なお、この議事録の下 2 行には「しかし、今回のドクターからの副作用報告（肝機能障害）は厚生省に対して 30 日報告することにする。」との記載がある。この症例は別紙 2 の症例番号 405A に相当すると思われるが、市販後調査管理部門である医薬情報部において平成 6 年（1994 年）1 月 31 日に厚生省報告を行うことを決定し（資料 2-(1)-3 の症例番号 405A）、2 月 4 日に発送（資料 2-(1)-12）、2 月 9 日には報告を完了（資料 2-(1)-1 の症例番号 405A）しており、この会議（2 月 8 日開催）で厚生省報告の要否を決定したものではない。この症例については翌平成 7 年に HCV-RNA 陽性との追加情報が入手され、平成 7 年 12 月 18 日に「ウイルス性肝炎」として改めて厚生省へ報告している（資料 2-(1)-1 の症例番号 405A）。さらに付言すれば、平成 9 年の薬事法改正に先立って、この時期以降新たに入手したウイルス性肝炎等の感染症情報を薬事法の規定に基づく様式を用いて厚生省報告を行っており、その報告書の写しは資料 2-(1)-1 に含まれている。

(2) 昭和62年及び昭和63年に旧株式会社ミドリ十字が、旧厚生省からの指示を受けて実施した「フィブリノゲン－ミドリの事故報告」及び「フィブリノゲンＨＴ－ミドリの肝炎調査報告」のそれぞれについて、以下の事項を明らかにすること。

① 「フィブリノゲン－ミドリの事故報告」及び「フィブリノゲンＨＴ－ミドリの肝炎調査報告」を取りまとめるに際して、本社から支店等の医薬情報担当者等へ発出した指示の方法（文書による指示であるか口頭による指示であるかの別）及びその内容（特に下記の事項に係るもの）

・調査対象とした医療機関、患者及びロットの特定方法

・支店等の医薬情報担当者等による調査対象とした医療機関に対する肝炎発生の有無の確認方法及び確認頻度

② 肝炎発生の有無に関して支店等の医薬情報担当者等から本社へ報告した報告書の様式

③ 肝炎発生状況（発生の有無、発生数等）についての医療機関からの症例報告に対して、旧株式会社ミドリ十字として肝炎発症例又は肝炎非発症例と判定した際の評価基準（評価基準をあらかじめ定めていなかった場合には評価の方法及びその理由）

①－1 「フィブリノゲン－ミドリの事故報告」について

・指示の方法

昭和62年（1987年）4月17日に支店長会議で説明した上で、同年4月18日付「フィブリノゲン－ミドリの回収について」と題する文書（資料2-(2)-1）で営業本部長から各支店長へ指示している。また、同日付で医薬安全室長から連絡メモを発している（資料2-(2)-2）。さらに、同年4月20日付「フィブリノゲン対策（その3）」（資料2-(2)-3）として一連の作業の概要及びそれぞれの具体的対応について業務連絡している。

調査の終了に当たっては、「フィブリノゲン調査再確認について」（資料2-(2)-9）を昭和62年6月20日付で各支店に連絡している。

・指示の内容

上記の3つの文書（資料2-(2)-1、2-(2)-2、2-(2)-3）によれば、昭和61年（1986年）7月から12月の納入先1860施設を対象に調査を行っている。

患者及びロットの特定方法等については上記の文書中に記載がないため詳細は不明であるが、当時の副作用報告の担当者への聞取り調査結果及び現存する個別症例に関する資料から次のように推定される。

すなわち、医薬情報担当者（MR）が納入先医療機関を訪問し、「フィブリノゲン－ミドリ調査票」（資料2-(2)-1の3枚目）への記入を医師に依頼し、肝炎発症ありの場合には直ちに医薬安全室宛連絡する。医薬安全室からは、MRへ

「医薬品等副作用報告書」（平成 14 年 7 月 16 日報告の資料 2-(2)-2 の様式）の提出と、肝炎調査用に作成したと思われる追加記入用紙（平成 14 年 5 月 31 日報告の資料 1-(4)-1 の 2、3 枚目）への記入を医師に依頼するよう指示し、患者を特定したものと思われる。

ロット番号については、当該医療機関へフィブリノゲン製剤を納入した代理店から、納入日やロット番号に関する情報（資料 2-(2)-4 を例示）を得て、医師等から得られた投与日の情報と照合して推定したものと思われる。

①－２ 「フィブリノゲンＨＴ－ミドリの肝炎調査報告」について

乾燥加熱のフィブリノゲン HT については、昭和 62 年 4 月～6 月に提供した治験品と、6 月に発売した市販品とでは、調査方法が異なるため、治験品と市販品に分けて記載する。

[治験品]

・指示の方法

上記①－１の非加熱製剤に関する調査とともに、昭和 62 年（1987 年）4 月 17 日に支店長会議で説明した上で、昭和 62 年（1987 年）4 月 18 日付「フィブリノゲン－ミドリの回収について」と題する文書（資料 2-(2)-1）で営業本部長から各支店長へ指示している。さらに、昭和 62 年（1987 年）4 月 20 日付「フィブリノゲン対策（その３）」（資料 2-(2)-3）として一連の作業の概要及びそれぞれの具体的対応について業務連絡している。

・指示の内容

昭和 62 年 4 月 20 日からの非加熱製剤の回収に際して、要望があった医療機関に対しては加熱処理の治験品を提供し、使用した症例について「フィブリノゲン HT（治験品）臨床試用調査表」（資料 2-(2)-1 の 13、14 枚目）への記入を依頼している。

患者及びロットは、上記の「フィブリノゲン HT（治験品）臨床試用調査表」への記載をもって特定したと考えられる。

[市販品]

・指示の方法

昭和 62 年（1987 年）6 月 11 日付「フィブリノゲン HT－ミドリ使用症例の継続フォロー調査実施について」と題する文書（資料 2-(2)-5）で指示している（関連資料：資料 2-(2)-10）。

また、調査開始から約 1 年後と約 2 年後に、「フィブリノゲン HT 使用症例の追跡調査、再徹底のこと」（昭和 63 年 7 月 21 日付、資料 2-(2)-6）、及び「フィブリノゲン HT 使用症例調査を再度徹底のこと」（平成元年 3 月 13 日付、資

料2-(2)-7)を業務連絡している。

なお、肝炎発現の有無に関する追跡調査は、平成4年末をもって終了することを平成4年（1992年）12月3日付の連絡メモ（資料2-(2)-8）で医薬情報部長から支店長へ連絡している。

・指示の内容

MRは、製剤が投与された段階で患者及びロットを医師や薬剤部等の協力を得て特定し、症例各々について1か月毎に6か月間フォローし、「フィブリノゲンHT－ミドリ肝炎調査記録用紙」（資料2-(2)-5の3枚目）に記録する。調査中に、肝炎の発生をみた場合は直ちに医薬安全室に連絡をとり指示を受ける。

連絡を受けた医薬安全室はMRに対し、「フィブリノゲンHT－ミドリ症例調査表」（平成14年5月31日報告の資料1-(4)-3の2、3枚目）への記入を医師に依頼するよう指示したと思われる。

② 肝炎の発生の有無に関して支店等の医薬情報担当者等から本社へ報告した報告書の様式は、非加熱製剤については「フィブリノゲン－ミドリ調査票」（資料2-(2)-1の3枚目）、加熱の治験品については「フィブリノゲンHT（治験品）臨床試用調査票」（資料2-(2)-1の13、14枚目）、加熱の市販品については「フィブリノゲンHT－ミドリ肝炎調査記録用紙」（資料2-(2)-5の3枚目）であった。

③ 肝炎発生状況（発生の有無、発生数等）についての医療機関からの症例報告に対して、ミドリ十字として肝炎発症例又は肝炎非発症例と判定した際の評価基準は残っていない。また、当時の担当者への聞取り調査でも、あらかじめ評価基準は定めておらず、専ら医師の診断によっていたとのことであった。

3．再評価関係
フィブリノゲン製剤の再評価に関連して、再評価の指定から申請、調査会審議並びに結果の内示及び告示に至るすべての過程において、旧株式会社ミドリ十字として対応を検討した経緯及び実際に講じた対応を調査し、その結果を報告すること。

フィブリノゲン製剤の再評価の指定から結果の告示に至る過程の詳細を別紙3に示す。以下、ミドリ十字が対応を検討した経緯及び実際に講じた対応を中心に、その要点を述べる。

昭和59年（1984年）6月6日にフィブリノゲン-ミドリ（非加熱）の再評価基礎資料提出の指示を受け、同年9月6日、ミドリ十字は再評価基礎資料を厚生省に提出し

ノゲン製剤を販売中と思うが、その製剤の添付文書を要望する」との要望があり、ミドリ十字に調査の指示がなされている（資料4-2）。ミドリ十字では、ドイツのAlpha GmbH、米国のニューヨーク事務所及びAlpha UKに調査を指示し、資料を取り寄せている。

ドイツからの資料としては、ベーリング社のHaemocomplettan HSの添付文書とその英訳が残されている（資料4-3）。

またニューヨーク事務所からの資料（資料4-4）には、1977年12月27日付で米国のフィブリノゲン製剤の承認取消しを通知したFederal Register Vol.43, No.4, 1131-1132（1978）と関連文献及び資料が添付されている。

さらに、Alpha UKからの資料（資料4-5）には、ドイツを除くヨーロッパ各国でのフィブリノゲン製剤の販売状況について調査した内容が示され、1995年時点ではイタリアでイムノ社、ISI社、Farma-Biagini社が販売していることが報告されている。イタリアでの承認効能は次の2点である。

①フィブリノゲンの完全欠乏症・部分欠損症

② 手術・産科領域の合併症及び癌による出血

5）本年に入って弊社が入手した海外におけるフィブリノゲン製剤の販売状況に関する資料を資料4-6～8として添付する（本年4月19日付で提出した資料を除く）。

5．製造・販売数量等関係

過去に製造したフィブリノゲン製剤のすべてのロットについて、ロットごとの製造数量、販売数量及び推定使用数量を調査し、その結果を報告すること。

弊社に記録が残っているフィブリノゲン製剤のすべてのロットについて、ロットごとの製造年月日、製造数量（工場から物流センターへの出荷数量）、工場から物流センターへの出荷年月日、廃棄処分数量及び推定使用数量を別紙4に示す。

医療機関への販売数量に関しては、ロットごとの記録がないため不明である。

ロットごとの製造年月日、出荷数量、出荷年月日については、製造記録（資料5-1～4）を根拠とした。廃棄処分数量については、「フィブリノゲン-ミドリ（非加熱）の廃棄処理実施報告－完了報告－」（資料5-5）、乾燥加熱処理製剤（非献血）の廃棄に関する明細表（資料5-6）及び「献血由来品の廃棄明細」（資料5-7）を根拠とした。

推定使用数量に関しては、非加熱製剤については（出荷数量－廃棄数量）とした。

乾燥加熱処理製剤（非献血）は、昭和63年（1988年）6月の緊急安全性情報配布時と平成5年（1993年）12月の乾燥加熱処理製剤（献血）発売時の2回、返品、交

換を行っている。このうち、緊急安全性情報配布時の返品 2,557 本については廃棄に関する記録を見い出せなかった。また、乾燥加熱処理製剤（献血）発売時の市場からの返品分 229 本については、上記のように廃棄の記録があるが、物流センター在庫分の廃棄記録はない。そのため、実際の廃棄数量は 229 本以上であったと推定されるが、出荷数量から廃棄記録のある 229 本を引いたものを推定使用数量とした。

乾燥加熱処理製剤（献血）については、廃棄そのものの記録は残っていないが、「献血由来品の廃棄明細」（資料 5-7）に記載の 1,114 本が廃棄されたものとみなし、使用数量を推定した。

なお、「フィブリノゲン-ミドリ（非加熱）の廃棄処理実施報告－完了報告－」（資料 5-5）には、開発部門長の指示により厚生省がん研究班の研究用材料として 1,000 本が物流センターに保管されている旨の記載がある（本報告書の日付は 1988 年 9 月 16 日）。この件に関し、指示をした本人に聞取り調査を行ったが、指示そのものについての記憶がないとのことであった。しかしながら、この 1,000 本は 1988 年 10 月 31 日に物流センターから淀川工場に送付されている（資料 5-8）。送付を受けた淀川工場においてどのように処理したかは不明であるが、既に廃棄処理された約 51,000 本同様、廃棄処理された可能性が考えられる。

また、同資料には 41,997 本が市場より回収された旨記載されているが、この本数は、市場から回収された本数＋物流センターでの在庫本数の誤りであると考えられる。すなわち、ロット 6779 から 6783 までの 5 ロットは工場からの出荷本数（合計 21,755 本）がそのまま廃棄されており、これら 5 ロットは、ミドリ十字からは一切出荷されなかったものと推定される。

今回の調査で、昭和 39 年（1964 年）度以降の製造数量等を記載した資料（資料 5-9）を見い出したので添付する。

以上

品名：フィブリノゲンーミドリ

製造番号	製造年月日	出荷本数(サブロットA)	出荷本数(サブロットB)	出荷本数合計(V)	出荷年月日	廃棄処分数量(V)	推定使用数量(V)
6662	1980/1/17	[redacted]	[redacted]	2174	1980/5/22	0	2174
6663	1980/1/25	[redacted]	[redacted]	2016	1980/6/4	0	2016
6664	1980/2/9	[redacted]	[redacted]	1174	1980/6/23	0	1174
6665	1980/2/20	[redacted]	[redacted]	2174	1980/7/2	0	2174
6666	1980/2/27	[redacted]	[redacted]	1555	1980/7/4	0	1555
6667	1980/3/7	[redacted]	[redacted]	2161	1980/7/17	0	2161
6668	1980/3/21	[redacted]	[redacted]	2163	1980/8/1	0	2163
6669	1980/4/1	[redacted]	[redacted]	2153	1980/8/20	0	2153
6670A,B	1980/4/16	2173	2176	4349	1980/8/27	0	4349
6671A,B	1980/5/21	2162	1635	3797	1980/9/24	0	3797
6672A,B	1980/6/6	2174	2184	4358	1980/10/6	0	4358
6673A,B	1980/6/13	2164	1971	4135	1980/10/17	0	4135
6674A,B	1980/7/2	2173	2183	4356	1980/10/29	0	4356
6675A,B	1980/7/17	2174	2097	4271	1980/11/10	0	4271
6676A,B	1980/8/8	2174	2181	4355	1980/12/8	4	4351
6677A,B	1980/8/19	2174	1890	4064	1980/12/19	0	4064
			小計	49255	(1980年度)	4	49251

製造番号	製造年月日	出荷本数(サブロットA)	出荷本数(サブロットB)	出荷本数合計(V)	出荷年月日	廃棄処分数量(V)	推定使用数量(V)
6678A,B	1980/9/12	2173	1888	4061	1981/1/19	1	4060
6679A,B	1980/10/3	2170	2183	4353	1981/2/13	1	4352
6680A,B	1980/11/12	2170	2100	4270	1981/3/23	0	4270
6681A,B	1980/12/16	2173	2081	4254	1981/4/21	0	4254
6682A,B	1981/1/20	2170	2183	4353	1981/5/13	0	4353
6683A,B	1981/2/13	2173	2159	4332	1981/5/27	3	4329
6684A,B	1981/3/4	2167	2185	4352	1981/6/15	0	4352
6685A,B	1981/4/9	2173	2185	4358	1981/7/20	0	4358
6686A,B	1981/4/21	2171	1337	3508	1981/7/27	0	3508
6687A,B	1981/5/13	2281	2294	4575	1981/8/19	0	4575
6688A,B	1981/6/17	2173	2183	4356	1981/9/18	0	4356
6689A,B	1981/7/10	2167	887	3054	1981/10/9	2	3052
6690A,B,C	1981/7/21	2169	2175	5804	1981/10/30	1	5803
6691A,B	1981/8/27	2274	2285	4559	1981/12/4	0	4559
6692A,B	1981/9/17	2287	2297	4584	1981/12/23	0	4584
(6690A,B,CのC:1460V)			小計	64773	(1981年度)	8	64765

別紙4

製造番号	製造年月日	出荷本数(サブロットA)	出荷本数(サブロットB)	出荷本数合　計(V)	出荷年月日	廃棄処分数量(V)	推定使用数量(V)
6693A,B	1981/10/8	2290	2288	4578	1982/1/8	0	4578
6694A,B	1981/10/28	2160	2178	4338	1982/2/8	0	4338
6695A,B	1981/11/19	2168	2182	4350	1982/3/1	1	4349
6696A,B	1981/12/16	2161	1872	4033	1982/3/24	4	4029
6697A,B	1982/1/21	2154	2179	4333	1982/5/7	0	4333
6698A,B	1982/2/19	2170	2154	4324	1982/6/9	0	4324
6699A,B	1982/3/11	2174	2184	4358	1982/6/28	0	4358
6700A,B	1982/4/8	2174	2061	4235	1982/7/21	1	4234
6701A,B	1982/4/22	2177	2179	4356	1982/7/28	3	4353
6702A,B	1982/5/20	2149	1693	3842	1982/9/1	0	3842
6703A,B	1982/6/10	2172	2187	4359	1982/9/8	1	4358
6704A,B	1982/6/24	2163	2182	4345	1982/9/27	2	4343
6705A,B	1982/8/27	2177	2183	4360	1982/12/3	1	4359
			小計	55811	(1982年度)	13	55798
6706A,B	1982/9/22	2176	1667	3843	1983/1/10	6	3837
6707A,B	1982/10/6	2182	1653	3835	1983/2/2	0	3835
6708A,B	1982/10/27	2179	1877	4056	1983/2/16	1	4055
6709A,B	1982/11/17	2182	2415	4597	1983/2/23	1	4596
6710A,B	1982/12/7	2180	2061	4241	1983/3/14	2	4239
6711A,B	1983/1/13	2294	2297	4591	1983/4/12	2	4589
6712A,B	1983/1/28	2183	1415	3598	1983/5/9	1	3597
6713A,B	1983/2/10	2177	1387	3564	1983/5/30	3	3561
6714A,B	1983/2/18	2537	2184	4721	1983/5/18	6	4715
6715A,B	1983/3/9	2294	2304	4598	1983/6/15	9	4589
6716A,B	1983/4/13	2179	2069	4248	1983/7/6	2	4246
6717A,B	1983/4/26	2285	2292	4577	1983/8/10	3	4574
6718A,B	1983/5/18	2053	2063	4116	1983/9/9	3	4113
6719A,B	1983/5/25	2294	2305	4599	1983/8/22	3	4596
6720A,B	1983/6/14	2190	2198	4388	1983/9/5	3	4385
6721A,B	1983/7/15	2224	2249	4473	1983/10/7	14	4459
6722A,B	1983/8/25	2294	2305	4599	1983/11/4	13	4586
6723A,B	1983/9/22	2291	2303	4594	1983/12/9	4	4590
			小計	77238	(1983年度)	76	77162

別紙4

製造番号	製造年月日	出荷本数 (サブロットA)	出荷本数 (サブロットB)	出荷本数 合 計(V)	出荷年月日	廃棄処分 数量(V)	推定使用 数量(V)
6724A,B	1983/10/13	2292	2300	4592	1984/1/11	10	4582
6725A,B	1983/10/27	2251	2260	4511	1984/2/3	11	4500
6726A,B	1983/11/24	2175	1909	4084	1984/2/10	15	4069
6727A,B	1983/12/21	2170	2182	4352	1984/3/21	17	4335
6728A,B	1984/1/20	2269	2298	4567	1984/4/27	28	4539
6729A,B	1984/1/27	2294	2305	4599	1984/5/7	41	4558
6730A,B	1984/2/14	2294	2297	4591	1984/5/9	62	4529
6731A,B	1984/3/15	2166	2171	4337	1984/6/1	75	4262
6732A,B	1984/3/22	2293	2305	4598	1984/6/13	61	4537
6733A,B	1984/4/17	2295	2306	4601	1984/6/27	86	4515
6734A,B	1984/5/23	2297	2306	4603	1984/8/6	96	4507
6735A,B	1984/6/26	2297	2306	4603	1984/9/5	106	4497
6736A,B	1984/7/11	2280	2300	4580	1984/10/19	88	4492
6737A,B	1984/7/19	2297	2305	4602	1984/9/28	115	4487
6738A,B	1984/8/9	2297	2296	4593	1984/12/3	116	4477
6739A,B	1984/8/22	2297	2306	4603	1984/11/9	123	4480
6740A,B	1984/8/30	2037	2047	4084	1984/11/19	86	3998
6741A,B	1984/9/12	2297	2306	4603	1984/11/27	84	4519
6742A,B	1984/9/20	2047	2056	4103	1984/12/19	98	4005
6743A,B	1984/10/11	1915	1928	3843	1984/12/26	138	3705
			小 計	89049	(1984年度)	1456	87593

6744A,B	1984/11/9	2294	2300	4594	1985/2/6	135	4459
6745A,B	1984/11/21	2083	2089	4172	1985/3/15	111	4061
6746A,B	1984/12/19	2295	2305	4600	1985/3/22	128	4472
6747A,B	1985/1/23	2289	2297	4586	1985/4/19	98	4488
6748A,B	1985/2/19	2275	2278	4553	1985/5/15	170	4383
6749A,B	1985/3/14	2043	2052	4095	1985/6/10	172	3923
6750A,B	1985/4/17	2297	2304	4601	1985/6/28	180	4421
6751A,B	1985/4/25	2297	2304	4601	1985/7/8	169	4432
6752A,B	1985/5/22	2297	2306	4603	1985/8/7	149	4454
6753A,B	1985/6/14	2176	2187	4363	1985/9/2	185	4178
6754A,B	1985/7/16	2183	2192	4375	1985/10/7	188	4187
6755A,B	1985/8/7	2291	2305	4596	1985/11/15	261	4335
6756A,B	1985/8/21	2158	2167	4325	1985/11/20	162	4163
6757A,B	1985/9/1	検定不合格				0	0
6759A,B	1985/10/11	2298	2304	4602	1985/12/20	187	4415
			小 計	62666	(1985年度)	2295	60371

製造番号	製造年月日	出荷本数 (サブロットA)	出荷本数 (サブロットB)	出荷本数 合 計(V)	出荷年月日	廃棄処分 数量(V)	推定使用 数量(V)
6758A,B	1985/9/26	2175	2181	4356	1986/1/17	179	4177
6760A,B	1985/10/24	2234	2247	4481	1986/1/22	185	4296
6761A,B	1985/11/20	2151	2156	4307	1986/2/19	264	4043
6762A,B	1985/12/5	2175	2188	4363	1986/2/28	305	4058
6763A,B	1986/1/16	2184	2192	4376	1986/4/4	346	4030
6764A,B	1986/2/12	2285	2275	4560	1986/5/14	284	4276
6765A,B	1986/3/4	2268	2278	4546	1986/5/19	352	4194
6766A,B	1986/3/13	2297	2301	4598	1986/5/29	324	4274
6767A,B	1986/3/27	2231	2235	4466	1986/6/12	302	4164
6768A,B	1986/4/11	2186	2187	4373	1986/6/27	349	4024
6769A,B	1986/5/10	2294	2304	4598	1986/7/18	489	4109
6770A,B	1986/5/30	2180	2087	4267	1986/8/28	458	3809
6771A,B	1986/6/12	2178	2105	4283	1986/9/10	597	3686
6772A,B	1986/6/24	2299	2186	4485	1986/9/12	785	3700
6773A,B	1986/7/15	1422	1429	2851	1986/10/17	631	2220
6774A,B	1986/8/12	2170	2185	4355	1986/11/4	984	3371
6775A,B	1986/8/28	2299	2306	4605	1986/11/7	1248	3357
6776A,B	1986/9/11	2227	2234	4461	1986/11/17	1658	2803
6777A,B	1986/9/30	2264	2269	4533	1986/12/19	2759	1774
			小 計	82864	(1986年度)	12499	70365

製造番号	製造年月日	出荷本数 (サブロットA)	出荷本数 (サブロットB)	出荷本数 合 計(V)	出荷年月日	廃棄処分 数量(V)	推定使用 数量(V)
6778A,B	1986/10/9	2183	2191	4374	1987/1/12	3883	491
6779A,B	1986/10/22	2076	2079	4155	1987/1/16	4155	0
6780A,B	1986/11/11	2184	1972	4156	1987/2/13	4156	0
6781A,B	1986/11/19	2278	2285	4563	1987/2/27	4563	0
6782A,B	1986/12/11	2183	2187	4370	1987/3/12	4370	0
6783A,B	1987/1/22	2255	2256	4511	1987/4/24	4511	0
6784A,B	1987/2/12	検定取り下げ				4410	0
6785A,B	1987/2/20	検定取り下げ				4591	0
			小 計	26129	(1987年度)	34639	491

	出荷本数 合 計(V)	廃棄処分 数量(V)	推定使用 数量(V)
フィブリノゲン-ミドリ合計	507785	50998	456787

品名：フィブリノゲン－HT(乾燥加熱)

製造番号	製造年月日	出荷本数(サブロットA)	出荷本数(サブロットB)	出荷本数合計(V)	出荷年月日	備考	廃棄処分数量(V)	推定使用数量(V)
F006-HT	1987/3/31	社内試験 4512			1987/4/21	治験品	不明	4512
F007-HT	1987/4/10	社内試験 3446			1987/4/27	治験品	不明	3446
F008-HTA,B	1987/5/11	3958	1743	5701	1987/6/10		不明	5701
F009-HT	1987/5/18			4622	1987/7/8		不明	4622
F010-HT	1987/5/23			4623	1987/8/5		不明	4623
F011-HT	1987/6/4			4393	1987/8/12		不明	4393
F012-HT	1987/6/17			4385	1987/8/31		不明	4385
F013-HT	1987/6/24			4388	1987/9/18		不明	4388
F014-HT	1987/7/3			4395	1987/9/25		不明	4395
F015-HT	1987/7/15			4616	1987/10/7		不明	4616
F016-HT	1987/8/10			4599	1987/11/11		不明	4599
F017-HT	1987/8/20			4610	1987/11/18		不明	4610
F018-HT	1987/9/3			3921	1987/12/2		不明	3921
F019-HT	1987/9/16			4393	1987/12/9		不明	4393
			小計	54646	(1987年度)		不明	62604
F020-HT	1987/10/12			4617	1988/1/27		不明	4617
F021-HT	1987/10/21			4395	1988/1/27		不明	4395
F022-HT	1987/11/10			4615	1988/2/17		不明	4615
			小計	13627	(1988年度)		不明	13627
F023-HT	1988/10/11			4554	1989/2/6		不明	4554
			小計	4554	(1989年度)		不明	4554
F024-HT	1991/1/22			2066	1991/5/14		不明	2066
			小計	2066	(1991年度)		不明	2066
F025-HT	1992/5/29			1033	1992/9/21		不明	1033
			小計	1033	(1992年度)		不明	1033
F026-HT	1992/8/27	分注取り下げ				乾燥不良		
F027-HT	1992/9/3			1252	1993/2/25		不明	1252
F028-HT	1992/10/1			974	1993/1/19		不明	974
			小 計	2226	(1993年度)		不明	2226

	出荷本数合計(V)	廃棄処分数量(V)	推定使用数量(V)
フィブリノゲンHT(乾燥加熱)合計	78152	229	77923

品名：フィブリノゲン－HT（献血・乾燥加熱）

製造番号	製造年月日	出荷本数 (サブロットA)	出荷本数 (サブロットB)	出荷本数 合　計(V)	出荷年月日	廃棄処分 数量(V)	推定使用 数量(V)
TRF001HT	1993/9/30			1625	1993/12/27	300	1325
A001FX	1994/6/16			824	1994/9/2	814	10
			小　計	2449	(1994年度)	1114	1335

品名：フィブリノゲン－HT(献血・SD処理＋乾燥加熱)

製造番号	製造年月日	出荷本数 (サブロットA)	出荷本数 (サブロットB)	出荷本数 合 計(V)	出荷年月日	備 考
A002FX	1994/9/14	[redacted]	[redacted]	1135	1994/12/2	
B003FX	1995/2/2	[redacted]	[redacted]	678	1995/5/16	
B004FX	1995/8/31	[redacted]	[redacted]	712	1995/12/8	
B005FX	1995/12/21	[redacted]	[redacted]	630	1996/4/5	
C006FX	1996/2/1	[redacted]	[redacted]	1065	1996/5/14	
C007FX	1996/2/8	[redacted]	[redacted]	1125	1996/5/14	
D008FX	1997/9/11	[redacted]	[redacted]	681	1997/12/25	
E009FX	1998/2/12	[redacted]	[redacted]	768	1998/6/5	
E010FX	1998/6/25	[redacted]	[redacted]	302	1998/10/21	
E011FX	1998/9/3	[redacted]	[redacted]	484	1998/11/30	
E012FX	1998/11/5	[redacted]	[redacted]	1302	1999/2/2	
F013FX	1999/4/1	[redacted]	[redacted]	1048	1999/7/16	
F014FX	1999/9/30	[redacted]	[redacted]	1151	2000/1/14	
G015FX	2000/6/1	[redacted]	[redacted]	1323	2000/9/19	
H016FX	2001/1/15	[redacted]	[redacted]	1062	2001/5/17	
H017FX	2001/6/21	[redacted]	[redacted]	1297	2001/9/17	
H018FX	2001/9/13	[redacted]	[redacted]	1382	2001/12/11	
			小 計	16145	(1994～2001年度)	

フィブリノゲン-HT(献血・SD処理+乾燥加熱)については、出荷数量がそのまま使用されたと推定する。

No. 87.6.18
Date

学術部医薬安全室[redacted]

フィブリノゲン肝炎発生調査集計

	調査票 肝炎(有)		詳細報告(提出)		
	軒数	症例数	軒数	症例数	備考
5月7日	74	109	55	74	
5月29日 追加	0	0	1*	1	*静岡
累計	74	109	56	75	
6月 日 追加	0	3**	1*	4	千葉* 兵庫**
累計	74	112	57	79	
月 日 追加					
累計					
6月18日 現在	74	112			

厚生省当局への第4回報告(最終)作成中であるが、発現総数47軒74症例で報告いたします。

第3回までの症例報告40例 報告ずみ。

第4回 症例報告18例を予定しています。

74例中16例は詳細調査不可でした。(拒否された)

社外秘

No.

Date '87.5

学術部医薬安全室

フィブリノゲン肝炎発生調査集計(速報)

	調査票 肝炎(有)		詳細報告の提出 のあったもの		備考
	軒数	症例数	軒数	症例数	
5月15日迄の累計	62	89	31	52	
5月18日 追加	5*	5	3**	3	※兵庫1, 岩手, 岡山, 青森 ※※神奈川2, 北海道
累計	67	94	34	55	
5月22日 追加	6*	11	19**	14	※大阪1, 青森, 鳥取, 埼玉 ※※愛媛, 栃木, 岐阜, 島根, 宮城, 香川, 北海道, 福岡
累計	73	105	53	69	
5月25日 追加	0	0	1*	1	※徳島
累計	73	105	54	70	
5月26日 追加	0	3*	0	3	[redacted]から(明細)より症例追加があった
累計	73	108	54	73	
5月27日 追加	1*	1	1	1	※北海道
累計	74	109	55	74	

厚生省に対しては 5月15日現在肝炎発生数を 45軒 65症例 を報告しています。

配: 営業本部長　東部営業部長

企画部長　西部営業部長

学術部長　東京支社長

社外秘

No.

Date '87・5・1

学術部医薬安全室

フィブリノゲン/肝炎発生調査集計状況（速報）

	調査票 肝炎(症) 件数	調査票 肝炎(症) 症例数	詳細報告の提出のあったもの 件数	詳細報告の提出のあったもの 症例数	備考
4月30日	39	57	4	15	
5月7日 追加	13	18	10	14	
累計	52	75	13	29	
5月9日 追加	0*	0*	7	8	[redacted] 9/ 取り消し
累計	~~52~~	75 ~~75~~	20	37	
5月11日 追加	0	0	4	5	北海道?, 青森1?, 福島1, 静岡6, 石川1, 兵庫2, 大分1, 広島4, 熊本1
累計	~~52~~	75 ~~75~~	24	42*	
5月12日 追加	3	3	5	6*	埼玉1, 北海道1, 宮崎2, 山口1, 大分1
累計	55	78	29	48	
5月15日 追加	7*	11	4	4*	佐賀1, 青森1, 広島1, 静岡1
累計	62	89	33	52	

* 青森, 栃木, 静岡, 兵庫, 千葉, 横浜

配： 営業本部長 東部営業部長
企画部長 西部営業部長
学術部長 東京支社長 各1部

(秘)

フィブリノゲンＨＴ－ミドリ対処の件

1987-11-10

1．肝炎発生状況
・1987-11-5 現在 11例のＮＡＮＢが発生。
・うち３例を厚生省に報告（1987-11-6）し担当官から加熱処理法の検討、対象をしぼるなどの示唆を受ける．

2．一方、フィブリノゲンーミドリ再評価の現状
・効能として「先天性」は認めるも、「後天性」は認めないとの調査会見解．
・「後天性（先天性を含む）」承認に必要な治験のためプロトコール（世話人[redacted]教授）を現在調査会で審議中。（11/12 迄に指示事項要回答）

3．当社の対応方針（案）
・肝炎症例の多発防止を目的として、使用例の多い「後天性」効能は意図的に放棄する．（治験をしない）
・本剤の製造承認を保持するために「先天性」の効能は残す．（液状加熱品での一変申請の道は残す）

4．[redacted]教授への説明
・事情説明し（1987-11-6．船越，[redacted]ら）、当社方針を了承された．

5．問題点
・厚生省、調査会メンバー関係者への説明要領*
・医療施設、代理店対策要領**

*本剤が不可欠とされる「先天性」の効能は必要とするが、dry heating への批判が高まりつつある現状よりみて、この際「後天性」治験は延期し、近い将来の液状加熱製剤を待つ．

**1)基本方針
内示確定後、その結果を速やかに顧客、代理店に通知し、極力使用制限を図り、可能な限り流通量を減少させる．（肝炎問題には一切触れない）

2)病院、代理店向案内
内示の時点で口頭により、再評価内示結果および「公示後は『先天性』以外には使用できない．在庫は引取ってよい．」旨の案内をする．
公示後は上記の内容を印刷物で周知させる．（回収には触れない）

3)支店への指示
本対処の意図（肝炎続発防止）を支店長に十分徹底させ、各Ｒｅｐが全納入先へ口頭または案内状持参で再評価結果を説明し（肝炎には触れない）、可能な限り摩擦のないよう返品を働きかける

59-11-6

フィブリノゲン HT 肝炎例

No.	患者	用量(g)	因果関係	輸血	施設	Lot.	
1)	[redacted] ♀	1	C	なし	[redacted]	?	※
2)	[redacted] ♂	3	C	市HT 2g	[redacted]	008	
(3)	[redacted] ♀	1	A	なし	[redacted]	006	※
4)	[redacted] ♂	1	B	有	[redacted]	009	
(5)	[redacted] ♀	3	A	なし	[redacted]	008	
6)	[redacted] ♀	1	B	有	[redacted]	007	※
7)	[redacted] ♀	3	B	有		007	※
(8)	[redacted] ♀	2	A	なし	[redacted] (重)	010	
9)	[redacted] ♀	2	A	なし	[redacted]	012	
10)	[redacted] ♀	1	A	なし	〃	012	
11)	[redacted] ♀	2	B	有	〃	012	

因果関係 A：可能性有

B：否定されないが併用剤も疑わしい

C：可能性小

※印 比較品

(No.) 8 厚生省へ肝炎報告例

資料2−(1)−9

1994年2月10日

フィブリノゲン−HT（SD処理）治験薬の継続提供、及び
フィブリノゲン−HT（乾燥加熱）の肝炎事故報告の処理について
の社内打合せ

日　時　：　1993年2月8日（火）P.M.1:00〜2:30、5:30〜7:30
（手書き訂正：3→4）

場　所　：　東京支社5階A会議室

出席者　：　医薬情報部・船越取締役、[redacted]課長
研究開発本部・[redacted]部門長、[redacted]部長、[redacted]部長、[redacted]主幹、[redacted]部員
東京支社・[redacted]顧問、[redacted]

1．フィブリノゲン−HT（SD処理）の再評価に関する臨床試験結果の提出について
（結　論）
昨年7月に製造一変（SD処理）の申請を審査課に行い、その後再評価のための臨床試験を継続し、それが6月に終了することになった。よって臨床開発部から医薬情報部への資料の提供は7月中旬になるため、再評価の追加資料の厚生省への提出を7月下旬で良いかどうかを安全課で確認を取る。また、製造一変申請でのデータは雑誌投稿しているが、その後の追加データだけを雑誌投稿することも出来ないので、再評価の追加資料としては、雑誌投稿したデータに1年間の追加データ（雑誌未投稿分）を加え解析し、纏めることにしたいので、その是非を安全課で確認を取る。

2．フィブリノゲン−HT（SD処理）治験薬の継続提供について
（結　論）
例え臨床試験が終了したからといって、ボランティア（5名）に対し肝炎の危険性が否定出来ない市販のフィブリノゲン−HT（乾燥加熱）を使用させる訳に行かない。
やはり人道上、SD処理の治験薬を継続提供すべきである（5名の中にはフィブリノゲン製剤使用のバージンケースも含まれている）。よって、今回の臨床試験は再評価が発端であるため、まず安全課（三宅課長補佐）を訪問しコメントを求めることにする。

3．フィブリノゲン−HT（乾燥加熱）の肝炎事故報告の処理について
（結　論）
昭和63年から平成5年までフィブリノゲン−HT（乾燥加熱）の肝炎発現が38例あり、その取扱いについて議論したが、63年当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する（薬事法での30日報告等）義務はない。」であり、その論法を取り厚生省への報告は今回行わない。但し、当時の安全課からも調査を継続するように要請があったため、その調査を継続していたことは書類としてまとめておく（厚生省から万が一要請があった場合は提出出来るように）。
しかし、今回のドクターからの副作用報告（肝機能障害）は厚生省に対して30日報告することにする。

フィブリノゲンによる肝炎発症例の扱いに関して

── 経緯概略 ──

1．　昭62.3月の青森県下でのフィブリノゲンによる肝炎多発事件を契機とした本剤使用による"ウイルス性肝炎"についての当局での扱いは一貫して"感染症であり、薬剤成分による副作用ではない"との見解が示されていた。

＊安全課、生物製剤課、監視指導課

2．　上記見解から、当局指示により事件発生の昭62.3月以降、昭63.5月*迄に実施した"使用全症例についての6ヵ月間のフォローアップ調査"の結果は全て『肝炎事故報告書』として3課長宛に提出し、受理されている。

＊最終報告書を昭63.5.6に提出。以後は自主調査として可能な限りフォローアップする旨を記載して報告。

3．　昭和63.5月～平成4年末までは引き続き使用全例についての6ヵ月フォローを自主的に実施したが、緊急安全性情報の配布、納入先の限定等により肝炎発生率が平成2年頃から激減し、平成4年には自発報告の1例のみとなった為、平成5年からは全症例調査を中止し、自発報告による情報収集に切り換えた。なお、平成5年以降の自発報告はゼロである。

表1

	昭和63（下期）	平．元	平．2	平．3	平．4	平．5	計
症　例　数	179	380	158	140	75	0	932
肝　炎　発　現	16 [非A非B 4例]	15 [非A非B 1例]	4 [C型肝炎 1例]	2	1*	0	38

＊副作用自発報告

以　上

コピー厳禁

症例一覧表

別紙（1）－1

（Sは被疑薬、Oは併用薬の区別です。）

主なる症状	番号（性・年齢）	略名	使用薬剤名（企業名）	一般名	S・O	使用方法 経路	1日量	開始日	終了日	使用理由（合併症）下線は原疾患	発現日	症状	転帰	備考
GOT, GPT上昇 黄疸	1（女・[redacted]）	[redacted]	フィブリノゲンHT-ミドリ（弊社）	加熱乾燥人フィブリノゲン	S	i.v.	1g	62.6.23	62.6.23	分娩後弛緩性出血	[redacted]	[redacted]	軽快退院 [redacted]	［担当医コメント］フィブリノゲンHTによる非A非B型肝炎と思われる。
			PPF	人血漿蛋白（加熱）	O	i.v.	1000ml	62.6.23	62.6.23					
			クラフォラン（ヘキスト）	セフォタキシムナトリウム	O	i.v.	1g	62.6.23	62.6.23					
			プロスタグランジンF$_2$ α（科研）	ジノプロスト	O	i.v.	2000γ	62.6.23	62.6.23					
			メテナリン（帝臓）	マレイン酸メチルエルゴメトリン	O	i.v.	2A	62.6.23	62.6.23					Lot. No. F006-HT
GOT, GPT上昇	2（女・[redacted]）	[redacted]	フィブリノゲンHT-ミドリ（弊社）	加熱乾燥人フィブリノゲン	S	i.v.	1g	62.5.18	62.5.18	弛緩性出血（DIC）	[redacted]	[redacted]	不明	転院のためその後の経過不明
			保存血		S	i.v.	2000ml	62.5.18	62.5.20					
			新鮮血		S	i.v.	800ml	62.5.18	62.5.20					
			トランサミンS（第一）	トラネキサム酸	O	i.v.d.	不詳	62.5.18	62.5.18					
			ケイツー（エーザイ）	メナテトレノン	O	i.v.d.	30mg	62.5.18	62.5.18					
			アドナ（田辺）	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	O	i.v.d.	0.5% 20ml	62.5.18	62.5.18					
			サヴィオゾール（弊社）	乳酸リンゲル液（デキストラン40添加）	O	i.v.d.	1000ml	62.5.18	62.5.18					
			トラジロール（吉富－武田）	アプロチニン	O	i.v.d.	5A	62.5.18	62.5.18					Lot. No. F007-HT
			ハイホリン（帝臓）	結合型エストロゲン	O	i.v.d.	100mg	62.5.18	62.5.18					
			ミラクリッド（持田）	ウリナスタチン	O	i.v.d.	10万単位	62.5.18	62.5.18					
			ヘスパンダー（杏林）		O		500ml	62.5.18	62.5.18					

製造本部長殿 ←── 製造企画部長殿←── 淀川工場長殿
製造副本部長殿　　　　　　　　　　　　淀川工場長代理殿

フィブリノゲンーミドリ（非加熱）の廃棄処理実施報告

── 完了報告 ──

1988年9月16日
淀川工場　製造第1部 [redacted]

1．要旨

ユーザーにおける肝炎発症の疑いで市場より回収されたフィブリノゲンーミドリ（非加熱）及びフィブリノゲンHTーミドリの製造承認取得に伴い予研への検定受けを取下げた非加熱品について、「厚生省に届けている方法」、即ち「バイアルを両頭針を通して溶解後、121℃，2 hrs のオートクレーブ処理する，その後開栓して内容物を当社工場内で排水処理して廃棄する」に従い、昨年10月より日常業務に支障の無きように考慮しながら実施してきた。

この度、1988年8月5日をもちまして本廃棄処理を完了（＊）したので、ここに報告致します。（＊但し，本報告で示した他に1，000ｖが，厚生省がん研究班の研究用材料として，[redacted]の御指示で物流センターに保管されています。）

本廃棄処理は、排水処理設備への影響も含めて特筆すべき問題点はなく無事に完了しましたが、処理延日数が100日にも及び、非常に多大な労力を要した作業でありました。

2．廃棄処理実施内容

＊　処理済総本数　：　~~50，464~~ 50,998 V

内訳
- 市場より回収分：41，997ｖ（164ロット）
- 検定取下げ分　：　~~8，467~~ 9,001 ｖ（2ロット）

計　166　ロット（No.6618～6785B）

（＃処理ロットの内訳は末尾に添付）

＊　処理回数　：　13　回　（約3,900Ｖ／回）

＊　処理期間　：　1987年10月16日～1988年8 月5 日（約11ヶ月間）

＊　処理延日数　：　100日

（廃棄処理方法）

廃棄処理は、既に報告した方法に従って実施した（下記フロー）。

フィブリノゲン－ミドリ（非加熱）

↓

個装ケースより取出し

↓ ← 0.5N-NaOH 20ml/Vずつ注入

室温放置（2～3日）

↓

121℃, 2hrs オートクレーブ

↓

開栓・内容物Pool 空瓶廃棄

↓

Conc-HClで中和

↓

排水処理

（廃棄処理実施内容）

（ロット毎の内訳は末尾）

処理回数	処理本数（V）	処理対象ロット（ロット数）	処理実施日（延日数）
1	2，256	6783B (1)	1987年 10/16 ～23 (8)
2	4，442	6782B，6783A (2)	11/9 ～16 (8)
3	4，468	6781B，6782A (2)	11/25 ～12/1 (7)
4	4，250	6780B，6781A (2)	12/4 ～11 (8)
5	4，263	6779B，6780A (2)	1988年 1/21 ～29 (9)
6	4，189	6778B，6779A (2)	2/8 ～15 (8)
7	4，092	6739B～6778A (52)	2/23 ～29 (7)
8	4，016	6619A～6778B (120)	3/16 ～23 (8)
9	4，504	6679B～6778B (127)	3/25 ～31 (7)
10	4，055	6754B～6778B (38)	6/20 ～27 (8)
11	1，462	6618 ～6778A (124)	7/4 ～13 (10)
12	~~4，209~~ 2,470	6784A，6784B (2)	7/22 ～29 (8)
13	~~4，258~~ 4,571	6785A，6785B (2)	8/1 ～5 (5)
計	~~50，464~~ 60,998	6618 ～6785B	1987年10月～ 1988年8月 (100)

備考：①処理対象ロットは、作業の関係上、重複もある。
②個装ケース、倉入ケース、添付文書は処理毎に焼却処分した。
③処理回数12，13 は、予研への検定を取下げたロット。
④上記以外に1，000vのフィブリノゲン－ミドリ（非加熱品）が、船越部門長指示で保管されている。――― 厚生省がん研究班の研究用材料

3 まとめ

1）市場より回収したフィブリノゲン－ミドリ（非加熱）及び予研への検定を取下げた非加熱品（計：50，464V）の廃棄処理は、日常業務の兼合いにより11ヶ月間（1987年10月16日～1988年8月5日：延処理日数100日間）を要し完了した。

2）排水処理設備への影響は認められなかったが，延処理日数が100日間と長期間にわたり非常に多大な労力を要した作業であった。

― 以上 ―

回収・廃棄処理ロット明細

廃棄処理 lot no.	処理本数 (v)	廃棄処理 lot no.	処理本数 (v)	廃棄処理 lot no.	処理本数 (v)
6618	2	6729B	17	6758A	84
6619A	1	6730A	24	6758B	95
6645	1	6730B	38	6759A	84
6652	4	6731A	42	6759B	103
6676B	4	6731B	33	6760A	85
6678A	1	6732A	41	6760B	100
6679B	1	6732B	20	6761A	117
6683A	2	6733A	28	6761B	147
6683B	1	6733B	58	6762A	216
6689A	2	6734A	36	6762B	89
6690C	1	6734B	60	6763A	126
6695B	1	6735A	66	6763B	220
6696A	4	6735B	40	6764A	159
6700A	1	6736A	39	6764B	125
6701B	3	6736B	49	6765A	180
6703A	1	6737A	52	6765B	172
6704B	2	6737B	63	6766A	150
6705B	1	6738A	46	6766B	174
6706A	6	6738B	70	6767A	160
6708A	1	6739A	67	6767B	142
6709B	1	6739B	56	6768A	203
6710B	2	6740A	38	6768B	146
6711B	2	6740B	48	6769A	256
6712A	1	6741A	36	6769B	233
6713A	2	6741B	48	6770A	186
6713B	1	6742A	45	6770B	272
6714B	6	6742B	53	6771A	359
6715A	8	6743A	44	6771B	238
6715B	1	6743B	94	6772A	379
6716A	1	6744A	64	6772B	406
6716B	1	6744B	71	6773A	360
6717A	1	6745A	49	6773B	271
6717B	2	6745B	62	6774A	523
6718B	3	6746A	60	6774B	461
6719A	1	6746B	68	6775A	626
6719B	2	6747A	44	6775B	622
6720A	1	6747B	54	6776A	789
6720B	2	6748A	121	6776B	869
6721A	3	6748B	49	6777A	1364
6721B	11	6749A	86	6777B	1395
6722A	7	6749B	86	6778A	1758
6722B	6	6750A	80	6778B	2125
6723A	3	6750B	100	6779A	2076
6723B	1	6751A	100	6779B	2079
6724A	6	6751B	69	6780A	2184
6724B	4	6752A	42	6780B	1972
6725A	6	6752B	107	6781A	2278
6725B	5	6753A	101	6781B	2285
6726A	5	6753B	84	6782A	2183
6726B	10	6754A	88	6782B	2187
6727A	7	6754B	100	6783A	2255
6727B	10	6755A	135	6783B	2256
6728A	9	6755B	126	6784AB	~~4209~~ 4440
6728B	19	6756A	92	6785AB	~~4258~~ 4491
6729A	24	6756B	70		

計 ~~50464~~ 50,988 v（166ロット）

93-15-01 業務連絡「フィブリノゲンHTの返品[redacted]

各ブロック店より廃棄処理を受けた明細表[redacted] 資料5−6

（各ブロックよりの廃棄依頼書[illegible]で保管）

受入れ日	支店	ロット番号	数量	廃棄処理日
1994/1/6	中部ブロック	FO24−HT	2	1994/2/17
1994/1/10	北海道ブロック	FO25−HT	10	〃
1994/1/18	中部ブロック	FO28−HT	1	〃
1994/1/25	中部ブロック	FO28−HT	26	〃
〃	〃	FO28−HT	19	〃
〃	〃	FO24−HT	2	〃
1994/1/31	首都圏ブロック	FO24−HT	3	〃
〃	〃	FO25−HT	12	〃
1994/2/4	近畿ブロック	FO24−HT	3	〃
〃	〃	FO27−HT	31	〃
〃	〃	FO28−HT	24	〃
1994/2/14	東北ブロック	FO24−HT	14	〃
〃	〃	FO25−HT	5	〃
〃	〃	FO28−HT	25	〃
1994/2/24	中国ブロック	FO25−HT	18	1994/7/7
〃	〃	FO27−HT	1	〃
〃	〃	FO28−HT	5	〃
1994/3/3	四国ブロック	FO24−HT	13	〃
〃	〃	FO25−HT	3	〃
1994/3/14	東北ブロック	FO23−HT	1	〃
1994/3/23	首都圏ブロック	FO25−HT	5	〃
〃	〃	FO28−HT	6	〃
合　　計			229	

[redacted]

5/16(火) 淀川へ搬入する予定
(物流部へ連絡)

淀川工場 製造第1部 [redacted]

95-5-12
中央物流センター

《献血由来品の廃棄明細》

この度は、廃棄処理の件でお世話になります。 先日、依頼されました廃棄品の明細書をお送り致します。
宜しく、お願いします。

記

◎ フィブリノゲン−HT (非SD処理品)

Lot 番号	数量
A001FX	814
TRF001HT	300
計	1,114

◎ 献血ヴェノグロブリン−Iミドリ 2.5g

Lot 番号	数量
TR-Y029	447
TR-Y031	987
TR-Y033	409
TR-Y034	365
計	2,208

以上

大阪配送センター	
課長	係

出庫依頼票

依頼部門	淀生物製剤才2課	
部長 [redacted]	課長	係 [redacted]

送品先	負担部門コード	伝票番号	起票年月日
淀川 生物製剤才2課		№ 9218	'88 10/31

品番	品名	規格	出庫数	科目	備考
02410	非加熱				
	フィブリゲン	1g	1,000V	lot NOは貴センター指定	
					'88年10月31日(月)に
					淀川 生物製剤才2課に
	10/31日 淀川工場へ送付済				送付願います
	送り状 NO 11442 [redacted]				(10/28 TEL依頼済)

注) −1) 本票は本店各部課に於いて，「他勘定への払出」処理の製商品を大阪配送センターに出庫依頼する場合のみに使用。
−2) 本票を発行する場合は，「他勘定への払出」処理伝票 No. 76は不要。
−3) 出庫製品のロット，輸送機関を指定する場合，送品先が多数に及ぶ場合，その他特記事項がある場合は備考欄に記入する。

電算処理日

資料5−8

製造企画課

[redacted] 課長代 殿

No.

Date

年度別フィブリノゲン製造数量

淀川工場 管理課 [redacted]

年度	Lot 数	合格数		前年比
S 39	1	[illegible]39		
40	9	13,135	1,095 / M	
41	9	12,387	1,032	94.2
42	20	23,692	1,974	191.
43	17	23,603	1,967	99.6
44	17	22,410	1,868	95.0
45	23	33,115	2,760	147.8
46	19	35,581	2,965	107.4
47	23	47,384	3,949	133.2
48	23	49,742	4,145	[illegible]
49	25	56,323	4,694	113.2
50	32	63,046	5,254	112.9
51	28	57,619	4,802	91.4
合計	246	438,576		

$\frac{432{,}035}{120} \fallingdotseq 3550$ 本/月

営業企画部からの依頼による調査

'87.12.1

→ S52年以降は営業に販売数量の実績data有り。

No.

Date S60. 9. 4

学術部医薬安全室[redacted]

フィブリノゲン 製造数量 及 肝炎発生症例数

※ 工場から物流センターへの出荷数（出所：薬事動態）

年度	製造出荷数 バイアル	副作用報告症例数
S51年	57,463	
S52	88,980	2
S53	48,491	
S54	47,302	
S55	63,811	
S56	65,290	
S57	56,929	
S58	74,151	1
S59	84,462	
S60上期	35,802	
総計	622,681	3

上表のごとく、S51年～S60年上期に報告された副作用報告のうち本剤によるものと考えられる肝炎発生症例は3症例です。

副作用報告症例 49例、

主な副作用　胃部不快感、食思不振、悪感発熱、胸部苦悶感、ショック、心悸亢進 等

他に2例 肝炎 → 但し輸血有のため除外

No. ____________
Date ____________

フィブリノゲン販売数量(バイアル)及 肝炎発生症例数

(実消化数量)

年度	上期	下期	年計	肝炎報告例数
1976	34,130	32,411	66,541	
1977	30,084	29,747	59,831	2
1978	27,445	29,644	57,089	
1979	28,423	28,103	56,526	
1980	27,619	29,979	57,598	
1981	28,774	31,411	60,185	
1982	30,986	34,820	65,806	
1983	34,760	37,661	72,421	1
1984	36,138	35,850	71,988	
1985	34,836		34,836	
			602,821	3

表のごとく
1976年～1985年6月の間の肝炎発生の副作用
報告は3症例。
当期間の総実消化数量、602,821バイアル。

[illegible] [redacted] 殿 [illegible]

[redacted]

試刊部 連 [redacted] 報告 メモ				'85 年 8月27日
宛名	製造部 [redacted] 殿	経由	回覧	回帰 学術部医薬安全室
件名	フィブリノーゲンの製造バイアル数調査依頼の件			

フィブリノーゲンの副作用として肝炎の発生

率を調査しております。つきましては

昭和53年1月～昭和60年6月末までのフィブリノーゲン

の製造バイアル数をお教え下さい。

宜敷くお願いします。　（回答

[redacted]

件名	

各年度毎の製造数量（出所・薬事動態）

S.53 —— 48,491v

S.54 —— 47,302v

S.55 —— 63,811v

S.56 —— 65,290v

S.57 —— 56,929v

S.58 —— 74,151v

S.59 —— 84,462v

S.60/1～6月 —— 35,802v

S.51－57,463

S.52－88,980

9/2 製企

20

182

[redacted]

品質管理部[redacted]殿

No.

Date 昭57-2-7

フィブリノゲン 1978～1982年副作用

学術部医薬安全室

	年月日 年令・性	Lot No. 投与量	副作用症状
1	'78-12-26 [redacted] ♂ (51kg)	3236 10瓶	投与後10分 戦慄・発熱40℃
2	'78-1-6 [redacted] ♂ (45kg)	3836 1瓶	同上
3	'78-2-1	不明	副作用 下血患者の輸血2000ml後使用し悪寒があった
4	'78-5-23 [redacted] ♂	6595 1g	投与後60分 戦慄・胸苦内・発熱38℃
5	'78-11-28 合計4名	6599	各投与後各20分 戦慄・呼吸難・ショック状
6	'78-9-21 [redacted] ♂ (51kg)	6614 3-5g 2日	各投与後 各5分 発熱39℃
7	'79-2-19 [redacted] ♀ (60kg)	6615 1g	直後 血圧降下(56/30)、発熱
8	'79-1-14 [redacted] ♂ (50kg)	6622 2g 2日	各々悪心後20分 発熱39℃
9	'79-2-14 [redacted]	3g	戦慄後30分 発熱39℃
10	'78-11-8 [redacted] ♂	3g	同上
11	'78-10-8 [redacted] ♂	3g	同上
12	'79-4-18 [redacted] ♂	6627 3g	同上
13	'79-1-31 [redacted] ♂	6635 1g 2日	各々終了直後 発熱39℃
14	'79-6-17 [redacted] ♀ (53kg)	3g	投与時 発熱38℃・ショック状
15	'79-6-9 [redacted] ♂ (60kg)	6600 1g	直後 発熱39℃
16	'79-6-22 [redacted] ♂	6630	同上
17	'79-9-13 [redacted] ♀	6658	投与後5分 チアノーゼ・ショック状 発熱39℃
18	'79-12-19 [redacted] ♂ (60kg)	6806 1g	投与後1分 ショック状態
19	'80-1-11 [redacted] ♀	1g	投与後20分 ショック状態
20	'80-6-16 [redacted] ♂	6654 5g	投与後 ショック状態
21	'80-7-31 [redacted] ♀ (53kg)	6650	投与時悪感あり 1時間後発熱40℃
22	'80-10-1 [redacted] ♂ (55kg)	6661 3g	投与後60分 発熱
23	'81-1-27 [redacted] ♂ (32kg)	6805 1g	投与後30分 戦慄・ショック状、発熱38℃
24	'81-12-15	6184 6g	投与時 戦慄
25	'80-10-31 [redacted] ♀	28瓶 20日	GOT 205～379 LDH 370～320 GPT 127～242 (子宮全摘・輸血・[illegible])
26	'80-6-9 [redacted] ♀	8g	GOT・GPT 上昇 ([illegible]・輸血・[illegible])
27	'81-5-5 [redacted] ♀	1.5g	投与時悪感 [illegible]
28	'81-5-22 [redacted] ♀	1g	同上