

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、頸管無力症、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、外傷性頸椎症、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、頸部脊柱管狭窄症、 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、頸椎前方固定術、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
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

## 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、上頸 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(アスバ 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

## 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 ト用紙[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

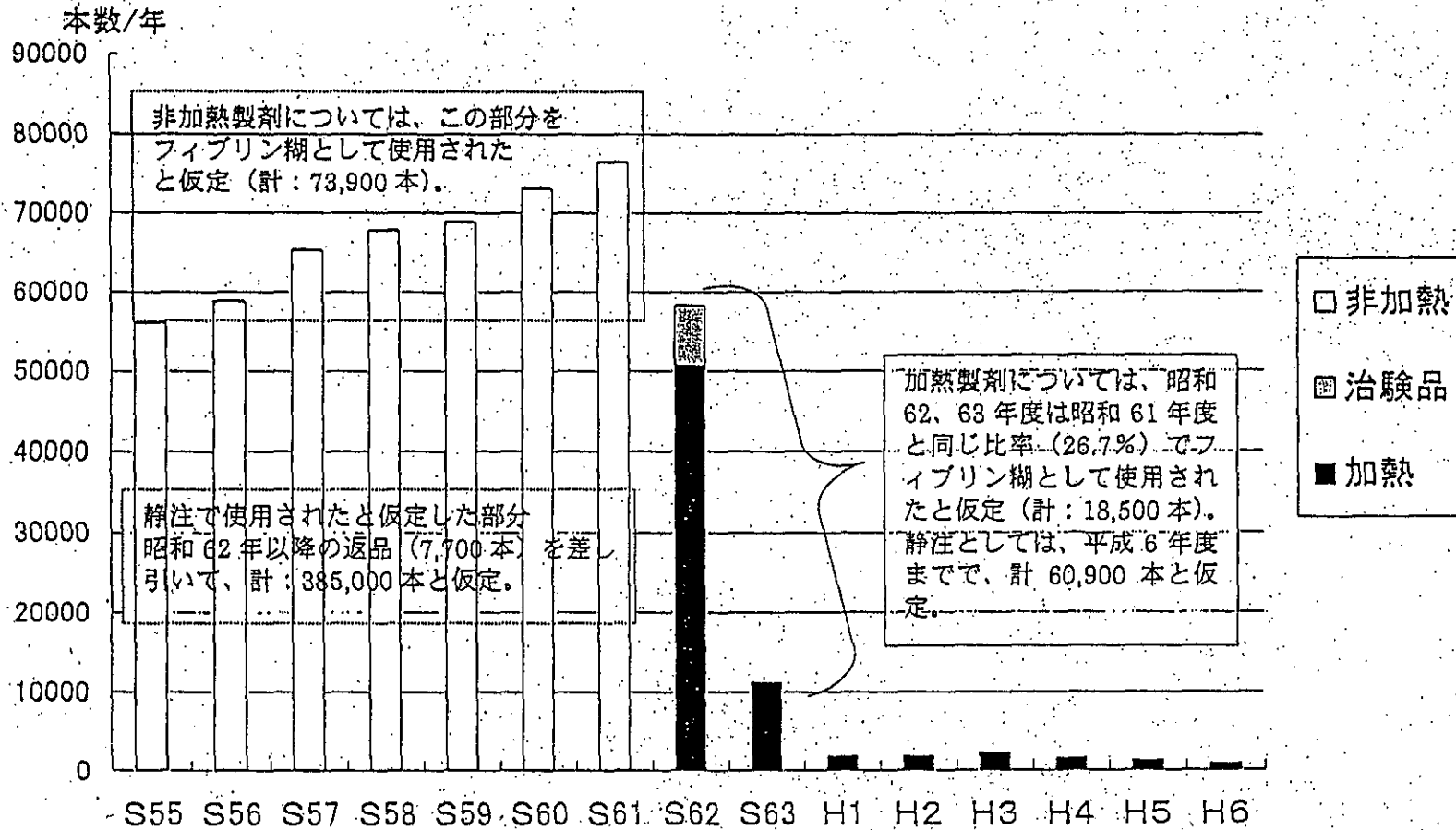
フィブリノゲン製剤(加熱+S/D処理)

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

### フィブリノゲン製剤(非加熱及び加熱)の納入数量



51



2002年3月4日付 報告書

54



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 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>
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 フィブリン製剤(全体)の使用症例数<sup>注1)</sup>、肝炎発生例数<sup>注1)</sup>及び推定肝炎発生率<sup>注2)</sup>

フィブリン製剤		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ン製剤投与後の推定肝炎発生概数

フィブリン製剤	推定使用数量 <sup>(注1)</sup>	平均使用量	推定使用者数 <sup>(注2)</sup>	推定肝炎発生率	推定肝炎発生概数 <sup>(注3)</sup>	
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ン製剤投与後の推定肝炎発生概数

フィブリン製剤	推定使用数量 <sup>(注1)</sup>	平均使用量	推定使用者数 <sup>(注2)</sup>	推定肝炎発生率	推定肝炎発生概数 <sup>(注3)</sup>	
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

2

3

585

2002年4月19日付 報告書

69

平成7年8月4日

厚生省薬務局安全課  
再審査係長 〇〇〇〇 殿

株式会社ミドリ十字  
医薬情報部長  
〇〇〇〇

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<sup>(註1)</sup>についてはいずれも再審査対象外<sup>(註2)</sup>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	F.F.P
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血症	新鮮血、F.F.P他

註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

註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月の間に三次市で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	87年1月	合計
	86年12月	87年4月	
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