

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) フィブリンゲン製剤について、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 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もの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、HCVRNA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

一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	フィブリノゲン使用時期(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	