

## 「ティシール」の治験に係る調査について

血漿分画製剤の安全性を確認するため、既に調査を行っている血液凝固第・及び第IX因子製剤を除く血漿分画製剤について、製造工程においてHIVが不活化される工程について調査した。なお、調査対象は昭和53年以降市販されている製剤とした。

その結果、個々の血漿分画製剤の製造工程には、HIVが不活化される工程が含まれているが、日本臓器製薬株式会社が輸入販売を行う「ティシール」（生物学的組織接着剤、昭和63年1月20日承認）については、新薬承認申請のために行った治験の初期段階において、HIVが不活化される工程を含まない製剤（以下、「非加熱ティシール」という。）が使用されていることが判明した。なお、その他の製剤については治験時においても承認時と同様HIVが不活化される工程が含まれていた。

この件について中央薬事審議会血液製剤調査会の意見を伺ったところ、ティシールは手術時の組織の接着用として局所で凝固する製剤であり直接血中に入れるものではないこと、通常使用量が少ないこと、及び反復使用される頻度が低いことを考慮すると、非加熱ティシールによるHIV感染の危険性は極めて低いと考えられるが、非加熱ティシールを治験時に使用した患者について、HIV感染の有無の追跡調査を実施しておくことが望ましい旨の意見であった。

このため、日本臓器製薬株式会社に対し、非加熱ティシールを治験時に使用した患者についてHIV感染の有無の追跡調査を実施し、その結果を11月中旬を目途に厚生省に報告するよう指示するとともに、併せて、治験を実施した15大学病院に対し、調査への協力方を依頼することとした。

## 〔注1〕 「ティシール」の治験概要

非加熱ティシールは、昭和56年11月から昭和59年10月にかけて15大学において治験が実施されている（556例）。その後、加熱ティシールが開発されたため、昭和61年8月から昭和62年7月にかけて27大学に於て加熱ティシールの治験が実施された（46例）。

〔注2〕 血液製剤—+—輸血用血液製剤（全血製剤、血液成分製剤）  
+—血漿分画製剤

## 〔参考〕 「ティシール」について

承認申請者 日本臓器製薬（株） 製造元 イムノ社（オーストリア）

承認申請日 昭和59年12月14日

当初、非加熱ティシールが申請されたが、昭和60年初頭にイムノ社が加熱製剤に切り替えたことから、加熱ティシールの治験を行い、申請内容の変更・資料提出を行い、加熱工程が含まれる製剤として承認されたものである。

承認年月日 昭和63年1月20日

キット構成（主成分） ティシール用フィブリノゲン（ヒト血液由来）  
ティシール用トロンビンS（ウシ由来） トロンビン500単位/ml  
ティシール用トロンビンL（ウシ由来） トロンビン  
4単位/ml

## 効能・効果

組織の接着・閉鎖（但し、縫合あるいは接合した組織から血液、体液又は体内ガスの漏出をきたし、他の適切な処置法のない場合に限る。）

## 用法・用量

溶解したフィブリノゲン液と、トロンビンS又はトロンビンLの等容量を、同時に滴下・噴霧又はあらかじめ混合して患部に用いる。通常本剤1mlは5平方センチメートルの組織に適用する。なお、接着・閉鎖部位の状態、大きさに応じて適宜増減する。

## 製造方法

ティシールに用いられるフィブリノゲンは血漿を遠心分離して得られるクリオプレシビテートに緩衝液を加えて攪拌して生じた沈殿物を緩衝液を加えて溶解し、pH、蛋白質濃度を調整した後、メンブランフィルターでろ過滅菌後凍結乾燥し、さらに加熱処理したものである。

非加熱ティシールは、加熱処理の工程がない。

（説明資料1）

## 血漿分画製剤の製造工程におけるHIV不活化工程の確認について

1 血漿分画製剤の安全性を確認するため、既に調査を行っている血液凝固第VIII及び第IX因子製剤を除く血漿分画製剤について、製造工程においてHIVが不活化される工程について調査した。なお、調査対象は昭和53年以降市販されている製剤とした。

2 調査の結果は、次のとおりである（別紙参照）。

## (1) 人血清アルブミン製剤

生物製剤基準に記載されており、同基準において原血漿からアルブミンを製造する工程にHIVが不活化される液状加熱工程が含まれている。

## (2) グロブリン製剤

原血漿からグロブリンを分画製造する工程にHIVが不活化されるエタノール処理又はリパノール硫安処理が含まれている。

## (3) トロンビン製剤、フィブリノーゲン製剤、その他

個々の製剤の製造工程にHIVが不活化される工程であるエタノール処理、乾燥加熱、高圧滅菌、液状加熱又はリパノール硫安処理が含まれている。

(4) (1)～(3)の製剤について治験時の製法を調査したところ、ティシールについては、新薬承認申請のために行った治験の初期の段階において、HIVが不活化される工程を含まない製剤が使用されていたが、その他の製剤については治験時においても承認時と同様、HIVが不活化される工程が含まれていた。

## (1) 人血清アルブミン製剤

名 称	承認日	一般名	製造業者等	HIVが不活化される主たる工程
加熱人血漿蛋白	—	—	7社	液状加熱
人血清アルブミン	—	—	13社	液状加熱

## (2) グロブリン製剤

名 称	承認日	一般名	製造業者等	HIVが不活化される主たる工程
グロブリン製剤	—	—	14社	エタノール処理又はリパノール硫安処理

(エタノール処理又はリパノール硫安処理)

## (3) トロンビン製剤、フィブリノーゲン製剤、その他

販 売 名	承認日	一般名	製造業者等	HIVが不活化される主たる工程
フィブリノーゲン—ミドリ	51・4・30	乾燥人フィブリノーゲン	ミドリ十字	エタノール処理、紫外線照射
フィブリノーゲンHT—ミドリ	62・4・30	乾燥人フィブリノーゲン	ミドリ十字	エタノール処理、乾燥加熱一変(SD処理追加、6・8・12)
販 売 名	承認日	一般名	製造業者等	HIVが不活化される主たる工程
フィブリン膜(柔軟)—ミドリ	43・5・21	人フィブリン膜	ミドリ十字	エタノール処理、高圧蒸気滅菌
トロンビン菌科円錐—ミドリ	44・6・25	菌科用トロンビン	ミドリ十字	エタノール処理(S60から加熱トロン

販売名	承認日	一般名	製造業者等	H I V が不活化される主たる工程
トロンビン-ミドリ	61・3・12	トロンビン	ミドリ十字	エタノール処理、乾燥加熱 一変(SD処理追加、4・7・24) 一変(ウイルス除去膜処理追加、7・10・20)
トロンビン化血研	2・6・7	トロンビン	化血研	エタノール処理、乾燥加熱 イオン交換クロマト精製
献血トロンビン-ニチヤク	6・3・15	トロンビン	日本製薬	エタノール処理、乾燥加熱 一変(ウイルス除去膜処理追加、8・1・22)
ゲラトロンビン	49・12・28	トロンビン(ゼラチン被膜)	ミドリ十字	エタノール処理、乾燥加熱
ハプトグロビン注-ミドリ	60・11・5	人ハプトグロビン	ミドリ十字	エタノール処理、液状加熱
ノイアート	62・3・31	乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	ミドリ十字	エタノール処理、液状加熱
アンソロピン	62・3・31	乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	ヘキスト	エタノール処理、乾燥加熱
アンソロピンP	62・8・21	乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	ヘキスト	エタノール処理、液状加熱
アンソロピンP-ベーリング	5・12・1	乾燥濃縮人アンチトロンビンIII	ヘキスト	エタノール処理、液状加熱
ファイバ「イムノ」	58・5・27	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体	日本臓器	イオン交換クロマト精製 一変(含湿加熱追加、61・8・4)
オートプレックス	60・8・22	活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤	バクスター	エタノール処理 一変(乾燥加熱追加、63・3・4)
フィブロガミン	55・10・25	乾燥濃縮人血液凝固第XIII因子	ヘキスト	リバノール硫酸処理 一変(液状加熱追加、61・11・29)
フィブロガミンP	6・3・4	乾燥濃縮人血液凝固第XIII因子(血漿由来)	ヘキスト	液状加熱
ベリナートP	2・6・29	乾燥濃縮C1-インアクチベータ	ヘキスト	液状加熱
ティシール	63・1・20	生体組織接着剤	日本臓器	乾燥加熱 一変(含湿加熱に変更、3・3・29)
ベリプラストP	63・1・20	生体組織接着剤	ヘキスト	液状加熱
ベリプラスト	7・3・8	生体組織接着剤	ヘキスト	液状加熱

ボルヒール	3・3・4	生体組織接着剤	化血研	乾燥加熱
ジーティーサーティーン	4・10・2	人血液凝固第XIII因子 ・ トロンビン	ユニチカ	フィブログミンと トロンビン-ミド リの組合せ 製剤
ケレス	5・6・25	人血液凝固第XIII因子 ・ トロンビン	ユニチカ	フィブログミンと トロンビン-ミドリ の組合せ製剤

問い合わせ先 厚生省薬務局審査課  
担 当 成田(内2742)  
電 話 (代)3503-1711  
(直)3503-7358

---

**報道発表資料** [ホームページへ戻る](#) [一覧へ戻る](#)