

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



200/  
2000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 <sup>1)</sup>	19
計	不明	14	2855	65	179	16	380	15	158	4	140	2	75	1	不明 <sup>2)</sup>	117

注) 症例数は追跡症例数、不明<sup>1)</sup>は、2394以上、不明<sup>2)</sup>は、3999以上

2001年3月26日付 報告書





(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 <sup>注1)</sup>
非加熱	<p>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）</p> <p>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</p> <p>41施設から肝炎74例</p>	<p>未報告と思われる症例数を手作業で集計</p> <p>静注（不明を含む） 87例 糊 37例 計124例</p> <p>左記と合わせると計198例</p>	<p>静注（不明を含む） 138例<sup>注2)</sup> 糊 25例 計163例<sup>注2)</sup></p> <p>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</p> <p>静注（不明を含む） 29例<sup>注2)</sup> 糊 3例 計32例<sup>注2)</sup></p>
加熱	<p>当局指示による調査（調査期間：1987.4-）</p> <p>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）</p> <p>調査症例数 846例中肝炎34例</p> <p>（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）</p>	<p>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</p> <p>静注 98例 糊 19例 計117例</p>	<p>静注（不明を含む） 161例 糊 39例 計200例</p> <p>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</p> <p>静注（不明を含む） 19例 糊 2例 計21例</p>
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。



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。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き取り調査では、「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。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 <sup>注1)</sup>	58,870	昭和 61 年	76,500
昭和 57 年	65,300	昭和 62 年 <sup>注2)</sup>	43,140
昭和 58 年	67,800	昭和 63 年 <sup>注3)</sup>	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き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き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き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き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 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	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。