

表3 フィブリノゲ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-トリパンフレット」(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-ト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

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 | フィブリノゲン製剤 (非加熱) | | フィブリノゲン製剤 (加熱) | | フィブリノゲン製剤 (加熱・献血) | | フィブリノゲン製剤 (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) 代理店からの電算データに基づく。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

27

別紙1

2001年5月18日付 報告書

24



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 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

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 ヶ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・腔壁裂傷等の産中・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。

22.17
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。