

## フィブリノゲンHT-ミドリ対処の件

1987-11-10

## 1. 肝炎発生状況

- ・ 1987-11-5 現在 11例のNANBが発生。
- ・ うち3例を厚生省に報告(1987-11-6.)し担当官から加熱処理法の検討、対象をしぼるなどの示唆を受ける。

## 2. 一方、フィブリノゲン-ミドリ再評価の現状

- ・ 効能として「先天性」は認めるも、「後天性」は認めないとの調査会見解。
- ・ 「後天性(先天性を含む)」承認に必要な治験のためプロトコール(世話人 教授)を現在調査会で審議中。(11/12 迄に指示事項要回答)

## 3. 当社の対応方針(案)

- ・ 肝炎症例の多発防止を目的として、使用例の多い「後天性」効能は意図的に放棄する。(治験をしない)
- ・ 本剤の製造承認を保持するために「先天性」の効能は残す。(液状加熱品での変申請の道は残す)

## 4. 教授への説明

- ・ 事情説明し(1987-11-6., 船越 先生ら)、当社方針を了承された。

## 5. 問題点

- ・ 厚生省、調査会メンバー関係者への説明要領\*
- ・ 医療施設、代理店対策要領\*\*

\*本剤が不可欠とされる「先天性」の効能は必要とするが、dry heating への批判が高まりつつある現状よりみて、この際「後天性」治験は延期し、近い将来の液状加熱製剤を待つ。

## 1) 基本方針

内示確定後、その結果を速やかに顧客、代理店に通知し、極力使用制限を図り、可能な限り流通量を減少させる。(肝炎問題には一切触れない)

## 2) 病院、代理店向案内

内示の時点で口頭により、再評価内示結果および「公示後は「先天性」以外には使用できない。在庫は引取ってよい。」旨の案内をする。公示後は上記の内容を印刷物で周知させる。(回収には触れない)

## 3) 支店への指示

本対処の意図(肝炎発防止)を支店長に十分徹底させ、各Repが全納入先へ口頭または案内状持参で再評価結果を説明し(肝炎には触れない)、可能な限り摩擦のないよう返品を働きかける

44-11-6

2504152 HT 肝炭例

管

No.	系名	母名 (♀)	因果關係	輸血	乳名	Lot.
1)	♀	1	C	右L	[Redacted]	? *
2)	♂	3	C	非HT 2♀	[Redacted]	008
3)	♀	1	A	右L	[Redacted]	006 *
4)	♂	1	B	有	[Redacted]	009
5)	♀	3	A	右L	[Redacted]	008
6)	♀	1	B	有	[Redacted]	007 *
7)	♀	3	B	有	[Redacted]	007 *
8)	♀	2	A	右L	[Redacted]	010
9)	♀	2	A	右L	[Redacted]	012
10)	♀	1	A	右L	[Redacted]	012
11)	♀	2	B	有	[Redacted]	012

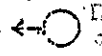
因果關係 A: 可能性有

B: 可能性有 伴同列于乳中L111.

C: 可能性有

\* 肝炭例

⑧ 肝炭例、肝炭例



1994年2月10日

フィブリノゲン-H T (SD処理) 治験薬の継続提供、及び  
 フィブリノゲン-H T (乾燥加熱) の肝炎事故報告の処理について  
 の社内打合せ

日時 : 1993年2月8日(火) P.M. 1:00~2:30、5:30~7:30  
 場所 : 東京支社5階A会議室  
 出席者 : 医薬情報部・船越取締役、          課長  
 研究開発本部・          部門長、          部長、          部長、          主幹、          部員  
 東京支社・          顧問、          

1. フィブリノゲン-H T (SD処理) の再評価に関する臨床試験結果の提出について  
 (結論)

昨年7月に製造一変(SD処理)の申請を審査課に行い、その後再評価のための臨床試験を継続し、それが6月に終了することになった。よって臨床開発部から医薬情報部への資料の提供は7月中旬になるため、再評価の追加資料の厚生省への提出を7月下旬で良いかどうかを安全課で確認を取る。また、製造一変申請でのデータは雑誌投稿しているが、その後の追加データだけを雑誌投稿することも出来ないため、再評価の追加資料としては、雑誌投稿したデータに1年間の追加データ(雑誌未投稿分)を加え解析し、纏めることにしたいので、その是非を安全課で確認を取る。

2. フィブリノゲン-H T (SD処理) 治験薬の継続提供について  
 (結論)

例え臨床試験が終了したからといって、ボランティア(5名)に対し肝炎の危険性が否定出来ない市販のフィブリノゲン-H T (乾燥加熱) を使用させる訳に行かない。やはり人道上、SD処理の治験薬を継続提供すべきである(5名の中にはフィブリノゲン製剤使用のバーজনケースも含まれている)。よって、今回の臨床試験は再評価が発端であるため、まず安全課(三宅課長補佐)を訪問しコメントを求めることにする。

3. フィブリノゲン-H T (乾燥加熱) の肝炎事故報告の処理について  
 (結論)

昭和63年から平成5年までフィブリノゲン-H T (乾燥加熱) の肝炎発現が38例あり、その取扱いについて議論したが、63年当時の解釈として「肝炎発現は事故であり副作用でないため、厚生省に報告する(薬事法での30日報告等)義務はない。」であり、その論法を取り厚生省への報告は今回行わない。但し、当時の安全課からも調査を継続するように要請があったため、その調査を継続していたことは音類としてまとめておく(厚生省から万が一要請があった場合は提出出来るように)。

しかし、今回のドクターからの副作用報告(肝機能障害)は厚生省に対して30日報告することにする。

## フィブリノゲンによる肝炎発症例の扱いに関して

## — 経 緯 概 略 —

1. 昭62.3月の青森県下でのフィブリノゲンによる肝炎発症事件を契機とした本剤使用による「ウイルス性肝炎」についての当局の扱いは一言して“感染症であり、薬剤成分による副作用ではない”との見解が示されている。  
 関係機関：青森県衛生課、青森県薬事課、青森県安全課、青森県薬物製剤課、監視指導課
2. 上記見解から、当局指示により事件発生の昭62.3月以降、昭63.5月\*迄に実施した“使用全症例についての6ヵ月間のフォローアップ調査”の結果は全て『肝炎事故報告書』として3課長宛に提出し、受理されている。  
 \*最終報告書を昭63.5.6に提出。以後は自主調査として可能な限りフォローアップする旨を記載して報告。
3. 昭和63.5月～平成4年末までは引き続き使用全例についての6ヵ月フォローを自主的に実施したが、緊急安全性情報の配布、納入先の限定等により肝炎発生率が平成2年頃から激減し、平成4年には自発報告の1例のみとなった為、平成5年からは全症例調査を中止し、自発報告による情報収集に切り換えた。なお、平成5年以降の自発報告はゼロである。

表1

	昭和63 (下期)	平. 元	平. 2	平. 3	平. 4	平. 5	計
症 例 数	179	380	158	140	75	0	932
肝 炎 発 現	16 [非A非B 4例]	15 [非A非B 1例]	4 [C型肝炎 1例]	2	1	0	38

\*副作用自発報告

以上

症例一覽表

別紙(1)-1

(Sは被疑薬、Oは併用薬の区別です。)

主なる 症状	患者 (姓・年齢)	略名	使用薬剤名 (企業名)	一般名	S・O	使用 方法				使用理由 (合併症) 下線は原疾患	発現日	症 状	転帰	備 考
						経路	1日量	開始日	終了日					
GOT, GPT 上昇 黄疸	1 (女)	[Redacted]	フィブリノゲン HT-200 (弊社)	加熱乾燥人フィブリノゲン	S	i.v.	1g	62.6.23	62.6.23	分娩後 弛緩性出血	[Redacted]	軽快 退院	[Redacted]	〔担当医コメント〕 フィブリノゲンHTによる非A非B型肝炎と思われる。  Lot. No. FO06-HT
			PPF	人血漿蛋白 (加熱)	O	i.v.	1000ml	62.6.23	62.6.23					
			クラフォラン (ヘキスト)	セフォタキシム	O	i.v.	1g	62.6.23	62.6.23					
			プロスタグランジン F <sub>2</sub> α (科研)	ナトリウム ジノプロスト	O	i.v.	2000γ	62.6.23	62.6.23					
			メテナリン (帝威)	マレイン酸メチルエルゴメトリン	O	i.v.	2A	62.6.23	62.6.23					
GOT, GPT 上昇	2 (女)	[Redacted]	フィブリノゲン HT-200 (弊社)	加熱乾燥人フィブリノゲン	S	i.v.	1g	62.5.18	62.5.18	弛緩性出血 (DIC)	[Redacted]	不明	[Redacted]	転院のためその後の経過不明  Lot. No. FO07-HT
			保存血		S	i.v.	2000ml	62.5.18	62.5.20					
			新鮮血		S	i.v.	800ml	62.5.18	62.5.20					
			トランサミンS (第一)	トランキサミン酸	O	i.v.d.	不詳	62.5.18	62.5.18					
			ケイツー (エーザイ)	メナテトロン	O	i.v.d.	30mg	62.5.18	62.5.18					
			アドナ (田辺)	カルバゾクロム	O	i.v.d.	0.5% 20ml	62.5.18	62.5.18					
			サヴィオゾール (弊社)	乳酸リンゲル液 (デキストラン40添加)	O	i.v.d.	1000ml	62.5.18	62.5.18					
			トラジロール (古賀一武田)	アプロチニン	O	i.v.d.	5A	62.5.18	62.5.18					
			ハイホリン (帝威)	結合型エストロゲン	O	i.v.d.	100mg	62.5.18	62.5.18					
			ミラクリッド (持田)	ウリナスタチン	O	i.v.d.	10万単位	62.5.18	62.5.18					
			ヘスバンダー (杏林)		O		500ml	62.5.18	62.5.18					

101

製造本部長殿 ← 製造企画部長殿 ← 澁川工場長殿  
 製造副本部長殿 澁川工場長代理殿

フィブリノゲンミドリ（非加熱）の廃棄処理実施報告

— 完了報告 —

1988年9月16日  
 澁川工場 製造第1部

1. 要旨

ユーザーにおける肝炎発症の疑いで市場より回収されたフィブリノゲンミドリ（非加熱）及びフィブリノゲンD-Tミドリの製造承認取得に伴い予研の検定受けを取下げた非加熱品について、「厚生省に届けている方法」、即ち「バイアルを両頭針を通して溶解後、121℃、2hrsのオートクレーブ処理する。その後閉栓して内容物を当社工場内で排水処理して廃棄する」に従い、昨年10月より日常業務に支障の無きよう考慮しながら実施してきた。

この度、1988年8月5日をもって本廃棄処理を完了（\*）したので、ここに報告致します。（\*但し、本報告で示した他に1,000vが厚生省がん研究班の研究用材料として、  
 の御指示で物質センターに保管されています。）

本廃棄処理は、排水処理設備への影響も含めて特筆すべき問題点はなく無事に完了しましたが、処理延日数が100日にも及び、非常に多大な努力を要した作業でありました。

2. 廃棄処理実施内容

- \* 処理済総本数 : 50,998  
 50,464 v
- 内訳 { 市場より回収分 : 41,997 v (164ロット)  
 検定取下げ分 : 7,000 / 8,467 v (2ロット)
- 計 166 ロット (No.661B~6785B)  
 (#処理ロットの内訳は末尾に添付)
- \* 処理回数 : 13 回 (約3900V/回)  
 \* 処理期間 : 1987年10月16日~1988年8月5日 (約11ヶ月間)  
 \* 処理延日数 : 100日

(廃棄処理方法)

廃棄処理は、既に報告した方法に従って実施した(下記フロー)。

フィブリノゲン-ミドリ (非加熱)

個装ケースより取出し

← 0.5N-NaOH  
20ml/Vずつ注入

室温放置(2~3日)

121°C, 2hrs. 滅菌

開栓・内容物抽出  
空瓶後始末

Conc-HClで中和

排水処理

(廃棄処理実施内容)

(ロット毎の内訳は末尾)

処理回数	処理本数 (V)	処理対象ロット (ロット数)	処理実施日 (延日数)
1	2,256	6783B (1)	1987年 10/16 ~23 (8)
2	4,442	6782B, 6783A (2)	11/9 ~16 (8)
3	4,468	6781B, 6782A (2)	11/25 ~12/1 (7)
4	4,250	6780B, 6781A (2)	12/4 ~11 (8)
5	4,263	6779B, 6780A (2)	1988年 1/21 ~29 (9)
6	4,189	6778B, 6779A (2)	2/8 ~15 (8)
7	4,092	6773B~6778A (52)	2/23 ~29 (7)
8	4,016	6619A~6778B (120)	3/16 ~23 (8)
9	4,504	6679B~6778B (127)	3/25 ~31 (7)
10	4,055	6754B~6778B (98)	6/20 ~27 (8)
11	1,462	6618 ~6778A (124)	7/4 ~13 (10)
12	<del>4,209</del>	6784A, 6784B (2)	7/22 ~29 (8)
13	<del>4,258</del>	6785A, 6785B (2)	8/4 ~5 (5)
計	<del>50,464</del> (60,998)	6618 ~6785B	1987年10月~ 1988年8月 (100)

- 備考: ①処理対象ロットは、作業の関係上、重複もある。  
 ②個装ケース、倉入ケース、添付文書は処理毎に分別処分した。  
 ③処理回数12,13は、子研への検定を取下げたロット。  
 ④上記以外に1,000Vのフイブリノゲンミドリ(非加熱品)が、船越部門長指示で保管されている。———厚生省が入研究班の研究用材料

まとめ

- 1) 市場より回収したフイブリノゲンミドリ(非加熱)及び子研への検定を取下げた非加熱品(計: 50,464V)の廃棄処理は、日常業務の兼合いにより1ヶ月間(1987年10月16日~1988年8月5日、延処理日数100日間)を要し完了した。  
 2) 排水処理設備への影響は認められなかったが、延処理日数が100日間と長期間にわたり非常に多大な労力を要した作業であった。

— 以上 —