

② フィブリン糊

ア) 概要

フィブリン糊とは、フィブリノゲンにトロンビンなどの複数の薬剤を配合して糊状にし、出血箇所の閉鎖、骨折片の固定、末梢神経や微小血管の吻合、腱接着や腱縫合の補強、臓器創傷部の接着などに利用されたものである。ただし薬事法上で承認された使用法ではないため、適応外使用に該当する。

診療科別の使用状況は、2001(H13)年5月18日付ウェルファイド社報告書によると、外科が最も多く、以下、心臓(血管)外科、脳(神経)外科、整形外科、産婦人科・産科・婦人科の順である。また使用疾患では、図表4-4に示したように、肝臓癌等の肝切除面の止血が最も多かった⁴。

図表 4-4 フィブリン糊として使用した診療科と主な使用疾患・用途

診療科名	アンケート回答枚数	主な使用疾患・用途(件数、複数回答あり)
外科	156 枚	肝臓癌等の肝切除面の止血(28件)、大動脈瘤(16件)、胃癌、胃潰瘍等の手術時(11件)、肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止(9件)、気胸に対する胸膜接着(8件)、腸管吻合(4件)、胆石除去(結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法)(3件)等
心臓(血管)外科	37 枚	腹部又は胸部大動脈瘤の手術時(13件)、心筋梗塞・狭心症に対するバイパス手術時(7件)、弁膜症・弁置換術(6件)、先天性心疾患の手術時(4件)、人工血管のプレクロッチング(1件)等
脳(神経)外科	37 枚	脳出血等の脳血管障害の手術時(10件)、脳腫瘍の手術時(8件)、硬膜接着(5件)、髄液漏れの防止(5件)等
整形外科	24 枚	骨折等(6件)、骨接合(3件)、骨移植(3件)等
産婦人科、産科、婦人科	21 枚	子宮癌・子宮筋腫等の手術時(5件)等
泌尿器科	15 枚	腎結石等の尿路結石除去(結石をフィブリン塊に包埋して取り除く方法)(13件)等
内科	12 枚	気胸に対する胸膜接着(2件)等
胸部外科	9 枚	心臓バイパス術(1件)、弁置換術(1件)等
救急部	8 枚	食道静脈瘤(2件)、気胸に対する胸膜接着(1件)等
呼吸器(内)科	7 枚	気胸に対する胸膜接着(5件)、肺癌・肺嚢胞の肺切除面の止血と空気漏れ防止(3件)等
呼吸器外科	6 枚	気胸に対する胸膜接着(1件)、気管瘻(1件)等
消化器科、胃腸科	5 枚	肝生検(2件)、胃癌・胃潰瘍等の手術時(1件)等。
口腔外科	5 枚	口腔腫瘍の手術時(2件)、口腔形成術(1件)等
消化器外科	5 枚	肝臓癌等の肝切除面の止血(3件)等

その他に、小児外科、麻酔科が各4枚、耳鼻咽喉科、循環器(内)科、皮膚科が各3枚、形成外科2枚、眼科、歯科、小児科が各1枚、その他の診療科4枚、診療科名未記載4枚。

出所) H13.5.18 ウェルファイド社報告書 p.5

⁴ ウェルファイド社がフィブリノゲン製剤の納入先に実施したアンケート調査の結果。

イ) 製造工程

フィブリン糊は適応外使用のため、医薬品製造承認申請書における記載がない。そのため、ミドリ十字社が発行したフィブリン糊に関する 2 種類の小冊子を参考に、その製造工程を記載する。なお参考とした 2 種類の小冊子とは「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」(1981 (S56) 年 9 月版) と「手術用接着剤としてのフィブリノゲン－ミドリ、トロンビン－ミドリの応用」(1982 (S57) 年版) である。

図表 4-5 フィブリン糊の製法

準備する薬剤とその数量	フィブリノゲン－ミドリ：1 瓶中凝固性蛋白 1g 含有 トロンビン－ミドリ：1 瓶中㊟トロンビン 500 単位含有 コンクライト－Ca：㊟塩化カルシウムの 0.5M 液 アプロチニン注射液：10,000KIE/ml 注射用蒸留水：日本薬局方品
調製方法	【A 液】 ・フィブリノゲン－ミドリを注射用蒸留水を加えて溶解する。 【B 液】 ・トロンビン－ミドリにコンクライト－Ca、注射用蒸留水、アプロチニン注射液を混合したものを加え、溶解トロンビン液を作成する。
使用方法	【重層法】 ・接着面にフィブリノゲン液を最初に塗布しておいて、あとでその上からトロンビン液を塗布する方法。 【混合法】 ・接着面にフィブリノゲン液とトロンビン液を予め容器の中で混ぜておき、これを直ちに組織に塗布する方法。
適用範囲	<ul style="list-style-type: none"> ・硬膜接着 ・神経吻合 ・微小血管吻合 ・血管縫合の保全 ・外傷性鼓膜欠損の閉鎖 ・代用血管の封鎖および縫合部位の保全 ・肝臓破壊、肝試験切開部および胆嚢切開部の接着 ・腎臓部分切除、腎臓破壊および前立腺切除時の創傷処置 ・腸吻合の保全 ・裂皮膚弁の接着 ・骨および軟骨部創傷腔の閉鎖（特に出血の危険性のある患者） ・軟骨および骨部接着 ・腱縫合の補強 ・気胸時の胸膜の接着 ・出血の恐れのある場合、抜歯後歯槽封鎖 ・コラーゲン線維束を用いる扁桃窩の封鎖時（特に出血の危険性のある患者） ・熱傷患者の遊離植皮術

出所) 「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」(1981 (S56) 年 9 月版)
「手術用接着剤としてのフィブリノゲン－ミドリ、トロンビン－ミドリの応用」(1982 (S57) 年版)

2) フィブリノゲン製剤の開発・製造段階における問題点

i) 原材料（ヒト血漿）の問題点

① フィブリノゲン製剤の原材料の変遷

当該医薬品の製造段階で用いられた原材料の変遷は図表 4-6 の通りである。殆どは子会社である米国アルファ社から輸入しており、初期には韓国やカナダからも輸入している。

1980 (S55) 年から 1987 (S62) 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%が輸入血と国内売血を混合している。1987 (S62) 年 5 月から 1992 (H4) 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、国内血のみのロットが混在している。1993 (H5) 年 9 月以降はすべて国内献血原料を使用し、現在に至っている⁵。

図表 4-6 フィブリノゲン製剤の原材料の変遷 (1994 (H6) 年まで)

時期	概要
1973(S48) 年 6 月	韓国の緑十字社から原料血漿を輸入開始 (1974 年 (昭和 49) 年 9 月まで)
1974(S49) 年 9 月	カナダのコンティネンタル・ファーマ社から原料血漿を輸入開始
1977(S52) 年 9 月	大韓民国の緑十字社により製造された乾燥人フィブリノゲン・バルク末の、原画分としての使用が承認される
1978(S53)年 11 月	米国のアルファ社から原料血漿を輸入開始
1980(S55)年	大韓民国の緑十字社で製造された原画分の使用停止。 米国アルファ社からの輸入血漿のみから 13 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 3 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1981(S56)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 6 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 9 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1982(S57)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 4 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 9 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1983(S58)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 4 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 14 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1984(S59)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 6 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 14 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1985(S60)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 8 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 6 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1986(S61)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 7 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 12 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。
1987(S62)年	米国アルファ社からの輸入血漿のみから 5 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。 米国アルファ社からの輸入血漿に加え、ミドリ十字での有償採血による国内血漿により 1 ロットのフィブリノゲン製剤が製造される。

⁵ H20.12.12 田辺三菱提供資料 『研究班からの質問に対する回答 (1)』