

# ティシールの関連経緯

当日配布資料 - 1

S59(1984).12  
承認申請

S63(1988).1  
承認

H3(1991).3  
加熱蒸気化処理承認

S55(1980).11~S59(1984).10  
非加熱  
国内治験

S61(1986).8~S62(1987).7  
乾燥加熱(60°C30hr)  
国内治験

H8(1996).10  
非加熱治験製剤の第  
4ルート調査

18施設 556例(13ロット)  
報告20編(一部では肝炎に関し、慎重な観察の上、見られなかった旨の考察有り)  
・副作用  
肝機能異常3例

10施設 46例  
約4万例分出荷  
使用成績調査4,905例  
投与後12ヶ月まで可能な限り肝機能検査実施

この際、非加熱治験2施設49例に関し、その後のカルテ等で健康状態に問題ないことを確認

HIV感染調査は死亡・連絡不能等を除く319例に検査。非加熱凝固因子製剤投与を受けていた血友病患者8例以外は全て陰性

以降、肝炎・肝機能異常関連副作用報告無し

国内状況

## 非加熱国内治験での肝機能異常3例の概要

年齢・性別	診断	術式	使用日	症状発現日	輸血等	症状	備考
46・女	左腎結石	接着・止血 (左腎部分切除術)	S57/7/15 (1982/7/15)	S57/7/16 (1982/7/16) (術翌日)	不明	GOT上昇: 翌日GOT65、3日後回復	術後3日目には回復
28・男	術後左腎盂皮膚瘻	縫合補強 (ステント再留置術)	S58/4/2 (1983/4/2)	S58/4/11 (1983/4/11) (術後10日目)	不明	GOT・GPT上昇 (LDH、ALP上昇): 術後GOT60、GPT185、LDH331、ALP157	術後の抗生剤が麻酔薬の副作用の可能性大。抗生剤変更により、1ヵ月目より改善し始め回復。
68・男	前立腺肥大症	止血 (恥骨上式前立腺摘出術)	S57/8/12 (1982/8/12)	S57/8/17 (1982/8/17) (術後6日目)	輸血600mL	GOT・GPT上昇 (ALP、γGTP上昇) 術後6日目よりGOT、GPT上昇 11日目GOT77、GPT174、ALP124、γ-GTP189と最高値 約1ヶ月後 GOT31、GPT54、ALP80、γ-GTP71 退院後徐々に下降 術後9ヶ月目 GOT30、GPT38	輸血による可能性が高い。約1ヵ月後より下降、術後9ヵ月目に回復。

乾燥加熱条件  
ウイルス安全性評価としては、特定製剤フィブリノゲンと近似  
・ティシール  
60°C30hr Sindbis ≥4.7  
・特定製剤フィブリノゲン  
60°C96hr Sindbis ≥4.3

乾燥加熱: 欧州約50万例(1987年時点の推定使用者数)使用においてNANBは確認されていない

## 【 外国承認状況 】

	非加熱	乾燥加熱	加熱蒸気化
ドイツ	S56(1981)/12	S60(1985)/2	H1(1989)/3
オーストリア	S54(1979)	S61(1986)/7	H4(1992)/3
イタリア	S59(1984)/3	S60(1985)/3	H2(1990)/6
デンマーク	S59(1984)/1	S60(1985)/9	H1(1989)/5
アイルランド	S58(1983)/8	S60(1985)/9	H2(1990)/6
カナダ	登録日不明	S60(1985)/11	H4(1992)/3
フランス	不明	S61(1986)/7	H5(1993)/1
スイス	S56(1981)/6	S60(1985)/12	H6(1994)/6
ベルギー	登録日不明	S63(1988)/11	H9(1997)/1

S60(1985)/1以降 加熱製剤のみ製造

現在まで約25年約1,500万例使用においてHIV,HBV,HCV感染は確認されていない  
海外で94年にC型肝炎1例報告があるとされるが、関連はPCRで否定されている。

海外状況

非加熱: 13カ国約50万例使用においてHBV,NANBは確認されていない  
(非加熱の海外臨床試験報告1編で、911例中1例NANBが観察されているが、本剤との関連は否定的とされている。)