

2005年7月26日
(追加 2005年10月20日)

厚生労働省医薬食品局
安全対策課 血液対策課 御中

ZLB ベーリング株式会社
代表取締役社長
ヘルマン・ストレンガー

フィブリノゲン配合剤（販売名：タココンブ）による
C型肝炎の疑い例に関する調査報告

厚生労働省医薬食品局安全対策課・血液対策課事務連絡（平成17年4月22日付）並びに
平成17年4月26日開催 薬事・食品衛生審議会薬事分科会 血液事業部会運営委員会報
告事項の【今後の対応】に基づき、弊社が実施した調査結果について報告申し上げます。

記

I. 調査結果の報告

1. 報告のあった製剤と同一のロットの製品を供給した医療機関に対して、本件について至急、情報提供するとともに、当該ロットの製品を使用した患者にC型肝炎（ジェノタイプIa型）が感染又は発症した情報がないかどうか確認すること。

当該ロットの製品の納入医療機関465軒に対し、本件について医薬情報担当者並びにメール便等により情報提供を実施致しました。情報提供は4月27日から開始し、4月29日に終了致しました。

また、当該ロットの製品の納入医療機関465軒に対して、C型肝炎の感染又は発症した情報がないか確認するよう医薬情報担当者に指示し、該当する全医療機関に対する依頼は終了致しました。

確認作業は、医薬情報担当者が訪問の上、医療機関が持っているカルテ等の資料・デー

タにより確認を実施致しました。なお、医療機関において新たに HCV 検査を実施する必要があると判断された場合には、その検査結果により確認致しました。(参考資料 1-1、2 参照)

2005 年 7 月 11 日現在、推定最大投与患者数(使用枚数)1,809 件に対し、1,628 件(1,712 枚)の確認が終了致しました。(表 1 参照)

その結果、本剤使用後に C 型肝炎の感染又は発症したとの新規情報は 0 件で、詳細は以下の通りでした。

- (1) 今回の依頼により新たに HCV 検査を実施して HCV 陰性の確認が行われた件数は 78 件であり、使用日から検査日までの期間はいずれも 3 ヶ月以上 (4 ヶ月：1 件、5 ヶ月：1 件、6 ヶ月以上：76 件) 経過していました。
- (2) 医療機関で実施した HCV 検査で HCV 陰性確認済と報告を受けた件数は 84 件でした。
- (3) (1) 及び (2) の結果より、感染・発症なしの報告件数 1,627 件中、162 件において HCV 検査の結果により HCV 陰性であることが確認されました。
- (4) その他の 1,465 件においても、医療機関での本剤投与後の一般臨床検査、診療所見等の情報により C 型肝炎の感染・発症がないことが確認されました。

なお、弊社より確認を依頼して回答待ちの件数が 97 枚分ありますが、これらは主に医療機関で検査等を予定しているが患者の都合等により確認がとれない医療機関です。但し、これらの医療機関からも現在までのところ、C 型肝炎の感染・発症に関する報告はないため、本剤による C 型肝炎の感染・発症はないと考えられます。

表 1 当該ロット製品 (632040) 使用後の C 型肝炎の感染・発症に関する確認結果

報告件数	1,628
①感染・発症なし	1,627
・医療機関での HCV 検査、一般臨床検査、診療所見等の情報により感染・発症なしと報告を受けた件数	1,549
上記のうち HCV 検査で確認済と報告を受けた件数	(84)
上記のうち本剤使用前から感染ありと報告を受けた件数	(63)
・今回の依頼により新たに HCV 検査を実施して感染・発症なしと報告を受けた件数	78
②感染・発症あり (2005 年 3 月 25 日報告済み症例)	1

2. 当該ロットの製品（同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他のロット製品を含む。）の在庫がある場合には、その出荷を当分の間、見合わせると同時に、当該ロットの製品を保有する医療機関に対しては、使用を控えるよう情報提供すること。

当該ロットの製品並びに同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他の4ロットの製品を納入した特約店に対して、当該ロットの在庫がある場合には出荷を控えるように、特約店担当者及び医薬情報担当者を通じて情報提供を実施致しました。

また、当該ロットの製品並びに同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他の4ロットの製品を納入した医療機関1,187軒に対して、在庫がある場合には、その使用を控えるように、医薬情報担当者並びにメール便等により情報提供を実施致しました。

情報提供は4月27日から開始し、4月29日に終了致しました。

ロット毎の出荷および在庫状況は以下の通りです。（表2、表3参照）

表2 当該ロットの製品

製造番号	有効期限	出荷数量	出荷時期	納入病院数	卸在庫	病院在庫	その他*	使用数
632040	2006/5/31	1,840	2003年12月 ～2004年1月	465	0	26	5	1,809

*基礎実験に使用

表3 当該ロットと同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他の4ロットの製品

製造番号	有効期限	出荷数量	出荷時期	納入病院数	卸在庫	病院在庫	使用数
631920	2006/5/31	1,810	2003年11月 ～2003年12月	438	0	15	1,795
631940	2006/5/31	1,728	2003年12月	327	0	5	1,723
632020	2006/5/31	1,711	2003年12月	429	0	10	1,701
632120A	2006/5/31	3,658	2003年12月 ～2004年4月	505	7	59	3,592

なお、同一原料ロットのフィブリノゲンから製造された日本向け以外の製品は参考資料2に示す通りでした。

何れのロットにおいても現在まで感染症報告はないことを確認致しました。

3. 当該ロットの製品の製造に関して、ウイルス不活化・除去工程に係る製造管理記録等を確認すること。

当該ロットの製品の製造に関して、ウイルス不活化・除去工程に係る製造管理記録等の確認を含め、遡及調査をしたところ、下記結果が得られました。

1. 原料血漿の製造前検査

本剤の原料血漿につきましては、事前に各種ウイルス検査が陰性であることが確認された登録ドナーから採取され、当該ロットに使用された原料血漿の512人分毎のミニプール及びプール血漿におけるNAT、並びにドイツのポール・エーリッヒ研究所によるプール血漿のNATはいずれもHCV-RNA陰性でした。本NATは、ジェノタイプ1aの検出が可能であることをWHOの標準品を用いて確認しています。

2. ウイルス除去・不活化等に係る製造管理記録等の確認

モデルウイルスを用いたウイルスバリデーション試験結果によると、製品の原材料である原料血漿から最終製品までの製造工程及びウイルス不活化工程に関する合計のウイルスクリアランス値は15以上であることを確認致しました。（別紙1参照）
当該ロットの製品の製造に関して、ヒト血液由来成分であるフィブリノゲン（ロット番号54566011）に関しましては、その製造管理記録等より、ウイルス不活化・除去工程を含む製造工程が、承認内容の製造条件に従って製造元のGMP上定められた製法から逸脱なく生産されたことをフィブリノゲンの製造元より確認致しました。また、製品製造工程に関しましても、その製造管理記録等より、ウイルス不活化・除去工程を含む製造工程が、承認内容の製造条件に従って製造元のGMP上定められた製法から逸脱なく製造されたことを製品の製造元より確認致しました。

3. 原料血漿の遡及調査

当該ロットの製品並びに同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他の4ロットの製品の原料血漿を構成する全ての供血血漿23,716本（13,866ドナー）について遡及調査をコンピューター検索システムにより実施した結果、同じドナーが再度供血したときの個別の血清学的検査の結果がHCV陰性、並びにミニプールのNATの結果がHCV-RNA陰性のドナーにより原料血漿が製造されていることを確認致しました。

4. 保管製品のNATの実施

弊社において保管している当該ロットの製品並びに同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他の4ロットの製品についてNATを行った結果、HCV-RNAがいずれも陰性であることを確認致しました。

4. 当該C型肝炎の疑い例の報告があった医療機関に対し、当該患者の治療歴（透析を含む。）、海外渡航歴の有無等の関連情報の提供を依頼すること。

当該C型肝炎の疑い例の報告があった医療機関に対し、追跡調査を実施致しました。その結果、当該患者の治療歴、海外渡航歴等の関連情報において、特にC型肝炎感染に係る関連情報はありませんでした。弊社より原料血漿の遡及調査の結果及び製造工程の確認結果を医療機関に対して情報提供致しました。その結果、特に追加情報はありませんでした。

II. 調査結果を踏まえた企業の見解（参考資料3参照）

1. 製造元における原料血漿の遡及調査の結果、当該ロット製品製造に使用された原料血漿は、同じドナーが再度供血したときの個別の血清学的検査の結果がHCV陰性であり、並びにミニプールのNATの結果がHCV-RNA陰性であることが確認されたものが使用されていることを確認した。
2. 原料血漿から最終製品までの製造工程でのウイルスクリアランス値は15以上であることを確認し、製造元での当該ロットのフィブリノゲン及び製品の製造工程において、GMP上定められた製法からの逸脱はなかったことを確認した。
3. 弊社保管当該ロット製品のNATの結果、HCV-RNA陰性であることを確認した。
4. C型肝炎の感染・発症の確認については、1,628件の確認が終了し、本剤使用後にC型肝炎の感染又は発症したとの新規情報は0件であった。そのうち、162件がHCV検査による確認が行われ、いずれも陰性であった。
5. 日本以外に出荷された当該ロット製品での感染症報告はないことを確認した。

以上のことから、当該製品によりC型肝炎が感染する可能性は否定的であると考えます。

以上

ウイルス減少係数 (Log10)

原料血漿からフィブリノゲン原薬までの製造工程 (ウイルス不活化処理を含む)

製造工程	BVDV (ウシウイルス性下痢ウイルス)	
	Run A	Run B
血漿		
↓ クリオプリシピテーション (Stage1)		
↓ Al(OH) ₃ 、グリシン沈殿、 第2回Al(OH) ₃ 吸着(Stage2)	(1.7±0.2)*	(1.3±0.1)
↓ 60℃20時間 液状加熱処理 (Stage3)	≥ 9.1±0.3	≥ 8.9±0.2
↓ グリシン沈殿(Stage4)	2.1±0.1	1.8±0.1
↓ 凍結乾燥(stage5)		
↓ フィブリノゲン (シート原料用)		
各累積減少係数 [log ₁₀] ±SE	≥ 11.2±0.3	≥ 10.7±0.2
累積減少係数 [log ₁₀] ±SE	≥ 11.0±0.2	

* : () 内の数値は累積減少係数には加えていない

最終製品におけるウイルス不活化工程

製造工程	PRV (偽狂犬病ウイルス)		PI-3 (パラインフルエンザウイルス3型)	
	Run A	Run B	Run A	Run B
γ線照射	≥ 4.79±0.25	≥ 4.67±0.23	≥ 4.32±0.28	≥ 3.96±0.32

注) 偽狂犬病ウイルス(PRV)及びパラインフルエンザウイルス (PI-3) は、BVDVと同様にエンベロープを持つ RNA ウイルスであり、本邦及び欧州におけるガイドライン*1,*2で、ウイルス・プロセスバリデーション試験に用いられるウイルスとして例示されている。これらのウイルスは本剤の最終製品製造工程における γ線照射によって、4 log₁₀ 以上不活化されることが確認された。

* 1 血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン (平成 11 年 8 月 30 日)

* 2 "The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses" CPMP/BWP/268/95, "Note for Guidance on Plasma-Derived Medical Products" CPMP/BWP/269/95 ver.2. The Requirement, Paul-Ehrlich-Institut in May 1994

2005年4月27日

侍史

ZLB ベーリング株式会社
営業統轄本部 本部長

「タココンブ」に関する調査のお願い

謹啓

時下、先生には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社ならびに弊社製品に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、弊社製品「タココンブ」の以下の製造ロット使用患者において HCV 感染の疑いに関する報告を医療機関より受け、薬事法第 77 条の 4 の 2 第 1 項の規定に基づいて、厚生労働省に対し感染症症例報告致しました。

厚生労働省の見解では当該製剤の原料血漿の PCR 検査結果及びウイルスの不活化・除去に係るウイルスクリアランス値からみて当該製剤による感染の可能性は低いと考えるが、念のため、該当ロットについて以下の対応をするよう指示を受けました。

該当ロット（632040 レギュラーサイズ）を供給した医療機関に対して、在庫の有無の確認と在庫があった場合は念のため使用を見合わせて頂く依頼、当該ロットの製品を使用した患者に C 型肝炎（ジェノタイプ Ia 型）が感染あるいは発症した情報がないかどうかの確認を取るようにとの事でありました。なお、本剤の当該ロットと同一ロットにおける感染症の報告例は現在までのところございません。

また、同じ原料血漿から他に 4 ロット（レギュラーサイズの 631920・631940・632020、ハーフサイズの 632120A）製造されているため、4 ロットについても在庫の有無等を確認させていただきたいと存じます。

つきましては、ご多忙中のところ誠に恐縮に存じますが、調査へのご協力の程宜しくお願い申し上げます。

謹白

2005 年 4 月 27 日

侍史

ZLB ベーリング株式会社
安全管理責任者

「タココンブ」に関する C 型肝炎調査のお願い

謹啓

時下、先生には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社ならびに弊社製品に格別のご高配を賜り有難く厚く御礼申し上げます。

さて、この度、弊社製品「タココンブ」(ロット NO.632040)による C 型肝炎の疑い例の報告に関連して、厚生労働省医薬食品局安全対策課・血液対策課事務連絡(平成 17 年 4 月 22 日付)により、当該ロットと同一の製品を使用した患者に C 型肝炎(ジェノタイプ Ia 型)が感染又は発症した情報が無いかどうか確認するように指示を受けました。

本剤は原料血漿の PCR 検査結果が陰性で、十分なウイルスの不活化・除去が行われているため、本剤による感染の可能性は低いと考えますが、念のため報告した製品と同一ロットを供給した医療機関に対して調査をお願いする次第です。

つきましては、貴施設において該当するロットの製品を使用した患者さんがいらっしゃいましたら、現在貴施設で所持・保管されている資料・データ(カルテ等)をご確認いただき、C 型肝炎の感染あるいは発症が無かったかどうかを確認いただいた上で、ご報告賜りたいと存じ上げます。

ご多忙中のところ誠に恐縮に存じますが、ご協力の程宜しくお願い申し上げます。

なお、本剤の当該ロットと同一ロットにおける感染症の報告例は現在までのところございません。

今後ともご指導・ご鞭撻の程宜しくお願い申し上げます。

謹白

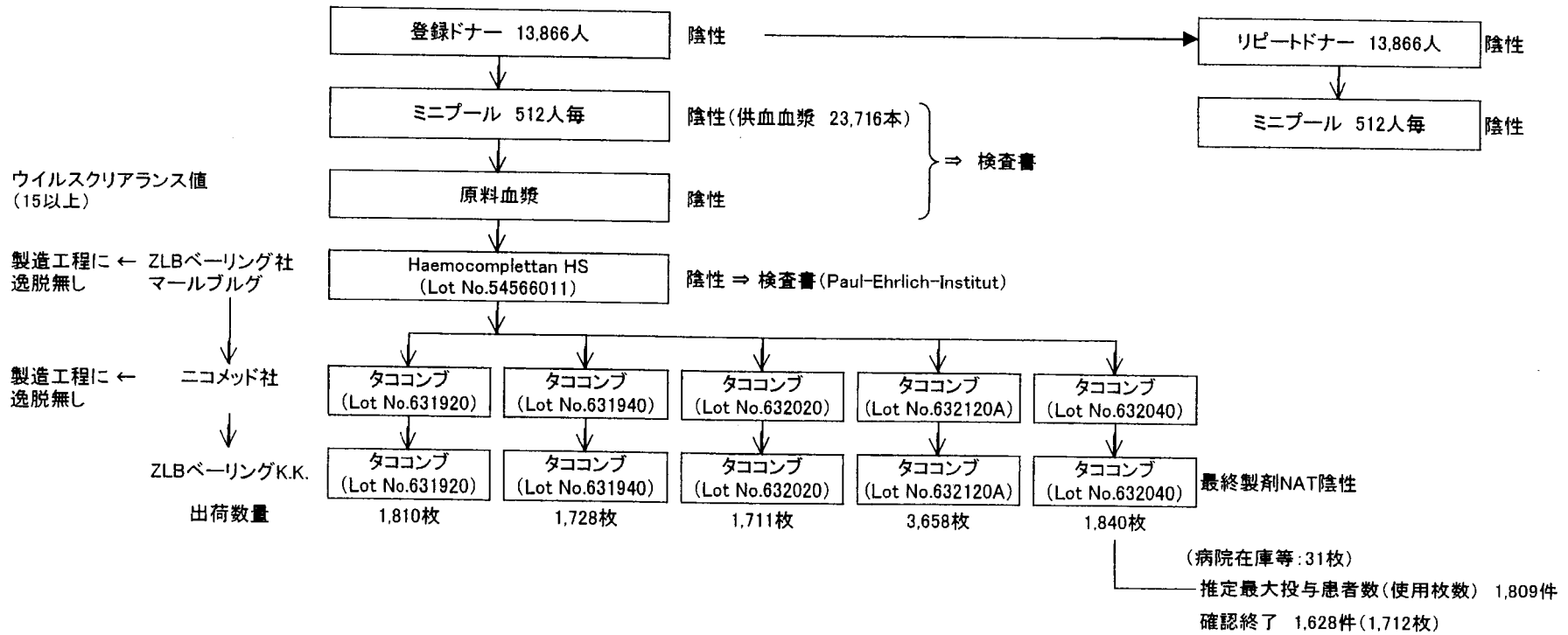
(参考資料 2)

同一原料ロットのフィブリノゲンから5ロットの小規模サイズの製品が日本向け以外製造され、その内訳は以下の通りでした。

製造番号	国名
631920B	韓国
631940B	韓国
632020B	韓国
632040B	韓国
632120B	韓国 ロシア カザフスタン

タココンプによるHCV感染疑い例に関する遡及調査

(参考資料3)



ウイルスクリアランス値 (15以上)

製造工程に ← ZLBベアリング社 マールブルグ 逸脱無し

製造工程に ← ニコメッド社 逸脱無し

ZLBベアリングK.K. 出荷数量

発症・感染なし	1,627
医療機関でのHCV検査、一般臨床検査、診療所見等の情報により感染・発症なしと報告を受けた件数	1,549
上記のうちHCV検査で確認済と報告を受けた件数	(84)
上記のうち本剤使用前から感染ありと報告を受けた件数	(63)
今回の依頼により新たにHCV検査を実施して感染・発症なしと報告を受けた件数	78
感染・発症あり(2005年3月25日報告済み症例)	1

回答待ち 97枚

(2005.7.11現在)

(追加資料)

2005年10月20日

フィブリノゲン配合剤（販売名：タココンブ）による
C型肝炎の疑い例の調査報告書に係る追加報告

2005年7月26日開催血液事業部会運営委員会並びに8月26日開催血液事業部会における質問事項につき、以下の通り報告させていただきます。

1. 最終製品の NAT について、検査機関、検査方法等を報告すること

保管している最終製品の NAT につきましては、弊社が外部の検査会社に依頼して検査を実施致しました。

検査方法は、製品固着成分を EDTA 水溶液に溶解し、RT-PCR 法により実施致しました。その検出限界は 50～100 コピーです。

また、試験実施に当たっては、製品を溶解するのに用いた EDTA 水溶液を陰性コントロールとして用いました。さらに、依頼先においては試験系の確認のため、陽性コントロール及び陰性コントロールを設けて試験を実施したと報告を受けました。

なお、当該ロットの製品の製造に使用された原料血漿につきましては、ミニプール血漿及びプール血漿、並びにポール・エーリッヒ研究所において HCV に対する NAT が陰性である事が確認されています。

最終製品における NAT につきましては、補助的データであると考えております。

2. 供血者の供血に来る頻度、検査方法等について報告すること

ZLB ベーリング社では、ドナーから採取した血漿に対する HCV の NAT は、外部機関である NGI (National Genetics Institute) において 512 人のミニプールに対して行っています。NGI における検査方法は RT-PCR 法で、HCV の検出感度は 20IU/ml です。製造プール血漿に関しては、NGI において同様の検査を行うと共に、ドイツのポール・エーリッヒ研究所においても NAT で確認されます。

また、ZLB ベーリング社では、原料血漿の確保に当たり以下の通り基準を設けています。まず、初回に登録されるドナーの選定に当たっては、初回訪問時に問診・健康診断、個別の血清学的検査及びミニプール血漿での NAT を実施し、6ヶ月以内に2回目の訪問があり、同様の検査に合格して適格ドナーとして認定されます。その後の再供血に当たっては、ウ

ウイルス感染のウインドウピリオドを考慮して60日間の個別血漿の保管期間を設け、次回の再供血時に陽性が確認された場合は、保管されている個別血漿は原料血漿として使用されずに破棄されます。

なお、供血ドナーは毎回の供血時に健康診断、個別の血清学的検査及びミニプール血漿でのNATが実施されています。

3. HCV ジェノタイプ 1a 型について確認すること

ジェノタイプ 1a 型の測定は、当該医療機関が外部の検査会社に依頼し、RT-PCR 法により実施したと報告を受けています。さらに、医療機関に対し保管検体がないかどうか確認を行った結果、医療機関及び検査会社ともに検体は保管されていないと報告を受けています。なお、検体の再検査については、患者本人の同意等を必要とするものであり、困難と考えています。

以上

血漿分画製剤でHCV（C型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例 （3月24日報告）について

1. 経緯

平成17年3月25日、製造販売企業からシート状生物学的組織接着・閉鎖剤（販売名：タココンブ）によるHCV感染の疑い事例の報告があった。

2. 事例

70歳代の男性。原疾患は呼吸器腫瘍。平成16年4月12日に手術を受けた際に当該組織接着・閉鎖剤及び生理的組織接着剤を使用される。

手術前の血液検査（平成16年3月23日）では、HCV抗体検査（第二世代）陰性であったが、手術後の平成16年5月11日に肝機能検査値の異常となり、5月12日のHCV抗体検査（第三世代）は陰性であったが、HCV-NATは陽性であった。

その後6月1日にHCV抗体検査（第三世代）で陽性となる。患者のHCVは、ジェノタイプIaであることが判明した。

3. 状況

(1) 使用された血液製剤（シート状生物学的組織接着・閉鎖剤）の原料血漿等について

- ① 報告された製剤のロットの原料血漿は米国で採血されたものであった。
- ② 当該原料血漿の512人分毎のミニプールの NAT 及びドイツ政府の検定機関（ポール・エーリッヒ研究所）による血漿プールに係る NAT では、ともに HCV-RNA は検出されていない。
- ③ 当該製剤の製造工程（原料血漿から製品の成分であるフィブリノゲンまで）のウイルスクリアランス値は11以上である（別紙）。

(2) 同一ロットの製剤

- ① 感染症例に関する自発報告はこれまでに国内外で報告されていない。当該ロットは国内では約1800シート（出荷ベースでの数量）、外国での販売数量は確認中。
- ② 本剤に使用されたフィブリノゲンと同一の原料ロットから複数のシート状生物学的組織接着・閉鎖剤の製品ロットが製造されており、①の他に4ロットの製品が販売された。当該ロットについても、同様に自発報告はこれまでに報告されていない。

(3) 文献によれば、ジェノタイプIaは日本人においては少なく、その罹患者は欧米で多い。

4. 今後の対応

(1) 当該製剤の原料血漿の検査結果及びウイルスの不活化・除去に係るウイルスクリアランス値からみて、当該製剤による感染の可能性は低いと考えるが、念のため、次の調査を行うよう製造販売業者に指示した。

- ① 報告のあった製剤と同一のロットの製品を供給した医療機関に対して、本件について至急、情報提供するとともに、当該ロットの製品を使用した患者にC型肝炎（ジェノタイプIa型）が感染又は発症した情報がないかどうか確認する。
- ② 当該ロットの製品（同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他のロット製品を含む。以下(1)において同じ。）の在庫がある場合には、その出荷を当分の間、見合わせると同時に、当該ロットの製品を保有する医療機関に対しては、使用を控えるよう情報提供する。

- ③ 当該ロットの製品の製造に関して、ウイルス不活化・除去工程に係る製造管理記録等を確認する。
- ④ 当該 C 型肝炎の疑い例の報告があった医療機関に対し、当該患者の治療歴（透析を含む。）、海外渡航歴の有無等の関連情報の提供を依頼する。
- (2) 調査結果についてフォローし、適切な対策を行う。当該製品ロット以外の他の 4 ロットの製品（同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他の製剤）については、当該ロットの調査状況を見ながらフォローアップを検討する。

(別紙) ウイルス減少係数 (Log10)

製造工程	BVDV	
	Run A	Run B
血漿		
↓		
クリオ分画 (Stage1)		
↓		
Al(OH) ₃ 、グリシン沈殿、 第 2 回 Al(OH) ₃ 吸着(Stage2)	(1.7 ± 0.2)*	(1.3 ± 0.1)
↓		
不活化処理 (Stage3)	≥ 9.1 ± 0.3	≥ 8.9 ± 0.2
↓		
1,2 回グリシン沈殿(Stage4)	2.1 ± 0.1	1.8 ± 0.1
↓		
凍結乾燥(stage5)		
↓		
フィブリノゲン (シート原料用)		
各累積減少係数 [log ₁₀] ± SE	≥ 11.2 ± 0.3	≥ 10.7 ± 0.2
累積減少係数 [log ₁₀] ± SE	≥ 11.0 ± 0.2	

* : () 内の数値は累積減少係数には加えていない

※※2004年10月改訂(第9版)

※2004年2月改訂

貯 法：遮光、密封容器、10℃以下に凍結を避けて保存
使用期限：外箱に表示(3年)

日本標準商品分類番号

87799

シート状生物学的組織接着・閉鎖剤
特定生物由来製品
指定医薬品
要指示医薬品^{※1}
タココンブ[®]
TachoComb[®]

	9.5cm×4.8cm (レギュラーサイズ)	4.8cm×4.8cm (ハーフサイズ)	3.0cm×2.5cm (スモールサイズ)
承認番号	21000AMY00288000		
薬価基準	1999年2月	2000年5月	2000年5月
販売開始	1999年4月	2000年7月	2000年7月
国際誕生	1991年9月		

注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。(「使用上の注意」の項参照)

【禁忌】(次の患者又は部位には使用しないこと)

1. 本剤の成分又はウシ血液を原料とする製剤(トロンビン、フィブリノリジン、幼牛血液抽出物等)、ウシ肺を原料とする製剤(アプロチニン等)、ウマ血液を原料とする製剤(抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン、抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン、乾燥まむしウマ抗毒素等)に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 下記の製剤による治療を受けている患者
凝固促進剤(臓器抽出製剤、蛇毒製剤)、抗線溶剤、アプロチニン製剤(「相互作用」の項参照)
3. 皮膚切開部(皮膚縁の癒合を妨げるおそれがある。)
4. メタクリル系接着剤(例：骨セメント等)によって補綴剤と接着する骨表面(微線維性コラーゲン製剤で、骨の海綿構造を塞ぐため、メタクリル系接着剤の結合力を弱める可能性があるとの報告がある。)

【用法及び用量】

接着・閉鎖部位の血液、体液をできるだけ取り除き、本剤を適切な大きさにし、乾燥状態のままあるいは生理食塩水でわずかに濡らし、その活性成分固着面を接着・閉鎖部位に貼付し、通常3～5分間圧迫する。

※【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者又は部位には慎重に使用すること)
 - (1)重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群(DIC)が考えられる病態を有する患者[本剤の成分が、血管内に流入した場合、血栓の形成あるいはDIC状態を悪化させるおそれがある。]
 - (2)溶血性・失血性貧血の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]
 - (3)免疫不全症患者・免疫抑制状態の患者[ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]
 - (4)視神経及び視束交叉の周囲(圧迫により視力障害を起こす可能性がある。)

※2. 重要な基本的注意

患者への説明

本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際して感染症伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。

※(1)本剤の原材料となる血漿については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の製造工程であるバスターゼーション処理(液状加熱処理)は、HIVをはじめとする各種ウイルスに対し、不活化・除去作用を有することが確認されているが、使用に際しては、次の点に十分注意すること。[「有効成分に関する理化学的知見」の項参照]

- 1)ウイルス不活化処理を行っているが、肝炎ウイルス等の感染の可能性を完全に否定することはできないので、観察を十分に行うこと。
- 2)血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の使用によりその感染の可能性を否定できないので、使用後の経過を十分に観察すること。

※※【組成・性状】

	成分	含量(1cm ² 中)	備考
有効成分	ヒトフィブリノゲン	5.5mg	ヒト血液由来成分 採血国：米国、オーストリア、ドイツ 採血方法 ^{注)} ：非献血
	トロンビン画分	1.38単位 (トロンビンとして)	ウシ血液由来成分
	アプロチニン	128単位(KIE)	ウシ肺抽出物
支持体	ウマコラーゲン	1.65mg	ウマ腱由来成分
添加物	ヒトアルブミン(ヒト血液由来成分、採血国：米国、オーストリア、ドイツ、採血方法：非献血)、L-塩酸アルギニン、リポフラビン、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム		
性状	9.5cm×4.8cm(レギュラーサイズ) 4.8cm×4.8cm(ハーフサイズ) 3.0cm×2.5cm(スモールサイズ)		
	本剤は、乾燥、白色のスポンジ状のシートで、活性成分固着面(片面)をリポフラビンで黄色に着色している。 本剤は、無菌製剤である。		

原料の製造工程においてアンチトロンビンⅢ(ヒト血液由来成分、採血国：米国、オーストリア、ドイツ、採血方法：非献血)、ヘパリン(ブタ腸粘膜由来成分)、トロンボプラステン(ウサギ脳由来成分)を使用している。

注)「献血又は非献血の区別の考え方」の項を参照。

【効能又は効果】

肝臓外科、肺外科、心臓血管外科及び産婦人科領域における手術時の組織の接着・閉鎖
(ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液又は体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に限る。)

(2)現在までに本剤の使用により変異型クワイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全には排除できないので、使用の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上使用すること。

(3)牛海綿状脳症原因物質の除去処理を行っているが、本剤の使用によりその感染の可能性を完全に否定することはできない。また、マウスの実験成績から、牛海綿状脳症原因物質がマウス脳内に直接投与された時感染性が高いとする報告があるので、脳神経外科領域では使用しないこと。

(4)本剤はヒト以外のウシ及びウマ由来の蛋白質(ウシトロンビン画分、ウシアプロチニン及びウマコラーゲン)を含有するため、本剤使用後にショック、アナフィラキシー様症状等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。特に、以下の場合には十分に注意すること。

1)本剤を使用したことのある患者に、本剤を再使用する場合

2)本剤に含まれるヒト以外のウシ及びウマ由来の蛋白質と同じ成分(ウシトロンビン画分、ウシアプロチニン及びウマコラーゲン)を含む他の製剤(ウシトロンビン製剤、ウシアプロチニン製剤、幼牛血液抽出物等)を使用したことのある患者に、本剤を使用する場合

(5)感染の可能性が高い部位に使用する際、本剤使用部位で膿瘍形成が助長される場合があるので、膿瘍が形成された場合には適切な処置を行うこと。

(6)使用された本剤に対し周辺臓器の癒着が起こる場合があるので、症状が認められた場合には適切な処置を行うこと。

なお、腸管との癒着が起こった場合、イレウスを引き起こすことがある。

3. 相互作用

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
凝固促進剤 (臓器抽出製剤、 蛇毒製剤) トロンビン フィブリノゲン フィブリノゲンHT ヘモコアグラッセ レプチラーゼS注 等	血栓形成傾向が あらわれるおそ れがある。	フィブリノゲンから フィブリンを生成 することにより血 栓形成傾向があら われることが考え られる。
抗線溶剤 トラネキサム酸 トランサミン注 ヘキサトロン注 リカバリン注 等 イブシロン-アミノ カプロン酸 イブシロンS注 イブシロンG		フィブリノゲンから 生成したフィブリン の溶解を妨げるこ とにより血栓形成 傾向があらわれる ことが考えられる。
アプロチニン製剤 トラジロール		

※ 4. 副作用

副作用集計の対象となった488例中に副作用は認められていない。また、臨床検査値集計の対象となった487例中1例(0.21%)に臨床検査値の異常(AST(GOT)、ALT(GPT)、LDHの上昇)が認められている。(承認時)

(1)重大な副作用

ショック：ショックを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、

全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

(2)重大な副作用(類薬)

1)微線維性コラーゲン製剤で、血腫、創哆開、癒着形成、異物反応、感染、発熱、膿瘍形成、一過性の咽頭痙攣及び異物性肉芽腫等が報告されている。

2)ウシトロンビン含有製剤の使用により抗ウシトロンビン抗体が産生される場合があり、ウシトロンビン含有製剤の再使用により凝固異常が認められたとの報告があるので、このような場合は投与を中止すること。

※(3)その他の副作用

頻度不明	
過敏症	皮疹
肝 臓	黄疸、肝機能障害、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇
血 液	好酸球増多、白血球増多
その他	発熱、CRP上昇

(4)その他の副作用(類薬)

1)フィブリン接着剤で、黄疸、肝機能異常、発熱、胸痛が報告されている。

2)配合成分の一つであるトロンビン製剤で過敏症、発熱、嘔吐、頭痛等が報告されている。

3)微線維性コラーゲン製剤で、過敏症が報告されている。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。本剤の使用によりヒトバルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性を否定できないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

6. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

(1)本剤は、無菌、乾燥状態であるのでアルミ包装が破損している場合は使用しないこと。

(2)使用直前に、開封して使用すること。

(3)本剤の裁断に際しては、はさみを使用すること。

(4)本剤は血液のついた手術器具や手袋に付着する場合があるので、手術器具や手袋の血液を取り除くこと。

(5)活性成分固着面(黄色面)を創面に貼付すること。

(6)本剤を生理食塩液で濡らしてから使用する場合は、濡らし過ぎると効果が低下するので、活性成分固着面(黄色面)をわずかに濡らし、直ちに使用すること。

(7)本剤をタンポン(ガーゼ)等で圧迫後は、慎重にタンポン(ガーゼ)等を取り除くこと。

(8)本剤を体外循環終了時等の噴出性あるいは流出性出血の激しい部位の接着・閉鎖に使用する場合は、適切な方法で血流を遮断した上で使用すること。

(9)創傷部位に対して適正面積を使用すること。

(10)創傷部位においてタンポンや栓の代わりとして使用しないこと。

8. その他の注意

本剤はウシトロンビン画分、ウシアプロチニン及びウマコラーゲンを含有するため、本剤を使用した患者に、これらを含む他の製剤を使用した場合、過敏症を発現する可能性があるため、本剤を使用した旨、患者に情報提供することが望ましい。

【薬物動態】

1. ヒトにおける薬物動態¹⁾

産婦人科領域の臨床試験において子宮筋腫核出術が施行され、その3又は7ヵ月後に内視鏡検査が行われた4症例のうち全症例で、本剤の消失が確認された。

2. (参考)動物における薬物動態^{2), 3)}

¹²⁵I標識ヒトフィブリノゲンを含む本剤(1cm×1cm)をラット肝臓創面に貼付し、その消長について検討した結果、貼付後4日目までに投与した放射活性の50.8%、貼付後21日目までに投与した放射活性の93.3%が排泄され、その大部分は尿中に排泄された。また、本剤(0.5cm×0.5cm)をラット肝臓創面に貼付後、経日的にその消長を肉眼的に観察した結果、貼付後20週には完全に消失した。

【臨床成績】⁴⁾⁻¹¹⁾

本剤の臨床試験(470例)における組織の接着・閉鎖効果に対する有効率は91.3%(有効以上例数/症例数)であり、領域別の有効率は下表のとおりであった。

領域	有効率%(有効以上例数/症例数)
肝臓外科領域	94.1(177/188)
肺外科領域	85.4(140/164)
心臓血管外科領域	93.2(68/73)
産婦人科領域	97.8(44/45)

【薬効薬理】

本剤は血液凝固系の最終段階を模倣する。本剤が出血面もしくは体液に接すると、フィブリノゲンとトロンピンが反応してフィブリンが生成する。生成したフィブリンは、直ちに重合を起こし、安定なフィブリン塊となり、組織を接着・閉鎖する。アプロチニンは、形成されたフィブリン塊がプラスミンにより溶解されるのを阻害する。

1. 正常ラット肝臓出血モデル及び凝固能低下ラットを用いた肝臓出血モデルにおいて、本剤は止血効果を示した。¹²⁾
2. ラット肝臓創部モデルにおいて、本剤は接着効果を示した。¹³⁾
3. イヌ肺air leakageモデルにおいて、本剤はair leakageの閉鎖効果を示した。¹³⁾
4. ウサギ頸動脈穿孔モデルにおいて、本剤は止血効果を示した。¹⁴⁾

※【有効成分に関する理化学的知見】

※1. ヒトフィブリノゲン

※(1)成分の由来：

ヒトの血液を原料としている。〔ウイルス安全対策については「使用上の注意2. 重要な基本的注意」の項参照〕

(2)ウイルス不活化処理方法とその対象ウイルス名並びに不活化確認方法：

製造工程においてウイルスの不活化を目的としてパスツリゼーション処理(60℃、20時間液状加熱処理)を施している。本処理を含む製造工程で、HIV(RNAウイルス)、単純ヘルペスウイルス(外被を持つDNAウイルス)、ポリオウイルス(外被を持たないRNAウイルス)、ウシウイルス性下痢ウイルス(HCV

のモデル)が不活化されることを、培養細胞を用いた試験において確認している。しかし、ウイルス等の感染性を完全に否定できない。

2. トロンピン画分

成分の由来：ウシの血液を原料としている。

3. アプロチニン

成分の由来：ウシの肺を原料としている。

4. ウマコラーゲン

成分の由来：ウマの腱を原料としている。

5. 製剤

最終製剤には滅菌処理として⁶⁰Coによるγ線照射を施している。なお、滅菌処理による性状の変化は認められていない。

【取扱い上の注意】

本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を使用した場合は、医薬品名(タココンブ)、製造番号(ロット番号)、使用年月日、患者の氏名・住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。

【承認条件】

国内及び海外を問わず、伝達性海綿状脳症の発生动向等に細心の注意を払うとともに、当該ウシに由来する成分(蛋白質)の製造者、当該製造に使用されるウシの原産国、使用臓器等の検索が可能となるようそれぞれを記録し、かつ保管すること。

【包装】

- 9.5cm×4.8cm 1枚(レギュラーサイズ)
- 4.8cm×4.8cm 1枚(ハーフサイズ)
- 3.0cm×2.5cm 1枚(スモールサイズ)

【主要文献】

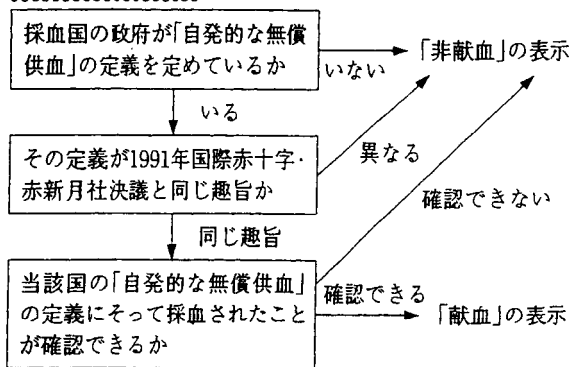
- 1) Osada H. et al. : SURGICAL TECHNOLOGY INTERNATIONAL VI, 31, 1998
- 2) 江角凱夫ほか：基礎と臨床, 29(1), 89, 1995
- 3) 及川寿浩ほか：薬理と治療, 26(11), 1817, 1998
- 4) 内野純一ほか：外科診療, 37(1), 113, 1995
- 5) 内野純一ほか：外科診療, 37(2), 235, 1995
- 6) 大和 靖ほか：外科診療, 37(1), 105, 1995
- 7) 大和 靖ほか：外科診療, 37(2), 245, 1995
- 8) 大和 靖ほか：新薬と臨床, 48(4), 478, 1999
- 9) 西田 博ほか：外科診療, 36(11), 1449, 1994
- 10) 西田 博ほか：外科治療, 78(4), 518, 1998
- 11) 落合和徳ほか：産婦人科の実際, 44(2), 253, 1995
- 12) 上田順久ほか：日本薬理学雑誌, 113(3), 177, 1999
- 13) 菅野 聡ほか：日本薬理学雑誌, 113(4), 269, 1999
- 14) 前川祐理子ほか：応用薬理, 56(5/6), 191, 1998

※※【文献請求先】

ZLBベーリング株式会社
ファーマコビジランス部 くすり相談窓口
〒104-0054 東京都中央区勝どき一丁目13番1号
TEL 03(3534)5870
FAX 03(3534)5861

※※【献血又は非献血の区別の考え方】

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



※※ 輸入販売元 ZLBバーリング株式会社
東京都中央区勝どき一丁目13番1号

事 務 連 絡
平成17年4月22日

ZLB ベーリング株式会社 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課
血液対策課

フィブリノゲン配合剤（販売名：タココンブ）によるC型肝炎の疑い例に
関する調査及び報告について

薬事法第77条の4の2第1項の規定に基づく、貴社からの標記症例（第1報報告平成17年3月25日付）に係る情報について、本日、原料血漿について再調査の結果、HCV-RNA が陰性であること、また、ウイルス不活化・除去工程において十分なウイルスクリアランス値を持っている旨の報告を受けたところであるが、報告された症例のC型肝炎ウイルスはジェノタイプIaであったことから、貴社においては、念のため、下記について至急調査等を実施の上、進捗状況について逐次報告されたい。

記

1. 報告のあった製剤と同一のロットの製品を供給した医療機関に対して、本件について至急、情報提供するとともに、当該ロットの製品を使用した患者にC型肝炎（ジェノタイプIa型）が感染又は発症した情報がないかどうか確認すること。
2. 当該ロットの製品の在庫がある場合には、その出荷を当分の間、見合わせると同時に、当該ロットの製品を保有する医療機関に対しては、使用を控えるよう情報提供すること。
3. 当該ロットの製品の製造に関して、ウイルス不活化・除去工程に係る製造管理記録等を確認すること。
4. 当該C型肝炎の疑い例の報告があった医療機関に対し、当該患者の治療歴（透析を含む）、海外渡航歴の有無等の関連情報の提供を依頼すること。

平成 17 年 10 月 20 日

輸血用血液製剤に係る受血者への HEV 感染防止対策について（案）

1 現状

ALT 高値の献血者の HEV 感染率が高い北海道において、試行的に、①豚、猪、鹿（動物種不明を含む）の生肉・生レバーの喫食歴を問診するとともに、②研究の一環として道内の全献血者の NAT を実施してきた結果、平成 17 年 1～8 月までに HEV-NAT 陽性が 16 例みられたが、問診で確認されていたのは 1 例のみであった。なお、その後の調査で計 5 例に該当する喫食歴が疑われた。

2 今後の対策

(1) NAT 及び感染範囲に係る調査の実施

HEV-NAT については、引き続き、北海道の献血者で全例実施するほか、感染の広がりをもより正確に確認するため、まずは HEV 抗体検査を全国の基幹センターで 1,000～1,500 検体程度無作為に実施する。この際、献血者に対しては HEV 抗体検査の実施の趣旨を十分に説明する必要がある。

また、抗体陽性率の高い地区においては適宜 NAT を実施し、今後の NAT 拡大の必要性を検討する。

(2) 問診の強化

HEV-NAT 陽性者 16 例に対する喫食歴の調査結果から、動物種やレバーの加熱の有無にかかわらず、「生肉（生焼けを含む）、レバー、ホルモンの喫食歴を有する者」が回答者 10 例全例に確認できた。

このような結果から、北海道の献血受付時の予診において、研究的に質問内容を拡大して「過去 3 か月以内の生肉（生焼けを含む）、レバー、ホルモンの喫食歴」を聴取し、該当する場合は詳細な調査を試行し、その結果を踏まえて、より効果的な問診を実施するための検討を行う。

なお、現在、受付時に口頭で確認しているが、紙に書かれた質問用紙を示して聴取するなど、よりの確に確認する。

(3) HEV のスクリーニング法の開発等

平成 17 年度厚生労働科学特別研究費補助金等により、現在、使用している自家製の抗体及び NAT 試薬の標準化を進めるとともに、NAT の迅速な実施のため、機械化・自動化に向けて取り組む。

