

平成14年4月22日

## フィブリノゲン製剤の安全対策等に関する報告命令について（2）

### 1 概要

平成14年4月5日付けで三菱ウェルファーマ株式会社（以下「ウ社」という。）より提出のあった「命令書（厚生労働省発医薬第0322072号）に対するご報告」に記載されている内容等に関して、安全対策等の状況の実態をさらに正確に把握する必要が生じたため、薬事法第69条第3項の規定による報告命令（2回目）を別添のとおり発出した。

（参考）これまでの経緯

- ・ 3月21日 新聞報道において、フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルス感染問題の取り上げ。
- ・ 3月22日 ウ社に対し、第1回目の報告命令を発出する。
- ・ 4月 5日 ウ社より報告命令に対する報告書が提出される。
- ・ 4月15日 ウ社に対し、昭和59年の再評価基礎資料などの提出を医薬局長通知により要請する。
- ・ 4月19日 ウ社より資料が提出される。

### 2 報告命令の主な内容

#### (1) 安全対策について

- ・ ウ社（旧ミドリ十字時代等を含む）の安全性等に関する情報収集・提供体制
- ・ 過去のフィブリノゲン製剤の回収等に関する経緯等
- ・ これまでに実施された肝炎発生状況の調査結果の提出 他

#### (2) ドナースクリーニング、不活化処理等について

- ・ 原料血漿のスクリーニング方法、製造工程における不活化方法の変遷
- ・  $\beta$ プロピオラクトン処理、乾燥加熱処理、SD処理等の科学的根拠及びその実施状況 他

#### (3) 再評価について

- ・ 学会等からの適応存続に関する要望の有無について

#### (4) その他

- ・ 添付文書の記載内容の変更の経緯、理由等
- ・ フィブリノゲン製剤に係る各年度毎の販売数量、販売金額、社内売上高に占める割合及び納入先医療機関数 他

### 3 提出期限

平成14年5月31日（金）



厚生労働省発医薬第0422028号

命 令 書

三菱ウェルファーマ株式会社  
取締役社長 飯田 晋一郎  
大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

薬事法（昭和35年法律第145号）第69条第3項の規定により、別紙の事項について、平成14年5月31日までに当職あて報告することを命ずる。

なお、本命令に基づく報告をせず、又は虚偽の報告をした場合は、同法第87条第1項第7号の規定により罰金に処せられることがある。

理 由

昭和39年に株式会社ミドリ十字が承認を取得したフィブリノゲン製剤（ウェルファイド株式会社（平成13年10月に三菱ウェルファーマ株式会社に名称変更）が平成10年に株式会社ミドリ十字より承継したもの。）について、旧株式会社ミドリ十字の当該製剤に関する安全対策等の実態を正確に把握する必要があるため。

平成14年4月22日

厚生労働大臣 坂 口 力

## 1. 安全対策について

- (1) 昭和52年以降現在までの貴社（旧株式会社ミドリ十字及び同社の承認を承継した旧吉富製薬株式会社（その後、ウェルファイド株式会社に社名変更）を含む。（4）において同じ。）における医薬品の安全性、有効性等に関する情報収集及び提供の体制の変遷を明らかにすること。
- (2) 平成14年4月5日付けで貴社より提出のあった「命令書に対するご報告」（以下「報告書」という。）3ページで、「当社フィブリノゲン製剤（中略）副作用として報告された肝炎発症例は3例のみであった」との再評価申請資料の記述を引用しているが、当該肝炎発症例に係る報告徴収の具体的な方法を明らかにすること。
- (3) 報告書11～13ページで、旧株式会社ミドリ十字が昭和62年4月20日、昭和63年6月6日、平成5年12月27日及び平成6年12月15日の4度にわたってフィブリノゲン製剤の回収、返品又は交換（以下「回収等」という。）を実施した旨記述しているが、それぞれの回収等について、以下の事項を明らかにすること。
  - ① 回収等を実施するに至った背景
  - ② 回収等の実施方法、対象及び結果（回収等の対象本数、実際に回収等された本数、回収率（返品率、交換率）、回収等対象医療機関の特定方法等）
  - ③ 当時の回収等に係る社内体制
- (4) フィブリノゲン製剤について、貴社がこれまでに実施した肝炎発生状況の調査に関する調査方法及び調査結果をすべて報告すること。また、旧厚生省の血液製剤評価委員会に提出した資料があれば、当該資料も併せて提出すること。

## 2. ドナースクリーニング、不活化処理等について

- (1) 昭和54年以前のフィブリノゲン製剤の原料血漿及び原画分の入手先を明らかにすること。
- (2) フィブリノゲン製剤について、昭和39年の承認取得以降現在までの原料血漿及び原画分（輸入している場合には、当該輸入品を含む。）並びに原料血漿のドナーのスクリーニング方法（HIV、HAV、HBV、HCV等への対応）に関する変遷を、経緯、背景、根拠等も含めて明らかにすること。
- (3) 報告書9ページで、 $\beta$ プロピオラクトン処理の有無が昭和52年当時の米国製のフィブリノゲン製剤と旧株式会社ミドリ十字製のフィブリノゲン製剤の相違点であると推測する旨の記述があるが、その根拠を明らかにすること。

- (4) 低温エタノール処理に関連して、以下の事項を明らかにすること（原料血漿又は原画分を輸入している場合には、当該輸入品の輸入先における処理方法を含め明らかにすること。以下(9)までにおいて同じ。）
- ① 導入の検討を開始する根拠となった情報、検討の経緯及び指標としたウイルス等の種類
  - ② 処理条件の設定根拠
  - ③ 導入以降現在までの実際の工程における低温エタノール処理の実施状況（製造記録等裏付けとなるデータを添付すること）
- (5) 紫外線照射処理に関連して、以下の事項を明らかにすること。
- ① 導入の検討を開始する根拠となった情報、検討の経緯及び指標としたウイルス等の種類
  - ② 処理条件の設定根拠
  - ③ 導入以降現在までの実際の工程における紫外線照射処理の実施状況（製造記録等裏付けとなるデータを添付すること）
- (6)  $\beta$ プロピオラクトン処理及び抗HBsグロブリンによる処理に関連して、以下の事項を明らかにすること。
- ①  $\beta$ プロピオラクトン処理の導入検討を開始する根拠となった情報、検討の経緯及び指標としたウイルス等の種類
  - ② 昭和60年11月に「 $\beta$ プロピオラクトンが入手不能」（報告書11ページ）となった理由
  - ③ 昭和60年11月に「 $\beta$ プロピオラクトン処理に代えて抗HBsグロブリンを添加」（報告書11ページ）することとした理由及び根拠（ $\beta$ プロピオラクトン処理の代替手段としての妥当性について、当時の知見と現在の知見の双方に基づき明らかにすること）
  - ④  $\beta$ プロピオラクトン処理及び抗HBsグロブリンによる処理の導入以降現在までの実際の工程における実施状況（製造記録等裏付けとなるデータを添付すること）
- (7) 乾燥加熱処理に関連して、以下の事項を明らかにすること。
- ① 導入の検討を開始する根拠となった情報、検討の経緯及び指標としたウイルス等の種類
  - ② 処理条件（60℃、96時間等）の設定根拠
  - ③ 導入以降現在までの実際の工程における乾燥加熱処理の実施状況（製造記録等裏付けとなるデータを添付すること）
- (8) SD処理に関連して、以下の事項を明らかにすること。
- ① 導入の検討を開始する根拠となった情報、検討の経緯及び指標としたウイルス等の種類
  - ② 処理条件の設定根拠
  - ③ 導入以降現在までの実際の工程におけるSD処理の実施状況（製造記録等裏付けとなるデータを添付すること）

(9) (4)から(8)までの処理方法以外の不活化処理方法を実施している場合には、当該処理方法に関連して、以下の事項を明らかにすること。

- ① 導入の検討を開始する根拠となった情報、検討の経緯及び指標としたウイルス等の種類
- ② 処理条件の設定根拠
- ③ 導入以降現在までの実際の工程における当該処理方法の実施状況（製造記録等裏付けとなるデータを添付すること）

### 3. 再評価について

昭和59年6月に再評価の基礎資料を旧厚生省に提出して以降平成10年3月に再評価結果が出されるまでに、学会又は専門医等から旧株式会社ミドリ十字に対して、「後天性低フィブリノゲン血症」の適応存続に関する要望等がなされた事実がないかを確認の上、報告すること。

### 4. その他

- (1) 報告書の別添として提出されたフィブリノゲン製剤の添付文書について、欠落している可能性がある（例えば、1985年9月の版はD版とされており、それ以前にA版からC版が存在していたことが推測される。）ことから、再度調査の上、提出すること。
- (2) 昭和39年の承認取得以降現在までの添付文書（上記(1)の調査の結果提出する添付文書を含む。）の記載内容の変更の経緯、理由等をそれぞれ明らかにすること。
- (3) 報告書11ページで、「アメリカにおいては本剤の使用により、15～20%の急性肝炎の発症があるとの報告があり」との使用上の注意の記述を引用しているが、当該報告の詳細な内容を明らかにするとともに、当該報告の写しを提出すること。
- (4) フィブリノゲン製剤について、非加熱（献血／その他）、乾燥加熱（献血／その他）、乾燥加熱＋SD処理（献血／その他）、それぞれの各年度毎の販売数量、販売金額、売上高に占める割合及び納入先医療機関数を明らかにすること。

なお、以上この命令書に基づく報告を行うに当たっては、その報告内容の根拠となる資料（バリデーション・データを含む。）を添付するとともに、現在貴社に勤務する者だけでなく退職者を含む関係者を対象として、網羅的に調査を行うこと。

また、報告書の内容についても、改めて退職者を含む関係者を対象として網羅的に調査を行った上で、再度その結果を報告すること。