

平成14年6月18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（3）

1 概要

平成14年5月31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0422028号）に対するご報告」に記載されている内容等に関して、ウイルス不活化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（3回目）を別添のとおり発出した。

（参考）これまでの経緯

- ・ 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。
- ・ 4月22日 ウ社に対し第2回目の報告命令発出
- ・ 5月31日 ウ社より第2回報告命令に対する報告書の提出

2 報告命令の主な内容

(1) ウイルス不活化等について

- ・ 紫外線照射、βプロピオラクトン処理等の不活化条件の妥当性の検証
- ・ 過去の製品に関するウイルス減少率の評価
- ・ βプロピオラクトン分解物の毒性の評価 他

(2) 肝炎報告例について

- ・ 過去の製造ロットと肝炎発生例との関係
- ・ 肝炎発生状況の調査対象期間の設定理由 他

(3) 添付文書について

- ・ 添付文書の改訂の経緯の再調査
- 他

3 提出期限

平成14年7月16日（火）。なお、実験の完了までに一定の期間を要するため、期限までに報告できないものがある場合には、報告に要する最低限の期間及び当該期間を要する根拠を当該期限までに報告させることとする。



別 添

厚生労働省発医薬第0618053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7月16日までに当職あて報告することを命ずる。その際、別紙の事項のうち実験を要するものについて、当該実験の完了までに一定の期間を要するために上記期限までに報告できないものがある場合には、報告に要する最低限の期間及び当該期間を要する根拠を当該期限までに報告すること。

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6月18日

厚生労働大臣 坂 口 力

1. ウイルス不活化等関係

(1) 紫外線照射、 β プロピオラクトン処理、抗HBsグロブリン添加及び乾燥加熱処理（いずれも旧株式会社ミドリ十字がフィブリノゲン製剤の製造にあたり実施していた処理方法のことをいう。以下同じ。）に関連して、当時の不活化条件の科学的妥当性について、現時点での科学的知見に基づき、ウイルスバリデーションを改めて実施し直し、その結果を報告すること。

なお、報告に当たっては、平成14年4月5日付け報告書の15頁に記載されているものと同様、定量的な評価を行うこと。

(2) 平成14年4月5日付け報告書の15頁に記載されている「ウイルスバリデーション試験」の根拠となった資料を調査し、提出すること。

(3) ウイルスバリデーションの結果((1)及び(2)に掲げるものを含む。)等から、昭和39年の承認取得以降現在に至るまでの各年代毎のウイルス減少率がどの程度であったと考えられるのか検討し、結果を報告すること。

なお、報告に当たっては、各年代毎にどのような不活化方法を実施していたのか、併せて記載しておくこと。

(4) 平成14年5月31日付け報告書（以下「前回報告書」という。）の21頁によると、「 β プロピオラクトンは、水溶液中で速やかに分解されて最終製剤には残留しない」と記載されているが、このことに関連して当時の製造条件で以下の事項を明らかにすること。

- ① β プロピオラクトンの経時的な残存量
- ② β プロピオラクトン分解物の種類及び量
- ③ β プロピオラクトン分解物の各種毒性データ

(5) 輸入原料血漿及び輸入原画分について、国内入荷後、どのような不活化処理が行われていたのか明らかにすること。

なお、報告に当たっては当時の製造工程図を添付し、どの段階でいかなる不活化処理を実施していたのか記載しておくこと。

- (6) 前回報告書の19頁中の(6)①の回答によると、「 β プロピオラクトン処理の導入検討は、昭和40年(1965年)5月19日付の技術研究指令第207号(資料2-(6)-1)によって開始されたと推定される」と記載されているが、この研究指令を発出するに至った背景を明らかにすること。
- (7) 前回報告書に添付されている資料2-(6)-1(1965年(昭和40年)5月19日付け技術研究指令第207号)によると、 β プロピオラクトン処理については「実際の効果は今後3年間に亘る製品使用病院からの苦情の集積によつて求めることになる」とされているが、その後のフォローアップ結果及び当該結果に基づき講じた措置を明らかにすること。
- (8) 前回報告書に添付されている資料2-(6)-2(1965年(昭和40年)11月11日付け調査研究録「注射用フィブリノーゲンのベータ・プロピオ・ラクトン処理法の検討」)の17頁、3-4③によると、「分画課所在の照射装置」については「機会を見て組立てて、諸元を検討したい」と記載されているが、その後の検討結果及び当該結果を実際の製造ラインにどのように反映したのか明らかにすること。
- (9) 低温エタノール処理、紫外線照射、 β プロピオラクトン処理、抗HBsグロブリン添加、乾燥加熱処理及びSD処理について、実験室レベルでの不活化条件の検討結果(例:前回報告書に添付されている資料2-(6)-2、資料2-(7)-5、資料2-(7)-6、資料2-(8)-6等)を受けて、実際の製造規模にスケール・アップする際に実施したバリデーションの結果を明らかにすること。
- (10) β プロピオラクトン処理に紫外線照射を組み合わせた不活化処理方法について、どの程度ウイルスの不活化が行われていたと考えられるのか、既存文献等を用いて考察し、その結果を明らかにすること。
- また、フィブリノーゲン製剤中の β プロピオラクトン残存量及び当該残存量での β プロピオラクトンの安全性についても既存文献等を用いて考察し、その結果を明らかにすること。

2. 肝炎報告例関係

(1) 過去に製造した全てのロットについて、フィブリノゲン製剤の投与による肝炎発生例（輸血等の併用例であって、フィブリノゲン製剤の投与によることが完全には否定できないものを含む。）との関係（ロット番号毎の製造年月日、実施していた不活化処理方法の種類、投与時期、肝炎発生の報告の有無、発生した肝炎の種類、肝炎発生数、輸血等の併用の有無、肝炎発生の年月日、肝炎発生の情報を得た年月日等）を明らかにすること。

(2) 前回報告書の11頁に記載されている「フィブリノゲン—ミドリ（非加熱）」の肝炎発生状況調査について、調査対象期間を「昭和61年7月～昭和62年4月」とした経緯及び理由を明らかにすること。

また、この調査の発端となったと考えられる青森県における昭和61年の肝炎集団感染等に関連して、旧株式会社ミドリ十字が行った調査等の経緯をすべて明らかにすること。

3. 添付文書関係

前回報告書中の平成14年4月22日付け命令書の4の(2)に対する回答については、特に記載内容の変更の経緯、理由について不明瞭な点が多いため、貴社に残されている全ての資料を精査し、現時点で本件に関して貴社が把握している情報を全て報告すること。特に、昭和49年5月の添付文書の改訂については、同時期に他の血液製剤において同様の改訂を行った事実がないか調査の上、その結果を併せて報告すること。

4. 製造記録関係

前回報告書に添付されている資料2-(4)-13等によると、乾燥加熱製剤「フィブリノゲンHT—ミドリ」については、製品ロット番号「F006—HT」のものが最初の製造ロットとのことであるが、製品ロット番号「F001—HT」から「F005—HT」までのものは製造していなかったのか明らかにすること。

仮に製造していたのであれば、当該製品の使途等についても併せて報告すること。

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。