

年	月日	主な出来事
1976 (S51)	1月22日	厚生省、血液製剤を再評価の対象外とし、再評価指定を終了する方針を策定 <sup>130</sup> 血液製剤は「血液成分であって有用性に問題はない」との判断に基づき、再評価指定しないまま、医療用単剤の再評価指定を終える方針とする。  なお、本通知を持って、医療用単剤の主な成分の指定は終了する。現在未指定成分は下記のものであるが、これらの再評価については将来の問題として考慮したい。 1. 麻薬 …特定の法律によりその使用は制限されており、また効果について疑問の余地はない。 2. 覚せい剤 …同上 3. ワクチン類…公衆衛生局で別の審議会において使用法を定めている 4. 血液製剤 …血液成分であって有用性に問題はない 5. 診断薬 …効能は問題なく安全性の問題のみであり（以下判別不可） 6. 生薬類 …製剤原料として使用される場合が多い 7. 治療を主目的としない医薬品 浣腸薬（グリセリン、オリブ油）
	3月3日	「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認申請 生物学的製剤基準におけるフィブリノゲン製剤の呼称が「人血漿フィブリノゲン」から「乾燥人フィブリノゲン」に変更されたことに伴う、「販売名」、「用法・用量」、「効能または効果」欄の字句を「フィブリノゲン」から「フィブリノゲン」に変更するため。
	3月17日	医薬品再評価特別部会、血液製剤は当面再評価指定しない方針を了承 <sup>131</sup>  7. 単剤の成分指定状況について  安全課長：医療用単剤の成分指定についてはこれまでに18回にわたって行っており、延べ1332成分の指定を終えている。医療用単剤の大部分をカバーしたこととなる。現在未指定成分は麻薬、覚せい剤、ワクチン類、血液製剤、診断薬、生薬類、及び治療を主目的としない医薬品であり、これらについては将来問題があれば指定して行くこととし、副作用などの点については副作用調査会などで検討してもらうこととしたい。 部会長：了
	4月30日	「フィブリノゲン-ミドリ」の製造承認
1978 (S53)	6月7日	医薬品再評価特別部会、血液製剤等を今後再評価指定する旨を了承 <sup>132</sup>  ②医療用医薬品の指定について  事務局：血液製剤主として血漿分画製剤、放射性医薬品、X線造影剤、機能検査用試薬などにつき今後再評価対象に指定したい旨の説明。 長谷川：血漿分画製剤については、適応を見直す必要のあるものが多い。抗血友病人グロブリンについても見直しは必要と考える。この原料は原料が人血なので、むやみに使われると必要な時に使えなくなる。また体外診断薬についてもいいかげんなものだと診断をあやまらせる

<sup>130</sup> 医薬品再評価に関し資料提出を必要とする有効成分等の範囲について—その18（通知）（決裁文書）薬務局安全課 1976(S51)年1月22日（東京乙B128）

<sup>131</sup> 医薬品再評価特別部会議事録 医薬品再評価特別部会 1976(S51)年3月17日（東京乙B129）

年	月日	主な出来事
		おそれがあるので何か手を打ってほしい。 (中略) 部会長：医療用医薬品指定に関する事務局の説明を概ね了承する。
	10月16日	<p>第一次再評価の最終指定にて、血液製剤が再評価指定されるもフィブリノゲン製剤は指定されず<sup>133</sup></p> <p>フィブリノゲン製剤は再評価指定の対象とされなかった。「保存血液」、「人赤血球濃厚液」、「人赤血球浮遊液」、「乾燥抗血友病人グロブリン」、「乾燥抗破傷風人免疫グロブリン」、「人フィブリン膜」、「人免疫血清グロブリン加注射用クロラムフェニコール」は再評価対象から除外された血液製剤の有効成分及びその理由として説明されているが、フィブリノゲン製剤に関する言及はなし。</p> <p>下記に該当する品目についてその資料を昭和54年1月31日までに提出するよう貴管下関係業者に周知徹底方よろしく願います。</p> <p>記</p> <p>単味剤である医療用医薬品であって別記の有効成分を含有するもの</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 放射性医薬品 (中略)</li> <li>2. 血液製剤 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 液状人血漿</li> <li>(2) 乾燥人血漿</li> <li>(3) 加熱人血漿蛋白</li> <li>(4) 人血清アルブミン</li> <li>(5) 人免疫グロブリン</li> <li>(6) 人赤血球抽出成分 (エリトロゲン)</li> </ol> </li> <li>3. 検査用薬 (中略)</li> </ol> <p>上記有効成分を含有する医薬品であって、他の薬効を標榜するものを含む。</p>

## ② 当該医薬品が第一次評価最終期限までに再評価対象とならなかった理由

上記の通り、厚生省は1978(S53)年10月の最終指定において、血液製剤を再評価指定したものの、フィブリノゲン製剤はその対象としなかった。

フィブリノゲン製剤は、生物学的製剤基準における名称変更に伴い、1976(S51)年3月に販売名を変更し、新たに「フィブリノゲン・ミドリ」としての製造承認を得ていたため、1967(S42)年9月30日以前に製造承認を受けた医薬品を対象にするという第一次再評価の条件に該当しなかったことがその理由である。

なお、「フィブリノゲン・ミドリ」の製造承認にあたっては、名称変更のみであったために臨床試験資料が添付されておらず、有効性・安全性に関し実質的な審査がなされないまま製造承認がなされている。

厚生労働省はこのような対応をとった理由について、「行政の恣意性を排除し公正性と透明性を確保すべく、対象となる医薬品を特定するにあたり承認日をもって画一的に対応した」としている。

<sup>132</sup> 医薬品再評価特別部会議事録 医薬品再評価特別部会 1978(S53)年6月7日(東京乙B132)

<sup>133</sup> 昭和53年10月16日薬発第1355号 医薬品再評価に関し資料提出を必要とする有効成分等の範囲について-その20(通知) 厚生省薬務局長 1978(S53)年10月16日

図表 3-55 第一次再評価におけるフィブリノゲン製剤の扱いに関する厚生労働省見解

行政の恣意性を排除し公正性と透明性を確保すべく、対象となる医薬品を特定するにあたり承認日をもって画一的に対応した。フィブリノゲン製剤については、昭和 51 年 4 月に名称変更に伴い、新規承認されたことから、第一次再評価の対象外とされた。なお、生物学的製剤基準の名称変更に伴う同様の事例の報告はない（調査結果）。

出所) 第 2 回薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会  
資料 1 p.18

### iii) 1987年7月2日の再評価内示後、1998年まで再評価結果を出さなかった経緯

#### ① 経緯

厚生省はフィブリノゲン製剤を第一次再評価の対象とはしなかったものの、1985(S60)年10月、第二次再評価の対象として指定した。この再評価において、厚生省は1987(S62)年7月にミドリ十字に対し再評価結果の内示を行ったが、最終的に結果を公示したのは10年以上経過した1998(H10)年3月であった。(1990(H2)年9月に「再評価申請後に申請者が承認を取り消した品目」として一旦結果を公表しているものの、1998(H10)年3月まで、内示していた実質的な評価結果は公示されなかった。)本薬害肝炎事件では、内示後速やかに結果公表を行っていただければ更なる被害拡大を防止できたのではないかとの観点から、この点もひとつの争点となっていた。

この点について検証すべく、以下第二次再評価の経緯を概観する。

#### 再評価指定から内示まで

1985(S60)年10月1日、厚生省は非加熱フィブリノゲン製剤であるフィブリノゲン－ミドリを再評価指定した。その後、再評価調査会での検討がなされ、1987年7月2日、厚生省は効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に限定するとの再評価結果をミドリ十字に内示した。

なお、この間1987年4月に青森集団感染事件の報道があり、4月30日には加熱フィブリノゲン製剤であるフィブリノゲンHT-ミドリの製造承認、5月20日には再評価中のフィブリノゲン－ミドリの承認整理が行われている。そして、ミドリ十字の申し出を受け、再評価調査会はフィブリノゲン－ミドリの再評価を継続し、その結果を加熱フィブリノゲン製剤に反映させることを決定している。

#### [内示から非加熱フィブリノゲン製剤の再評価結果公表まで]

ミドリ十字は1987(S62)年7月2日の内示を受け、7月14日には一旦、後天性低フィブリノゲン血症の適応除外を受け入れる方針を決定した。しかし、日本母性保護医協会(日母)および日本産婦人科学会(日産婦)にてそれに反対する動きがあることを知り、7月21日、後天性の適応を維持する方針に変更。その後、日母、日産婦が厚生省に対し、効能を先天性疾患に限定しないよう要望書を提出し、ミドリ十字も1988(S63)年2月12日に「産科領域での急性期の汎発性血管内凝固症候群(DIC)における血中フィブリノゲン濃度の著しい低下を伴う出血」は効能・効果として認めてもらいたい旨、およびその有用性は追加臨床試験により立証する旨を厚生省に申し出た。

ただし、加熱フィブリノゲン製剤による肝炎発症が発生し、1988(S63)年6月には緊急安全性情報の配布と自主回収が行われる事態となった。そのため、ミドリ十字は前掲の臨床試験を、加熱製剤に替わるSD処理製剤にて実施したい旨を厚生省に申し出た。

しかし、厚生省はその臨床試験終了を待つと更に2年以上を要するため、一旦内示どお

り、先天性のみを効能・効果とすることで再評価を終わらせたいとし、ミドリ十字もこれを了承。1990(H2)年9月5日、厚生省は既に承認整理されていた非加熱フィブリノゲン製剤を「再評価申請後に申請者が承認を取り消した品目」として公表した。

#### 加熱フィブリノゲン製剤の再評価指定から再評価結果公表まで

厚生省は非加熱フィブリノゲン製剤の再評価結果を公表するとともに、同1990(H2)年11月1日に加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定した。この指定を受け、ミドリ十字は1991(H3)年から1994(H6)年にかけてSD処理製剤の臨床試験および追跡調査を行い、1994(H6)年7月29日にその結果を厚生省に提出した。1995(H7)年1月23日、再評価調査会はその資料を基に「先天性低フィブリノゲン血症における出血傾向」に対する有効性・安全性は改めて問題なしと判断したが、後天性低フィブリノゲン血症に関しては別途資料を提出するよう要求した。

なお、その際、適応を内示のとおり先天性のみに限定した場合、DIC等の後天性低フィブリノゲン血症では使えなくなり医療現場が困るため、追加資料を提出させることで現行効能をそのまま残せるのではないかと、との意見が調査会内部で出されている。従前の、調査会が後天性疾患への適応を否定し日母・日産婦等の臨床現場が反対するとの構図から変化が生じていたものと見ることができる。

同年2月20日、旧ミドリ十字は後天性疾患への適応に関する既存資料がないため、特別調査と使用成績調査を実施することで代替すべく、当該調査の骨子を提出し、7月19日の再評価調査会にて試験計画骨子が了承された。この了承を受け、ミドリ十字は1996(H8)年2月8日にプロトコール(案)を厚生省に提示。厚生省は再評価調査会の評価を取りまとめた上で5月13日に質問項目を送付し、7月12日にミドリ十字からの回答を受領した。その際、厚生省は、対応を検討するため指示があるまで待つようミドリ十字に指示していたが、その後厚生省は4ヶ月以上指示を行わないままであった。

そのような状態が続く中、1997(H9)年2月17日、ミドリ十字は、薬害エイズ事件により血液製剤および同社に対する世論が厳しくなっていたこともあり、必要な臨床試験の症例を収集することができないとして、特別調査を断念。後天性低フィブリノゲン血症の効能をあきらめることを厚生省に報告した。翌1998(H10)年1月28日の再評価調査会でその旨が了承され、3月12日に厚生省はフィブリノゲンHT-ミドリの効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症」とする再評価結果を公示した。

詳細な経緯は以下のとおりである。

図表 3-56 フィブリノゲン製剤の第二次再評価の経緯

注) 表中の『●』部分は元資料が墨塗りされており不明となっていることを示す。

年	月日	主な出来事
1979 (S54)	10月1日	<p>薬事法改正<sup>134</sup> 薬事法改正に伴い、再評価が法制化される。</p> <p>(医薬品の再評価) 第14条の8 医薬品の製造の承認を受けている者は、厚生大臣が中央薬事審議会の意見を聴いて医薬品の範囲を指定して再評価を受けるべき旨を公示したときは、その指定に係る医薬品について、厚生大臣の再評価を受けなければならない。 2 厚生大臣の再評価は、再評価を行う際に得られている知見に基づき、前項の指定に係る医薬品が第14条第2項各号のいずれにも該当しないことを確認することにより行う。 3 第1項の公示は、再評価を受けるべき者が提出すべき資料及びその提出期限を併せ行うものとする。</p>
1984 (S59)	4月	<p>1976(S42)年10月以降承認の医薬品に対し基礎資料の提出が要求される<sup>135</sup> 国は1976(S42)年10月1日から1980(S55)年3月31日までに承認を受けた薬品を対象として、再評価の必要の有無を検討するための基礎資料の提出を求めた。</p> <p>医療用医薬品の再評価については、昭和42年9月30日までに承認を受けた医薬品を対象とし、これまでに対象品目の約8割の評価を終了しております。</p> <p>これに伴い、現在昭和42年10月1日以降に承認を受けた新医薬品等についても、再評価の実施方法等の検討を進めているところでありますが、今般、これら品目に係る再評価指定の検討に資するため、該当品目に係る基礎資料の調査を下記により行うこととしました。(中略)</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>1. 調査対象医薬品 調査を行う医薬品は、次に掲げる医薬品とする。 (1) 昭和42年10月1日以降昭和55年3月31日までに承認を受けた新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤 (2) 上記(1)と同一の有効成分を含有する医薬品及び同一処方の医療用配合剤 (3) 既承認医薬品のうち、昭和42年10月1日以降昭和55年3月31日までに、新効能、新用量、新剤形新投与経路の追加承認を受けた医薬品</p> <p>2. 調査の実施方法 (1) 調査対象医薬品の承認を有する医薬品製造(輸入販売)業者は、別記の新医薬品再評価調査報告書に、既存のデータを基に作成した次に掲げる資料を添付し、直接厚生省薬務局安全課に提出するものとする。なお、複数の医薬品製造(輸入販売)業者による共同開発医薬品にあつては、本資料は共同で作成し提出して差し支えないものとする。 1) 品目の概要(別紙様式1) 2) 研究論文一覧表(別紙様式2) 3) 臨床試験成績一覧表(別紙様式3) 4) 副作用発現状況一覧表及び解析結果(別紙様式4) 5) 副作用発現症例一覧表(別紙様式5) 6) その他 ① 現行の添付文書</p>

<sup>134</sup>薬務公報第1097号(薬事法の一部を改正する法律(昭和54年法律第56号)厚生省薬務局監修1979(S54)年10月11日(東京乙B104))

年	月日	主な出来事
		<p>② 研究論文一覧表中、臨床比較試験成績（二重盲検試験成績等）については、その原著</p> <p>③ 最近1年間の生産金額</p> <p>④ 現在、既承認適応を対象とした臨床試験が進行中の場合はその概要</p> <p>⑤ 国内外における措置（当該医薬品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために取った承認事項の変更、使用上の注意の改訂、ドクターレターの配布、動物実験の実施、文献調査、臨床調査等の措置の概要）</p> <p>(2) 調査は、調査対象医薬品を薬効分類等からグループ化し、グループごとに順次行うこととし、各グループ別の資料提出期限は、別途貴委員会を通じ関係業者に連絡するものとする。（後略）</p> <p style="text-align: right;">以上</p>
	6月6日	<p>国、「フィブリノゲン-ミドリ」の再評価基礎資料提出を指示<sup>136</sup></p> <p>国は、旧ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の再評価基礎資料を同年9月6日までに提出するよう指示</p>
	9月6日	旧ミドリ十字が国に基礎資料を提出
1985 (S60)	1月31日	<p>第46回血液用剤再評価調査会</p> <p>非加熱フィブリノゲン製剤は「再評価指定の必要あり」とされた。</p> <p>ix) 乾燥人フィブリノゲン 担当 藤巻委員</p> <p>適応を「フィブリノゲン欠乏患者に対し、血漿中のフィブリノゲンを補いその出血傾向を抑制する」とするのが適切と思われる。</p> <p>用法・用量中の「血漿フィブリノゲン量が正常となるまで反復する」を「年齢、症状に応じて適宜増減する」とするのが適切と思われる。</p> <p>米国では副作用（肝炎）のため販売が禁止されており安全性に問題がある。再評価指定の必要あり。</p>
	7月30日	中央薬事審議会、厚生大臣に対し乾燥人フィブリノゲンを再評価指定する旨を答申 <sup>137</sup>
	7月31日	<p>国、旧ミドリ十字に対し「フィブリノゲン-ミドリ」の再評価指定及びその理由を口答示達<sup>138</sup></p> <p>国は「フィブリノゲン-ミドリ」の再評価指定理由について、特に肝炎等の副作用が多いのではないかと危惧されるため安全性について再検討を要すると説明</p> <p>7月30日（火）開催の常任部会で当社の①フィブリノゲン-ミドリ、②AHF-ミドリが正式再評価指定品目として答申（最終的にfix）されました。この答申を受けて、本日(7/31)厚生省安全課 浦山係長よりこれら②品目の再評価指定理由について口答示達がありましたので以下に報告いたします。</p> <p>1. 口答示達の内容 (中略)</p> <p>1-2. フィブリノゲン-ミドリ 再評価指定理由：安全性について再検討を要する。又、効能・効果、用法・用量の表現についても整備が必要</p>

<sup>135</sup>昭和42年10月以降承認の新医薬品等の再評価に係る基礎資料の提出について（薬安第27号）厚生省薬務局安全課長 1984（S59）年4月9日（東京乙B136）

<sup>136</sup> 新医薬品の再評価に係る調査対象医薬品の範囲について—その1 厚生省薬務局安全課 1984(S59)年6月6日（東京乙B43）

<sup>137</sup> 再評価を受けるべき医療用医薬品の指定について（中薬審第43号）中央薬事審議会会長 1985(S60)年7月30日（東京乙B45）

年	月日	主な出来事
		浦山係長のコメント：フィブリノゲンは特に肝炎等の副作用が多いのではないかと危惧される。よって再評価申請時には安全性に力点をおいて資料を整備すべきである。有効性については特段の問題なし。
	10月1日	国が非加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定 <sup>139</sup> （厚生省告示第156号）乾燥人フィブリノゲンが再評価の対象として指定され告示された。
1986 (S61)	2月1日	旧ミドリ十字、非加熱フィブリノゲン製剤を再評価申請 <sup>140</sup>
1987 (S62)	2月12日	第48回再評価調査会 <sup>141</sup> 「承認適応である『低フィブリノゲン血症の治療』のうち、特に後天性のものについては、有効性、安全性に問題がある」などと指摘され、旧ミドリ十字に対し、「資料を整備させ」ることを求めた。
		3. 乾燥人フィブリノゲンの評価について 承認適応である「低フィブリノゲン血症の治療」のうち、特に後天性のものについては、有効性、安全性に問題があるので、申請者に資料を整備させ、次回検証する。 また、DIC進行中の患者には、本剤を投与すべきでないとの考えがあるが、この点に関して申請者にコメントを求めることとする。
	2月23日	厚生省、旧ミドリ十字に対し再評価調査会の審議結果および宿題事項を説明 <sup>142</sup>
		2. フィブリノゲンについての審議結果 —概略— フィブリノゲンについての調査会意見は、先天性のフィブリノゲン欠損症には有効性が認められるが、後天性のそれについては有効性が認められない—有効性を立証するに足るデータが乏しい—又、安全性（特に肝炎）を裏付ける資料も乏しいとして、結論的に有用性がないのではないかという意見が主流とのこと。 今回の調査会では上記の見地から、有効性、安全性に関していくつかの宿題が出され、とりあえず次回の調査会でも継続審議されることとなったが、今後の成り行きは相当厳しいことが予想されます。  —1. 宿題事項（回答期限 3/10） 1. 有効性について ・ Federal Register, 40(4):1131,1978 に“凝固のメカニズムには種々の因子が関与しているので単にフィブリノゲン値が低値というだけで、フィブリノゲン製剤が適応となる疾患は殆どない”云々くだりがある（別添1）ので、これについてコメントし、さらに文献等を検索して概要のまとめ直しをすること。 ・ 評価できる文献が少なく、知見等により有効性を立証しようとする場合は、治験実施のプロトコル及び治験スケジュールを提出する。 ・ 治験実施の場合は単に投与前後のフィブリノゲンの変動を見るだけでは不可である。臨床症状等についても客観的な評価を行うこと。 2. 安全性について ・ 肝炎発症等、安全性が疑われるので、再度安全性についてデータの洗い直しを行い、概要のまとめ直しをすること。 ・ 調査会委員より“DIC進行中の患者には本剤を投与すべきでない”旨の発

<sup>138</sup> AHF-ミドリとフィブリノゲン-ミドリが正式再評価指定品目とされたこと—厚生省担当官の口答示達—  
株式会社ミドリ十字 1985(S60)年8月1日（東京甲 B68）

<sup>139</sup> 法令全書（昭和60年10月号）大蔵省印刷局 1985(S60)年11月25日 p.302（東京乙 B46）

<sup>140</sup> 医薬品再評価申請書 株式会社ミドリ十字 1985(S60)年10月1日（東京甲 B33）

<sup>141</sup> 第48回血液用剤再評価調査会記録 厚生省血液用剤再評価調査会 1987(S62)年2月12日（東京甲 B35）



年	月日	主な出来事
		<p>言があったので、このことについてコメントすること。            ・フィブリノゲン原料のプール血漿は何人ぐらいの規模かコメントすること。            以上</p>
	3月	旧ミドリ十字は資料を追加提出
	4月	青森のフィブリノゲン製剤による集団感染事件報道
	4月20日	非加熱フィブリノゲン製剤につき旧ミドリ十字が自主回収開始。 同日加熱フィブリノゲン製剤を製造承認申請。
	4月30日	<p>加熱フィブリノゲン製剤製造承認<sup>143</sup></p> <p>旧ミドリ十字は厚生省に対して再評価申請中であるフィブリノゲン-ミドリの再評価を継続し、その結果を加熱フィブリノゲン製剤に反映させたい旨の文書を提出。</p>
	5月13日	<p>第49回再評価調査会<sup>144</sup></p> <p>先天性低フィブリノゲン血症については有効性が推定できるとされたが、後天性低フィブリノゲン血症への有効性を示すデータは提出されておらず、その実証には治療等のバックグラウンドを揃えた臨床比較試験が必要であるとされた。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>4. 乾燥人フィブリノゲンの評価について            先天性低フィブリノゲン血症患者の出血については、有効性が推定できる。しかし、一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する本剤の有効性を示すデータは、提出されていない。            (中略)</p> <p>3. フィブリノゲン            本剤の一般的な低フィブリノゲン血症の治療に対する有効性は、治療等のバックグラウンドを揃えた臨床比較試験でのみ実証しうる。そのようなバックグラウンドとしては、ヘパリン、メシル酸ガベキサート、アンチトロンビンⅢ等の併用の有無、全血輸血の有無等が考えられる。            なお、試験に際しては、本剤を実際に投与される患者が低フィブリノゲン血症であったかどうかを、確認する必要がある。</p> </div>
	5月15日	<p>旧ミドリ十字、再評価調査会審議結果を厚生省に確認</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1. 調査会結果</p> <p>-1. 内示予定の適応症は『先天性低フィブリノゲン血症における出血の治療』だけである。(申請効能は『低フィブリノゲン血症の治療』)            後天性の低フィブリノゲン血症については客観的に有効性を証明する資料がないとして有効性が認められなかった。</p> <p>-2. これに対して、もし反論を行う場合は、ヘパリン等を使った場合と未使用との比較臨床試験が必要であるので、その場合はプロトコルを示す必要がある、その条件は次の通りである。</p> <p>条件： i) 対象患者の Back ground を厳密にそろえること。実際には輸血やヘパリンの投与、輸液の注入等が併用されるため、その揃え方を盛り込むこと。</p> <p>ii) 対象疾患の選択に注意すること。低フィブリノゲン血症とは、フィブリノゲン量の絶対値の低下ではなく、濃度(比率)の低下のことであるから、これに適した対象を治験例として選択すること(従って大出血などの救急時は含まれない。これは別の効能である。)</p> <p>以上の条件を入れたプロトコルをまず作成する必要があるが、これについては実現可能性と科学的正当性(倫理性)の立場から審査されると思う。</p> </div>

<sup>142</sup> クリスマシン、フィブリノゲンについての血液製剤再評価調査会審議結果 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年2月26日 (東京乙 B48)

<sup>143</sup> 報告書 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年4月30日 (東京乙 B50)

<sup>144</sup> 第49回血液用剤再評価調査会記録 厚生省血液用剤再評価調査会 1987(S62)年5月13日 (東京甲 B37)

年	月日	主な出来事
		<p>2. 今後の予定</p> <p>-1. 6月中旬頃に文書で正式内示を行うので、反論を行う場合は、内示後1ヶ月以内に資料（プロトコール等）をそろえて提出すること。</p> <p>-2. 安全性については再評価調査会としては未審議である。</p> <p>-3. この再評価調査会での結果は、フィブリノゲンHTミドリに反映させる。</p>
	5月20日	旧ミドリ十字、非加熱フィブリノゲン製剤の承認整理届け提出
	6月25日	<p>第50回血液用剤再評価調査会、フィブリノゲン製剤に関する調査報告書を了承調査報告書</p> <p>□すなわち、再評価調査会は、効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に限定すれば「有効であることが推定できる」と判定し、後天性低フィブリノゲン血症に対しては、「有効であることが推定できるもの」とも評価できないことを明らかにした。</p> <p><b>[有効性]</b> 本剤は、先天性低フィブリノゲン血症に対しては一般的に有効性が認められるが、その他の一般的な低フィブリノゲン血症に対しては、提出された一般臨床試験の報告10報には輸血等が併用されているものやフィブリノゲン値が測定されていないものが多く、これらの報告からは本剤が有効であったかどうかを確認することはできない。なお、これらの資料から本来の適応以外に用いられていることがうかがわれ、この点についての指導も必要と思われる。 効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に改めることによりカテゴリー2の(2)と判定した。</p> <p><b>[安全性]</b> 本剤はプール血漿より製造されており、単一のドナーから製造される製剤に比べ肝炎等の感染症疾患を起す恐れが大きい。承認後も肝炎が発症したとの報告があり、加熱製剤へ切り替えることが望ましい。しかし、加熱製剤であっても非A非B型肝炎については未解明の部分もあり、使用は最小限にとめるべきであろう。本剤については、安全対策上所要の措置を取る必要があると考えられ、カテゴリー2と判定した。</p> <p><b>[総合評価]</b> 有効性が確認できるとした適応については、安全性とのバランスにおいて有用である場合があり得るので、乾燥人フィブリノゲンの評価はカテゴリー2と判定した。</p>
	7月2日	<p>ミドリ十字への再評価結果の内示<sup>145</sup></p> <p>厚生省が、ミドリ十字に対し、再評価調査会がまとめた調査報告書に沿って下記の内示を実施。</p> <p>(内示：再評価の最終結論に至る前に調査会の審議結果を申請企業に伝え、反論の機会を与えるためのもの)</p> <p>(1) 効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に改める</p> <p>(2) 用法・用量を通常1回3gに変更する</p> <p>(3) 「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」については、現時点における適切な試験を追加し、有効性の再確認をしておく</p> <p>昭和60年10月1日厚生省告示第156号をもって行われた再評価の指定に対し、貴社より申請のあった下記品目につき、中央薬事審議会再評価調査会での検討結果を踏まえ別紙のとおり判定しましたので、お知らせします。本結果に対し意見のある場合には、昭和62年8月2日までに説明資料とともに文</p>

年	月日	主な出来事
		<p>書により当課まで連絡願います。なお、同日までに連絡のない場合は、本結果を了承されたものとさせていただきますので、御了知願います。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>品目名 乾燥人フィブリノーゲン</p> <p>(別紙)</p> <p>効能・効果、用法・要領を下記のとおり改めることにより薬事法(昭和35年法律第145号)第14条第2項各号のいずれにも該当しないと判定する。</p> <p>ただし、「先天性低フィブリノーゲン血症の出血」については、現時点における適切な試験を追加し、有効性の再確認をしておくこと。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>効能・効果 先天性低フィブリノーゲン血症の出血傾向          用法・用量 注射用蒸留水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3グラムを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p>
	7月14日	<p>旧ミドリ十字常務会、後天性の適応除外を受け入れる方針とする。</p> <p>7月2日に再評価結果の内示を受けて、後天性低フィブリノーゲン血症については反論を諦めることで決定</p>
	7月21日	<p>旧ミドリ十字、日母・日産婦の動きを知り、後天性の適応維持を図る方針に変更</p> <p>旧ミドリ十字は当時秋田大学産婦人科教授であった真木教授より、日本母性保護医協会(以下日母)が後天性低フィブリノーゲン血症に対する使用につき厚生省に申し入れをしようとしているとの連絡を受ける。</p> <p>また、●●産婦人科の●●部長より、後天性が適応から外されることになるなら、日本産婦人科学会会長である大市大の須川教授に根回しをしておくべきとの示唆を受ける。</p> <p>これらの、日母及び日本産婦人科学会(以下日産婦)でフィブリノーゲン製剤の使用制限について厚生省に陳情の動きがあることを踏まえ、後天性についても適応維持のため、臨床試験の追加を行う方針をとる。</p> <p>同日、当該内容を厚生省に打診。産科領域での臨床データ取得のためのプロトコール提出が遅れる旨が了承され、8/2までにその理由書を提出することを求められる。</p>
	7月22日	<p>「ミドリ十字の方針を説明。プロトコールを聞いてもらう。●●先生から、血液体液用剤再評価調査会メンバー宛手紙を出す」</p>
	7月23日	<p>旧ミドリ十字の担当者が日産婦会長と面談(甲B91)</p> <p>「メーカーからの要望により学会が製剤の使用制限の問題を取り上げるのは筋違い、有力な会員から会長宛に要望書が提出されることが必要」</p>
	7月24日	<p>旧ミドリ十字、調査会メンバーおよび日母常務理事を訪問(甲B91)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「調査会メンバーである●●大麻醉科の●●教授を訪問」 (●●は墨塗りのため不明)</li> <li>・「日母の●●先生(●●病院)を訪問」</li> <li>・「日母の常務理事の●●先生(●●病院)を訪問」</li> </ul>
	7月25日	<p>旧ミドリ十字、調査会メンバーを訪問</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「調査会メンバーである●●大内科●●教授を訪問」(甲B91)</li> </ul>
	8月6日	<p>日産婦内部の動き</p> <p>日産婦の会員より、会長宛に「DICを伴う産科出血等にも使用できるよう」当局への働きかけ要望書が提出される。</p>
	8月12日	<p>旧ミドリ十字は、「乾燥人フィブリノーゲンの再評価結果内示に対する意見書」を提出(甲B42, 乙B54)</p> <p>この意見書において、旧ミドリ十字は先天性低フィブリノーゲン血症については、上記判定を了承するとともに追加臨床試験を実施することとし、後天性低フィブリノーゲン血症については、フィブリノーゲン製剤の有用性を立証したいとの意向を示し、有効性を立証するための追加臨床試験の「臨床試験実施要項」を提出した。</p>

年	月日	主な出来事
		<p>1. 先天性低フィブリノゲン血症について示された下記効能・効果、用法・用量については何ら異議ございません。</p> <p>効能・効果：先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向          用法・用量：注射用蒸留水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3グラムを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p> <p>また、「先天性低フィブリノゲン血症の出血」については別添1のGB-0999臨床試験実施要項（先天性低フィブリノゲン血症）により追加臨床試験を実施し、本剤の止血効果並びに長期反復使用時の安全性について再確認を行いたいと存じますので試験計画書の内容についてご審議方をお願いいたします。</p> <p>2. 次に、今回内示から除外されました後天性低フィブリノゲン血症への適用につきましては、一部臨床家から現行の承認効能である「低フィブリノゲン血症の治療」からみて当然後天性への適用が認められるべきとの意見が出されており、また最近フィブリノゲン製剤の「使用上の注意」改定を端緒として日本母性保護協会、日本産婦人科学会からも緊急時の使用を考慮し、適応が限定されることに対する反対意見が当社に寄せられております。</p> <p>従いまして、当社といたしましては本剤の適応にこれら臨床家の意見を反映させるためにも本剤の有用性を立証したい所存でございます。このため専門医の意見を聞いて別添2のGB-0999臨床試験実施要項（後天性低フィブリノゲン血症）を作成いたしました。何卒上記経緯をご勘案のうえ、試験実施についてご許可賜りますようお願い申し上げます。</p>
9月25日	日産婦が厚生省に対し要望書を提出（乙B55）	<p>今秋、フィブリノゲン製剤の薬効再評価にあたり、その効能・効果が「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」にのみ限定されると聞き及んでおります。現在のところフィブリノゲン製剤の効能・効果は、「低フィブリノゲン血症の治療」となっておりますが、「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」に限定されますとDICには使用が不可能となります。フィブリノゲン製剤は、DICなどの低フィブリノゲン血症の補充療法に極めて有用な製剤である上に、最近加熱処理がなされるようになりウイルス感染の危険性も減じております。また3年間の保存が可能のため救急治療薬として常備出来、突発する出血に備えることができる製剤であります。</p> <p>これを失うことは私達産科医にとって重大な問題であり、効能・効果を「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」に限定せず従来どおりの「低フィブリノゲン血症の治療」として使用出来るように、日本産婦人科学会として要望致します。</p>
10月1日	日母が厚生省に対して要望書を提出（乙B56）	<p>産婦人科医療の領域においては、たとえば分娩時、あるいは悪性腫瘍の術前・術中・術後などの場合に、しばしば急激かつ大量の出血に遭遇し、しかもそのような症例の一部には、容易に低フィブリノゲン血症の状態に陥る傾向が認められます。さらに、産科領域では妊娠中毒症・腐敗性流産など、婦人科領域では種々の悪性腫瘍など、従来からDIC（播種性血管内凝固症候群）の誘引と指摘されている疾病の存在と関連して、急性大量出血に対する治療手段には、全血あるいは諸種の成分輸血・各種血液凝固剤の投与、あるいはDICに対するヘパリン療法などが症例に応じて選択されてきました。なかでも、フィブリノゲン製剤は、低フィブリノゲン血症に対する直接的な効果はもとより、DICに対してもヘパリンなどによる抗凝固療法に併用する物質補充療法の主体として、従来多くの患者の救命に大きい役割を果たしてきました。</p> <p>今回、同製剤の薬効再評価が行われるに際しましては、是非、上述の産婦人科領域における役割りにご配慮を賜りました上、従来どおりの同剤の適応症についてご検討くださいますようお願いいたします。</p>