

年	月日	主な出来事
		とにより従来品に比し高くなっていると考えるが、先天性低フィブリノゲン血症に対する 5 例の成績しかないので、後天性低フィブリノゲン血症についても、輸血等、併用薬の因果関係も含めた（非常な困難を伴うことが予想されるが）、きめの細かい使用成績調査Ⅱを実施し、安全性について更なるデータの蓄積を行うことが不可欠であると考えられること。
	7月19日	血液用剤再審査再評価調査会、フィブリノゲンHTミドリの後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性に関する試験計画骨子を了承 ¹⁷²
	11月7日	<p>旧ミドリ十字、厚生省に対し、特別調査Ⅱの進捗状況を報告。調査対象の条件変更を依頼。¹⁷³</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1. 産科領域に関して：</p> <p>[現況] 産科領域における後天性低フィブリノゲン血症(DIC等)の研究委託に関しましては、●●赤十字血液センター長・●●先生¹⁷⁴（●●大学医学部・産科教授）を代表世話人とし、また、●●医科大学・産科・●●教授、●●医科大学・産科・●●教授を世話人とする他施設共同研究がようやく内定し、本年12月1日に第1回の世界人会を開催してプロトコル等について検討して頂く予定です。</p> <p>[課題] 1) 代表世話人の●●先生によれば、調査会でご承認頂きました特別調査Ⅱの骨子に合致した症例（特に投与前の Fbg 値が 100mg/dl 以下のごとくきわめて厳しい条件の患者）は、各施設で年間 1 例あるかないかだろうから、骨子の 20 例の収集はきわめて困難であるとの事でした。（中略）</p> <p>2. 外科領域に関して：</p> <p>[現況] 外科領域に関しましては、●●医科大学・病院長・●●先生に世話人を引き受けて頂くことが内定しており、上記しました本年12月1日の産科領域の世界人会と合同で、プロトコル、依頼施設等について検討して頂く予定です。</p> <p>[課題] ●●先生によれば、外科では輸液を大量に使用することから希釈により見かけ上 Fbg 値が低下する症例であってもすぐ回復してくること、また、DIC を含めた殆どの症例が FFP 等で危険な出血状態に陥らないよう対応されていることから投与前の Fbg 値が 100mg/dl 以下の患者に限定されると症例は産科以上に少ない（このことは別途にご相談した救急領域の先生のご意見もほぼ同様でした）と考えられるが、脳外科、整形外科では Fbg 値が急激に低下する症例がある可能性があるため、それも併せて検討してみるとのことでした。また、外科と産科では患者背景等は異なるが、特別調査Ⅱの骨子に示された目的、評価項目等を照らした場合、調査票さえ工夫すれば、外科と産科との合同研究が可能と考えるので、両領域併せて 20 例を努力目標とすることで、当局と再度相談してみても同かとの指摘がありました。（中略）</p> <p>4. 今後の対応に関してのお願い： 今回の後天性低フィブリノゲン血症の特別調査Ⅱについての調査会のご意向は、「例えば産科領域(DIC)、外科・救急領域等において必要となる場合」でありましたため、産科、外科領域の専門家にご相談致しましたが、いずれの領域においても対象となる投与前 Fbg 値が 100mg/dl 以下の患者が極めて少ないことから、本特別調査Ⅱの調査対象等につきましては、次の①～③の対応を認めて頂きますようお願い申し上げます。</p> <p>①産科、外科領域共に対象患者の投与前 Fbg 値を「100mg/dl 以下、または</p> </div>

年	月日	主な出来事
		<p>150mg/dl 以下で出血の危険性が在る場合」として頂きたいこと。 ②目標症例数を産科、外科領域併せて 20 例を努力目標として頂きたいこと。 ③対象に内科（特に血液内科）領域を加えていただきたいこと。また、ないか領域につきましては、投与前 Fbg 値を「100mg/dl 以下」、症例数を「20 例」として頂きたいこと。</p>
1996 (H8)	2月7日	<p>旧ミドリ十字、厚生省に対し、特別調査Ⅱの進捗状況を報告。同時にプロトコール(案)を提出。¹⁷⁵ 産科領域、血液領域ともに、プロトコールは確定したが調査参加施設は未確定であること、外科領域についてはプロトコールが未確定であることを報告。産科領域、血液領域において確定したプロトコール(案)を報告とあわせて提出。</p>
	3月6日	<p>厚生省、血液用剤再審査再評価委員会の委員に対し、プロトコール(案)の評価を依頼¹⁷⁶</p>
	3月	<p>青木延雄東京医歯大名誉教授、プロトコール(案)の訂正が必要と回答</p> <p>1. 前回にも述べたように、産科領域で対象にフィブリノゲン 100～150mg/dl を含めることには問題がある。 ①フィブリノゲン 100～150mg/dl では、止血にフィブリノゲンを補充する意味がないと思われる。健常人でも、時に 100～150mg/dl の値を示すことがある。 ②血小板 5 万以下、PT 比 1.5 以上を追加条件としても、これら異常値の原因である DIC などに対する治療が行われるであろうから（併用薬剤に制限がない）、それらの効果が出て、フィブリノゲン補充の有効性の判定はできない。 （中略）</p> <p>2. 効果判定は極力主観を避け、客観的な判定が出来るよう工夫すること（特に内科で「病態改善度」の評価において</p> <p>3. 統計化史跡はコントローラの如き第三者に依頼すること（産科・内科両者共）</p>
	4月11日	<p>厚生省、旧ミドリ十字に対し、プロトコール(案)の内容について調査会より意見が出されているため調査開始を待つよう指示。¹⁷⁷</p> <p>しかし、同年 4.11 に安全課・山口係長よりの Tel 連絡で、プロトコールの内奥について調査会の先生から幾つか意見が出されているので、暫く調査開始を待つようにとの指示があり、また、併せて昨今の情勢下で患者の同意は取得できるのか等の問合せがあった。→以降、当局の動きがスローダウンとなった。</p>
	5月8日	<p>旧ミドリ十字、厚生省に対し、フィブリノゲン再評価の経緯に関し説明会を実施¹⁷⁸</p> <p>旧ミドリ十字が、フィブリノゲン再評価の経緯に関し報告。厚生省は、経緯に関し旧ミドリ十字に質問する。</p> <p>I. フィブリノゲン再評価の経緯</p> <p>1. 経緯書に関して</p> <p>1) 昭 62.4.20 にフィブリノゲン・ミドリ全面自主回収開始とあるが、いつ終了したのか</p> <p>2) 昭 63.7.7 に「回収：返品率 41.7%」とあるが、回収なのか返品なのか。回収と返品では意味が異なる。</p> <p>3) 平 2.3.2 に日母、産婦人科学会が後天性を断念することを了解した資料が書面であるか。</p>

年	月日	主な出来事
		<p>2.その他</p> <p>Q: フィブリノゲン HTミドリの安全性は大丈夫か。</p> <p>A: 世話人会で、フィブリノゲン HTミドリについては3つのウイルス対策の方法が取られており、これまでに感染は見られていないことを説明して納得してもらっている。その際に用いた資料を提出する。</p>
	5月13日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、フィブリノゲンHTミドリのプロトコル(案)について31質問項目を送付 ¹⁷⁹
	7月12日	<p>旧ミドリ十字、厚生省に対し、31質問項目への回答を提出¹⁸⁰</p> <p>その後、5.13にプロトコルの内容について31項目の指示(比較試験が必要等の総じて調査実施を疑問視する意見が多かった)がなされたので、この回答を7.12に安全課に提出し、下見を受けた。その際には、家内で対応を検討するので指示があるまで待つように言われた。→その後、当局からは no response。</p>
	12月19日	<p>旧ミドリ十字、産科領域の代表世話人と今後の対応について相談。産科領域の代表世話人より、調査の断念もやむなしと判断¹⁸¹</p> <p>1.主題の再評価に関し、昨年3月に産科領域における臨床調査検討会を開催し、当局に対してもプロトコル及びそれについての指示事項回答等を提出していたが、昨今の情勢からその後も何の意見開示がなされず現在に至っている。一方、当社自身もこのような情勢下で仮に調査を開始しても、果たして患者の同意が得られるのか、従って、所定の期限に定められた症例収集が出来るのかという強い懸念があった。そこで産科領域の代表世話人である●●先生に上記経緯を説明し、先生の率直なお考えを伺った。</p> <p>2. ●●先生からは、ミドリ十字の苦しい立場はよく理解できるし、また検討会に参加した先生方も自分と同じ考えと思うので、調査の断念も止むを得ない。ただ、止めるに際しては、自分(●●先生)の名前で、先生方に中止の案内状を出しておいて貰いたいとの依頼があった。</p>
1997 (H9)	1月23日	<p>旧ミドリ十字、特別調査Ⅱの調査中止を検討¹⁸²</p> <p>3) 医薬情報部の考え： 昨今の情勢下で、当局としても対応に苦慮しているものと推察*されるが、その一方、当方としても不買運動の中で、患者の同意を得る自信はなく、比較試験の実施も非現実的である。又、パルボ等の懸念もあり、かつ、産科・内科の先生方をこのまま放置して待たせておくこともできない**。</p> <p>*) 当局より中止する場合は、”調査中止要望書及び後天性(緊急を要する場合)への対応方法”を提出するよう言われている。</p> <p>**)産科領域の代表世話人である真木先生は、かなり気になされており、昨年12月19日に面談した際には、当社が置かれている立場は十分理解できるので中止も止むを得ず、その場合は自分の名前で参加医師に中止案内を出してもらいたい旨依頼があった。</p> <p>上記より残念ではあるが、現状では動きが取れないことから本特別調査Ⅱについては“調査中止要望書等”を当局に提出して、中止したいと考えます。</p>
	2月17日	<p>旧ミドリ十字が国に対し特別調査の断念を報告</p> <p>旧ミドリ十字は、後天性疾患に関する有効性を確認するために、1995(H7)年7月19日開催の再評価調査会の了承を得て、特別調査を実施しようとして</p>