

(参考)

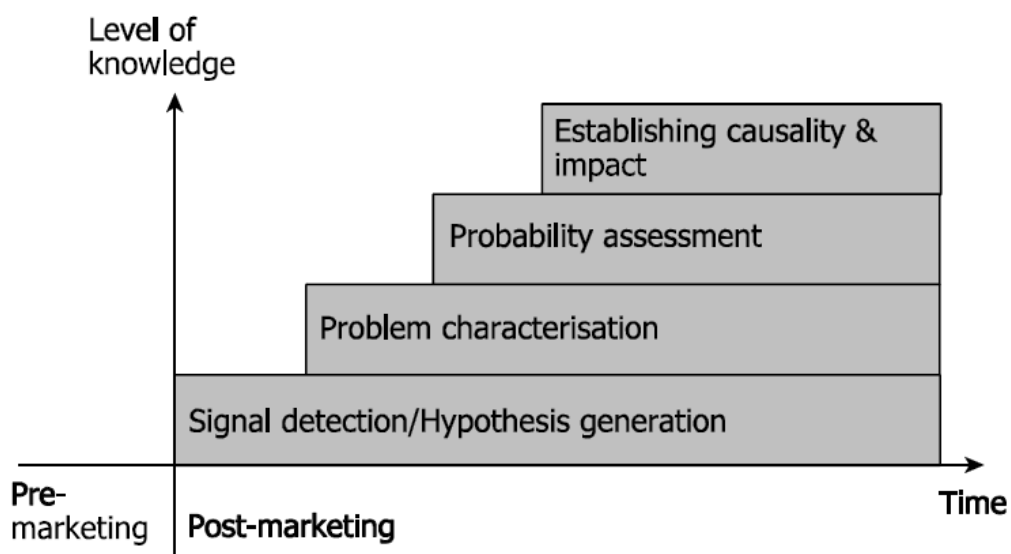


Figure . From hypothesis to harm–benefit evaluation; knowledge versus time

(出所) Lindquist M. Seeing and Observing in International Pharmacovigilance. *the Uppsala Monitoring Centre* 2003; 34

(注) 本項目は検証作業の着手段階のため、  
議論材料となる事実概略のみを示す

## 2) 再評価の実態

### i) 再評価制度の概要

『医薬品の再評価制度は、過去に承認された医療用医薬品について、その時点での医学・薬学の水準から有効性及び安全性を見直すことを目的に、昭和46年(1971年)12月に導入されたものである。当初は行政指導により行われていたが、薬事法の改正により昭和55年(1980年)4月からは法律に基づく制度となっている。』(平成14年報告書 p.30 より)

#### 第一次再評価とは

医薬品の製造承認審査が厳格化された、1967(昭和42)年の『医薬品の製造承認に関する基本方針について』以前に製造承認された医薬品に対する再評価。

1971(昭和46)年開始、1978(昭和53)年に最後の第一次評価指定実施。

#### 第二次再評価とは

上記基本方針以降に承認された新医薬品に対する再評価。

1979(昭和54)年の薬事法改正後に開始。

### ii) 第一次再評価の対象とならなかった経緯

#### ① 再評価制度の対象選定基準

- ・ 『原則として1967(昭和42)年10月以降に承認された新医薬品ならびに医療用配合剤を除く全ての医薬品とすべきである。』(1971年7月7日薬効問題懇談会)
- ・ 血液体液用剤の再評価指定(1975(昭和50)年7月16日付厚生省薬務局長通知)
- ・ 血液体液用剤の再評価指定(1975(昭和50)年10月16日付厚生省薬務局長通知)

#### 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経緯

- ・ 1976(昭和51)年3月に旧ミドリ十字が、生物学的製剤基準における名称変更に伴い、フィブリノゲン製剤の販売名を「フィブリノーゲン-ミドリ」から「フィブリノゲン-ミドリ」へと変更申請。
- ・ 臨床試験資料等の添付資料はなし。
- ・ 1976(昭和51)年4月に、「フィブリノゲン-ミドリ」は有効性・安全性に関し実質的な審査がなされないまま新規承認扱いとして製造承認される。
- ・ この承認により、前述の『1967(昭和42)年10月以前に承認された新医薬品』という条件に該当せず、再評価の対象外となった。

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

年	月日	主な出来事
1979 (昭54)		薬事法改正
1984 (昭59)	4月	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) 国は1976(昭42)年10月1日から1980(昭55)年3月31日までに承認を受けたい薬品を対象として、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。
	6月6日	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
	9月6日	旧ミドリ十字が国に上記資料を提出
1985 (昭60)	1月31日	第46回再評価調査会 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。
	10月1日	<b>国が非加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定</b>
1986 (昭61)	2月1日	旧ミドリ十字が非加熱フィブリノゲン製剤を再評価申請
1987 (昭62)	2月12日	第48回再評価調査会 「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。
1987 (昭62)	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	加熱フィブリノゲン製剤製造承認 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
	5月13日	第49回再評価調査会 『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備えた臨床比較試験でのみ実証しうる 4. 乾燥人フィブリノゲンの評価について 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。』
	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	第50回再評価調査会 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 [有効性] 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...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。 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。 □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。 [安全性]

年	月日	主な出来事
1987 (昭 62)		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こす恐れが大きい。
	7月2日	<u>ミドリ十字への再評価結果の内示</u> 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。 (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) 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 ② 用法・用量を通常1回3gに変更する 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
	7月14日	<u>旧ミドリ十字常務会</u> 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ゲン血症については反論を諦めることで決定
	7月20日	<u>産科真木教授からの情報入手</u> 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)がフィブリノゲン製剤の使用制限について厚生省に働きかけを行う予定であることを知る。
	7月21日	<u>旧ミドリ十字社内会議</u> 日母及び日本産婦人科学会(以下日産婦)でフィブリノ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方向に努力する。
	7月23日	<u>旧ミドリ十字の担当者が日産婦会長と面談</u> 「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」
	8月6日	<u>日産婦内部の動き</u> 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。
	8月12日	<u>旧ミドリ十字は、「乾燥人フィブリノゲンの再評価結果内示に対する意見書」を提出。</u> 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ゲン血症については、フィブリノ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。
	9月25日	日産婦が厚生省に対し要望書を提出
	10月1日	日母が厚生省に対して要望書を提出
	10月22日	第52回再評価調査会において、ミドリ十字の提出した臨床試験実施要項に対して指示がなされる
	11月1日	加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定
	11月5日	旧ミドリ十字は加熱製剤の肝炎発症を厚生省に報告
1988 (昭 63)	2月12日	<u>旧ミドリ十字が国に対し再評価調査会指示事項に対する回答書を提出</u> 「後天性低フィブリノゲン血症におけるフィブリノゲン製剤の有用性を裏付ける臨床資料を鋭意調査いたしました...フィブリノゲン製剤そのものの有用性評価に主眼を置いた治療報告ないし症例報告等の公表論文は見いだすことができませんでした」
	5月12日	<u>血液製剤評価委員会</u> 「産科婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の使用については学問的に検討する必要がある。 ・内科・外科領域では先天性の低または無フィブリノゲン血症以外の出血、DIC等において、フィブリノゲン製剤を必要としていない。 ・先天性の低または無フィブリノゲン血症以外の事例にフィブリノゲン製剤が必要とは思われない」
	5月12日	国(厚生省生物製剤課)が日母理事真田医師(当時愛育病院院長)から意見聴取

年	月日	主な出来事
		「信者の先生方は無くなると心配になる」「愛育病院でも、ほとんど使用していない」
	6月	加熱フィブリノゲン製剤について緊急安全性情報配布、自主回収
1990（平1）	3月12日	旧ミドリ十字が再評価結果内示に対する回答書を提出 効能・効果を「 <b>先天性低フィブリノゲン血症</b> 」に改める旨の内示を了承することを国に回答。
1997（平9）	2月17日	旧ミドリ十字が国に対し特別調査の断念を報告 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（平7）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いたが、 <b>特別調査の断念を報告</b> 。
1998（平10）	3月12日	再評価手続きの終了 国は上記報告を受け、フィブリノゲン HT-ミドリの効能・効果を「 <b>先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向</b> 」とする再評価結果を公示。

以上