

年	月日	当該医薬品の製造承認
	3月24日	青森県三沢市の産婦人科医院、厚生省へ副作用報告 ※元資料確認中
	4月7日	厚生省薬務局安全課、生物製剤課、旧ミドリ十字にフィブリノゲンの副作用について問合せ 青森県下でフィブリノゲンによる副作用が出ているとの情報に関し、旧ミドリ十字に説明を求める。
	4月8日	旧ミドリ十字、厚生省薬務局安全課に説明。厚生省は早急な調査・報告を行うよう指導。 旧ミドリ十字は、厚生省薬務局安全課に以下を報告。 ①副作用の発生状況について調査中であり、内容判明次第副作用報告を提出すること、 ②疑わしい8ロットについて全国の副作用発症状況を調査中であり、調査後報告まで2週間が必要であること、 ③使用上の注意に肝炎について記載しており過去に問題になったケースはないこと それに対し、厚生省は早急に調査を実施し、報告するよう指導を実施。 旧ミドリ十字、薬務局生物製剤課に説明。 旧ミドリ十字は、厚生省薬務局生物製剤課に、上記と同様の説明を実施。厚生省は、医師からの副作用報告の提示を要求。
	4月9日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、当面の対応を指示 厚生省薬務局監視指導課、安全課、生物製剤課、旧ミドリ十字に対し、以下の指示を実施 ①肝炎発症患者の現状調査。特に肝炎の型に関する早急の調査 ②疑いのあるロットの全国調査の結果の逐次報告 ③青森県下の今回の件に関連のある4人の医師のコメントの入手・報告 ④加熱製剤のサンプルの提供方法の提示 ⑤マスコミの動きに十分注意する
	4月15日	青森県三沢市A医院、厚生省に対し医薬品副作用報告書を提出 1986(S61)年9月以降にフィブリノゲン製剤を投与した8例全例において肝炎が発症した旨の医薬品副作用報告書を提出。 厚生省薬務局、非加熱フィブリノゲン製剤の取扱いにつき、①旧ミドリ十字による非加熱製剤の自主回収、加熱製剤承認までの治験品無償配布、②4月20日加熱製剤承認申請、同月30日承認等のスケジュールを検討。 「フィブリノゲン製剤については、AIDSウイルス及び肝炎ウイルスに対して完全な安全性が確保されているとは言い難く、又薬剤の特質から今後発生の可能性も100%否定し得ないことから早急に加熱製剤への切替を行う必要がある」として、以下の方針を検討。 1. 4月23日以降、非加熱製剤の自主回収開始 2. 加熱製剤の4月20日承認申請、4月30日承認 3. 自主回収から加熱製剤上市までの間の加熱製剤の治験用として無償供給 4. 承認後の検定に要する期間を最小限にするよう配慮(検定申請5月初め、上市6月初め) 5. 治験用サンプルの提供の必要性に関する文書提出指示と治験用サンプルの使用成績の報告指示
	4月17日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、自主回収と加熱製剤治験用サンプルの提供方針の書類を提出(乙B13)
	4月17日、18日	三沢市の非加熱フィブリノゲン製剤による肝炎集団感染の報道
	4月18日	厚生省、旧ミドリ十字に対し、非加熱フィブリノゲン製剤の自主回収迅速化を指示(乙B14)

年	月日	当該医薬品の製造承認
	4月20日	旧ミドリ十字、各支店長に対し非加熱フィブリノゲン製剤の回収等指示（乙 B17） 旧ミドリ十字、業務連絡として各支店長に対し、①非加熱フィブリノゲン製剤の病医院、代理店からの回収（4/20～5/16）、②1986（S61）年下期に納入された非加熱品使用例における肝炎発症例の調査（4/20～5/16）、③必要とされる先への加熱治験品の提供（4/22以降）を指示。 旧ミドリ十字、加熱フィブリノゲン製剤製造承認申請
	4月22日	加熱フィブリノゲン製剤の治験品提供開始
	4月30日	中央薬事審議会血液製剤調査会、加熱フィブリノゲン製剤の審議 厚生大臣、加熱フィブリノゲン製剤の製造承認 厚生省安全課と旧ミドリ十字、①血液製剤投与後の患者の不利益はやむをえないとの文献はないか、②現在の学問レベルでは原因究明・予知は無理との文献はないか等を協議
	5月8日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告（第1回・累計57例）※調査対象は昭61年7月～昭62年4月投与例（乙 B24）
	5月19日	同上第2回報告（累計65例）（乙 B25）
	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提出
	5月26日	血液製剤評価委員会、肝炎へのフィブリノゲン・ミドリの関与が否定できないとの検討結果をくだすとともに、加熱製剤の取扱い方針を策定（乙 B28） <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>1. 評価委員会検討結果</p> <p>(1) 今回の調査報告によれば、フィブリノゲン・ミドリにより発症したものであろうと考えられる症例も見られる。</p> <p>(2) 本剤による肝炎の発症は避けて通れない問題であり、必要止むを得ない場合に限って使用すべきである。</p> <p>(3) 従って、安全性の観点から本剤の適応を明確にするための指導を行うとともに、使用上の注意を改訂する必要がある、併せてこれらの情報を提供し注意喚起すること。（本剤は既に自主回収済みである。）</p> <p>(4) 加熱製剤は非加熱製剤に比べ好ましいが、nonAnonB型肝炎については未解明の部分もあり、加熱製剤についても上記指導・措置を準用し、併せて情報の収集、提供に努める必要がある。</p> <p>(5) なお、今回報道された事例については、肝炎発症要因のひとつである薬剤使用による感染、即ちフィブリノゲン・ミドリの関与を否定できない。</p> <p>2. 加熱製剤に対する今後の取扱い方針</p> <p>(1) 安全性の観点から適応を明確にするための行政指導を行う。</p> <p>(2) 使用上の注意は最終結論までの間はその方向に沿ったものに改訂する。</p> <p>(3) 関係の情報を医療機関に提供し注意喚起する。</p> <p>(4) 納入医療機関に月1回以上訪問し、加熱製剤使用患者のフォローを行う。</p> </div>
	5月27日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、フィブリノゲン HT-ミドリの販売時の方針を報告 旧ミドリ十字は、フィブリノゲン HT-ミドリの販売に当たり、①「使用上の注意」について当局と共同で対処すること、②肝炎発症の可能性、及び必要患者以外には使用しない旨の添付文書へ記載すること、③使用患者に対する追跡調査（月1回以上医療機関を訪問し、使用患者は継続6ヶ月間）を行うこと、を厚生省に対して報告
	6月11日	加熱フィブリノゲン製剤販売開始 旧ミドリ十字、厚生省の指示に基づき、各支店に対し、加熱フィブリノゲン製剤の市販後調査（投与患者の6か月間継続調査）を指示（乙 B31）
	6月12日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告（第3回・累計71例）（乙 B26）
	6月25日	第50回血液用剤再評価調査会 乾燥人フィブリノゲンに関する調査報告書を了承（甲 B40、乙 B52）
	7月14日	旧ミドリ十字、厚生省に対し、非加熱フィブリノゲン製剤投与後の肝炎発症報告（第4回・累計74例）（乙 B27）※社内報告は112例であった（甲 B17）