

年	月日	主な出来事
	6月6日	<u>国、「フィブリノゲン-ミドリ」の再評価基礎資料提出を指示¹⁰²</u> 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基礎資料を提出
1985 (S60)	1月31日	<u>第46回血液用剤再評価調査会</u> 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。 ix) 乾燥人フィブリノゲン 担当 藤巻委員 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。 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。 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。
	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 ¹⁰³
	7月31日	<u>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¹⁰⁴</u> 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 <u>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、②AHP-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。</u> 1. 口答示達の内容 (中略) 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 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	<u>国が非加熱フィブリノゲン製剤を再評価指定¹⁰⁵（厚生省告示第156号）</u> 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 ¹⁰⁶
1987 (S62)	2月12日	<u>第48回再評価調査会¹⁰⁷</u> 「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、

年	月日	主な出来事
		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	<p>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¹⁰⁸</p> <p>2. フィブリノゲンについての審議結果 ー概略ー 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ー有効性を立証するに足るデータが乏しいー 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。</p> <p>ー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ー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。</p> <p>□. 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¹⁰⁹</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¹¹⁰</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> <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>

年	月日	主な出来事
		<p>3. フィブリノゲン</p> <p>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。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。</p> <p>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>
	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> <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』)</p> <p>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り、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> <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認調査報告書</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>[有効性]</p> <p>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。</p> <p>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>