

年	月日	主な出来事
		<p>なお、同剤が血漿製剤であることと関連して、肝炎発生の副作用が指摘されておりますが、この点につきまして本会としましては、今後なお一層厳重な注意を払うべく、会員指導に当たる所存であります。</p>
	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(甲B43、乙B57)
	11月6日	旧ミドリ十字は加熱製剤の肝炎発症を厚生省に報告
	12月15日	<p>厚生省、旧ミドリ十字に対し、1月中旬までに最終方針を報告するよう指示(甲B92)</p> <p>調査会内示に対する回答を1ヶ月延期して12月12日に提出する旨約束したが、産科学科等から出されている陳情の先生方の説得が難航しており、後1ヶ月伸ばして欲しい旨伝えた。</p> <p>厚生省としては、この学会の陳情にミドリ十字が関与していることはわかっているので説得することは企業の責任と考えている。</p> <p>内示はすでに出してあるので、受け入れるか治験を行うかの2つであり後天性については有効性を示す資料がないことは結論が出ている。</p> <p>治験のプロトコールが認められれば1年もあれば結論は出せると思う。安全性は現在使用されている事でもあり今のところ重要な point ではない。その間、現在の状態のまま保留されることになる。</p> <p>この場合でも乾燥加熱製剤を使用したものでないといけない。液状加熱製剤になると別製剤になると思う。(生物製剤課と相談はするが)</p> <p>あと1ヶ月待つから1月中旬に会社としての最終方針を決めて報告に来て欲しい。</p>
	12月19日	<p>旧ミドリ十字、後天性低フィブリノゲン血症としての適応を産婦人科領域のDICに限定する方針を決定(甲B92)</p> <p>4. 標記打ち合わせ会の結論</p> <p>後天性低フィブリノゲン血症を産婦人科領域のDICなどでフィブリノゲン値が極度に減少し本剤投与が必須と判断された症例に限定する効能を考える。</p> <p>第一 先天性低フィブリノゲン血症の内示に加えて上記効能を追加してもらう。</p> <p>第二 治験のプロトコールが必要と言われたら先天性の場合と同じようにプロトコールを提出し再評価後に実施する。</p> <p>第三 この場合でも結果が出るまでの間、後天性全体を残すと言われたら内示結果を受け入れ、後天性はあきらめる。</p> <p>5. 今後の対応</p> <p>(1) 今までに提出している資料からは後天性は評価できないと言われているので、新たな文献又は論文を持っていかないと厚生省にも調査会にも話にならない。営業企画部と臨床開発部で至急調査収集する必要がある。</p>
1988 (S63)	2月12日	<p>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</p> <p>(1)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が...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。</p> <p>一方、新たに治験データを収集することについては、対象症例が一施設あたり年間数例と極めて少数であると予想されるため、短期間に十分な治験を実施することは極めて困難であります。</p> <p>(2)このように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の立証にはかなりの困難を伴いますが、反面、産婦人科領域の医師においては、長年の使用経験から使用目的を限定してでも治療上の必要性からフィブリノゲン製剤に後天性低フィブリノゲン血症に対する効能を認めてもら</p>

年	月日	主な出来事
		<p>いたいの強い要望が依然としてございます。これは産科的出血、とりわけ汎発性血管内凝固症候群（DIC）を伴い、血中フィブリノゲン濃度の著しい低下に起因する急性出血は、多くは突発的に出現して極めて重篤な状態に陥ることがあり、その治療にはDICの原因除去とともにまず欠乏状態にあるフィブリノゲンの補充が第一義とされていること、またかかる出血状態においては極度に低下した血中フィブリノゲン濃度を一定レベルまで上昇させるためには相当量のフィブリノゲンを急速に輸注する必要があり、輸血のみでは時間的・量的にみてその目的を達し得ないことがあるとするのがその理由であります。</p> <p>(3)従いまして当社といたしましては上記の事情をご勘案賜り、後天性低フィブリノゲン血症の適応についてはとりあえず、『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』としてお認めいただき、またこれについての有用性の立証は「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」におけると同様に別添2のプロトコールに基づいて追加臨床試験を実施し、一定期間後に提出することをご許可賜りたくここに申し上げる次第であります。</p>
	5月12日	<p><u>血液製剤評価委員会（甲B45）</u></p> <p>フィブリノゲン HTミドリ（FHT）使用 846 例中 34 例（4.0%）に肝炎が発生した旨の報告がなされ、産科婦人科領域での使用については学問的な検討が必要であること、使用症例の全数追跡調査が必要であること、添付文書に非 A 非 B 型肝炎の感染リスクについて記載するとともに、緊急安全性情報を配布すべきであることを検討。</p> <p>○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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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されていない。 ・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。したがって FHT の適応は先天性の低または無フィブリノゲン血症に限るべきであるとの意見が出された。 ・今回検討した 16 症例中 15 例が低フィブリノゲン血症を未確認のまま使用した症例であり、この点から推測して、産科婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の使用が不適正である恐れがある。フィブリノゲン製剤の再評価審議の際に、日本母性保護医協会および日本産婦人科学会からフィブリノゲン製剤の効能・効果に関して、「先天性の無または低フィブリノゲン血症」に限定しないよう要望書の提出がなされており、また、産科において低フィブリノゲン血症を伴う分娩時出血においてフィブリノゲン製剤を使用する旨記載されたマニュアルがあることから、産科婦人科領域でのフィブリノゲン製剤の有用性（低フィブリノゲン血症における）について、日本母性保護医協会等からその情報を入手し、学問的に十分に検討する必要がある。 <p>○FHT が市場に残っているのは好ましくない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・FHT による非 A 非 B 型肝炎の発現の危険性があることから、その結論が出るまでは、FHT が市場に残っているのは好ましくない。 <p>○FHT 使用例については使用実態調査および全数追跡調査を行うべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・これまでに FHT を使用された事例については、全数調査することが必要である。また、当然ながら、今後も使用する場合には、使用する症例の全数追跡調査の必要がある。 ・FHT の使用は外科領域において外用で用いられていることが知られている。従って、的確な状況を把握するために、使用実態を調査する必要がある。 <p>○FHT の添付文書の改訂と緊急安全性情報の配布を行うことが適当である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・FHT の添付文書の商品名の下に、赤字、赤字で、「非 A 非 B 型肝炎等の未知のウイルス感染しょうが報告されているので、本剤の使用にあたっては、

年	月日	主な出来事
		<p>適応を十分に考慮するとともに、投与は必要最小限とし、十分な観察を行うこと。」を記載する。</p> <p>・医療関係者に対し、適正な使用を促すとともに、添付文書の改訂内容を通知するため、緊急安全性情報（ドクターレター）を作成し配布することが適当である。</p>
	5月23日	<p>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（甲 B47）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 10年前に比べれば、使用量は大幅に減少している。 ・ 約20年前日母に救急委員会が設置され、救急セットにフィブリノゲンが入っていたもの。 ・ 信者の先生方は無くなると心配になる。特に離島、僻地には、やはり残して欲しいとの意見は出よう。 ・ 愛育病院でも、ほとんど使用していないし、東大病院での調査でも2年間で2例であり、しかも婦人科であった。 ・ フィブリノゲンが必須でない症例で非A非B型肝炎が発言することはやはり問題であり、使用自粛をすべきであろう。
	5月24日	<p>国（厚生省生物製剤課）、産婦人科学会佐藤幹事長に説明</p> <p>①報告された肝炎症例のフィブリノゲンの適用が適切でなかったとの事であれば、今後供給、製造をすべきではないとの考え方はやむをえない。学会としては、先天性のもののみ限定して欲しくないとのことであり、軽度の出血への使用を認めるというものではない。液状製剤が利用できる状況になってから有効性のデータを作成し、再評価に対応できるのであれば、製剤の供給が極端に減少するのは学会としても異論は出ないと思う。</p> <p>②東京等都市の医師は、ほとんどフィブリノゲンを使うことはない。但し、どうしても使用しなければならないような場合、特に薬剤の供給が緊急に出来ないような僻地の医師への供給体制は何らか考えて欲しい。</p>
	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
	10、11月	<p>旧ミドリ十字、厚生省安全課より、再評価の期限が近づいたため、内示どおり「先天性」に効能効果を限定して告示したい旨の連絡を受け、日母・産婦人科学会関連医師に説明し、了承を得る。</p> <p>●●先生に伝えたこと</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 厚生省安全課は再評価期間の2年が近づいてきたので、延び延びになっている結論を出したい言ってきた。 ・ GCCでは遅くなっただけでも、SD処理製剤の目処が立ち、来年早々に臨床試験が始められると返答した。 ・ これに対し、その臨床試験の終了を待てば、更に2年以上を要するのでとても待てない。いったん内示通り先天性だけで再評価を終わらせてほしいとの申し出を受けた。 <p>●●先生の答</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 厚生省がそう言うなら仕方がないと思うので、再評価内示の先天性のみ残すことを了承する。しかし産婦人科領域での必要性は極めて稀であるとはいえ、全く使えなくなるのは非常に不安が残る。何かの形で使えるようにしてほしい。
1990 (H2)	3月12日	<p>旧ミドリ十字が再評価結果内示に対する回答書を提出（甲 B49、乙 B59）</p> <p>効能・効果を「先天性低フィブリノゲン血症」に改める旨の内示を了承することを国に回答。</p> <p>昭和62年7月2日付けで書面内示のありました、乾燥人フィブリノーゲン（製</p>

年	月日	主な出来事
		品名：フィブリノゲン-ミドリ) に対する再評価調査会の審議結果に何ら異議はございません。
	9月5日	非加熱フィブリノゲン製剤の再評価結果の公表 「再評価申請後に申請者が承認を取り消した品目」として再評価結果を公表
	11月1日	加熱フィブリノゲン製剤の再評価指定 (乙 B61) 薬事法 (昭和 35 年法律第 145 号) 第 14 条の 3 第 1 項 (同法第 23 条において準用する場合を含む。) の規定に基づき、再評価を受けるべき医薬品の範囲を指定したので、同項および第 14 条の 3 第 3 項 (同法第 23 条においてこれらの規定を準用する場合を含む。) の規定に基づき、当該医薬品の範囲、摘出すべき資料およびその提出期限を次のように告示する。 1. 医薬品の範囲 薬事法施行令 (昭和 36 年政令第 11 号) 第 14 条第 1 項第 3 号イ(1)(イ)に規定する医療用医薬品のうち、別表に掲げる製剤 3. 提出期限 平成 3 年 3 月 1 日 別表 1. 次に掲げる成分を有効成分として含有する単味剤 17. 乾燥人フィブリノゲン
1991 (H3)	3月1日	旧ミドリ十字、加熱フィブリノゲン製剤の再評価申請 (乙 B62)
1992 (H4)	2月	原料血漿の抗HCV抗体ドナースクリーニング開始
1994 (H6)	1月	最終製品のHCVのNAT検査開始
	7月29日	旧ミドリ十字、加熱フィブリノゲン製剤の追加臨床試験資料を提出 (乙 B63) フィブリノゲン-ミドリ (非加熱フィブリノゲン製剤) に関する 1987(S62) 年 7 月 2 日付再評価結果内示に基づき、フィブリノゲン HT-ミドリ (SD 処理製剤) の止血効果並びに長期反復使用時の安全性を確認するために実施していた追加臨床試験資料を提出。
	12月	SD処理加熱製剤の承認
1995 (H7)	1月23日	血液用剤再審査・再評価調査会、旧ミドリ十字に後天性の資料提出を指示 (乙 B64) 4. 下記医薬品の再評価について 1) フィブリノゲン HT (一般名：乾燥人フィブリノゲン) 担当 小峰委員 今回提出された資料より、効能・効果「先天性低フィブリノゲン血症」については、有効性：カテゴリー (1)、安全性：カテゴリー (1)、総合評価：カテゴリー (1) と判定されたが、現状の使用実態に関する資料の提出を求め、更に「後天性低フィブリノゲン血症または他に有効な効能・効果」が認められるか、申請者に資料の提出を求め、資料に基づいて再度審議することされた。 (調査会指示を受けた旧ミドリ十字社内文書) (甲 B97) 2. フィブリノゲン HT-ミドリの再評価結果 ・提出された追加臨床試験資料で内示の「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・安全性については特に問題なしとの判断が

年	月日	主な出来事
		<p>まず示された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・しかし、その一方で適応を内示のごとく先天性のみに限定した場合は、DIC等後天性の低フィブリノゲン血症には使えなくなり、医療の現場では困ると考えられるので、DIC等の後天性に対する有効性を支持する資料を提出すれば現行効能をそのまま残すことが可能ではないか、又、資料の内容によっては新医薬品課と相談の上、適応を「フィブリノゲン低下による出血」のごとく変更して、より一般的に使用できるようにすることも可能ではないかとの意見が出された。 <p>[担当官指示]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・後天性に対する既存の資料をまとめて1年以内、出来れば半年以内に提出してもらいたい。資料がない場合は、特別調査Ⅱ等の何らかの対応方法について相談に乗るので2月中旬位までに考えを連絡してもらいたい。 ・なお、資料提出に際してはフィブリノゲンHT-ミドリの過去3年間の出荷数量の推移も併せて報告してもらいたい。 <p>(調査会指示を受けた旧ミドリ十字社内文書) (甲 B97)</p> <p>2. フィブリノゲンHT-ミドリの再評価結果について</p> <p>本件は1985年に再評価指定されてから、1991年に、後天性は認められないということで、「先天性低フィブリノゲン血症における出血傾向」についての追加臨床試験を実施することとなり、その結果が今回調査会で審議されたものである。</p> <p>上記6年間の間には色々な経緯があったが、●●大産婦人科●●教授が、後天性疾患が認められないのは理解できないということから●●医大●●先生、●●医大●●先生、●●医大●●先生らがこれに協力し、日本母性保護医協会や日本産婦人科学界なども厚生省へ後天性も認められるようにすべきであると陳情がなされたりしたが、当時調査会に強硬な意見があつて、結局後天性は断念せざるを得ないことになった。</p> <p>一方、●●先生、●●先生らはどうしても納得できず、当社でSD製剤が完成したときには、後天性について最初から臨床試験をやり直してほしいと要望されたこともあったが、現在のGCP基準でこれをやることは不可能であるとお断りしていた。それでもこれらの先生方は何とかならないものかと今日まで考え続けてこられた。</p> <p>今回の調査会は、当時とメンバーが変わっていることもあり、これらの声が考慮されたのではないかと考えられる。(私見)</p>
	2月20日	<p>旧ミドリ十字、後天性低フィブリノゲン血症への適応に関する十分な文献がないことを報告し、特別調査、使用成績調査の骨子を提出。(乙 B65)</p> <p>2. 本件につきまして、直ちに既存文献の検索結果等を基に社内対応を検討致しました結果、下記①～②の理由により後添の特別調査Ⅱ、使用成績調査Ⅱの骨子にお示ししました調査を実施することにより調査会のご意向に沿いたく存じますので宜しくご配慮いただきますようお願い申し上げます。(中略)</p> <p>[理由]</p> <p>①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臨床文献として、従来の乾燥加熱処理製剤については3報/7例(全例有効)が見いだされたが、現在市販中のSD処理製剤については文献等の資料はない。従って、後天性低フィブリノゲン血症の適応を唱うためには、その裏付けとして、又、医師等への情報提供の観点から是非SD処理製剤について特別調査Ⅱ(研究委託)を実施し、臨床資料を取得しておく必要があること。</p> <p>②非A非B型肝炎等に対する安全性については、SD処理が施されているこ</p>

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（甲 B124）
	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。（甲 B50）</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¹⁴⁶（●●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回の世話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日の産科領域の世話人会と合同で、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。 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ある場合」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も、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。同時にプロトコル（案）を提出。（乙 B66）</p> <p>産科領域、血液領域ともに、プロトコ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、プロトコル（案）の評価を依頼（甲 B124）</p>
	3月	<p>青木延雄東京医歯大名誉教授、プロトコル（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. 統計化史料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。（甲 B125）</p> <p>しかし、同年 4.11 に安全課・山口係長よりの Tel 連絡で、プロトコルの内典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（甲 B122）</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 Q: フィブリノゲン HTミドリの安全性は大丈夫か。 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(甲 B123)
	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 (甲 B125)</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、これの回答を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(甲 B99)</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(甲 B125)</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。 ** 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 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>

年	月日	主な出来事
		いたが、特別調査の断念を報告。(甲 B51,乙 B67)
		<p>1. 主要製剤の再評価に関しまして、平成6年7月29日に先天性低フィブリノゲン血症における追加資料を提出していましたが、平成7年1月23日に安全課より「後天性に対する有効性を示唆する資料を提出すれば、現在の効能を残すことも可能」との口答指示を受け、それに基づきまして、産科領域及び内科領域で後天性低フィブリノゲン血症に対する有効性を立証するための特別調査Ⅱのプロトコールを作成し、これをご当局に提出すると共に産科領域、内科領域で検討会を開催し、調査実施の準備をすすめてまいりました。</p> <p>しかしながら、本特別調査を実施するに当たり、元々フィブリノゲン製剤をどうしても必要とする患者が少ない（産科領域検討会の先生方によれば1~2例/施設/年とのこと）上に、昨今の血液製剤及び弊社に対する極めて厳しい社会情勢から、弊社血液製剤で患者の同意を得ることが極めて困難であることなど、所定の症例を収集するのは現実的に不可能と判断せざるを得なくなりました。</p> <p>後述しましたように、一旦諦めていたものを再考しようとして、途中で諦めるのは誠に残念ではありますが、「後天性低フィブリノゲン血症」の効能を断念致したく、ここに申し出致します。(後略)</p> <p>2. 即ち、本製剤の再評価に関しましては、既に昭和62年7月2日付で「現行の効能・効果を“先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向”と改めることにより有効性を認める」旨の内示がなされており、弊社はこの時点で後天性低フィブリノゲン血症に対する効能を諦めこれを承諾致しておりましたが、今回の調査の断念により改めて本製剤の効能・効果が“先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向”に限定されることを了承致したく存じますので、宜しくご理解いただきますようお願い申し上げます。</p>
1998 (H10)	1月28日	<p>血液用剤再審査再評価調査会、旧ミドリ十字の「後天性低フィブリノゲン血症」取り下げを了承(乙 B68)</p> <p>2)乾燥人フィブリノゲン 「後天性低フィブリノゲン血症」 担当 全 委員</p> <p>「後天性低フィブリノゲン血症」の取り下げについて、つまり低フィブリノゲン血症については、患者数の問題、DICにおける使用について論議されたが、DICについてはフィブリノゲンに対する安全性の面からFFPが使用されており、乾燥人フィブリノゲンの「後天性低フィブリノゲン血症」について、申請者からの取り下げは了承された。よって、乾燥人フィブリノゲンの有効性にかかる再評価はカテゴリー2として、乾燥人フィブリノゲンの効能効果を「低フィブリノゲン血症の治療」から「先天性低フィブリノゲン血症の治療」へ改めることとされた。</p>
	2月26日	血液用剤再審査再評価調査会、医薬品再審査再評価特別部会にて調査会としての結論を報告。(甲 B128)
	3月12日	<p>再評価手続きの終了(乙 B69)</p> <p>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「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」とする再評価結果を公示。</p>

② 再評価指定から結果通知までの平均所要期間

既に再評価結果が終了している成分における、再評価指定から結果通知までの平均期間

は下表のとおりである。

図表 3-57 再評価指定から結果通知までの所要期間

	再評価実施状況			再評価指定から結果通知までの期間		
	指定対象成分数	結果通知済成分数	結果通知済の比率	平均日数	最長日数	最短日数
第一次再評価	1819	1456	80%	1,764 日 (4年10ヶ月4日)	8,089 日 (22年1ヶ月29日)	506 日 (1年4ヶ月21日)
第一次再評価(配合剤)	680	631	93%	2,519 日 (6年10ヶ月29日)	6,916 日 (18年11ヶ月16日)	540 日 (1年5ヶ月25日)
第二次再評価	144	139	97%	1,343 日 (3年8ヶ月8日)	3,167 日 (8年8ヶ月7日)	518 日 (1年5ヶ月3日)
新再評価	626	561	90%	823 日 (2年3ヶ月3日)	5,333 日 (14年7ヶ月13日)	123 日 (0年4ヶ月3日)
総計	3269	2787	85%	1,725 日 (4年8ヶ月25日)	8,089 日 (22年1ヶ月29日)	123 日 (0年4ヶ月3日)

注) 作成元となるデータベースの最終更新日：2008年 11月 28日

出所) 日本製薬団体連合会 (<http://www.fpmaj-saihyoka.com/efficacy/index.html>) をもとに研究班作成

非加熱フィブリノゲン製剤は1990(H2)年9月5日に結果が公表されているため、指定から結果通知までの所要期間は4年11ヶ月であったが、同製剤の再評価が行われた第二次再評価における平均所要期間は3年8ヶ月となっている。

また加熱フィブリノゲン製剤は、1990(H2)年11月1日の指定から1998(H10)年3月12日の結果通知まで7年4ヶ月を要したが、同製剤の再評価が行われた新再評価全体での平均所要期間は2年3ヶ月となっている。

なお、上表のとおり、第一次再評価では最長22年、新再評価でも最長14年の期間を要した成分も存在している。

iv) 小考（未定稿）

① フィブリノゲン製剤が第一次再評価の対象とならなかった点について

厚生労働省は、「行政の恣意性を排除し公正性と透明性を確保」するために「承認日をもって画一的に」再評価指定する医薬品の選定を行っており、そのために 1976(S51)年に改めて製造承認を受けていたフィブリノゲン製剤は第一次再評価の対象にならなかったとしている。

確かに行政組織には公正性と透明性の確保が求められるものである。しかし、一方で薬事行政には国民の生命・健康を守るという重要な責務が課せられている。そのため、再評価対象の選定に際しては単純に承認日のみで判断するのではなく、より慎重にその承認審査の実施レベルをも踏まえたうえで選定する必要があるのではないか。

そして、そのような選定を行うためには、厚生省は以下のように医薬品情報を管理しておく必要があると考えられる。

- (1) 各医薬品について、その製造承認が名称変更のようなごく簡単な変更のみの承認審査であったのか、通常の承認審査であったのかを峻別できるようにしておく。
- (2) 名称変更等により、実質的には同一の医薬品が詳細な審査をされることなく複数回にわたり製造承認を受けている場合には元の承認日を追跡できるようにしておく。

なお、1995(H7)年以降、厚生省では医薬品のデータベース管理を導入しているとのことであるが、当時と同様の問題を防止できるような運用がなされているか、その実施状況については別途検証が必要と思われる。

② フィブリノゲン製剤において再評価結果の内示から再評価手続き終了までに長期間を要したことについて

フィブリノゲン製剤において再評価結果の内示から結果公示までに 11 年を要したことには、以下の事情が影響していた。

- (1) 効能・効果を先天性低フィブリノゲン血症に限定することに対して臨床現場として重大な問題があることから反対である旨の要望書が提出されたこと、また、臨床現場の反対を受け、ミドリ十字が後天性疾患への適応を残す道をとったこと。
- (2) 後天性疾患への有効性・安全性を証明するために新たに臨床試験を行う必要があったこと。
- (3) 再評価中に非加熱製剤、加熱製剤ともに肝炎が発生したため、ミドリ十字がそれらに替わる SD 処理製剤で臨床試験を実施するのを待たねばならなかったこと。
- (4) さらにその臨床試験資料でも後天性疾患への適応を認められず特別調査の実施