

年	月日	主な出来事
		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¹⁴⁶（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 ¹⁴⁷
1987 (S62)	2月12日	第48回再評価調査会 ¹⁴⁸ 「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、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	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 ¹⁴⁹ 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。 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。 2. 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

¹⁴⁵ AHF-ミドリとフィブリノゲン-ミドリが正式再評価指定品目とされたことー厚生省担当官の口答示達
ー 株式会社ミドリ十字 1985(S60)年8月1日（東京甲 B68）

¹⁴⁶ 法令全書（昭和60年10月号）大蔵省印刷局 1985(S60)年11月25日 p.302（東京乙 B46）

¹⁴⁷ 医薬品再評価申請書 株式会社ミドリ十字 1985(S60)年10月1日（東京甲 B33）

¹⁴⁸ 第48回血液用剤再評価調査会記録 厚生省血液用剤再評価調査会 1987(S62)年2月12日（東京甲 B35）

¹⁴⁹ クリスマシン、フィブリノゲンについての血液製剤再評価調査会審議結果 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年2月26日（東京乙 B48）

年	月日	主な出来事
		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
	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 ¹⁵⁰ 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 ¹⁵¹ 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。 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) 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揃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。 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。
	5月15日	旧ミドリ十字、再評価調査会審議結果を厚生省に確認 1. 調査会結果 -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』) 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。 -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。 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。 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。) 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。

¹⁵⁰ 報告書 株式会社ミドリ十字 1987(S62)年4月30日(東京乙 B50)

¹⁵¹ 第49回血液用剤再評価調査会記録 厚生省血液用剤再評価調査会 1987(S62)年5月13日(東京甲 B37)

年	月日	主な出来事
		<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（プロトコール等）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] 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> <p>[安全性] 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。承認後も肝炎が発症したとの報告があり、加熱製剤へ切り替えることが望ましい。しかし、加熱製剤であっても非A非B型肝炎については未解明の部分も有り、使用は最小限にとめるべきであろう。本剤については、安全対策上所要の措置を取る必要があると考えられ、カテゴリー2と判定した。</p> <p>[総合評価] 有効性が確認できるとした適応については、安全性とのバランスにおいて有用である場合があり得るので、乾燥人フィブリノゲンの評価はカテゴリー2と判定した。</p>
	7月2日	<p>ミドリ十字への再評価結果の内示¹⁵²</p> <p>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。</p> <p>(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)</p> <p>(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</p> <p>(2) 用法・用量を通常1回3gに変更する</p> <p>(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</p> <p>昭和60年10月1日厚生省告示第156号をもって行われた再評価の指定に対し、貴社より申請のあった下記品目につき、中央薬事審議会再評価調査会での検討結果を踏まえ別紙のとおり判定しましたので、お知らせします。本結果に対し意見のある場合には、昭和62年8月2日までに説明資料とともに文</p>

年	月日	主な出来事
		<p>書により当課まで連絡願います。なお、同日までに連絡のない場合は、本結果を了承されたものとさせていただきますので、御了知願います。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>品目名 乾燥人フィブリノーゲン</p> <p>(別紙)</p> <p>効能・効果、用法・要領を下記のとおり改めることにより薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないと判定する。</p> <p>ただし、「先天性低フィブリノーゲン血症の出血」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こと。</p> <p style="text-align: center;">記</p> <p>効能・効果 先天性低フィブリノーゲン血症の出血傾向 用法・用量 注射用蒸留水に溶解し、静脈内に注入する。通常 1 回 3 グラムを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p>
	7 月 14 日	<p>旧ミドリ十字常務会、後天性の適応除外を受け入れる方針とする。</p> <p>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ーゲン血症については反論を諦めることで決定</p>
	7 月 21 日	<p>旧ミドリ十字、日母・日産婦の動きを知り、後天性の適応維持を図る方針に変更</p> <p>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）が後天性低フィブリノーゲン血症に対する使用につき厚生省に申し入れをしようとしているとの連絡を受ける。</p> <p>また、●●産婦人科の●●部長より、後天性が適応から外されることになるなら、日本産婦人科学会会長である大市大の須川教授に根回しをしておくべきとの示唆を受ける。</p> <p>これらの、日母及び日本産婦人科学会（以下日産婦）でフィブリノー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ため、臨床試験の追加を行う方針をとる。</p> <p>同日、当該内容を厚生省に打診。産科領域での臨床データ取得のためのプロトコール提出が遅れる旨が了承され、8/2 までにその理由書を提出することを求められる。</p>
	7 月 22 日	<p>「ミドリ十字の方針を説明。プロトコールを聞いてもらう。●●先生から、血液体液用剤再評価調査会メンバー宛手紙を出す」</p>
	7 月 23 日	<p>旧ミドリ十字の担当者が日産婦会長と面談¹⁵³</p> <p>「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」</p>
	7 月 24 日	<p>旧ミドリ十字、調査会メンバーおよび日母常務理事を訪問¹⁵⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「調査会メンバーである●●大麻酔科の●●教授を訪問」（●●は墨塗りのため不明） ・「日母の●●先生（●●病院）を訪問」 ・「日母の常務理事の●●先生（●●病院）を訪問」
	7 月 25 日	<p>旧ミドリ十字、調査会メンバーを訪問</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「調査会メンバーである●●大内科●●教授を訪問」¹⁵⁵
	8 月 6 日	<p>日産婦内部の動き</p> <p>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。</p>
	8 月 12 日	<p>旧ミドリ十字は、「乾燥人フィブリノーゲンの再評価結果内示に対する意見書」を提出¹⁵⁶</p> <p>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ー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ーゲン血症については、フィブリノー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。</p>

年	月日	主な出来事
		<p>1. 先天性低フィブリノゲン血症について示された下記効能・効果、用法・用量については何ら異議ございません。</p> <p>効能・効果：先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向 用法・用量：注射用蒸留水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3グラムを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。</p> <p>また、「先天性低フィブリノゲン血症の出血」については別添1のGB-0999臨床試験実施要項（先天性低フィブリノゲン血症）により追加臨床試験を実施し、本剤の止血効果並びに長期反復使用時の安全性について再確認を行いたいと存じますので試験計画書の内容についてご審議方をお願いいたします。</p> <p>2. 次に、今回内示から除外されました後天性低フィブリノゲン血症への適用につきましては、一部臨床家から現行の承認効能である「低フィブリノゲン血症の治療」からみて当然後天性への適用が認められるべきとの意見が出されており、また最近フィブリノゲン製剤の「使用上の注意」改定を端緒として日本母性保護協会、日本産婦人科学会からも緊急時の使用を考慮し、適応が限定されることに対する反対意見が当社に寄せられております。</p> <p>従いまして、当社といたしましては本剤の適応にこれら臨床家の意見を反映させるためにも本剤の有用性を立証したい所存でございます。このため専門医の意見を聞いて別添2のGB-0999臨床試験実施要項（後天性低フィブリノゲン血症）を作成いたしました。何卒上記経緯をご勘案のうえ、試験実施についてご許可賜りますようお願い申し上げます。</p>
	9月25日	<p>日産婦が厚生省に対し要望書を提出¹⁵⁷</p> <p>今秋、フィブリノゲン製剤の薬効再評価にあたり、その効能・効果が「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」にのみ限定されると聞き及んでおります。現在のところフィブリノゲン製剤の効能・効果は、「低フィブリノゲン血症の治療」となっておりますが、「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」に限定されますとDICには使用が不可能となります。フィブリノゲン製剤は、DICなどの低フィブリノゲン血症の補充療法に極めて有用な製剤である上に、最近加熱処理がなされるようになりウイルス感染の危険性も減じております。また3年間の保存が可能のため救急治療薬として常備出来、突発する出血に備えることができる製剤であります。</p> <p>これを失うことは私達産科医にとって重大な問題であり、効能・効果を「先天性無又は低フィブリノゲン血症の治療」に限定せず従来どおりの「低フィブリノゲン血症の治療」として使用出来るように、日本産婦人科学会として要望致します。</p>
	10月1日	<p>日母が厚生省に対して要望書を提出¹⁵⁸</p> <p>産婦人科医療の領域においては、たとえば分娩時、あるいは悪性腫瘍の術前・術中・術後などの場合に、しばしば急激かつ大量の出血に遭遇し、しかもそのような症例の一部には、容易に低フィブリノゲン血症の状態に陥る傾向が認められます。さらに、産科領域では妊娠中毒症・腐敗性流産など、婦人科領域では種々の悪性腫瘍など、従来からDIC（播種性血管内凝固症候群）の誘引と指摘されている疾病の存在と関連して、急性大量出血に対する治療手段には、全血あるいは諸種の成分輸血・各種血液凝固剤の投与、あるいはDICに対するヘパリン療法などが症例に応じて選択されてきました。なかでも、フィブリノゲン製剤は、低フィブリノゲン血症に対する直接的な効果はもとより、DICに対してもヘパリンなどによる抗凝固療法に併用する物質補充療法の主体として、従来多くの患者の救命に大きい役割を果たしてきました。今回、同製剤の薬効再評価が行われるに際しましては、是非、上述の産婦人科領域における役割りにご配慮を賜りました上、従来どおりの同剤の適応症についてご検討くださいますようお願いいたします。</p>