

年	月日	主な出来事
		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、今後なお一層嚴重な注意を払うべく、会員指導に当たる所存であります。
	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 ¹⁵⁹
	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	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 ¹⁶⁰ 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。 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。 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。 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。 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) 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。
	12月19日	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 ¹⁶¹ 4. 標記打ち合わせ会の結論 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。 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。 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。 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。 5. 今後の対応 (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。
1988 (S63)	2月12日	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 (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...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。 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。 (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効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いたいと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

年	月日	主な出来事
		<p>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ます次第であります。</p>
	5月12日	<p><u>血液製剤評価委員会</u> ¹⁶²</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、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

年	月日	主な出来事
		こと。」を記載する。 ・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。
	5月23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 ¹⁶³ <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	国（厚生省生物製剤課）、産婦人科学会佐藤幹事長に説明 <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ろ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	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>●●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年間で近づいてきたので、延び延びになっている結論を出したい言ってきた。 ・ GCCでは遅くなったけれども、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	旧ミドリ十字が再評価結果内示に対する回答書を提出 ¹⁶⁴ 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。

年	月日	主な出来事
		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(製品名：フィブリノーゲン－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	非加熱フィブリノー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	加熱フィブリノーゲン製剤の再評価指定 ¹⁶⁵ 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、抽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. 乾燥人フィブリノーゲン
1991 (H3)	3 月 1 日	旧ミドリ十字、加熱フィブリノーゲン製剤の再評価申請 ¹⁶⁶
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、加熱フィブリノーゲン製剤の追加臨床試験資料を提出 ¹⁶⁷ フィブリノーゲン－ミドリ(非加熱フィブリノーゲン製剤)に関する 1987(S62) 年 7 月 2 日付再評価結果内示に基づき、フィブリノーゲン 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 ¹⁶⁸ 4. 下記医薬品の再評価について 1) フィブリノーゲン HT(一般名：乾燥人フィブリノーゲン) 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ーゲン血症」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ー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) ¹⁶⁹ 2. フィブリノーゲン 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ー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)¹⁷⁰</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って、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。¹⁷¹</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>