

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	一般社団法人 日本血液製剤機構	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①- 29
	成分名 (一般名)	フィブリノゲン (乾燥人フィブリノゲン)
	販売名	フィブリノゲン HT 静注用 1g 「ベネシス」
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	大量出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症の出血傾向の改善
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3gを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法につ	約 <u>7,000</u> 人 <推定方法>	

<p>いても記載する。)</p>	<p>産科を除く手術による危機的出血患者数は、厚生労働省の平成 25 年社会医療診療行為別調査^{企業1)}結果をもとにした(※1に示した項目を抽出)、手術回数の合計に、術中の危機的出血発生頻度約 0.04%^{企業2)}を掛け合わせて 3,887 人と算出した。</p> <p>※1：皮膚・皮下組織(※2)筋骨格系・四肢・体幹、胸部、心・脈管、腹部、尿路系・副腎</p> <p>※2：「皮膚・皮下組織」中の「創傷処理 筋肉、臓器に達するもの(長径 5 cm 未満)」から「皮膚、皮下、粘膜下血管腫摘出術(露出部以外)長径 6 cm 以上」までの合計回数</p> <p>また、産科危機的出血患者数は、年間分娩数(出産数と死産数の合計：1,062,031 人)^{企業3)}に産科危機的出血の発生頻度(300 人に 1 人)^{企業4)}を加味し 3,540 人と算出した。</p> <p>以上より、推定患者数は約 7,000 人とした。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし]</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段</u>の理由)</p>
<p>「医療上</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p>

の
必
要
性
に
係
る
基
準」
へ
の
該
当
性
(該
当
す
る
も
の
に
チ
ェ
ッ
ク
し、
分
類
し
た
根
拠
に
つ
い
て
記
載
す
る。)

エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

大量出血の原因は外傷、産科出血、大動脈瘤破裂、心大血管や肝臓の手術などが多く、ほとんどの凝固因子の止血可能最低レベルが正常値の約 20%であるのに対し、フィブリノゲンは約 40%であるため、真っ先に止血可能域を下回るとされている。また、フィブリノゲンは凝固反応系の最後の基質となるタンパクであるため、他に代償できる因子がなく、フィブリノゲンが極度に不足していると最終的に止血栓が形成されずに止血不全を招くとされ、血中フィブリノゲン濃度が 250 mg/dL の止血能は 100%であるが、150 mg/dL の時点で 60%となり、150 mg/dL を切ると止血能は急速に低下し、100 mg/dL で 40%、更に下回ると止血に非常に難渋する状態に陥ると報告されている^{企業 5)}。外傷患者では入院後 48 時間以内の死亡原因の 50%は制御不能な出血であり^{要望 1 3)}、受傷早期に線溶亢進型 DIC を認め、線溶の過剰亢進と消費性凝固障害から大量出血を来し予後が悪化すると示唆されている^{企業 6)}。産科大量出血では、短時間に出血量が一気に増えショック状態となり^{企業 7)}、更に凝固因子が急速に失われて止血困難な状態に陥る可能性がある^{企業 8)}。本邦における妊産婦死亡数は分娩 10 万あたり 4.8 人であり、うち 26%は産後出血が原因であると推測されることから、産後出血が原因となる妊産婦死亡は 1.24 人/分娩 10 万あたりと算出される^{企業 9)}。また、心臓血管外科手術においては人工心肺の使用などにより、希釈性・消費性凝固障害、血小板の数や機能低下に陥りやすく、止血困難な状態となり、予期せぬ大量出血を来す場合があるとされている^{要望 4)}。

以上のことから、これらの病態では速やかに凝固障害状態を改善することが患者予後に大きく影響する。したがって上記疾患の重篤性としては、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」にあてはまると考える。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

欧州においてはドイツ、オランダ等を含め多数の国で既に承認されており、EMA のガイドライン^{要望 1 9)}には『後天性フィブリノゲン血症での制御不能の重症出血の治療に対して、まずはフィブリノゲン 1~2 g を投

	<p>与し、必要に応じて追加投与すること。胎盤剥離のような重症出血時は4～8 gを投与する。』と記載されており、欧州の外傷ガイドライン^{要望20)}では『大量出血によりフィブリノゲン濃度 1.5～2.0 g/Lを下回る場合には、初期投与量としてフィブリノゲン 3～4 g投与する。』と記載されている。また、米国の麻酔科学会のガイドライン^{企業10)}では『外傷後の大量輸血を必要とする患者の蘇生に対して、3～4 gのフィブリノゲン投与により、1.5g/L超のフィブリノゲンレベルを目指す。』と記載されている。以上のことより、本療法の医療上の有用性としては、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考える」に最もあてはまると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
加国	販売名 (企業名)		

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<p>■米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州</p> <p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p>		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	Massive Transfusion Protocol (MTP) for Hemorrhagic Shock. <small>企業10)</small> (American Society of Anesthesiologists Committee on Blood Management)
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<u>外傷後の大量輸血を必要とする患者の蘇生</u> に対する推奨
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	・消費性凝固障害や血小板減少を予防し、血液使用を低減させるためには初期の出血管理が肝要。 ・50mg/kgのクリオプレシピテートまたは <u>3~4gのフィブリノゲン投与により、1.5g/L超のフィブリノゲンレベル</u> を目指す。
		ガイドラインの根拠論文	Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. Critical Care. 2010; 14: R52. <small>企業11)</small>
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ	

	ン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Blood Component Therapies, In Textbook of Critical Care 6th Ed., Vincent, JL, Abraham, V, Moore, FC, Kochanek, PM, and Fink, MP, 2011. 企業1 2)

- ・クリオプレシピテートに代わり、フィブリノゲン濃縮製剤は各施設の利用可能性に応じて、低フィブリノゲン血症状態の管理における役割が増大している。

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国のガイドライン

Massive Transfusion Protocol (MTP) for Hemorrhagic Shock.^{企業10)}

(American Society of Anesthesiologists Committee on Blood Management)

本ガイドラインには消費性凝固障害や血小板減少を予防し、血液使用を低減させるためには初期の出血管管理が肝要であることが記載されている。等張の晶質液の使用制限は希釈性凝固障害の防止及び生理食塩液の使用制限は更なるアシドーシスの防止に役立つとされており、出血管管理ができるまでは低血圧下での蘇生が一般的には推奨される。

大量輸血による生存改善を目指すには早期の赤血球、血漿及び血小板の使用が必要であり、1.5g/L 超のフィブリノゲンレベルを目指すこととされている。このレベルは 50mg/kg のクリオプレシピテートまたは 3~4g のフィブリノゲン投与により達成できる。

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 本邦では、大量出血に伴う低フィブリノゲン血症における出血治療に対する主な治療法は現在、FFP の補充療法のみである。海外においては欧州を中心に CSL Behring 社が製造販売を行っている『Haemocompletan® P』製剤が、先天性低フィブリノゲン血症並びに重症肝疾患、DIC に起因する血管内消費性凝固障害及び出血増加による低フィブリノゲン血症の患者を対象に使用されている^{企業13)}。血液凝固障害を伴う大量出血を治療するには失われた血液凝固因子、とりわけフィブリノゲンを速やかに止血可能な濃度まで上昇させる必要があることより、本邦においても妥当な効能・効果と考える。

<要望用法・用量について>

1) CSL Behring 社の添付文書^{企業14)}では、初期投与は1~2 gとし、胎盤早期剥離など深刻な大量出血の場合には直ちに4~8 gを投与すると記載されている。また、大量出血における欧州の外傷ガイドライン^{要望20)}では血中フィブリノゲン濃度が1.5~2.0 g/Lを下回る場合は3~4 gのFib製剤投与を推奨している。

フィブリノゲン製剤を1回3 g投与することでフィブリノゲン濃度が約100 mg/dL上昇すると考えられることから、血中フィブリノゲン濃度に応じて適宜増減することにより、止血可能なレベルに到達させることができるため、適切な用法・用量と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 本剤投与の目的は、大量出血における凝固障害症例で血中フィブリノゲン濃度が止血可能域を下回る患者において、フィブリノゲンを補充することにより、フィブリノゲン濃度を速やかに止血可能域まで上昇させ出血傾向を改善させることである。このフィブリノゲンの補充療法という臨床的位置づけは妥当であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 対象患者や医療現場の治療状況を鑑み、実施可能性を調査した結果を踏まえて臨床試験の実施を検討中である。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

企業1) 平成25年 社会医療診療行為別調査. 厚生労働省.

企業2) 厚生労働研究「危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究」の平成21年度統括・分担研究報告書.

企業3) 平成24年 人口動態総覧の年次推移. 厚生労働省.

企業4) 産科危機的出血への対応ガイドライン. 日本産科婦人科学会. 日本産婦人科医会. 日本周産期・新生児医学会. 日本麻酔科学会. 日本輸血・細胞治療学会. 2010.

企業5) 山本晃士. 産科大量出血の病態と輸血治療. 日本輸血細胞治療学会誌. 2012; 58(6): 745-52.

企業6) 早川峰司、和田剛志、菅野正寛、下嶋秀和、上垣慎二、澤村淳、他. 鈍的外傷患者における FDP 高値と大量出血の関連性. 日本救急医学会誌. 2010; 21: 165-71.

- 企業 7) 宮内彰人. 出血性ショックの管理. 周産期医学. 2008; 38: 787-91.
- 企業 8) 岩尾憲明、須波玲、大森真紀子、樋口浩二、伏見美津恵、中嶋ゆう子、他. 産科大量出血に対するクリオプレシピテートの有用性. 日本輸血細胞治療学会誌. 2012; 58(3): 486-491.
- 企業 9) 母体安全への提言 2013. Vol.4. 妊産婦死亡症例検討評価委員会. 日本産婦人科医会. 平成 26 年 8 月.
- 企業 1 0) Massive Transfusion Protocol (MTP) for Hemorrhagic Shock.
(American Society of Anesthesiologists Committee on Blood Management)
- 企業 1 1) Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. Critical Care. 2010; 14: R52.
- 企業 1 2) Vincent JL, Abraham E, Moore FA, Kochanek PM, Fink MP. Textbook of Critical Care. 6th edition. 2011:1134-5.
- 企業 1 3) CSL Behring 社ホームページ.
<http://www.cslbehring.com/products/bleeding-disorders-perioperative-bleeding-factor-deficiencies.htm>
- 企業 1 4) CSL Behring 社『Haemocompletan® P』添付文書