

・ (別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 公益社団法人 日本産科婦人科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>5 位 (全 14 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)</p>
	<p>販売名</p>	<p>ノボセブン<sup>®</sup>HI 静注 1mg, 2mg, 5mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>ノボ ノルディスク ファーマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本産科婦人科・新生児血液学会 (選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>子宮圧迫、子宮収縮剤の投与、種々の外科的処置、輸血 (新鮮凍結血漿の投与を含む)、アシドーシスの補正、血清カルシウムの補正、低体温に対する処置などを行っても止血されない、生命の危機に関わる産科出血の抑制</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>本剤 90 <math>\mu</math>g/kg (4.5 KIU/kg) を単回投与する。20 分以内に止血効果を認めないようであれば、更に 1 回投与を行う。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 第 1 回受付時の要望番号 67 と同一要望内容であるが、今回、あらゆる他の治療に反応しない、本剤の投与を本当に必要とする患者に「効能・効果」を絞り込み、新たなエビデンスを追加して提出し</p>

		ている。
<p>「医療上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、該当すると考えた根拠について記載する。)</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 (致死的な疾患)</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> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>周産期における出血は、わが国では現在でも妊産婦死亡の第一位を占めている。母子保健の主なる統計によれば、周産期の出血が原因の妊産婦死亡は、21世紀に入ってから2001年は18例、2002年は28例、2003年は30例、2004年が13例、2005年が15例、2006年が12例、2007年が14例、2008年が11例と減少しているが、2004年以降はほぼ横ばいである。因みに2000年は28例、1990年は33例、1980年は121例、1975年は149例、1965年は532例、1955年は1204例、そして1950年は1521例も出血に起因する妊産婦死亡があったことからみると隔世の感がある。しかし、現在でもなお救命可能な出血による死亡がなくなることは痛恨の極みである。出血に起因する妊産婦死亡を限りなくゼロにすることは、母児の健全な社会生活のみならず、わが国の保健行政にとっても極めて重要な事案であると同時に、不本意な産科医療裁判を避ける上でも不可欠、かつ、喫緊の課題であると確信する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p>ウ 欧米等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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>前述の通り、子宮圧迫、子宮収縮剤の投与、大量輸液や輸血・新鮮凍結血漿投与・DIC対策を行っても止血せず、さらには子宮動脈塞栓術・内腸骨動脈結紮術・子宮摘出術などの外科的処置を講じても、アシドーシスの補正、血清カルシウムの補正、低体温に対する処置など、あらゆる手をつくしても、なお止血困難な症例に遭遇することが稀にみられる。今回要望の「効能・効果」では、現在承認されているあらゆる治療法をつくしても止血できず、このままでは生命を落としてしまう産科出血に対して適応を絞り込んだものである。</p>	

備考	
----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
	米国	販売名 (企業名)	要望内容の承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	要望内容の承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名 (企業名)	要望内容の承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名 (企業名)	Novo Nordisk en France <sup>1</sup>	
	効能・効果	子宮収縮剤投与、血小板 5 万/ $\mu$ l 以上に補正、 フィブリノゲン 50mg/dl 以上に補正、動脈塞 栓術あるいは動脈結紮によっても出血が継 続する産科出血 なお、以下の処置を行うことが推奨される。 ・加温 ・輸血、昇圧剤等によるショックに対する処 置 ・アシドーシス補正 ・血清カルシウムの補正	
	用法・用量	推奨用量は 60~90 $\mu$ g/kg の単回投与。動脈 塞栓術あるいは動脈結紮、必要に応じて子宮 摘出術を行っても出血が止まらない場合は、 2 回目の投与を行ってもよい。2 回目の投与 量は初回と同量または、やや増量 (90~120 $\mu$ g/kg) を初回投与の約 1 時間後に行う。	
	備考	暫定的承認状態期間は 4 年間であり、登録調	

			<p>査が行われている。</p> <p>専門家および国民健康保険機関による検証を受けた上で、ノボセブン使用に際し、このプロトコールを使用した医療機関は、保険償還が認められている。</p>
	加国	販売名（企業名）	要望内容の承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	要望内容の承認なし
		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                  （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み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		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	
		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	
	英国	ガイドライ ン名	PREVENTION AND MANAGEMENT OF POSTPARTUM HAEMORRHAGE. Green-top Guideline. No. 52 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), 2009. <sup>2</sup>
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のある 記載箇所）	生命の危機に瀕している産科出血では、血液の 専門家に相談の上、通常の薬物療法と外科的処 置を行った上、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）を使用してもよい。 rFVIIa の投与をする前に、血漿中のフィブリノ ゲンは 100mg/dl 以上、血小板は 2 万/μl 以上に しておくべきである。

		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>推奨用量は 90 <math>\mu</math> g/kg である。15 分から 30 分後に臨床的反応がみられない場合、追加投与してもよい。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Sobieszczyk S, Breborowicz GH. Management recommendations for postpartum haemorrhage. Arch Perinat Med, 10:1-4, 2004. <sup>3</sup></p>
		<p>備考</p>	<p>英国を基盤とする産婦人科関連の専門家による学会組織、RCOG (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) によるガイドラインである。RCOG は英国内外を含めて 12,000 名の会員よりなり、英国における産婦人科領域の生涯教育を担っている組織である。</p>
	独国	<p>ガイドライン名</p>	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
		<p>備考</p>	
	仏国	<p>ガイドライン名</p>	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
		<p>備考</p>	
	加国	<p>ガイドライン名</p>	
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連)</p>	

	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	Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage <sup>4</sup>
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	あらゆる外科的及び内科的処置を行っても止血できず、8-12Uの濃厚赤血球輸血が必要な出血が続くようであれば、子宮摘出術を実施する前に以下の要領で遺伝子組換え活性型第VII因子(rFVIIa)を投与する。
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	90 μg/kg (バイアル単位で切り上げ)を3~5分かけて静脈内に単回ボラス投与する。 初回投与から20分以内に止血効果がみられないようであれば、体温、pH、血漿カルシウム、血小板、フィブリノゲンを確認し、調整したうえで、rFVIIa 90 μg/kgを同様に投与する。
	ガイドライ ンの根拠論 文	Alec W, et. al.:Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. Aust N Z J Obstet Gynaecol.48 (1):12-16, 2008 <sup>4</sup> .
	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>

1) 海外文献 — 2011年8月17日、PubMed Advanced Search (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)で検索 (VIIa OR VII OR FVIIa OR rFVIIa) AND (PPH OR obstetric)の検索式を用い156件の文献がヒットした。以後は個別に確認していき、関連する文献を拾い上げた。無作為化比較試験の報告はなかったが、ここでは登録調査以上のレベ

ルの報告を取り上げる。

<海外における臨床試験等>

1) Phillips LE, et al; Australian and New Zealand Haemostasis Registry. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesth Analg.* 109(6):1908-15, 2009<sup>5</sup>.

オーストラリア及びニュージーランドにおける登録調査

2002年～2008年の間に登録された2128症例のうち、産科危機的出血105例の症例について報告。登録調査に参加した患者のうち5%がrFVIIaを投与された。ノボセブン投与による止血効果、子宮摘出率について調べた。出血の原因は弛緩出血が最も多かった。rFVIIa投与量の中央値は92 $\mu$ g/kgであり、78%は1回の投与であった。rFVIIa投与前後の輸血量を比較してところ、赤血球(中央値)は11単位から2単位、FFPは(中央値)は8単位から0単位、血小板(中央値)は2単位から1単位に減少した。76%の症例で止血効果を認めた(64%は単回投与で反応)。28日後の生存率は91%であった。43例(41%)の症例がノボセブン投与前に子宮摘出術が行われたが、rFVIIa投与後の症例では13例(21%)で子宮摘出術が行われた。2例の血栓塞栓性の有害事象(肺梗塞1例、深部静脈血栓症1例)を認めたが、それによる死亡例は認めなかった。早期にrFVIIaを投与することにより子宮を温存できるかも知れないと締めくくっている。

2) Alfirevic Z, et. al.; Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage. The northern European registry 2000-2004. *Obstetric & gynecology.* 110(6): 1270-1278, 2007<sup>6</sup>.

北ヨーロッパ9カ国(デンマーク、フィンランド、フランス、アイスランド、アイルランド、オランダ、ノルウェー、スウェーデン、英国)における登録調査

2000年から2004年にかけて産科出血に対してrFVIIaが使用された症例を対象にデータを収集。97症例で産科出血に対する緊急処置としてrFVIIaが使用された。出血の原因は弛緩出血が最も多かった。rFVIIa投与前に子宮内パッキングが92例中25例、放射線学的塞栓術が同8例、動脈結紮術が同16例、子宮摘出術が同33例で行われていた。rFVIIa投与前後の輸血量を比較したところ、赤血球(中央値)は13単位から2単位、FFP(中央値)は2Lから0.4L、血小板(中央値)は2単位から1単位に減少した。rFVIIa投与前後の出血量(中

央値)は5.8Lから1Lに減少した。80%において、rFVIIaの1回投与で出血量が減少し改善した。実際にrFVIIaが投与された回数は1回:82%、2回:15%、3回以上:3%であった。rFVIIaの投与に関連した副作用は、静脈血栓症4例(肺梗塞2例、両側卵巣静脈血栓症1例、内頸静脈、鎖骨下静脈、上腕静脈、腋下静脈におよぶ血栓症1例、ただし最後の1例はrFVIIaの使用とは関連がないと考えられた)、心筋梗塞1例(ただし、rFVIIaの使用前に心停止した症例)、皮疹1例であった。

3) Barillari G, et al, Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: Data from the Italian Registry, *Thromb Res* 2009<sup>7</sup>.

イタリアの登録調査

2005年~2007年の間に登録された35例の症例について報告。出血の原因は弛緩出血が60%と最も多かった。rFVIIa投与前に35例中29例で外科的処置が行われていた。rFVIIa投与前後の輸血量を比較したところ、赤血球は6単位から2単位、血小板は1.5単位から0単位、FFPは1250mlから0mlに減少した。子宮摘出はrFVIIa投与前10/35、rFVIIa投与後6/35であった。死亡例もなく、特に血栓塞栓症を含めた有害事象は認めなかった。産科出血におけるrFVIIaの有用性を指摘している。

4) Kayem G, et al., Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. *BJOG*. 118(7):856-64, 2011<sup>8</sup>.

産科出血における(子宮収縮剤で止血出来なかった後の治療として)第2選択治療の特性を探る目的の、英国における出産データを基にした記述的研究。

2007年9月から2009年3月まで226施設での出産データを集めた。第2選択治療としての子宮圧迫縫合、動脈結紮術、放射線学的塞栓術、rFVIIaを用いた症例を特定し、解析した(子宮内バルーンタンポナーデの処置をした症例は含んでいない)。その結果272例の症例が、これらの第2選択治療をうけた。これは10,000件の出産のうち、2.2件に相当する。

他の第2選択治療や子宮摘出術の必要が無かったものを、単独治療で止血「成功」と定義すると、子宮圧迫縫合単独により120例の症例で止血できた(成功率75%; 95% CI 67-81%)。動脈結紮術単独では、5例の症例で止血できた(成功率36%; 95% CI 13-65%)。同様に放射線学的塞栓術単独では、12例の症例で止血できた(成功率86%; 95% CI 57-98%)。同様にrFVIIaの投与単独では、5名の患者で止血できた(成功率31%; 95% CI 11-59%)。子宮圧迫縫

合と放射線学的塞栓術は、動脈結紮術あるいは rFVIIa の投与に比べ、成功率が高かった。ただし、動脈結紮術あるいは rFVIIa を用いた症例は臨床的に複雑な症例ではあったので、単純には比較が出来ないと記載されている。

<日本における臨床試験等>

1) 小林隆夫、他:産科大量出血例に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤の使用成績.日産婦新生児血会誌. 20(1): S-47-8, 2010<sup>9</sup>.

日本産婦人科・新生児血液学会及び厚生労働科学研究費補助金 医療安全・医療技術評価総合研究事業「産科領域における医療事故の解析と予防対策」で実施する後方視的多施設共同調査研究（この厚労研究は現在終了している）

日本産婦人科・新生児血液学会では、2007年以降の事業計画として「産科大量出血に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤の使用調査」を行っている。この調査の目的は、わが国における産科大量出血症例に対する rFVIIa の有用性(有効性、安全性等)を調査・解析し、本剤の適切な使用方法を答申することであり、将来的には **observational study** としてその結果を厚生労働省に報告し、本剤の保険適用を目指すとともに、出血に起因する妊産婦死亡を一人でも減らすことである。2007年12月に調査を開始し、2010年4月までに後天性血友病(第VIII因子インヒビター)の1例を含め28例が登録されており、27例(96.4%)が救命されている。

大量出血の原因としては弛緩出血が最も多かった。年齢の中央値は33歳(23-43歳)であったが、35歳以上の高齢が9例(37.5%)と多かった。12例に子宮摘出術が行われたが、10例はrFVIIa投与前、2例は投与後であった。投与回数は1回だけが13例、2回が7例、3回以上(最大5回)が4例で、初回平均投与量は84 $\mu$ g/kgであった。平均出血量は14,032ml(2,198-55,660mL)で、投与により15例で止血、8例で出血減、1例で不変であった。この1例は子宮破裂例であるが、1回投与後も止血しないため開腹したところ、子宮破裂が判明し子宮摘出された症例である。死亡例は、搬送時すでに脳浮腫/低酸素脳症を呈していた1例である。2例に深部静脈血栓症(1例は肺塞栓症合併)を認めたが、いずれも無症候性であった。また、1例に肺塞栓症疑い、1例に心電図で下壁・前壁梗塞例がみられたが、これらも無症候性で、rFVIIaとの因果関係は不明である。

生命危機的な産科大量出血に対して、rFVIIaは新しい治療手段として注目されている。投与に際しては緩徐に静注し、投与後の動静脈血栓には厳重に注意する必要がある。特に、抗線溶剤(トラネキサム酸)との併用は血栓症を助長する。今回の調査では、rFVIIaの初回投与前の平均出血量は1万mLを超えており、rFVIIaが一般に周知されてないとはいえ、投与時期が遅すぎる感を否めない。実際、大量出血の結果多臓器不全に陥り、凝固障害が制御不能な状況下では回復は極めて困難なため、最後の止血手段として rFVIIa の投与タイミングを

遅くしすぎることは望ましくない。生理的濃度を超える高濃度の rFVIIa による止血治療は、補充療法ではなく薬理的止血療法であり、rFVIIa 製剤の止血効果は新鮮凍結血漿や血小板輸血を代替するものではない。rFVIIa はその作用機序から最低限の血小板が必要であり、止血局所のトロンビンバーストにより強固なフィブリンネットを得るためにはフィブリノゲンは不可欠である。大量出血時の rFVIIa による止血ガイドラインが英国やイスラエルから提唱されており、血小板数は  $50,000/\mu\text{L}$  以上に、フィブリノゲン値は  $100\text{mg/dL}$  以上に維持することが推奨されている。これらの条件下で rFVIIa は血管傷害部位で有効に作用すると考えられる。

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

1) PREVENTION AND MANAGEMENT OF POSTPARTUM HAEMORRHAGE. Green-top Guideline. No. 52 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), 2009<sup>2</sup>.

英国を基盤とする産婦人科関連の専門家による学会組織、RCOG (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)による「産科出血の予防と管理」についてのガイドラインである。

RCOG は英国内外を含めて 12,000 名の会員よりなり、英国における産婦人科領域の生涯教育を担っている組織である。

ガイドラインのセクション 6.2.4 で以下のように記載されている。

生命の危機に瀕している産科出血では、血液の専門家に相談の上、通常の薬物療法と外科的処置を行った上、rFVIIa を使用してもよい。

推奨用量は  $90\mu\text{g/kg}$  である。15 分から 30 分後に臨床的反応がみられない場合、追加投与してもよい。産科出血に際する rFVIIa の使用で血栓症のリスクが高くなるという明確なエビデンスはないものの、心臓外科領域での使用では、血栓症の報告がある。産科出血に瀕している患者では血液中のフィブリノゲンが低下している傾向にあり、これは特に rFVIIa の使用に際して注意しなければならない。rFVIIa はフィブリノゲン無しには機能しない。また、血小板が  $2\text{万}/\mu\text{l}$  を切るような状態では十分に機能しない。そのため、rFVIIa の投与前には血漿中のフィブリノゲンは  $100\text{mg/dl}$  以上、血小板も  $2\text{万}/\mu\text{l}$  以上に保つべきである。

もし rFVIIa の効果が悪い時は、これらの項目についてチェックするべきであるし、値が悪ければ、2 回目の投与の前にクリオプリシピテートやフィブリノゲン製剤、血小板輸血を行うべきである。

2) Sobieszczyk S, Breborowicz GH. Management recommendations for postpartum haemorrhage. Arch Perinat Med, 10:1-4, 2004.<sup>3</sup>

前述の英国のガイドラインの記載根拠のひとつとなった総説論文。

産科出血における止血管理全般についての勧告となっている。

後述の海外における教科書「A Textbook of POSTPARTUM HEMORRHAGE」の26章「THE USE OF RECOMBINANT FACTOR VIIa」<sup>11</sup>の執筆者が、教科書出版の2年前に発表している勧告である。

子宮マッサージ、残存胎盤や産道損傷の検索や子宮収縮剤の投与を行っても止血できず、FFP、赤血球、血小板などの輸血を行っても止血できない場合は、rFVIIa の投与を行っても良いと記載されている。

推奨されている投与方法は以下の通りである。

- 推奨用量は 40～60  $\mu$ g/kg。
- 15 分から 30 分後に臨床的反応がみられない場合、追加投与してもよい。
- rFVIIa の投与が遅れた場合、90～120  $\mu$ g/kg の投与量を試みてもよい。 症状に合わせて追加投与する。最大4～5回まで。
- 子宮摘出術を行う前に rFVIIa を投与すべきである。もし、子宮摘出術を行うことになったとしても出血量が少なくなる。この時の推奨用量は 60～90  $\mu$ g/kg である。

以下の状況で出血量が増加し続けている場合は、rFVIIa の投与を推奨

- 輸血製剤が手に入らない
- 患者が輸血拒否
- 後天性血友病
- 血小板異常症

以下の状況では直ちに rFVIIa を投与すること

- 代謝系の合併症が悪化しそうな時
- 低酸素血症や多臓器不全の兆候が悪化しそうな時

3) Alec W, et. al.:Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. Aust N Z J Obstet Gynaecol.48 (1):12-16, 2008<sup>4</sup>.

オーストラリアのガイドライン

以下のように産科危機的出血における rFVIIa の投与が記述されている。あらゆる外科的及び内科的処置（子宮収縮剤の投与、子宮タンポナーゼ、子宮圧迫縫合術、動脈結紮術、放射線学的塞栓術、輸血）を行っても止血できず、8~12U の濃厚赤血球輸血が必要な出血が続くようであれば、子宮摘出術を実施する前に以下の要領で rFVIIa を投与する。

・ 90  $\mu$ g/kg (バイアル単位で切り上げ) を 3~5 分かけて静脈内に単回ボラス投与する。

・ rFVIIa 投与から 20 分以内に止血効果がみられないようであれば、体温、pH、血清カルシウム、血小板、フィブリノゲンを確認し、調整したうえで、rFVIIa 90  $\mu$ g/kg を同様に投与する。

・ 医師の不足により子宮動脈結紮や放射線塞栓術を行えないセンターでは、これらの手技を施行せずに rFVIIa を考慮してもよい。

もしも rFVIIa を 2 回投与しても止血できない場合には、子宮摘出術を考慮する。 また、rFVIIa の投与に際して、ベネフィットが産科出血のリスクを上回る場合にのみに投与すべきと記載されており、rFVIIa を投与した場合は登録調査に参加することが強く推奨されている。

なお、輸血の目安として、血小板も 5 万/ $\mu$ l 以上、APTT は正常上限の 1.5 倍未満、ヘモグロビンは 7 g/dl、フィブリノゲンは 100mg/dl 以上を保つべきであると記載されている。

4) Franchini M, et al. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. Clin Obstet Gynecol. 53(1):219-27, 2010<sup>10</sup>.

#### 海外使用症例集積のメタ・アナリシス

前述の 1) 英国 RCOG ガイドライン<sup>2</sup>の引用文献 69)、および 3) オーストラリアガイドライン<sup>4</sup>の引用文献 17)、および後述の米国の教科書<sup>14</sup>の引用文献となった論文 (Franchini M, et al.. The use of recombinant activated factor VII in obstetric and gynaecological haemorrhage. BJOG; 114: 8–15, 2007.) の続編である。

公表論文を解析し、産科出血で rFVIIa を使用した症例を集めた。症例集積や登録調査から合計 272 症例を集めた。前項 (1) <海外における臨床試験等> の文献 2) 北ヨーロッパ 9 カ国の登録調査および 3) イタリアの登録調査における症例も含まれている。中央値として 81.5  $\mu$ g/kg の rFVIIa で 85% の症例が止血あるいは出血量を減少することが出来た。投与回数の中央値は 1.1 回であった。大多数の症例では、子宮収縮剤、外科的処置、輸血に追加するかたちで、rFVIIa を使用している。rFVIIa の使用に関連する有害事象は 2.5% に発生し、全てが血栓症であった。rFVIIa の危機的産科出血における使用ガイドラインも記載されている。

#### ガイドライン

- ・ 内科的 (循環動態の改善、低体温に対する処置、代謝、子宮マッサージ、圧迫、子宮収縮剤の使用、子宮収縮剤の投与)、輸血的、外科的保存手術/処置 (B-Lynch 子宮圧迫縫合術、子宮タンポナーゼ、動脈結紮術、放射線

学的塞栓術)を行っても止血できない時は、rFVIIaの使用を考慮。

- 90  $\mu$ g/kgを3~5分かけて静脈内に単回ボラス投与する。
- rFVIIa投与前、アシドーシス、血小板低下、低フィブリノゲン血症、低体温、低カルシウム血症を補正。
- rFVIIa投与から20分以内に止血効果がみられないようであれば、体温、pH、血清カルシウム、血小板、フィブリノゲンを確認し、調整したうえで、rFVIIa 90  $\mu$ g/kgを投与する。
- rFVIIaを2回投与しても止血できない場合には、子宮摘出術を考慮する。

### (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) A Textbook of POSTPARTUM HEMORRHAGE, A comprehensive guide to evaluation, management and surgical intervention, Edited by B-Lynch, C, et. al., Sapiens Publishing, Dumfriesshire, UK, 2006, p233 – 54, p260<sup>11</sup>.

産科出血に関する教科書。子宮圧迫縫合術で、術式に名前が残っているB-Lynchによる編集。欧米を中心に日本を含むアジア、中東、ニュージーランド、アフリカ等、世界中の専門家が共著者に名を連ねている。国際産婦人科連盟(FIGO)会長 Acosta および副会長 Lalonde が序文を執筆している。また英国王室の Anne 王女からの特別メッセージも寄せられている教科書である。

26章の「THE USE OF RECOMBINANT FACTOR VIIa」では p233 – 54 にわたって産科出血における rFVIIa のことが詳細に記載されている。前書きに始まり、rFVIIa の構造、製造法、薬物動態、作用機序、臨床的有効性、安全性、著者らが rFVIIa を投与した 45 症例のうち最初の 18 例のデータ、世界中での文献報告 55 症例についての一覧、最後に推奨ガイドラインを提示している。

ガイドライン

「大出血があったときに、

- rFVIIaを投与するための条件
  - Hbを7 g/dl以上、INRを1.5未満に、フィブリノゲンを50 mg/dl以上、血小板を5万/ $\mu$ l以上、pH 7.20以上、低体温への対処
- rFVIIaの推奨用量は約40~60  $\mu$ g/kg。
- 15分から30分後に臨床的反応がみられない場合、約40~60  $\mu$ g/kg追加投与してもよい。
- rFVIIaの総投与量が200  $\mu$ g/kgを超えても出血が止まらない場合は、上記のrFVIIaを投与するための条件を再確認

- ・ 上記条件の補正をおこなった上で、rFVIIa 約 100  $\mu$ g/kg の投与可。

rFVIIa を投与するためのタイミングとして、以下の場合、ただちに rFVIIa の投与を推奨

- ・ 輸血製剤が手に入らない
- ・ 代謝系の合併症が出現
- ・ 患者が輸血拒否
- ・ 後天性血友病
- ・ 重度の血小板異常、低酸素による臓器障害の出現
- ・ INR の改善が急遽必要な時
- ・ 子宮のパッキング、骨盤腔のパッキング前
- ・ 子宮摘出術、開腹術の前
- ・ 放射線学的塞栓術、動脈結紮術の前

また 27 章の、弛緩出血に対する治療「STANDARD MEDICAL THERAPY」で、p260 に標準的治療としての位置づけで rFVIIa が記載されている。そこでは、「子宮摘出術、動脈結紮術などあらゆる従来の治療をおこなっても止血できない症例に rFVIIa を投与したところ数分で止血できたという報告がある。rFVIIa の投与量は 60~120  $\mu$ g/kg で用いられた。詳細は 26 章を参照」と記載されている。

2) Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5th Edition, Edited by Gabbe, SG, et. al., Elsevier Inc., USA, 2007, 2006, p478-479<sup>1 2</sup>

米国の教科書

18 章 Antepartum and Postpartum Hemorrhage、「Recombinant Activated Factor VIIa」の項で以下のように記載されている。

ヒト遺伝子組換え第 VIIa 因子は産科 DIC で使われており、止血に成功している。60~100  $\mu$ g/kg を静脈投与する。大きな利点は、その即効性であり、産科 DIC では 10 分で効果を認める。欠点としては半減期が短いこと(2 時間)、価格が高いことである。遺伝子組換え第 VIIa 因子は不応性の産科 DIC や血液製剤が直ぐ入手出来ないときに考慮すべきである。

3) Danforth's Obstetrics and Gynecology, 10th Edition, Edited by Gibbs, RS, et. al., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2008, p454<sup>1 3</sup>

40 年以上に渡り米国で使用されている教科書

25 章の Complication of Delivery、「Medical Management」の項で以下のように記載されている。

近年、遺伝子組換え第 VIIa 因子が生命の危機に関わる不応性の出血に対して効果があったと報告されている。大規模な症例集積はないが、個々の症例報告では第 VIIa 因子の有効性と安全性の両者が明らかに示されている。17 症例の報告では 12 例で子宮摘出術を行っていた。この製剤は高価であり、最適な投与方法は明らかではない。また、生命に影響を及ぼす可能性のある副作用のひとつに血栓塞栓症がある。現在集まっている情報から判断すると、従来から用いられている他の治療法では止血できない場合に、遺伝子組換え第 VIIa 因子の使用を取っておくのが賢明であると思われる。

4) Williams Obstetrics, 23rd Edition, Edited by Cunningham, FG, et. al., The McGraw-Hill Companies, USA, 2010, p794<sup>14</sup>

80 年以上に渡り米国で使用されている教科書

35 章の Obstetrical Hemorrhage、「Recombinant Activated Factor VII」の項で以下のように記載されている。

遺伝子組換え第 VIIa 因子は血友病以外の領域でも、重篤な産科出血において使用されている。公表論文から 65 症例をまとめた Franchini らの総説(2007)では、2/3 の症例が帝王切開を行っており、1/3 の症例は、大量出血の原因が弛緩出血によるものであった。約半数で子宮摘出術を行った。

Alfirevic らの北ヨーロッパの登録調査の報告(2007)では rFVIIa を投与した 113 例の症例を記載している。半数は弛緩出血、1/3 は裂傷、1/4 は前置胎盤あるいは胎盤早期剥離によるものであった。約 35% の症例で子宮摘出術を行い、10% の症例で子宮動脈塞栓術を行った。80% の症例において、rFVIIa の投与で出血量が減少あるいは止血した。Lewis らの報告(2009)ではフィブリノゲンが 50 mg/dl 以下に減少すると rFVIIa は効果が無くなると注意を促している。

rFVIIa の使用では血栓症に注意しなければいけない。O'Connell らの報告(2006)では、FDA に報告された血栓症の有害事象は 185 件(168 名の非妊産婦の症例)であった。ほとんどの症例は、出血における適応外使用例であった。血栓症の発生は rFVIIa を投与された症例の 7% に及ぶが、今のところ産科出血の症例では、多く認めるものではない。

<日本における教科書等>

- 1) 産科救急ハンドブックー『産科危機的出血への対応ガイドライン』に基づく管理法 一、竹田省 編、総合医学社、2010, p 135-41<sup>15</sup>.

### 3. 産科危機的出血への対応ガイドライン

f) 遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤の項目があり、p 135-41 に rFVIIa に関する記載がある。

前書きに始まり、産科 DIC の特性、rFVIIa の作用機序、世界中での報告、自験例、rFVIIa の使用上の留意点について述べられている。

留意点として、以下の点が記載されている。

- ・ 低体温やアシドーシスの是正
- ・ 止血したら 24 時間以内に間歇的空気圧迫法や弾性ストッキングの理学的、あるいは薬理的に静脈血栓症を予防する旨の記載
- ・ 適応外あり医師が責任をもつこと、十分なインフォームドコンセントの必要性
- ・ 1 バイアル 44 万円という非常に高価な薬剤であるため、保険診療が認められていないので、経済的負担の問題が未解決

産科出血に対する rFVIIa の使用方法は先述のオーストラリアのガイドラインを参考に記載されている。

- ・ 産科大出血がおきれば
  - 子宮収縮剤を投与
  - 子宮圧迫、マッサージ
  - バイタルチェック・血管確保
  - 輸液・酸素投与
- ・ 補充療法として
  - 赤血球輸血
  - 新鮮凍結血漿輸血
  - 血小板
- ・ 上記を行ってもだめならば
  - 動脈塞栓術、B-Lynch 縫合、動脈結紮術、子宮内タンポナーデなどを考慮
- ・ これらの処置をおこなってもだめなら初めて rFVIIa の投与。
  - 90  $\mu$ g/kg を 3~5 分かけて静脈内に単回ボラス投与する。
  - rFVIIa 投与から 20 分以内に止血効果がみられないようであれば、体温、アシドーシス、血中カルシウム濃度、血小板、フィブリノゲンをチェック、是正（出来る限り血小板は 5 万/ $\mu$ l 以上、フィブリノゲンは 100mg/dl 以上）した後で、rFVIIa 90  $\mu$ g/kg を投与する。
  - rFVIIa を 2 回投与しても止血できない場合には、子宮摘出などの外科的処置に移行する。
  - rFVIIa が投与されたあとは副作用が出てこないか注意深く観察
  - rFVIIa を産科大出血に使用した場合は日本産婦人科新生児血液学会に症例登録することが推奨される。

(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) Vincent JL, et. al.: Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. Critical Care. 10(4):R120, 2006<sup>16</sup>.

ヨーロッパ麻酔科学会(ESA)、ヨーロッパ集中治療学会(ESICM)、ヨーロッパ救急医学会(EuSEM)、ヨーロッパ血液学会(EHA)及びヨーロッパ救急救命医学会(EATES)の支援に基づく研究より発行されたガイドライン

多発外傷、周術期、産科出血などで止血困難な危機的出血における rFVIIa の適応外使用外ラインとして発行されている。

(一般的事項)

- ・ 外科的処置、血管造影や塞栓術など、従来からの方法をまず試みること。
- ・ 赤血球、血小板、FFP などの従来からの輸血をまず試みること。
- ・ 低体温、重度のアシドーシス、貧血、低カルシウム血症などを補正し、血凝固を阻害する要因を除くべきである。
- ・ 以上の試みをおこなっても止血されないときは rFVIIa の使用を考慮すること。 rFVIIa の効果を最大限に発揮するために血小板を 5 万/ $\mu$ l 以上、フィブリノゲンを 50 mg/dl 以上、pH 7.20 以上、ヘマトクリットを 24%以上を保つ。
- ・ 適応外使用である旨、患者の近親者に説明すること。

(産科出血)

また、高次医療センターへの搬送や相談を遅らせてはならない。その根拠として、産科出血患者における rFVIIa の使用を検討した無作為化比較試験は存在しないが、多くの症例報告により rFVIIa は、危機的産科出血の止血管理で効果があることが報告されている。Boehlen らによる 13 例の産後出血患者でも 17.5  $\mu$ g/kg ~120  $\mu$ g/kg が投与され有効であった。最近、ヘルシンキの女性クリニックでは 16 ヶ月間に 12 例の産後出血患者で rFVIIa が使用され有効であった。rFVIIa は 42~116  $\mu$ g/kg で投与され、12 例中 11 例で RBC/FFP/血小板投与が減り、有効またはやや有効と判定されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011、編集・監修 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会、発行日本産科婦人科学会、2011<sup>17</sup>.

「CQ 316 分娩時大出血への対応は？」の解説部分で以下のように記載されている。

### 3 輸血の実際

#### 5) 抗 DIC 薬

「前略—上記治療(\*)を行っても止血ができない DIC では保険適用外ではあるが国内外で実績のあるノボセブン®の使用を考慮してもよい。ノボセブン®投与の前には新鮮凍結血漿などにより十分量のフィブリノゲンと血小板を補充する。またノボセブン®の有害事象として重篤な血栓症（米国 FDA は産褥期出血に対して投与された例において血栓症が認められたことを warnings and precautions の中に追記した）があるのでトラネキサム酸の併用はしない。初回投与量は 90  $\mu$ g/kg を 2～5 分かけてゆっくり静注する。なお、産科での使用は日本産婦人科新生児血液学会での全例登録制であることにも留意する。」

(\*) 赤血球、新鮮凍結血漿、血小板の輸血、アンチトロンビンなどの抗 DIC 薬

(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) 日本産婦人科・新生児血液学会及び厚生労働科学研究費補助金 医療安全・医療技術評価総合研究事業「産科領域における医療事故の解析と予防対策」で実施する後方視的多施設共同研究

先に「(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 <日本における臨床試験等> 1) 小林隆夫、他:産科大量出血例に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤の使用成績.日産婦新生児血会誌. 20(1): S-47-8, 2010<sup>9</sup>.」で記述した調査は現在も進行中である。この発表後投与症例が増加し、現在までに少なくとも 35 例への投与が確認されており、32 例 (91.4%) が救命されている。そのうち何例かは心停止後にも救命に至っており、非常に有効であると結論付けられる。なお、死亡例の 3 例は、搬送時脳浮腫/低酸素性脳症（早剥、弛緩出血）、搬送時心停止（不全子宮破裂、羊水塞栓症）、搬送時意識低下（不全子宮破裂、羊水塞栓症）の症例であり、いずれも早期の診断・治療により救命の可能性はあったものと考えられる。（この結果の一部は Int J Hematol に in press）

(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) 本要望では、「子宮圧迫、子宮収縮剤の投与、種々の外科的処置、輸血（新鮮凍結血漿の投与を含む）、アシドーシスの補正、血清カルシウムの補正、低体温に対する処置などを行っても止血されない、生命の危機に関わる産科出血

の抑制」というように、あらゆる他の治療に反応しない、本剤の投与を本当に必要とする患者に「効能・効果」を絞りこんでいる。仏国における暫定的承認内容<sup>1</sup>、英国 RCOG ガイドライン<sup>2</sup>、オーストラリアガイドライン<sup>4</sup>、海外使用症例集積のメタ・アナリシスを基に作成した Franchini のガイドライン<sup>10</sup>、米国の教科書<sup>12, 13</sup>、国内の産科救急ハンドブック<sup>15</sup>、欧州の危機的出血における rFVIIa の適応外使用ガイドライン<sup>16</sup>、国内の産婦人科診療ガイドライン<sup>17</sup>では本要望のように最終手段として rFVIIa を用いる旨の記載になっている。

事実、海外の公表論文<sup>10</sup>、あるいは国内の登録調査<sup>9</sup>でも大多数の症例で、子宮収縮剤、外科的処置、輸血等を行った上、本要望のように最終手段として rFVIIa を使用している。

#### <要望用法・用量について>

1) 本要望の用法・用量は「本剤 90  $\mu$ g/kg (4.5 KIU/kg) を単回投与する。20 分以内に止血効果を認めないようであれば、更に 1 回投与を行う。」である。仏国における暫定的承認内容<sup>1</sup>、英国 RCOG ガイドライン<sup>2</sup>、オーストラリアガイドライン<sup>4</sup>、海外使用症例集積のメタ・アナリシスを基に作成した Franchini のガイドライン<sup>10</sup>、米国の教科書<sup>12</sup>、国内の産科救急ハンドブック<sup>15</sup>、国内の産婦人科診療ガイドライン<sup>17</sup>では用量は 90  $\mu$ g/kg で投与することが推奨されている。事実、海外使用症例集積のメタ・アナリシスでは中央値として 81.5  $\mu$ g/kg の rFVIIa が<sup>10</sup>、国内の使用症例でも、初回平均投与量は 84  $\mu$ g/kg で使用されている<sup>9</sup>。また、海外使用症例集積のメタ・アナリシスでは、投与回数の中央値が 1.1 回であった<sup>10</sup>。北ヨーロッパ 9 カ国における登録調査では、実際に rFVIIa が投与された回数は 1 回：82%、2 回：15%、3 回以上：3%であった<sup>6</sup>。20 分以内に止血効果を認めないようであれば、更に 1 回投与を行うという部分は、英国 RCOG ガイドライン<sup>2</sup>、オーストラリアガイドライン<sup>4</sup>、Franchini のガイドライン<sup>10</sup>、B-Lynch ら欧米を中心に世界中の専門家が共著者に名を連ねている教科書<sup>11</sup>、国内の産科救急ハンドブック<sup>15</sup>で記載されている投与方法である。

#### <臨床的位置づけについて>

1) 現在承認されているあらゆる可能な治療法をつくしても止血できず、このままでは生命を落としてしまう産科出血に対しての最終手段である。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) rFVIIa の使用が、従来から用いられている子宮圧迫縫合、動脈結紮術、放射線学的塞栓術に、とってかわる効能・効果を要望するのであれば、無作為化比較試験の実施による有効性の比較試験が必要になるであろう。しかし本要望では、あらゆる他の治療に反応しない、本剤の投与により救命の可能性が残

されている患者に「効能・効果」を絞りこんでいる。いつ・どこで発生するか分からない、また最終的な救命目的で使用されるという事情、既に国内外のガイドラインや教科書にも救命目的として記載されている事情を考慮すると、産科領域の産科危機的出血の状況において無作為化比較試験は、実施可能性および倫理的な面からも極めて困難であり現実的でない。

英国における出産データを基にした記述的研究では、動脈結紮術と同様の有効性を示しており<sup>8</sup>、少なくとも最終手段として rFVIIa を用いることで、救命される患者がいることを示している。現実的に可能な方法は、海外で行われているように、登録調査を進めることであろう。すでに現在、日本産婦人科・新生児血液学会及び厚生労働科学研究費補助金 医療安全・医療技術評価総合研究事業「産科領域における医療事故の解析と予防対策」（この厚労研究は現在終了している）で実施している後方視的多施設共同研究のデータが蓄積されており、日本人での産科出血における有効性と安全性の情報が集められている<sup>9</sup>。是非、本要望により、最終手段としての危機的産科出血における rFVIIa の使用を承認いただき、今後は定められた「効能・効果」「用法・用量」のもと、登録調査あるいは市販後調査により、データを継続して蓄積、再評価させていただきたいと希望する。

## 5. 備考

<その他>

1) 国内の出生数を約 100 万人/年とし、英国における出産データを基にした記述的研究から、第2選択治療としての子宮圧迫縫合、動脈結紮術、放射線学的塞栓術、rFVIIa 投与のいずれかの治療を行った割合は 10,000 件の出産のうち、2.2 件であった<sup>8</sup>。これを基に類推すると国内での第2選択治療を必要とする患者は 200 症例強と類推される。大部分は最終手段である rFVIIa の投与までに止血できると推定されるため、また国内での産科出血による妊産婦の死亡症例数からも類推して、本要望内容の対象となる国内の患者数は年間数十例と推定される。

## 6. 参考文献一覧

<sup>1</sup> Situation temporairement acceptable NOVOSEVEN Syndrome hémorragique en obstétrique (仏国 ノボセブンの産科出血における暫定的承認状態)

<sup>2</sup> PREVENTION AND MANAGEMENT OF POSTPARTUM HAEMORRHAGE. Green-top Guideline. No. 52 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), 2009.

<sup>3</sup> Sobieszczyk S, Breborowicz GH. Management recommendations for postpartum haemorrhage. Arch Perinat Med, 10:1-4, 2004.

<sup>4</sup> Alec W, et. al.: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 48 (1):12-16, 2008.

- <sup>5</sup> Phillips LE, et al; Australian and New Zealand Haemostasis Registry. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesth Analg.* 109(6):1908-15, 2009.
- <sup>6</sup> Alfirevic Z, et. al.; Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage. The northern European registry 2000-2004. *Obstetric & gynecology.* 110(6): 1270-1278, 2007.
- <sup>7</sup> Barillari G, et al, Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: Data from the Italian Registry, *Thromb Res* 2009.
- <sup>8</sup> Kayem G, , et al., Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. *BJOG.* 118(7):856-64, 2011.
- <sup>9</sup> 小林隆夫、他:産科大量出血例に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤の使用成績.日産婦新生児血会誌. 20(1): S-47-8, 2010.
- <sup>10</sup> Franchini M, et al. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol.* 53(1):219-27, 2010.
- <sup>11</sup> A Textbook of POSTPARTUM HEMORRHAGE, A comprehensive guide to evaluation, management and surgical intervention, Edited by B-Lynch, C, et. al., Sapiens Publishing, Dumfriesshire, UK, 2006.
- <sup>12</sup> Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5th Edition, Edited by Gabbe, SG, et. al., Elsevier Inc., USA, 2007, 2006, p478 -479
- <sup>13</sup> Danforth's Obstetrics and Gynecology, 10th Edition, Edited by Gibbs, RS, et. al., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2008 , p454
- <sup>14</sup> Williams Obstetrics, 23rd Edition, Edited by Cunningham, FG, et. al., The McGraw-Hill Companies, USA, 2010 , p794
- <sup>15</sup> 産科救急ハンドブック—『産科危機的出血への対応ガイドライン』に基づく管理法 一、竹田省 編、総合医学社、2010.
- <sup>16</sup> Vincent JL, et. al.: Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. *Critical Care.* 10(4):R120, 2006.
- <sup>17</sup> 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011、編集・監修 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会、発行日本産科婦人科学会、2011.