

IV-59

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 （該当するものにチェックする。）	☒ 学会 （学会名；公益社団法人 日本産科婦人科学会 ） ☐ 患者団体 （患者団体名； ） ☐ 個人 （氏名； ）	
要望する 医薬品	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「JB」
	会 社 名	一般社団法人 日本血液製剤機構
	国内関連学会	一般社団法人 日本輸血・細胞治療学会 特定非営利活動法人 日本心臓血管外科学会 （選定理由） 今回の申請に関して、三学会合同のシンポジウム等を開催し、意見の合意が得られたため。
	未承認薬・適応外薬の分類 （必ずいずれかをチェックする。）	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	産科危機的出血、心臓血管外科手術に伴う後天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の改善
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。止血効果が得られない場合は、血中フィブリノゲン値をモニタリングしながら、同量を追加投与する。
	備 考	（特記事項等） 羊水塞栓症、弛緩出血、常位胎盤早期剥離等、ならびに、大動脈瘤手術、心臓再手術の周術期症例において、凝固障害のために止血困難が認められ、フィブリノゲン値が 150 mg/dL を切る場合に、フィブリノゲン製剤の適応とする。

		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
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 いても記載 する。)	約 3,300 人 <推定方法> ・本邦の産科危機的出血の対応ガイドライン(1)には、生命を脅かすような分娩時あるいは分娩後の出血の頻度は 300 人に 1 人と記載されている。これに 2013 年度の年間分娩数（出産数と死産数の合計：1,053,918 人）を掛け合わせ、約 3,500 人、その内重症 DIC となるものが約 30%として、年間 1,000 人と推定した。 ・輸血量に注目した論文(2)から、緊急手術の急性大動脈解離や破裂性胸部大動脈瘤では、止血困難から大量輸血を要するのは約 20%、予定手術の広範囲大動脈手術や弁膜症の再手術などの場合には約 10%と推定し症例数を算出した。2016 年の胸部及び心臓血管外科手術の統計(3)では胸部大動脈瘤手術は 19,078 例（解離 9,441 例、非解離 9,637 例）であり、急性解離の 20%（1250 例）、慢性解離の 10%（150 例）、非解離胸部大動脈瘤の 10%（610 例）、破裂性胸部大動脈瘤の 10%（90 例）、以上合計 2,100 例。また弁膜症手術 23,254 例のうち 2,034 例が再手術例であり、止血困難例は 10%200 例と推定され、総合計 2,300 例が止血困難例と考えられ推定症例数とした。 以上のように、産科領域及び心外領域をあわせた患者数は合計 3,300 人と推定した。	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 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：注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常 1 回 3 g を用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。	
「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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックす	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） ☐ 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 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) ・産科出血は突発的で大量になることがあり、二次的な弛緩出血を起こして急速に播種性血管内凝固症候群（DIC）へと至ることも多い。また、大量出血に伴う希釈性凝固障害だけでなく、常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、妊娠高血圧症候群重症型、HELLP 症候群、死胎児稽留症候群など出血量の少ない早期より DIC となる消費性凝固障害があることが特徴的である。このため、産科危機的出血に陥った場合には、その出血点の確認や適切な止血操作に加え、出血の原因と患者の全身状態を把握しながら直ちに輸血を開始し、早期に凝固障害を改善することが求められる。現在は、新鮮凍結血漿	

る。)	(FFP)をはじめとした血液製剤による治療が一般的であるが、FFPは溶解に時間を要するため速やかな投与が困難である。また、FFP自体の容量や製剤中のNaの負荷による肺水腫などの合併症が発生する。一方で、フィブリノゲン製剤は溶解が早く直ちに投与が可能であり、凝固因子の速やかな補充が行える利点がある。血中フィブリノゲン値の改善のより、同時に行われる止血操作の成功率が高まるのみならず、その後の血液製剤の使用量を減少させることができ、最低限の輸血量ですむことは患者にとっても有益である。 十分な治療を行ってもなお産科危機的出血は妊産婦死亡に至る場合があり、日本産科婦人科医会の調査では妊産婦死亡は年間 50 例前後報告されており、最も多い死亡原因は産科危機的出血の 28%であった(4)。フィブリノゲン製剤を有効に使用でき産科危機的出血による死亡を減少させることは、患者家族や生まれた子供にとって急務であるとともに、わが国における妊産婦死亡率をこれ以上低下させるために必須であると考えられる。 ・心臓血管外科手術においては、人工心肺を必要とする手術も多いという特性上、抗凝固・低体温を併用せねばならない。また、心房細動などの不整脈を持つことによる抗凝固療法を受けている患者や、血栓予防のための抗血小板薬を服用している患者も少なくない。大動脈瘤や大動脈解離は高齢者や結合組織の脆弱性を先天的に持つ患者（マルファン症候群、Loeys-Dietz 症候群など）に合併しやすく、これらの因子により大量出血が起こりやすいという特徴がある。中でも、再手術を必要とする患者においては、組織の癒着のために大血管を傷つけるリスクや剥離面からの出血などが相まって大量出血のリスクとなる。また、大動脈瘤手術においては、脳・脊髄・腎臓・肝臓・腸などの臓器を選択的に灌流し、低体温を併用することが多く、血小板機能の低下につながる。また、このような大動脈瘤を有する患者においては血管の性状も脆弱であることが多く、人工心肺時間の延長、吻合部からの止血の難渋につながることもしばしば経験される。 人工心肺離脱時のフィブリノゲン濃度の重要性が指摘されており、約 4,600 名の心臓手術患者を対象に行われた後方視的研究では、人工心肺離脱時の血中フィブリノゲン濃度が 200 mg/dL を下回ると術中及び術後に 10 単位以上の赤血球液輸血を受ける確率が高まることが報告されている(5)。
-----	--

また、近年の 11 施設 1,360 名の大量輸血を受けた患者を対象とした研究では、心臓血管外科領域は移植領域について 2 番目に大量輸血が多いカテゴリー（317/1,360 名：23%）であることが明らかになっており(6)、再手術及び大動脈瘤手術は輸血の独立予測因子であるとの報告もある(7)。

心臓血管外科手術では 8%にも上る患者で大量出血を来し、大量出血は死亡のオッズ比を 8 倍にも上げ、輸血量が死亡と相関することが示されており(8, 9)、早期の介入による止血の達成が患者予後改善に貢献すると考えられる。また 4 時間以内に 10 単位以上の赤血球輸血を受けた大量輸血症例において、血管手術（16.2%）では、外傷（18.3%）と同様に高い院内死亡率であることも示されている(10)。

・ 1993 年から 2003 年に実施された麻酔関連偶発症例調査(11)の第 2 次調査において、手術部位別の死亡率（対 1 万例）では、心臓・大血管（75.13）＞開胸＋開腹（40.43）＞開頭（15.22）＞開胸（11.68）＞開腹〔除：帝王切開〕（7.21）の順に上位を占めており、心臓・大血管手術では他の手術部位と比べて死亡率が高いことが示されている。また、術後 7 日以内に死亡した 3,542 症例では、約半数（術前合併症としての出血性ショック 32.9%、手術が原因の大出血 17.2%）が、出血が原因で死亡していた。出血が原因の心停止の死亡移行率は 82%と、出血以外が原因の心停止の死亡移行率 38%と比較して有意に高く（ $p < 0.05$ ）、出血の発生部位は多い順に、大動脈（胸・腹部あわせて 24%）、肝臓(16%)、骨盤内（10%）、肝臓・骨盤内以外の腹部内臓（8%）、頭蓋内（7%）、肺（6%）となっている(12)。

以上のことから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。

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

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
☒ 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

（上記の基準に該当すると考えた根拠）

大量出血に伴う凝固障害に対する治療として、本邦では新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma, 以下「FFP」）は使用可能であるが、クリオプレシ

	ピテートやフィブリノゲン濃縮製剤は適応外である。一方欧米では、クリオプレシピテートやフィブリノゲン製剤が標準的に用いられており、特にフィブリノゲン濃縮製剤はドイツ、オランダ、オーストリア等で承認を受けており、欧米をはじめ海外の治療ガイドラインでも推奨されている(13-19)。 FFP やクリオプレシピテートは①血液型抗原に基づいた輸血を行う必要があること、②ウイルスに対する安全対策がないことによるウイルス伝播のリスクが懸念されること(20)、③有効なフィブリノゲン値の補正を行うには大量投与が必要であり体液過剰を生じる可能性があること(21)、④輸血関連急性肺障害のリスクがあること(22)、⑤使用前に融解操作が必要であること、といった問題点があることから、海外のガイドライン等ではフィブリノゲン製剤の投与を推奨する傾向にある。 また、大量出血に伴う低フィブリノゲン血症患者の治療において、フィブリノゲン製剤投与が有用であるとの報告が国内外でなされている(23-28)。 以上より、本薬の医療上の有用性は、「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」に該当する。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
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)	☐ 米国 ☐ 英国 ☒ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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)	承認なし

容を記載する。)		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Haemocomplettan P（CSL Behring）
		効能・効果	①先天性な低フィブリノゲン血症、②異常フィブリノゲン血症、③無フィブリノゲン血症、④以下に起因する後天的な低フィブリノゲン血症 ・重度の肝実質障害による合成障害 ・播種性血管内凝固症候群や線維素溶解亢進などによる血管内フィブリノゲン消費量の増大 ・フィブリノゲン喪失量の増大 関連し得る最も重要な状態は、<u>産科合併症</u>、急性白血病、特に前骨髄球性白血病、肝硬変、中毒、広範囲の傷害/火傷、輸血後の溶血、<u>手術</u>、感染、敗血症、脾臓、子宮及び前立腺が挙げられる。
		用法・用量	<u>術中出血の場合は、通常、初期量として2 g（又は体重1 kgあたり30 mg）を投与し、その後は必要に応じて投与を行う。産科での使用・胎盤剥離などの重度の出血の場合には、高用量（4～8 g）のフィブリノゲン投与が必要な場合もある。</u>
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	

		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
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。）	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☒ 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に下線）		
	米国	ガイドライン名	Practice Guidelines for Perioperative Blood Management An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management.(13)
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<u>低フィブリノゲン血症に対する治療：</u> 文献検索結果：低フィブリノゲン血症に対するクリオプレシピテートの術中または術後の輸血の有効性を評価するには不十分な文献報告である。 <u>フィブリノゲン濃縮製剤とプラセボとを比較した RCT では、術中にフィブリノゲン濃縮製剤が投与された場合、赤血球輸血量が少なく、輸血された患者の割合が低いことが報告されている。</u> (Category A2-B evidence) <u>結論：コンサルタント及び ASA メンバーいずれも、過剰出血患者において、フィブリノゲン濃縮製剤投与を検討することに同意する。</u>
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	過剰出血存在下で、フィブリノゲン値が 80–100 mg/dL 未満の場合（産科出血を来している患者ではより高いフィブリノゲン値でクリオプレシピテート投与を検討すべきかもしれない） フィブリノゲン値が非妊娠患者で 150 mg/dL を超える場合、クリオプレシピテート投与の適応となることは稀である。
		ガイドラインの根拠論文	A) Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tønnesen E, Ingerslev J, Sørensen B:

			Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: A randomized, placebo-controlled clinical trial. J Thromb Haemost 2009; 7:795–802(29) B) Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, Sørensen B, Hagl C, Pichlmaier M: Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: A randomized, placebo-controlled trial. Anesthesiology 2013; 118(1):40–50.(24)
		ガイドライン名	ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. 2017; 130(4): e168-e186.(65)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>産科大量出血</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>フィブリノゲン濃縮製剤は、大量輸血時に使用される標準的な輸血用血液製剤を複数回使用しても効果が得られなかった場合にのみ、大量出血に関する地域の専門家と相談した上で使用されるべきである。</u>
		ガイドラインの根拠論文	なし
		備考	
	英国	ガイドライン名	Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland)(14)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	確立された凝固障害の補正には、15 mL/kg 以上の FFP 投与が必要になる。 <u>最も有効かつ迅速なフィブリノゲンの補正方法は、フィブリノゲン濃縮製剤投与である。</u> (フィブリノゲン濃縮製剤が入手できない場合は、クリオプレシピテート)
		用法・用量 (または用法・	フィブリノゲン値は、PT や aPTT よりも、希釈性、消費性凝固障害の評価により感度が高い。大

		用量に関連のある記載箇所)	<u>量出血においては、1g/L では、通常不十分で、最近のエビデンスを統合すると 1.5g/L を超える濃度が必要とされる。より高い濃度はより凝固障害を改善させる。フィブリノゲン濃縮製剤を用いることで、より迅速に確実にフィブリノゲン濃度の補正が可能となる。(クリオプレシピテートのように溶解が必要ない。) 30-60 mg/kg を投与する。</u>
		ガイドラインの根拠論文	A) Fries D, Krismer A, Klinger A, et al. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. British Journal of Anaesthesia 2005; 95:172–7.(30)
		ガイドライン名	Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage Green-top Guideline No.52.(15)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	・ <u>PPH が進行している際には、血漿中フィブリノゲン濃度を 2 g/L 以上に維持するべきである。(Grade C)</u> ・ フィブリノゲンの補充にはクリオプレシピテートを使用すべきである。(Grade D)
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	エビデンスに基づく実際的な考え方として、 <u>PPH が進行している際には、PT/APTT が正常であっても、血漿中フィブリノゲン濃度を 2 g/L 以上に維持するべきである。UK では後天性フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の承認はないが、フィブリノゲンの欠乏に対してはクリオプレシピテート又はフィブリノゲン製剤で補充するべきである。フィブリノゲン濃度 1 g/L 上昇させるのに必要なフィブリノゲン製剤は約 60 mg/kg である。</u>
		ガイドラインの根拠論文	A) Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. Blood 2014; 124:1727–36.(31) B) Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. Association between fibrinogen level and severity of

			postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. Br J Anaesth 2012; 108:984–9.(32) C) Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. Intensive Care Med 2011; 37:1816–25.(33) D) Ahmed S, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorrow S, Fanning R, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage –an observational study. Transfus Med 2012; 22:344–9.(23)
		備考	≪欧州のガイドライン≫ ① 【ガイドライン名】 Guideline on Core SmPC for Human Fibrinogen Products (EMA/CHMP/BPWP/691754/2013). (16) 【効能・効果】 <u>後天性低フィブリノゲン血症での制御不能の重症出血の治療に使用する。例えば①産科合併症での制御不能の致死的な出血によるフィブリノゲン消費の増大。②重症の肝機能障害患者でのフィブリノゲン合成障害。</u> 【用法・用量】 <u>フィブリノゲンを1～2 g 投与し、必要に応じて追加投与する。胎盤剥離のような重症出血時は4～8 g 投与する。</u> 【ガイドラインの根拠論文】 なし ② 【ガイドライン名】 Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. European Journal of Anaesthesiology: First update 2016. (17) 【効能・効果】

			凝固管理 【用法・用量】 ・ <u>フィブリノゲン濃度が 1.5～2 g/L 未満の場合は、後天性凝固障害における低フィブリノゲン血症と考えられ、出血傾向が増大する。(Grade C)</u> ・ <u>フィブリノゲン濃縮製剤最初の投与量は 25～50 mg/kg を推奨する。(Grade 2C)</u> ・ <u>低フィブリノゲン血症を矯正するために、血漿輸血単独では十分ではない。(Grade C)</u> 【効能・効果】 <u>産科出血における止血管理</u> 【用法・用量】 ・ <u>血中フィブリノゲン濃度測定 (2 g/L 未満) により分娩後の大量出血のリスクが高い妊産婦を特定できる可能性があるため、出血している妊産婦についてはフィブリノゲン濃度の評価を推奨する。(Grade2B)</u> ・ VHA (Viscoelastic haemostatic assays) は産科凝固障害を判別することができる (Grade B)。 ・ 先制的にフィブリノゲン補充を実施することは推奨しないが、<u>低フィブリノゲン血症を伴う進行中の PPH では、フィブリノゲン補充を推奨する。(Grade 1C)</u> ・ <u>フィブリノゲン補充を開始すべきフィブリノゲン濃度は 1～2 g/L の間、及び FIBTEM A5 は 12 mm 未満であり、平均投与量は 2～4 g である。</u> 【ガイドラインの根拠論文】 A) Ickx B, Samama CM. Fibrinogen concentrates for postpartum haemorrhage? Do not miss the most relevant population! Br J Anaesth 2015; 114:548–50. (34) B) Harrod ID, Mallaiah S, Barclay P, et al. Evaluation of FIBTEM A5 guided fibrinogen concentrate administration in massive obstetric haemorrhage. Int J Obstet Anesth 2014; 23:S16.(35)
--	--	--	--

			C) Onwuemene O, Green D, Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. Int J Gynaecol Obstet 2012; 119:3–5. (36) D) Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, et al. Significant improvement in the management of major obstetric haemorrhage with a ROTEM guided algorithm using fibrinogen concentrate. Transfus Med 2014; 24:7–8. (37) E) Ahmed S, Harrity C, Johnson S, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage--an observational study. Transfus Med 2012; 22(5): 344-9. (23) F) Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, et al. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. Anaesthesia 2015; 70:166–75.(38) 【効能・効果】 <u>心臓血管外科における止血管理</u> 【用法・用量】 ・VHA 測定結果に基づいた<u>フィブリノゲン濃縮製剤の投与は、複雑心臓血管外科手術における周術期出血を減少させる可能性があり、推奨する。</u> <u>(Grade 1B)</u> 【ガイドラインの根拠論文】 A) Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, et al. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 145:S178–85. (39)
	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	英国備考欄の欧州ガイドラインと同様
	仏国	ガイドライン 名	Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). (18)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	・活動性の出血が持続している間は、フィブリノゲン値を 2 g/L 以上に維持することが望ましい。 (professional consensus) ・出血又は凝固障害の重症度に応じて、血液検査の結果を待たずに、フィブリノゲン製剤及び FFP を投与する。(professional consensus)
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	用法・用量の記載なし。
		ガイドラインの 根拠論文	A) R. Djoudi. HÉMORRAGIE DU POST-PARTUM Gestion des produits sanguins en maternité Management of blood products in obstetric services. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2014; 43:1133-41. (40)
		備考	英国備考欄の欧州ガイドラインと同様
	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 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	

		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	不明
	豪州	ガイドライン 名	Patient Blood Management Guidelines: Module 1- Critical Bleeding / Massive Transfusion.(19)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<u>大量輸血を必要とする出血患者</u>
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	フィブリノゲンは、安定化したフィブリン血栓形 成、血小板凝集の誘導に重要な役割を果たすた め、凝固活性に必須の因子である。 <u>重篤な出血に 対する現在のガイドラインは、フィブリノゲンを 1.0 g/L を超えるレベルで維持するよう推奨されて いる。もし、FFP を投与してもこれを維持できな い場合には、フィブリノゲン濃縮製剤もしくはク リオプレシピテートによる補充を行う。しかしな がら、重篤な産科出血では、早期からのフィブリ ノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテートの 投与が必要である可能性がある。</u>
		ガイドラインの 根拠論文	A) Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL and Rossaint R: Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Critical Care 2007; 11(1):R17.(41)
		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) Pubmed, The Cochran library, 医中誌を用い検索した（1995年1月1日～2015年12月31日）

①「危機的大量出血」として以下の検索式でソート

((critical or crisis or fatal or lethal or massive or heavy or shock* or postpartum*) and

(bleeding* or bleed or hemorrhage* or haemorrhage* or hemorrhagia* or hemorrhaging* or transfusion* or exsanguination*)) or resuscitation*)

②「フィブリノゲン」を含む研究として以下の検索式でソート

Search Fibrinogen[MeSH Terms] or Factor VIIa[MeSH Terms] or Antifibrinolytic Agents[MeSH Terms] or plasma[MeSH Terms] or Blood Platelets[MeSH Terms] or Platelet Transfusion[MeSH Terms] or Aminocaproic Acid[MeSH Terms] or Tranexamic Acid[MeSH Terms] or Aprotinin[MeSH Terms]

③「フィブリノゲン」を含む研究として以下の検索式でソート

Search (fibrinogen* or cryoprecipitate* or "fibrinogen concentrate" or "prothrombin complex concentrate" or "recombinant VIIa" or VIIa or "novoseven rVIIa" or anti-fibrinolytic* or antifibrinolytic* or plasma or platelet* or "aminocaproic acid" or "tranexamic acid" or aprotinin*)

④上記①-③において①and(②or③)としてソート

⑤以下の検索式で絞り込み

Search (((#4 AND "humans"[MeSH Terms]) OR (#4 NOT "Animals"[MeSH])) AND ("1995/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

⑥危機的出血、大量輸血がタイトルまたは抄録中にあるものを定義

Search (((critical or crisis or fatal or lethal or massive or heavy or shock* or postpartum*)[Title/Abstract] and (bleeding* or bleed or hemorrhage* or haemorrhage* or hemorrhagia* or hemorrhaging* or transfusion* or exsanguination*)[Title/Abstract]) or resuscitation*[Title/Abstract])

⑦⑤かつ⑥で絞り込み

Search⑤and⑥

以上の検索式を用いて、2016年1月1日から2019年6月17日で検索を実施したが、追加となる公表文献はなかった。

なお、Matsunaga ら(25)、Kikuchi ら(26)及び Yamamoto ら (27) の臨床報告ではフィブリノゲン HT が用いられているが、その他の全ての報告においては外国製のフィブリノゲン製剤が用いられている。

産科危機的出血において、フィブリノゲン製剤の投与が有効であることが多数の報告で示されている。重症例でのプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が倫理的にも実施が困難であるため、エビデンスレベルは低いもののその有効性が疑われるものではないと考えられる。また、海外の文献においてフィブリノゲン製剤使用例での血栓症の報告が1例あるが、大量出血自体が血栓症のリスク因子となるためその因果関係は明確ではない。感染症の報告はなく、フィブリノゲン製剤の安全性についても問題はないと考えられる。

上記検索よりフィブリノゲン製剤を投与された文献を抽出した。

また、ランダム化比較試験等については、clinicaltrials.gov 等を用いて検索し、できるだけ最新のものを含むよう、ハンドサーチを加えた。

以下にすべての産科出血、心臓血管外科手術（術前の予防的投与を除く）に関するランダム化比較試験、最新のメタアナリシス、ならびにガイドラインに引用されている論文について要約した。

<海外における臨床試験等>

1) ランダム化比較試験

(産科領域)

プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験

- ① Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *British journal of anaesthesia* 2017; 119(3):411-21. (42)

背景：産後出血（PPH）は、止血不全により悪化する可能性がある。我々は、viscoelastometric 検査結果を基準とした早期からのフィブリノゲン補充療法は、血液製剤の使用及び出血の大きさを減少させると仮定した。方法：PPH 1000-1500 mL の女性が登録された。500 mL 出血ごとに Fibtem が実施され、Fibtem A5 が 15 mm 以下で出血が継続した場合、被験者をフィブリノゲン濃縮製剤またはプラセボに無作為に割り付けた。主要評価項目は、輸血された赤血球、血漿、クリオプレシピテート、血小板の総単位数の比較。結果：登録された 663 名の女性のうち 55 名が無作為化された。プラセボ群と比較してフィブリノゲン群の調整された同種血輸血単位数比（incidence rate ratio: IRR）（95%CI）は 0.72（0.3-1.7）で $P = 0.45$ であった。あらかじめ設定されたサブグループ分析では、無作為化時に Fibtem A5 が 12 mm 以下であり、フィブリノゲン濃縮製剤を投与された被験者は、同種血液製剤を 1（0-4.5）単位〔中央値（25th-75th centile）〕投与を受け、さらに 300（100-350）mL の出血をきたした。プラセボを投与された患者では、同種血液製剤を 3（0-6）単位が投与され、さらに 700（200-1550）mL 出血した。これらの差異は統計的に有意差がなかった。各群で 1 つずつ血栓症の発症があった。

結論：Fibtem A5 ≤ 15 mm でトリガーされたフィブリノゲン濃縮製剤投与は、PPH 患者のアウトカムを改善しなかった。あらかじめ設定されたサブグループ分析

にでは、Fibtem A5 が > 12 mm または Clauss 法による fibrinogen 値 > 2 g/L の場合、フィブリノゲン濃縮製剤投与は必要ないことを示唆したが、これらのレベル以下における有効性は除外できないと考えられた。妊娠中の血漿フィブリノゲン値の上昇は、止血に必要とされるというより、むしろ出血に備えた生理的緩衝となっていることが示唆された。

補足：フィブリノゲン製剤投与基準を Fibtem A5 が 15 mm 以下（フィブリノゲン濃度で 300 mg/dL に相当）に設定。平均出血量は、エントリー時が 1450 mL、製剤投与時が 1950 mL。施設で調整。帝王切開、胎盤剥離の有無で調整。製剤投与時の Fibtem A5 が 12 mm 以下または Clauss 法による fibrinogen 値が 2 g/L 以下の場合、同種血輸血量、出血量、重症となった症例は、いずれもフィブリノゲン濃縮製剤投与患者群で少ない傾向にあったが、症例数が期待したより少なく、有意差はなかった。また、消費性凝固障害を起こしフィブリノゲン値が 2 g/L を切りやすい羊水塞栓症の患者は、本試験から除外されている。同意を得る困難さから、本当に必要な重症患者をエントリーできなかったことがフィブリノゲン濃縮製剤の有効性を示せなかった理由と考えられると考察。

- ② Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesthesia*. 2015; 114(4):623-33. (43)

目的：早期分娩後出血（PPH）における血漿中フィブリノゲン濃度の低下は続いて生じる過度な出血及び輸血に関連している。我々は PPH を呈した患者に対して、フィブリノゲン製剤の先制治療が分娩後 6 週間までの必要な RBC 輸血を低減する可能性があるかと仮定し評価した。

方法：これは医師主導の多施設共同無作為化二重盲検比較試験であり、重篤な PPH 患者を対象にフィブリノゲン製剤単回投与群とプラセボ（生理食塩液）群に割り付けた。PPH の定義は、産後 24 時間以内の子宮及び/または産道からの出血とした。更に、帝王切開の場合は術中推定出血量 1.0 L 以上または経膈分娩の場合は術中推定出血量 0.5 L 以上、及び胎盤用手剥離術が意図される場合または術中推定出血量 1.0 L 以上、及び分娩後の胎盤出血の持続による子宮の内診が意図される場合を追加の選択基準とした。患者の体重及びエントリー時のフィブリノゲン濃度に関係なく、フィブリノゲン製剤は一律 2 g 投与された。主要評価項目は分娩後 6 週間までの RBC 輸血量とし、副次評価項目は総出血量、総輸血量、再出血の発生、Hb < 58 g/L、4h、24h、7 日以内の RBC 輸血量とした。また、重篤な PPH の複合評価項目として、Hb の 40 g/L 以上の減少、少なくとも RBC 4U 輸血、止血介入（血管造影による塞栓術、外科的動脈結紮、または子宮摘出術）または妊産婦死亡と定義した。

結果：無作為化した 249 名の患者のうち、フィブリノゲン群は 123/124 名、プラセボ群は 121/125 名について ITT 解析を実施した。解析した全ての重篤な PPH 患者 244 名の平均総出血量は 1549 (SD : 476) mL [経膈分娩後の子宮腔の内診 : n=123 (50%)、出血量 1 L 以上の帝王切開 : n=40 (16%)、初期出血 0.5 L 以上を伴う遺残胎盤の用手除去 : n=81 (33%)] 及び平均血漿中フィブリノゲン濃度は 4.5 (SD : 1.2) g/L であった。フィブリノゲン群は平均 26 mg/kg のフィブリノゲン製剤が投与され、プラセボ群と比較して血漿中フィブリノゲン濃度が 0.40 g/L (95%CI : 0.15-0.65) 上昇した。Hb 濃度の時系列的解析では、ベースラインと比較して最初の 24 時間で顕著に減少していたが、両群に有意差はなく、分娩後 6 週間の RBC 輸血量はフィブリノゲン群 25 U (20.3%)、プラセボ群 26 U (21.5%) だった (相対リスク : 0.95、95%CI : 0.58-1.54、P=0.88)。両群の輸血量はどの評価時間においても有意差はなかった。また、FFP や PC 投与をした患者はいなかった。副次評価項目は ITT 解析や Per-protocol 解析でも有意差を見出すことができなかった。血栓塞栓症の発生はなかった。

結論：正常なフィブリノゲン血症を伴う重篤な PPH 患者に対する先制治療としてのフィブリノゲン製剤 2 g 使用に対するエビデンスを見出すことができなかった。重症例を対象とした RCT の実行は困難であるが、より重症例での研究が望ましい。

補足：本報告症例の治療開始時の平均血漿中フィブリノゲン濃度は 4.5 g/L と高く、本要望の対象ではない患者である。

(心臓血管外科領域)

- ① Bilecen S, de Groot JA, Kalkman CJ, et al. Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery A Randomized Clinical Trial. JAMA : 2017; 317(7):738-47.(44)

目的：血漿フィブリノゲン濃度を 2.5 g/L に上昇させるフィブリノゲン濃縮濃縮製剤投与が、術中出血を伴う高リスク心臓手術患者の術中の失血量を減少させるかどうかの検討。

デザイン、設定、及び対象患者：オランダの Isala Zwolle (2011 年 2 月 - 2015 年 1 月) で実施されたプラセボ対照二重盲検ランダム化臨床試験。対象は、予定された高リスク心臓手術 (冠動脈バイパスと弁修復または置換の合併手術、複数の弁置換術、大動脈基部再建術、上行もしくは全弓部置換術) で、術中出血を伴う [胸腔内の 5 分間出血量 (新しくパッキングしたガーゼにしみ込んだ血液量) が 60-250 mL で定義] 患者を無作為化して、フィブリノゲン濃縮製剤またはプラセボを投与。

介入：フィブリノゲン濃縮製剤 (n = 60) もしくはプラセボ (n = 60) の静脈内、単回投与

後、血漿フィブリノゲンレベルを 2.5 g/L まで上昇させることを目標とした。

主要予後と評価項目： 主要評価項目は、介入(すなわち、心肺バイパスの除去後)から閉胸までの出血量(mL)。安全性評価項目(30 日以内)には、院内死亡率、心筋梗塞、脳血管障害または一過性虚血発作、腎機能障害または腎不全、静脈血栓症、肺塞栓症及び手術合併症が含まれる。

結果：本試験に含まれた 120 症例(平均年齢; 71 才[標準偏差 10 才]、37 の女性症例[31%])のうち、冠動脈バイパスと弁修復または置換の合併手術が 72%を占め、平均(SD)心肺バイパス時間は、200 分(83 分)であった。主要評価項目である出血量は、フィブリノゲン群は 50 mL(四分位範囲 29-100 mL)、コントロール群では 70 mL(四分位範囲 33-145 mL)であり($P=0.19$)、絶対差は、20 mL(95%CI、-13-35 mL)であった。6 症例の脳卒中または一過性虚血性発作(フィブリノゲン群で 4); 4 例の心筋梗塞(フィブリノゲン群で 3 例); 2 例の死亡(両方フィブリノゲン群); 腎機能障害または腎不全は 5 例(3 例はフィブリノゲン群); 再開胸止血術は 9 例(フィブリノゲン群で 4 例)であった。

結論と臨床適応性：高リスク心臓手術における術中出血患者において、フィブリノゲン濃縮製剤の投与は、プラセボと比較して、術中の失血量に有意な影響を与えなかった。

補足：平均フィブリノゲン製剤投与量は 3.1 g (95% CI, 2.7-3.5 g/L)で、投与直前のフィブリノゲン値は平均 170-180 mg/dL と推定される。投与後 ICU 帰室時フィブリノゲン値は、フィブリノゲン群で 2.3 g/L (95%CI, 2.2-2.4 g/L)であった。主要評価項目は、あらかじめ決定されていた年齢、性別、EuroSCORE、最低体温、人工心肺時間で調整されている。Mixed-model regression for repeated measurements を用いた探索的な解析では、術後 24 時間の出血量は、フィブリノゲン群は平均 570 mL (四分位範囲 390-730 mL)で、コントロール群 690 mL (四分位範囲 400-1090 mL)と比較して優位に低かった($P=0.047$ ただし、多重解析の問題あり、また 24 時間以内の 120 mL の相違は臨床的意義は少ないと思われると考察)。過去の試験と比較して、主要評価項目の出血量は期待より少なく、閉胸までの期間も短かった。(10 分以内)術後に、フィブリノゲン群で 1 例(2%)、コントロール群で 6 例(10%)、フィブリノゲン製剤の追加投与を受けている。なお、投与直前フィブリノゲン値は 170-180 mg/dL と推定されるため、本要望の対象ではない患者である。

- ② Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *British journal of anaesthesia* 2016; 117(1):41-51.(45)

背景：単回用量ヒトフィブリノゲン濃縮製剤(FCH)は、複雑な心血管外科手術において止血効果を有する可能性がある。

方法:心肺バイパスを必要とする待機的大動脈手術を受けている患者を、FCH または プラセボ投与群にランダムに割り付けられた。治験薬は、人工心肺離脱後、外科的止血操作が終わった時点で、5 分間出血量(術野での新しくパッキングしたガーゼにしみ込んだ血液量)が 60–250 g であった患者に投与された。試験投薬後に出血が継続した場合、同種血液製剤輸血のための標準化されたアルゴリズムに従って輸血された。主要評価項目は、治験薬投与後の同種血液製剤輸血単位とした。

結果:34 施設の 519 人の患者が無作為化され、そのうち 152 人(29%)が治験薬投与の選択基準を満たした。FCH 及びプラセボ群における投与前 5 分間出血量の中央値(IQR)は、それぞれ 107(76-138)g 及び 91(71-112)g であった($P = 0.13$)。FCH 群は、治験薬投与後 24 時間以内の同種血液製剤輸血単位は 5.0(2.0-11.0)と、プラセボ群 3.0(0.0-7.0)と比較して、より多かった($P = 0.026$)。FCH 群で同種血輸血回避率(15.4%)は、プラセボ群(28.4%)と比較して少なかった($P = 0.047$)。FCH は、血漿フィブリノゲン濃度及びフィブリンに依存する血餅強度を直ちに増加させた。有害事象発症率は各群で同等であった。

結論:過去の研究結果とは逆の予期せぬ結果として、ヒトフィブリノゲン濃縮製剤は、同種血液製剤輸血量の増加と関連していた。ヒトフィブリノゲン濃縮製剤は、5 分間出血量に従って投与するという、この投与条件では、有効ではない可能性が示された。治験薬投与前の低出血率及び治験薬投与前の正常範囲血漿フィブリノゲン濃度、及び複雑な輸血アルゴリズムへの遵守の多様性が、これらの結果に寄与している可能性がある。

補足:単施設での有効性の結果は、国際共同多施設共同研究では、それぞれの国、施設の治療背景が異なることで、結果が変わった可能性がある。また、ランダム化した後、治験薬投与に至った症例についても国によって大きなばらつきがあり、それが影響している可能性を指摘。輸血アルゴリズムが複雑で、遵守できなかった症例の輸血量が増加している。また、人工心肺離脱後から治験薬投与まで、平均 25.6 分(SD 13.5 分)かかっており、同様の単施設の RCT の 11.3 分(7.9)より長く、また、一回目の出血量の測定から 2 回目の測定の時間も延長しており、この間に外科的止血が効果を示している可能性がある。また、実臨床でよりフィブリノゲン製剤が必要な重症出血例がエントリーできていない可能性がある。また、偶然にもプラセボ群で初回出血量が少ない傾向にあり、止血に至りやすい状況にあった。治験薬投与前の平均血漿フィブリノゲン濃度は、1.9 g/L(SD 0.66)と正常範囲内であり、フィブリノゲン製剤の有効性を減じた可能性がある。

補足:治験薬投与前(CPB 離脱直前)の血漿中フィブリノゲン濃度は、平均 1.86 g/L (SD 0.66 g/L) であり、本要望の対象ではない患者も含まれている。

③ Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, et al. Randomized, double-blinded, placebo-

controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. J Am Heart Assoc 2015; 4(6):e002066. (28)

背景:心臓手術後の術後出血は依然として共通の問題であり、同種血液製剤輸血につながる。フィブリノゲン及び凝固因子の低下は、出血の決定因子となり得る。この研究の実験仮説は、第一選択の輸血療法として、早期からのフィブリノゲン製剤投与が新鮮凍結血漿 (FFP) の必要性を回避し、あらゆる種類の輸血の必要性を低減するということである。

方法と結果:単一施設、前向き、プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験として実施された。心肺バイパス持続時間> 90 分が予測される複雑心臓手術を受けた 116 症例が試験に参加した。治療群の患者は、プロタミン投与後にフィブリノゲン濃縮製剤投与を受けた。対照群の患者は生理食塩水が投与された。さらに出血が進行する場合、治療群、対照群のいずれの患者へも、プロトンビン複合体濃縮製剤 (PCC) の投与を可能とした。主要評価項目は、すべての同種血液製剤輸血の回避であった。治療群の患者は、同種血液製剤輸血率が有意に低かった (オッズ比 0.40, 95%信頼区間 0.19-0.84, $P = 0.015$)。輸血された赤血球濃厚液及び FFP の総輸血単位数は、治療群で有意に低かった。術後出血は、対照群 (中央値、355 mL;四分位範囲、250~600 mL) よりも、治療群 (中央値、300 mL;四分位範囲、200~400 mL) で有意に少なかった ($P = 0.042$)。

結論:フィブリノゲン濃縮製剤は、複雑な心臓手術後の術後出血を減少させ、同種血液製剤輸血の有意な減少をもたらす。安全性の問題は提起されなかった。

補足:18 歳以上の出血のリスク (待機手術でない、再手術、腎機能低下、高齢のいずれかの 1 つのリスク) を持つ、人工心肺時間が 90 分を超えると予想される複雑心臓手術症例を対象になされたプラセボ対象二重盲検 RCT (Single center study)。術前から貧血がある、もしくは体格が小さく、希釈性凝固障害が起こりやすい症例は除外。また、術中に希釈性凝固障害が起こっている患者 (ヘマトクリット低値) も除外。大動脈の cross-clamp 解除 20 分前に、ROTEM の測定を行い、その結果に基づき、フィブリノゲン製剤投与量を決定。薬剤投与後も出血が続く場合には、薬剤投与 15 分後に再度に、再度 ROTEM で測定を行い、凝固障害がある場合には、今度はフィブリノゲン投与群では、プロトンビン複合体製剤 (PCC) を投与。プラセボ群では、生食を投与。その後は、施設の輸血投与基準に従って、治療 (血小板輸血は 5 万未満、RCC は、ヘモグロビン7未満、9 以上では決して輸血しない)。

出血が持続し、循環動態が不安定になる場合は、いずれの群でも、フィブリノゲン、PCC, rFVIIa をレスキューとして使用可。フィブリノゲン製剤群 (平均 4g 投与) で PCC 投与に至った症例はいない。プラセボ群で、4 例、二回目の生食投与を受けた。術後 30 日までに、フィブリノゲン群で同種血輸血が回避できたのは 39 症例 (67.2%) で、プラセボ群は 26 症例 (44.8%) であった。 ($P = 0.012$)

術後 12 時間以内の出血量 (chest drain)ならびに術後 30 日までの総輸血量は、フィブリノゲン製剤群で有意に低かった。Clotting time よりもフィブリノゲン値が出血に主に関与と考察。出血のリスクが高いほど、第一選択治療としてのフィブリノゲン製剤の有効性が認められる。ずっと同じ 4 人の外科医で手術し、輸血アルゴリズムも固定し、試験を行った。

補足：フィブリノゲンが投与された患者の投与前 FIBTEM MCF は 13 mm であった。なお、FIBTEM MCF 13 mm は正常範囲と考えられるため、本要望の対象ではない患者である。

- ④ Tanaka KA, Egan K, Szlam F, et al. Transfusion and hematologic variables after fibrinogen or platelet transfusion in valve replacement surgery: preliminary data of purified lyophilized human fibrinogen concentrate versus conventional transfusion. Transfusion 2014; 54(1):109-18.(46)

背景：血小板 (PLT) 及び血漿輸血は、周術期出血に対する主要な止血療法であり続けている。いくつかの研究は、後天性フィブリノゲン欠乏が心臓手術後の出血の主要な原因であり得ることを示唆している。この研究の目的は、心臓手術の術後出血において第一選択治療としてフィブリノゲン補充もしくは PLT 輸血を用いた場合の血液学的ならびに輸血プロファイルを比較することであった。

研究計画及び方法：この前向き無作為化オープンラベル試験では、弁置換術または修復術を受け、予め設定された視覚的な出血基準を満たした 20 人の成人患者を、4 g のフィブリノゲンまたは 1 単位のアフェレーシス PLT 投与群にランダム化した。主要評価項目は、手術野における止血状態 (視覚的な出血評価指数) 及び 24 時間以内の止血剤の使用 (輸血率) とした。血液学的データ、臨床転帰及び安全性データは、術後 28 日目まで収集した。

結果：第一選択治療としてフィブリノゲン濃縮製剤を投与された患者 (n=10) では、介入後に視覚的な出血評価指数が 2 から 1 に改善したが、PLT 群 (n=10) では 2 から 1.7 に僅かに改善されたのみだった。フィブリノゲン群では PLT 輸血率 (P=0.015) 及び全血漿ドナー曝露率 (P=0.035) は PLT 群に比べて低かった。術後フィブリノゲンレベルは、フィブリノゲン群で PLT 群よりも統計的に高かった (209mg/dL 対 165mg/dL) が、PLT 数及びプロトロンビンは低かった。2 群間の術後出血及び赤血球、FFP、クリオプレシピテートの輸血率に統計学的な差はなかった。

結論：我々の予備的データは、第一選択治療としてのフィブリノゲンの補充が潜在的に PLT 輸血発生率及びドナー曝露数を減少させる可能性があることを示唆した。血漿フィブリノゲンレベル 200 mg/dL は単回用量 4 g で達成可能であり、このレベルはトロンビン生成が少し減少している状況でも、出血を軽減させる可能性がある。

補足：視覚的な出血評価は、senior surgical staff によってなされ、0 = 素晴らしい止血

(dry field)、1 = 軽度の出血 (oozing)、2 = 中程度の出血 (controllable with applied pressure)、3 = 重症出血 (multiple diffuse bleeding sites) と評価され、2 もしくは 3 と評価された場合にランダム化された。また、主要評価項目もこの主観的臨床スコアでなされているので、バイアスが存在する可能性がある。この試験は、preliminary study としての位置づけで、症例数がそれぞれ 10 症例ずつと、統計学的 power が不足している。

なお、本報告の患者におけるベースライン値は 378 ± 117 mg/dL であるが、CPB 離脱時のフィブリノゲンレベルの記載がないため、本要望の対象ではない患者が含まれている可能性もある。

- ⑤ Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013; 118(1):40-50.(24)

背景：フィブリノゲンは、重大な出血を管理する上で重要な役割を果たすことが示唆されている。しかしながら、(ヒト血漿由来の) フィブリノゲン濃縮製剤の輸血に対する効果に関する臨床的証拠は限られている。著者らは、大動脈置換術を受けている出血患者において、術中、標的化一次止血療法として、フィブリノゲン濃縮製剤が投与された場合、輸血を減少させることができるかどうか評価した。

方法：この単一施設、前向き、プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験では、人工心肺使用による待機的胸部または胸腹部大動脈置換術を受ける 18 歳以上の患者を、術中にフィブリノゲン濃縮製剤またはプラセボを投与する群に無作為に割り付けた。人工心肺離脱及び外科的止血完了直後に、臨床的意味のある凝固異常による出血を来していた場合、治験薬を投与した。投与量は、フィブリン機能に基づく thromboelastometry 試験を用いて個別化された。さらに出血が継続する場合は、標準化された輸血プロトコールに従って血液製剤が投与された。

結果：フィブリノゲン濃縮製剤投与群 29 症例及びプラセボ群の 32 症例が有効性の解析に適合した。治験薬の投与後最初の 24 時間で、フィブリノゲン濃縮製剤群の患者は、プラセボ群の患者よりも同種血液製剤輸血量が少なかった (中央値 2U 対 13U; $P < 0.001$; 一次評価項目)。プラセボ群の 32 症例中の 32 例 (100%) が輸血を受けたのに対して、フィブリノゲン濃縮製剤群では 29 症例のうち、13 例 (45%) が同種血輸血回避を達成した ($P < 0.001$)。大動脈手術中にフィブリノゲン濃縮製剤を使用することによる安全性の懸念は認められなかった。

結論：大動脈手術を受けている患者におけるフィブリノゲン濃縮製剤を用いた

止血療法は、同種血液製剤の輸血を有意に減少させた。生命を脅かす凝固障害による出血を伴う患者の周術期管理としてのフィブリノゲン濃縮製剤の有効性を確認するには、より規模の大きい多施設共同研究が必要である。

補足：プラセボ対象ランダム化比較試験としては、世界で最初の研究。文献②の第2相試験（単施設）。文献②の治験プロトコールのもととなった試験（ほぼ、同様のプロトコールが用いられている。）外科的止血操作が終わった時点で、5 分間出血量（術野での新しくパッキングしたガーゼにしみ込んだ血液量）が 60～250g であった患者に投与された。フィブリノゲン濃縮製剤は、血液型を合わせる必要なく、準備の時間も短く、投与容量も少ないため、FFP、クリオプレシピテートと比較して、短い時間で投与できる大きな利点があると考察。また、血栓塞栓症のリスクが非常に低いことを指摘（この試験では、それを証明する十分な統計学的 power は存在しないが。）術後、再開胸止血術は、フィブリノゲン群4例、プラセボ群1例と、若干多い傾向にあった。フィブリノゲン群では平均 8 g のフィブリノゲンが投与された。フィブリノゲンの target 値を FIBTEM で 22 mm（血漿フィブリノゲン濃度で約 360 mg/dL）と設定したのは、この比較的高いフィブリノゲン濃度が血小板機能を補正する効果も狙っていると考察。

（ガイドライン：Practice Guidelines for Perioperative Blood Management: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management(13)の引用文献 B)、ならびにガイドライン：Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. European Journal of Anaesthesiology. 2013;30:270-382.(17)の心外領域引用文献 A))

なお、対象患者に血漿中フィブリノゲン濃度の規定は設けられていないが、結果として治験薬投与前の血漿中フィブリノゲン濃度は 157 ± 40 mg/dL（フィブリノゲン群）、 155 ± 40 mg/dL（プラセボ群）であり、本要望の対象ではない患者も含まれている。

2) その他の比較試験

（産科領域）

- ① Ahmed S, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorro S, Fanning R, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage - an observational study. Transfusion Medicine 2012; 22(5):344-9. (23)

目的：産科大量出血におけるフィブリノゲン濃縮製剤の有効性をクリオプレシピテートと比較する。

方法：2009 年 1 月 1 日から 2011 年 6 月 30 日の期間で、推定出血量 2.5 L 以上、RCC 5 単位以上の輸血あるいは危機的状況による止血処置を施した凝固障害を

伴う産科大量出血の患者を対象とし、フィブリノゲン及びクリオプレシピテートの止血効果を後ろ向きに評価した。

結果：全ての患者のフィブリノゲン値は 2 g/L 未満であった。産科大量出血の発生率は 77/21,614 例であり、その約半数の 34 例にフィブリノゲン濃縮製剤又はクリオプレシピテート（クリオ）が投与された（フィブリノゲン 20 例、クリオ 14 例）。フィブリノゲンの投与量は 4 ± 0.8 g、クリオの投与量は 2.21 ± 0.35 pools であった。なお、クリオに含まれるフィブリノゲンは $1,470 \pm 263$ (727~2,182) mg/pool であった。フィブリノゲン及びクリオ投与により、血中フィブリノゲン濃度が各々 2.01 ± 0.19 g/L 及び 2.11 ± 0.26 g/L 上昇し、その上昇程度は両群で同等であった。推定出血量、赤血球投与量及び PCC 投与量はクリオ群の方がフィブリノゲン群に比して多かったが、有意差は認められなかった。血小板の投与量も両群で同等であった。全ての症例で止血が達成され、母体の死亡例はなく、退院時までに血栓症の合併症も認められなかった。

結論：産科大量出血における低フィブリノゲン血症に対して、フィブリノゲン濃縮製剤はクリオと同様に有効であることが示された。フィブリノゲン濃縮製剤はクリオ及び FFP と比較して、ウイルス感染に対する安全性が高く、準備時間も短く、より少量の投与で血中フィブリノゲン値を急速に回復させることができることから、出血量及び輸血用血液製剤投与量低減への寄与が十分考えられる。また、欧州では最近、外傷出血治療においてフィブリノゲン投与のトリガー値として 1.5~2.0 g/L を推奨している。本研究においても分娩出血時にフィブリノゲン濃度が 2.0 g/L を下回ると重篤な分娩後出血リスクとの相関が高いことが示された。

補足：本報告での対象患者は血漿中フィブリノゲン濃度が 200 mg/dL 未満であり、本要望の対象ではない患者が含まれている可能性もある。

(心臓血管外科領域)

- ① Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost* 2009; 102:137-44.(47)

目的：冠動脈バイパス術を受けた患者の大量出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤の予防的治療効果について評価する。

方法：2006 年 9 月から 12 月に Sahlgrenska 大学病院で待機的に冠動脈バイパス術を受けた患者 20 症例を対象とした。選択基準は術前の血漿中フィブリノゲン濃度が 3.8 g/L とし、除外基準は肺及び腎臓疾病の既往、出血性疾患の既往並びに緊急の再処置が必要な外科的出血がある場合とした。患者は無作為にフィブリノゲン群（フィブリノゲン濃縮製剤 2g 投与）、対照群（投与なし）の 2 群に

分けられた。主要評価項目は有害事象（臨床症状）及び移植片閉塞の有無とし、副次評価項目は術後 24 時間以内の出血量、輸血量、ヘモグロビン値及び術後 2 時間、24 時間のトロンボエラストメトリーによる総止血評価とした。

結果：有害事象（臨床症状）はフィブリノゲン群：0/10 症例、対照群：1/10 症例（心筋梗塞）だった。投与後の血漿中フィブリノゲン濃度はフィブリノゲン群では 0.6 ± 0.2 g/L 上昇したが、対照群では不変であった。術後 12 時間の出血量はフィブリノゲン群： 565 ± 150 mL、対照群： 830 ± 268 mL であり、フィブリノゲン群において 32% 低減した ($P=0.010$)。術後 24 時間の血中ヘモグロビン濃度はフィブリノゲン群： 110 ± 12 g/L、対照群： 98 ± 8 g/L であり、フィブリノゲン群において顕著に上昇した ($P=0.018$)。

結論：フィブリノゲン濃縮製剤の予防的処置により、術後凝固能には変化がなかったが、冠動脈バイパス術後の出血が減少し、忍容性が認められた。

補足：本報告は術前の血漿中フィブリノゲン濃度が 3.8 g/L の患者を対象にフィブリノゲン製剤を予防的に投与したものであり、結果として 2.9 ± 0.2 g/L の患者に投与したため、本要望の対象外である。

3) その他の臨床試験

- ① Guasch E, Gilsanz F. Treatment of Postpartum Hemorrhage With Blood Products in a Tertiary Hospital: Outcomes and Predictive Factors Associated With Severe Hemorrhage. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2016; 22(7): 685-92.(48)

目的：スペインの三次施設で管理された症例を対象として、血中フィブリノゲン値もしくは他の分娩前の因子により PPH から重症 PPH への進行を予測できるかを検討することを目的として、患者背景、合併疾患、分娩、出血特性及び PPH に対して実施された治療内容について検討した。

方法：2005 年 7 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日までの期間で、マドリッドの La Paz 大学病院における診療情報を後方視的に検討した。当該施設は年間 9,000 分娩数があり、その内の 25%以上がハイリスク妊婦である。

重症 PPH の定義は赤血球輸血が 5 単位以上とした。危機的もしくは大量出血の患者には決められたプロトコールで血液製剤の投与を行った：赤血球 4 単位を直ちに投与し、続いてフィブリノゲン濃縮製剤 4 g 及び FFP 4 単位を投与する。外科的処置にも関わらず出血が持続する場合もしくは明らかな凝固障害や凝固障害が疑われる場合には、赤血球及び FFP 投与を実施する。もし出血コントロールが不十分な場合にはプロトロンビン複合体製剤（第 VII 因子含有量の多い four-factor 製剤）を投与してもよい。また、生命の危機に瀕する出血が持続する

場合は活性型組み換え第 VII 因子の投与も考慮する。

結果：352/56,984 例（0.62%）が PPH の治療を受け、350 例（99.4%）救命された。PPH のうち重症 PPH は 124 例（35%）であった。死亡例 2 例は、肝不全及びインフルエンザに起因する急性呼吸窮迫症候群による死亡であった

表 1. PPH 患者及び重症 PPH 患者における各輸血用血液製剤の投与例数及び割合

投与製剤	PPH 患者（352 例）	重症 PPH 患者（124 例）
赤血球	346（98%）	124（100%）
FFP	173（49%）	119（96%）
血小板	106（30%）	83（67%）
フィブリノゲン濃縮製剤	196（56%）	115（93%）
トラネキサム酸	6（2%）	3（2%）
プロトロンビン複合体製剤	36（10%）	31（25%）
活性型組み換え第 VII 因子	29（8%）	28（23%）

表 2. 陣痛前、大量出血時及び止血処置後の凝固パラメータの変化

	陣痛前	大量出血時	止血処置後
	平均値（中央値,範囲）		
ヘモグロビン値 [g/dL]	11.7（1.7, 5.9-16.2）	6.7（1.3, 2.9-11.1）	9.4（1.1, 7.1-13.1）
ヘマトクリット [%]	35.1（4.8, 3.6-49.3）	19.8（3.7, 8.2-35.2）	27.9（3.3, 20.7-39.2）
血小板数[c/mL]	225（80, 15-484）	153（73, 5-489）	154（70, 41-766）
フィブリノゲン値 [mg/dL]	555（146, 126-1000）	327（127, 80-756）	440（140, 151-945）

重症 PPH を発症する確率は年齢が 5 歳上がるごとに 29%増加した。胎児死亡、子宮筋腫、前置胎盤などの産科合併症がある場合は重症 PPH 発症のオッズ比は 2.4 であり、「異常」と診断されるような重症 PPH のオッズ比は 2.8 倍であった。フィブリノゲン値が 50 mg/dL 増加すると、重症 PPH となるリスクは 10%低減された。

結論：これまでの研究では、分娩後の低フィブリノゲン血症が PPH の発症に関連していること、及び、PPH 発症後に低フィブリノゲン血症であることが重症 PPH に発展することが示されており、PPH の重症度とフィブリノゲン値の減少の関連性は、フィブリノゲン補充が PPH の管理に適していることを示唆してい

る。フィブリノゲン濃縮製剤は低フィブリノゲン血症に関連した PPH を管理するための効果的な治療手段として使用されてきた。

今回の調査において、早期のフィブリノゲン及び FFP の投与を含む治療プロトコルの適用はトロンボエラストメトリーやトロンボエラストグラフィーのようなポイント・オブ・ケア測定がない場合においても有用であった。血中フィブリノゲン濃度は単独で重症 PPH に関連する唯一の分娩前リスク因子であった。ハイリスク妊婦において、分娩後出血に対するプロトコル・ガイドラインは重要である。

補足：本報告では、大量出血時のフィブリノゲン値の範囲（四分位範囲）が 80-756 mg/dL であり、本要望の対象ではない患者も含まれている。

- ② Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen A Q, Ingerslev J and Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma Fibrinogen concentrations. Br J Anaesth 2008; 101(6):769-73.(49)

目的：低フィブリノゲン血症を伴う大量出血患者に対するフィブリノゲン濃縮製剤投与の効果について評価する。

方法：デンマークの Aarhus 大学病院において大量出血時に発生した低フィブリノゲン血症（2 g/L 未満）の治療のためにフィブリノゲン濃縮製剤の投与を受けた患者 43 例を対象とした。フィブリノゲン濃縮製剤は、フィブリノゲン 2 g 投与により血漿中フィブリノゲン濃度は 1 g/L 上昇するという報告に準じて、血漿中フィブリノゲン濃度、出血の重篤度、体重及び Haemocomplettan® の製品概要中の推奨投与量（成人：最初の 1～2 g、重篤な出血の場合は累積投与量 4～8 g）を踏まえて患者ごとに決定した。治療の観察期間はフィブリノゲン濃縮製剤投与後 48 時間とした。

結果：43 例中、15 例が男性、28 例が女性であり、平均年齢は 49.5 歳であった。出血の大部分は手術に伴い認められたが、産科の場合はほとんどが出血制御の補助的処置として手術が行われていた。症例の内訳は、産科合併症 12 例、うっ血性心疾患の手術中に出血が問題となった新生児 4 例、心肺手術 14 例、腹腔内手術 6 例、外傷 6 例及び手術後の咽頭出血 1 例であった。出血継続のため早期に死亡した 8 例については評価から除外した。フィブリノゲン濃縮製剤投与前と比較して、赤血球、FFP 及び血小板の各総投与量はフィブリノゲン濃縮製剤投与 12 時間後には有意に低減した。平均総出血量は、成人患者で 4,000 mL から 500 mL に有意な減少を示し、小児患者においては有意ではないが 265 mL から 30 mL に低下した。Haemocomplettan® の投与量は、成人では 2.0 g（1～5 g）、小児では 0.35 g（0.2～0.5 g）であった。フィブリノゲン補充後、血漿中フィブリノゲン濃度は有意に上昇（平均 1.0 g/L）した。血小板数や D-ダイマーには変

化は認められなかったが、APTT や PT は有意に減少した。また、観察期間中の有害事象は 3 例で、焦燥感といびきが 1 例、振戦が 1 例、カルテ精査により製剤投与と関連性がないと判断された死亡例が 1 例であった。

結論：フィブリノゲン濃縮製剤によるフィブリノゲン補充は、血漿中フィブリノゲン濃度の低い出血患者への補助的な処置として、輸血量の低減及び出血量の低減に寄与するとともに相対的な凝固関連臨床検査値の改善をもたらす。

補足：本報告では、フィブリノゲン投与前の血漿中濃度が 1.4 (1.0-1.8) g/L であり、本要望の対象ではない患者も含まれている。

- ③ Gollop ND, Chilcott J, Benton A, Rayment R, Jones J, Collins PW. National audit of the use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia. *Transfusion Medicine* 2012; 22(5):350-5.(50)

目的：後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン濃縮製剤の適応外使用における安全性情報を検討する。

方法：2008 年 11 月から 2010 年 6 月までの期間で、低フィブリノゲン血症を伴う大量出血 46 例及び予防投与 17 例、計 63 例に対して、前向きにフィブリノゲン製剤の安全性を検証した。また、フィブリノゲン濃縮製剤 3 g (2~4 g) を投与し、止血状況、フィブリノゲン投与前後のフィブリノゲン濃度及び輸血用製剤投与量の変化を評価した。

結果：フィブリノゲン投与後の止血までの時間は 1 時間以内：9 例、1~4 時間：22 例、4~24 時間：5 例であり、10 例では出血が継続していた。また、フィブリノゲン製剤投与により、輸血製剤必要量は RBC4→0 単位 ($P<0.001$)、FFP4→0 単位 ($P<0.001$) と有意に低減した。血中フィブリノゲン濃度はフィブリノゲン投与により 1.0 g/L から 2.0 g/L へと顕著に上昇した出血の治療症例 46 例中、フィブリノゲン濃縮製剤が出血制御の主要因または止血に有効と思われる症例は 33 例 (72%) であった。また、帝王切開時の羊水塞栓症での DIC に対してフィブリノゲン濃縮製剤 8 g を投与した場合には、血中フィブリノゲン濃度は 0.5 g/L から 1.2 g/L に増加した。なお、フィブリノゲン投与に伴う非致死的血栓が 4 例 (3 例：静脈、1 例：動脈) に認められた。

結論：出血患者を管理する適切なフィブリノゲン濃度はまだ分かっていない。その臨床状況は多様であるが、最近、重篤な大量出血において共通に推奨されている目標値は最低 1.5 g/L である。分娩後大量出血においては、フィブリノゲン濃度が 2 g/L を下回った場合、赤血球輸血が 4 単位以上もしくは侵襲的処置が必要となる状態へと 100%進行すると考えられるとの報告があり、このような状況ではフィブリノゲン濃度 2 g/L 以上が要求されることが提案されている。フィブリノゲン濃縮製剤は大量出血を伴う低フィブリノゲン血症の是正に使用

でき、輸血用製剤の投与量及び出血に起因する臨床的影響の低減を可能とする。
補足：フィブリノゲン製剤を投与された患者の血漿中フィブリノゲン濃度は平均 0.9 g/L（四分位範囲 0.6-1.3 g/L）であり、また対象領域が産科または心臓血管外科に特化されていないため、本要望の対象ではない患者も含まれている。

- ④ Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG et al. The decrease of Fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(2):266-73.(51)

目的：分娩後出血（PPH）は、出産関連母体において罹患率が高く、死亡の主要な原因である。PPH を段階的に能動的に管理するためのプロトコールは結果を改善できるとの報告がある。この試験の目的は、PPH 経過中の止血マーカーの変化がその重症度の予測因子となるかどうかを決定することである。

方法：これは 2002 年 2 月から 2004 年 10 月の期間に、一次及び三次施設を含む 4 施設で実施した前向き試験である。分娩後最初の 24 時間以内に子宮出血を生じ、子宮腔の内診後も出血が持続し、子宮収縮剤プロスタグランジン E2 を要した PPH の患者 128 例を対象とした。過剰出血が観察されるとすぐに子宮の内診及びオキシトシン投与を第一療法として実施した。それでも出血が持続する場合にスルプロストンを投与し、その時点を登録（H0）と定義した。全ての臨床事象を記録して、H0、1、2、4 及び 4 時間後に血液採取し凝固検査を実施した。登録後から 24 時間にわたる出血の経過に従って患者を 2 群に分けた。以下の基準の少なくとも 1 つに合致する群を重篤群（①周産期の Hb 減少が 4 g/dL 以上（出産前の最後の Hb 測定値を参照値とする）、②少なくとも 4 U 以上の RBC 輸血、③止血介入（血管造影塞栓術、外科的動脈結紮または子宮摘出）、④死亡）、いずれも満たさない群を非重篤群とした。また、出血の結果は ODIN スコアの計算によって評価した。

結果：PPH 患者の 128 例のうち、50 例（39%）が重篤群、78 例（61%）が非重篤群であった。重篤群の 50 例のうち、16 例（32%）が RBC 4.0 U（中央値、範囲：1～9）を輸血され、13 人（26%）が FFP 4.0 U（中央値、範囲：2～8）を輸血した。ODIN スコアは重篤群の患者の 74%において 0 に等しかった。11 例は血液量減少の臨床症状が一過性であったため、スコアは 1 に等しかった。カテコールアミンの投与は必要なかった。2 例において血清クレアチニン値の上昇を観察し、そのうち 1 例は重度の HELLP 症候群に関連する一過性の腎不全を発症した。非重症群では、1 例に RBC 2U、FFP 2U を輸血した。1 例は ODIN スコアが 1（一過性低血圧）であった。分娩から退院までの時間は、重篤群の方でより長かった（ 6.3 ± 4.2 vs 4.7 ± 2.0 日、 $P < 0.01$ ）。

<登録時点 (H0) のパラメーター>

PT (重篤群 : 81% vs 非重篤群 : 88%、 $P=0.02$)、INR (1.16 vs 1.10、 $P=0.02$)、フィブリノゲン (3.3 g/L vs 4.4g/L、 $P<0.0001$)、FII (83% vs 93%、 $P=0.005$)、FV (72% vs 90%、 $P=0.004$)、D-ダイマー (9 $\mu\text{g/mL}$ vs 6 $\mu\text{g/mL}$ 、 $P=0.007$)、AT (72% vs 79%、 $P=0.005$)、プロテイン C (69% vs 75%、 $P=0.038$)、可溶性フィブリンモノマー複合体 (55% vs 36%、 $P=0.04$)、TAT (39 $\mu\text{g/L}$ vs 20 $\mu\text{g/L}$) 等のいくつかの凝固パラメーターは両群間で有意に異なっており、重篤群では後天性凝固障害が早期に発症していたことが示唆された。対照的に、血小板数の平均は両群において正常範囲内であった ($P=0.05$)。線溶を反映するオイグロブリン溶解時間及び PAP 複合体値、並びに内皮損傷を反映する可溶性トロンボモジュリンは、両群間で有意差はなかった。

<登録時点 (H0) の解析>

単変量解析で出血の重症度に対する各検査パラメーターの予測力を、AUC を用いて評価したところ、フィブリノゲン濃度について最も高い値が見出された (AUC = 0.75、 $P<0.0001$)。フィブリノゲン濃度の ROC 解析では、カットオフ値 4.0 g/L において最も高い検出力を有することが示された (感度 : 74%、特異度 : 65%)。対照的に、PT 及び APTT は出血の重症度との関連性はほとんどなかった。次に、多変量においてロジスティック回帰モデルでは、H0 におけるフィブリノゲン濃度は、重度の出血へと進行する傾向を示す独立して関連する唯一のパラメーターであった。重篤な PPH のリスクはフィブリノゲン濃度 1 g/L の減少につき、2.63 (1.66-4.16、 $P<0.0001$) 倍高かった。また、フィブリノゲン濃度 >4 g/L の陰性予測値は 79% (68-89%)、フィブリノゲン濃度 <2 g/L の陽性予測値は 100% (71-100%) を示した。

<最初の 24 時間にわたる凝固パラメーターの変化>

H0 から H24 までの凝固パラメータ変化は INR、APTT、フィブリノゲン、FII 及び FV、D-ダイマー、プロテイン C、アンチトロンビン及び TAT 複合体において、両群間で有意に異なった。

<H1 から H4 の検査パラメーターの予測値>

H1 から H4 において、単変量解析では全ての止血バイオマーカーのうち、測定した全ての時点でフィブリノゲン濃度が最も高い AUC を示した。フィブリノゲン濃度の AUC は、H0 で 0.75、H1 で 0.78 ($P=0.21$ vs H0)、H2 で 0.82 ($P=0.003$ vs H0)、H4 で 0.84 ($P<0.0001$ vs H0) へと増加した。このフィブリノゲン濃度の AUC の増加は、感度は増加 (H2 及び H4 時点 89%) を示し、特異度は低下した。

安全性についての記載はなかった。

結論 : これらの所見は単純なフィブリノゲン濃度測定が PPH における重度の出

血リスクを予測できることを示唆した。

補足：過剰出血観察時点での血漿中フィブリノゲン濃度が 2 g/L 未満では PPH における重度の出血リスクに対する陽性予測値が 100%を示したとする報告であり、本要望の対象ではない患者も含まれている。

- ⑤ Spahn DR , Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Critical Care 2007; 11(1):R17.(41)

Recommendation 22

血漿中フィブリノゲン濃度が 1 g/L 未満となり有意な出血を伴う場合、フィブリノゲン濃縮製剤またはクリオプレシピテートによる治療を推奨する。成人 70 kg では約 15～20 単位に相当する 3～4 g のフィブリノゲン濃縮製剤または 50 mg/kg のクリオプレシピテートを初期に投与することが示唆されている。反復投与の量は、血漿中フィブリノゲン濃度の検査値によって決めるべきである（グレード 1C）。

なお、本資料はガイドラインのため、具体的な有効性評価及び安全性評価については記載されていない。

(ガイドライン：Patient Blood Management Guidelines: Module 1- Critical Bleeding / Massive Transfusion. (19)の引用文献 A))

<日本における臨床試験等※>

1) 比較試験等

- ① Matsunaga S, Takai Y, Nakamura E, Era S, Ono Y, Yamamoto K, Maeda H, Seki H. The Clinical Efficacy of Fibrinogen Concentrate in Massive Obstetric Haemorrhage with Hypofibrinogenaemia. Sci Rep. 2017; 7:46749. (25)

目的：単一の三次医療施設における後方視的ケースコントロールスタディ。産科危機的出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤補充療法併用の有無で予後を評価する。

方法：2004 年から 2016 年までに当院で治療を行った産科大量出血症例の中で血中フィブリノゲン値 150 mg/dl 以下を呈した、重症凝固障害 137 例のうち、FFP のみで凝固障害の治療を行った F 群(56 例; 2009 年 8 月以前)とフィブリノゲン製剤と FFP にて治療を行った F+F 群(47 例; 2009 年 8 月以降)について後方視的にその有効性を検討した。

結果：これらの 2 群間での患者背景(主たる出血の病態、止血法、止血のための投与薬剤)に有意差は認められなかった。

フィブリノゲン製剤の投与は、血中フィブリノゲン値を有意に増加させ ($P<0.0001$)、フィブリノゲン製剤 6 g を投与したものは、3 g を投与したものより dose dependent かつ有意な血中フィブリノゲンの上昇効果を示した。

全体解析での出血の重症度における患者背景では、F+F 群と F 群での輸血前の % PT と RCC 輸血量で有意差を認め、フィブリノゲン製剤はより重症例に投与されていたが、FFP/RCC 比 (1.72 ± 0.76 vs 2.48 ± 1.15 ; $P=0.0002$) は F+F 群で有意に低下した。症例の重症度を調整した、RCC18 単位以上を要した最重症例に限定した比較検討では、両群間の出血の重症度における患者背景 (凝固障害のパラメーター、出血量、RCC 輸血量) に有意差を認めなかったが、severe F+F 群は severe F 群より FFP 輸血量 (40.2 ± 19.6 vs 53.4 ± 18.5 単位; $P=0.0473$) と FFP/RCC 比 (1.40 ± 0.52 vs 2.13 ± 0.63 ; $P=0.0005$) が有意に減少した。FFP 大量輸血の合併症である循環血液量の増加に伴う肺水腫の発症頻度は severe F+F 群 6 例 (24%) に対し severe F 群 8 例 (57.1%) で severe F+F 群で有意に低下した。

結論: 低フィブリノゲン血症 (フィブリノゲン値 <150 mg/dl) を伴う、産科大量出血では、fibrinogen 濃縮製剤の投与は dose dependent に血中フィブリノゲン値を上昇させ、FFP/RCC 比と FFP の必要輸血量を減少させる。また FFP 大量投与の合併症である肺水腫の発生率を低下させる。病態別解析では、RCC10 単位以下が必要とされた常位胎盤早期剥離症例でも有意に FFP の必要輸血量を減少させた。

- ② <海外における臨床試験等> 1) ランダム化比較試験 (心臓血管外科領域) ②の報告を参照。

2) その他の臨床試験等 (本邦からの報告)

- ① Kikuchi M, Itakura A, Miki A, Nishibayashi M, Ikebuchi K, Ishihara O. Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. J Obstet Gynaecol Res 2013; 39(4):770-6.(26)

目的: 単一の三次医療施設における医療記録を後ろ向きに調査することによって、希釈性又は消費性凝固障害を合併した産科出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤補充療法の有効性及び安全性を評価する。

方法: 2006 年 4 月から 2011 年 3 月の期間で凝固障害を呈した 18 例 (希釈性 8 例、消費性 10 例) に対し、産科出血による低フィブリノゲン血症治療のために、FFP 等の他の従来治療と併用してフィブリノゲン製剤 2~4 g を投与した。これらの症例におけるフィブリノゲン製剤の投与前後でのヘモグロビン値、血小板数及びフィブリノゲン値、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、D ダイマー値を調査するとともに、血液製剤の使用状況、出血量、臨床症状並びに有害事象についても調査した。

結果：フィブリノゲン濃縮製剤投与による止血効果（著効：フィブリノゲン濃縮製剤投与後の出血量が 1,000 mL 以下で追加治療介入を必要としないか又は単に腔裂傷のみの縫合、有効：投与後の出血量は 1,000 mL を超えるが、追加の外科的治療又は放射線治療を必要としない場合、無効：止血に選択的動脈塞栓療法又は外科的療法（開腹術及び/又は動脈結紮）を必要とした場合）は、著効 12 例、有効 4 例、無効 2 例であった。希釈性凝固障害症例の 88% (7/8)、消費性凝固障害症例の 89% (9/10) で著効もしくは有効であった。

希釈性凝固障害及び消費性凝固障害のどちらのグループにおいても、フィブリノゲン濃縮製剤補充後にフィブリノゲン値は有意に上昇した（約 40 mg/dL/g フィブリノゲン濃縮製剤）。フィブリノゲン投与によりプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間では改善がみられたが、ヘモグロビン値、血小板数、D ダイマー値では変化がなかった。また、フィブリノゲン補充に起因する重篤な有害事象は認められなかった。

結論：産科出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤補充はフィブリノゲン値を上昇させ、希釈性又は消費性凝固障害の管理に有効と考えられた。

- ② Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. J Cardiothorac Surg 2014; 9:90.(27)

背景：胸部大動脈瘤（TAA）修復術では、しばしば重度の低フィブリノゲン血症を伴う希釈性凝固障害によって増悪する大量出血に遭遇する。日本では後天性低フィブリノゲン血症では新鮮凍結血漿（FFP）のみが適応となるが、FFP の止血効果は、TAA 手術における希釈凝固障害には十分ではない。フィブリノゲン濃縮製剤が、周術期出血を制御し、必要輸血量を低減するのに有効であることを示唆する報告が増加している。

方法：待機的 TAA 手術症例 49 例において FFP と比較したフィブリノゲン濃縮製剤の止血効果を、後ろ向きに解析した。25 症例で、人工心肺（CPB）終了時にフィブリノゲン値が 150 mg/dL 未満になったときにフィブリノゲン濃縮物が投与された。FFP のみ投与症例（n=24）とフィブリノゲン濃縮製剤投与群との間で、手術中のフィブリノゲン値の上昇、出血、輸血単位数を比較した。

結果：CPB 終了後のフィブリノゲン濃縮製剤投与による血漿フィブリノゲン値の急速な上昇及びそれに続く止血能の改善が観察された。フィブリノゲン補充のために FFP のみが輸血された場合と比較して、フィブリノゲン濃縮製剤投与群では、出血量は 64%減少し、輸血された平均血液製剤単位数は 58%減少した。

結論：TAA 手術中に重度の低フィブリノゲン血症を示す患者において、CPB 離

脱直後に適切なタイミングでフィブリノゲン濃縮製剤を投与することは、止血能改善、すなわち出血量や輸血用減少に効果的である。

※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) メタ・アナリシス等

- ① Fominskiy E, Nepomniashchikh VA, Lomivorotov VV, et al. Efficacy and Safety of Fibrinogen Concentrate in Surgical Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiothorac Vasc Anesth 2016; 30(5):1196-204.(52)

目的：外科手術患者におけるフィブリノゲン濃縮製剤（FC）の有効性と安全性を調べること。

デザイン：ランダム化比較試験（RCT）のメタ分析。

設定：周術期

対象患者：成人及び小児外科患者。

介入：2016年2月1日までのFCとプラセボまたは他の対照治療を比較したRCTについて、PubMed/Medline、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、Transfusion Evidence Library、Google Scholar、ならびに主要な国際麻酔学会からの議事録から検索。

検討結果と主な結果：主要評価項目はすべての原因による死亡（全死亡）とした。プールされたリスク比及び平均差（MD）は、fixed-effects もしくは random-effects model のいずれかで計算された。この研究には1,035症例を含む14のRCTが選択された。その中の大部分は心臓手術を受けた患者で検討されている。全死亡率は、フィブリノゲン製剤投与群で有意に低かった（4/432 [0.9%] v 15/430 [3.5%]; リスク比 0.26; 95%信頼区間 [CI] 0.09-0.78; $P=0.02$; heterogeneity statistics (I^2) = 0%)。FC投与は、対照群と比較して出血の減少（MD -127 mL; 95%CI -207~-47; $P=0.002$; I^2 = 54%）及び赤血球輸血量の減少（MD -0.9; 95%CI -1.3~-0.5; $P<0.001$; I^2 = 42%）につながった。両群で血栓症や心筋梗塞の発生率に差はなかった。結論：外科的患者では、FCは出血の減少と赤血球輸血量の減少と関連しており、死亡率も低下する可能性がある。しかし、解析された試験のいずれも、FC使用による生存及び有害事象の評価のための十分な統計学的 power はなかった。本解析に含まれた研究の半数はバイアスのリスクが高いか中程度であった。これらのエビデンスは、主に心臓手術患者に対するRCTによるものであった。

補足：本研究は、初めてフィブリノゲン製剤が死亡率を低下させる可能

性を示したと考察されているが、この論文の解析方法に対して、両群で死亡が0の論文を解析に入れている、出版されていない試験の結果の一部のみを含んでいるという解析方法に問題があるとの指摘が、Letter to the Editor として投稿され、それらを改善した解析では死亡率の有意差はなくなることを指摘している(53)。考察として、解析に含まれた RCT は、様々な領域並びに適応で検討されており、そのトリガー値、達成目的値、投与量なども一定でない。また、5つの予防的投与の試験を含んでいる。サンプルサイズが小さい試験が多数。バイアスリスクが高い試験が多い。多施設共同研究が3つしかないなどの limitations も記述されている。

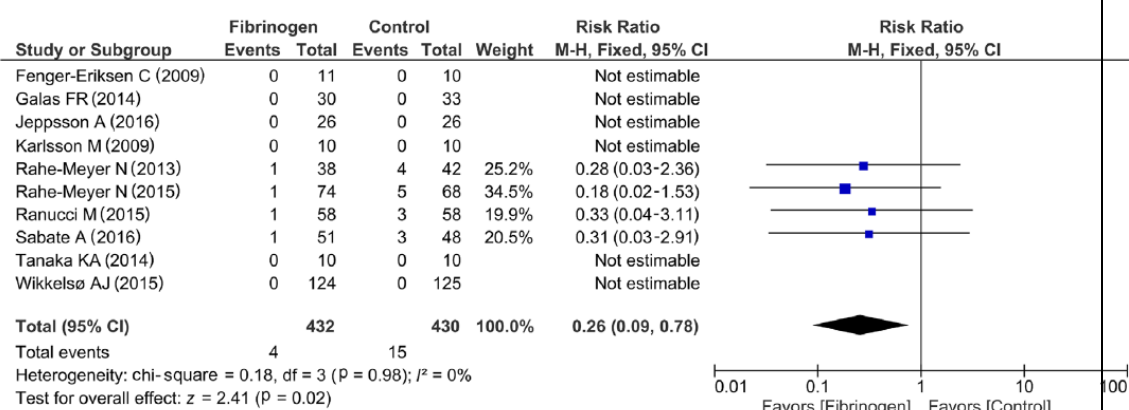


Fig 2. Forest plot for all-cause mortality. Mantel-Haenszel method (M-H).

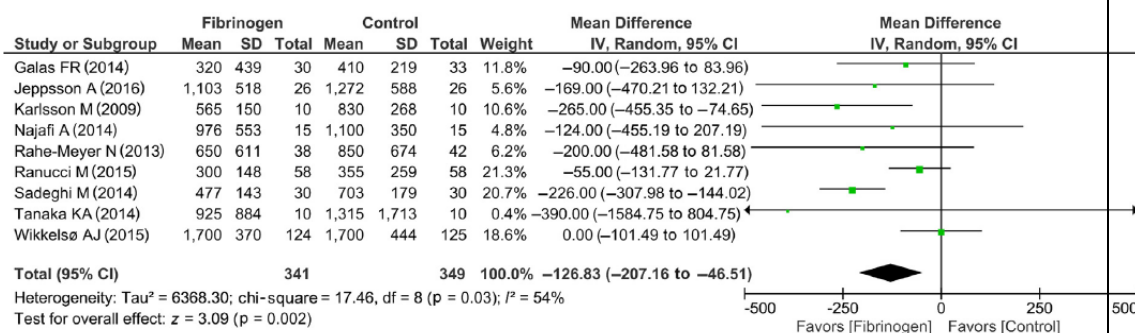


Fig 3. Forest plot for bleeding.

- ② Sibylle KL, Benny S, John RH, Donat RS. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. Critical Care 2011; 15:R239.(54)

手術及び大規模外傷に関する FFP 及び/又はフィブリノゲン投与に関する試験及び報告のレビューであり、1995 年から 2010 年までの 91 報 (FFP 関連: 70 報、フィブリノゲン関連: 21 報) を分析している。フィブリノゲン製剤に関する比較試験は 5 報、うち 3 報は FFP との直接比較試験で、2 報はフィブリノゲン非投与群または血液製剤非投与(コロイド又は晶質液投与) 群を対照とした試験であった。フィブリノゲン製剤は FFP、コロ

イド及び晶質液に対して有用性を示すより首尾一貫した結果が得られており、後天性低フィブリノゲン血症に対する適応は 15 ヶ国以上で承認されている。FFP は合併症罹患率や死亡率のリスク増大と関連するとの報告がある。

輸血用血液製剤の投与量の低減効果を検討した、FFP と血液製剤非投与群（コロイド又は晶質液）の比較試験 7 試験のうち、6 試験で有意差は認められなかった。それに対し、フィブリノゲンによる効果に関しては、5 つの比較試験のうち、4 試験で低減効果が示され、うち 2 試験では対照群（FFP 8 単位投与）が全例輸血用血液製剤の投与を受けていたのに対して、フィブリノゲン投与患者で術後に輸血用血液製剤が投与されたのは 20%及び 44%と低かった。後ろ向き単群試験 4 試験及び症例報告 5 報においても、フィブリノゲン投与による輸血用血液製剤の投与量低減効果が示唆された。

FFP 投与あるいは無投与の比較試験 8 試験において、FFP 投与の生存期間に対する効果は 3 試験で認められず、5 試験では FFP 投与群で生存期間が短縮していた。外傷患者における FFP 投与と死亡率の間に投与量依存的な相関が認められ、FFP1 単位投与毎に死亡リスクは 3.5%増大していた。フィブリノゲンの死亡率に対する効果を適切に評価できる試験は 3 つの後ろ向き試験のみだが、そのうち、比較試験では手術後 30 日以内の死亡例に関してはフィブリノゲン投与群 (0/6) と無投与群 (2/12) では有意差はなかった。手術及び外傷における急性無フィブリノゲン血症に対する一つの無比較試験では、フィブリノゲン投与後の血中フィブリノゲン濃度と術後 7 日間の生存率の間には有意な相関が認められた。もう一つの外傷患者についての無比較試験では、Trauma Injury Severity Score や Revised Injury Severity Classification から予測される死亡率に比べてフィブリノゲン投与により死亡率は有意に低減していた。

FFP 投与による血中フィブリノゲン濃度への効果に関する 4 試験において、1 試験では対照群（アルブミン）に比して術中の血中フィブリノゲン濃度を高レベルに維持、1 試験ではベースライン値に比べて低下したが対照群（HES）に比して投与後の血中フィブリノゲン濃度は有意に高く、1 試験では 600 mL の FFP 投与にも係らず血中フィブリノゲン濃度は手術期間を通してベースラインより有意に低く対照群との間に差はなく、1 試験では FFP 群に対照群には認められなかったベースラインからの有意な低下が認められた。また、異なる FFP 投与量 (12.2 mL/kg, 30 mL/kg) の血中フィブリノゲン濃度への影響に関する前向き観察試験では、投与後の両群間の血中フィブリノゲン濃度に有意差はなく、両群とも FFP 投与

による血中フィブリノゲン濃度の有意な上昇は認められなかった。さらに、血中フィブリノゲン濃度に対する FFP 投与の効果に関する 5 つの無比較試験では、2 試験でフィブリノゲン濃度は上昇、3 試験では低下した。これに対し、血中フィブリノゲン濃度に対するフィブリノゲン投与の効果に関する 4 つの比較試験（うち、2 試験の対照は FFP）では、すべての試験において血中フィブリノゲン濃度は有意に上昇し、13 の無比較試験でもすべての試験において血中フィブリノゲン濃度が増加した。6 つの後ろ向き観察試験の結果、フィブリノゲン投与後の血中フィブリノゲン濃度の増加は 2 g で 0.6 g/L、7.8 g 投与で 2.0 g/L であった。ただし、投与 6 ～24 時間後では対照群に比して有意な上昇は認められなかった。以上、今回評価したすべての項目（出血量、輸血量、生存、ICU 在室期間、血中フィブリノゲン濃度等）を総合しても、FFP 投与における有用性は 28%にとどまり、否定的効果の 22%より若干高い程度で、FFP 非投与群との比較試験に限れば評価項目のわずか 7%が FFP の有用性を示すに過ぎなかった。

FFP に比べフィブリノゲンの効果のエビデンスは終始一貫しており、否定的効果を示す評価項目は皆無であった。フィブリノゲン投与に関する 5 つの比較試験（3 試験の対照は FFP）で評価した結果の 70%でフィブリノゲン投与の有用性が認められた。22 年間の Pharmacosurveillance 期間中、フィブリノゲン投与との因果関係が否定できない血栓症の有害事象は 9 例（発生頻度：10 万治療機会中 3.48）であった。比較試験での有害事象は、フィブリノゲン投与群で 1/36 例（3%）、対照群で 7/37 例（19%）フィブリノゲンに関する無比較試験及び症例報告 7/240 例（3%）で有害事象が報告された（大量出血で 12 単位以上の RBC 投与例 4 例、戦慄、急性腎不全、イライラ感及びいびき呼吸各 1 例）。

今回の分析の結果、FFP の臨床効果については一貫性が認められず、エビデンスの量から考えると種々の状況下において FFP の臨床上的有用性は支持されるとは思われず、場合によっては有害になることが示唆された。手術中のフィブリノゲン投与に関連した評価の報告数は少なかったが、フィブリノゲン製剤についてはコロイドや晶質液に対して出血量や輸血用製剤投与量を含め多くの評価項目において有用性を示すという終始一貫した結果が得られ、フィブリノゲン製剤の安全性についても支持する結果が得られた。

- ③ Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, et al: The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: A systematic review and

meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18:292-298.(55)

目的：心臓手術において、出血が予期され、もしくは持続している場合、フィブリノゲン濃縮製剤も使用が増加している。これをサポートする無作為化臨床試験によるエビデンスがないため、低フィブリノゲン値が出血に繋がるかどうかを明確にすることが重要。心臓手術術後の低フィブリノゲン値と出血との間の関連性を明確にするために、システマティックレビュー及びメタ解析が行われた。

方法：心臓手術を受けた成人患者の術前及び術後フィブリノゲン値と術後出血量との関連性を評価した論文についてデータベース検索（2013年1月時点）が実施された。コホート研究及び症例対照研究が対象となった。主な結果は、フィブリノゲン値が測定された時点について層別化した random-effects meta-analysis model にて、Fisher's Z transformation scale によって計算された、統合相関係数とした。

結果：合計 20 の研究が解析された。術前のフィブリノゲン値と術後出血に関するプールされた研究（n=9）では、統合相関係数は -0.40（95%信頼区間：-0.58、-0.18）で、術前フィブリノゲン値が低い患者でより多くの出血を来す傾向が示された。術後フィブリノゲン値と術後出血の関係に関する論文（n=16）では、統合相関係数は-0.23（95%信頼区間：-0.29、-0.16）であった。

結論：このメタ解析では、心臓手術における術前及び術後のフィブリノゲン値と術後出血との間に、有意ではあるが、弱い～中程度の相関を示した。この穏やかな相関が認められたことで、フィブリノゲン製剤投与が術後出血を減少させるかどうかについての適切な臨床試験の実施が求められる。

④ Matsunaga S, Takai Y, Seki H. Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45(1):13-21.(56)

目的：早期のフィブリノゲン濃度の正常化が産科危機的出血の患者予後を改善する可能性について review すること及び妊産婦におけるフィブリノゲンの必要な血中濃度とフィブリノゲン製剤の効果について systematic review による評価を行うこと。

方法：フィブリノゲンの止血可能な血中濃度について、PubMed を用いた網羅的文献検索を実施。

検索結果：“fibrinogen concentrate “で 674 文献、fibrinogen で 59,120 文献が確認され、50%以上を産科患者が占める研究を対象とした。また、介入研究ではランダム化比較試験、定量的 systematic review を選択、定性的

review を除外し、観察研究では 5 症例以下の症例報告は除外した。その結果、12 文献が確認された。

主な結果：

＜低フィブリノゲン血症＞

フィブリノゲンの至適血中濃度を探索する上では介入研究が最も確実な方法と考えられるが、産科危機的出血における患者救命のためには倫理的にも実質的にも困難であることから存在せず、前方視的多施設観察研究を 3 研究(31, 32, 51)、後方視的観察研究を 2 研究(57, 58)認めた。

これらの観察研究において、大量出血による大量輸血が必要となるカットオフ値はフィブリノゲン濃度が 200 mg/dL または FIMBTEM A5 が 10 mm を下回るというのが概ねの見解である。大量出血の主病態によっては多少の変動が考えられるが、警告という意味ではこれらの値を推奨したい。

＜フィブリノゲン製剤の効果＞

フィブリノゲン製剤の投与の効果を示した網羅的文献検索を行なったところ、産科領域での研究は介入研究 2 研究(42, 43)、後方視的観察研究 5 研究(23, 25, 26, 59, 60)を認めた。

後方視的観察研究として、Bell ら(59)は 6 症例の低フィブリノゲン血症を伴う産科大量出血に対してフィブリノゲン製剤はフィブリノゲン濃度を改善させ、小容量かつ迅速な投与が可能であることを支持している。

介入研究では患者の安全性を担保する倫理的理由と思われるが、フィブリノゲン製剤投与の治療的意義が認められないフィブリノゲン濃度が正常な症例を対象としており、効果が認められないのは当然の結果であると思われる。フィブリノゲン製剤は正常域の血中フィブリノゲン濃度では効果が乏しいが、観察研究で示唆されているように、重篤な低フィブリノゲン血症を伴う産科大量出血患者に対して投与を行うと、急速に血中フィブリノゲン濃度が改善し、FFP 輸血量を減少させ、容量負荷によって発症する肺水腫の発生頻度を低下させる可能性がある。産科出血においてフィブリノゲン製剤の有効性がもっとも顕著に認められる患者群は、高度な凝固障害を伴う重症症例においてである。

(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 Blood Component Therapies, In Textbook of Critical Care 6th Ed., Vincent, JL, Abraham, V, Moore, FC, Kochanek, PM, and Fink, MP, 2011.(61)

フィブリノゲン濃縮製剤が利用可能になったことにより、低フィブリノ

ゲン血症の管理において、クリオプレシピテートの代わりに使用が増加してきている。フィブリノゲン濃縮製剤の使用増加につれて、クリオプレシピテートの需要は減少する可能性がある。

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(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) 米国麻酔科学会のガイドライン

Practice Guidelines for Perioperative Blood Management: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management(13)

低フィブリノゲン血症に対する治療:

文献検索結果: 低フィブリノゲン血症に対するクリオプレシピテートの術中または術後の輸血の有効性を評価するには不十分な文献報告である。フィブリノゲン濃縮製剤とプラセボとを比較した RCT では、術中にフィブリノゲン濃縮製剤が投与された場合、赤血球輸血量が少なく、輸血された患者の割合が低いことが報告されている。(Category A2-B evidence)

結論: コンサルタント及び ASA メンバーいずれも、過剰出血患者において、フィブリノゲン濃縮製剤投与を検討することに同意する。

過剰出血存在下で、フィブリノゲン値が 80-100 mg/dL 未満の場合 (産科出血を来している患者ではより高いフィブリノゲン値でクリオプレシピテート投与を検討すべきかもしれない)。

フィブリノゲン値が非妊娠患者で 150 mg/dL を超える場合、クリオプレシピテート投与の適応となることは稀である。

2) 英国ならびにアイルランド麻酔科学会のガイドライン

Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland) (14)

確立された凝固障害の補正には、15 mL/kg 以上の FFP 投与が必要になる。最も有効かつ迅速なフィブリノゲンの補正方法は、フィブリノゲン濃縮製剤投与である (フィブリノゲン濃縮製剤が入手できない場合は、クリオプレシピテート)。

フィブリノゲン値は、PT や aPTT よりも、希釈性、消費性凝固障害の評

価により感度が高い。大量出血においては、1 g/L では、通常不十分で、最近のエビデンスを統合すると 1.5 g/L を超える濃度が必要とされる。より高い濃度はより凝固障害を改善させる。フィブリノゲン濃縮製剤を用いることで、より迅速に確実にフィブリノゲン濃度の補正が可能となる（クリオプレシピテートのように溶解が必要ない）。30-60 mg/kg を投与する。

- 3) 欧州医薬品審査庁、欧州医薬品委員会、血液製剤研究会のガイドライン
Guideline on Core SmPC for Human Fibrinogen Products
(EMA/CHMP/BPWP/691754/2013). (16)

産科合併症での制御不能の致死的な出血によるフィブリノゲン消費の増大や、重症の肝機能障害患者でのフィブリノゲン合成障害を生じた場合など、後天性低フィブリノゲン血症での制御不能の重症出血の治療として投与が推奨される。

用法・用量：フィブリノゲンを 1～2 g 投与し、必要に応じて追加投与する。胎盤剥離のような重症出血時は 4～8 g 投与する。

- 4) 欧州麻酔科学会のガイドライン

Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. European Journal of Anaesthesiology. 2017; 304 332-95.(17)

<凝固管理>

- ・ フィブリノゲン濃度が 1.5～2 g/L 未満の場合は、後天性凝固障害における低フィブリノゲン血症と考えられ、出血傾向が増大する。(Grade C)
- ・ フィブリノゲン濃縮製剤最初の投与量は 25～50 mg/kg を推奨する。(Grade 2C)
- ・ フィブリノゲン濃縮製剤が利用できない場合にはクリオプレシピテートの投与を推奨する。(Grade 2C)
- ・ 低フィブリノゲン血症を矯正するために、血漿輸血単独では十分ではない。(Grade C)

<産科出血における止血管理>

- ・ 血中フィブリノゲン濃度測定（2 g/L 未満）により大量出血のリスクが高い妊産婦を特定できる可能性があるため、出血している妊産婦ではフィブリノゲン濃度の評価を推奨する。(Grade 2B)
- ・ VHA（Viscoelastic haemostatic assays）は産科凝固障害を判別することができ

る。(Grade B)

- 先制的にフィブリノゲン補充を実施することは推奨しないが、低フィブリノゲン血症を伴う進行中の PPH では、フィブリノゲン補充を推奨する。

(Grade 1C)

- 通常フィブリノゲン濃度は妊娠中上昇（約 5 g/L）するが、1.5～2 g/L を超えるトリガー値を産科に適用する必要があるかどうかは今のところ不明である。フィブリノゲンの機能性は、希釈、局所的又は散在的な消費によって損なわれる可能性がある。産科的原因による潜在的な出血は、止血障害を臨床的に疑う指標となり得る。フィブリノゲン補充を開始すべきフィブリノゲン濃度は 1～2 g/L の間、及び FIBTEM A5 は 12 mm 未満であり、平均投与量は 2～4 g である。
- 低フィブリノゲン血症の治療において、フィブリノゲン製剤はクリオプレシピテートと比較して同等に有効であることが示唆されている。
- また、FIBTEM ガイド下におけるフィブリノゲン補充療法は患者の予後を改善する可能性がある。
- なお、産科でのフィブリノゲン濃縮製剤に関する重篤な有害事象は報告されていない。
- 産科出血の管理のためのアルゴリズムとして、INR が 1.5 を超える場合には FFP 輸血を、血小板が $25 \times 10^9/L$ を下回る場合には血小板輸血を、フィブリノゲン濃度が 100 mg/dL を下回る場合にはクリオプレシピテートの投与が推奨される。RBC : FFP の比率を高くすることで、分娩後出血を止血するための高度な介入手技によるリスクを低下させることができる。

<心臓血管外科における止血管理>

- VHA 測定結果に基づいたフィブリノゲン濃縮製剤の投与は、複雑心臓血管外科手術における周術期出血を減少させる可能性があり、推奨する。

(Grade 1B)

- 複雑な心臓血管外科手術を受けている患者（n = 61）で行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験からのデータの二次分析で、術中出血の変化量に対する FIBTEM ガイド下におけるフィブリノゲン補充療法の効果を調べた。フィブリノゲン製剤は出血量変化の減少において、プラセボや FFP 及び血小板の 1 サイクルの輸血よりも効果的であることが見出された。

5) 豪州のガイドライン

Patient Blood Management Guidelines: Module 1- Critical Bleeding / Massive

Transfusion.(19)

大量輸血を必要とする出血患者

フィブリノゲンは、安定化したフィブリン血栓形成、血小板凝集の誘導に重要な役割を果たすため、凝固活性に必須の因子である。重篤な出血に対する現在のガイドラインは、フィブリノゲンを 1.0 g/L を超えるレベルで維持するよう推奨されている。もし、FFP を投与してもこれを維持できない場合には、フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテートによる補充を行う。しかしながら、重篤な産科出血では、早期からのフィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテートの投与が必要である可能性がある。

7) 米国の産科婦人科ガイドライン

ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. 2017; 130(4): e168-e186.(65)

- ・産科大量出血患者に対してフィブリノゲン濃縮製剤は、大量輸血時に使用される標準的な輸血用血液製剤を複数回使用しても効果が得られなかった場合にのみ、大量出血に関する地域の専門家と相談した上で使用されるべきである。

8) 英国の産科ガイドライン

Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage Green-top Guideline No.52.(15)

- ・PPH が進行している際には、血漿中フィブリノゲン濃度を 2 g/L 以上に維持するべきである。(Grade C)
- ・フィブリノゲンの補充にはクリオプレシピテートを使用すべきである。(Grade D)

エビデンスに基づく実際的な考え方として、PPH が進行している際には、PT/APTT が正常であっても、血漿中フィブリノゲン濃度を 2 g/L 以上に維持するべきである。UK では後天性フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の承認はないが、フィブリノゲンの欠乏に対してはクリオプレシピテート又はフィブリノゲン製剤で補充するべきである。フィブリノゲン濃度 1 g/L 上昇させるのに必要なフィブリノゲン製剤は約 60 mg/kg である。

9) 仏国の産婦人科ガイドライン

Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College

of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR).(18)

- ・活動性の出血が持続している間は、フィブリノゲン値を 2 g/L 以上に維持することが望ましい。(professional consensus)
- ・出血又は凝固障害の重症度に応じて、血液検査の結果を待たずに、フィブリノゲン製剤及び FFP を投与する。(professional consensus)

<日本におけるガイドライン等>

1) 「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン」(62)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン作成に関する研究」H27-H29 (研究開発代表者: 宮田茂樹)

大量出血患者の輸血(止血)治療における重要臨床課題を整理し、「フィブリノゲン製剤」「大量輸血プロトコール(MTP)」「PCCやrFVIIa」「抗線溶療法」に関する4つのClinical Question(CQ)を設定し、関連する5,000を超える文献に対するsystematic reviewを行い、エビデンス総体を抽出し、systematic review reportとしてまとめられている。心臓血管外科、外傷、産科、その他の4領域に分けて、各CQに対するエビデンス総体の総括を行い、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に準じ、推奨文ならびに推奨の強さの判定を行った。心臓血管外科、外傷、産科での大量出血症例に対するフィブリノゲン濃縮製剤、クリオプレシピテート投与は有用であり、また血漿フィブリノゲン濃度150~200 mg/dLが投与のタイミングとして提案されている。

2) 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017(63)

産科DIC時の低フィブリノゲン血症にはフィブリノゲン製剤の投与も考慮される。

3) 産科危機的出血への対応指針 2017(64)

フィブリノゲン製剤投与を推奨として解説文に新規に追加した。³⁴⁾「これらの治療でも出血が持続するなら、抗DIC剤、血小板濃厚液、院内作製クリオプレシピテート(保険適用なし、IC必要)、フィブリンノゲン濃縮製剤(保険適用なし、IC必要)などの投与も考慮する。」

なお、この産科危機的出血への対応指針2017は日本産科婦人科学会産婦人科診療ガイドライン産科編2017にも引用され記載されている。

(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) 本邦で実施された臨床試験結果

以下の報告は、国際共同治験として実施され、解析された 152 症例中 48 症例（32%）は日本から登録された。日本から登録された 48 症例において治験薬投与後の総同種血輸血量（中央値）は、フィブリノゲン濃縮製剤群で 4 単位、プラセボ群で 5.5 単位と、フィブリノゲン濃縮製剤群で少ない傾向にはあったが、統計学的有意差はなかった。（ $P=0.983$ ）
 <海外における臨床試験等> 1) ランダム化比較試験（心臓血管外科領域）②の報告を参照。

2) 臨床使用実態

日本産科婦人科学会による使用実態調査(60)

本学会専攻医研修医施設 667 施設を対象として、フィブリノゲン濃縮製剤の国内における使用実態を把握するための調査を実施した（回答率 88%（588/667 施設）。2008 年 4 月～2013 年 3 月までの 5 年間にフィブリノゲン濃縮製剤を使用したことがあると回答したのは 44 施設であり、101 例の使用が報告された。主な結果は以下のとおりであった。

原疾患	常位胎盤 早期剥離	34 例	Fib*投与時出血量	平均 3559±2103 mL
	弛緩出血	19 例	総出血量	平均 4562±3198 mL
	羊水塞栓	13 例	Fib*濃縮製剤投与回数	1 回：84 例
	癒着胎盤	10 例		2 回：16 例
	頸管裂傷・ 子宮破裂	8 例	1 回あたりの投与量	3（1-15）g
	前置胎盤	4 例	投与前 Fib*濃度	70.5±44.7 mg/dL
	その他	13 例	初回投与後 Fib*濃度	187.0±72.3 mg/dL
産科 DIC スコア		中央値 12 点（1-35）	死亡例	2 例

Fib*：フィブリノゲン

フィブリノゲン濃縮製剤 1g 当たりの血中フィブリノゲン濃度上昇値は 32.9±34.5 mg/dL であった。血中フィブリノゲン濃度の上昇に伴い止血効果が得られており、1 回投与で止血効果が不十分な症例でも 2 回目の投与でフィブリノゲン濃度が上昇し止血に至っていた。死亡した 2 例の PPH の原因は軟産道裂傷と羊水塞栓で、いずれも最終の血中フィブリノゲン濃度は 150 mg/dL

以下と低値であった。

本調査の結果、産科危機的出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤の投与は、希釈性又は消費性凝固障害の管理に有効と思われた。

(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) フィブリノゲンは種々の凝固関連因子の中で大量出血時に最初に危機的レベルを下回ることから、失われたフィブリノゲンを早期に補充し、止血可能な血中濃度に戻すことは、臨床的に極めて重要であると考ええる。海外のガイドラインにおいても、「フィブリノゲンは、安定化したフィブリン血栓形成、血小板凝集の誘導に重要な役割を果たすため、凝固活性に必須の因子である。」(19)とされ、また「フィブリノゲン値は、PT や aPTT よりも、希釈性、消費性凝固障害の評価により感度が高い。大量出血においては、1 g/L では、通常不十分で、最近のエビデンスを統合すると 1.5 g/L を超える濃度が必要とされる。より高い濃度はより凝固障害を改善させる。フィブリノゲン濃縮製剤を用いることで、より迅速に確実にフィブリノゲン濃度の補正が可能となる。」(14)のような記述がなされている。

海外では大量出血による後天性低フィブリノゲン血症に対する補充療法として、フィブリノゲン濃縮製剤が、ドイツ、オランダ、スイス、オーストリア等ですでに薬事承認され、使用されている。近年、本邦においても大量出血症例におけるフィブリノゲン濃縮製剤使用の報告が増えつつあり、日本人患者においても海外と同様の有用性が期待できる結果が得られている。

一方、死亡率の観点からは産科出血で多い死亡原因は産科危機的出血であること(4)、麻酔関連偶発症例調査(11)では手術部位別の死亡率は、心臓・大血管が最も高いこと、心臓血管外科手術では 8%にも上る患者で大量出血を来し、大量出血は死亡のオッズ比を 8 倍にも上げるとされること(8,9)、血管手術 (16.2%) では、外傷 (18.3%) と同様に高い院内死亡率であること(10)などが報告されている。このように産科領域及び心臓血管外科領域において、死亡の原因は出血と関連しているとの報告も多いことから、迅速に止血へと導く治療法としてフィブリノゲン製剤による補充療法は重要と考えられる。

以上の事実並びに近年のエビデンスを考慮し、公益社団法人 日本産科婦人科学会、特定非営利活動法人 日本心臓血管外科学会、一般社団法人

日本輸血・細胞治療学会の3学会が協議し、数回、有識者、患者団体の方々を交え、シンポジウムを開催し、真摯に討議した。

その結果として、「産科危機的出血、心臓血管外科手術に伴う後天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の改善」の効能・効果の追加を要望する。

<要望用法・用量について>

- 1) 欧米のガイドライン(14, 16, 17)では、大量出血時の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 25~60 mg/kg のフィブリノゲン濃縮製剤の投与を推奨しており、胎盤剥離のような重症出血時は 4~8 g 投与すると記載されている。また、日本産科婦人科学会が実施した、フィブリノゲン濃縮製剤の国内における使用実態調査(60)においても 1 回あたりの投与量の中央値は 3 g であり、効果不十分な場合は繰り返し投与がなされていた。

また、近年のエビデンス (30, 35, 37, 49, 51) からは、科学的な明確な根拠がなく設定されていた従来のフィブリノゲントリガー値 100 mg/dL では、投与基準として低すぎるものが指摘され、実際、近年の海外のガイドライン(14, 17)や、本邦の「産科危機的出血への対応指針 2017」(64)など、フィブリノゲン製剤のトリガー値として、150-200 mg/dL を設定するものが多数を占める。よって、用法、用量として、「羊水塞栓症、弛緩出血、常位胎盤早期剥離、ならびに、大動脈瘤手術、心臓再手術の周術期症例において、凝固障害のために止血困難が認められ、フィブリノゲン値が 150 mg/dL を切る場合に、フィブリノゲン製剤の適応とする。」とし、「初回投与量は 1 回 3 g を静脈内投与し、止血効果が不十分な場合には、初回投与量を上限に症状の改善が認められるまで繰り返し投与を行うことができる」よう設定することが望ましいと考える。ただし、近年のエビデンスから、血漿フィブリノゲン濃度が 250 mg/dL 以上となった場合に、それ以上の止血効果が期待できないと考えられることより、用法・用量は「注射用水に溶解し、1 回 3 g を静脈内投与する。止血効果が得られない場合は、血中フィブリノゲン値をモニタリングしながら、同量を追加投与する。」とすることを要望する。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 産科危機的出血への対応指針 2017(64)では、産科危機的出血と診断したら輸血を開始すること、産科出血は DIC に移行しやすいので赤血球製剤だけでなく新鮮凍結血漿を投与することが推奨されている。また、重症

例ではフィブリノゲン製剤使用について考慮するとされている。妊婦は過凝固となりやすく、凝固因子の過消費が起こりやすいため、凝固因子の補充が重要であるが、新鮮凍結血漿を大量投与した場合には、膠質浸透圧上昇による循環系過剰負荷とナトリウム負荷が懸念される。新鮮凍結血漿のみでなくフィブリノゲン製剤をも用いた凝固因子の補充を行うことにより、止血をはかるとともに、輸血用血液製剤の投与量を減少させ、新鮮凍結血漿による副作用を軽減することが期待できる。心臓血管外科手術においても、人工心肺使用等や、大動脈瘤に起因する凝固障害により、容易に、希釈性、消費性凝固障害に陥りやすく、その場合、フィブリノゲン値の低下が最も問題となりやすい。FFP は正常濃度のフィブリノゲンしか含まれておらず、濃縮されていないため、急速なフィブリノゲン値の回復は望めない。その点において、フィブリノゲン濃縮製剤投与は、多くの臨床試験で、迅速なフィブリノゲン値の上昇が期待できることが、確認されている。よって、産科危機的出血と同様、心臓血管外科手術の大量出血症例においても、新鮮凍結血漿のみでなくフィブリノゲン製剤も用いた凝固因子の補充を行うことにより、迅速な止血が期待できるとともに、輸血用血液製剤の投与量を減少させ、新鮮凍結血漿による副作用を軽減することも期待できる。

- 2) 国内外の医療環境の違いとしては、心外領域の場合は国内外の医療環境の違いはなく、海外の評価結果を利用可能と考える。しかしながら、産科領域の場合はほとんどの出産を周産期センターで実施する海外と比較して、日本は周産期センター以外の個人の病院やクリニックでの出産も多く、産科危機的出血に対する対応が搬送等により遅れることもあるため、海外の評価結果以上に、早期の判断を要するといえる。しかし、産科領域でも止血に対する処置方針自体は国内外で同様であるため、海外の評価結果が利用可能である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

フィブリノゲン濃縮製剤は、産科危機的出血、心臓血管外科手術を含む後天性低フィブリノゲン血症に対して、ヨーロッパを中心とした諸外国で効能を有しており、海外のガイドラインにおいても大量出血時の効果的な止血治療としてフィブリノゲン濃縮製剤の使用が推奨されている。

また、今般、日本産科婦人科学会として Makino ら(60)が実施した使用実態調査でも本剤の有用性が示唆されており、既に国内のガイドラインにも産科 DIC 時の低フィブリノゲン血症にはフィブリノゲン製剤の投与も考慮されとの記載がある。以上より、本剤の有用性は医学薬学上公知であることから、

新たな臨床試験の実施は不要と考える。特に、大量出血症例は、いつ発生するかの予測は未だ困難であること、また、生命予後に関わる危機的出血まで至る時間が早いこと、また、そのような重症例においては、プラセボ対照のランダム化比較試験を行うことの倫理的な問題、同意取得が困難であるという問題が発生するため、厳密な意味での、大量出血症例を対象としたランダム化比較試験は大変困難である。実際、現時点まで実施されてきたすべての二重盲検ランダム化比較試験では、どうしても対照薬を投与しても問題となりにくい、比較的軽症の患者がエントリーされる傾向にある。また、緊急手術等、重症例が除外されている。よって、実際、生命予後に関わる危機的出血を来した症例、特に血漿フィブリノゲン値が 150 mg/dL や、100 mg/dL を切るような重症例のエントリーが少ないのが現状である。実際は、このような臨床研究や治験に登録できないような重症例が我々の目指す対象疾患であり、このような症例を対象として、ランダム化比較試験を行うことは、ほとんど実施不可能であり、倫理的にも問題があると考えられる。

なお、使用が推奨される症例、適応をガイドライン等で詳細に示すことで乱用を避けることや、フィブリノゲン値などの検査値をモニタリングしながら投与量を検討するよう促す等、適正使用にむけた教育活動を各学会として推進していく予定である。

とりわけ産科領域では、Matsunaga ら(25)により後方視的ながらもフィブリノゲン製剤の使用の有無 2 群間比較が行われその有効性が有意であることが示されている。これは産科危機的出血重症例に対するフィブリノゲン製剤の有効性に関する現実的なエビデンスとなると考えられる。倫理的な側面から、重症例でのプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験の実施は困難であるが、今後の使用実態の追加調査などの新たな知見が必要と判断された場合には、日本産科婦人科学会としての協力体制を整える。また、承認後であってもフィブリノゲン製剤の乱用を避けるため、使用施設を総合もしくは地域周産期センターなどの高次医療機関とし投与に先立ち血中フィブリノゲン値の計測を義務付けるとともに、使用報告を行う体制を整えることを検討中である。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- (1) 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 年 4 月.
<http://www.jspnm.com/topics/data/topics100414.pdf>
- (2) Araki Y, Usui A, Oshima H, et al. Impact of the intraoperative use of fibrinogen concentrate for hypofibrinogenemia during thoracic aortic surgery. Nagoya J. Med. Sci. 2015; 77:265-73.
 - (3) Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016. Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. General Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2019; 67:377-411.
 - (4) 平成 22-24 年妊産婦死亡 症例検討実施 83 事例のまとめ～母体安全への提言～. 日本産婦人科医会医療安全部会. 妊産婦死亡検討評価委員会. 2013.
 - (5) Karkouti K, Callum J, Crowther MA, et al. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. Anesth Analg 2013; 117:14-22.
 - (6) Dzik WS, Ziman A, Cohn C, et al.: Survival after ultramassive transfusion: a review of 1360 cases. Transfusion. 2016; 56:558-63.
 - (7) Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. The Annals of thoracic surgery 2007; 83(5 Suppl):S27-86.
 - (8) Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, et al. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 2006; 53(8):781-94.
 - (9) Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. Transfusion 2004; 44(10): 1453-62.
 - (10) Ruseckaite R, McQuilten ZK, Oldroyd JC, et al. Descriptive characteristics and in-hospital mortality of critically bleeding patients requiring massive transfusion: results from the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry. Vox Sanguinis 2017; 112:240-8.
 - (11) (社) 日本麻酔科学会. 安全委員会・偶発症例調査専門部会. 麻酔関連偶発症例調査.
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/dl/s0406-6c1.pdf>
 - (12) 入田和男, 津崎晃一, 讃岐美智義, 他. 術中出血の放置できない現状とは. 日本臨床麻酔学会誌 2007; 27(2):126-33.

- (13) Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology* 2015; 122(2):241-75.
- (14) Thomas D, Wee M, Clyburn P, et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland) *Anaesthesia* 2010; 65(11):1153-61.
- (15) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage Green-top Guideline No.52. 2016.
- (16) Guideline on Core SmPC for Human Fibrinogen Products. (EMA/CHMP/BPWP/691754/2013) 2013.
- (17) Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(6):332-95.
- (18) Sentilhes L, Vayssie`re C, Deneux-Tharaux C, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016; 198:12–21.
- (19) The first in a series of six evidence-based guidelines was approved by the National Health and Medical Research Council (NHMRC) A. Patient Blood Management Guidelines: Module 1- Critical Bleeding / Massive Transfusion. 2011.
- (20) Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate- a potential universal hemostatic agent. *Expert opinion on biological therapy* 2009; 9(10): 1325-33.
- (21) Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, et al. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesthesia and analgesia* 2012; 114(2):261-74.
- (22) Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010; 50(6):1370-83.
- (23) Ahmed S, Harrity C, Johnson S, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage--an observational study. *Transfus Med* 2012; 22(5):344-9.
- (24) Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized,

- placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013; 118(1):40-50.
- (25) Matsunaga S, Takai Y, Nakamura E, et al. The Clinical Efficacy of Fibrinogen Concentrate in Massive Obstetric Haemorrhage with Hypofibrinogenaemia. *Scientific reports* 2017; 7:46749.
 - (26) Kikuchi M, Itakura A, Miki A, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2013; 39(4):770-6.
 - (27) Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9:90.
 - (28) Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(6):e002066.
 - (29) Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2009; 7(5):795-802.
 - (30) Fries D, Krismer A, Klingler A, et al. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *British journal of anaesthesia* 2005; 95(2):172-7.
 - (31) Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014; 124:1727–36.
 - (32) Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth* 2012; 108:984–9.
 - (33) Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1816–25.
 - (34) Ickx B, Samama CM. Fibrinogen concentrates for postpartum haemorrhage? Do not miss the most relevant population! *Br J Anaesth* 2015; 114:548–50.
 - (35) Harrod ID, Mallaiah S, Barclay P, et al. Evaluation of FIBTEM A5 guided fibrinogen concentrate administration in massive obstetric haemorrhage. *Int J*

- Obstet Anesth 2014; 23:S16.
- (36) Onwuemene O, Green D, Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119:3–5.
 - (37) Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, et al. Significant improvement in the management of major obstetric haemorrhage with a ROTEM guided algorithm using fibrinogen concentrate. *Transfus Med* 2014; 24:7–8.
 - (38) Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, et al. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015; 70:166–175.
 - (39) Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, et al. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145:S178–85.
 - (40) R. Djoudi. HÉMORRAGIE DU POST-PARTUM Gestion des produits sanguins en maternité Management of blood products in obstetric services. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2014; 43: 1133-41.
 - (41) Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care* 2007; 11(1):R17.
 - (42) Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *British journal of anaesthesia* 2017; 119(3):411-21.
 - (43) Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 114(4):623-33.
 - (44) Bilecen S, de Groot JA, Kalkman CJ, et al. Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery A Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2017; 317(7):738-47.
 - (45) Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *British journal of anaesthesia* 2016; 117(1):41-51.
 - (46) Tanaka KA, Egan K, Szlam F, et al. Transfusion and hematologic variables after

- fibrinogen or platelet transfusion in valve replacement surgery: preliminary data of purified lyophilized human fibrinogen concentrate versus conventional transfusion. *Transfusion* 2014; 54(1):109-18.
- (47) Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thrombosis and haemostasis* 2009; 102(1):137-44.
- (48) Guasch E, Gilsanz F. Treatment of Postpartum Hemorrhage With Blood Products in a Tertiary Hospital: Outcomes and Predictive Factors Associated With Severe Hemorrhage. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2016; 22(7):685-92.
- (49) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen A Q, Ingerslev J and Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma Fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008;101(6):769-73.
- (50) Gollop ND, Chilcott J, Benton A, et al. National audit of the use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia. *Transfus Med* 2012; 22(5):350-5.
- (51) Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2007; 5(2):266-73.
- (52) Fominskiy E, Nepomniashchikh VA, Lomivorotov VV, et al. Efficacy and Safety of Fibrinogen Concentrate in Surgical Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 30(5):1196-204.
- (53) Mengoli C, Franchini M, Marano GM, et al. "Efficacy and Safety of Fibrinogen Concentrate in Surgical Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials". *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31(2):e33-e5.
- (54) Sibylle KL, Benny S, John RH, Donat RS. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Critical Care* 2011;15:R239.
- (55) Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2014; 18(3): 292-8.
- (56) Matsunaga S, Takai Y, Seki H. Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(1):13-21.

- (57) Era S, Matsunaga S, Matsumura H, et al. Usefulness of shock indicators for determining the need for blood transfusion after massive obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 41:39–43.
- (58) Wang L, Matsunaga S, Mikami Y, et al. Pre-delivery fibrinogen predicts adverse maternal or neonatal outcomes in patients with placental abruption. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016; 42:796–802.
- (59) Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19:218–23.
- (60) Makino S, Takeda S, Kobayashi T, et al. National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2015; 41(8):1155-60.
- (61) Blood Component Therapies. In *Textbook of Critical Care* 6th Ed, Vincent, JL, Abraham, V, Moore, FC, Kochanek, PM, and Fink, MP 2011.
- (62) 宮田茂樹, 板倉敦夫, 上田裕一, 他. 大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン 日本輸血細胞治療学会誌 2019; 65:21-92.
- (63) 公益社団法人日本産科婦人科学会・公益社団法人日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 産科編. 2017; 188-94.
- (64) 産科危機的出血への対応指針 2017. 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 2017.
- (65) ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. 2017; 130(4): e168-e186.