

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	一般社団法人 日本血液製剤機構		
要望された医薬品	要望番号	IV-59	
	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」	
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 [当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得] <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載 する。)	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 (要望された 用法・用量に ついて記載 する。)	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。	
	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。	

		<input type="checkbox"/> 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。)		希少疾病用医薬品に該当すると考える。 約 <u>3,300</u> 人 <推定方法> 要望書に記載されているように推定対象患者数等は以下のとおりと考える。 ・本邦の産科危機的出血の対応ガイドライン ^{要望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 ^{要望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 ^{要望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%(1,250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。
現在の国内の開発状況		<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)

<p>意思 企業としての開発の</p>	<p>■あり □なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p>
<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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>■ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p>□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>□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>大量出血の原因は外傷、産科出血、大動脈瘤破裂、心大血管や肝臓の手術などが多く、ほとんどの凝固因子の止血可能最低レベルが正常値の約20%であるのに対し、フィブリノゲンは約40%であるため、真っ先に止血可能域を下回るとされている。また、フィブリノゲンは凝固反応系の最後の基質となるタンパクであるため、他に代償できる因子がなく、フィブリノゲンが極度に不足していると最終的に止血栓が形成されずに止血不全を招くとされ、血中フィブリノゲン濃度が250 mg/dLの止血能は100%であるが、150 mg/dLの時点で80%となり、150 mg/dLを切ると止血能は急速に低下し、100 mg/dLで40%、更に下回ると止血に非常に難渋する状態に陥ると報告されている^{企業1)}。</p> <p>産科大量出血では、短時間に出血量が一気に増えショック状態となり^{企業2)}、更に凝固因子が急速に失われて止血困難な状態に陥る可能性がある^{企業3)}。本邦における妊産婦死亡数は年間50例前後と報告されており、死亡原因で最も多いのは産科危機的出血である(28%)^{要望4)}。</p> <p>分娩時に発生する産科大量出血は、常位胎盤早期剥離、前置胎盤、羊水塞栓症、弛緩出血などが原因疾患であり、前置胎盤を除けば、いずれも分娩前にその発生を予測することが困難な病態で、短時間のうちに大量出血に陥ることが特徴である^{企業1)}。一方、比較的少量の出血で凝固障害が発生することも知られている。また、このような病態を来たし心停止した産婦の70%以上は、発症から3時間以内に心停止に至っており、対応の遅延が母体生命の危機に繋がるため、迅速な対応が肝要となる^{要望6.2)}。</p> <p>心臓外科手術の体外循環時には、人工心肺の回路充填液と患者の血液が混合されることにより血液が希釈され、希釈性凝固障害という病態に陥る。また、体外循環回路への接触による血球成分の破壊と消費が起こ</p>

るほか、炎症反応からトロンピンが大量に産生され線溶亢進に至ることもある^{企業4)}。さらに、低体温法の併用によっても凝固因子活性が低下するため、体外循環が長時間に及べば患者の凝固機能がより低下し大量出血を来す。このような術中大量出血を来す症例ではフィブリノゲン濃度が150 mg/dLを下回るとウージングを主体とする全身性の出血傾向が現れ、外科的処置において止血不可能な状態に陥る^{企業5)}。また、手術部位別の死亡率では心臓・大血管が第一位と高く^{要望11)}、8%の患者で大量出血となり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^{要望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^{要望10)}から、心臓血管手術における大量出血はフィブリノゲン濃縮製剤を用いた薬理的介入を早期に行うことで、死亡率、再開胸手術及び輸血の低減に繋がる可能性がある^{企業6)}。

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

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

本邦における大量出血に伴う凝固障害に対する治療としては、FFP補充療法のみである。一方、欧州においてはドイツ、オランダ等を含め多数の国でフィブリノゲン濃縮製剤が既に承認されており、欧米豪のガイドラインにおいても低フィブリノゲン血症に対する治療としてフィブリノゲン濃縮製剤投与を推奨(検討を含む)と記載されている^{要望13~19)}。とりわけ、EMAのガイドライン^{要望16)}には『後天性フィブリノゲン血症での制御不能の重症出血の治療に対して、まずはフィブリノゲン濃縮製剤1~2gを投与し、必要に応じて追加投与すること。胎盤剥離のような重症出血時は4~8gを投与する。』と記載されており、欧州麻酔科学会ガイドライン^{要望17)}では『フィブリノゲン濃度が1.5~2g/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。フィブリノゲン濃縮製剤最初の投与量は25~50mg/kgを推奨する。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。』と記載されている。

	<p>FFP には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あること^{要望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ること^{要望21)}、④輸血関連急性肺障害のリスクがあること^{要望22)}、⑤使用前に融解操作に時間を要すること、といった問題点がある。</p> <p>以上のことより、本療法の医療上の有用性としては、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、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」に最もあてはまると考える。</p>
備考	

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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

		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [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	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・	

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

	(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

--

※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

--

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

--

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

--

(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

--

(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>

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と考える。

海外のガイドライン（欧州麻酔科学会、オーストラリア）では産科出血及び心臓血管外科領域に係わらず低フィブリノゲン血症における止血管理に対してフィブリノゲン濃縮製剤の使用が推奨されている^{要望17,19)}。また、欧州を中心に CSL Behring 社が製造販売を行っている『Haemocomplettan® P』製剤が、先天性低フィブリノゲン血症並びに重症肝疾患、DIC に起因する血管内消費性凝固障害及び出血増加による後天性低フィブリノゲン血症の患者を対象に承認、使用されている^{企業7)}。

本邦では、大量出血時の低フィブリノゲン血症に伴う凝固障害に対する主な治療法は、FFPの補充療法のみであるが、「産科危機的出血への対応指針(2017)」^{要望6 4)}では、産科危機的出血が生じた際に出血が持続している場合はフィブリノゲン濃縮製剤などの投与も考慮すると記載されており、「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」^{要望6 2)}では、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るなど、ガイドライン等においてフィブリノゲン濃縮製剤に対する有用性が記載されるようになった。更に、近年本邦においても産科危機的出血及び心臓血管外科領域での大量出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤使用の報告^{要望2 5)~2 7)}が増えており、国内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。

以上のように、近年様々な報告が挙げられエビデンスが蓄積されてきた状況において、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学会によって協議がなされ、有識者に限らず患者団体の方々を交えたシンポジウムが数回開催された結果として、今回示された「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・効果追加の要望は、「1. 要望内容に関連する事項」備考の特記事項等として記載の通り、投与対象患者が凝固障害のために、止血困難が認められフィブリノゲン値が 150 mg/dL を切る場合に適応するとされており、使用基準も明確になっていることから、妥当と考える。なお、適正使用の観点から添付文書において、血中フィブリノゲン濃度 (150 mg/dL) をトリガー値とする情報提供を行っていく。

<要望用法・用量について>

欧米のガイドライン^{要望1 4,1 6,1 7)}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^{要望6 0)}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る。

本邦における「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」^{要望6 2)}では、心臓血管外科において血漿フィブリノゲン値 < 150 mg/dL を来す低フィブリノゲン血症では、出血量や同種血製剤の使用量が増加することから複雑な心臓血管外科手術に対する大量出血患者に対してフィブリノゲン濃縮製剤を使用し、その投与量は初期用量として 50 mg/kg 程度を推奨すると記載されている。また産科においては、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。

以上のことから、初回投与量は 1 回 3 g を静脈内投与し、凝固障害のため止

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。ただし、血中フィブリノゲン濃度に応じて適宜増減することにより、凝固機能を改善させることができるため、用法・用量は「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。」とすることがより適切であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

大量出血に伴う凝固障害に陥った場合は領域に係わらず、凝固障害からの回復には血中フィブリノゲン濃度を如何に早く上昇させるかが重要であると言える。しかしながら、現在本邦で保険適用されているのは FFP 補充療法のみであり、FFP 1 単位に含まれるフィブリノゲンは約 200~250 mg であることから、短時間でフィブリノゲン濃度を上昇させることが難しく、大量投与による容量負荷によって、ますます希釈性凝固障害が亢進するほか、肺水腫や輸血関連肺障害等の副作用も懸念される^{企業8)}。

本剤投与の目的は、重症例における低フィブリノゲン血症に伴う凝固機能障害に対してフィブリノゲンを補充することで血中フィブリノゲン濃度を効率的に上昇させ、凝固機能を改善させることにより出血傾向を是正させることである。

したがって、大量出血症例において FFP のみでなくフィブリノゲン濃縮製剤も用いた凝固因子の補充を行うことにより、迅速な止血が図れるとともに、輸血用血液製剤の投与量を減少させ、FFP による副作用を軽減させることも期待できる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

大量出血症例は発生予測が未だ困難であり、加えて生命予後に関わる危機的出血までに至る時間が早いため、実際に本剤の投与対象となる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要望書に記載されている。実際に実施されたランダム化比較試験^{要望4 2, 4 4, 4 5)}では、治験薬投与前から血中フィブリノゲン濃度が高く比較的軽症の患者がエントリーされる傾向にあったことから、輸血量、出血量及び止血効果に対してフィブリノゲン濃縮製剤の有効性を減じた可能性が要望書の中で指摘されている。更に、木倉^{企業8)}は輸血量や出血量を減少させるフィブリノゲン濃縮製剤の効果は血漿中フィブリノゲン濃度 130 mg/dL をカットオフ値とすることで明確になるものの、欧米のような二重盲検無作為化比較試験をこのような血中フィブリノゲン濃度の低い患者を対象に行うことは安全面から難しいと述べている。企業としても、本適応は命に係わる重篤な病態が対象であり、救命を最優先に治療を行う中で新たな知見の確認を目的に前向きな臨床試験を実施

することは、倫理的な観点において極めて困難であると考えている。

一方、欧米におけるガイドラインや本邦の「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」^{要望6²⁾}において、フィブリノゲン濃縮製剤の投与が推奨されており、欧州を中心とした諸外国では承認を有している。

とりわけ産科領域では、Matsunaga S.ら^{要望2⁵⁾}により後方視的ながらもフィブリノゲン製剤使用の有無による2群間比較が行われ、重症例に対するその有効性が示されている。これは上述のとおり、重症例を対象としたランダム化比較試験の実施が不可能な状況において、重症例における低フィブリノゲン血症に伴う凝固機能障害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になるものと考えられる。

また、安全性については、国内外の文献等^{要望2, 27, 39, 43, 44, 45, 企業9, 10, 11)}においても、フィブリノゲン濃縮製剤を使用することによる安全性に対する特記すべき懸念は認められていない。

なお、本剤の販売を開始した1987年以降2019年8月末までに当機構が供給した本数は173,681本(g)で、16例41件の副作用が報告されている。それらの副作用のうち、血栓塞栓症は脳梗塞3例、頸静脈血栓症、深部静脈血栓症・肺塞栓症、肺梗塞及び腸間膜血栓症各1例の計7例8件に認められている。その中で使用理由が判明している5例の内訳は、先天性患者2例、後天性患者3例であった。血栓塞栓症については、現行の添付文書の中で重大な副作用に記載し、血中フィブリノゲン濃度等の血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう注意喚起している。

製剤からの感染症伝播については、リン酸トリ-n-ブチル(TNBP)／ポリソルベート80処理(SD処理)工程導入(1994年12月販売開始)以降、報告されていない。さらに、現在では、ウイルスに対する安全性の更なる向上を目的として、SD処理の他、平均孔径19nmのウイルス除去膜処理工程及び80℃、72時間の乾燥加熱処理工程を導入している(2012年10月承認)。

これらの有効性及び安全性に係る実質的なエビデンスに加えて、学会からの要望内容には、「羊水塞栓症、弛緩出血、常位胎盤早期剥離等、大動脈瘤手術及び心臓再手術の周術期症例」と適応症が明確にされており、更に「凝固障害による止血困難が認められ、フィブリノゲン値が150 mg/dLを切る場合に適応とする」旨が記載され、本剤の使用基準も明確に示されている。

これらのことを考え合わせると、投与対象の適応症及び使用基準を明確にすることにより適正使用に関しても考慮されており、本剤の有用性は医学薬学上公知とし、新たな臨床試験の実施は不要との学会の主張は妥当であると考えられる。

ただし、承認後は関係学会及び当局を含めて投与前の血中フィブリノゲン濃度の測定等適正使用について協議するとともに、市販後情報の収集により安全性及び有効性について確認したいと考える。

5. 備考

<その他>

今回の学会要望である患者数から本剤の必要数量を推察すると、現状の生産能力を上回ることから、生産能力の増強が必須と判断している。今後、関連学会及び当局等と相談の上、適正使用の徹底を含む安定供給に関する課題解決に向けて検討していきたい。

6. 参考文献一覧

(1) 本企業見解で参考とした文献のうち、要望書に記載されていない文献を以下に示した。

企業1) 山本晃士. 産科大量出血の病態と輸血治療. 日本輸血細胞治療学会誌. 2012; 58(6): 745-52.

企業2) 宮内彰人. 出血性ショックの管理. 周産期医学. 2008; 38(7): 787-91.

企業3) 岩尾憲明, 須波玲, 大森真紀子, 他. 産科大量出血に対するクリオプレシピテートの有用性. 日本輸血細胞治療学会誌. 2012; 58(3): 486-91.

企業4) 木倉睦人, 石黒芳紀. 心臓血管麻酔と体外循環における血栓・止血の制御. 日本臨床麻酔学会誌. 2009; 29(7): 809-14.

企業5) 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, 他. 術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療 -クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討-. 日本輸血細胞治療学会誌. 2010; 56(1): 36-42.

企業6) Levi M, Cromheecke EM, de Jonge E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. Lancet. 1999; 354: 1940-7.

企業7) CSL Behring 社. Haemocomplettan® P 1 g/2 g 添付文書 [ドイツ].

企業8) 木倉睦人. 欧米の臨床試験でフィブリノゲン製剤が有効性に乏しい理由に関する考察. 日本臨床麻酔学会誌. 2018; 38(2): 153-60.

企業9) Warmuth M, Mad P, Wild C. Systematic review of the efficacy and safety of fibrinogen concentrate substitution in adults. Acta Anaesthesiol Scand. 2012; 56(5): 539-48.

企業10) Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2013; 29(8): CD008864.

企業11) Solomon C, Gröner A, Ye J, Pendrak I. Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. Thromb Haemost. 2015; 113(4): 759-71.

(2) 本企業見解で参考とした文献のうち、要望書に記載された文献を以下に示した。

要望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.

(<https://www.jspnm.com/topics/data/topics100414.pdf>)

要望 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.

要望 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.

要望 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.

要望 8) Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, et al. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia.* 2006; 53(8): 781-94.

要望 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.

要望 1 0) 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.

要望 1 1) (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 (3).

<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/dl/s0406-6c1.pdf>

要望 1 3) 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.

要望 1 4) 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.

要望 1 5) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage Green-top Guideline. No.52. 2016.

要望 1 6) Guideline on core SmPC for human fibrinogen products.

(EMA/CHMP/BPWP/691754/2013) 2013 Rev 1.

要望 1 7) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, 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.

- 要望 1 8) Sentilhes L, Vayssiè`re C, Deneux-Tharoux 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.
- 要望 1 9) Patient Blood Management Guidelines: Module 1- Critical Bleeding / Massive Transfusion. National Blood Authority. Australia. 2011.
- 要望 2 0) Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate-a potential universal hemostatic agent. *Expert opinion on biological therapy*. 2009; 9(10): 1325-33.
- 要望 2 1) 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.
- 要望 2 2) 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.
- 要望 2 5) 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.
- 要望 2 6) 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.
- 要望 2 7) Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aortic repair. *J Cardiothorac Surg*. 2014; 9:90.
- 要望 3 9) 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.
- 要望 4 2) 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.
- 要望 4 3) 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.
- 要望 4 4) 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.

要望 4 5) 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.

要望 6 0) 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 Gynecology Research. 2015; 41(8): 1155-60.

要望 6 2) 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(1): 21-92.

要望 6 4) 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.