

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）

乾燥人フィブリノゲン

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：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	
要望者名	公益社団法人 日本産科婦人科学会	
要望内容	効能・効果	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	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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	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。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての妥当性</p> <p>産科危機的出血及び心臓血管外科手術に伴う大量出血は、死に至る場合があることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>以下の情報から、産科危機的出血及び心臓血管外科手術に伴う大量出血により生じた低フィブリノゲン血症（フィブリノゲン値が 150 mg/dL 未満）に対して速やかにフィブリノゲン補充可能な薬剤として有用性が期待できると考える。したがって、検討会議は「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」に該当すると判断した。</p> <p>① 後天性低フィブリノゲン血症に対する適応は、主要 6 カ国ではドイツのみであるが、世界（ドイツ含む）では 18 カ国で承認されている。</p>
--

- ② 国内外のガイドラインにおいて、産科出血又は心臓血管外科手術等における大量出血を伴う低フィブリノゲン血症に対しフィブリノゲン製剤の投与を推奨又は考慮できるとされている。
- ③ 産科出血又は心臓血管外科手術に伴う大量出血により血中フィブリノゲン値が150 mg/dL を下回った患者を対象とした複数の非介入研究及び非対照試験の結果から、フィブリノゲン製剤の投与による血中フィブリノゲン値の上昇が確認されている。また、フィブリノゲン製剤の投与による出血量や輸血量の減少が示唆されている報告もある。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月(または米国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない(2021年7月現在)
備考	
2) 英国：	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月(または英国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない(2021年7月現在)
備考	
3) 独国：Haemocomplettan P (CSL Behring) ¹⁾	
効能・効果	(関連部分抜粋。下線部は本要望関連部分。) 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、産科合併症、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、手術、感染、敗血症、脾臓、子宮及び前立腺が挙げられる。
用法・用量	術中出血の場合は、通常、初期量として2g(又は体重1kgあたり30mg)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(4~8g)のフィブリノゲン投与が必要な場合もある。
承認年月(または独国における開発の有無)	2005年3月
備考	
4) 仏国：	
効能・効果	—

用法・用量	—
承認年月(または仏国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない(2021年7月現在)
備考	
5) 加国	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月(または加国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない(2021年7月現在)
備考	
6) 豪州:	
効能・効果	—
用法・用量	—
承認年月(または豪州における開発の有無)	要望内容に係る承認はない(2021年7月現在)
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容に関して、企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

産科危機的出血や心臓血管外科手術における出血があり、血中フィブリノゲン値(以下、「血中Fib値」) 150 mg/dL未満の症例におけるエビデンスについて、代表的な公表論文の概略を以下に示す。

<非介入研究の報告>

Danés AF, et al. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sanguinis* 2008; 94: 221-226.²⁾

フィブリノゲン濃縮製剤(以下、「FC製剤」)を投与した後天性低フィブリノゲン血症 69例(うち婦人科6例、手術/外傷11例)対象の後向き調査。FC製剤投与前の血中Fib値(平均値±標準偏差)は0.76±0.35 g/L。FC製剤の投与量(中央値)は3.52 g。FC製剤の投与により血中Fib値が上昇することが確認。

Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogaemic states. *Transfusion Medicine* 2008; 18: 151-157.³⁾

FC製剤を投与した後天性低フィブリノゲン血症 30例(うち常位胎盤早期剥離8例、心臓血管外科手術5例)対象の後向き調査。投与前の血中Fib値(中央値)は0.65 g/L。FC製剤の投与量(中央値)は初回4 g、合計6 g。FC製剤の投与により血中Fib値が上昇することが確認。

Fenger-Eriksen C, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 101: 769-773.⁴⁾

FC 製剤を投与した大量出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症 43 例（うち産科合併症 12 例、心臓血管外科手術 14 例）対象の後向き調査。投与前の血中 Fib 値（中央値）は 1.4 g/L。FC 製剤の投与量（平均値）は成人 2 g、小児 0.35 g。FC 製剤の投与により血中 Fib 値が上昇することが確認。また FC 製剤の投与による出血量や輸血量の減少が示唆。

Ahmed S, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage--an observational study. *Transfusion Medicine* 2012; 22: 344-349.⁵⁾

後天性低フィブリノゲン血症を伴う産科大量出血対象の前向き観察研究（FC 製剤群 20 例、クリオプレシピテート群 14 例、）。投与前の血中 Fib 値（平均値±標準偏差）は 1.04±0.13 g/l。FC 製剤群での FC 製剤の投与量（平均値±標準偏差）は 4±0.8 g。FC 製剤の投与により血中 Fib 値が上昇することが確認。

Gollop ND, et al. National audit of the use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia. *Transfusion Medicine* 2012; 22: 350-355.⁶⁾

後天性低フィブリノゲン血症 63 例（うち産科出血 9 例）対象の前向き観察研究。投与前の血中 Fib 値（中央値）は 0.9 g/L。FC 製剤の投与量は 3 g/kg。FC 製剤の投与により血中 Fib 値が上昇することが確認。また FC 製剤の投与による出血量や輸血量の減少が示唆。

Kikuchi M, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2013; 39: 770-776.⁷⁾

後天性低フィブリノゲン血症を伴う産科大量出血 18 例対象の後向き調査。投与前の血中 Fib 値（平均値±標準偏差）は 84.5±31.4 mg/dL。FC 製剤の投与量は、血中 Fib 値が 150 mg/dL 超となるように、症例毎に設定。FC 製剤の投与により血中 Fib 値が上昇することが確認。

Yamamoto K, et al. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014; 9: 90.⁸⁾

人工心肺を用いて実施した胸部大動脈瘤手術 49 例（うち FC 製剤群 25 例、新鮮凍結血漿群 24 例）を対象とした後向き調査。FC 製剤群の投与前（人工心肺離脱時）の血中 Fib 値（平均値±標準偏差）は 116±33 mg/dL。FC 製剤の投与量は、初回 3～5 g、血中 Fib 値が 200 mg/dL を超えない場合や止血困難な場合の追加投与を含めた合計（中央値）は 8.2±4.8 g。FC 製剤の投与により血中 Fib 値が上昇することが確認。また FC 製剤の投与による出血量や輸血量の減少が示唆。

Makino S, 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: 1155-1160.⁹⁾

FC 製剤を投与した産科大量出血 101 例対象の後向き調査。FC 製剤投与前の血中 Fib 値（平均値±標準偏差）は 70.5±44.7mg/dL。FC 製剤の投与量（中央値）は 3 g。FC 製剤の投与により血中 Fib 値が上昇することが確認。

Matsunaga S, et al. The Clinical efficacy of fibrinogen concentrate in massive obstetric haemorrhage with hypofibrinogenaemia. *Scientific Reports* 2017; 7: 46749.¹⁰⁾

後天性低フィブリノゲン血症を伴う産科危機的出血 103 例（うち新鮮凍結血漿投与群 56 例、新鮮凍結血漿+FC 製剤投与群 47 例）対象の後向き調査。投与前の血中 Fib 値（平均値±標準偏差）は、FC 製剤群で 80.8±21.8 mg/dL。FC 製剤の初回投与量は 3 g、血中 Fib 値が 150 mg/dL 未満の場合は同量が追加投与。FC 製剤の投与により血中

Fib 値が上昇することが確認。また FC 製剤の投与による出血量や輸血量の減少が示唆。

<介入研究の報告>

Seto S, et al. An algorithm for the management of coagulopathy from postpartum hemorrhage, using fibrinogen concentrate as first-line therapy. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2017; 32: 11-16.¹¹⁾

FC 製剤を投与した産科大量出血 19 例の前向き研究結果を、後向き調査 19 例と比較。FC 製剤投与前の血中 Fib 値 (平均値±標準偏差) は、前向き研究群 85±34 mg/dL、後向き調査群 84±33 mg/dL。FC 製剤の投与量 (平均値±標準偏差) は前向き研究群で 4.4±2.4 g、後向き調査群で 2.6±2.3 g。FC 製剤の投与による出血量や輸血量の減少が示唆。

上記のほか、産科や心臓血管外科領域における、血中 Fib 値が 150 mg/dL 未満であることが確認されていない症例におけるエビデンスについて、代表的な公表論文の概略を以下に示す。

Wikkelsø AJ, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2015; 114: 623-633.¹²⁾

分娩後 24 時間以内の産科大量出血を対象とした、プラセボ対照の多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験 (FC 製剤群 123 例、プラセボ群 121 例)。投与前の血中 Fib 値 (平均値±標準偏差) は 4.5±1.2 g/L。FC 製剤の投与量は 2 g。有効性の主要評価 (産後 6 週間の赤血球輸血割合) を達成せず。

Collins PW, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2017; 119: 411-421.¹³⁾

産科大量出血を対象とした、プラセボ対照の多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験 (FC 製剤群 28 例、プラセボ群 27 例)。投与前の血中 Fib 値 (平均値±標準偏差) は、FC 製剤群 2.6±0.7 g/L、対照群 2.6±0.6 g/L。FC 製剤の投与量は Fibtem A5 値を基に算出。有効性の主要評価 (退院までの総輸血量) を達成せず。

Tanaka KA, 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: 109-118.¹⁴⁾

心臓血管外科領域の弁置換術又は弁修復術を対象とした、血小板製剤対照の単施設無作為化非盲検並行群間比較試験 (FC 製剤群 10 例、血小板製剤群 10 例)。投与前の血中 Fib 値 (平均値±標準偏差) は、FC 製剤群 378±117 mg/dL、血小板製剤群 358±117 mg/dL。FC 製剤の投与量は 4 g。有効性の主要評価 (視覚的出血スケール) を達成せず。

Sadeghi M, et al. A randomized, double blind trial of prophylactic fibrinogen to reduce bleeding in cardiac surgery. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2014; 64: 253-257.¹⁵⁾

心臓血管外科領域の冠動脈バイパス術を対象としたプラセボ対照の無作為化二重盲検並行群間比較試験 (FC 製剤群 30 例、プラセボ群 30 例)。投与前の血中 Fib 値 (平均値±標準偏差) は、2.7±0.3 g/L。FC 製剤の投与量は 1 g。有効性の主要評価 (術後 12 時間出血量) を達成。

Ranucci M, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *Journal of the American Heart*

Association 2015; 4: e002066.¹⁶⁾

心臓血管外科領域の90分以上の人工心肺使用が予想される心臓手術を対象とした、プラセボ対照の単施設無作為化二重盲検並行群間比較試験（FC製剤群58例、プラセボ群58例）。投与前（集中治療室入室時）の血中Fib値（中央値）はFC製剤群367 mg/dL、プラセボ群242 mg/dL。FC製剤の投与量はFIBTEM MCFを基に算出。有効性の主要評価（入院30日間の輸血量）を達成。

Rahe-Meyer N, 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: 41-51.¹⁷⁾

人工心肺を用いた大動脈手術を対象とした、プラセボ対照の多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験（FC製剤群78例、プラセボ群74例）。投与前の血中Fib値（平均値±標準偏差）は、FC製剤群 1.86 ± 0.66 g/L、対照群 1.77 ± 0.51 g/L。FC製剤の投与量（平均値±標準偏差）は 6.29 ± 1.97 g。有効性の主要評価（術後24時間輸血量）を達成せず。

Jeppsson A, et al. Preoperative supplementation with fibrinogen concentrate in cardiac surgery: A randomized controlled study. *British Journal of Anaesthesia* 2016; 116: 208-214.¹⁸⁾

心臓血管外科領域の低リスク冠動脈バイパス術を対象とした、プラセボ対照の単施設無作為化二重盲検並行群間比較試験（FC製剤群26例、プラセボ群26例）。投与前の血中Fib値（平均値±標準偏差）はFC製剤群 2.8 ± 0.3 g/L、対照群 2.7 ± 0.5 g/L。FC製剤の投与量は2 g。有効性の主要評価（術後12時間出血量）を達成せず。

Bilecen S, 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: 738-747.¹⁹⁾

ハイリスクな心臓手術を対象とした、プラセボ対照の単施設無作為化二重盲検並行群間比較試験（FC製剤群60例、プラセボ群60例）。投与前の血中Fib値（平均値±標準偏差）はFC製剤群 1.7 ± 0.4 g/L、対照群 1.8 ± 0.3 g/L。FC製剤の投与量は、投与前血中Fib値から算出。有効性の主要評価（投与から閉胸までの出血量）を達成せず。

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

Wikkelsø A, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; CD008864.²⁰⁾

2013年8月までの情報に基づくコクランレビューによると、無作為化比較試験ではFC製剤の投与により輸血を必要とする患者割合が減少するとの結果が得られたものの、死亡率や出血量への影響は明らかにされなかった旨が説明。なお当該レビューにおいてFC製剤投与前の血中Fib値については考慮されていない。

（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>

Blood Component Therapies. In: Vincent JL, Abraham V, Moore FC, Kochanek PM, Fink MP. *Textbook of Critical Care* 6th Ed. , 2011.²¹⁾

FC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は、クリオプレシピテートの代わりにFC製剤の使用が増加。

<日本における教科書等>

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>

Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on perioperative blood management. *Anaesthesiology* 2015; 122: 241-275.²²⁾

米国麻酔科学会のガイドライン。FC 製剤とプラセボを比較した無作為化比較試験において、FC 製剤投与群で輸血された患者の割合及び赤血球輸血量が低いとの報告が引用した上で、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が推奨。

Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia* 2010; 65: 1153-1161.²³⁾

英国及びアイルランド麻酔科学会のガイドライン。大量出血において FC 製剤を用いることで、新鮮凍結血漿やクリオプレシピテートより迅速かつ確実にフィブリノゲン濃度の補正が可能となることが記載。

Guideline on core SmPC for human fibrinogen products. 2015; EMEA/CHMP/BPWP/691754/2013 Rev 1.²⁴⁾

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。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推奨されるフィブリノゲン投与量（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）が記載。

Management of severe perioperative bleeding. guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017; 304: 332-395.²⁵⁾

欧州麻酔科学会のガイドライン。後天性低フィブリノゲン血症における FC 製剤の投与について、産科出血及び心臓血管外科での止血管理が記載。進行性の低フィブリノゲン血症を伴う産科大量出血での FC 製剤投与を推奨。

Patient blood management guidelines: module 1 - critical bleeding / massive transfusion. 2011.²⁶⁾

豪州のガイドライン。重篤な出血における血中フィブリノゲン維持レベルや、重篤な産科出血において FC 製剤の早期投与が必要な可能性について記載。

ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician – gynecologists. *Obstetrics and Gynecology* 2017; 130(4): e168-e186.²⁷⁾

米国の産科婦人科ガイドライン。産科大量出血患者に対しする FC 製剤の投与について、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使用するよう記載。

Prevention and management of postpartum haemorrhage. Green-top Guideline No.52, 2016.²⁸⁾

英国の産科ガイドライン。進行した産後出血における FC 製剤投与の推奨や血漿中フィブリノゲン維持濃度について記載。

Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anaesthesiology and Intensive Care (SFAR). *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2016; 198: 12-21.²⁹⁾

仏国の産科婦人科ガイドライン。活動性出血におけるフィブリノゲンの維持値や重症度に応じた FC 製剤投与の推奨について記載。

<日本におけるガイドライン等>

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: 21-92.³⁰⁾

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) で作成されたガイドライン。心臓血管外科、外傷、産科での大量出血症例に対する FC 製剤、クリオプレシピテート投与の有用性や、投与のタイミングとしての血漿フィブリノゲン濃度 150~200 mg/dL の提案が記載。

産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020³¹⁾

日本産科婦人科学会及び日本産婦人科医会のガイドライン。産科 DIC 時の低フィブリノゲン血症において FC 製剤投与が考慮されることが記載。

産科危機的出血への対応指針 2017³²⁾

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、日本麻酔科学会及び日本輸血・細胞治療学会で策定された指針。産科危機的出血の持続における FC 製剤投与の推奨について記載。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

企業において、要望内容に関連する開発は行っていない。

(2) 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について

<本邦で実施された臨床試験等の結果>

産科:

Matsunaga S, et al. The Clinical efficacy of fibrinogen concentrate in massive obstetric haemorrhage with hypofibrinogenaemia. Scientific Reports 2017; 7: 46749.¹⁰⁾

後天性低フィブリノゲン血症 (血中 Fib 値 150 mg/dL 未満) を伴う産科危機的出血 103 例対象の FC 製剤投与に係る後向き調査。FC 製剤投与量依存的な血中 Fib 値の上昇や輸血量の減少が見られたことが報告。

心臓血管外科:

Rahe-Meyer N, 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: 41-51.¹⁷⁾

人工心肺を用いた大動脈手術を対象とした国際共同治験 (152 例中 48 例 (32%) は日本から登録)。日本から登録された 48 例における治験薬投与後の総輸血量 (中央値) は FC 製剤群で 4 単位 (投与前血中 Fib 値 (平均値±標準偏差) は、3.03±0.92 g/L)、プラセボ群で 5.5 単位 (投与前血中 Fib 値 (平均値±標準偏差) は、3.06±0.83 g/L) と、FC 製剤群で総輸血量が少ない傾向であったことが報告。

<臨床使用実態>

産科:

Makino S, 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: 1155-1160.⁹⁾

日本産科婦人科学会の研修施設 667 施設を対象とした、FC 製剤の国内使用実態の調査(回答率 88%)。2008 年 4 月～2013 年 3 月までの 5 年間で、44 施設、101 例(原疾患は常位胎盤早期剥離 34 例、弛緩出血 19 例、羊水塞栓 13 例、癒着胎盤 4 例、その他 13 例)の使用が報告。

心臓血管外科：

Nishi T, et al. The incidence and risk factors of hypofibrinogenemia in cardiovascular surgery. General Thoracic and Cardiovascular Surgery 2020; 68: 335-341.³³⁾

名古屋大学病院で 2013 年 7 月から 2016 年 11 月に実施した心臓血管外科手術 872 例対象の後向き調査。大動脈手術 275 例の 67.6%、冠動脈バイパス術 200 例の 16.5% 等で、術中の血中 Fib 値測定に基づき FC 製剤が投与されたことが報告。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

後天性低フィブリノゲン血症における FC 製剤の投与については、独国の承認がある(3 項)。

また、公表論文において、血中 Fib 値が 150 mg/dL 未満の低フィブリノゲン血症患者への FC 製剤投与による血中 Fib 値の上昇が確認され(5 (1) 項)、2013 年 8 月までに公表された無作為化比較試験結果から、投与前の血中 Fib 値は考慮されていないものの、FC 製剤の投与により輸血を必要とする患者が減少するとの報告もなされている(5 (2) 項)。

前述の無作為化比較試験結果では FC 製剤投与による死亡率や出血量への影響は明らかにされておらず、また近年の無作為化比較試験の公表論文の一部では、主要評価項目(輸血を必要とした患者割合、輸血量又は出血量)の達成を確認できていない(5 (1) 項、引用文献 12)、13)、14)、17)、18)、19))。しかしながら、これらの公表論文における対象患者の FC 製剤投与前の血中 Fib 値は、いずれも要望者が投与基準として設定している 150 mg/dL を超えていることを踏まえると、これらの結果は、血中 Fib 値が 150 mg/dL 未満の患者における FC 製剤の有用性を否定するものではないと考える。

国内外のガイドラインにおいても、産科危機的出血や心臓血管外科手術等において、大量出血時の低フィブリノゲン血症の状況に応じた FC 製剤投与が推奨又は考慮すべきとされている(5 (4) 項)。

以上より、産科危機的出血及び心臓血管外科手術における出血により生じた後天性低フィブリノゲン血症患者(血中 Fib 値が 150 mg/dL 未満のもの)に対して、FC 製剤を投与したときの予後改善への寄与を示す情報はないものの、大量出血時の全身管理においては、他の因子に先立ち止血可能域を下回る³⁴⁾ことが知られているフィブリノゲンを FC 製剤の投与により補充することには一定の合理性があること等も考慮すると、検討会議は、産科危機的出血及び心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症を発現した日本人患者に対する本剤投与によるフィブリノゲン補充の有効性は期待できると考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

5 (1) 項の報告において、FC 製剤投与に起因する忍容困難な有害事象の発現は示

されていない。なお FC 製剤投与に伴う重大な副作用として、本剤の本邦添付文書に記載のある血栓塞栓症について、産後出血を対象とした海外臨床試験において、FC 製剤投与例で 1 例発現したが、非 FC 製剤投与例でも 1 例認められており（引用文献 13）、FC 製剤を投与したことで、血栓塞栓症の発現割合が明らかに高くなることは示されていない。また、心臓血管外科手術において FC 製剤を投与した際の血栓塞栓症の発生率の顕著な増加はないとされていること（引用文献 17）等も踏まえると、検討会議は、日本人後天性低フィブリノゲン血症患者への FC 製剤の投与において、新たな安全性上の問題が認められる可能性は低いと考える。ただし、本剤はヒト血液に由来する特定生物由来製品であり、血液採取時の問診及び感染症関連検査の実施並びに製造工程におけるウイルス不活化／除去処理による感染症に対する安全対策によっても、ヒト血液に関連した感染症伝播リスクを完全に排除することはできないことから、適切な投与対象や投与条件に該当する症例に限って投与されることが必要と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

（1）及び（2）を踏まえ、検討会議は、要望内容は医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果については、以下のとおり設定することが適切と検討会議は判断する。その妥当性については以下に記載する。

【効能・効果】（下線部追加）

産科危機的出血、心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充

【効能又は効果に関連する注意】

- 後天性低フィブリノゲン血症とは血中フィブリノゲン値が 150 mg/dL を下回る状態であることに注意し、本剤投与の適否を判断すること。
- 本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定し、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。
- 心臓血管外科手術については、人工心肺を用いた手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に限り本剤の投与を考慮すること。
- 本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

【設定の妥当性について】

- 心臓血管外科手術について
出血に伴い低フィブリノゲン血症となった症例が投与対象であることを明確化する観点から、「心臓血管外科手術における出血」とすることが適切と考える。
- 「出血傾向の改善」について
日本人における有効性の総合評価結果（7（1）項）を踏まえると、「出血傾向の改善」は、「フィブリノゲンの補充」とすることが適切と考える。なお、「出血傾向の改善」は、出血前の予防的な投与を想起させることから、適切とは言えないと考える。
- 要望内容の備考の記載について
① 産科危機的出血について

要望内容の備考に記載された羊水塞栓症、弛緩出血、常位胎盤早期剥離等は、産科危機的出血を引き起こす病態として知られている。しかし、産科危機的出血は前記以外の病態も含めた複合的な要因で生じることに加え、FC製剤投与の段階では産科危機的出血の原因となった病態が確認できているとは限らないことから、効能・効果等で当該内容を規定することは適切ではないと考える。

② 心臓血管外科手術における出血について

要望内容の備考に記載された大動脈瘤手術及び心臓再手術では、後天性低フィブリノゲン血症の発現頻度が、それぞれ約半数及び約35%と特に高いことが知られている³³⁾。しかし、前記以外の心臓血管外科手術でも、人工心肺を用いる場合は、人工心肺の充填に用いられる細胞外液補充液等による血液希釈による後天性低フィブリノゲン血症が一定割合で発現する³³⁾ことから、大動脈瘤手術と心臓再手術に限定せず、人工心肺を用いて実施される全ての心臓血管外科手術を適応とすることが適切と考える。

なお、人工心肺使用は、術式を特定するものではないことから効能・効果には含めず、人工心肺を用いた心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に限り本剤の投与を考慮するよう、効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起することが適切と考える。

③ 血中Fib値について

本剤の有効性が期待され、副作用の発現が大きな問題とならないことが公表論文等から確認された患者集団は、血中Fib値が150 mg/dL未満の症例であることから、効能・効果に関連する使用上の注意において、以下を注意喚起することが適切と考える。

- 本剤投与直前の血中Fib値を必ず測定すること。
- 本剤は、基本的に血中Fib値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下のとおり設定することが適切と検討会議は判断する。その妥当性については以下に記載する。

【用法・用量】（下線部追加）

注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。

【用法及び用量に関連する注意】

- 出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合における本剤の追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与しないこと。なお、本剤の追加投与の適否の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

【設定の妥当性について】

● 投与量について

1回投与量を3gとすることについては、以下より適切と考える。

- 欧米のガイドライン（引用文献24), 25), 26)) で、胎盤剥離のような重症出血時は4~8gのFC製剤を投与すると記載されていること。

- 日本産科婦人科学会が実施した、FC 製剤の国内における使用実態調査（引用文献 9)）において 1 回あたりの FC 製剤投与量の中央値は 3 g とされていること。
- 血中 Fib 値が 150 mg/dL 程度の場合、FC 製剤 3 g の投与により、止血が期待出来る 200 mg/dL 程度への血中 Fib 値の上昇が期待されること（引用文献 9)、10)）。
- 追加投与について

本剤を漫然と追加投与することは適切ではないと考えるが、公表文献では、必要に応じて、追加投与がなされ、Fib 値上昇などの有効性が示されていること、また国内外のガイドラインでは、血中 Fib 値を 150～200 mg/dL に維持するために、必要に応じて追加投与の実施又は考慮が推奨されていることから、追加投与を可能とすることは妥当であると考え。さらに、産科領域での使用実態調査において、FC 製剤の追加投与は概ね 1 回（総投与回数として 2 回）とされていること（引用文献 9)）、FC 製剤 3 g の投与後に期待される血中 Fib 値の上昇、必要となる追加投与は症例に依存すると考えられることを踏まえると、投与回数を限定する必要性は高くないと考える。

なお、用法・用量に関連する使用上の注意においては、後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合の本剤の追加投与の適否の判断にあたってはフィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断すべきであり、本剤を漫然と追加投与しないことを注意喚起することが適切と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

なし

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

要望内容は医学薬学上公知であると判断されるものの、本剤が、感染症伝播のリスクを完全に排除することができない特定生物由来製品であることを踏まえると、適切な投与対象や投与条件に該当する症例に限って投与されることが必要であり、有用性が明確ではない症例に使用されることは回避されるべきと考える。そのため、検討会議は、要望者の考えも踏まえ、製造販売後に以下の方策を取ることが適切と考える。

- 血中 Fib 値の迅速測定が可能であり、かつ産科危機的出血の管理や人工心肺を用いた心臓血管外科手術に精通する医師が常駐する等の安全性確保策が講じられている施設に、本剤の使用を限定すること。
 なお、要望者は、現時点では、以下の施設で使用されることが適切であると述べている。
 産科：大学病院、総合周産期母子医療センター及び地域周産期母子医療センター
 心臓血管外科：心臓血管外科専門医認定機構の認定修練施設
- 本剤の投与対象を血中 Fib 値が 150 mg/dL 未満の場合に限ることを担保するため

に、血中 Fib 値の迅速測定が可能な施設に使用を限定し、かつ基本的に測定結果に基づき本剤を投与すること。

ただし、大量出血が明確で、速やかな処置をしないと致命的な患者に対しては、本剤投与前に採取した検体の Fib 値の事後的な確認を行うことで本剤投与を開始することを許容することが望ましい。なお、事後的な確認が許容される事例等については、要望者において策定されるガイドライン等において、可能な限り周知すること。

- 本剤の適正使用について以下等の追加の方策をとること。
 - 要望者及び関連学会等による適正使用の周知活動、適正使用に係るガイドラインの作成、適正使用可能な施設条件の定期的な見直し等
 - 企業による適正使用の推進活動
- 製造販売後の使用実態の把握を行うとともに、本剤の有用性が明確ではない症例における本剤乱用の防止等（例えば、予防的な投与等）を図ること。そのため、要望者においては、使用実態の把握や、これにより収集されたデータを解析するための体制構築等の環境整備を行うこと。

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 海外添付文書（独国）2018年1月
- 2) Danés AF, et al. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sanguinis* 2008; 94: 221-226.
- 3) Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogaemic states. *Transfusion Medicine* 2008; 18: 151-157.
- 4) Fenger-Eriksen C, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 101: 769-773.
- 5) Ahmed S, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage--an observational study. *Transfusion Medicine* 2012; 22: 344-349.
- 6) Gollop ND, et al. National audit of the use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogaemia. *Transfusion Medicine* 2012; 22: 350-355.
- 7) Kikuchi M, et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2013; 39: 770-776.
- 8) Yamamoto K, et al. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014; 9: 90.
- 9) Makino S, 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: 1155-1160.
- 10) Matsunaga S, et al. The Clinical efficacy of fibrinogen concentrate in massive obstetric haemorrhage with hypofibrinogaemia. *Scientific Reports* 2017; 7: 46749.
- 11) Seto S, et al. An algorithm for the management of coagulopathy from postpartum hemorrhage, using fibrinogen concentrate as first-line therapy. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2017; 32: 11-16.
- 12) Wikkelso AJ, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2015; 114: 623-

- 633.
- 13) Collins PW, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2017; 119: 411-421.
 - 14) Tanaka KA, 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: 109-118.
 - 15) Sadeghi M, et al. A randomized, double blind trial of prophylactic fibrinogen to reduce bleeding in cardiac surgery. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2014; 64: 253-257.
 - 16) Ranucci M, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *Journal of the American Heart Association* 2015; 4: e002066.
 - 17) Rahe-Meyer N, 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: 41-51.
 - 18) Jeppsson A, et al. Preoperative supplementation with fibrinogen concentrate in cardiac surgery: A randomized controlled study. *British Journal of Anaesthesia* 2016; 116: 208-214.
 - 19) Bilecen S, 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: 738-747.
 - 20) Wikkelso A, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; CD008864.
 - 21) Blood Component Therapies. In: Vincent JL, Abraham V, Moore FC, Kochanek PM, Fink MP. *Textbook of Critical Care* 6th Ed., 2011.
 - 22) Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on perioperative blood management. *Anesthesiology* 2015; 122: 241-275.
 - 23) Thomas D, et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland) *Anaesthesia* 2010; 65: 1153-1161.
 - 24) Guideline on Core SmPC for Human Fibrinogen Products. 2015; EMEA/CHMP/BPWP/691754/2013 Rev 1.
 - 25) Kozek-Langenecker SA, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *European Journal of Anaesthesiology* 2017; 34: 332-395.
 - 26) 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.
 - 27) ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstetrics and Gynecology* 2017; 130: e168-e186.
 - 28) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage Green-top Guideline No.52. 2016.
 - 29) Sentilhes L, Vayssie`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.
 - 30) 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.
 - 31) 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. 2020; 264-267.
 - 32) 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.

- 33) Nishi T, et al. The incidence and risk factors of hypofibrinogenemia in cardiovascular surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2020; 68: 335-341.
- 34) Hiippala ST et al. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 81: 360-365.