

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本麻酔科学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 2 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>フィブリノゲン (乾燥人フィブリノゲン)</p>
	<p>販売名</p>	<p>フィブリノゲン HT 静注用 1g 「ベネシス」</p>
	<p>会社名</p>	<p>一般社団法人 日本血液製剤機構</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>大量出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症の出血傾向の改善</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>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。)</p>	<p>約 12,000～23,000 人          &lt;推定方法&gt;日本の血管内治療を除いた胸部大動脈手術症例数は2011年に11409例であった。名古屋大学では適応外使用で必要な症例でフィブリノーゲン製剤を患者の同意を得て使っているが、2012年9月からの1年間に胸部大動脈手術症例79例を行っており、その90%の71例にフィブリノーゲン製剤を使用した。またそれは同時期に名古屋大学で後天性低フィブリノーゲン血症に対してフィブリノーゲン製剤を使用した全症例157例の45%であった。それから類推すると、<math>11409 \times 0.9 \div 0.45 = 22818</math>。但し名古屋大学には重症例が集まっているので、多めの見積もりとなっている可能性も考えられるため、その1/2から1/1程度と推定した。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(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ー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。</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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性  <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)  <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患  <input type="checkbox"/> 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)          日本麻酔科学会が1999年から2003年にかけて実施した「麻酔関連偶発症例調査」によると危機的偶発症例の死亡原因の第一位は、術前合併症としての出血性ショックで、手術における大出血と合わせると死因の約半数を占めることが明らかになった<sup>1)</sup>。          外傷患者ではショックに伴う循環障害、組織損傷に伴うトロンビン形成、抗凝固や線溶過程の促進、凝固因子の消費、アシドーシスや低体温の促進等により凝固障害に陥りやすい<sup>2)</sup>。          大動脈瘤破裂では、瘤局所における線溶亢進を主体とした消費性凝固障害および出血量増加による凝固因子の漏出、希釈が考えられている<sup>3)</sup>。          心大血管手術においては人工心肺の使用などにより、希釈性・消費性凝固障害、血小板数や機能低下をきたしやすく、止血困難な状態に陥り、予期せぬ大量出血をきたすことがある<sup>4)</sup>。          肝硬変を背景とする肝臓移植術、肝臓癌摘出術症例のほとんどで血小板数の低下、PTの延長(60%未満)及びフィブリノーゲン値の低下(150 mg/dL</p>	

	<p>以下) を認めることが報告されている<sup>3)</sup>。</p> <p>日本における出生 10 万人に対する妊産婦死亡率は 8.2 人 (1990 年) から 4.1 人 (2010 年) へと経時的に低下してきたが、2007 年の OECD 各国の中で日本は妊産婦死亡において 14 番目に多い国となっている。前置胎盤や常位胎盤早期剥離及び産科的塞栓症等による出血は未だに妊産婦死亡の原因となっている<sup>5)</sup>。以上のことから、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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本邦においては、凝固障害を伴う大量出血の治療に対して欧米とは異なり、FFP にしか適応が認められていない。しかしながら、FFP には①ウイルスに対する安全対策が充分でないことによるウイルス伝播のリスクがあること<sup>6)</sup>、②有効なフィブリノゲン値の補正を行うには大容量の投与が必要であり、体液過剰を生じる可能性があること<sup>6) 7) 8)</sup>、③血液型抗原に基づいた輸血を行う必要があること<sup>9)</sup>、④輸血関連急性肺障害 (TRALI) のリスクがあること<sup>7)</sup>、⑤使用前の融解に時間を要すること、といった問題点がある。一方、欧米ではクリオプレシピテート製剤 (クリオ製剤) やフィブリノゲン製剤 (Fib 製剤) を用いたフィブリノゲンの補充が標準的治療法となっており、近年、低フィブリノゲン血症を伴う大量出血において、Fib 製剤が有効であるという報告が多数なされている<sup>10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18)</sup>。特に、Fib 製剤はドイツ、オランダ、オーストリア等で承認されており、欧州のガイドラインでも推奨されている<sup>19) 20) 21) 22) 23)</sup>。</p> <p>以上のことから、本療法の医療上の有用性としては、「イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の治療法と比べて明らかに優れている」に最もあてはまると考える。</p>
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" 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を下線)		
	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)	<b>Haemocompletan P (CSL Behring)</b>	
	効能・効果	先天的な低フィブリノゲン血症、異常フィブリノゲン血症、無フィブリノゲン血症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 (承認時期：2005年3月)	
	用法・用量	投与は、凝固障害の治療経験豊富な医師の監視下で行うべきである。 <u>出血の治療</u> 成人 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。 小児 用量は体重及び臨床的必要性に応じて決定すべきであり、一般的に体重 1kg あたり 20~30mg を投与する。	
	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	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況  <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、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。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		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		≪欧州のガイドライン≫ (1)	

		<p><b>【ガイドライン名】</b>  Guideline on Core SmPC for Human Fibrinogen Products (EMA/CHMP/BPWP/122007/2005).<sup>19)</sup></p> <p><b>【効能・効果】</b>  <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></p> <p><b>【用法・用量】</b>  通常まずフィブリノゲンを1～2g投与し、必要に応じて追加投与する。また、胎盤剥離のような重症出血時は4～8g投与する。</p> <p><b>【ガイドラインの根拠論文】</b>  Human Blood or Plasma, Core Summaries of Product Characteristics dated Sept – Oct – Dec 1992.</p> <p>(2)</p> <p><b>【ガイドライン名】</b>  Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. Critical Care. 2013; 17: R76.<sup>20)</sup></p> <p><b>【効能・効果】</b>  <u>出血した外傷患者の治療</u></p> <p><b>【用法・用量】</b>  <u>大量の出血と 1.5～2.0g/L を下回るフィブリノゲン濃度</u>もしくはトロンボエラストメーターでの機能性フィブリノゲン障害を伴う場合は、フィブリノゲン又はクリオプレシピテートでの治療を推奨 (Grade 1C)。最初の投与量としては<u>フィブリノゲン濃縮製剤 3～4g</u>又はクリオプレシピテート 15～20 単位/70kg (50mg フィブリノゲン/kg) で、繰り返し投与はトロンボエラストメーターの指標や血中フィブリノゲン濃度に基づいて実施 (Grade 2C)。</p> <p><b>【ガイドラインの根拠論文】</b>  1) Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, Allaouchiche B, Negrier C. Diagnosis of early coagulation abnormalities in</p>
--	--	---

		<p>trauma patients by rotation thrombelastography. J Thromb Haemost. 2007; 5(2): 289-95.</p> <p>2) Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth Analg. 1995; 81(2): 360-5.</p> <p>3) 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.</p>
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	英国と同様
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	英国と同様
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	
	豪州	ガイドライン名	Patient Blood Management Guidelines: Module 1-Critical Bleeding / Massive Transfusion. <sup>23)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	大規模な輸血を必要とする出血患者
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	フィブリノゲン濃度は 1.0g/L 以上を維持すること。FFP を使用しても上記の濃度を維持できない場合はクリオプレシピテート若しくはフィブリノゲン濃縮製剤の使用を推奨する。しかしながら、産科大量出血においては、これらの製剤の早めの投与が必要となる可能性がある。
		ガイドラインの根拠論文	1) Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. British Journal of Haematology. 2006; 135(5): 634-41. 2) 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.
		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>

Pub Med を用い検索した（2008年1月1日～2013年11月30日）

・ Key word : 「fibrinogen concentrate」及び「study」

Result : 175

・ Key word : 「fibrinogen concentrate substitution therapy」

Result : 22

・ Key word : 「fibrinogen」、「hemorrhage」、「massive transfusion」及び「clinical study」



## Result : 11

これら報告よりフィブリノゲン製剤を投与された報告を 9 報抽出し、以下にその概略を示す。

### <海外における臨床試験等>

#### 1) プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験

i) Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiology* 2013;118(1):40-50. Rahe-Meyer N, et al.<sup>10)</sup>

#### 目的：

フィブリノゲン製剤投与による輸血用製剤投与量低減効果について、大動脈置換術を受けた出血患者を対象に評価する。

#### 方法：

人工心肺下の胸部動脈置換または腹胸部動脈置換が予定されている 18 歳以上の患者を対象とした (2008 年 6 月～2010 年 4 月)。外科的な止血が完了後、5 分間出血量が 60～250g の患者に対して、出血量測定後 5 分以内に静脈内投与を行った (フィブリノゲン群：フィブリノゲン製剤 1g/50mL、プラセボ群：50mL 生理食塩水)。主要評価項目は治験薬投与後 24 時間以内に患者に投与された赤血球、FFP、血小板の総単位数、副次評価項目は治験薬投与後 24 時間以内に患者に投与された各輸血用製剤の単位数、各輸血用製剤の投与を受けなかった患者の比率、手術後 45 日間で ICU 滞在又は入院が必要でなかった日数及び死亡率とした。症例数はフィブリノゲン群：29 症例、プラセボ群：32 症例であった。

#### 結果：

24 時間以内に投与された輸血用製剤総単位数はそれぞれ、フィブリノゲン群：2U、プラセボ群：13U であり、Hodges-Lehmann point estimate による群間差は -9U ( $p < 0.001$ ) であった。赤血球投与単位数の群間差：-2U ( $p = 0.007$ )、FFP 投与単位数の群間差：-5U ( $p < 0.001$ )、血小板投与単位数の群間差：-2U ( $p < 0.001$ ) であった。フィブリノゲン以外の輸血製剤無投与症例はフィブリノゲン群：13/29 症例、プラセボ群：0/32 症例 ( $p < 0.001$ ) であった。安全性について、緊急対応を要する副作用の発生頻度は両群間で同等 (relative risk : 1.0) であり、出血による再手術についても両群間に有意差はなかった (フィブリノゲン群：4 例 14%、プラセボ群：4 例 13%)。重篤な有害事象の発生頻度についても両群間で同等 (relative risk : 1.1) であり、死亡につながる重篤な有害事象はフィブリノゲン群に比べてプラセボ群で多く認められたが (relative risk : 0.3)、両群間で有意差はながなく、治験薬との関連性もなかった。血栓塞栓が疑われる有害事象はフィブリノゲン群に 1 例、プラセボ群では肺動脈塞栓症及び空気塞栓症が 1 例ずつ認められた。両群ともウイルス感染は認められなかった。

#### 結論：

フィブリノゲン製剤の投与は、輸血用製剤の投与量を低減することが示され、大動脈置換手術患者における止血の第一介入治療法として有用性が示唆された。

ii) 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(5):795-802. Fenger-Eriksen C, et al<sup>11)</sup>

**目的：**

ヒドロキシエチルでんぷん（HES）に起因する血液凝固障害後のフィブリノゲン製剤の止血効果を根治的膀胱切除術後の突発的な大量出血の患者を対象に評価する。

**方法：**

待機的膀胱切除術を受けた17歳以上の患者20症例に対して実施した（2007年6月～2008年3月）。膀胱切除術時の出血に対してHES 130/0.4投与し、30%希釈時点で無作為にフィブリノゲン投与群（フィブリノゲン：45mg/kg）とプラセボ群（生理食塩液：2.25mL/kg）に割付けた。主要評価項目はトロンボエラストメトリーにより測定した最大血餅硬度（MCF）、副次評価項目は出血量、術後の輸血量、他のトロンボエラストメトリーのパラメータ、トロンビン生成及び血小板機能等とした。

**結果：**

HES投与によって、ヘマトクリット値は0.43から0.29、MCFは59.2mmから50.6mmへと顕著に低下し、プラセボ群では更なるMCFの低下が見られたが、フィブリノゲン群ではMCF及び最大血栓形成速度は有意に増大した（各々、 $p<0.05$ ）。血漿中フィブリノゲン濃度は30%希釈時に3.23g/Lから1.74g/Lに低下したが、フィブリノゲン投与後は2.41g/Lに上昇したのに対し、生理食塩液投与後は1.9g/Lの上昇であり（ $p<0.05$ ）、この有意な差は投与6時間後も持続していた。手術中に赤血球を投与した症例数はフィブリノゲン群：2/10症例、プラセボ群：8/10症例であり（ $p<0.05$ ）、手術後48時間までの平均赤血球投与量はフィブリノゲン群：0単位、プラセボ群：1.5単位であった（ $p<0.05$ ）。また、血小板機能及びトロンビン生成は30%希釈により低下した。フィブリノゲンは低下した血小板機能に影響しなかった。

**結論：**

待機的膀胱切除術中の大量出血において、HES 130/0.4の急速投与はMCF低下に伴う凝固障害を引き起こすが、止血介入療法としてのフィブリノゲン製剤投与により、MCF及び最大血栓形成速度は顕著に改善し、術後の赤血球投与量が減少した。

2) その他の比較試験

i) Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost.* 2009; 102:137-44. Karlsson M, et al.<sup>12)</sup>

**目的：**

フィブリノゲン製剤の予防的治療効果について、冠動脈バイパス術を受けた大量出血患者において評価する。

**方法：**

期待的に冠動脈バイパス移植術を受けた患者20症例を対象とした（2006年9月～12月）。選択基準は術前の血漿フィブリノゲン濃度が3.8g/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止血評価とした。

**結果：**

有害事象が発現した症例数はフィブリノゲン群 10 例中 0 例、対照群 10 例中 1 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  $0.6 \pm 0.2$  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： $565 \pm 150$  mL、対照群： $830 \pm 268$  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： $110 \pm 12$  g/L、対照群： $98 \pm 8$  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、冠動脈バイパス移植術後の出血が減少し、忍容性が認められた。

ii) The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury Int J care injured* 2011;42:697-701. Nienaber U, et al<sup>13)</sup>

**目的：**

FFP 投与を基本とする治療法と濃縮凝固因子製剤投与を基本とする治療法について疾病率、死亡率及び輸血量を比較する。

**方法：**

18 歳以上 70 歳以下の重症の鈍的外傷患者（ER 搬入時の Injury Severity Score (ISS) が 16 以上、Base Excess (BE) が  $-2.0$  mmol/L 以下）で、胸部、腹部及び/又は抹消への関連外傷を受けた症例でフィブリノゲンとプロトロンビン複合体 (PCC) の投与症例及び FFP の投与症例 18 例を選択し、外傷性脳障害が認められる場合は除外した（2005 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日）。主要評価項目は入院中の死亡率、敗血症や多臓器不全の発生頻度、ICU での人工呼吸装着期間、ICU 滞在期間、入院期間とし、副次評価項目は輸血用製剤（血小板、FFP、赤血球）の投与単位数とした。

**結果：**

搬入後 6 時間以内の赤血球投与量は、フィブリノゲン/PCC 群、FFP 群でそれぞれ 1.0U、7.5U、24 時間以内ではそれぞれ 3.0U、12.5U（ $p<0.005$ ）であった。また、血小板投与量は搬入後 24 時間以内でフィブリノゲン/PCC 群 0U、FFP 群 2U であった。死亡例はフィブリノゲン/PCC 群 3 例、FFP 群 2 例でいずれも死因は血栓以外であった。多臓器不全の発生はフィブリノゲン/PCC 群 3 例、FFP 群 11 例（ $p<0.015$ ）で認められ、フィブリノゲン/PCC 群で有意に少なかった。ICU での人工呼吸装着期間及び入院期間もフィブリノゲン/PCC 群で低下傾向を示したが、有意差はなかった。

**結論：**

外傷患者の危機的出血に対して、外傷後急性期における凝血異常の治療に濃縮凝固因子製剤投与を基本とした考え方を適用することによって追加リスクを与えることなく、かなりの量の赤血球、FFP、血小板を節約できることが示された。また、濃縮凝固因子製剤投与による敗血症や臓器不全の発生頻度の低減効果は、ICU 滞在時の人工呼吸装着期間や入院期間の低減傾向にも繋がる。更に濃縮フィブリノゲン製剤はより短時間に、より効果的な血中フィブリノゲン濃度の上昇をもたらすことができることが示された。危機的な血漿中フィブリノゲン濃度の閾値については十分に理解されているとは言えず、ほとんどのガイドラインではフィブリノゲンレベルを 100 mg/dL 超に維持することを推奨しているが、新しいデータでは血栓形成に求められる最低限のフィブリノゲン濃度として 200 mg/dL 超を示唆しており、最近欧州で発行された外傷による急性凝血異常の治療に関するガイドラインではフィブリノゲンレベルを 150~200 mg/dL に維持するように推奨している。

iii) The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage - an observational study. *Transfusion Medicine* 2012;22(5):344-9. Ahmed S, et al. 14)

**目的：**

輸血用製剤の使用及び臨床効果を指標として、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：**

推定出血量 2.5L 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に対する治療と定義される産科大量出血の患者を対象とした（2009 年 1 月 1 日～2011 年 6 月 30 日）。全ての患者のフィブリノゲン値は 2g/L 未満であった。産科大量出血の発生率は 77/21614 例であり、その約半数の 34 例（フィブリノゲン：20 例、クリオ：14 例）にフィブリノゲン製剤又はクリオプレシピテート（クリオ）が投与された。評価項目は推定出血量、出血原因、内科及び外科的処置、赤血球輸血単位数、プロトロンビン複合体（PCC）投与単位数、血小板投与単位数、臨床効果、副作用及び血漿中フィブリノゲン濃度とした。

**結果：**

血中フィブリノゲン濃度はフィブリノゲン群及びクリオ群でそれぞれ  $2.01 \pm 0.19$  g/L、 $2.11 \pm 0.26$  g/L 上昇し、両群で同等であった。しかし、血中フィブリノゲン濃度の上昇と投与量との相関はクリオ群と比較して、フィブリノゲン群の方が高かった。推定出血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、有意差はなかった。赤血球や PCC 投与量もクリオ群の方がフィブリノゲン群に比して多かったが、有意差はなかった。血小板の投与量は両群で同等だった。全ての症例で止血が得られ、母体の死亡例はなかった。入院期間はフィブリノゲン群： $6.55 \pm 0.81$  日、クリオ群： $5.21 \pm 0.33$  日であり、退院時までに血栓症の合併は認められなかった。

**結論：**

ウイルスの不活化を行ったフィブリノゲン製剤はクリオ以上に安全であり、産科大量出血における低フィブリノゲン血症に対してクリオと同様に有効であることが示された。凍結

乾燥したフィブリノゲン製剤はクリオプレシピテート及び FFP と比較して、準備時間が最短であることや、より少量の投与で血中フィブリノゲン濃度を急速に回復させることができることから、今回の試験では症例数が少ないものの、出血量及び輸血用製剤投与量の低減傾向において評価に値する。最近の欧州での多分野における調査委員会では、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は 1.5～2.0g/L を推奨している。また、研究においても分娩出血時にフィブリノゲン濃度が 2.0g/L を下回ると重篤な産後出血リスクとの相関が高いことを示している。

iv) Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate –based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Critical Care*. 2011; 15:R83. Schöchl H, et al.<sup>15)</sup>

**目的：**

FFP 投与を基本とした治療を受けた症例を対象に、凝固因子製剤投与の効果について後ろ向きに検討する。

**方法：**

2006 年から 2009 年にかけて Salzburg Trauma Center (STC：オーストリア) においてトロンボエラストメトリーに基づき、凝固因子製剤(フィブリノゲン製剤及びプロトロンビン複合体製剤) 投与を受けた症例 (FIB-PCC 群) 及び German Society for Trauma Surgery で登録されている FFP 投与を基本とした治療を受けた症例 (FFP 群) のうち、以下の基準を満たす症例を抽出し、凝固因子製剤投与の効果について後ろ向きの検討を実施した。

(1)18 歳～70 歳、(2) Injury Severity Score (ISS)  $\geq$  16、(3) 搬入時 Base deficit  $\geq$  2 mmol/  
(4)胸部及び/又は腹部及び/又は末梢の Abbreviated injury score (AIS)が 3  $\geq$  かつ頭頸部の AIS が 5 未満、(5)Revised Injury Severity Score (RISC)及び Trauma Injury Severity Score (TRISS)を算出できるすべての情報が記録されている症例

**結果：**

FIB-PCC 群 (80 症例) での FIB 及び PCC 平均投与量はそれぞれ 6g 及び 1,200 単位であったのに対して FFP 群 (601 症例) の平均投与量は 6 単位であった。FIB-PCC 群及び FFP 群における赤血球投与単位数はそれぞれ 1～28 単位及び 1～64 単位であり、赤血球投与回避症例の割合については FIB-PCC 群で 29%であったのに対して、FFP 群では 3%にすぎなかった ( $p < 0.001$ )。さらに、血小板投与回避症例の割合については FIB-PCC 群で 91%、FFP 群では 56%と、FIB-PCC 群で有意に高く ( $p < 0.001$ )、入院期間についても FIB-PCC 群は FFP 群に比べ有意に短かった ( $p < 0.005$ )。しかし、mortality については両群間に有意差は認められなかった ( $p = 0.69$ )。

**結論：**

外傷患者に対するトロンボエラストメトリーに基づくフィブリノゲン製剤およびプロトロンビン複合体による止血療法は輸血用製剤の投与量を有意に低減することがわかった。

3) 臨床試験等

i) National audit of the use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia.

Transfusion Medicine 2012;22(5):350-5. Gollop ND, et al<sup>16)</sup>

**目的：**

フィブリノゲン製剤による迅速な低フィブリノゲン血症の改善及び出血の低減効果について検証すること及び安全性を評価すること。

**方法：**

制御不能の出血における低フィブリノゲン血症の 46 症例及び術前あるいは出血リスク低減のための予防として 17 症例、計 63 症例に対して、フィブリノゲン製剤を投与した(2008 年 11 月～2010 年 6 月)。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：**

血漿中フィブリノゲン濃度はフィブリノゲン投与前：0.9 g/L (四分位範囲：0.6-1.3) からフィブリノゲン投与後：1.8 g/L (1.4-4.3) ( $p<0.001$ ) へと顕著に上昇した。フィブリノゲン投与後の止血時間は 1 時間以内：9 症例、1～4 時間：22 症例、4～24 時間：5 症例であり、10 症例では出血が継続していた。また、輸血用製剤の投与量は RBC:4→0( $p<0.001$ )、FFP:4→0 ( $p<0.001$ ) と有意に低減した。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。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：**

フィブリノゲン製剤は激しい出血を伴う低フィブリノゲン血症を改善し、輸血用製剤の投与量及び出血に起因する合併症の低減を可能とする。

ii) Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma Fibrinogen concentrations. Br J Anaesth 2008;101(6):769-73. Fenger-Eriksen C, et al.<sup>17)</sup>

**目的：**

低フィブリノゲン血症を伴う大量出血患者を対象にフィブリノゲン製剤を用いた補充療法の効果を臨床検査値及び臨床症状から評価する。

**方法：**

血中フィブリノゲン濃度 2 g/L 未満で大量出血治療のためにフィブリノゲン製剤の投与を受けた患者 43 症例を対象とした。投与量は、血漿中フィブリノゲン濃度、出血の重篤度、体重及び Haemocompletan®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。血液成分の投与量は、大学病院 Blood Bank の電子データベースから入手し、血液製剤による治療の観察期間はフィブリノゲン製剤投与後 48 時間とした。出血量については患者のカルテから入手し、凝固関連臨床検査値としては、血小板数、血漿中フィブリノゲン濃度、APTT、PT 及び D-ダイマーを調査した。全ての患者においてフィブリノゲン製剤投与前後の凝固関連臨床検査値の記録が入手可能であった。主要評価項目は、輸血量及び凝固関連臨床検査値の変化とした。さらに、フィブリノゲン製剤投与前後 24 時間の推定出血量及び特にアナフィラキシーや血栓塞栓事象に注目したフィブリノゲン濃縮製剤投与に関連する有害事象についても調査した。

## 結果：

平均年齢は 49.5 歳（男性 15 例、女性 28 例）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）、鬱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。赤血球、FFP 及び血小板の各総投与量はフィブリノゲン製剤投与 12 時間後には有意に低減した。平均総出血量は、成人グループで 4,000 mL から 500 mL に有意な減少を示し、小児グループ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。フィブリノゲン補充後 48 時間以内にフィブリノゲンとの因果関係が完全には否定できない以下の 3 つの有害事象が認められた。(1) 1 名の患者についてフィブリノゲン補充 24 時間以内に神経過敏及びいびきが看護師から報告、(2) 1 名の患者はフィブリノゲン補充 24 時間後に戦慄を報告、(3) 1 名の患者ではフィブリノゲン補充後 18 時間以内に更なる出血の問題もなく集中治療室から退室、しかし 8 時間後に病棟で死亡した。この患者の死因は特定されていなかった。フィブリノゲンは死亡 24 時間前までに投与されていた。

## 結論：

フィブリノゲン製剤によるフィブリノゲン補充療法は、血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ものと示唆された。

<日本における臨床試験等\* >

### 1) 比較試験等

該当なし

### 2) 臨床試験等

i) Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. J Obstet Gynaecol Res 2013;39(4):770-6. Kikuchi M, et al. <sup>18)</sup>

## 目的：

希釈性又は消費性凝固障害を合併した産科出血例に対するフィブリノゲン製剤補充療法の有効性及び安全性についてレトロスペクティブに評価した。

## 方法：

低フィブリノゲン血症の治療のために過去 5 年間に当施設でフィブリノゲン製剤を投与された凝固障害症例 18 例（希釈性：8 例、消費性：10 例）について評価した。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 ダイマー値を調査した。投与された赤血球、新鮮凍結血漿及び濃縮血小板の単位数、出血量、臨床症状並びに有害事象について

は診察及び臨床検査記録から入手した。

**結果：**

フィブリノゲン製剤に対する効果は、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) で著効若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、フィブリノゲン製剤補充療法後にフィブリノゲン値は有意に上昇した (フィブリノゲン製剤 1 g あたり約 40mg/dL)。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療法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製剤補充療法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思われた。

※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) Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. Critical Care 2011;15:R239. Sibylle KL, et al.<sup>24)</sup>

1995 年から 2010 年までの 91 試験報告 (FFP 関連：70 報、フィブリノゲン関連：21 報) を元に、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ついて分析したレビューであり、フィブリノゲン製剤に関する比較試験は 5 報 (FFP との直接比較試験 3 報、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 2 報) である。フィブリノゲン製剤に関する臨床効果の報告自体はそれほど多くはないが、FFP やコロイド及び晶質液に対して有用性を示す首尾一貫した結果示されており、フィブリノゲン製剤の後天性適応は 15 ヶ国以上で承認されている。FFP は罹患率や死亡率のリスク増大と関連していると報告されており、手術中での有効性や大量輸血時の適正投与量を支持するエビデンスについても疑問が投げかけられている。

FFP と血液製剤非投与群 (コロイド又は晶質液) との 7 つの比較試験のうち、6 試験で有意差は認められなかった。それに対し、輸血用製剤投与に対するフィブリノゲンの効果に関しては 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の 20% 及び 44% しか術後の輸血用製剤投与の必要はなかった。さらに、フィブリノゲンについては 4 つの後ろ向き無比較試験で輸血用製剤の投与量低減が確認され、5 つの症例報告ではフィブリノゲン投与による輸血用製剤の投与量低減効果が示唆された。

FFP 投与群と FFP 非投与群との比較 8 試験において、FFP 群の生存期間に対する効果は 3 試験で認められず、5 試験では生存期間が短縮し、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、FFP 1 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影響に関して調べた 4 試験について、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かった。また、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 投与で 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。

全評価項目に対する FFP 投与の有用性は 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。

フィブリノゲンの効果を示すエビデンスには、FFP とは異なり一貫性があり、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おいては、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 Pharmacovigilance 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 36 症例中 1 例 (3%)、対照群で 37 症例中 7 例 (19%) フィブリノゲンに関する無比較試験及び症例報告 240 症例中 7 例で有害事象が報告された (発生頻度: 3%)。4 例: 動脈虚血 (大量出血で 12 単位以上の RBC 投与症例)、1 例: 戦慄、1 例: 急性腎不全 (種々の止血剤の大量投与例)、1 例: イライラ感及びいびき呼吸。本分析において、FFP の臨床効果にはバラツキがあり、明確な臨床上的有用性が認められず、有害となる場合もあることが示唆された。

一方、術中のフィブリノゲン投与を評価した報告は少なかったが、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

において一貫した有用性が認められ、安全性についても問題はなかった。

### (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)

英語で書かれた教科書では、クリオプレシピテートの使用を推奨する記載は多数みられるが、濃縮フィブリノーゲン製剤の使用についての記載は認められない。おそらく英語圏の国で使用承認がとれていないからであると思われる。ドイツでは使用承認がとれているので、ドイツの教科書には記載があるかもしれないが、調査できていない。

#### <日本における教科書等>

1) 日本においては適応がなく、適応外で使用するにしても限られた施設でしか使用できないためか、日本における教科書などでの標準治療としての記載は見つけられなかった。

### (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) 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/122007/2005).<sup>19)</sup>

出血傾向の先天性低、異常若しくは無フィブリノーゲン血症の患者に対する出血の治療及び予防として推奨している。

後天性低フィブリノーゲン血症での制御不能の重症出血の治療として、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ーゲン消費の増大や②重症の肝機能障害患者でのフィブリノーゲン合成障害を生じた場合。

用法・用量は通常まずフィブリノーゲンを1~2g投与し、必要に応じて追加投与する。また、胎盤剥離のような重症出血時は4~8g投与する。

2) 欧州のガイドライン

**Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline.**<sup>20)</sup>

本ガイドラインでは、低フィブリノーゲン血症は大量出血に関連して、通常引き起こされるが、中でもフィブリノーゲンは凝固系カスケード及び血小板凝集のリガンドとしての最終構成要素であり、凝固及び血小板機能に影響を及ぼす因子であることが記載されている。血液凝固障害を伴う外傷患者のフィブリノーゲン濃度は0.9g/L (IQR : 0.5-1.5g/L) であり、トロンボエラストメトリーを使用した最大凝血塊堅固 (MCF) は6mm (IQR : 0-9mm) であるのに対して、MCFが7mm以下の健常者はわずか2.5%である。また外傷患者において、MCF7mmはフィブリノーゲン濃度約2.0g/Lに相当する。更に大量出血において、フィブリノーゲンは最初に減少する凝固因子であると言われており、分娩後出血において重篤な出血傾向に進行するのは、フィブリノーゲン濃度が2.0g/L以下の場合であるとした上で、以下のように述べられている。

大量の出血と 1.5～2.0g/Lを下回るフィブリノゲン濃度もしくはトロンボエラストメーターでの機能性フィブリノゲン障害を伴う場合は、フィブリノゲン又はクリオプレシピテートでの治療を推奨する（Grade 1C）。最初の投与量としてはフィブリノゲン濃縮製剤 3～4g<sub>u</sub>又はクリオプレシピテート 15～20 単位/70kg (50mg フィブリノゲン/kg) で、繰り返し投与はトロンボエラストメーターの指標や血中フィブリノゲン濃度に基づいて実施する（Grade 2C）。

### 3) オーストラリアのガイドライン

Patient Blood Management Guidelines: Module 1- Critical Bleeding / Massive Transfusion.<sup>23)</sup>

本ガイドラインでは、フィブリノゲンは最初の血小板の凝集及び安定なフィブリン凝血塊を形成する役割を担っており、凝固システムの基本成分であると記載されている。また、現行のガイドラインではフィブリノゲン濃度は 1.0g/L 以上を維持することとしており、FFP を使用しても上記の濃度を維持できない場合はクリオプレシピテート若しくはフィブリノゲン濃縮製剤の使用を推奨している。しかしながら、産科大量出血においては、これらの製剤の早めの投与が必要となる可能性があるとして記載されている。

#### <日本におけるガイドライン等>

##### 1) 該当なし

(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は公表されていない。

##### 2) 臨床使用実態

本邦では産科領域を中心に使用している施設、周術期を中心に使用している施設は存在するが、使用実態については報告されていない。（来年の日本麻酔科学会にて周術期の使用に関して報告される予定である）

(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) 循環血液量を超える大量出血時に、輸液や赤血球製剤の輸血のみが優先されると、止血のために必須の凝固因子の漏出により希釈性凝固障害を招くこととなる。従って、速やかに凝固検査を実施し、必要な止血能の評価を行うことが重要である。近年、大量出血時の輸血療法において、赤血球製剤、FFP、血小板製剤を等量使用することにより、希釈性及び消費性の凝固障害と血小板減少を回避することが示されている。しかし、FFP に含まれる凝固因子活性は低く、凝固に必要な血中濃度を得るには短時間での大量投与が必要となり、容量過負荷、クエン酸ナトリウムの負荷が常に問題となる。従って、十分量の

FFPの投与は困難で止血能に対する効果が不十分なまま使用されていることが多い。凝固異常を伴う大量出血において、最初に止血に必要なレベルを下回る凝固因子はフィブリノゲンである。故にフィブリノゲンを早期に止血可能な濃度まで補充する必要があるが、現在、日本でフィブリノゲン補充として認められているのは FFP のみである。しかし、FFP によるフィブリノゲン濃度の改善効果には限界があり、制御不能な大量出血に対しては短時間・少容量でフィブリノゲン濃度の改善効果が期待できるフィブリノゲン製剤の使用が妥当であると考ええる。

#### <要望用法・用量について>

1) 欧州のガイドライン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 3 g~4 g のフィブリノゲン製剤投与を推奨している。フィブリノゲン製剤 3 g/回投与により理論的にフィブリノゲン濃度は約 100 mg/dL 上昇し止血可能なレベルに達する。

#### <臨床的位置づけについて>

1) 大量出血における凝固障害症例において、現在、日本でフィブリノゲン補充として認められているのは FFP のみである。しかし、FFP には①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、②有効なフィブリノゲン値の補正を行うには大容量の投与が必要であり、体液過剰を生じる可能性があること、③血液型抗原に基づいた輸血を行う必要があること、④輸血関連急性肺障害 (TRALI) のリスクがあること、⑤使用前の融解に時間を要すること、といった問題点がある。フィブリノゲン製剤はこのような問題点を回避でき、かつ、早期に血中フィブリノゲン濃度の改善が期待できる。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 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有効性は FFP に比べ一貫しており、現時点では本要望書に記載したように、かなりのエビデンスが蓄積されていると考える。更に欧州のガイドラインでも推奨されている。フィブリノゲン製剤の投与は基本的に補充療法であり、必要な血中濃度に戻れば自ずと止血は達成されるわけで、この効果を臨床試験を実施して確認することは、現時点では不要と考える。しかし、臨床試験が必要な対象疾患の状況(救命処置を要する患者)を踏まえ、比較試験ではなく、使用経験的な一般臨床試験しかできないであろう。

## 5. 備考

### <その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

1) 麻酔関連偶発症例調査(3)-第2次調査報告. 日本麻酔科学会 安全委員会・偶発症例調査専門部会. 1999-2003.

- 2) 坂口嘉郎. 大量出血に対する輸液・輸血療法の実際と問題点. *Anet*. 2011; 15(2): 3-6.
- 3) 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, 花井慶子, 菊地良介, 柴山修司, 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.
- 4) 宮田茂樹. 心臓血管外科手術における輸血療法. *医学のあゆみ*. 2010; 235(1): 59-65.
- 5) 稲田英一. 日本における妊産婦死亡：麻酔科医の立場から考える. 産科麻酔における期管理：日本麻酔科学会の取り組み. *日本臨床麻酔学会誌*. 2012; 32(7): 852-7.
- 6) Consensus Conference: Fresh-frozen plasma: indications and risks. *JAMA*. 1985; 253: 551-3.
- 7) 高松純樹. 大量出血時の病態と輸血療法－フィブリノゲン濃縮製剤投与の有用性. *医学のあゆみ*. 2010; 235(1): 66-71.
- 8) Wolff G. Fresh frozen plasma: effects and side effects. *Biblthca haematol*. 1980; 46: 189-206.
- 9) Urbaniak SJ, Cash JD. Blood replacement therapy. *Birt Med Bull*. 1977; 33: 273-82.
- 10) Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, 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.
- 11) Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tønnesen E, Ingerslev J, 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. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(5):795-802.
- 12) 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; 102:137-144.
- 13) Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schöch H, Attal R, Breitkopf R, et al. The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury Int J care injured*. 2011; 42: 697-701.
- 14) 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. *Transfusion Medicine*. 2012; 22(5): 344-9.
- 15) Schöch H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, Arndt C, Hanke A, Voelckel W and Solomon C. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate –based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Critical Care*. 2011; 15:R83
- 16) 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.
- 17) 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.

- 18) 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.
- 19) Guideline on Core SmPC for Human Fibrinogen Products. (EMA/CHMP/BPWP/122007/2005).
- 20) Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. *Critical Care.* 2013; 17: R76.
- 21) Massive Transfusion Protocol for Hemorrhagic Shock. ASA Committee on Blood Management..
- 22) Practice Guideline for Perioperative Blood Transfusion and Ajuvant Therapies.
- 23) Patient Blood Management Guidelines: Module 1- Critical Bleeding / Massive Transfusion.
- 24) 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.