

(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 ; 日本外傷学会 )</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>位 (全 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>日本救急医学会 (選定理由) 同様の治療領域であるため。</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 6000 人/年 &lt;推定方法&gt; 12 万例を超える外傷データが登録されている日本外傷データバンクには大量出血によるショックを伴う症例が年間約 1500 例登録されている。厚生労働省の人口動態調査 (死亡者数) と照合すると、このデータが日本の外傷全体の 1/8 を登録していると推定される。ショックの症例の 1/2 に本剤が投与されると推定して算出した。</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) 大量出血の原因は外傷、大動脈瘤破裂、心大血管や肝臓の手術、産科出血などが多い<sup>1)</sup>。日本麻酔科学会による「麻酔関連偶発症例調査」では危機的偶発症例の死因の第一位は、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大半を占めることが明らかになった<sup>1)</sup>。 入院後 48 時間以内の外傷に関連した死亡原因の 50% は依然として制御不能な出血である<sup>2)</sup>。大量出血の際には、著明な消費性凝固障害と線溶亢進、すなわちフィブリノゲンの減少と二次線溶亢進に伴う FDP/D-dimer の著増を呈する。このような場合に輸液と赤血球輸血のみの対応では希釈性の凝固因子低下となり出血傾向を助長するばかりであり、凝固因子を補充することは極めて重要である。また近年、外傷による大量出血の患者に対しては、消費性および希釈性による凝固障害や血小板減少が生じるために、早期から新鮮凍結血漿 (FFP) や濃厚血小板の投与が推奨されている。 外傷以外では、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、</p>	

予期せぬ大量出血をきたすことがあるとされている<sup>4)</sup>。  
肝硬変を背景とした肝臓癌および肝臓移植手術症例では、血小板減少および凝固因子の産生低下と臓器自体の易出血傾向が推察されている<sup>3)</sup>。  
産科においては、現在でも日本全国で年間 50 名前後の妊産婦死亡が報告されており、そのうち大量出血が原因で亡くなった方が約 25%と最も多い<sup>5)</sup>。  
産科大量出血では、短時間に比較的大量の出血によりショック状態となり<sup>6)</sup>、さら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<sup>とされている</sup><sup>7)</sup>。  
以上のことから、外傷患者を含めこれらの病態では速やかに凝固障害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（致命的な疾患）」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

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

大量出血に伴う低フィブリノゲン血症の治療は、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）が標準的治療法となっている。とりわけ、Fib 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、ヨーロッパのガイドラインでも推奨されている<sup>8) 9) 10) 11) 12)</sup>。一方、本邦においては、FFP のみが認められており、「血液製剤の使用指針、平成 17 年 9 月（平成 24 年 3 月一部改正）厚生労働省医薬食品局血液対策課」においても、大量出血時の FFP の使用は、「希釈性凝固障害による止血困難が起こる場合に新鮮凍結血漿の適応となる。」との記載がなされている。一方、同指針の「新鮮凍結血漿の適正使用」においては、「新鮮凍結血漿の投与は、他に安全で効果的な血漿分画製剤あるいは代替医薬品（リコンビナント製剤など）がない場合にのみ、適応となる。」との記載がなされている。FFP 又はクリオ製剤は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高いこと<sup>13)</sup>、②有効なフィブリノゲン値の補正を行うには FFP やクリオ製剤で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>13) 14) 15)</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>16)</sup>、④輸血関連急性肺障害（TRALI）のリスクがあること<sup>14)</sup>、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。

	<p>また、国内外における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、Fib 製剤投与が有用であるとの報告がなされている<sup>2) 17) 18) 19) 20) 21) 22) 23)</sup>。</p> <p>このような背景から、日本輸血・細胞治療学会、日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会から大量出血血漿例における低フィブリノゲン血症に対する Fib 製剤の早期適応追加要望が厚生労働省に既に提出されている。以上のことより、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

<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 checked="" 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に下線)</p>									
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	販売名 (企業名)	承認なし								
効能・効果										
用法・用量										
備考										
<p>英国</p>	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		
販売名 (企業名)	承認なし									
効能・効果										
用法・用量										
備考										
<p>独国</p>	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Haemocompletan P (CSL Behring)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重度の肝実質障害による合成障害</li> <li>・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</li> <li>・フィブリノゲン喪失量の増大</li> </ul> <p>(承認時期：2005年3月)</p> </td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>投与は、凝固障害の治療経験豊富な医師の監</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Haemocompletan P (CSL Behring)	効能・効果	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重度の肝実質障害による合成障害</li> <li>・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</li> <li>・フィブリノゲン喪失量の増大</li> </ul> <p>(承認時期：2005年3月)</p>	用法・用量	投与は、凝固障害の治療経験豊富な医師の監			
販売名 (企業名)	Haemocompletan P (CSL Behring)									
効能・効果	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重度の肝実質障害による合成障害</li> <li>・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</li> <li>・フィブリノゲン喪失量の増大</li> </ul> <p>(承認時期：2005年3月)</p>									
用法・用量	投与は、凝固障害の治療経験豊富な医師の監									

			<p>視下で行うべきである。</p> <p><u>出血の治療</u></p> <p>成人</p> <p>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。</p> <p>小児</p> <p>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 1 kg あたり 20～30 mg を投与する。</p>	
		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		
	<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況</p> <p>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input 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	<p>《欧州のガイドライン》</p> <p>(1)</p> <p>【ガイドライン名】</p> <p>Guideline on Core SmPC for Human Fibrinogen Products (EMA/CHMP/BPWP/122007/2005).<sup>8)</sup></p> <p>【効能・効果】</p> <p><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>【用法・用量】</p> <p>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>【ガイドラインの根拠論文】</p> <p>なし</p> <p>(2)</p> <p>【ガイドライン名】</p> <p>Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. Critical Care. 2013; 17: R76.<sup>9)</sup></p> <p>【効能・効果】</p> <p><u>出血した外傷患者の治療</u></p> <p>【用法・用量】</p> <p><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もしくはトロンボエラストメーターで</u></p>

		<p>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）。<u>最初の投与量としては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トリ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>【ガイドラインの根拠論文】</p> <p>1) Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, Allaouchiche B, Negrier C. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. J Thromb Haemost. 2007; 5(2): 289-95.<sup>24)</sup></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.<sup>25)</sup></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.<sup>26)</sup></p> <p>4) Herbert S, Ulrike N, Georg H, Wolfgang V, Csilla J, Gisela S, Sibylle KL, Cristina S. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM<sup>®</sup>)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. Critical Care 2010; 14: R55.<sup>27)</sup></p>
	独国	ガイドライン名
		<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>
		<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>

		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>12)</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. <sup>28)</sup> 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. <sup>29)</sup>
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) Pub Med を用い検索した（2008年1月1日～2013年9月30日）

・ Key word : 「fibrinogen」「bleeding」「hemorrhage」「surgery」「prospective studies」

Result : 86

・ Key word : 「fibrinogen」「bleeding」「hemorrhage」「outcome」

Result : 241

・ Key word : 「fibrinogen concentrate」「bleeding」「hemorrhage」「surgery」「aortic replacement」

Result : 134

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8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

① 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.<sup>17)</sup>

目的 :

大動脈置換術を受けた出血患者の第一の止血治療として、フィブリノゲン濃縮製剤の輸血用製剤投与量低減効果について評価する。

方法 :

2008年6月から2010年4月の期間で、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。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：フィブリノゲン濃縮製剤1gを50mLの注射用蒸留水で溶解、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、血小板の総ユニット数、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ユニット数、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：

治療開始から 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。輸血用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かった。更にどの重篤な有害事象も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 例あり、心筋梗塞の病歴のある 77 歳の患者で、不安定な呼吸状態で CT スキャン測定のために移動中に心肺停止に陥り (Day1)、この際は蘇生には成功したが、後日死亡 (Day28) した。プラセボ群には 2 例あり、肺動脈塞栓症及び空気塞栓症だった。両群ともウイルス感染は認められなかった。

#### 結論：

本試験により、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た。もし、より大規模な試験でこの結果が確認されれば、フィブリノゲン濃縮製剤投与は輸血の低減や回避の具体的な手段を提供するであろう。

② 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.<sup>18)</sup>

#### 目的：

根治的膀胱切除術後の突発的な大量出血の患者において、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濃縮製剤の止血効果を評価する。

#### 方法：

2007 年 6 月から 2008 年 3 月に待期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。膀胱切除術時の出血に対して HES 130/0.4 で補充し、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) に割付けをした。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) とし、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による希釈(33%希釈)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へと顕著に低下した。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、 $p<0.05$ )。手術後48時間の赤血球投与症例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。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。

**結論：**

待機的膀胱切除術中の大量出血において、HES 130/0.4の急速輸液は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濃縮製剤投与により、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

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.<sup>19)</sup>

**目的：**

冠動脈バイパス移植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大学病院で待期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。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 $0.6\pm 0.2$ 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

バイパス移植術後の出血が減少し、忍容性が認められた。

② Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schöchl 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.<sup>2)</sup>

**目的：**

初期の蘇生時の凝血異常に対する2つの治療方針（①FFP投与を基本とする治療、②濃縮凝固因子製剤投与を基本とする治療）について疾病率、死亡率及び輸血量の観点から比較する。

**方法：**

2005年1月1日から2007年12月31日の期間で、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-2.0mmol/L以下）中、胸部、腹部及び/又は抹消への関連外傷を受けた症例で、フィブリノゲン製剤とプロトロンビン複合体（PCC）投与症例及びFFP投与症例、各18症例について後ろ向きに評価を実施した（投与量：フィブリノゲン製剤2～7g、PCC600～2000IU）。なお、外傷性脳障害が認められる場合は除外した。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。症例数は各群18症例を選択した。

**結果：**

赤血球投与単位数は搬入後6時間以内でフィブリノゲン/PCC群：1.0U、FFP群：7.5U、24時間以内でフィブリノゲン/PCC群：3.0U、FFP群：12.5U（ $p<0.005$ ）だった。血小板投与単位数は搬入後24時間以内でフィブリノゲン/PCC群：0単位、FFP群：2単位であった。死亡例はいずれも死因は血栓以外であるが、フィブリノゲン/PCC群で3例、FFP群で2例あった。多臓器不全発生頻度はフィブリノゲン/PCC群：3例、FFP群：11例（ $p<0.015$ ）であり、フィブリノゲン/PCC群で有意に減少した。ICUでの人工呼吸施行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：**

危機的な出血を伴う外傷患者において、外傷後の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、より効果的な血漿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100mg/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200mg/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 150～200mg/dL に維持するように推奨している。

③ 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.<sup>20)</sup>

**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輸血用製剤の使用及び臨床効果を指標として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2.5L以上、RCC5単位以上の輸血あるいは凝固障害に対する治療を受けた産科大量出血患者を対象として、後ろ向き試験を実施した。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）。なお、投与量はフィブリノゲン濃縮製剤：4±0.8g、クリオ：2.21±0.35 poolsであり、クリオに含まれるフィブリノゲン濃度は1470±263（727-2182）mg/poolであった。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：**

薬剤投与後の血漿中フィブリノゲン濃度の上昇程度はフィブリノゲン群：2.01±0.19g/L、クリオ群：2.11±0.26g/Lであり、両群で同等であった。しかし、血漿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±0.81日、クリオ群：5.21±0.33日であり、退院時まで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濃縮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濃縮製剤はクリオプレシピテートと及び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、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の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。

### 3) その他の臨床試験

① 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.<sup>21)</sup>

#### 目的：

フィブリノゲン濃縮製剤が迅速な低フィブリノゲン血症の是正と日常的臨床診療における出血を低減できるかについて検証すること及び安全性を評価すること。

#### 方法：

2008年11月から2010年6月までの期間中、63症例（制御不能の出血における低フィブリノゲン血症46症例及び術前あるいは出血リスク低減のための予防投与17症例）に対して、フィブリノゲン濃縮製剤3g（2~4g）を投与した。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：0.9g/L（四分位範囲：0.6-1.3）からフィブリノゲン投与後：1.8g/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：

フィブリノゲン濃縮製剤は激しい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。

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.<sup>22)</sup>

#### 目的：

低フィブリノゲン血症を伴う大量出血患者の臨床検査値及び臨床症状に対するフィブリノゲン濃縮製剤を用いた補充療法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（2g/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症例を対象とした。フィブリノゲン濃縮製剤は、以前著者が公表したフィブリノゲン2g投与により血漿中フィブリノゲン濃度は1g/L上昇するという結果に準じて投与した。実際の投与量は、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1-2g、重篤な出血の場合は累積投与量4-8g）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濃縮製剤投与後 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濃縮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、フィブリノゲン濃縮製剤投与前後 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：

43 症例中、15 症例が男性、28 症例が女性であり、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 症例、鬱血性心疾患の手術中に出血が問題となった新生児 4 症例、心肺手術 14 症例、腹腔内手術 6 症例、外傷 6 症例及び手術後の咽頭出血 1 症例であった。出血継続のため早期に死亡した 8 症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：

フィブリノゲン濃縮製剤によるフィブリノゲン補充療法は、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ものと思われる。

<日本における臨床試験等※>

##### 1) 比較試験

該当なし

##### 2) その他の臨床試験

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.<sup>23)</sup>

#### 目的：

単独の三次医療施設において関連患者の医療記録を回顧的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を伴う症例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こと。

#### 方法：

過去 5 年間に当施設で低フィブリノゲン血症の治療のためにフィブリノゲン濃縮製剤を投与された凝固障害症例 18 症例（希釈性：8 症例、消費性：10 症例）を同定した。フィブリノゲン製剤の投与前後（投与量：2~4 g）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：

フィブリノゲン濃縮製剤に対する全体的な反応は、著効 12 症例、有効 4 症例、無効 2 症例であった。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、フィブリノゲン濃縮製剤補充療法後にフィブリノゲン値は有意に上昇した（約 40mg/L per 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濃縮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) 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.<sup>30)</sup>

本報告は、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報告のレビューであり、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る。臨床効果に関する報告自体はそれほど多くはないが、FFP やコロイドや晶質液に対して有用性を示すより首尾一貫した結果が存在しており、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。

輸血用製剤投与に対する 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/無投与の比較試験8試験において、FFP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、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投与の血中フィブリノゲン濃度への効果に関する4試験については、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2gで0.6g/L、7.8g投与で2.0g/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。

今回評価したすべての項目（出血量、輸血量、生存、ICU滞在期間、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はるかに終始一貫しており、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 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 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。

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思われず、場合によっては有害になることさえ示唆された。

一方、今回の分析では、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) 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) なし

<日本における教科書等>

1) 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) 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>8)</sup>

出血傾向の先天性低、異常若しくは無フィブリノ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>9)</sup>

本ガイドラインでは、低フィブリノ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、フィブリノゲンは最初に減少する凝固因子と言われており、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 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トリ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>12)</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は存在するが、使用実態については報告されていない。(産科、外傷領域で現在調査中)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 本邦では、大量出血に伴う低フィブリノゲン血症における出血治療に対する主な治療法は現在、FFPの補充療法のみである。大量出血時にはさまざまな血液凝固因子が低下するが、その中でフィブリノゲンは止血機構維持に必要なレベルを最初に下回るとされている。故に、血液凝固障害を伴う大量出血を治療するには失われた血液凝固因子とりわけフィブリノゲンを速やかに止血可能な濃度まで上昇させる必要があることより、極めて妥当な効能・効果と考える。

#### <要望用法・用量について>

1) 大量出血（外傷）においてヨーロッパのガイドラインでは血中フィブリノゲン濃度を1.5～2.0g/Lを下回る場合は3g～4gのFib製剤投与を推奨している。Fib製剤3g/回投与により理論的にFib濃度は約100mg/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で血中フィブリノゲン濃度が1.0～1.5g/Lを下回る患者において、Fib製剤投与により早期に凝固障害から離脱することは極めて有用であり、総輸血量の低減が期待できる。更に、Fib製剤は製造工程にウイルス不活性化工程があり既存のFFP治療に比べ、ウイルスをはじめとする安全性に優れている。

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 大量出血時の凝固障害に伴うフィブリノゲン濃縮製剤によるフィブリノゲン補充療法はヨーロッパやアジアの数か国で承認されているが、本邦では再評価により1998年に効能・効果が「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に限定され、後天性の低フィブリノゲン血症には使用できなくなった。効能・効果が限定された理由は有効性に関するエビデンス不足とのことであるが、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。フィブリノゲン製剤の投与は基本的に補充であり、まずは必要な血中フィブリノゲン濃度に戻すことが止血達成の必要不可欠な条件となるわけで、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られる。有効性を確認するには、適切な対照薬を用いた無作為化比較試験が必要となるが、最もフィブリノゲンの補充が必要な病態である外傷や産科での大量出血例を対象に無作為化比較試験を実施することは患者の生命を危機にさらすことに繋がり極めて困難である。後天性の適応の再承認のために臨床試験が必要であるならば、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と考える。

## 5. 備考

### <その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

1) 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.

- 2) Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schöchl 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.
- 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ー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ー. *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) 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.
- 6) 宮内彰人. 出血性ショックの管理. *周産期医学*. 2008; 38: 787-891.
- 7) 岩尾憲明, 須波玲, 大森真紀子, 樋口浩二, 伏見美津恵, 中嶋ゆう子, 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): 486-491.
- 8) Guideline on Core SmPC for Human Fibrinogen Products. (EMA/CHMP/BPWP/122007/2005).
- 9) Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. *Critical Care*. 2013; 17: R76.
- 10) Massive Transfusion Protocol for Hemorrhagic Shock. ASA Committee on Blood Management.
- 11) Practice Guideline for Perioperative Blood Transfusion and Ajuvant Therapies.
- 12) Patient Blood Management Guidelines: Module 1- Critical Bleeding / Massive Transfusion.
- 13) Consensus Conference: Fresh-frozen plasma: indications and risks. *JAMA*. 1985; 253: 551-3.
- 14) 高松純樹. 大量出血時の病態と輸血療法ー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.
- 15) Wolff G. Fresh frozen plasma: effects and side effects. *Biblthca haematol*. 1980; 46: 189-206.
- 16) Urbaniak SJ, Cash JD. Blood replacement therapy. *Birt Med Bull*. 1977; 33: 273-82.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) 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.
  - 24) Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, Allaouchiche B, Negrier C. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(2): 289-95.
  - 25) 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.
  - 26) 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.
  - 27) Herbert S, Ulrike N, Georg H, Wolfgang V, Csilla J, Gisela S, Sibylle KL, Cristina S. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM<sup>®</sup>)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care* 2010; 14: R55.
  - 28) 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.
  - 29) 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.
  - 30) 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.