

(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

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；公益社団法人日本産科婦人科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
優先順位	1 位 (全 2 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	エプタコグ アルファ (活性型) (遺伝子組換え)
	販売名	ノボセブン [®] HI 静注 1mg, 2mg, 5mg
	会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	重篤な産科危機的出血
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	本剤 90 µg/kg (4.5 KIU/kg) を静脈内投与する。 20 分以内に止血効果を認めない場合、更に 1 回追加投与を行う。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、)	約 100 人 <推定方法> 英国における出産データを基にした記述的研究 ¹ において、重篤な産科危機的出血に対して子宮圧迫縫合・動脈結紮術・動脈塞栓術及び本剤投与のいずれかの治療を行った割合は、分娩 10,000 件当たり 2.2 件、0.022%であった。我が国の年間分娩数は約 100 万件であり、	

<p>推定方法について記載する。）</p>	<p>国内では動脈塞栓術が施行される症例が増えつつあることも考慮すると、子宮圧迫縫合・動脈結紮術・動脈塞栓術及び本剤投与を必要とするような産科危機的出血症例のうち、本剤投与の適応となるのは、多くても英国の頻度の半分程度と想定される。したがって、本剤の投与対象は年間約 100 人と推定される。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p><血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制 > 本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、2～5 分かけて静脈内に注射する。 初回投与量は 90 µg/kg (4.5 KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 µg/kg (3～6 KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。 なお、軽度から中等度の出血に対しては 270 µg/kg (13.5 KIU/kg) を単回投与することができる。</p> <p><後天性血友病患者の出血抑制 > 本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、2～5 分かけて静脈内に注射する。 初回投与量は 90 µg/kg (4.5 KIU/kg) とする。その後は 1 回投与量として 60～120 µg/kg (3～6 KIU/kg) を、出血の種類及び程度に応じて適宜増減する。初期は、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与する。その後も治療が必要と判断される期間は、投与間隔を適宜延長する。</p> <p><先天性第 VII 因子欠乏症患者における出血傾向の抑制 > 本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、2～5 分かけて静脈内に注射する。 15～30 µg/kg (0.75～1.5 KIU/kg) を止血が得られるまで 4～6 時間ごとに投与する。出血の種類及び程度に応じて投与量は適宜増減できる。また、投与間隔も適宜調整できる。</p> <p><血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグランツマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制 > 本剤は製剤に添付された溶解液を全量用いて溶解し、2～5 分かけて静脈内に注射する。 80～120 µg/kg (4.0～6.0 KIU/kg) を止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、1.5～2.5 時間ごとに投与する。</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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>周産期管理の進歩によりわが国の母体死亡率は著明に低下し、世界的に見ても極めて低い水準にあるものの、産科出血は依然、母体死亡の主要な原因である。予期せぬ大量出血もあり、また比較的少量の出血でも産科 DIC を併発しやすいという特徴があり、集約的な治療を行ってもなお救命できない症例が僅かながら存在する。公益社団法人日本産婦人科医会による妊産婦死亡報告事業 (2014 年 9 月)²によると、平成 22 年～26 年 6 月までの妊産婦死亡数は計 215 件であり、死亡原因は産科危機的出血による死亡が最も多く、38 件、26%を占めている。したがって、重篤な産科危機的出血は「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当する。</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 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><input checked="" type="checkbox"/> 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>近年、海外の診療ガイドラインや主要な教科書において、子宮摘出等の外科的処置、子宮動脈塞栓術等の interventional radiology, 輸血及び DIC に対する治療を十分に行っても止血が困難である極めて重篤な産科危機的出血に対して、本剤の投与を推奨する記載がなされるようになった。主要な先進国では産科危機的出血に対する治療法及び管理方法に特に差異はないことを考慮すると、日本人患者においても本剤の有用性が期待できると考えられる。したがって、本剤の医療上の有用性は「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当する。</p>
<p>備考</p>	<p>第 2 回受付時の要望番号 II-52 と同一要望内容であり、今回、新たなエビデンスを追加して提出した。</p>

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 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。)	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)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		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			
<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input 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	なし	
	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	PREVENTION AND MANAGEMENT OF POSTPARTUM HAEMORRHAGE. Green-top Guideline. No. 52 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), 2009. ⁴	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	生命の危機に瀕している産科出血では、血液の専門家に相談の上、通常の薬物療法と外科的処置を行った上、遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子 (rFVIIa) を使用してもよい。 rFVIIa の投与をする前に、血漿中のフィブリノゲンは 100 mg/dl 以上、血小板は 2 万/ μ l 以上にしておくべきである。	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	推奨用量は 90 μ g/kg である。15 分から 30 分後に反応がみられない場合、追加投与してもよい。	
	ガイドラインの根拠論文	Sobieszczyk S, Breborowicz GH. Management recommendations for postpartum haemorrhage. Arch Perinat Med, 10:1-4, 2004. ⁵	
	備考		
	独国	ガイドライン名	なし
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	なし	
	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>「子宮収縮剤投与、血小板 5 万/μl 以上に補正、フィブリノゲン 50 mg/dl 以上に補正、動脈塞栓術あるいは動脈結紮によっても出血が継続する産科出血」に対して、暫定的承認状態であり、登録調査が行われている。(専門家及び国民健康保険機関による検証を受けた上で、ノボセブン使用に際し、このプロトコルを使用した医療機関は、保険償還が認められている。)</p> <p>推奨用法・用量：60～90 μg/kg の単回投与。動脈塞栓術あるいは動脈結紮、必要に応じて子宮摘出術を行っても出血が止まらない場合は、2 回目の投与を行ってもよい。2 回目の投与量は初回と同量または、やや増量 (90～120 μg/kg) を初回投与の約 1 時間後に行う。</p>
加国	ガイドライン名	なし
	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	Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. ⁶
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>あらゆる外科的及び内科的処置を行っても止血できず、8~12 U の濃厚赤血球輸血が必要な出血が続く産科出血</u> に対し、子宮摘出術を実施する前に以下の要領で遺伝子組換え活性型第 VII 因子 (rFVIIa) を投与する。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>90 μg/kg (バイアル単位で切り上げ) を 3～5 分かけて静脈内に単回ボラス投与する。</u> <u>初回投与から 20 分以内に止血効果がみられない</u>

		ようであれば、体温、pH、血漿カルシウム濃度、血小板、フィブリノゲン濃度を確認し、調整したうえで、rFVIIa 90 µg/kg を同様に投与する。
	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

<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>

2015年6月2日、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) において(VIIa OR VII OR FVIIa OR rFVIIa) AND (PPH OR obstetric)で検索したところ、194件の文献がヒットした。本剤の対象となる症例が極めて限られることを反映し、症例報告及び総説が多かったため、以後は個別に精査し、登録調査以上のレベルの文献を以下に示した。

<海外における臨床試験等>

1) Phillips LE, et al. Australian and New Zealand Haemostasis Registry. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesth Analg.* 109(6):1908-15, 2009.⁷

オーストラリア及びニュージーランドにおける産科危機的出血に関する登録調査において、rFVIIa を使用された患者について検討した。

2002年～2008年の間に登録された産科出血患者 2,128 症例のうち、110 例 (5%) が rFVIIa を投与されていた。出血の原因は弛緩出血が最も多かった。rFVIIa 投与量の中央値は 92 µg/kg であり、78%が単回投与されていた。rFVIIa 投与前後の輸血量を比較したところ、赤血球（中央値）は 11 単位から 2 単位、FFP は（中央値）は 8 単位から 0 単位、血小板（中央値）は 2 単位から 1 単位に減少した。76%の症例で止血効果を認め、このうち 64%は単回投与で止血効果が得られていた。28 日後の生存率は 91%であった。43 例 (41%) は rFVIIa 投与前に子宮摘出術が行われ、rFVIIa 投与後に子宮摘出術が行われたのは 13 例 (21%) であった。2 例の血栓塞栓症（肺梗塞 1 例、深部静脈血栓症 1 例）を認めたが、いずれも死亡に至らなかった。産科危機的出血に対して rFVIIa は有効であり、早期に rFVIIa を投与することにより子宮を温存できる可能性がある。

2) Alfirevic Z, et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage. The northern European registry 2000-2004. *Obstetrics & Gynecology.*

110(6): 1270-1278, 2007.⁸

北ヨーロッパ9カ国（デンマーク、フィンランド、フランス、アイスランド、アイルランド、オランダ、ノルウェー、スウェーデン、英国）において、2000年～2004年にかけて産科出血に対して rFVIIa が使用された症例の情報を収集し検討した。

97 症例で産科出血に対する緊急処置として rFVIIa が使用された。出血の原因は弛緩出血が最も多かった。rFVIIa 投与前に実施された治療は、子宮内パッキング 25 例、子宮動脈塞栓術等の interventional radiology（以下、「IVR」）による塞栓術 8 例、動脈結紮術 16 例、子宮摘出 33 例であった。rFVIIa 投与前後の輸血量を比較したところ、赤血球（中央値）は 13 単位から 2 単位、FFP（中央値）は 2 L から 0.4 L、血小板（中央値）は 2 単位から 1 単位に減少した。rFVIIa 投与前後の出血量（中央値）は 5.8 L から 1 L に減少した。80%の患者で rFVIIa の単回投与で出血量が減少した。rFVIIa が投与された回数は 1 回：82%、2 回：15%、3 回以上：3%であった。単回投与された患者の 91%（68/75 例）では 1 回投与量は 7.2 mg 以下であった（80 kg 以下の女性で 90 µg/kg 以下に相当する）。rFVIIa の投与に関連した副作用は、静脈血栓症 4 例（肺梗塞 2 例、両側卵巣静脈血栓症 1 例、内頸静脈、鎖骨下静脈、上腕静脈、腋窩静脈におよぶ血栓症 1 例、ただし最後の 1 例は rFVIIa の使用とは関連がないと考えられた）、心筋梗塞 1 例（rFVIIa の使用前に心停止した）、皮疹 1 例であった。

3) Barillari G, et al. Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: Data from the Italian Registry, Thromb Res 2009.⁹

2005 年～2007 年にイタリアで重篤な産科出血に対して rFVIIa が使用された 35 例の症例に関する検討結果である。

出血の原因は弛緩出血が 60%と最も多かった。rFVIIa 投与前に 29/35 例で外科的処置が行われていた。80%（28/35 例）で単回投与が行われ、7 例で追加投与を要した。投与量の中央値は 87.5 µg/kg であった。50%の患者が単回投与で十分な止血、32%で概ね止血が認められた。10.7%はやや止血、7.3%は反応なしと判断された。rFVIIa 投与前後の輸血量を比較したところ、赤血球は 6 単位から 2 単位、血小板は 1.5 単位から 0 単位、FFP は 1250 ml から 0 ml に減少した。子宮摘出は rFVIIa 投与前に 10/35 例、rFVIIa 投与後に 6/35 例で行われていた。死亡例はなく、特に血栓塞栓症を含む有害事象は認めなかった。産科出血における rFVIIa の有用性が示唆された。

4) Kayem G, et al. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. BJOG. 118(7):856-64, 2011.¹

子宮収縮薬で止血がはかられなかった産科出血に対する次なる治療を検討する目的で、英国における出産コホート（2007 年 9 月から 2009 年 3 月まで 226 施設での 1,237,385 分娩に関する情報）に基づいた検討が行われた。

子宮圧迫縫合、動脈結紮術、IVR による動脈塞栓術、rFVIIa 投与が実施された症例は 272 例であり、10,000 分娩のうち 2.2 例の割合であった。

他の治療や子宮摘出術を要さず各治療法単独で止血に至ったのは、子宮圧迫縫合 120 例、動脈結紮術 5 例、IVR による塞栓術 12 例であった。rFVIIa の投与単独では、5 例の患者で止血できた。71 例 (26%) が子宮摘出を受けていた。子宮圧迫縫合と IVR による塞栓術は、動脈結紮術あるいは rFVIIa の投与に比べ成功率が高かったが、動脈結紮術あるいは rFVIIa が用いられた症例は臨床的に複雑な病態の症例であった。

(本文献には rFVIIa の投与量及び投与回数に関する詳細な記載はなかった。)

<日本における臨床試験等* >

1) 小林隆夫、他:産科大量出血例に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤の使用成績.日産婦新生児血会誌. 20(1): S-47-8, 2010.¹⁰

わが国における産科大量出血症例に対する rFVIIa の有用性 (有効性、安全性等) を調査・解析し、本剤の適切な使用方法を検討することを目的とした使用実態調査であり、日本産婦人科・新生児血液学会及び厚生労働科学研究費補助金 医療安全・医療技術評価総合研究事業「産科領域における医療事故の解析と予防対策」により実施された。

産科大量出血に対して rFVIIa を適応外使用した症例の登録を呼びかけた。2007 年 12 月に調査を開始し、2010 年 4 月までに後天性血友病 (第 VIII 因子インヒビター) の 1 例を含め 28 例が登録され、27 例 (96.4%) が救命されていた。出血の原因は弛緩出血が最も多かった。12 例に子宮摘出術が行われたが、10 例は rFVIIa 投与前、2 例は投与後であった。投与回数は 1 回が 13 例、2 回が 7 例、3 回以上 (最大 5 回) が 4 例で、初回平均投与量は 84 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。平均出血量は 14,032 ml (2,198-55,660 mL) で、rFVIIa による止血効果は、止血 15 例、出血減 8 例、不変 1 例であった。不変であった 1 例は、単回投与後も止血しないため開腹したところ、子宮破裂が判明し、子宮摘出された症例である。死亡例は、搬送時すでに脳浮腫・低酸素脳症を呈していた 1 例である。2 例に深部静脈血栓症 (1 例は肺塞栓症合併) を認めたが、いずれも無症候性であった。また、1 例に肺塞栓症疑い、1 例に心電図で下壁・前壁梗塞例がみられたが、これらも無症候性で、rFVIIa との因果関係は不明とされた。

生命危機的な産科大量出血に対して、rFVIIa は新しい治療手段として注目されている。投与後の動静脈血栓には厳重に注意する必要がある。今回の調査では、rFVIIa の初回投与前の平均出血量は 1 万 mL を超えており、rFVIIa の投与時期が遅すぎる感があった。凝固障害が制御不能な状況下では回復は極めて困難なため、最後の止血手段として rFVIIa の投与タイミングを遅くしすぎることは望ましくない。生理的濃度を超える高濃度の rFVIIa による止血治療は、補充療法ではなく薬理的止血療法であり、rFVIIa 製剤の止血効果は新鮮凍結血漿や

血小板輸血を代替するものではない。rFVIIaはその作用機序から最低限の血小板が必要であり、止血局所のトロンビンバーストにより強固なフィブリンネットを得るためにはフィブリノゲンは不可欠である。

2) Murakami M, et al. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynaecol Res. 2015 May 25. doi: 10.1111/jog.12712. [Epub ahead of print]¹¹

国内医療環境における重篤な産科危機的出血に対する本薬投与の有効性、安全性及び至適投与量の検討を行うことを目的とし、日本産科婦人科学会及び日本産婦人科・新生児血液学会主導で国内における適応外使用症例の登録事業を実施し、後方視的な検討を行った。

PPHに対する投与症例 69 例が登録された。PPHの原因は、子宮弛緩症が 30 例 (43.5%) と最も多く、次いで腔壁・外陰血腫や腔壁・外陰・子宮頸管の裂傷など産道の外傷が 11 例 (15.9%)、常位胎盤早期剥離 9 例 (14.5%)、癒着胎盤 9 例 (13.0%) などであった。65 例 (94.2%) が救命され、死亡例は 4 例であった。全症例の出血量は平均値 11,835 ml、中央値 8,639 ml であり、輸血拒否の 2 例を除きいずれの症例も十分な輸血が実施されていた。本薬投与までの PPH に対する治療は、IVR による動脈塞栓術施行 23 例、子宮摘出 38 例などであり、子宮摘出等の外科的処置及び IVR による治療のいずれかあるいは両方が行われた症例は 57 例 (82.6%) であった。初回投与前の動脈血 pH、体温及び血中フィブリノゲン値と初回投与後の止血効果の関係を検討しところ、アシドーシス及び低体温の補正、フィブリノゲンの十分な補充が行われているほど止血効果は得やすいと考えられた。

本薬の投与回数は 1 回 42 例 (60.9%)、2 回 17 例 (24.6%)、3 回 4 例、4 回以上 5 例、投与回数不明 1 例であり、81.1% (56/69 例) が 2 回以内の投与で止血され救命できていた。投与回数 5 回以上の 3 症例はいずれも大量出血に引き続く後天性血友病と診断され継続的な rFVIIa の投与を必要とした症例である。この 3 例及び投与量の記載がなかった 1 例を除いた 65 例における、のべ投与回数 (96 回) での 1 回投与量を集計したところ、体重あたりの 1 回投与量は平均±標準偏差 : 81.60 ± 16.25 µg/kg (中央値 80.45 µg/kg) であり、海外ガイドライン等で推奨されている投与量 (90 µg/kg) 同程度であった。なお、1 回の投与量は 4.8 mg 及び 5 mg が殆どであり、rFVIIa は当初 1 バイアルの含量が 4.8 mg であり、2007 年 7 月から常温保存可能な製剤 (ノボセブン®HI) に変更されると同時に 1 バイアルあたり 5 mg に変更されているので、時期を通して、容れ目の観点から 1 バイアルが投与された症例が多かったと考えられた。

投与後の血栓塞栓症は 4 例 (深部静脈血栓症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、急性心筋梗塞、肺塞栓症各 1 例) であり、いずれも回復している。全て無症候性で血栓塞栓症のスクリーニング目的の超音波検査等で診断されていたこと

から、rFVIIa を投与した全ての症例で血栓塞栓症の発症を念頭に置いた管理を行う必要がある。

日本の医療環境においても、他の治療法で止血されない重篤な PPH に対する rFVIIa の有用性は期待できる結果だった。また、海外で推奨されている内容と同様の投与方法で有効であった。なお、患者の全身状態の悪化等により手術や IVR を実施せず rFVIIa 投与が選択され、結果として救命された症例が 11 例あった。出血量に見合った十分な輸血及び DIC に対する治療を行いつつ、まず子宮全摘や IVR を実施し止血をはかるのが重要であるが、患者の全身状態が特に悪いときは rFVIIa 投与を先に考慮すべきである。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) PREVENTION AND MANAGEMENT OF POSTPARTUM HAEMORRHAGE. Green-top Guideline. No. 52 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), 2009.⁴

生命の危機に瀕している産科出血では、血液の専門家に相談の上、通常の薬物療法と外科的処置を行った上、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子 (rFVIIa) を使用してもよい。

rFVIIa の投与をする前に、血漿中のフィブリノゲンは 100 mg/dl 以上、血小板は 2 万/ μ l 以上にしておくべきである。

推奨用量は 90 μ g/kg である。15 分から 30 分後に反応がみられない場合、追加投与してもよい。

2) Sobieszczyk S, Breborowicz GH. Management recommendations for postpartum haemorrhage. Arch Perinat Med, 10:1-4, 2004.⁵

子宮マッサージ、残存胎盤や産道損傷の検索・治療や子宮収縮剤の投与を行っても止血できず、FFP、赤血球、血小板などの輸血を行っても止血できない場合は、rFVIIa の投与を行っても良い。

推奨されている投与方法は以下の通りである。

- ・ 推奨用量は 40～60 μ g/kg。
- ・ 15 分から 30 分後に臨床的反応がみられない場合、追加投与してもよい。
- ・ rFVIIa の投与が遅れた場合、90～120 μ g/kg の投与量を試みても良い。症状に合わせて追加投与する。最大 4～5 回まで。
- ・ 子宮摘出術を行う前に rFVIIa を投与すべきである。もし、子宮摘出術を行うことになったとしても出血量が少なくなる。この時の推奨用量は 60～90 μ g/kg である。

以下の状況で出血量が増加し続けている場合は、rFVIIa の投与を推奨する。

- ・ 輸血製剤が手に入らない
- ・ 患者が輸血拒否

- ・ 後天性血友病
- ・ 血小板異常症

以下の状況では直ちに rFVIIa を投与すること

- ・ 代謝系の合併症が悪化しそうな時
- ・ 低酸素血症や多臓器不全の兆候が悪化しそうな時

3) Alec W, et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. Aust N Z J Obstet Gynaecol.48 (1):12-16, 2008.⁶

産科危機的出血において、外科的及び内科的処置（子宮収縮剤の投与、子宮タンポナーデ、子宮圧迫縫合術、動脈結紮術、IVR による塞栓術、輸血）を行っても止血できず、8~12 U の濃厚赤血球輸血が必要な出血が続くようであれば、子宮摘出術を実施する前に以下の要領で rFVIIa を投与する。

- ・ 90 µg/kg（バイアル単位で切り上げ）を 3~5 分かけて静脈内に単回投与する。
- ・ rFVIIa 投与から 20 分以内に止血効果がみられないようであれば、体温、pH、血清カルシウム、血小板、フィブリノゲンを確認し、調整したうえで、rFVIIa 90 µg/kg を同様に投与する。
- ・ 子宮動脈結紮や IVR を行えない施設では、これらの手技を施行せずに rFVIIa 投与を考慮してもよい。
- ・ もし rFVIIa を 2 回投与しても止血できない場合には、子宮摘出術を考慮する。

4) Franchini M, et al. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. Clin Obstet Gynecol. 53(1):219-27, 2010.¹²

公表論文から産科出血に対して rFVIIa を使用した計 272 症例を集積して行われたメタアナリシス。rFVIIa の投与量の中央値は 81.5µg/kg で、85%の症例が止血あるいは出血量を減少することができた。投与回数の中央値は 1.1 回であった。大多数の症例では、子宮収縮剤、外科的処置、輸血に追加するかたちで、rFVIIa が使用されていた。rFVIIa の使用に関連する有害事象は 2.5%に発生し、全てが血栓症であった。

rFVIIa の産科出血における使用指針も記載されている。

- ・ 内科的（循環動態の改善、低体温に対する処置、代謝、子宮マッサージ、圧迫、子宮収縮剤の使用、子宮収縮剤の投与）、輸血的、外科的保存手術/処置（B-Lynch suture、子宮タンポナーゼ、動脈結紮術、放射線学的塞栓術）を行っても止血できない時は、rFVIIa の使用を考慮する。
- ・ 90 µg/kg を 3~5 分かけて静脈内に単回ボラス投与する。
- ・ rFVIIa 投与前、アシドーシス、血小板低下、低フィブリノゲン血症、低体温、低カルシウム血症を補正。
- ・ rFVIIa 投与から 20 分以内に止血効果がみられないようであれば、体温、

pH、血清カルシウム、血小板、フィブリノゲンを確認し、調整したうえで、rFVIIa を 90 µg/kg 投与する。

- ・ rFVIIa を 2 回投与しても止血できない場合には、子宮摘出術を考慮する。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) A Textbook of POSTPARTUM HEMORRHAGE, A comprehensive guide to evaluation, management and surgical intervention, Edited by B-Lynch, C, et. al., Sapiens Publishing, Dumfriesshire, UK, 2006, p233-54, p260.¹³

産科出血に関する教科書。26章の「THE USE OF RECOMBINANT FACTOR VIIa」で rFVIIa の構造、製造法、薬物動態、作用機序、臨床的有効性、安全性、投与経験、これまでの文献報告、及びこれらを踏まえた指針が提示されている。

- ・ rFVIIa を投与するための条件：Hb 7 g/dl 以上、INR 1.5 未満、フィブリノゲン 50 mg/dl 以上、血小板 5 万/µl 以上、pH 7.20 以上になるよう補正を行い、低体温への対処を行う。
- ・ rFVIIa の推奨用量は約 40～60 µg/kg。15 分から 30 分後に臨床的反応がみられない場合、約 40～60 µg/kg 追加投与してもよい。
- ・ rFVIIa の総投与量が 200 µg/kg を超えても出血が止まらない場合は、投与のための条件を再確認し、補正を行った上で、rFVIIa 約 100 µg/kg を追加投与してもよい。
- ・ rFVIIa を投与するためのタイミング：以下の場合、ただちに rFVIIa の投与を推奨
 - 輸血製剤が手に入らない
 - 代謝系の合併症が出現
 - 患者が輸血拒否
 - 後天性血友病
 - 重度の血小板異常、低酸素による臓器障害の出現
 - INR の改善が急遽必要な時
 - 子宮のパッキング、骨盤腔のパッキング前
 - 子宮摘出術、開腹術の前
 - IVR による塞栓術、動脈結紮術の前

2) Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5th Edition, Edited by Gabbe SG, et al. Elsevier Inc., USA, 2007, 2006, p478-479.¹⁴

18章 Antepartum and Postpartum Hemorrhage, 「Recombinant Activated Factor VIIa」の項で以下のように記載されている。

ヒト遺伝子組換え第 VIIa 因子は産科 DIC で使われており、止血に有効である。60～100 µg/kg を静脈投与する。大きな利点はその即効性であり、産科 DIC では 10 分で効果を認める。欠点としては半減期が短いこと (2 時間)、価格が

高いことである。遺伝子組換え第 VIIa 因子は不応性の産科 DIC や血液製剤がすぐ入手出来ないときに考慮すべきである。

3) Danforth's Obstetrics and Gynecology, 10th Edition, Edited by Gibbs, RS, et al., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2008, p454.¹⁵

25 章の Complication of Delivery、「Medical Management」の項で以下のように記載されている。

近年、遺伝子組換え第 VIIa 因子が生命の危機に関わる不応性の出血に対して効果があったと報告されている。大規模な症例集積はないが、個々の症例報告では第 VIIa 因子の有効性と安全性の両者が明らかに示されている。17 症例の報告では 12 例で子宮摘出術を行っていた。生命に影響を及ぼす可能性のある副作用のひとつに血栓塞栓症がある。現在集積されている情報から判断すると、従来から用いられている他の治療法では止血できない場合に、遺伝子組換え第 VIIa 因子の使用するのが賢明であると思われる。

<日本における教科書等>

1) 産科救急ハンドブック—『産科危機的出血への対応ガイドライン』に基づく管理法—、竹田省編、総合医学社、2010, p13-41.¹⁶

「3. 産科危機的出血への対応ガイドライン f) 遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤」の項に、産科 DIC の特性、rFVIIa の作用機序、世界での報告、自験例、rFVIIa の使用上の留意点が記載されている。使用上の留意点は以下のとおり。

- ・ 適応外であるため、医師の責任の下に使用するものであり、十分なインフォームドコンセントが必要である。1 バイアル 44 万円という非常に高価な薬剤であるため、経済的負担の問題が未解決である。
- ・ 産科大出血が起こった場合、以下の治療を行う。
 - 子宮収縮剤を投与、子宮圧迫、マッサージ、バイタルチェック・血管確保、輸液・酸素投与、輸血（赤血球、新鮮凍結血漿、血小板）
- ・ 上記を行っても止血されない場合、動脈塞栓術、B-Lynch 縫合、動脈結紮術、子宮内タンポナーデなどを考慮する。これらの処置を行っても止血されない場合 rFVIIa の投与を行う。
 - 90 µg/kg を 3～5 分かけて静脈内に単回ボラス投与する。
 - rFVIIa 投与から 20 分以内に止血効果がみられないようであれば、体温、アシドーシス、血中カルシウム濃度、血小板、フィブリノゲンをチェック、是正（出来る限り血小板は 5 万/µl 以上、フィブリノゲンは 100 mg/dl 以上）した後で、rFVIIa を 90 µg/kg 投与する。
 - rFVIIa を 2 回投与しても止血できない場合には、子宮摘出などの外科的処置に移行する。

- rFVIIa が投与されたあとは副作用の発現を注意深く観察する。
- rFVIIa を産科大出血に使用した場合は日本産婦人科新生児血液学会に症例登録することが推奨される。

(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) Vincent JL, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. Critical Care. 10(4):R120, 2006.¹⁷

ヨーロッパ麻酔科学会 (ESA)、ヨーロッパ集中治療学会 (ESICM)、ヨーロッパ救急医学会 (EuSEM)、ヨーロッパ血液学会 (EHA) 及びヨーロッパ救急救命医学会 (EATES) の支援に基づく研究より発行された、多発外傷、周術期、産科出血などで止血困難な危機的出血に対する rFVIIa のガイドライン。

【一般的事項】

- ・ 外科的処置、血管造影や塞栓術など、従来からの方法をまず試みること。
- ・ 赤血球、血小板、FFP などの輸血をまず行うこと。
- ・ 低体温、重度のアシドーシス、貧血、低カルシウム血症などを補正し、凝固を阻害する要因を除くべきである。
- ・ 以上を行っても止血されないときは rFVIIa の使用を考慮すること。rFVIIa の効果を最大限に発揮するために血小板を 5 万/ μ l 以上、フィブリノゲンを 50 mg/dl 以上、pH 7.20 以上、ヘマトクリットを 24%以上に保つ。
- ・ 適応外使用である旨、患者の近親者に説明すること。

【産科出血】

- ・ 高次医療センターへの搬送や相談を遅らせてはならない。
- ・ 産科出血患者における rFVIIa の使用を検討した無作為化比較試験は存在しないが、多くの症例報告により rFVIIa は、危機的産科出血の止血管理で効果があることが報告されている。Boehlen らによる 13 例の産後出血患者でも 17.5 μ g/kg～120 μ g/kg が投与され有効であった。最近、ヘルシンキの女性クリニックでは 16 ヶ月間に 12 例の産後出血患者で rFVIIa が使用され有効であった。rFVIIa は 42～116 μ g/kg で投与され、12 例中 11 例で RBC/FFP/血小板投与が減り、有効またはやや有効と判定されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン－産科編 2014, 編集・監修 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会、発行日本産科婦人科学会, 2014. P188-213.¹⁸

CQ311-2「産科危機的出血」への対応は？

上記治療*を行っても止血ができない DIC では保険適用外ではあるが国内外で実績のあるノボセブン®の使用を考慮してもよい。ノボセブン®投与の前には新鮮凍結血漿などにより十分量のフィブリノゲンと血小板を補充する。またノ

ボセブン®の副作用として重篤な血栓症（米国 FDA は産褥期出血に対して投与された例において血栓症が認められたことを warnings and precautions の中に追記した）があるのでトラネキサム酸の併用はしない。初回投与量は 90 µg/kg を 2～5 分かけてゆっくり静注する。なお、産科での使用は日本産婦人科新生児血液学会での全例登録制であることにも留意する。

*赤血球、新鮮凍結血漿、血小板の輸血、アンチトロンビンなどの抗 DIC 薬投与

（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

該当なし

（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) 産科危機的出血に対して本剤を使用した公表論文や海外のガイドラインでは、十分な輸血、DIC 治療、子宮摘出等の外科的治療及び IVR を行っても止血しないような、特に重篤な産科出血症例に対する使用が推奨されている。以上を踏まえて、要望する効能・効果は「重篤な産科危機的出血」と設定した。

本剤の投与対象は他の治療法が奏効しない場合に限られるべきである一方で、可能な限り子宮の温存をはかるべきであること、子宮摘出が考慮される場合であっても患者の全身状態により外科的治療が実施困難な場合があること、地域・施設の医療体制により IVR が常に行えない場合も想定されることから、本剤投与前に行うべき治療を厳密に規定することは現実的でない。同様に、海外のガイドラインにも本剤投与を考慮すべき出血量に関する言及が特になされていないとおり、本剤投与の条件とするような出血量を明示的に示すのは困難である。以上を考慮すると、投与対象に関する一定の目安を添付文書や診療ガイドラインで情報提供する必要があるが、効能・効果においては、本剤投与の条件を詳細に規定する必要性は低いと考える。

<要望用法・用量について>

仏国における暫定的承認内容³、英国 RCOG ガイドライン⁴、オーストラリアガイドライン⁶、米国の教科書¹⁴、国内の産科救急ハンドブック¹⁶、国内の産婦人科診療ガイドライン¹⁸では用量は 90 µg/kg で投与することが推奨されている。20 分以内に止血効果を認めない場合更に 1 回投与を行う点については、海外ガイドライン及び教科書等で推奨されている内容である。^{4,6,13,16}

以上より、「重篤な産科危機的出血」に対する本剤の用法・用量として「本剤 90 µg/kg (4.5 KIU/kg) を静脈内投与する。20 分以内に止血効果を認めない場合、更に 1 回追加投与を行う。」を要望する。

＜臨床的位置づけについて＞

「要望効能・効果について」に記載したとおり、本剤の投与対象は、十分な輸血、DIC治療、子宮摘出等の外科的治療及びIVRなど、他の治療法を行っても止血しないような、特に重篤な産科出血症例に対して使用されるべきと考える。

ただし、可能な限り子宮の温存をはかるべきであること、子宮摘出が考慮される場合であっても患者の全身状態により外科的治療が実施困難な場合があること、地域・施設の事情等でIVRが常に行えない場合も想定されることから、患者の状態及び医療体制を総合的に勘案したうえで、本剤投与の要否を判断すべきと考える。

本剤の適応となる症例の詳細や管理方法については、適応追加がなされた後に、当学会の診療ガイドライン等で指針を示す予定である。併せて国内使用実態調査で得られた結果に基づいた情報提供を行う。また、本剤の投与を必要とするような重症患者は総合周産期センターまたはそれに準ずる高度な周産期医療が実施可能な施設で管理されるものであることや、輸血や緊急検査の体制等、施設要件の目安についても提示する予定としている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

他の治療法を行っても止血が困難である重篤な産科危機的出血の頻度は非常に低く、また急速に病態が変化する状況で使用されるものであり、臨床試験の実施による使用情報の収集は国内外いずれにおいても非常に困難である。実際、海外のガイドライン等では、収集された使用実績や登録調査の検討結果に基づいて推奨内容が決定されている。国内の使用実態調査において、海外における推奨内容と同様の投与方法で日本人患者でも救命がはかられていたことを踏まえ、新たな臨床試験の実施は必要ないと考える。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

1. Kayem G, et al. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. BJOG. 118(7):856-64, 2011.
2. 公益社団法人日本産婦人科医会 妊産婦死亡報告事業（2014年9月）. http://www.jaog.or.jp/all/document/80_141015_b.pdf
3. Situation temporairement acceptable NOVOSEVEN Syndrome hemorrhagique en obstetrique（仏国 ノボセブンの産科出血における暫定的承認状態）
4. PREVENTION AND MANAGEMENT OF POSTPARTUM HAEMORRHAGE. Green-top Guideline. No. 52 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), 2009.

5. Sobieszczyk S, Breborowicz GH. Management recommendations for postpartum haemorrhage. *Arch Perinat Med*, 10:1-4, 2004.
6. Alec W, et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*.48 (1):12-16, 2008.
7. Phillips LE, et al. Australian and New Zealand Haemostasis Registry. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesth Analg*. 109(6):1908-15, 2009.
8. Alfirevic Z, et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage. The northern European registry 2000-2004. *Obstetrics & gynecology*. 110(6): 1270-1278, 2007.
9. Barillari G, et al. Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: Data from the Italian Registry, *Thromb Res* 2009.
10. 小林隆夫、他. 産科大量出血例に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤の使用成績. *日産婦新生児血会誌*. 20(1): S-47-8, 2010.
11. Murakami M, et al. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 May 25. doi: 10.1111/jog.12712. [Epub ahead of print]
12. Franchini M, et al. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol*. 53(1):219-27, 2010.
13. A Textbook of POSTPARTUM HEMORRHAGE, A comprehensive guide to evaluation, management and surgical intervention, Edited by B-Lynch C, et. al. Sapiens Publishing, Dumfriesshire, UK, 2006.
14. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5th Edition, Edited by Gabbe SG, et al. Elsevier Inc., USA, 2007, 2006, p478-479.
15. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, 10th Edition, Edited by Gibbs RS, et al., Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2008, p454.
16. 産科救急ハンドブック—『産科危機的出血への対応ガイドライン』に基づく管理法 —, 竹田省 編, 総合医学社、2010.
17. Vincent JL, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Critical Care*. 10(4):R120, 2006.
18. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2014, 編集・監修 日本産科婦人科学会 / 日本産婦人科医会、発行日本産科婦人科学会, 2014. P188-213.¹⁸