

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；一般社団法人 日本血栓止血学会)</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>(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)</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>

	する。)	
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	注射用水に溶解し、静脈内に注入する。通常1回3gを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。
	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、推定方法についても記載する。)	約 <u>7,000</u> 人 <推定方法> 産科を除く手術による危機的出血患者数(3,392人)は、厚生労働省の社会医療診療行為別調査の手術項目中、以下項目(※1)の手術回数の合計に、厚生労働研究「危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究」の平成21年度総括報告書 ¹⁾ に記載されている手術における危機的出血発生頻度約0.04%を掛け合わせて算出した。 ※1:皮膚・皮下組織(※2)筋骨格系・四肢・体幹、胸部、心・脈管、腹部、尿路系・副腎 ※2:「皮膚・皮下組織」中の「創傷処理 筋肉、臓器に達するもの(長径5cm未満)」から「皮膚、皮下、粘膜下血管腫摘出術(露出部以外)長径6cm以上」までの合計回数 また、産科危機的出血患者数(3,491人)は、年間分娩数(出産数と死産数の合計)に産科危機的出血の対応ガイドライン ²⁾ に記載されている生命を脅かすような分娩時あるいは分娩後の出血頻度(300人に1人)を掛け合わせて算出した。	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	(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3gを用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。	
「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。)	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) 大量出血をきたし止血に難渋するケースは、産科出血、外傷、大動脈瘤破裂、心大血管や肝臓の手術などで多い ³⁾ 。 産科における出血の特徴は、「短時間で出血量が一気に増え危機的大量出血に至る」、「予測困難なケースが多い」ことから、タイムリーに対応できない場合が多い。さらに、胎盤剥離部など「面からの出血」が起ると止血処置が非常に難しく、妊産婦が生命の危機に瀕することになる ⁴⁾ 。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²⁾。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⁵⁾。

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及び出血量増加による凝固因子の漏出が考えられている⁶⁾。

心臓血管外科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に陥りやすく、止血困難な状態となり、予期せぬ大量出血をきたすことがあるとされている⁷⁾。

肝硬変を背景とした肝臓癌や肝臓移植手術症例では、血小板減少及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⁶⁾。

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

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米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)

大量出血に伴う凝固障害に対し、本邦では FFP のみが認められており、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) は使用できない。一方欧米では、クリオ製剤や Fib 製剤が標準的に用いられており、特に 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、ヨーロッパの治療ガイドラインでも推奨されている^{8) 9) 10) 11)}。

FFP やクリオ製剤は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¹²⁾、②有効なフィブリノゲン値の補正を行うには大量投与が必要であり体液過剰を生じる可能性があること^{12) 13) 14)}、③血液型抗原に基づいた輸血を行う必要があること¹⁵⁾、④輸血関連急性肺障害 (TRALI) のリスクがあること¹³⁾、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。

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^{5) 16) 17) 18) 19) 20) 21) 22)}。

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。
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に下線)	
	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)	Haemocompletan P (CSL Behring)	
	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	

			<p>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 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 （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 checked="" 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		
	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
		<p>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）</p>	
	米国	<p>ガイドライ ン名</p> <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> <p>ガイドライン の根拠論文</p>	<p>Massive Transfusion Protocol (MTP) for Hemorrhagic Shock.⁸⁾ (ASA Committee on Blood Management)</p> <p>外傷後の大量輸血を必要とする患者の蘇生に対する推奨</p> <p>・消費性凝固障害や血小板減少を予防し、血液使用を低減させるためには初期の出血管理が肝要。 ・50mg/kg のクリオプレシピテートまたは <u>3-4g のフィブリノゲン投与により、1.5g/L 超のフィブリノゲンレベル</u> を目指す。</p> <p>Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. Critical Care. 2010;</p>

		14: R52. ²³⁾
		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). ⁹⁾</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. ¹⁰⁾</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)。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) 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. ¹⁷⁾</p> <p>2) 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. ¹⁸⁾</p> <p>3) 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. ²⁴⁾</p> <p>4) 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. ²⁵⁾</p> <p>5) 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. ²⁶⁾</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	不明
	豪州	ガイドライン名	Patient Blood Management Guidelines: Module 1-Critical Bleeding / Massive Transfusion. ¹¹⁾
		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. ²⁷⁾ 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. ²⁸⁾
	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」「fibrinogen concentrate」「bleeding」「hemorrhage」「aortic replacement」「surgery」「outcome」「prospective studies」

上記検索よりフィブリノゲン製剤を投与された臨床論文を8報抽出し、以下にその概略を示す。

なお、Kikuchi ら ²²⁾の臨床報告ではフィブリノゲン HT が用いられているが、その他の全ての報告においては外国製のフィブリノゲン製剤が用いられている。

<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. ¹⁶⁾

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生理食塩液）。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):795-802.¹⁷⁾

(欧州のガイドライン：Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline の根拠論文)

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 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。また、有害事象は認められなかった。

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. ¹⁸⁾

(欧州のガイドライン：Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline の根拠論文)

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 ± 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±150mL、対照群：830±268mL 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±12g/L、対照群：98±8g/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;42:697-701.⁵⁾

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) で、胸部、腹部及び/又は抹消への関連外傷を受けた症例を選択し、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。なお、フィブリノゲン製剤及びプロトロンビン複合体 (PCC) の投与量は 2~7 g 及び 600~2000 IU であった。

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):344-9.¹⁹⁾

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、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。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）。フィブリノゲンの投与量は 4 ± 0.8 g、クリオの投与量は 2.21 ± 0.35 pools であった。なお、クリオに含まれるフィブリノゲンは 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 ± 0.19 g/L、クリオ群： 2.11 ± 0.26 g/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、退院時までには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、本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. ²⁰⁾

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月までの期間で、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. ²¹⁾

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 2 g 投与により血漿中フィブリノゲン濃度は 1 g/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 Haemocomplettan®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) 比較試験等

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):770-6.²²⁾

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/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:R239.²⁹⁾

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)

Blood Component Therapies, In Textbook of Critical Care 6th Ed., Vincent, JL, Abraham, V, Moore, FC, Kochanek, PM, and Fink, MP, 2011.

<日本における教科書等>

1) 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>

1) 米国のガイドライン

Massive Transfusion Protocol (MTP) for Hemorrhagic Shock.⁸⁾ (ASA Committee on Blood Management)

本ガイドラインには消費性凝固障害や血小板減少を予防し、血液使用を低減させるためには初期の出血管理が肝要であることが記載されている。等張の晶質液の使用制限は希釈性凝固障害の防止及び生理食塩水の使用制限は更なるアシドーシスの防止に役立つとされており、出血管理ができるまでは低血圧下での蘇生が一般的には推奨される。

大量輸血による生存改善を目指すには早期の赤血球、血漿及び血小板の使用が必要であ

り、1.5g/L 超のフィブリノゲンレベルを目指すこととされている。このレベルは 50mg/kg のクリオプレシピテートまたは 3-4g のフィブリノゲン投与により達成できる。

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).⁹⁾

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命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.¹⁰⁾

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、MCF 7mm 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.¹¹⁾

本ガイドラインでは、フィブリノゲンは最初の血小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。（日本産科婦人科学会及び日本外傷学会にて産科、外傷領域の使用実態が現在調査されている。）心臓血管外科における使用実態については本年度厚生労働省宮田班が調査を行っており、本年度中に報告される見込みである。

(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) 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

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、本邦では効能・効果は「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に限定された。その後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。欠乏症の原因にかかわらず特定の凝固因子欠乏症における出血傾向の是正においては一般的に濃縮因子製剤による凝固因子補充療法が選択され、その効果は予想可能であることを考えると、上昇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。一般的に医薬品の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。後天性低フィブリノゲン症への適応の再承認のために実施する臨床試験としては、比較試験等ではなく使用実態下における安全・有効性を観察する一般臨床試験などが考えられる。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

- 1) 厚生労働研究「危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究」の平成21年度総括報告書。
- 2) 産科危機的出血への対応ガイドライン. 日本産科婦人科学会. 日本産婦人科医会. 日本周産期・新生児医学会. 日本麻酔科学会. 日本輸血・細胞治療学会. 2010.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Massive Transfusion Protocol (MTP) for Hemorrhagic Shock.
(ASA Committee on Blood Management)
- 9) Guideline on Core SmPC for Human Fibrinogen Products.
(EMA/CHMP/BPWP/122007/2005).
- 10) Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. *Critical Care* 2013;17:R76.

- 11) Patient Blood Management Guidelines: Module 1- Critical Bleeding / Massive Transfusion.
- 12) Consensus Conference: Fresh-frozen plasma: indications and risks. JAMA 1985;253:551-3.
- 13) 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.
- 14) Wolff G. Fresh frozen plasma: effects and side effects. *Biblthca haematol* 1980;46:189-206.
- 15) Urbaniak SJ, Cash JD. Blood replacement therapy. *Birt Med Bull* 1977;33:273-82.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. *Critical Care*. 2010; 14: R52.
- 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) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.