

2025年6月

医療関係者 各位

一般社団法人日本血液製剤機構

『フィブリノゲン HT 静注用 1g「JB」』の適正使用に関するお願い

謹啓、時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。
平素は、格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

弊機構が製造販売しております『フィブリノゲン HT 静注用 1g「JB」(以下、「本剤」)』につきましては、かねてから適正使用にご協力いただいているところ、この度、本剤の使用に関する留意点についてよりご理解いただきたく、改めてお願い申し上げます。

本剤につきましては、その「効能又は効果」として、1998年より「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」のみでございましたが、3学会^{※1}からの要望に基づき公知申請を行い、2022年に「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」に関する「効能又は効果」及び「用法及び用量」の追加に係る一部変更承認を取得いたしました。

そうした状況を踏まえ、本剤を「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」における使用時の留意点として、「産科危機的出血への対応指針 2022」で示された使用施設の条件を満たす医療機関における使用をお願いするとともに、本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたりましては、同指針の「フィブリノゲン製剤使用に際して」の項を参照いただくよう、お願いしております。

それらに加えて、本剤を実際に投与される際には、本剤添付文書の「効能又は効果に関連する注意」の項にあるとおり、本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定いただき、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与の適否をご判断いただきますよう、改めてお願い申し上げます。

弊機構といたしましては、本剤が人の血液から製造される医薬品であるため供給量に限りがあり、適正使用及び安定供給等のための対応について厚生労働省より留意事項が示されていることから、既に本剤を使用されている「先天性低フィブリノゲン血症」の患者様への安定供給を確保する観点から、有用性が確認されていない投与対象に該当する症例に使用されることがないよう、本剤が納入された医療機関に対して、使用症例及び本剤投与直前の血中フィブリノゲン値の確認を行うとともに、その状況を定期的に厚生労働省に報告しております。

医療関係者の皆様におかれましては、何卒、本事情をご賢察いただき、弊機構担当 MR(医薬品情報担当者)による使用症例の確認など本剤の適正使用に向けた対応へのより一層のご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

※1 日本産科婦人科学会、日本輸血・細胞治療学会、日本心臓血管外科学会

産科危機的出血に伴う 後天性低フィブリノゲン血症に対する フィブリノゲンの補充

適正使用Q&Aブック

監修：三重大学医学部附属病院 病院長 池田 智明 先生
愛媛大学医学部附属病院 産婦人科 教授 杉山 隆 先生

血漿分画製剤(血液凝固剤)

フィブリノゲンHT静注用1g「JB」

生物学的製剤基準 乾燥人フィブリノゲン 献血

特定生物由来製品 処方箋医薬品^注 注)注意・医師等の処方箋により使用すること 薬価基準収載

目次

適正 使用編

- Q1** フィブリノゲンHTの適正使用について
- Q2** 留意事項はありますか？
- Q3** 適応症例
(どのような症例に使用することができますか？)
- Q4** 「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症」以外の後天性低フィブリノゲン血症に対する効能又は効果はありますか？

疾患編

- Q5** 産科危機的出血の原因疾患にはどのようなものがありますか？

製剤編

- Q6** フィブリノゲンとは？
- Q7** 効能又は効果は？
- Q8** 用法及び用量は？
- Q9** 投与速度は？
- Q10** 副作用は？
- Q11** フィブリノゲンHTの1回投与量（3g分）はどれくらいの新鮮凍結血漿（FFP）に相当するのでしょうか？
- Q12** フィブリノゲンHTにおいて実施している安全対策は？

2022年3月に産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充に対して追加承認となりました。本適応による使用には、産科危機的出血の病態の理解と診断、さらに血中フィブリノゲン値の測定などが必須となっております。この「適正使用Q&Aブック」は、臨床現場の先生方が安全に使用していただくために作られました。妊産婦さんの安全のために、ご活用していただきたくお願いいたします。

三重大学医学部附属病院 産科婦人科 教授 池田 智明 先生

産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充が追加承認されました。一方、妊産婦さんの安全確保のためにも我々産婦人科医の適正な使用が求められます。この「適正使用Q&Aブック」を活用の上、適切な使用を頂きますよう、よろしくお願い致します。また、使用された症例については、日本産科婦人科学会のホームページから会員専用ページにログインいただき、フィブリノゲン製剤の実態調査入力サイトに入り、使用実績を必ず登録いただきますよう、お願い致します。

フィブリノゲン製剤の実態調査入力ページ：https://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=1144

愛媛大学医学部附属病院 産婦人科 教授 杉山 隆 先生

【はじめに】

薬生薬審発 0906 第 10 号
薬生安発 0906 第 24 号
薬生血発 0906 第 5 号
令和 3 年 9 月 6 日

一般社団法人日本血液製剤機構 理事長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
(公 印 省 略)

厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課長
(公 印 省 略)

乾燥人フィブリノゲンの適正使用及び安定供給等のための対応について

フィブリノゲン HT 静注用 1g「JB」（一般名：乾燥人フィブリノゲン）（以下「本剤」という。）については、令和3年9月6日付け薬生薬審発 0906 第6号・薬生安発 0906 第20号・薬生血発 0906 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長及び血液対策課長連名通知「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた後天性低フィブリノゲン血症における乾燥人フィブリノゲンの使用に当たっての留意事項について」（以下「留意事項通知」という。）において、後天性低フィブリノゲン血症における使用に当たっての留意事項を示したところです。また、令和3年9月6日付け保医発 0906 第1号保険局医療課長通知「公知申請に係る事前評価が終了した医薬品の保険上の取扱いについて」において、後天性低フィブリノゲン血症にかかる効能・効果及び用法・用量について、本日から保険適用とすることが示されているところです。

本剤については、上述のとおり、留意事項通知で使用に当たっての留意事項をお示ししているところですが、貴機構においても、関連学会等と連携の上、適正使用及び安定供給等のための必要な対応をよろしくお願いいたします。

フィブリノゲンHT静注用1g(以下、本剤)は令和4年3月に効能又は効果「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」が追加承認されました。上記効能又は効果の承認に伴い薬生薬審発 0906第10号/薬生安発0906第24号/薬生血発0906第5号 令和3年9月6日『乾燥人フィブリノゲンの適正使用及び安定供給等のための対応について』(上記)が発出され、本通知に基づき本剤の適正使用を推進する観点から本資料を作成しています。

本剤ご使用に際しましては、本資料及び最新の電子化された添付文書をご参照の上、適正にご使用いただくようお願い申し上げます。

参照：薬生薬審発 0906第10号/薬生安発0906第24号/薬生血発0906第5号
令和3年9月6日「乾燥人フィブリノゲンの適正使用及び安定供給等のための対応について」

Q2

留意事項はありますか？

以下の点にご留意の上、本剤の適正使用をお願い致します。

【適正使用のお願い項目】

- ・本剤投与は血中フィブリノゲン値の迅速測定が可能で、かつ産科危機的出血に精通した医師が常駐するなど、日本産科婦人科学会等が定める使用施設の条件を満たした医療機関において使用してください。
- ・副作用をご経験の際は日本血液製剤機構MRまで速やかにご連絡をお願いします。もしくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に適切にご報告ください。
- ・本剤の「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」での使用については、日本産科婦人科学会が適正使用に関する実態把握及び調査を行いつつ使用することとされていることから、本剤を使用する医療機関におかれましては、学会の調査等に適切にご協力をお願い致します。
- ・有用性が確認されていない投与対象に該当する症例に使用されないことがないよう、血液製剤の使用指針(平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局)における基本的考え方や関連学会のガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤を適切な対象に投与するとともに、使用目的に照らして適切な投与量に限ってご投与ください。
- ・日本血液製剤機構の医薬品情報担当者(MR)より安定供給のための使用状況及び使用症例の確認があった場合には、ご対応をお願い致します。

参照：薬生薬審発 0906第6号/薬生安発0906第20号/薬生血発0906第1号
令和3年9月6日「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた後天性低フィブリノゲン血症における乾燥人フィブリノゲンの使用に当たっての留意事項について」

Q3

どのような症例に使用することができますか？

本剤は、先天性低フィブリノゲン血症で出血傾向のある患者さん、産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症(血中フィブリノゲン量が150 mg/dLを下回る状態)の患者さんに使用することができます。

フィブリノゲン以外の凝固因子の止血に必要な最低濃度は正常濃度の20~25%ですが、フィブリノゲンの止血に必要な最低濃度は40~50%ですので、産科危機的出血では最初にフィブリノゲン枯渇による凝固障害が生じます。このため、凝固因子、特にフィブリノゲンの補充が重要です*。産科危機的出血への対応フローは「産科危機的出血への対応指針2022」を確認してください(次ページ参照)。

*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「産科危機的出血への対応指針 2017」

【効能又は効果】

1. 先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向
2. 産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充

【効能又は効果に関連する注意】

<後天性低フィブリノゲン血症>

- ・後天性低フィブリノゲン血症とは血中フィブリノゲン値が150 mg/dLを下回る状態であることに注意し、本剤投与の適否を判断すること。
- ・本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定し、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。
- ・本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

(電子化された添付文書より一部抜粋)

フィブリノゲン製剤使用に際して

<産科危機的出血の対応指針2022より>

羊水塞栓症、弛緩出血、常位胎盤早期剥離等における産科危機的出血に伴う、後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充がフィブリノゲン製剤の適応となった。この適応拡大は、フィブリノゲン製剤の投与によって救える患者のために本製剤を用いるという強い意思が根底にあるものである。この適応拡大に際して、関連学会は以下のごとく取り組む。

使用施設

総合・地域周産期母子医療センターおよび大学病院での使用とする。

なお、フィブリノゲン製剤の投与に先だってフィブリノゲン値の測定を行い、また投与後の適切な副作用観察ができる施設での使用に限定する。

使用実態の把握

使用例の全数登録制の導入を行う。

日本産科婦人科学会への届け出を行う。使用例に生じた副作用については日本血液製剤機構に報告する。

使用方法の適切化

適応外の症例に対しては、学会が（患者背景などを）解析し、注意喚起を促す。

投与基準の明確化

原則としてフィブリノゲン値が150mg/dL未満であることを確認するまでは新鮮凍結血漿もしくはクリオプレシピテートによる凝固因子の補充が行われる。例外的に、持続する危機的出血で患者の生命に危険を及ぼすと判断される場合には検査結果を待たずにフィブリノゲン製剤の投与を行うことが許容される。

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、日本IVR学会「産科危機的出血への対応指針 2022」より転載

適正
使用
編

疾
患
編

製
剤
編

Q4

「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症」以外の後天性低フィブリノゲン血症に対する効能又は効果はありますか？

フィブリノゲンHTには、「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症」以外の後天性低フィブリノゲン血症に対する効能又は効果はありません。

Q5

産科危機的出血の原因疾患にはどのようなものがありますか？

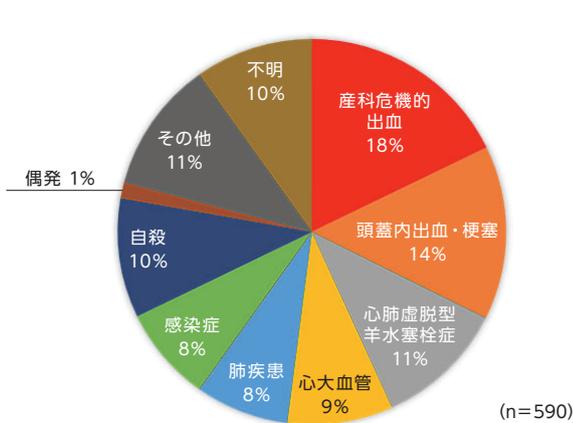
適正使用編

疾患編

製剤編

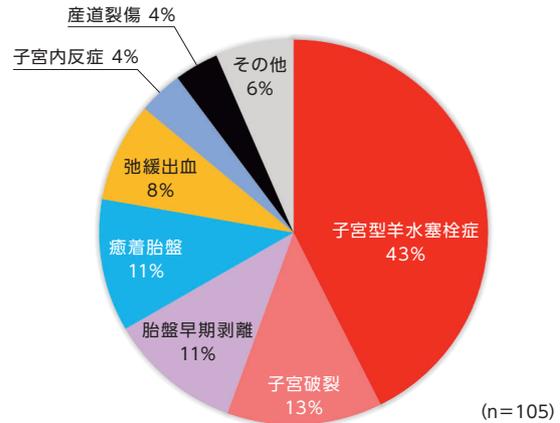
産科危機的出血は様々な原因により発生し、死亡に至ることがあります。

本邦における妊産婦死亡の原因において「産科危機的出血」が占める割合は、2010年には約30%でしたが、2023年には約18%と約半数にまで低下してきています【図1】。産科危機的出血による死亡の原因で、最も多かったのは子宮型羊水塞栓症(43%)で、続いて子宮破裂(13%)、常位胎盤早期剥離(11%)、癒着胎盤(11%)、弛緩出血(8%)、子宮内反症(4%)、産道裂傷(4%)でした【図2】。



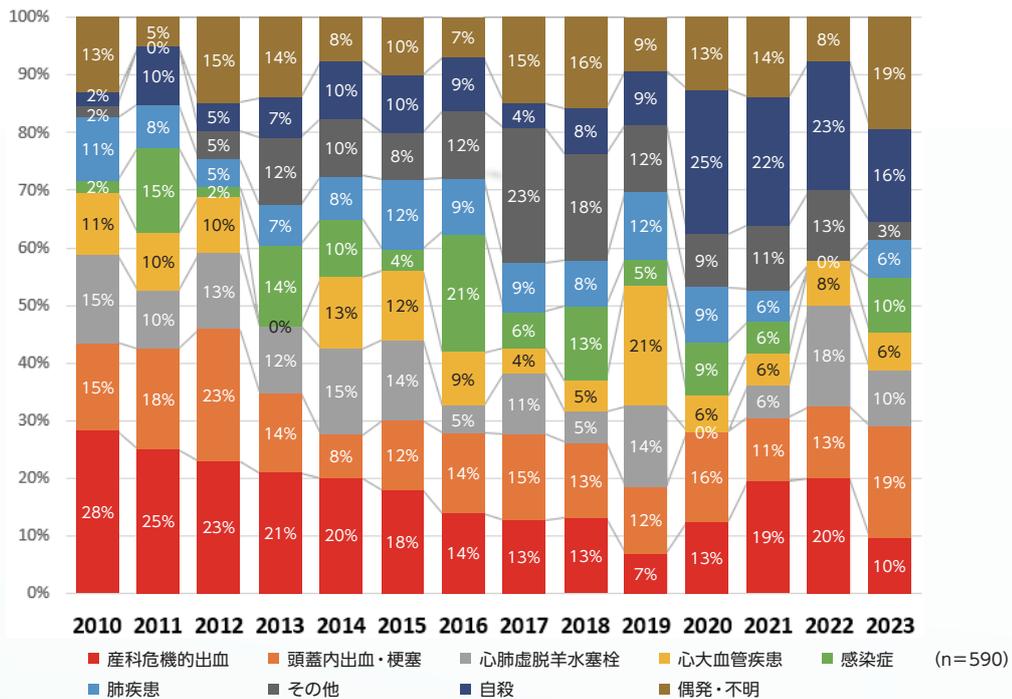
【図1】 妊産婦死亡原因 (2010-2023年)

(妊産婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医会「母体安全への提言2023 Vol.14」P.13 図8より転載)



【図2】 産科危機的出血の原因別頻度

(妊産婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医会「母体安全への提言2023 Vol.14」P.23 図15より転載)



【図3】 妊産婦死亡の原因別頻度の推移 (割合)

(妊産婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医会「母体安全への提言2023 Vol.14」P.16 図12より転載)

【表1】胎児数、分娩様式別の分娩時出血量の90パーセントイル

	経膈分娩	帝王切開
単胎	800 mL	1500 mL
多胎	1600 mL	2300 mL

(日本産科婦人科学会周産期委員会、253,607分娩例、2008年)

※帝王切開時は羊水込み。

*1 ACOG educational bulletin. Postpartum hemorrhage. Number 243, January 1998 (replaces No. 143, July 1990). American College of Obstetricians and Gynecologists

*2 日本産科婦人科学会周産期委員会、253,607分娩例、2008年

(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「産科危機的出血への対応指針 2017」より転載)

分娩時大量出血 (postpartum hemorrhage) は、分娩後24時間以内の出血量が経膈分娩500 mL以上、帝王切開1,000 mL以上とされています*1。

また、分娩時出血量の90パーセントイル値は、単胎妊娠では経膈分娩で800 mL、帝王切開で1,500 mL(羊水込み)、多胎妊娠では同1,600 mL、同2,300 mL(羊水込み)とされており*2、分娩後は容易に大量出血に陥ります【表1】。

分娩時大量出血に対する対応は、「産科危機的出血への対応指針2022」をご参照ください。各種対応にも拘わらず、出血持続とバイタルサイン異常、SI: 1.5以上、産科DICスコアが8点以上、フィブリノゲン150 mg/dL未満のいずれかの状態が該当すれば「産科危機的出血」とされています。

$$\text{SI (ショックインデックス)} = \frac{\text{心拍数}}{\text{収縮期血圧}}$$

妊婦のSI: 1は約1.5L、SI: 1.5は約2.5Lの出血量であることが推測される。

(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「産科危機的出血への対応指針 2017」より転載)

Q6

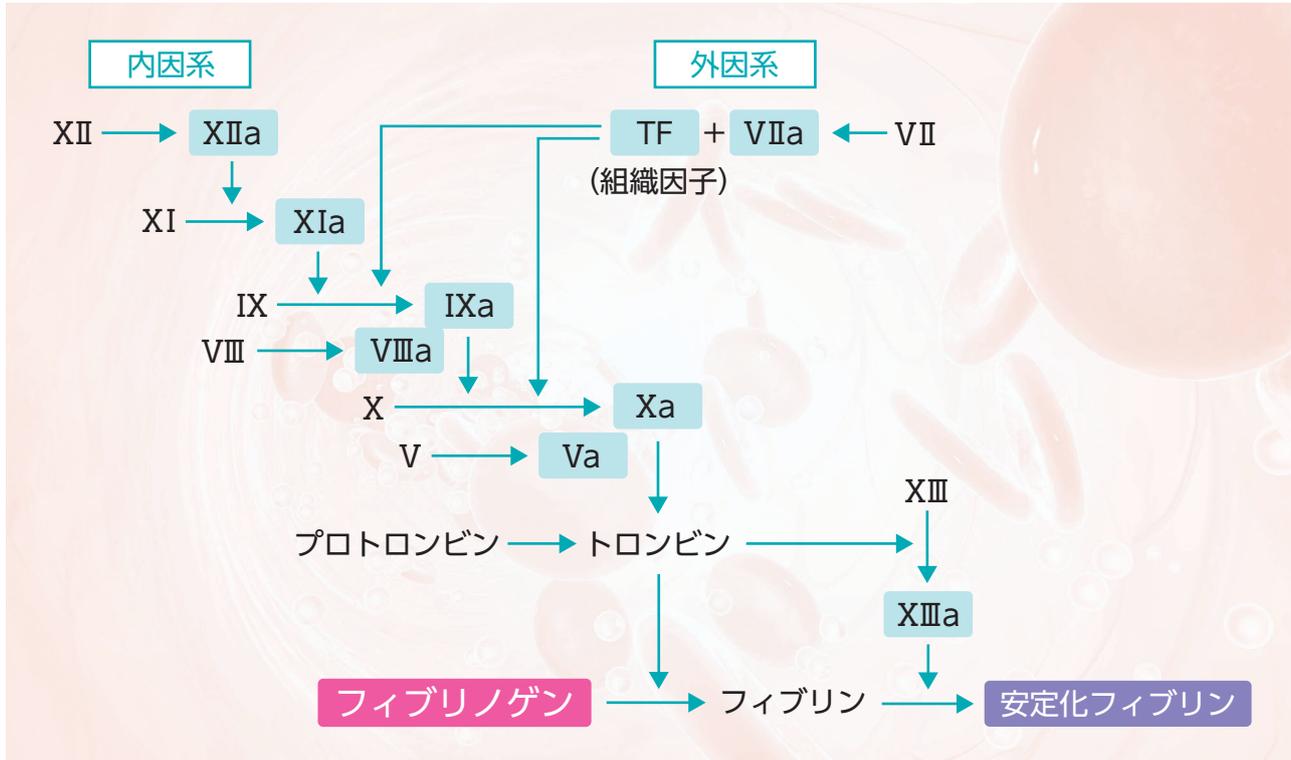
フィブリノゲンとは？

適正使用編

疾患編

製剤編

フィブリノゲンは凝固経路の最終段階において、血液凝固に重要な役割を持つ分子量330,000～400,000のたん白質です。



【図4】血液凝固カスケード

【作用機序】

フィブリノゲンがたん白分解酵素トロンビンに対する基質として働き、トロンビンの作用を受けてフィブリノペプチドを遊離し、フィブリン（フィブリン・モノマー）に変わります。このフィブリン・モノマーが更にポリマーとなり、XIII因子、Ca²⁺の存在下でフィブリン塊を作り血液凝固を促進させます。

(医薬品インタビューフォームより改変)

【フィブリノゲンの特徴】

血中半減期	3.3日～4.2日（平均3.6日）
血中濃度	159 mg/dL～325 mg/dL
分子量	330,000～400,000（約340,000）

(医薬品インタビューフォームより改変)

Q7

効能又は効果は？

フィブリノゲンHTの効能又は効果は電子化された添付文書で次のように規定されています。

1. 先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向
2. 産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充

【効能又は効果に関連する注意】

<後天性低フィブリノゲン血症>

- ・ 後天性低フィブリノゲン血症とは血中フィブリノゲン値が150 mg/dLを下回る状態であることに注意し、本剤投与の適否を判断すること。
- ・ 本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定し、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。
- ・ 本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

(電子化された添付文書より一部抜粋)

【血中フィブリノゲン値の記載の背景】

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

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

(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書：乾燥人フィブリノゲン」より一部抜粋)

Q8

用法及び用量は？

(産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充関連のみを抜粋)

適正
使用
編

<後天性低フィブリノゲン血症>

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

【用法及び用量に関連する注意】

<後天性低フィブリノゲン血症>

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

(電子化された添付文書より一部抜粋)

疾患
編

製剤
編

【追加投与の記載の背景】

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

(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書:乾燥人フィブリノゲン」より一部抜粋)

Q9

投与速度は？

【適用上の注意】

- ・輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、心悸亢進又は血管内凝固による栓塞を起こすおそれがあるのでゆっくり注入すること。

(電子化された添付文書より一部抜粋)

イヌを用いた一般薬理試験を行った結果、one shot静注により、血圧降下、呼吸数及び大腿動脈血流量の一過性増加(医薬品インタビューフォーム Ⅸ.非臨床試験に関する項目 1.薬理試験 (2)安全性薬理試験 参照)が観察されておりますのでご注意ください。

適正
使用
編

疾患
編

製
剤
編

海外情報

「ゆっくり注入すること」としか記載されていないことから、下記の海外で承認されているフィブリノゲン濃縮製剤の投与速度をご参照ください。

【海外で承認されているフィブリノゲン濃縮製剤の投与速度(後天性低フィブリノゲン血症)】

- ・投与速度は1分あたり約5mLを超えないように投与すること

Haemocomplettan P-Prescribing Information(Germany:2021年2月改訂)

<https://labeling.cslbehring.com/PI/SG/Haemocomplettan/EN/Haemocomplettan-Prescribing-Information.pdf>

(参照:2024年11月14日)

Q10

副作用は？

副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシーショック（頻度不明）：呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 血栓塞栓症（頻度不明）：血栓塞栓症（深部静脈血栓症、腸間膜血栓症、肺塞栓症等）があらわれることがある。血中フィブリノゲン濃度、血小板数、血液凝固能（プロトロンビン時間等）等の血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
過敏症		悪寒、発熱

(電子化された添付文書より一部抜粋)

特定の患者背景をもつ方への注意

高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。

(電子化された添付文書より一部抜粋)

Q11

フィブリノゲンHTの1回投与量（3g分）はどれくらいの新鮮凍結血漿（FFP）に相当するのでしょうか？

フィブリノゲンHT 3gはFFP-LR 12～15単位に相当するフィブリノゲン量を含有しております*。

*日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会「産婦人科診療ガイドライン—産科編2020」

Q12

フィブリノゲンHTにおいて実施している安全対策は？

本剤の製剤化においては、以下のようなウイルス不活性化対策、ウイルス除去などの安全対策を行っています。

適正使用編

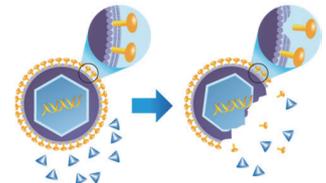
疾患編

製剤編

ウイルス不活化

SD処理（有機溶媒/界面活性剤処理）

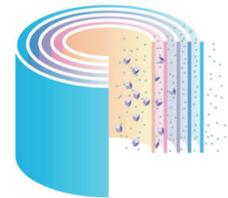
ウイルス不活化の目的で実施している工程です。
脂質膜のあるウイルスは、有機溶媒（リン酸トリ-n-ブチル）と界面活性剤（ポリソルベート80）の存在下で脂質膜が破壊され、不活化されます。



ウイルス除去

ウイルス除去膜処理（平均孔径19nm）

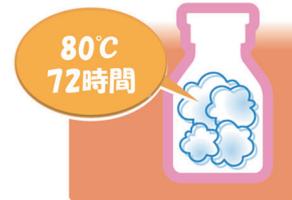
ウイルス除去の目的で実施している工程です。
ウイルスと血漿たん白質の大きさの違いにより、ウイルスは除去されます。



ウイルス不活化

乾燥加熱処理（80℃、72時間）

乾燥状態で80℃、72時間の加熱処理を施すことにより、各種ウイルスは不活化されます。



本剤の感染症関連検査の実施状況（2023年7月現在）

検査項目		日本赤十字社にて実施	当機構にて実施	
		原料血漿 (献血血液)	原料プール血漿	最終製品
肝機能	ALT	○		
梅毒	梅毒トレポネーマ抗体	○		
HTLV-1	抗 HTLV-1 抗体	○	○	
HBV	HBs 抗原	○	○	
	抗 HBc 抗体	○ ^{注2)}		
	HBV-DNA ^{注1)}	○	○	○
HCV	抗 HCV 抗体	○	○	
	HCV-RNA ^{注1)}	○	○	○
HIV	抗 HIV-1/2 抗体	○	○	
	HIV-RNA ^{注1)}	○	○	○
ヒトパルボウイルス B19	B19 抗原	○		
	B19-DNA ^{注1)}			○
HAV	HAV-RNA ^{注1)}			○
HEV	HEV-RNA ^{注1)}			○

注1) 核酸増幅検査 (NAT) により実施

(医薬品インタビューフォームより一部抜粋)

注2) 抗HBc抗体1.0未満または抗HBs抗体200mIU/mL以上のとき「適合」

フィブリノゲンHT 静注用 1g「JB」

Fibrinogen HT I.V. 1g「JB」(献血)(生物学的製剤基準 乾燥人フィブリノゲン)

特定生物由来製品 処方箋医薬品(注)注意・医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 876343

承認番号	22700AMX00621	貯法	10℃以下に凍結を避けて保存
販売開始	1987年6月	有効期間	3年
本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。			
3. 組成・性状			
3.1 組成			
有効成分 〔1瓶中〕	凝固性たん白質	1g	
添加剤 〔1瓶中〕	クエン酸ナトリウム水和物	536mg	
	L-アルギニン塩酸塩	711mg	
	水酸化ナトリウム	適量	
	塩酸	適量	
添付溶剤	日局 注射用水	50mL	
備考	凝固性たん白質は、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：献血)		
3.2 製剤の性状			
性状	本剤を添付溶剤で溶解するとき、ほとんど無色でわずかに混濁した液剤となる。		
pH(注)	6.0～7.3		
浸透圧比(注)	約0.7(生理食塩液に対する比)		
注)本剤1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液			
4. 効能又は効果			
○先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向 ○産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充			
5. 効能又は効果に関連する注意			
〈先天性低フィブリノゲン血症〉 5.1 先天性低フィブリノゲン血症における本剤の使用は、フィブリノゲン値が著しく低下している患者に対するものであることに留意して投与すること。			
〈後天性低フィブリノゲン血症〉 5.2 後天性低フィブリノゲン血症とは血中フィブリノゲン値が150mg/dLを下回る状態であることに注意し、本剤投与の適否を判断すること。 5.3 本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定し、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。 5.4 本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。			
6. 用法及び用量			
〈先天性低フィブリノゲン血症〉 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。			
〈後天性低フィブリノゲン血症〉 注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。			
7. 用法及び用量に関連する注意			
〈後天性低フィブリノゲン血症〉 7.1 出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合における本剤の追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与しないこと。なお、本剤の追加投与の適否の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。			
8. 重要な基本的注意			
8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。 8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人フィブリノゲンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル(TNBP)/ポリソルベート80処理、ウイルス除去膜によるろ過処理、凍結乾燥の後、80℃、72時間の加熱処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。			
8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。[9.1.1、9.1.2、9.5 参照] 8.2.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクを完全に否定できないので、観察を十分にを行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 8.2.3 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。			
9. 特定の背景を有する患者に関する注意			
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者 ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2.1 参照] 9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2.1 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。[8.2.1 参照] 9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。			
11. 副作用			
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 アナフィラキシーショック(頻度不明) 呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11.1.2 血栓塞栓症(頻度不明) 血栓塞栓症(深部静脈血栓症、腸間膜血栓症、肺塞栓症等)があらわれることがある。血中フィブリノゲン濃度、血小板数、血液凝固能(プロトロンビン時間等)等の血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用			
過敏症	悪寒、発熱	頻度不明	
14. 適用上の注意			
14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 「フィブリノゲンHT 静注用 1g「JB」の溶解法及び溶解移注針の使い方」に従い溶解すること。 14.1.2 他の製剤と混注しないこと。 14.1.3 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。 14.1.4 ろ過網を有する輸血セット(生物学的製剤基準通則44に規定する輸血用器具：人全血液等の血液製剤の輸血に相当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てるもの)を用いて投与すること。 14.1.5 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていない。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 溶解時に沈殿の認められるものは使用しないこと。 14.2.2 本剤をデキストラン製剤と混合すると複合物の沈殿を生じるので、各種デキストラン製剤の輸注に用いる輸液セットの共用は避けること。 14.2.3 電解質補液の輸注等により脱水等の体液異常を改善した後に点滴静注することが望ましい。 14.2.4 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、心悸亢進又は血管内凝固による栓塞を起こすおそれがあるのでゆっくり注入すること。			
20. 取扱い上の注意			
本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。			
22. 包装			
1瓶〔溶剤(日局 注射用水 50mL)、溶解移注針、通気針添付〕			

詳細は電子化された添付文書を参照するとともに電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

2023年7月改訂(第1版)

製造販売元

一般社団法人
JB 日本血液製剤機構

東京都港区芝浦3-1-1

(文献請求先及び問い合わせ先) くすり相談室

審)2411194

2024年12月改訂

BL-FIB-004CH

産科危機的出血に伴う 後天性低フィブリノゲン血症に 対するフィブリノゲンの補充

～フィブリノゲン濃縮製剤の適正使用～

監修：埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 教授 松永 茂剛 先生

フィブリノゲン濃縮製剤の適正使用においては、後天性低フィブリノゲン血症の診断を行う事が重要なポイントです。ポイントオブケア検査や中央検査室にて低フィブリノゲン血症(血中フィブリノゲン値が150 mg/dLを下回る)を確認し、フィブリノゲン濃縮製剤の投与の適否を判断します。

尚、フィブリノゲン濃縮製剤の適正使用に際して、日本産科婦人科学会においては留意事項通知*発出に伴い、総合・地域周産期母子医療センターおよび大学病院での使用が適切とされております。また、同学会による本剤の使用実態調査も行われておりますため、調査へのご協力をお願い致します。

※令和3年9月6日付薬生薬審発0906第6号・薬生安発0906第20号・薬生血発0906第1号「新たに薬事・食品衛生審議会において
公知申請に関する事前評価を受けた後天性低フィブリノゲン血症における乾燥人フィブリノゲンの使用に当たっての留意事項について」

血漿分画製剤(血液凝固剤)

フィブリノゲンHT 静注用1g「JB」

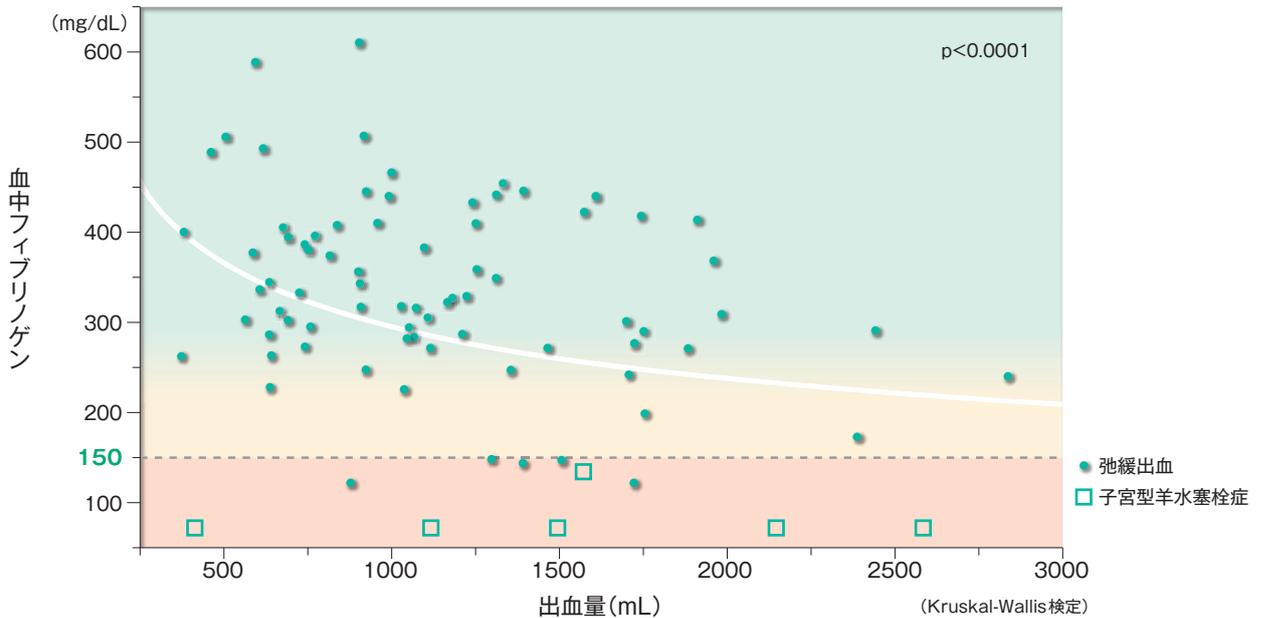
Fibrinogen HT I.V. 1g 「JB」 献血 (生物学的製剤基準 乾燥人フィブリノゲン)

特定生物由来製品 処方箋医薬品注) 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること 薬価基準収載

血中フィブリノゲン値測定的重要性

産科危機的出血は、本邦では主要な妊産婦死亡の原因となっており、その病態は低フィブリノゲン血症(血中フィブリノゲン値が150mg/dLを下回る状態)を伴う播種性血管内凝固症候群(DIC)を発症する。産科危機的出血の重症度は、血中フィブリノゲン値と相関するため、即座に血中フィブリノゲン値を把握し、必要であれば凝固因子の補充を行う必要がある。ただし、下記の出血量とフィブリノゲン値の相関図にあるように、希釈性凝固障害を生じる弛緩出血では出血量とフィブリノゲン値は相関すると考えられるが、消費性凝固障害を生じる子宮型羊水塞栓症では出血量に見合わない重度の低フィブリノゲン血症を認められることがある。つまり、産科領域の凝固障害は出血量から重症度を推定することは困難であるとされており、出血量が多くなってから低フィブリノゲン血症を精査するのではなく、産科危機的出血が起こり得る症例ではスクリーニングとして血中フィブリノゲン値を検査すべきであると考ええる。

羊水塞栓症、弛緩出血における輸血治療を行う前の出血量とフィブリノゲン値の相関



(Matsunaga S, et al: Fibrinogen may aid in the early differentiation between amniotic fluid embolism and postpartum haemorrhage: a retrospective chart review. Scientific Report 2021; 11(1)8379より作成)

注意事項等情報はDI頁をご参照下さい。

産科危機出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン濃縮製剤の臨床的有効性 (承認時評価資料)

(Matsunaga S, et al: The Clinical Efficacy of Fibrinogen Concentrate in Massive Obstetric Haemorrhage with Hypofibrinogenaemia. Scientific reports 2017; 7: 46749)

試験デザイン

後方視的研究

目的

産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症患者(血中フィブリノゲン値<150mg/dL)に対し、フィブリノゲン濃縮製剤(FC製剤)を併用した場合の効果と、新鮮凍結血漿(FFP)のみで治療した患者で観察された効果を遊動的に比較した。

対象患者

2004年～2016年の間にFFPまたはFFPとフィブリノゲン濃縮製剤(FC製剤)の輸血療法を受けた産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症(血中フィブリノゲン値<150mg/dL)の患者137名。

投与方法

【FFP単独群】

6～8単位のFFPを投与した後、凝固機能検査を繰り返し実施した。FFPはPT60%及び血中フィブリノゲン値150mg/dL以上を達成するまで投与された。

【FFP+FC製剤群】

FFPに加えてフィブリノゲン濃縮製剤(FC製剤)を3g投与した。血中フィブリノゲン値を15分後に再度測定し、150mg/dL未満のままの場合は更に3gを追加投与した。最大6gのフィブリノゲン製剤を投与した。

評価項目

【評価項目】投与前後における血中フィブリノゲン値増加量

【サブグループ解析】RCC18単位以上を投与された症例における平均FFP使用量、肺水腫発生率

解析方法

JMP v10.0(SAS Institute, 米国ノースカロライナ州ケアリー)を使用した。Kruskal-Wallis検定及び χ^2 乗検定を使用して研究グループを比較した。

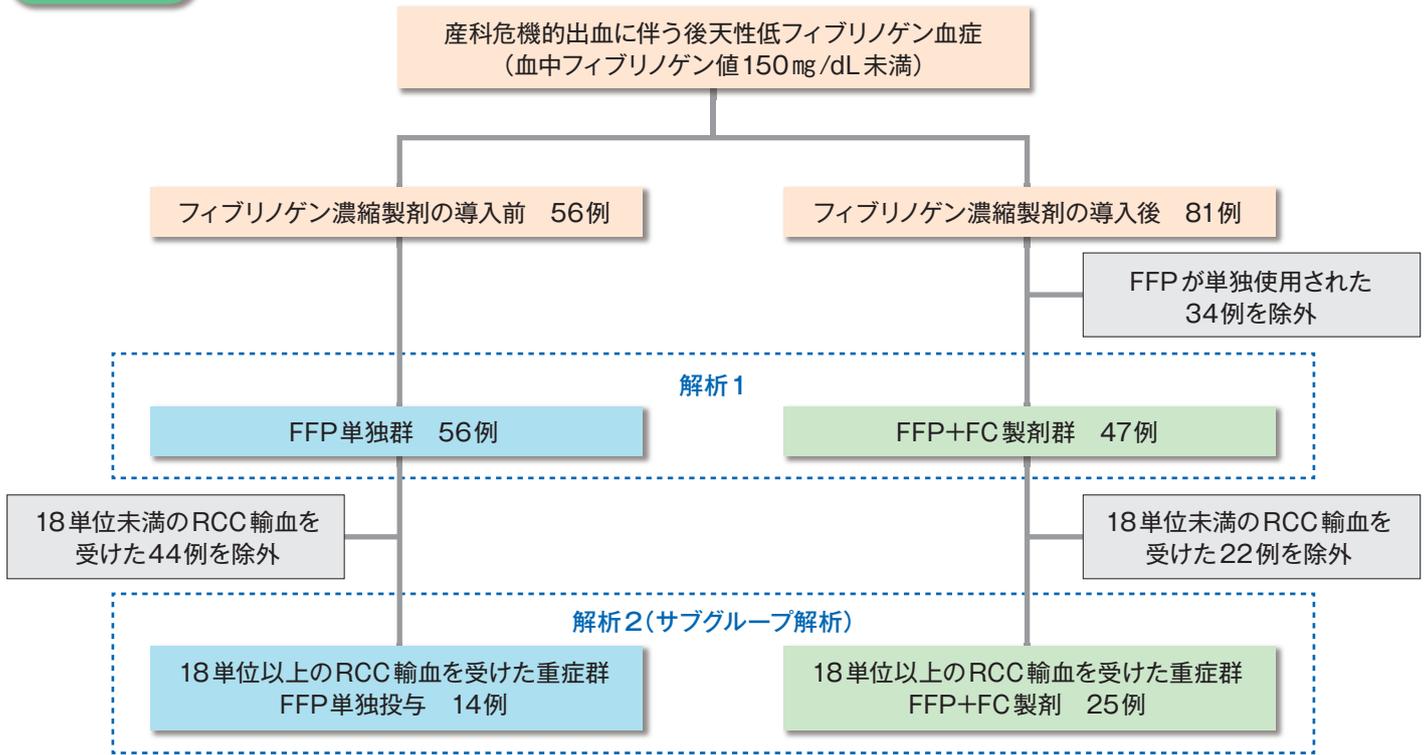
【用法及び用量】(抜粋)

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

【用法及び用量に関連する注意】(抜粋)

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

患者内訳



患者背景

	FFP 単独群	FFP+FC 製品群	P-value
	Number(%)	Number(%)	
病因			
子宮弛緩	19 (33.9%)	17 (36.2%)	>0.05
胎盤剥離	30 (53.6%)	23 (48.9%)	>0.05
生殖器外傷	6 (10.7%)	3 (6.4%)	>0.05
その他	1 (1.8%)	4 (8.5%)	>0.05
合計	56 (100%)	47 (100%)	>0.05
背景			
年齢	32±4.7 (歳)	34±4.4 (歳)	>0.05
MOH 歴	1 (1.7%)	2 (4.2%)	>0.05
婦人科合併症	7 (12.5%)	6 (12.7%)	>0.05
子宮筋腫	4 (7.1%)	4 (8.5%)	>0.05
筋腫摘出後	0 (0.0%)	2 (4.2%)	>0.05
子宮異常	1 (1.7%)	0 (0.0%)	>0.05
子宮内膜症	1 (1.7%)	0 (0.0%)	>0.05
卵巣出血後	1 (1.7%)	0 (0.0%)	>0.05
止血処置			
子宮内ガーゼ又はバルーン	34 (60.7%)	22 (46.8%)	>0.05
TAE	14 (25.0%)	15 (31.9%)	>0.05
子宮摘出術	1 (1.7%)	4 (8.5%)	>0.05
内腸骨動脈結紮	0 (0.0%)	1 (2.1%)	>0.05
子宮収縮剤			
オキシトシン	56 (100%)	46 (97.8%)	>0.05
メチルエルゴメトリン	44 (78.5%)	35 (74.4%)	>0.05

結果

【分析1】

血中フィブリノゲン値が150mg/dL未満における症例において検討を行った結果、FFP+FC製剤群ではFFP単独群に対して、平均フィブリノゲン値増加量/時間において有意差があった($P<0.0001$)。

治療前における血中フィブリノゲン値、各種止血パラメーター

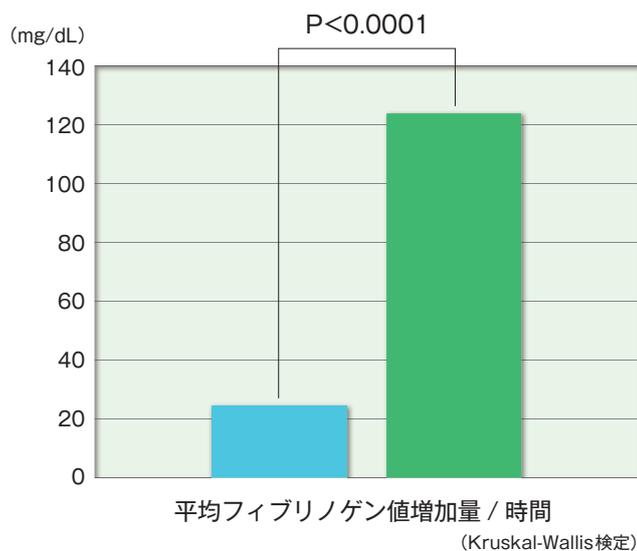
	FFP単独群	FFP+FC製品群	P-value
ヘモグロビン値 (g/dL)	6.80±1.92	7.08±2.14	>0.05
PT%	52.8±17.5	44.2±19.1	0.0196
フィブリノゲン値 (mg/dL)	83.6±36.6	80.8±21.8	>0.05
推定失血量 (mL)	3284±1862	4004±2392	>0.05

・両群における治療前ヘモグロビン値、フィブリノゲン値、推定失血量における有意差はなかった。

(Kruskal-Wallis検定)

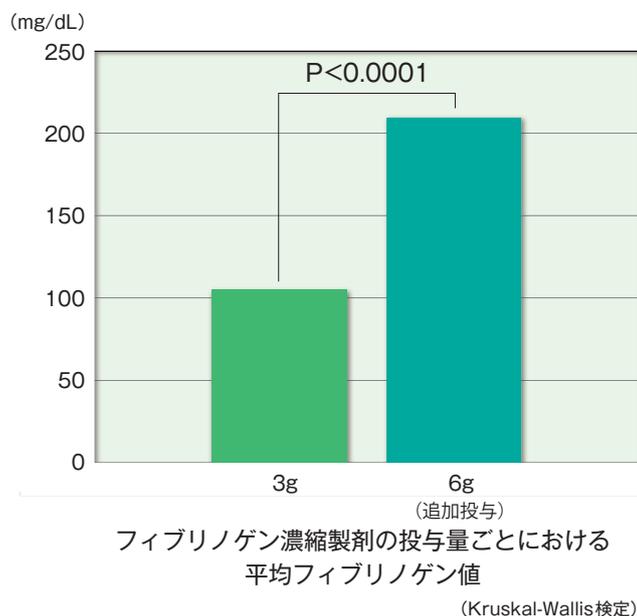
・FFP+FC製剤群47例中、32例がFC製剤3gが投与され、15例が追加投与3g(総投与量6g)の投与を受けた。

治療前後における血中フィブリノゲン値増加量



■ FFP単独群 (n=56)
■ FFP+FC製剤群 (n=47)

FFP+FC製剤群(123.0±112.3)ではFFP単独(24.8±19.3)に対して、平均フィブリノゲン値増加量/時間において有意差があった($P<0.0001$)。



■ FFP+FC製剤 3g投与群 (n=32)
■ FFP+FC製剤 6g投与群 (n=15)

FFP+FC製剤群内におけるフィブリノゲン濃縮製剤を追加投与として6g投与した群 (median:214 Mean±SD: 189.8±57.4)では、3gを投与した群 (median: 106.5 mean±SD: 39.1)に対して、平均フィブリノゲン値において有意差があった($P<0.0001$)。

サブグループ 解析結果

【分析2: RCC18単位以上を投与された重症群における平均FFP使用量と肺水腫発生率への影響】

血中フィブリノゲン値が 150mg/dL 未満の症例において検討を行った結果、
FFP+FC 製剤群は FFP 単独群に対し、平均 FFP 使用量と肺水腫発生率において
有意差があった。

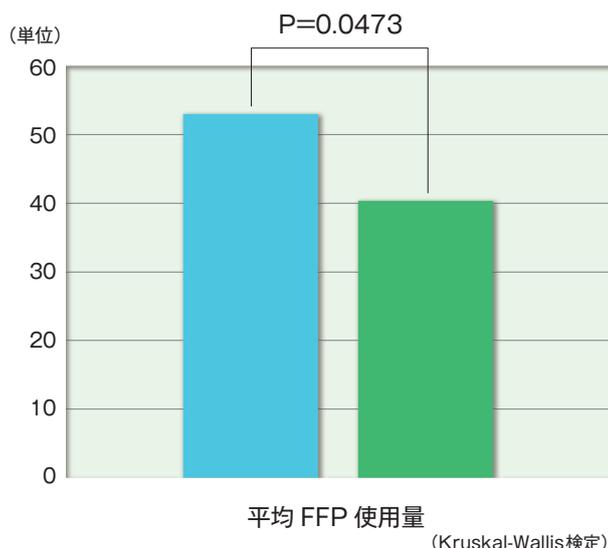
治療前における血中フィブリノゲン値、各種止血パラメーター

	FFP 単独群	FFP+FC 製品群	P-value
ヘモグロビン値 (g/dL)	6.45±2.38	6.64±2.60	>0.05
PT%	40.78±14.4	38.64±17.5	>0.05
フィブリノゲン値 (mg/dL)	76.2±39.8	80.2±23.4	>0.05
推定失血量 (mL)	3092±2077	4596±2641	>0.05

・両群における治療前のヘモグロビン値、PT%、フィブリノゲン値、推定失血量に有意差はなかった。

(Kruskal-Wallis 検定)

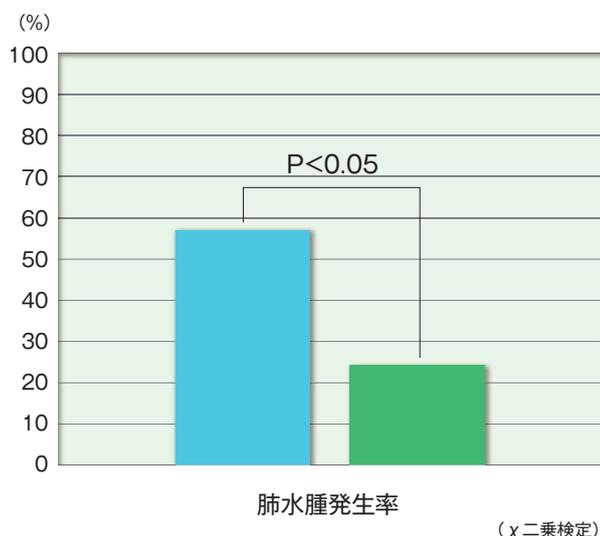
平均 FFP 使用量



- FFP 単独群 (n=14)
- FFP+FC 製剤群 (n=25)

FFP+FC 製剤群 (40.2±19.6 単位) では FFP 単独 (53.4±18.5 単位) に対して平均 FFP 使用量において有意差があった (P=0.0473)。

肺水腫発生率



- FFP 単独群 (n=14)
- FFP+FC 製剤群 (n=25)

FFP+FC 製剤群 (24.0%) では FFP 単独群 (57.1%) に対して、肺水腫発生率において有意差があった (P<0.05)。

安全性

本研究において、血栓性副作用は認められませんでした。また、その他の副作用について論文中の記述はありません。フィブリノゲンHTの安全性については、DIの安全性情報をご参照ください。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック (頻度不明)

呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 血栓塞栓症 (頻度不明)

血栓塞栓症 (深部静脈血栓症、腸間膜血栓症、肺塞栓症等) があらわれることがある。血中フィブリノゲン濃度、血小板数、血液凝固能 (プロトロンビン時間等) 等の血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

過敏症：悪寒、発熱 (頻度不明)

(電子化された添付文書より抜粋)

【フィブリノゲン製剤使用における適正使用及び安定供給へのご協力のお願い】

- 本剤投与は血中フィブリノゲン値の迅速測定が可能で、かつ産科危機的出血の管理に精通した医師が常駐するなど、日本産科婦人科学会等が定める使用施設の条件を満たした医療機関において使用してください。
- 副作用をご経験の際は日本血液製剤機構の医薬品情報担当者 (MR) まで速やかにご連絡をお願いします。もしくは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に適切にご報告ください。
- 本剤の「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」での使用については、日本産科婦人科学会が適正使用に関する実態把握及び調査を行いつつ使用することとされています。
- 有用性が確認されていない投与対象に該当する症例に使用されないことがないよう、血液製剤の使用指針 (平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局) における基本的考え方や関連学会のガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤を適切な対象に投与するとともに、使用目的に照らして適切な投与量に限ってご投与ください。
- 日本血液製剤機構の医薬品情報担当者 (MR) より安定供給のための使用状況及び使用症例の確認があった場合には、ご対応をお願い致します。

(参照) 令和3年9月6日付薬生薬審発0906第10号・薬生安発0906第24号・薬生血発0906第5号
「乾燥人フィブリノゲンの適正使用及び安定供給等のための対応について」

(引用) 令和3年9月6日付薬生薬審発0906第6号・薬生安発0906第20号・薬生血発0906第1号
「新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた後天性低フィブリノゲン血症における乾燥人フィブリノゲンの使用に当たっての留意事項について」

フィブリノゲンHT 静注用 1g「JB」

Fibrinogen HT I.V. 1g「JB」(献血) (生物学的製剤基準 乾燥人フィブリノゲン)

特定生物由来製品 処方箋医薬品注) 注意・医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 876343

承認番号	22700.AMX00621	貯法	10℃以下に凍結を避けて保存
販売開始	1987年6月	有効期間	3年
本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。			
3. 組成・性状			
3.1 組成			
有効成分 〔1瓶中〕	凝固性たん白質	1g	
添加剤 〔1瓶中〕	クエン酸ナトリウム水和物	536mg	
	L-アルギニン塩酸塩	711mg	
	水酸化ナトリウム	適量	
	塩酸	適量	
添付溶剤	日局 注射用水	50mL	
備考	凝固性たん白質は、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：献血)		
3.2 製剤の性状			
性状	本剤を添付溶剤で溶解するとき、ほとんど無色でわずかに混濁した液剤となる。		
pH ^{注)}	6.0～7.3		
浸透圧 ^{注)}	約0.7 (生理食塩液に対する比)		
注) 本剤1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液			
4. 効能又は効果			
<input type="radio"/> 先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向 <input type="radio"/> 産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充			
5. 効能又は効果に関連する注意			
〈先天性低フィブリノゲン血症〉 5.1 先天性低フィブリノゲン血症における本剤の使用は、フィブリノゲン値が著しく低下している患者に対するものであることに留意して投与すること。			
〈後天性低フィブリノゲン血症〉 5.2 後天性低フィブリノゲン血症とは血中フィブリノゲン値が150mg/dLを下回る状態であることに注意し、本剤投与の適否を判断すること。 5.3 本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定し、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。 5.4 本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。			
6. 用法及び用量			
〈先天性低フィブリノゲン血症〉 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。			
〈後天性低フィブリノゲン血症〉 注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。			
7. 用法及び用量に関連する注意			
〈後天性低フィブリノゲン血症〉 7.1 出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合における本剤の追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与しないこと。なお、本剤の追加投与の適否の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。			
8. 重要な基本的注意			
8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていること由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得よう努めること。 8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人フィブリノゲンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル(TNBP)/ポリソルベート80処理、ウイルス除去膜によるろ過処理、凍結乾燥の後、80℃、72時間の加熱処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。			
8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。〔9.1.1、9.1.2、9.5 参照〕 8.2.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクを完全に否定できないので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 8.2.3 現在までに本剤の投与により変異型クワイフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。			
9. 特定の背景を有する患者に関する注意			
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者 ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〔8.2.1 参照〕 9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〔8.2.1 参照〕 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〔8.2.1 参照〕 9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。			
11. 副作用			
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
11.1 重大な副作用 11.1.1 アナフィラキシーショック(頻度不明) 呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11.1.2 血栓塞栓症(頻度不明) 血栓塞栓症(深部静脈血栓症、腸間膜血栓症、肺塞栓症等)があらわれることがある。血中フィブリノゲン濃度、血小板数、血液凝固能(プロトロンビン時間等)の血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用			
		頻度不明	
過敏症	悪寒、発熱		
14. 適用上の注意			
14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 「フィブリノゲンHT 静注用 1g「JB」の溶解法及び溶解移注針の使い方」に従い溶解すること。 14.1.2 他の製剤と混注しないこと。 14.1.3 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。 14.1.4 ろ過網を有する輸血セット(生物学的製剤基準通則44に規定する輸血器具：人全血液等の血液製剤の輸血に適合と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てのもの)を用いて投与すること。 14.1.5 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていない。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 溶解時に沈殿の認められるものは使用しないこと。 14.2.2 本剤をデキストラン製剤と混合すると複合物の沈殿を生じるので、各種デキストラン製剤の輸注に用いる輸液セットの共用は避けること。 14.2.3 電解質補液の輸注等により脱水等の体液異常を改善した後に点滴静注することが望ましい。 14.2.4 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、心悸亢進又は血管内凝固による血栓を起こすおそれがあるのでゆっくり注入すること。			
20. 取扱い上の注意			
本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。			
22. 包装			
1瓶〔溶剤(日局 注射用水 50mL)、溶解移注針、通気針添付〕			

詳細は電子化された添付文書を参照するとともに電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

2023年7月改訂(第1版)

製造販売元

一般社団法人

JB 日本血液製剤機構

東京都港区芝浦3-1-1

〈文献請求先及び問い合わせ先〉くすり相談室

BL-FIB-005CH
2023年9月作成
審J2306049

血中フィブリノゲン値 測定の意味

～フィブリノゲン濃縮製剤の適正使用のために～



順天堂大学医学部附属浦安病院
産婦人科 教授 牧野 真太郎 先生

血漿分画製剤(血液凝固剤)

フィブリノゲンHT静注用1g「JB」

生物学的製剤基準 乾燥人フィブリノゲン 献血

特定生物由来製品 処方箋医薬品注 注)注意・医師等の処方箋により使用すること 薬価基準収載

監修医コメント

産後異常出血（PPH：postpartum hemorrhage）は、依然としてわが国における妊産婦死亡の主たる原因であり、その予測や早期対応については世界中で取り組みが行われている。妊産婦死亡の情報収集や分析が行われ、「産婦人科診療ガイドライン産科編」や「産科危機的出血への対応指針」などが作成されてきた。しかし、PPHの治療については欧米のエビデンスを持ち込んだ部分が多く、それらがわが国の医療体制にマッチするか模索しつつ前進しているのが現状である。近年の主なエビデンスによる変化としては、大量輸血プロトコール（MTP：massive transfusion protocol）にのっとった赤血球製剤と新鮮凍結血漿（FFP：fresh frozen plasma）の投与や、フィブリノゲン製剤や同種クリオプレシピテートなどの薬剤・血液製剤の投与、適切な状況での止血処置の実施などがある。

フィブリノゲンは凝固過程の最終ステップ基質であり、止血に必須の因子である。大量出血では最も初期に枯渇しやすい凝固因子であることから、フィブリノゲン製剤/クリオプレシピテートは産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対する有用な選択肢の一つである。

今回は、日本産科婦人科学会が実施した「フィブリノゲン製剤の使用実態調査」の結果が一部公表されたことから、産科危機的出血に伴うフィブリノゲン濃縮製剤の適正使用に関連する情報についてまとめたので、参考にされたい。

「注意事項等情報」等についてはDI頁をご参照ください。

本研究には一部承認外の症例を含みます。本研究が、厚生労働省から通知された本剤の適正使用の方策にのっとり、日本産科婦人科学会が行った調査等に基づく研究のため、承認外の情報が含まれる成績を掲載しました。

産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の使用実態調査

日本産科婦人科学会周産期委員会、日産婦誌、2024; 76(6): 652-681.

研究概要

目的	フィブリノゲン製剤の使用について日本産科婦人科学会が適正使用に関する実態を把握すること
対象	日本産科婦人科学会が実施した「フィブリノゲン製剤の使用実態調査」において2022年1月26日～2023年8月19日に登録された産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症627件
評価項目	投与前フィブリノゲン値とフィブリノゲン上昇量の相関（検証的解析項目） 初回投与前のフィブリノゲン濃度によるoutcomeの比較（検証的解析項目） 安全性
解析方法	Kruskal-Wallis test

患者背景

患者年齢	平均34.59±5.21歳（最大49～最小17歳）	登録された疾患名	
妊娠回数	平均2.08±1.39回（最大11～最小0回）	弛緩出血	282件（44.9%）
出産回数	平均1.10±1.08回（最大8～最小0回）	常位胎盤早期剥離	100件（15.9%）
身長	平均157.96±5.34cm（最大176～最小143cm）	癒着胎盤	43件（6.7%）
体重	平均60.18±8.86kg（最大98～最小37kg）	羊水塞栓症	42件（6.7%）
死亡例	7/627例（1.116%）	産道裂傷	19件（3%）
投与患者の分娩様式の内訳		RPOC	19件（3%）
帝王切開	336件（53.5%）	初回投与量	平均2.91g±0.71g、中央値3g （最大6～最小1g）
経陰分娩	183件（29.1%）	使用量ごとの件数	
吸引分娩	68件（10.8%）	1g	42件（6%）
鉗子分娩	19件（3%）	2g	17件（3%）
クリステレル	15件（2.3%）	3g	527件（84%）
未分娩	6件（0.9%）	4g	5件（1%）
投与時期		5g	6件（1%）
分娩後	518件（82.6%）	6g	11件（2%）
帝王切開中	72件（11.4%）	未入力	19件（3%）
妊娠中	15件（2.3%）		
分娩中	12件（1.9%）		
帝王切開中かつ分娩後	7件（1.1%）		
その他	3件（0.4%）		

RPOC : retained products of conception

4. 効能又は効果（抜粋）

産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）

〈後天性低フィブリノゲン血症〉

5.2 後天性低フィブリノゲン血症とは血中フィブリノゲン値が150mg/dLを下回る状態であることに注意し、本剤投与の適否を判断すること。

5.3 本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定し、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。

5.4 本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

6. 用法及び用量（抜粋）

〈後天性低フィブリノゲン血症〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈後天性低フィブリノゲン血症〉

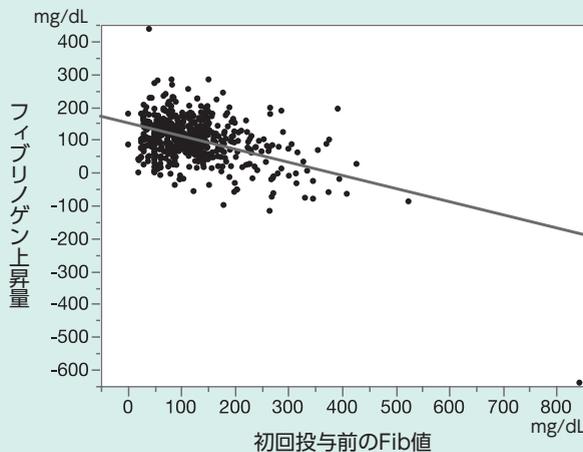
7.1 出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合における本剤の追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与しないこと。なお、本剤の追加投与の適否の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。

初回投与時にフィブリノゲン製剤3gを投与された症例に限定して解析を行った。

投与前フィブリノゲン値とフィブリノゲン上昇量の相関 (検証的解析結果)

初回投与前のフィブリノゲン値と初回投与前後の差であるフィブリノゲン上昇量 (平均: 103.3mg/dL) は有意な相関を認めた ($p < 0.0001$: Kruskal-Wallis test)。

図1 投与前フィブリノゲン値とフィブリノゲン上昇量の相関

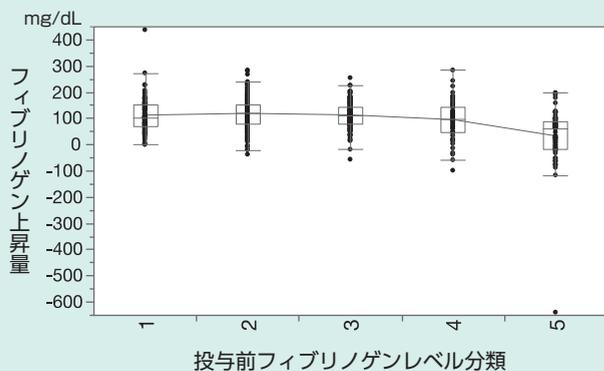


日本産科婦人科学会周産期委員会. 日産婦誌. 2024; 76(6): 652-681.

初回投与前のフィブリノゲン濃度によるoutcomeの比較(検証的解析結果)

初回投与前のフィブリノゲン濃度が200mg/dL超であるGroup 5のフィブリノゲン上昇量は、Group 1~4と比べて有意に低下した ($p < 0.0001$: Kruskal-Wallis test)。

図2 投与前フィブリノゲン濃度別の血中濃度上昇量の比較



Group	初回投与前フィブリノゲン血中濃度 (mg/dL)	FC製剤投与による平均上昇量 (mg/dL)
1	0~50	117.4
2	51~100	111.8
3	101~150	111.0
4	151~200	94.0
5	201~	32.2

各グループの例数記載なし FC: Fibrinogen Concentrate

日本産科婦人科学会周産期委員会. 日産婦誌. 2024; 76(6): 652-681.

安全性

1/627 (0.159%) に副作用ありとの回答があった。その内訳は「血栓症」1例であった。

ポイント



これらの調査結果から、初回投与前のフィブリノゲン濃度が高値の (すなわち後天性低フィブリノゲン血症ではない) 症例では、期待されるフィブリノゲン濃度の上昇が得られない可能性があることを、適正使用の観点からも認識しておくことが重要である。

産科危機的出血における フィブリノゲン濃度早期把握の重要性

フィブリノゲン製剤の投与を行う際、原則として後天性低フィブリノゲン血症であること（血中フィブリノゲン値150mg/dL未満）を確認した上で投与の可否を判断する必要があるが、施設によっては測定結果を得るのに時間を要する場合もある。

近年はドライヘマトロジーやトロンボエラストグラフィーを用いたフィブリノゲン値POCT（point of care testing）機器が登場し、10～20分でフィブリノゲン値を測定できるようになっている。これらによるフィブリノゲン測定値は、従来のClauss法の結果と相関する¹⁾。

産科危機的出血症例で後天性低フィブリノゲン血症を迅速に評価することは、早期の母体搬送やFFPやクリオプレシピテート、フィブリノゲン製剤の早期補充につながる可能性がある。

1) Nakamura E, et al. Am J Obstet Gynecol MFM. 2023; 5(1): 100778.

「産科危機的出血への対応指針2022」における フィブリノゲン製剤使用の考え方

2021年9月6日に産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の使用に保険が適用されたことを受け、日本産科婦人科学会及び関連5学会*は、最新版である「産科危機的出血への対応指針2022」を公開した。

*日本産科婦人科医会、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、日本IVR学会

フィブリノゲン製剤使用に際して

羊水塞栓症、弛緩出血、常位胎盤早期剥離等における産科危機的出血に伴う、後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充がフィブリノゲン製剤の適応となった。この適応拡大は、フィブリノゲン製剤の投与によって救える患者のために本製剤を用いるという強い意思が根底にあるものである。この適応拡大に際して、関連学会は以下のごとく取り組む。

使用施設

総合・地域周産期母子医療センターおよび大学病院での使用とする。

なお、フィブリノゲン製剤の投与に先だってフィブリノゲン値の測定を行い、また投与後の適切な副作用観察ができる施設での使用に限定する。

使用実態の把握

使用例の全数登録制の導入を行う。

日本産科婦人科学会への届け出を行う。使用例に生じた副作用については日本血液製剤機構に報告する。

使用方法の適切化

適応外の症例に対しては、学会が（患者背景などを）解析し、注意喚起を促す。

投与基準の明確化

原則としてフィブリノゲン値が150mg/dL未満であることを確認するまでは新鮮凍結血漿もしくはクリオプレシピテートによる凝固因子の補充が行われる。例外的に、持続する危機的出血で患者の生命に危険を及ぼすと判断される場合には検査結果を待たずにフィブリノゲン製剤の投与を行うことが許容される。

フィブリノゲンHT 静注用 1g「JB」

Fibrinogen HT I.V. 1g「JB」(献血) (生物学的製剤基準 乾燥人フィブリノゲン)

特定生物由来製品 処方箋医薬品注) 注意・医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号 876343

承認番号	22700AMX00621	貯法	10℃以下に凍結を避けて保存
販売開始	1987年6月	有効期間	3年
本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。			
3. 組成・性状			
3.1 組成			
有効成分 〔1瓶中〕	凝固性たん白質	1g	
添加剤 〔1瓶中〕	クエン酸ナトリウム水和物	536mg	
	L-アルギニン塩酸塩	711mg	
	水酸化ナトリウム	適量	
	塩酸	適量	
添付溶剤	日局 注射用水	50mL	
備考	凝固性たん白質は、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：献血)		
3.2 製剤の性状			
性状	本剤を添付溶剤で溶解するとき、ほとんど無色でわずかに混濁した液剤となる。		
pH ^{注)}	6.0～7.3		
浸透圧比 ^{注)}	約0.7(生理食塩液に対する比)		
注)本剤1瓶を添付溶剤に溶かした水溶液			
4. 効能又は効果			
○先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向 ○産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充			
5. 効能又は効果に関連する注意			
〈先天性低フィブリノゲン血症〉 5.1 先天性低フィブリノゲン血症における本剤の使用は、フィブリノゲン値が著しく低下している患者に対するものであることに留意して投与すること。 〈後天性低フィブリノゲン血症〉 5.2 後天性低フィブリノゲン血症とは血中フィブリノゲン値が150mg/dLを下回る状態であることに注意し、本剤投与の適否を判断すること。 5.3 本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定し、基本的に血中フィブリノゲン値の測定結果を確認した上で投与を開始すること。 5.4 本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。			
6. 用法及び用量			
〈先天性低フィブリノゲン血症〉 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。 〈後天性低フィブリノゲン血症〉 注射用水に溶解し、1回3gを静脈内投与する。投与後に後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合は、同量を追加投与する。			
7. 用法及び用量に関連する注意			
〈後天性低フィブリノゲン血症〉 7.1 出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症が改善されない場合における本剤の追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与しないこと。なお、本剤の追加投与の適否の判断にあたっては、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考とすること。			
8. 重要な基本的注意			
8.1 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。 8.2 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT値でスクリーニングを実施している。更に、HBV、HCV及びHIVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人フィブリノゲンを濃縮・精製した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル(TNBP)/ポリソルベート80処理、ウイルス除去膜によるろ過処理、凍結乾燥の後、80℃、72時間の加熱処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。			
8.2.1 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。〔9.1.1、9.1.2、9.5 参照〕 8.2.2 肝炎ウイルス等のウイルス感染のリスクを完全に否定できないので、観察を十分にを行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 8.2.3 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。			
9. 特定の背景を有する患者に関する注意			
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 溶血性・失血性貧血の患者 ヒトパルボウイルスB19の感染を起す可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起すことがある。〔8.2.1 参照〕 9.1.2 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 ヒトパルボウイルスB19の感染を起す可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起すことがある。〔8.2.1 参照〕 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起る可能性がある。〔8.2.1 参照〕 9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。			
11. 副作用			
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 アナフィラキシーショック(頻度不明) 呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11.1.2 血栓塞栓症(頻度不明) 血栓塞栓症(深部静脈血栓症、腸間膜血栓症、肺塞栓症等)があらわれることがある。血中フィブリノゲン濃度、血小板数、血液凝固能(プロトロンビン時間等)等の血液検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用			
過敏症		悪寒、発熱	
頻度不明			
14. 適用上の注意			
14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 「フィブリノゲンHT 静注用1g「JB」の溶解法及び溶解移注針の使い方」に従い溶解すること。 14.1.2 他の製剤と混注しないこと。 14.1.3 一度溶解したものは1時間以内に使用すること。 14.1.4 ろ過網を有する輸血セット(生物学的製剤基準通則44に規定する輸血用器具：人全血液等の血液製剤の輸血に適当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1回限りの使用で使い捨てのもの)を用いて投与すること。 14.1.5 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていない。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 溶解時に沈殿の認められるものは使用しないこと。 14.2.2 本剤をデキストラン製剤と混合すると複合物の沈殿を生じるので、各種デキストラン製剤の輸注に用いる輸液セットの共用は避けること。 14.2.3 電解質補液の輸注等により脱水等の体液異常を改善した後に点滴静注することが望ましい。 14.2.4 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、心悸亢進又は血管内凝固による栓塞を起すおそれがあるのでゆっくり注入すること。			
20. 取扱い上の注意			
本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。			
22. 包装			
1瓶〔溶剤(日局 注射用水 50mL)、溶解移注針、通気針添付〕			

詳細は電子化された添付文書を参照するとともに電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

2023年7月改訂(第1版)

製造販売元

一般社団法人
JB 日本血液製剤機構

東京都港区芝浦3-1-1

(文献請求先及び問い合わせ先) <すり相談室>

審J2411196

2024年12月作成

BL-FIB-006AH

フィブリノゲン製剤の適正使用と 適応拡大に関わる 厚生労働省通知について

審査番号：審J2412207

■はじめに

フィブリノゲンHT静注用1g「JB」（以下、フィブリノゲンHT）の使用に際しては、厚生労働省より発出された適正使用に関する通知¹⁾を遵守する必要があります。このページでは、フィブリノゲンHTを使用されている医療関係者の皆さまに、厚生労働省の通知内容および適正使用を推進すべき背景をお伝えします。

■フィブリノゲンHTとは？²⁾

フィブリノゲンは、血液凝固カスケードの最終産物であるフィブリンの前駆物質です。正常人血漿中に200～400 mg/dL存在し、組織が損傷した場合に血小板の傷口への粘着に引き続いて血液のゲル化を起こし生体の防御・止血機能を果たす重要な血漿成分です。止血のためには、100～150 mg/dLのフィブリノゲンが必要となり、大量出血の場合には最も枯渇しやすい凝固因子です。フィブリノゲンの低下は出血傾向を来し、生命の危険にもつながる可能性があります。フィブリノゲンHTは、ヒトの血液から分離した血漿から、人フィブリノゲンを濃縮・精製した製剤です。



(フィブリノゲンHT静注用1g「JB」製剤写真)

■ウイルスに対する安全対策²⁾

フィブリノゲンHTの原材料となる献血者の血液についてはHBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体及び抗HTLV-1抗体陰性で、かつALT（GPT）値でスクリーニングし、更にHBV、HCV及びHIVについての核酸増幅検査を実施しています。また、ウイルスの不活化・除去を目的として、製造工程においてリン酸トリ-n-ブチル（TNBP）/ポリソルベート80処理、ウイルス除去膜（平均孔径：19nm）によるろ過処理、凍結乾燥の後、80℃、72時間の加熱処理を施しています。更に最終製剤についてもHBV、

HCV、HIV、ヒトパルボウイルスB19及びHAVについて核酸増幅検査を実施し、ウイルスの核酸が検出されないことを確認しています。ただし、以上のような安全対策を講じて、血液を原料としていることに由来する感染症の伝播の危険性を完全に排除することはできないことにご留意いただく必要があります。

■ フィブリノゲンHTの効能又は効果^{2) 3)}

フィブリノゲンHTの効能又は効果は、

- 先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向
- 産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充

の2つです。

このうち、「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」に関しては、日本輸血・細胞治療学会、日本産科婦人科学会、日本心臓外科学会の3学会による要望に基づいて公知申請が行われ、2022年3月に効能又は効果として適応が追加されました。

■ フィブリノゲン製剤適応拡大の背景⁴⁾

フィブリノゲン製剤の「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症」の適応拡大に至る背景には、2017年から3度に渡り特別シンポジウムが開催され、適応拡大について議論されてきました。そして4度目の特別シンポジウムである2021年8月に開催された「フィブリノゲン製剤特別シンポジウム」には3学会および患者団体である特定非営利活動法人ネットワーク医療と人権、参議院議員、厚生労働省医薬品審査管理課が参加し、本会にて3学会合同の提言（福島宣言2021）が決議されました（表1）⁴⁾。

表1 フィブリノゲン製剤特別シンポジウム決議（福島宣言2021）

- 産科的危機的出血及び心臓血管外科手術による出血^{1,2)} ー 重大な影響を及ぼす
- これにより生じた後天性低フィブリノゲン血症患者(血中フィブリノゲン値が150mg/dL以下のもの)に対してフィブリノゲン濃縮製剤の適応とするべきである。ただし本剤の供給は未だ十分ではなく、同種クリオプレシテートを有効に活用することが望まれる
- 関係学会は、血中フィブリノゲン値の迅速測定が可能であり、かつ後天性低フィブリノゲン血症による出血の管理に適した医療機関において適正に使用されるよう注意喚起しつつ、製造販売業者と協力して適正使用のモニタリング調査や必要な研究を行うべきである
- 担当医は、投与の判断にあたっては適応外使用を控え、漫然と投与しないようにすべきである
- 本剤の安定した生産と採算性を維持し、本剤を必要とする先天性・後天性低フィブリノゲン血症患者への安定供給が保持されるべきである

(文献4より作成)

■ フィブリノゲン製剤の適応拡大公知申請に際する厚生労働省の通知内容¹⁾

2022年の公知申請に際して、厚生労働省よりフィブリノゲン製剤の適正使用に関する留意事項が通知されました（表2）¹⁾。留意事項は5項目にわたって通知されており、特に重要な項目は「4. 本剤の適正使用の方策について」および「5. 本剤の安定供給等について」です。

表2 新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた後天性低フィブリノゲン血症における乾燥人フィブリノゲンの使用に当たっての留意事項

1. 本剤の効能又は効果について

事前評価通知のとおり、当面、本剤の効能又は効果は、「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向の改善」及び「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」であること。

2.本剤の効能又は効果に関連する注意について

本剤の後天性低フィブリノゲン血症患者に対する投与の適否や投与開始時期については、添付文書の記載に加え、関連学会のガイドライン等の最新の情報を参考としつつ、適切に判断すること。

3.用法及び用量並びに用法及び用量に関連する注意について

本剤を後天性低フィブリノゲン血症に用いる場合であって、投与後に血症フィブリノゲン血症が改善しない場合には追加の投与を検討することができること。ただし、追加投与の適否は、フィブリノゲン以外の因子の出血への関与の可能性も考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と投与することがないように注意すること。

4.本剤の適正使用の方策について

本剤の「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」における使用は、産科危機的出血を適切に管理できる医療機関において、適切な投与対象に対して行われる必要がある。そのため、本剤投与は、血中フィブリノゲン値の迅速測定が可能で、かつ産科危機的出血の管理に精通した医師が常駐するなど、日本産科婦人科学会等（以下「学会」という。）が定める使用施設の条件を満たした医療機関において使用すること。本剤の「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」での使用については、学会が適正使用に関する実態把握及び調査（以下「調査等」という。）を行いつつ使用することとされていることから、本剤を使用する医療機関においては、学会の調査等に適切に協力すること。また、副作用等の報告については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に適切に報告すること。なお、製造販売業者から副作用等の報告に関する情報収集等の協力依頼がなされた際には、これに協力すること。

5.本剤の安定供給等について

本剤は、人の血液から製造される医薬品であり、血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全に排除することができない特定生物由来製品であり、また、製造販売業者による供給量には限界がある。そのため、「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」を効能又は効果として本剤が既に使用されているところ、今般の事前評価終了に伴う使用の拡大により、有用性が確認されていない投与対象に該当する症例に使用されることがないように、血液製剤の使用指針（平成31年3月厚生労働省医薬・生活衛生局）における基本的考え方や関連学会のガイドライン※等の最新の情報も参考に、本剤を適切な対象に投与するとともに、使用目的に照らして適切な投与量に限ること。本剤を使用する医療機関においては、製造販売業者から安定供給のための使用状況及び使用症例の確認があった場合には、適切に対応すること。

（文献5より作成）

※：日本産科婦人科学会，他．産科危機的出血への対応指針2022．2022．[\[https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/shusanki_taioushishin2022.pdf\]](https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/shusanki_taioushishin2022.pdf)

■『産科危機的出血への対応指針2022』におけるフィブリノゲン製剤の使用条件

フィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症への適応拡大にあたり、本邦の関連6学会（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、日本IVR学会）にて『産科危機的出血への対応指針2022』が策定されました⁵⁾。本指針ではフィブリノゲン製剤の使用条件など、関連6学会が取り組む内容が盛り込まれています。

■日本血液製剤機構よりフィブリノゲン製剤適正使用のお願い⁶⁾

日本血液製剤機構（以下、JB）には、厚生労働省より「安定供給を目的とした使用状況及び使用症例の確認の実施」が通知されております。本通知に従い、JBではフィブリノゲンHTの使用において、以下のお願いをしております。

- ① 「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」への投与に対して、日本産科婦人科学会等が定める使用施設の条件を満たした医療機関においての使用をお願いしております。また、本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたりましては、『産科危機的出血への対応指針2022』⁵⁾の『フィブリノゲン製剤使用に際して』の項の参照をお願いしております。

- ② 実際の投与におかれましては、電子化された添付文書の「使用上の注意」⁷⁾ にありますように、本剤投与直前の血中フィブリノゲン値を必ず測定いただくようお願い申し上げます。
- ③ 本剤はヒトの血液から製造される医薬品であり供給量に限りがあることから、適正使用及び安定供給等のための対応について厚生労働省より留意事項が示されております。JBでは、本剤がすでに使用されている「先天性低フィブリノゲン血症」の患者様への安定供給のため、有用性が確認されていない投与対象に該当する症例に使用されることがないように、本剤が納入された医療機関に対して使用症例の確認を行うとともに、その状況につきまして定期的に厚生労働省に報告しております。また、適正使用の推進のためにJBによる上記の情報収集を進めておりますことに、ご理解をいただきたくお願い申し上げます。

医療関係者の皆さまにおかれましては、本事情をご賢察いただき、適正使用へのより一層のご協力を賜りますよう、宜しく願い申し上げます。

参考文献・資料

- 1) 厚生労働省. 新たに薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた後天性低フィブリノゲン血症における乾燥人フィブリノゲンの使用に当たっての留意事項. 2021. [https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc6167&data Type=1&pageNo=1] (2024/12/16 access)
- 2) 日本血液製剤機構. フィブリノゲンHT 1g静注用「JB」インタビューフォーム. 2023. (2024/11/29 access)
- 3) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. フィブリノゲン製剤の適正使用に関して. 2021. [https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210910_FBG_shuuchi.pdf] (2024/11/28 access)
- 4) 日本輸血・細胞治療学会. フィブリノゲン製剤特別シンポジウム提言. 2021. [<https://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2021/08/5f50ff06829b2872c0176bc1d29ec982.pdf>] (2024/11/28 access)
- 5) 日本産科婦人科学会, 他. 産科危機的出血への対応指針2022. 2022. [https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/shusanki_taio ushishin2022.pdf] (2024/11/29 access)
- 6) 日本血液製剤機構. フィブリノゲンHT 静注用 1g「JB」適正使用のお願い. 2024.
- 7) 日本血液製剤機構. フィブリノゲンHT 静注用 1g「JB」電子化された添付文書. 2023. (2024/12/06 access)

・[フィブリノゲン電子化された添付文書](#)
