

審査報告書

令和8年2月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] 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
[申請者] 一般社団法人日本血液製剤機構
[申請年月日] 令和7年6月26日
[剤形・含量] 1バイアル中に凝固性たん白質 1g を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和3年9月6日付け薬生薬審発0906第1号)、「乾燥人フィブリノゲンの心臓血管外科手術に係る効能・効果の公知申請について」(令和7年6月11日付け医薬薬審発0611第5号)に基づく申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付け薬食審査発0915第3号)に基づく迅速審査
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、2021年9月6日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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 産科危機的出血、心臓血管外科手術に伴う後天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の改善」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の心臓血管外科手術における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する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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、心臓血管外科手術における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

(下線部追加)

[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 3 g を用いる。なお、年齢・症状により適宜増減する。

＜産科危機的出血、心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症＞

注射用水に溶解し、通常 1 回 3 g 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。なお、年齢・体重により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

本剤の使用実態に関する情報を適切に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告

令和8年2月9日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] 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
[申請者] 一般社団法人日本血液製剤機構
[申請年月日] 令和7年6月26日
[剤形・含量] 1バイアル中に凝固性たん白質 1g を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・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、心臓血管外科手術における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

(下線部追加)

[申請時の用法・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。

<産科危機的出血、心臓血管外科手術における出血に伴う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。なお、年齢・症状により適宜増減する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略 3
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 12
4. 総合評価 12

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ヒト血漿由来のフィブリノゲンを有効成分とする血漿分画製剤である。本邦においては、1987年4月に製造販売承認され、販売名変更等を経て、現在は「フィブリノゲン HT 静注用 1g「JB）」として販売されている。1987年当時の本剤の効能・効果は「低フィブリノゲン血症の治療」であったが、旧厚生省の再評価により後天性低フィブリノゲン血症に対する本剤の有効性は十分ではないと判断され（1998年3月結果公表）、「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」に変更された。

その後、非介入研究及び非対照試験により、産科出血、心臓血管外科手術等に伴う大量出血に起因する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有用性が多数報告され、欧米等6カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）のうちドイツでは、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適応が2005年3月に承認された¹⁾。また、教科書（Textbook of Critical Care 6th Ed., Elsevier, 2011²⁾）、海外の診療ガイドライン（Obstet Gynecol. 2017; 130:e168-e186、Eur J Anaesthesiol. 2017; 34:332-395³⁾等）及び国内の診療ガイドライン（産科危機的出血への対応指針 2017⁴⁾、大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン等）において、大量出血を伴う産科出血、心臓血管外科手術等による低フィブリノゲン血症に対してフィブリノゲン製剤の投与を推奨又は考慮できるとされている。

このような状況を踏まえ、公益社団法人日本産科婦人科学会から（国内関連学会として公益社団法人日本輸血・細胞治療学会、公益社団法人日本心臓血管外科学会を含む）、本剤の「産科危機的出血、心臓血管外科手術に伴う後天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の改善」に係る効能追加の開発要望が検討会議に提出され、2020年2月12日開催の第40回検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、申請者に対して開発要請が行われた。その後、2021年8月4日開催の第46回検討会議において、公知申請の該当性報告書が取りまとめられた。当該報告書に基づき、2021年9月6日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて事前評価が行われ、「産科危機的出血、心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症」に係る効能・効果及び用法・用量の追加に関して公知申請を行って差し支えないと判断された。ただし、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和3年9月6日付け薬生薬審0906第1号）において、心臓血管外科手術に係る効能・効果については、関連学会が行う調査やフィブリノゲン製剤の供給量を勘案した上で追って公知申請することとされ、当面、追加される予定の効能・効果は、産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症が対象とされた。これを踏まえ、2021年10月5日に、申請者から「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」の効能・効果及び用法・用量の追加に係る申請がされ、2022年3月28日に承認された。

今般、2025年6月6日開催の薬事審議会医薬品第二部会において、日本心臓血管外科学会が行う調査及び申請者における安定供給のための体制整備の進捗状況が報告され、心臓血管外科手術に係る効能・効果について公知申請して差し支えないものとされた。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和3年9月6日付け薬生薬審発0906第1号）、「乾燥人フィブリノゲンの心臓血管外科手術に係る効能・効果の公知申請について」（令和7年6月11日付け医薬薬審発0611第5号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に關す

¹⁾ 現在はドイツの他、4カ国で承認されている（2.1項参照）。

²⁾ 現在は、Textbook of Critical Care 8th Edition, Elsevier, 2023が最新である。

³⁾ 現在は、Eur J Anaesthesiol. 2023;40(4):226-304.が最新である。

⁴⁾ 現在は、産科危機的出血への対応指針 2022が最新である。

る事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（令和4年11月29日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医薬安全対策課事務連絡）に基づくものである。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、国内外の公表文献・成書、添付文書（案）等が資料として提出された。公知申請の該当性報告書取りまとめ以降の主な更新内容は以下のとおりである。

2.1 フィブリノゲン製剤の海外の承認状況について

欧米等6カ国において、公知申請の該当性報告書に記載のある Haemocomplettan P（ドイツ）に加え、現在（2026年1月時点）は、FIBRYGA（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ）、CLOTTAFAC（フランス）及び PRUFIBRY（ドイツ）が、出血を伴う後天性低フィブリノゲン血症に係る適応にて承認されている。

2.2 国内外の公表文献・成書等について

<無作為化比較試験の結果報告について>

Pediatr Cardiol. 2022;43(7):1444-1454. (Tirota CF et al)

人工心肺を用いた待機的心臓手術を受ける新生児及び乳児（在胎37週～月齢12カ月）を対象としたプラセボ対照無作為化比較試験（フィブリノゲン製剤群15例、プラセボ群15例）である。フィブリノゲン製剤の投与量は70 mg/kgで、FIBTEM-MCFが15 mmを超える場合を除き、人工心肺からの離脱後直ちに投与することとされた。投与前の血中フィブリノゲン値の平均値〔範囲〕は、フィブリノゲン製剤群227 [164-322] mg/dL、プラセボ群199 [150-285] mg/dLであった。主要評価項目（クリオプレシピテート使用量）について、フィブリノゲン製剤群がプラセボ群に比べて、有意に少なかった。

Anesth Analg. 2025;140(4):966-973. (Baryshnikova E et al)

人工心肺を用いた待機的心臓手術を受ける成人患者（18歳以上）を対象とした無作為化比較試験（FibCLOT⁵群20例、RiaSTAP⁶群20例）である。各フィブリノゲン製剤の投与量は30 mg/kgで、プロタミン投与後に微小血管出血があり、FIBTEM-MCFが10 mm未満の場合に投与することとされた。主要評価項目（血餅の粘稠度及び血餅形成）について、両製剤に有意差は認められず、両製剤の投与後にFIBTEM-MCF及びEXTEM MCFの増加、EXTEM CTの減少が認められた。

Anesth Analg. 2025;141(2):240-251. (Downey LA et al)

人工心肺を用いた待機的心臓手術を受ける新生児（在胎36～42週かつ生後30日未満）を対象とした無作為化比較試験（フィブリノゲン製剤群18例、クリオプレシピテート群18例）である。人工心肺離脱後に、治験薬を投与することとされた。フィブリノゲン製剤の投与量は、術中に測定された血中フィブリノゲン値、目標とする血中フィブリノゲン値（300 mg/dL）及び体重から症例ごとに算出された（中央値〔四分位範囲〕：96 [87-105] mg/kg）。クリオプレシピテートは2単位投与された。主要評価項目（術後24時間後のクロット分解度）について、フィブリノゲン製剤群では、クリオプレシピテート群に

⁵ 欧米等6カ国のうち、英国及びドイツで先天性低フィブリノゲン血症に係る適応を有しているフィブリノゲン製剤。

⁶ 欧米等6カ国の全ての国で先天性低フィブリノゲン血症に係る適応を有しているフィブリノゲン製剤。

比較して有意に高かった。人工心肺離脱後の輸血量は、フィブリノゲン製剤群の方が、クリオプレシピテート群よりも有意に少なかった。

<本邦での臨床使用実態について>

日本心臓血管外科学会雑誌 2023;52(5): 353-360. (碓氷 他)

日本心臓血管外科学会が2021年12月に心臓血管外科専門医認定機構認定修練施設551施設に対して実施した使用実態調査(回答率68%(375/551))である。フィブリノゲン製剤は26%(98/375)の施設で使用されていた。対象となる手術は大動脈手術(胸部・胸腹部)(50%)、心臓再手術(24%)が多く、フィブリノゲン製剤を使用している施設の77%(77/100)で術中フィブリノゲン値測定が行われていた。フィブリノゲン製剤使用のトリガーは、強い出血傾向の場合で基準は決めていない施設が42%(42/100)と最も多く、150 mg/dL以下を基準とする施設は31%(31/100)であった。

日本心臓血管外科学会雑誌 2025;54(4): 143-153. (碓氷 他)

人工心肺を用いた胸部又は胸腹部大動脈手術を受ける患者を対象に、日本心臓血管外科学会が実施した観察研究である。人工心肺終了時の血中フィブリノゲン値が150 mg/dL未満、3分間出血量が30 g以上であった32例にフィブリノゲン製剤が投与された。フィブリノゲン製剤使用量は、3 gが30例、6 gが2例であった。フィブリノゲン製剤は静脈内投与し、3 gあたりの投与時間の平均値±標準偏差[範囲]は12.9±7.6 [3-30]分であった。血中フィブリノゲン値(平均値±標準偏差)は、人工心肺終了時には109±26 mg/dLに低下していたが、フィブリノゲン製剤の投与により231±38 mg/dLまで上昇した。3分間出血量は、6例を除き、フィブリノゲン製剤投与後に減少した。血栓塞栓症⁷を否定できない症例が3例認められ、2例は再建された右冠動脈の閉塞による心筋梗塞、1例は弓部置換術後の脳梗塞であった。術後合併症には複数の要因が想定されるため、フィブリノゲン製剤投与との因果関係は明らかではなかった。

<Peer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシス等の報告状況について>

J Clin Med. 2024;13(12):3482-3499. (Gomes M et al)

非外傷及び非産科成人患者の周術期ケアにおけるフィブリノゲンの無作為化比較試験1391例を対象とした10件のシステマティック・レビュー及びメタ・アナリシスである。主要評価項目である死亡率について、フィブリノゲン製剤群と対照群(プラセボ、クリオプレシピテート、血小板、無治療)で有意な差はなかった。フィブリノゲン製剤群では対照群と比べて、総血栓塞栓症のイベントリスクが低下した。

<学会等の診療ガイドラインへの記載状況について>

Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Second update 2022 (Eur J Anaesthesiol. 2023;40(4):226-304.)

欧州麻酔科・集中治療学会のガイドライン(2022改訂版)である。後天性低フィブリノゲン血症におけるフィブリノゲン製剤の投与について、産科出血、心臓血管外科手術及び小児外科手術での止血管理が記載されている。心臓血管外科手術において、出血が低フィブリノゲン血症(機能的フィブリノゲン

⁷ 血栓塞栓症については添付文書11.1 重大な副作用の項にて注意喚起を行っている。

欠損の粘弾性兆候、または血漿フィブリノゲンレベルが 150 mg/dL 以下) を伴う場合のフィブリノゲン製剤投与を推奨している。また、術中出血が発生し低フィブリノゲン血症と診断された小児に対して、フィブリノゲン製剤を投与することが推奨されている。

危機的出血への対応ガイドライン (2025 年 4 月改訂)

日本麻酔科学会及び日本輸血・細胞治療学会のガイドラインである。血中フィブリノゲン値 150 mg/dL 未満を来す低フィブリノゲン血症では、出血量や同種血輸血量が増加するとの報告があり、危機的出血に伴う低フィブリノゲン血症に対して乾燥人フィブリノゲン製剤の使用も考慮することとされている。投与前後には適切なモニタリングを行うことが推奨されている。初回投与の目安は 50 mg/kg 程度とされている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、公知申請の該当性報告書取りまとめ以降に得られた情報を確認し、有効性及び安全性について、いずれも 2021 年 9 月 6 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価の結果を支持するものと判断した。また、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書に加え、当該報告書とりまとめ以降に得られた情報も踏まえ、以下の妥当性等を検討した。

2.R.1 効能・効果について

機構は、2021 年 9 月 6 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価の結果を踏まえ、申請効能・効果は妥当と判断した。

2.R.2 用法・用量について

申請者は、用法・用量について、以下のように説明している。

2021 年 9 月 6 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会にて事前評価がなされた用法・用量は以下のとおりである。

【事前評価がなされた用法・用量】

<後天性低フィブリノゲン血症>

注射用水に溶解し、1 回 3 g 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。

2025 年 4 月 30 日に日本心臓血管外科学会から厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長宛に、心臓血管外科手術においてフィブリノゲン製剤を使用可能とする際には、小児も対象となることから、年齢を考慮した用法・用量に記載整備することを求める要望書が提出されている。小児の用法・用量に関し、申請者が確認した情報は以下のとおりである。

<情報>

- 欧米等 6 カ国で承認されているフィブリノゲン製剤の小児の後天性低フィブリノゲン血症に係る通常用量は、FIBRYGA (米国) では 50 mg/kg (12 歳以上) 又は 70 mg/kg (12 歳未満)、FIBRYGA (英国、ドイツ、フランス)、Haemocomplettan P (ドイツ)、PRUFIBRY (ドイツ) 及び CLOTTAFAC (フランス) では 20~30 mg/kg であり、いずれも患者の状態等に応じて調整・決定することとされ

ている。FIBRYGA（米国）の12歳未満の小児用量は、成人の後天性低フィブリノゲン血症患者対象の無作為化比較試験（JAMA. 2019;322(20):1966-1976.）における投与量（50 mg/kg に相当）及び12歳未満の先天性フィブリノゲン欠乏症患者対象の試験から得られた生体内回収率（Haemophilia. 2021;27(2):283-292.、Haemophilia. 2022;28(6):1022-1032.）に基づいて設定された。PRUFIBRY（ドイツ）の製品概要には、欧州医薬品庁により後天性低フィブリノゲン血症における小児の臨床試験成績の提出が免除されている旨の記載があり、小児の後天性低フィブリノゲン血症患者を対象とした臨床試験は実施されていない。欧州医薬品庁、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）に「小児における用量は体重と臨床的必要性に応じて決定すべきであるが、通常は20～30 mg/kg である」と記載されていることから、当該ガイドラインが、PRUFIBRY（ドイツ）の小児用法・用量の設定に影響を与えた可能性があると考えられる。FIBRYGA（英国、ドイツ、フランス）、Haemocomplettan P（ドイツ）及びCLOTTAFAC（フランス）の審査情報は公開されていないが、同様に、当該ガイドライン又は当該ガイドライン策定に至るまでの検討内容が、当該製剤の小児用法・用量の設定に影響を与えた可能性があると考えられる。

- 欧州麻酔科・集中治療学会及びNATA（the Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis）のガイドラインにて、出血している新生児及び小児に対して、低フィブリノゲン血症と診断された場合は、フィブリノゲン製剤の投与が推奨されているが、具体的な用法・用量に関する記載はない（Eur J Anaesthesiol. 2023;40(4):226-304.、J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(12):3249-3263.）。
- 小児心臓手術患者を対象としたフィブリノゲン製剤の無作為化比較試験（いずれも海外試験）の概要は表1のとおりであり、共通した用法・用量ではなかったが、一部の試験では、海外フィブリノゲン製剤の小児用法・用量を参考に投与されているものと考えられた。

表1 無作為化比較試験の概要

文献	対象	用法・用量	結果
Artif Organs. 2010;34(11):955-960 (cui Y et al)	重度のチアノーゼ（ヘマトクリット値54%以上）を呈する先天性心疾患があり、arterial switch operation（ASO）又はdouble roots transplantation（DRT）を施行する小児患者	フィブリノゲン（N=17）：TEGに基づくフィブリノゲン500～1000 mgと従来輸血療法 対照群（N=14）：臨床経験に基づく従来輸血療法	フィブリノゲン群の方が対照群よりも、術後24時間FFP使用量及び総FFP使用量は減少、機械的人工呼吸器装着時間、ICU滞在日数及び入院期間は短縮した。胸部閉鎖時間、術中FFP使用量及び術中血小板使用量、術後胸部ドレーン排液量、総血小板使用量及び総赤血球使用量は両群で差はなかった。
J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(4):1647-1655. (Galas FR et al)	7歳未満の小児で人工心肺離脱後に出血があり、血中フィブリノゲン値が100 mg/dL未満の患者	フィブリノゲン（N=30）：60 mg/kg クリオプレシピテート（N=33）：10 mL/kg	術後48時間出血量（主要評価項目）に両群間で有意差はなかった。
ARYA Atheroscler. 2018;14(6):248-253. (Massoumi G et al)	先天性心疾患手術を受けた2歳以下の患者（術後1時間で3 mL/kgを超える出血があり、血中フィブリノゲン値が200 mg/dL未満）	フィブリノゲン（N=45）：70 mg/kg FFP（N=45）：10 mL/kg	フィブリノゲン群の方がFFP群よりも、術後出血量（胸部ドレーン排液量）が減少した。同種輸血量は両群で差はなかった。

Anesth Analg. 2020;130(3):740-751. (Downey LA et al)	人工心肺を伴う待機的心臓手術を受ける12カ月未満の患者	フィブリノゲン (N=30) : 血中フィブリノゲン値の投与後目標値を300 mg/dLとして、以下の計算式で算出。投与量 = (目標値 - 測定値) / 1.7 × 体重 (kg) クリオプレシピテート (N=29) : 2単位	術中輸血量 (主要評価項目) は、フィブリノゲン群の方がクリオプレシピテート群よりも有意に少なかった。
Circ Cardiovasc Interv. 2020;13(12):e009465. (Siemens K et al)	人工心肺を伴う待機的心臓手術を受ける体重2.5~12 kgの小児で、FIBTEM-MCF ≤ 6 mmの患者	フィブリノゲン (N=60) : 投与量は体重、人工心肺回路ポリウム、ヘマトクリット、術中に測定されたFIBTEM-MCF及び目標とするFIBTEM-MCF (9 mm) から症例ごとに算出。投与量の中央値114 mg/kg、範囲51~218 mg/kg。 プラセボ (N=30)	フィブリノゲン群で、投与後の血中フィブリノゲン値及びFIBTEM-MCF (主要評価項目) は増加した。術後24時間の縦隔ドレーンからの出血量 (副次評価項目) は、フィブリノゲン群の方がプラセボ群よりも少なかった。
Pediatr Cardiol. 2022;43(7):1444-1454. (Tirota CF et al)	人工心肺を伴う待機的心臓手術を受ける新生児及び乳児 (在胎37週~月齢12カ月) で、FIBTEM-MCF ≤ 15 mmの患者	フィブリノゲン (N=15) : 70 mg/kg プラセボ (N=15)	クリオプレシピテート使用量 (主要評価項目) は、フィブリノゲン群の方がプラセボ群よりも有意に少なかった。
Anesth Analg. 2025;141(2):240-251 (Downey LA et al)	人工心肺を伴う待機的心臓手術を受ける新生児 (在胎36~42週かつ生後30日未満)	フィブリノゲン (N=18) : 術中に測定された血中フィブリノゲン値、目標とする血中フィブリノゲン値 (300 mg/dL) 及び体重から症例ごとに算出。投与量の中央値 [四分位範囲] は、96 [87-105] mg/kg。 クリオプレシピテート (N=18) : 2単位	術後24時間後のクロット分解度 (主要評価項目) は、フィブリノゲン群では、クリオプレシピテート群に比較して有意に高かった。人工心肺離脱後の輸血量は、フィブリノゲン群の方が、クリオプレシピテート群よりも有意に少なかった。

- 日本の臨床使用に係る報告の概要は表2のとおりであり、共通した用法・用量ではなかったが、一部報告では、海外フィブリノゲン製剤の小児用法・用量を参考に投与されているものと考えられた。

表2 日本の臨床使用に係る報告

文献	概要
Cureus. 2023;15(4):e38245. (Nishida K et al)	国内1施設における2019年4月~2022年3月に人工心肺を伴う心臓手術を受けた18歳未満の患者 (N=401) を対象とした後向きコホート研究である。フィブリノゲン製剤の投与量は60 mg/kgであった。人工心肺後のプロタミン投与後のフィブリノゲン濃度が150 mg/dL以下の場合及びチアノーゼ性疾患の存在により、術後6時間以内の大量出血のリスクが有意に高まった。
第53回日本心臓血管外科学会学術総会抄録集. Page174. (2023.03) (青木)	国内1施設において、2005年~2020年に実施された複雑心疾患に対する小児開心術 (N=235) のフィブリノゲン使用群 (N=73) と非使用群 (N=162) を比較した。フィブリノゲン投与量は30 mg/kgとされた。フィブリノゲン使用群では非使用群に比べて、体重あたり周術期輸血量は増加したが、挿管日数及びICU滞在期間の短縮が認められた。30日死亡はフィブリノゲン使用群で少なかった。
日本臨床麻酔学会誌. 2024.09;44(5):505-511. (Hibino T et al)	大動脈修復術、心内修復術を施行した月齢2カ月の症例報告である。人工心肺離脱後に凝固障害が観察され、TEGの結果、凝固因子の高度欠乏とフィブリノゲンの高度機能低下が示されたため、FFPとフィブリノゲン製剤 (0.2 g) を投与し、止血が得られた。
日本臨床麻酔学会誌. 2018.07;38(4):504-510. (佐野 他)	著者の施設では、2015年8月より大量出血に伴う低フィブリノゲン血症 (血中フィブリノゲン値が150 mg/dL以下) に対しフィブリノゲン製剤 (成人3g, 小児60~70 mg/kg) を投与している。2015年8月~2017年8月にフィブリノゲン製剤を投与されたのは成人15例、小児9例の計24例で、その内21例が心臓血管外科手術症例であった。心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖症の2歳男児において、Rastelli手術中に血中フィブリノゲ

	ン値が 50 mg/dL まで低下し出血多量となったため、800 mg (約 57 mg/kg) のフィブリノゲン製剤を投与したところ、血中フィブリノゲン値が 163 mg/dL まで上昇し止血が得られた。
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------

- 日本心臓血管外科学会が実施した使用実態調査（日本心臓血管外科学会雑誌 2023;52(5): 353-360.）にて、小児の心臓外科手術でフィブリノゲンを使用すると回答した施設のうち、具体的な投与量を確認できた 5 施設の情報日本心臓血管外科学会より入手した（表 3）。FIBRYGA（米国）の承認（令和 6 年 7 月）以前から承認されていた欧州のフィブリノゲン製剤の小児用量 20～30 mg/kg を参考に、各施設での投与量が設定されたものと推察する。

表 3 国内の医療機関での小児の心臓外科手術におけるフィブリノゲン製剤の投与量

投与量	施設数
30 mg/kg (1 回)	2 施設
30 mg/kg (1～2 回)	1 施設
30 mg/kg (必要に応じて追加投与有り)	1 施設
96 mg/kg (原則 1 回)	1 施設

以上より、国内施設において小児の後天性低フィブリノゲン血症患者にフィブリノゲン製剤を投与する際には、主に海外フィブリノゲン製剤の承認情報を参照しており、年齢や体重あるいは、個々の出血状態や血中フィブリノゲン値によって、概ね 1 回 20～70 mg/kg の範囲で投与量が設定されていると推察されるが、用量は統一されたものとはいえず、現時点ではこれらの情報に基づき、小児における通常用量を設定することは困難と考える。したがって、医師の判断により、小児における適切な投与量を設定できるように、本申請における用法・用量については、以下のとおり、事前評価における用法・用量に下線部を追加することが適切と考える。

【本申請における用法・用量】

＜産科危機的出血、心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症＞
 注射用水に溶解し、1 回 3 g 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。なお、年齢・症状により適宜増減する。

機構は以下のように考える。

現在の用法・用量である「1 回 3 g」は、各種ガイドラインにおける成人の用法・用量や産科大量出血を対象とした使用実態調査に基づいて設定されている（公知申請の該当性報告書参照）。心臓血管外科手術における本剤の投与対象には小児も含まれることから、小児の用法・用量に関する情報も踏まえ、本申請における用法・用量について、特に新たに追加された下線部分の適切性を中心に確認することとした。

まず、減量を可能とすることについて検討する。

現在の用法・用量である「1 回 3 g」は体重 20 kg の患者では 1 回 150 mg/kg、10 kg の患者では 1 回 300 mg/kg に相当し、欧米で承認されているフィブリノゲン製剤の小児の通常用量（20～70 mg/kg）を踏まえると、体重の低い小児に対しては過量となるおそれがあると考え。したがって、小児への本剤投与にあたり、減量を可能とすることについては特段の問題はないものとする。

次に、増量を可能とすることについて検討する。

海外既承認のフィブリノゲン製剤については、以下のとおり、年齢、体重が低いほど AUC、半減期等が小さく、クリアランスが大きいとの情報がある。

- J Thromb Haemost. 2009;7(12):2064-2069.
- Haemophilia. 2022;28(6):1022-1032.
- FibCLOT 製品概要 (<https://www.medicines.org.uk/emc/product/2429/smpc/print> (最終確認日：2026 年 2 月 9 日))

したがって、小児では、成人と比べて体重あたりの投与量を一定程度増加させる必要性は否定されないものとする。一方で、欧米で承認されているフィブリノゲン製剤の小児における通常用量が最大で 70 mg/kg (12 歳未満) にとどまることも踏まえると (体重 40 kg⁸⁾ の患者に 70 mg/kg を投与する場合、1 回 2.8 g に相当)、現在の用法・用量である「1 回 3 g」を超える 1 回投与量が必要となる可能性は高いものとする。

症状によって 1 回投与量を増減することについては、年齢にかかわらず医学薬学上公知とは判断されおらず、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には追加投与を行うことが妥当とされている (公知申請の該当性報告書参照)。

以上の検討に加え、これまでに得られている海外承認情報、国内外のガイドライン、文献報告等において、統一された小児推奨用量が設定されていないことも勘案すると、小児への適正使用の観点からは、以下の下線部のとおり、年齢、体重により適宜減量する旨を事前評価における用法・用量に追記することが適切と考える。併せて、年齢、体重による投与量の調整にあたって参考となる情報 (海外フィブリノゲン製剤の承認情報、国内外の文献情報 (PK に関する情報含む) 等) が関連学会のガイドライン等で情報提供されることを前提に、添付文書においては当該ガイドライン等の最新の情報を参考とすべき旨を注意喚起することが適切と考える。

【用法・用量】

<産科危機的出血、心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症>
注射用水に溶解し、通常 1 回 3 g 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。なお、年齢・体重により適宜減量する。

2.R.3 添付文書 (案) について

機構は、公知申請の該当性に関する事前評価において、添付文書で注意喚起する必要があると判断された以下の点について、適切に対応されているものと判断した。

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

<心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症>

- 人工心肺を用いた手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に限り本剤の投与を考慮すること。

また、2.R.2 に記載のとおり、以下の点を追加することが適切と判断した。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

⁸⁾ 日本人の 12 歳の平均体重は男性 41.4 kg、女性 42.3 kg (令和 5 年国民健康・栄養調査報告、厚生労働省)。

- ・ 年齢、体重による投与量の減量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。

2.R.4 本剤の適正使用について

申請者は、本剤の適正使用を推進するための方策について、以下のように説明している。

1998年の再評価結果通知を受け、本剤の適応が「先天性低フィブリノゲン血症」に限定されたが、大量出血に伴う希釈性凝固障害（フィブリノゲン低下による凝固障害）に対するフィブリノゲンの補充の有効性に係る研究報告の増加に伴い、本剤の使用が徐々に増加してきた。そのため、申請者は、先天性低フィブリノゲン血症患者への供給量を確保する目的で、適正使用活動として、適正使用依頼文書を全ての納入医療機関に毎年度手交の上、承認範囲内での使用を医療機関に対して求めてきたところである。さらに、産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に係る効能・効果及び用法・用量の事前評価が終了し、保険適用が開始になる際に、厚生労働省から申請者に対し、関連学会等と連携して、適正使用及び安定供給等のための必要な対応を求められた。この求めへの対応として、本剤の納入が確認された全医療機関に対して、疾患名（投与目的）、投与前血中フィブリノゲン値、投与量、副作用等の聞き取りによる使用実態等の情報収集を2021年9月より開始した。情報収集への医療機関の協力は任意であり、一定の限界はあるものの、適正使用活動の強化を通じて投与目的等の把握率の向上に努めてきた。今後は、特に納入本数が多い一方で把握率の低い施設での聞き取りを強化すること等により更なる把握率の向上、ひいては適正使用の推進を実現したい。

機構は以下のように考える。

本剤は、一般的に感染症伝播のリスクを完全には排除することができない血液製剤であることを踏まえ、本剤の使用は、疾病の治療上の必要性を十分に検討した上で、必要最小限の範囲にとどめる必要がある。また、申請者が説明するように、本剤の使用が増加している状況等を踏まえ、適応拡大後においても引き続きその使用実態等を確認する必要がある。このため、本適応拡大に際しては、聞き取りによる使用実態等の情報収集の更なる強化や得られたデータの分析により、一層の適正使用の推進に努めることが重要である。

2.R.5 専門協議における議論について

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

2.R.5.1 用法・用量について

「2.R.2 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 関連学会のガイドラインでは、小児の投与量の目安を示すとともに、その根拠や投与量調整の参考となる情報を提供することが望ましい。
- ・ 日本心臓血管外科学会が実施した観察研究（日本心臓血管外科学会雑誌 2025;54(4): 143-153.）において、血栓塞栓症が否定できない症例が3例報告されている。そのうち1例は血中フィリノゲン値が比較的高い症例であり、フィブリノゲン製剤投与により塞栓源が形成されたことが否定できない

症例であることが考察されている。したがって、追加投与に際しては、血栓塞栓症のリスクを考慮して本剤を必要以上に投与しないよう注意喚起することが適切である。

小児の投与量の目安及びその根拠、投与量調整の参考となる情報の提供について、日本心臓血管外科学会が作成を進めているフィブリノゲンのガイドライン等において対応が予定されている。また、血栓塞栓症に関する注意喚起について、機構は、添付文書の用法及び用量に関連する注意を以下の下線部とおとり変更するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。なお、追加投与の適否の判断において注意すべき事項については、学会のガイドライン等の中でも対応される予定である。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】

- ・ 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及び血栓塞栓症等のリスクも考慮して慎重に判断し、本剤を漫然と必要以上に投与しないこと。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。

2.R.5.2 本剤の適正使用について

「2.R.4 本剤の適正使用について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 心臓血管外科手術においては、血中フィブリノゲン値が 150 mg/dL 未満であっても臨床的に問題とならない出血が想定される。また、フィブリノゲン以外の因子が出血に関与している場合もある。そのため、血中フィブリノゲン値が 150 mg/dL 未満であることのみならず、他の様々な止血治療を試みても止血困難と考えられる場合において、本剤が使用可能であることを周知すべきと考える。本剤投与の適否や投与開始時期の判断にあたって参考とすべき情報については、日本心臓血管外科学会が作成を進めているフィブリノゲンのガイドライン等において周知される予定である。

2.R.5.3 その他

本剤には添加剤としてクエン酸ナトリウム水和物が含まれている。フィブリノゲン投与に関連したものではないものの、全身麻酔下下肢静脈瘤結紮抜去術（6 例）の報告において、クエン酸ナトリウムの急速かつ大量の投与は、血中カルシウムイオン濃度の低下を来し、副作用（血圧低下、QT 延長等）の発現に関連する可能性が示唆されている（N Engl J Med. 1962;266:372-377.）。これについて、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 現状、本剤について、クエン酸ナトリウム水和物に起因する副作用は臨床上問題にはなっていないと考える。しかし、後天性低フィブリノゲン血症における本剤の使用は緊急性を要することから、日本心臓血管外科学会が実施した観察研究（日本心臓血管外科学会雑誌 2025;54(4): 143-153.）における本剤の投与時間及び投与量を勘案すると、副作用発現が報告されているクエン酸ナトリウムの投与速度を超える速度又は投与量で投与せざるを得ない状況もあり得ると考える。このように、理論上はクエン酸ナトリウム水和物に起因する副作用の発現リスクは否定できないと考えることから、クエン酸ナトリウム水和物に起因する副作用の発現状況に注視するとともに、クエン酸ナトリウムの投与速度／投与量と副作用との関連を示唆する報告があることについて情報提供することが適切である。

機構は、投与速度が速すぎると血中カルシウムイオン濃度の低下を起こすおそれがあるため、以下のとおり、添付文書の適用上の注意において注意喚起するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。なお、学会のガイドライン等においてもクエン酸ナトリウムに起因する副作用について情報提供／注意喚起が予定されている。

【適用上の注意】

薬剤投与時の注意

- ・ 輸注速度が速すぎるとチアノーゼ、動悸、血管内凝固による塞栓症又は血中カルシウムイオン濃度の低下を起こすおそれがあるので、患者の状態に応じて輸注速度を調整すること。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和3年9月6日付け薬生薬審発0906第1号）、「乾燥人フィブリノゲンの心臓血管外科手術に係る効能・効果の公知申請について」（令和7年6月11日付け医薬薬審発0611第5号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

2021年9月6日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請についての事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

〔効能・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、心臓血管外科手術における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

（下線部追加）

〔用法・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。

＜産科危機的出血、心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症＞

注射用水に溶解し、通常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。 なお、年齢・体重により適宜減量する。

（下線部追加）

〔承認条件〕

本剤の使用実態に関する情報を適切に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
EXTEM CT	EXTEM clotting time	全血凝固線溶分析において外因系血液凝固に起因する血餅形成開始までの時間
EXTEM MCF	EXTEM maximum clot firmness	全血凝固線溶分析において外因系血液凝固に起因する血餅の最大粘稠度
FIBTEM-MCF	FIBTEM maximum clot firmness	全血凝固線溶分析においてフィブリン重合に起因する血餅の最大粘稠度
FFP	Fresh Frozen Plasma	新鮮凍結血漿
ICU	intensive care unit	集中治療室
TEG	thromboelastography	トロンボエラストグラフィ（全血凝固線溶分析）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の 該当性報告書	—	「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：乾燥人フィブリン ゲン 産科危機的出血、心臓血管外科手術に伴う後天 性低フィブリンゲン血症による出血傾向の改善」
本剤	—	フィブリンゲン HT 静注用 1g 「JB」