


【スライド10】

フィブリノゲン製剤というのはもともと、先天性の低フィブリノゲン血症の出血傾向に対して投与されていましたが、2021年に適応が拡大されまして、産科危機的出血に対する後天性の低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充ということが適応拡大になりました。

★★★フィブリノゲン濃縮製剤の適応拡大
厚生労働省保険局医療課長 令和3年9月6日

- ・ 一般名：乾燥ヒトフィブリノゲン
- ・ 販売名：フィブリノゲンHT静注用1g[JB]
- ・ 会社名：一般社団法人日本血液製剤機構
- ・ 追加される効能・効果及び使用上の注意
 - 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(Fbg)の補充
 - 後天性低フィブリノゲン血症とは血中Fbg値が150mg/dLを下回る状態であり、本剤投与前には必ずFbg値を測定し投与の適否を判断する
 - 本剤投与に当たっては関連学会のガイドライン等を参考にする
- ・ 追加される用法・用量
 - 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。

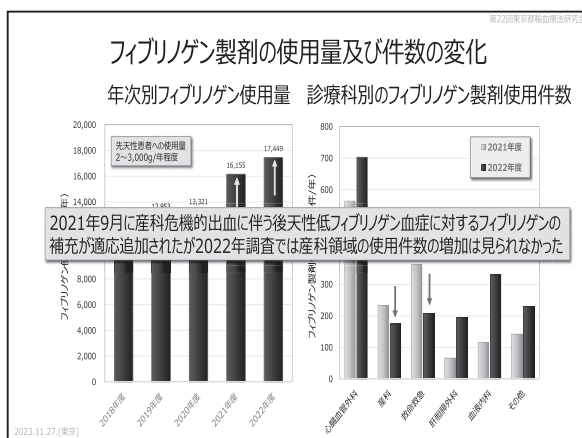


2023.11.27 (東京)

それに伴って、ここ5年ぐらいを見てみますと、フィブリノゲン製剤の使用量は、2021年に適応拡大になりましたので、その後、ぐっと増えているのが分かるかと思いません。ただ、全体的には徐々に増えつつあったということです。

適応拡大になりましたので、さぞや産科領域のフィブリノゲン製剤の使用量が2021年から2022年にかけて増えたのかと思ったのですが、輸血のアンケート調査で見ると、実はこの増えた分は、産科領域や救急とかはあまり件数として増えていません。むしろ件数が増えたのは心臓血管外科や血液内科などの領域ということが分かりますので、もしこのフィブリノゲン製剤の適応が産科だけではなくて心臓血管外科や救急などの疾患に対して保険適応が通ったら、フィブリノゲン製剤の使用量というのはかなり増えるのではないかと予想されます。

【スライド11】



2021年9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が適応追加されたが2022年調査では産科領域の使用件数の増加は見られなかった

【スライド12】

次にトロンビンです。トロンビン製剤というのは実は平成28年に製造が中止されています。なぜかといいますと、ヒト献血由来のトロンビンは使用量が僅かであり、全体の2%と非常に少ないということで、製造中止になっております。

ちょうどその頃、自己血からクリオプレピシテート、つまり自己フィブリン糊を作るということが保険で認められたのですが、その時に自己クリオは用手法でできますが、トロンビンは市販のものを使うという流れでありました。この市販のトロンビンというものがヒト血漿由来のトロンビンではなく、今、ウシ由来のトロンビンを使わざるを得なくなったということです。その代わり、現在では用手法ではなくて機械調製装置法(クリオシールシステム)で自己血漿からトロンビンとクリオの両方を作って、それで自己フィブリン糊として使えるようになっております。

平成28年5月31日 第1回血液事業部会委員資料

トロンビン製剤の製造中止について

1. 経緯

- トロンビンは、通常の輸血によって止血困難な止血部、毛細血管及び細動脈からの出血(例えば外傷に伴う出血、手術中の出血、骨性出血、腔内出血、腔内出血、鼻出血及び上肢末梢血管からの出血など)に有効に止血作用を有する。
- 国内3社(日本製薬、生血研)が製造し、平成27年度の供給量は1000単位(換算)は約2.5万単位、売上高は約27億円(換算)である。
- 今年、一般社団法人日本血液製剤協会(以下、JBB)より、トロンビンについて供給停止を要するとの報告があった。供給停止の理由としては、トロンビン製剤は、ヒト血漿由来のトロンビン製剤である。トロンビン製剤そのものの減少傾向が顕著で、この10年で約4%以下(2005年:供給量約2000単位、100億単位)になっており、特にトロンビン市販品に占めるヒト血漿由来のトロンビンの割合は約2%程度に減少している。この減少傾向は、JBBがシニア医師や看護師を主なターゲットとする。製剤が途中で無菌性の確保が必要である本製剤は、通常の製剤での製造が行われており、多量生産も行うべきである。今後の設備投資などが困難な状況であること、このような状況の中、本製剤の大半を占めるウシ血漿製剤で代替できると考え、販売中止を要するに付いたことである。
- なお、ウシ血漿製剤を製造販売しているメーカーは、代替品として紹介することを検討しているとのことである。
- また、医療現場への影響を考慮し関係学会に事前に相談したところ、各学会からはご理解をいただいたとのことである。
- ウシ血漿製剤の供給状況において、重大な副作用の報告に「抗ウシ・トロンビン抗体及び抗ウシ抗体等によるアレルギー反応(アレルギー)等の報告があるが、2003年以降の発生・患者報告において、国内における同様の報告は2例あり、2例とも重篤な出血はなく自然経過で改善されている。また、発症頻度は定数0.0007%である。

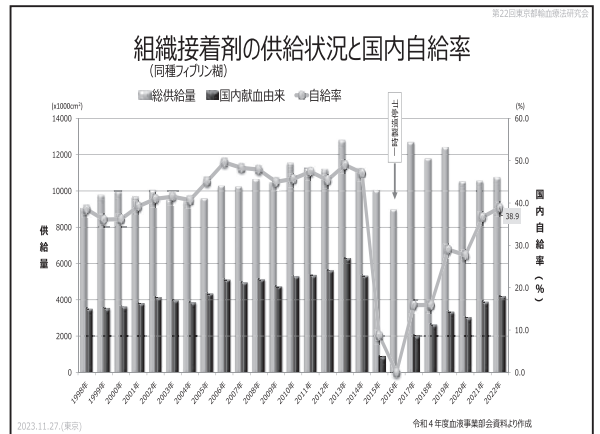
ヒト由来トロンビン製剤の供給停止

自己血からトロンビン製剤

1760ml(2019年)

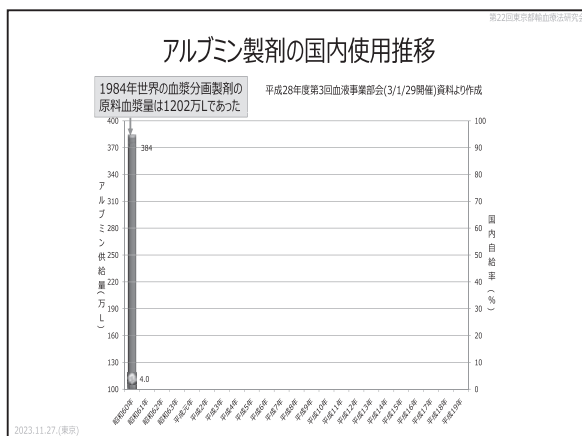
【スライド13】

組織接着剤、いわゆる同種フィブリン糊はどうかといいますと、実は国内自給率が大体50%前後で推移していたのですが、企業の問題がありまして、ここで一度製造が中止になっております。それで国内自給率は0%になりましたが、最近徐々に国内製剤が増えてきて、今現在は40%弱ぐらいまで国内自給が増えてきたという状況です。



【スライド 14】

ではアルブミンはどうかといいますと、実は1984年、85年の段階で、日本におけるアルブミン製剤の使用量というのは384万Lでありました。実はこの年の世界で使っていたアルブミン製剤の使用量というのが1,202万Lでしたので、実は日本だけで世界の3分の1を使っていたということです。それも国内自給率がわずか4%でしたので、海外から輸入したアルブミン製剤をかなりの量使っていたということで、日本人はアルブミンを飲んでるんじゃないか、ということも言われて、非常に強く非難されました。



【スライド 15】

適正使用がなされているのかということで、実はこの年にアンケート調査をしております。アルブミン製剤の使用目的を聞いたところ、実は上位3つは手術と関連した低蛋白血症や栄養補給という、今ではもう使用してはいけない理由で主に使われていたという結果でした。

血漿蛋白分画製剤の使用目的調査
二之宮景光：月刊薬事26(10):35-40, 1984

● 対象：東京都病院薬剤師会の会員所属138施設
● 使用目的（重複あり）：

投与の目的	総計	内科系	外科系	投与の目的	総計	内科系	外科系
手術と関連した低蛋白血症の改善	37.5	3.5	72.6	創傷治癒	7.0	1.6	10.9
低蛋白血症の改善	11.0	17.6	4.9	体外循環	3.7		
栄養補給	37.0	43.1	40.1	ARDS	1.0	0.5	1.5
浮腫・脱水の治療	16.6	31.6	10.3	急性肝不全		3.5	3.3
ショックの治療	7.0	2.4	7.9	血液透析	2.6	2.1	1.2
浸透圧の増加	1.1	-	2.4	ネフローゼ	6.7	14.1	0.3
熱傷の治療	1.5	0.3	0.3	蛋白喪失性腸症	1.7	2.1	1.2
血漿交換	2.4	2.4	0.9	肝硬変	12.2	24.2	6.4
循環血容量の維持	1.0	-	1.2	その他	5.0	3.4	4.9

【スライド 16】

これはアルブミン製剤の適正使用を進めないといけないということで、国は使用適正化ガイドラインを昭和61年に出しました。

でも、適応が非常にぼんやりとした内容でありました。ただ素晴らしいのは、不適正な使用というところに、栄養補給でアルブミン製剤を使うのはよろしくないですよということを示したのは非常に大きな意味がありました。

血液製剤の使用適正化ガイドライン（昭和61年）
「新鮮凍結血漿・アルブミン製剤・赤血球濃厚液の使用基準」

現在、わが国の血液事業の中で問題とされているのは、血漿分画製剤のうち、とりわけアルブミン製剤の使用量が異常に多いこと、血液成分製剤のうち新鮮凍結血漿が大量に使用されていること及びこれに伴って赤血球製剤が相対的に過剰になっていること等である。以上のことより、数多くの血液製剤の中から新鮮凍結血漿、アルブミン製剤、赤血球製剤に限って、取り急ぎ使用基準の作成を行うこととした。

● **アルブミン製剤の使用基準**

◎ 基本方針

- 急性の低蛋白血症に基づく病態、また管理困難な慢性低蛋白血症による病態に対し、その補充により病態の改善を図るものである。

◎ 適正な使用の例

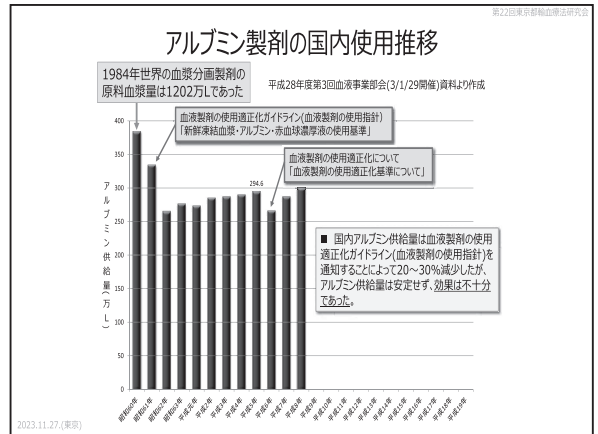
- 出血性ショック、外傷性ショック、熱傷、侵襲の大きな手術後など

◎ 不適正な使用

- ① 栄養補給の目的
- ② 単なる血漿アルブミン濃度の維持
- ③ 全血の代用として赤血球濃厚液と併用すること

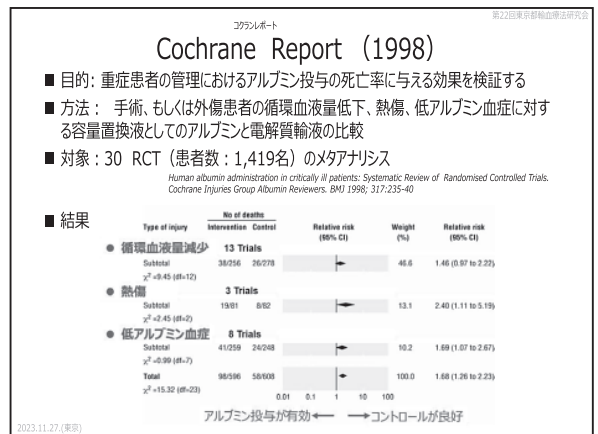
【スライド17】

そういうことでアルブミン製剤の使用量は、大きく下がったのですが、一時的で、20～30%低下しただけに留まりました。その後、横ばいという残念な結果であったわけです。



【スライド18】

そこで国内の使用量に影響したのが、皆さんご存じのCochrane Reportというものです。1998年に出ましたけども、これは重症患者さんの管理においてアルブミン製剤投与をした時に死亡率を下げることができるかというスタディーです。低アルブミン血症や熱傷など、こういう時にアルブミン製剤を投与したとしても、生存率は右のほうにはいかない、つまりコントロールのほうにむしろ良いという結果でした。



【スライド19】

もう一つ、2004年には、SAFE studyが出てきて、これはICUの患者さんにおけるアルブミン製剤の有効性を比較したものであります。

