

審査報告書

平成 25 年 8 月 8 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]	フィブロガミン P 静注用
[一 般 名]	乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子
[申 請 者 名]	CSL ベーリング株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 24 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、人血液凝固第 XIII 因子を健常人血漿 1mL 中の第 XIII 因子活性の 240 倍以上含有する用時溶解して用いる注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[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」(平成 25 年 4 月 25 日付薬食審査発 0425 第 1 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会での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

平成 25 年 8 月 8 日

[販 売 名] フィブログミン P 静注用
[一 般 名] 乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子
[申 請 者 名] CSL ベーリング株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 5 月 24 日
[審 査 結 果]

平成 25 年 4 月 25 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：人血液凝固第 XIII 因子 後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向」に関する事前評価及び提出された資料から、本剤の「後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向」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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向
血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔
シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善
腹部症状、関節症状

(下線部追加)

[用法・用量] 本品を添付の日局注射用水に溶解する。

- 先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向
1 日量 4～20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状などにより適宜増減する。
- 血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔
通常、成人に対して 1 日量 12～24mL を緩徐に静脈内投与する。ただし、本剤は急性炎症、急性感染の消褪した後で、血清総タンパク、血清アルブミン等に異常が無く、縫合不全、瘻孔が存続し、血液凝固第 XIII 因子が 70%以下に低下している患者に投与すること。なお、5 日間投与しても症状に改善が認められない場合には、投与を中止すること。
- シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善
通常、1 日 1 回 12～20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、血液凝固第 XIII 因子が 90%以下に低下している患者に投与すること。原則的に 3 日間の投与とする。

(取消線部削除、下線部追加)

審査報告

平成 25 年 8 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フィブロガミン P 静注用
[一 般 名]	乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子
[申 請 者 名]	CSL ベーリング株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 5 月 24 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、人血液凝固第 XIII 因子を健常人血漿 1mL 中の第 XIII 因子活性の 240 倍以上含有する用時溶解して用いる注射剤
[申請時効能・効果]	先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向 血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔 シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善 腹部症状、関節症状

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	本品を添付の日局注射用水に溶解する。 <ul style="list-style-type: none">• 先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向 1 日量 4~20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、<u>症状</u>などにより適宜増減する。• 血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔 通常、成人に対して 1 日量 12~24mL を緩徐に静脈内投与する。ただし、本剤は急性炎症、急性感染の消褪した後で、血清総タンパク、血清アルブミン等に異常が無く、縫合不全、瘻孔が存続し、血液凝固第 XIII 因子が 70%以下に低下している患者に投与すること。なお、5 日間投与しても症状に改善が認められない場合には、投与を中止すること。• シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善 通常、1 日 1 回 12~20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、血液凝固第 XIII 因子が 90%以下に低下している患者に投与すること。原則的に 3 日間の投与とする。
------------	---

(取消線部削除、下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子製剤（以下、「本剤」）は、本邦では、人胎盤組織由来製剤である「フィブロガミン」が、「先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向」を効能・効果として 1980 年 10 月に初めて承認された。その後、人血漿を原材料とする「フィブロガミン P」（2009 年 1 月に「フィブロガミン P 静注用」に販売名変更）が 1994 年 3 月に「フィブロガミン」と同一効能・効果で承認され、人胎盤組織由来製剤からの切換えが行われた。また、「フィブロガミン P」について、1995 年 6 月に「血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔」及び 2000 年 1 月に「シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善」の効能・効果が追加承認されている。

今般、効能追加の申請があった後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症（以下、「後天性 FXIII 欠乏症」）は、血液凝固第 XIII 因子に対する抗体（インヒビター）産生、及び大量出血や各種疾患による血液凝固第 XIII 因子の過剰な消費を原因とし、家族歴や既往歴のない重篤な出血症状と血液凝固第 XIII 因子活性の著減が認められる疾患であり、出血の部位や程度によっては致死的となる場合がある。本邦において、後天性 FXIII 欠乏症に対して適応を有する医薬品は承認されていないものの、後天性 FXIII 欠乏症における出血症状には本剤の補充療法が有効とされており、国内において後天性 FXIII 欠乏症に対する本剤の臨床使用実態が報告されている。なお、海外ではドイツ等 6 か国で、本剤の後天性 FXIII 欠乏症に対する適応が承認されている。

以上の状況に基づき、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「後天性血友病 XIII の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発研究」班により、本剤への「後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向」の効能・効果追加の要望が、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）に提出された。2013 年 3 月 25 日に開催された第 15 回の検討会議において、以下の①～③に示す内容から、本剤の「後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向」における有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「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：人血液凝固第 XIII 因子 後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

- ① 海外ではドイツ等 6 か国で本剤の後天性 FXIII 欠乏症に対する適応が承認されている。ドイツにおいて実施された、後天性 FXIII 欠乏症を呈した急性白血病患者を対象とした臨床試験では、本剤投与群の方が本剤非投与群と比較して出血症状の改善を示した成績が得られていること。また、国内の総説、教科書や、海外の診療ガイドラインにおいても、インヒビター産生を伴う後天性 FXIII 欠乏症に本剤が有効である旨の記載があること。
- ② ドイツにおける後天性 FXIII 欠乏症に対する本剤の承認用量は 15～20 国際単位/kg であり、本剤の有効成分濃度から mL/kg に換算すると 0.24～0.32mL/kg となる。よって、患者の体重が 20～60kg であれば、本邦における本剤の「先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向」の効能・効果に対する既承認用量（1 日量 4～20mL）と同程度の用量となる。また、海外診療ガイドライン等ではインヒビター産生を伴う後天性 FXIII 欠乏症の治療には本剤の大量投与が必要な場合があるとされていることから、本剤の後天性 FXIII 欠乏症に対する用法・用量は「欠乏の原因」を考慮し、「年齢、症状などにより適宜増減」とする。
- ③ 本邦で、後天性 FXIII 欠乏症患者に本剤が既承認用量を超えない用量で投与された症例が報告されていること（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 後天性血友病 XIII(13)の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発に関する研究 平成 23 年度総括・分担研究報告書）。また、海外ではインヒビター産生を伴う後天性 FXIII 欠乏症患者に本剤が 1 日量 20mL を超えて投与され

た症例が報告 (*Blood Coagul Fibrinolysis*, 2:507-514, 1991、*Am J Hematol*, 48:34-39, 1995、*J Thromb Haemost*, 2:1017-1019, 2004) されていること。

公知申請の該当性報告書に基づき、2013年4月25日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、「後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向」の効能・効果の追加に対する本剤の有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果について、承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

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」(平成25年4月25日付薬食審査発0425第1号)、及び「『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」(平成22年9月1日付事務連絡)に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会です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日付薬食審査発0915第3号)に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

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、添付文書(案)等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等より、先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症の患者と同じ用法・用量による、後天性 FXIII 欠乏症の患者に対する本剤の有用性は医学薬学上公知と判断可能とされていることから、申請された効能・効果及び用法・用量は受入れ可能と判断した。その上で、機構は、添付文書(案)について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書(案)について

機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」における、欠乏の原因も考慮して用量を増減する旨の記載について、公知申請の該当性報告書で指摘されているインヒビター産生等、用量の増減を考慮する欠乏の原因を具体的に例示することの必要性について、申請者の見解を求めた。これに対し申請者は、欠乏の原因について例示を「インヒビターなど」として記載すると回答し、機構はこれを了承した。

III. 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」(平成25年4月25日付薬食審査発0425第1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。

IV. 総合評価

平成25年4月25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の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本申請を承認し

て差し支えないと判断する。

[効能・効果] 先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向
血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔
シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善
腹部症状、関節症状

(下線部追加)

[用法・用量] 本品を添付の日局注射用水に溶解する。

- 先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏による出血傾向
1 日量 4~20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状などにより適宜増減する。
- 血液凝固第 XIII 因子低下に伴う縫合不全及び瘻孔
通常、成人に対して 1 日量 12~24mL を緩徐に静脈内投与する。ただし、本剤は急性炎症、急性感染の消褪した後で、血清総タンパク、血清アルブミン等に異常が無く、縫合不全、瘻孔が存続し、血液凝固第 XIII 因子が 70%以下に低下している患者に投与すること。なお、5 日間投与しても症状に改善が認められない場合には、投与を中止すること。
- シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における下記症状の改善
通常、1 日 1 回 12~20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、血液凝固第 XIII 因子が 90%以下に低下している患者に投与すること。原則的に 3 日間の投与とする。

(取消線部削除、下線部追加)