

審査報告書

令和4年1月28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3年10月5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2号、薬生安発0906第16号)に基づく申請
「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、令和3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

(下線部変更)

[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。

(下線部変更)

審査報告

令和4年1月28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3年10月5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

(下線部変更)

[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。

<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。

(下線部変更)

[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 3
4. 総合評価 3

[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、産科出血等の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、産科合併症等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適応が2005年3月に承認された。また、教科書（Textbook of Critical Care 6th Ed., Elsevier, 2011）、海外の診療ガイドライン（Obstet Gynecol. 2017; 130:e168-e186、Eur J Anaesthesiol. 2017; 34:332-395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2017¹⁾、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²⁾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、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。

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2号、薬生安発0906第16号）（事前評価通知）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日付け厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。ただし、上記事前評価通知において、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とを踏まえ、申請者からは「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」の効能・効果及び用法・用量の追加に係る申請がなされた。

なお、本審査においては、「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日付け薬食審査発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。

¹⁾ 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、日本麻酔科学会及び日本輸血・細胞治療学会により共同で策定。

²⁾ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業「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作成に関する研究」で策定。

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、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

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を踏まえ、以下の妥当性等を検討した。

2.R.1 効能・効果及び用法・用量について

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・効果及び用法・用量は妥当と判断した。

2.R.2 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】

- 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。

【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。

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2号、薬生安発0906第16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

(下線部変更)

[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 3 g 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 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。

(下線部変更)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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」
本剤	—	フィブリノゲン HT 静注用 1g 「JB」