

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	CSL ベーリング株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-172
	成分名 (一般名)	ヒト血液凝固第 XIII 因子
	販売名	フィブロガミンP 静注用
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1 日量 4~20mL を緩徐に静脈内投与する。なお、年齢、症状、欠乏の原因 (インヒビターなど) により適宜増減する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない	

(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

(上記に分類した根拠)

本適応疾病は、凝固に必要なタンパク質の一つである血液凝固第 XIII 因子が何らかの原因で後天的に著しく減少し、自然にあるいは軽い打撲などによって重篤な出血を起こしうる病気である。

重篤な出血の原因には、血液凝固第 XIII 因子に対する自己抗体 (インヒビター) が生じることにより血液凝固第 XIII 因子が機能しなくなることや、外傷・事故・手術などによる大出血により大量に血液凝固第 XIII 因子が失われた結果として止血不全に至ることなどが考えられている。

症状は PT 値や aPTT 値に異常が認められず、血小板数も減少していないのにも拘らず突然出血を呈する。出血部位は筋肉・皮膚が多いが、身体のだるい部位にでも出血する可能性がある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、また心臓や肺がある胸腔内の出血では循環系に重い障害を起こし致命的となる。

特に血液凝固第 XIII 因子に対するインヒビター例では著しい出血傾向をきたすとされており (図説 血栓止血血管学より)、診断と治療が遅れたことによる死亡例の報告もある。

よって本適応疾病は、「ア、生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当するものであると考える。

## 2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

本適応疾病に関しては、血液凝固第 XIII 因子を含む製剤を投与し血中濃度を上昇させることが止血管理となる。

新鮮凍結血漿 (FFP) は血液凝固第 XIII 因子製剤を含有しているが、速やかに血液凝固第 XIII 因子の血中レベルを上昇させることは困難である。また、循環血液量の増加に留意する必要がある。加えて原料血漿でのウイルススクリーニングはなされているが、製剤化するにあたり不活化工程は経ていない。

現在、本邦においては要望薬であるヒト血液凝固第 XIII 因子濃縮製剤であるフィブログミン P が認可されており、要望薬を投与することで速やかに患者の血液凝固第 XIII の血中レベルを上昇させることが可能である。また製造工程においてウイルスの除去・不活化を実施している。

	<p>現在の本邦における要望薬の適応は、「先天性血液凝固第 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」とされており、インヒビター発生症例や外傷・事故等での適応は含まれていない。</p> <p>以上より、要望薬の医療上の有用性として「ア、既存の療法が国内にない」に該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪州	販売名 (企業名)		
	効能・効果		

		用法・用量		
		備考		
<p>欧米等6か国での標準的使用状況  (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		

	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	

		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

#### (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

#### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

#### (6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

#### <要望効能・効果について>

妥当であると考える。

現在、本邦における要望薬の適応中には後天的に血液凝固第 XIII 因子が欠乏する“FXIII 低下に伴う縫合不全及び瘻孔”と、“シェーンライン・ヘノッホ紫斑病における腹部症状、関節症状の改善”が含まれてはいるが、上記（１）から（５）の報告からも、この他に凝固第 XIII 因子が欠乏する疾患で重篤な出血傾向を示すものとして、インヒビター症例や外傷、手術等がある。

要望書に記載されているごとく、本邦において、インヒビターによる出血性第 XIII 因子欠乏に要望薬が投与され救命されている。

よって、これらの疾患でも使用可能となる“後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向”は妥当であると考える。

#### <要望用法・用量について>

妥当であると考える。

本適応疾病における承認国における投与量は 15～20IU/kg となっている。要望薬は 4ml 中に 240 倍（IU と同等）以上の血液凝固第 XIII 因子を含有しているため、要望されている用法・用量（１日量 4～20mL）はほぼ合致しているものと考える。

但し要望書中にも記載があるように、高力価インヒビター症例や大出血、持続的出血例では上記投与量では不十分である場合もあることから、年齢、症状、欠乏の原因（インヒビターなど）により適宜増減することができるようにすべきであると考える。

#### <臨床的位置づけについて>

妥当であると考える。

上記（１）から（５）の報告からも要望薬は既に本適応疾患において多くの改善例があげられている。また、海外でも既に適応を取得していることから既にその有効性と安全性は公知であるものと考える。

要望書中にもあるように最終的な臨床的な位置づけについては、今後の厚生労働科学研究費補助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」を踏まえて判断するべきであると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

有効性、安全性については公知であると考える。

投与量については、厚生労働科学研究費補助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」を踏まえて検討する。

## 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

1)