

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 「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)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ヒト血液凝固第 XIII 因子</p>
	<p>販売名</p>	<p>フィブロガミンP 静注用</p>
	<p>会社名</p>	<p>CSL ベーリング</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本血栓止血学会 (選定理由) 止血学を専門領域とする我が国で唯一の学術団体である。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>本疾患は、血液凝固反応で生じたフィブリン血栓の安定化に必要なタンパク質である血液凝固第 XIII 因子(FXIII)が、何らかの原因で後天的に著しく少なくなるため、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す病気である。</p> <p>出血傾向の家族歴や既往歴のない症例が、<u>一般的な凝固検査である PT 値や aPTT 値に異常が見られず、血小板数も減少していない</u>のにも拘らず突然出血する。出血部位は筋肉・皮膚などの軟部組織が多いが、身体の中の部位にでも出血する可能性がある。<u>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、腹腔内出血も大量となり易く致命的となる。</u>事実、我が国の本疾患患者 28 症例中(平成 23 年 10 月 18 日現在の班研究中間まとめ)、診断と治療が遅れた 4 例が死亡している。また、1994 年に報告された主に白人からなる 22 症例(日本人 2 例を含む)でも<u>死亡率 25%</u>とされている。</p> <p>これらのことより、本疾患は「ア、生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当するものと考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>外傷・事故・手術などによる大出血により大量に FXIII が失われることや、FXIII の自己抗体 (インヒビター) が作られることにより FXIII が働かなくなって重篤な出血に至ることが原因となる。一旦出血が開始されると FXIII の低下がより高度となり、更なる二次性出血を引き起こすことが多い。</p> <p>①消費過剰や生産低下による重度 FXIII 低下の場合。</p> <p>大量出血に対しては、生理的な止血機構が発動し、トロンビンによって速やかに FXIII が活性化されて他の凝固因子よりも急速かつ高度に消費される。事実、<u>本疾患では内因系、外因系の凝固因子は低下していないし、血小板も減少していない。</u>一旦消費されて低下した FXIII は、産生量が少ないため、再び正常に復するのにひと月余りを要するので、出血を止めるためには<u>充分量の FXIII 濃縮剤の補充が必要</u>である。</p> <p>②抗 FXIII 自己抗体産生による重度 FXIII 低下の場合。</p> <p>インヒビターが FXIII の酵素活性を阻害したり、抗原抗体複合体形成によりターンオーバーが促進されて欠乏に至ることが FXIII 低下の原因である。従って、抗体の有無を一刻も早く診断して、<u>止血療法と並行して免疫抑制療法を開始する必要</u>がある。後天性血友病 A において活性化第</p>
---	--

	<p>VII/7 因子のような薬剤は、凝固反応の中間段階で抗第 VIII/8 因子抗体をバイパスするが、<u>凝固反応の最終段階で抗 FXIII 抗体をバイパスする製剤は存在しない</u>。理論的には、抗 FXIII 抗体を中和するのに十分な量の FXIII 濃縮製剤を投与することが望ましいが、それ以下の量であっても<u>投与した FXIII 濃縮製剤が抗体によって全て中和されるまでの時間は、実際に FXIII 活性の上昇が認められるので、止血効果が期待される</u>。</p> <p>以上のように、本疾患の治療方法に関しては、FXIII を含む製剤を投与し、出血が治まるまで FXIII のレベルを上昇させることが不可欠な止血管理となる。なお、<u>低下した FXIII のフィブリン架橋結合能を代行する他の薬剤は存在しない</u>。</p> <p>一方、先天性欠損症に対しては、現在、本邦においては要望薬であるヒト FXIII 濃縮製剤であるフィブロガミンが認可されており、要望薬を投与することで速やかに患者の FXIII の血中レベルを上昇させることが可能である。[従って、本邦でも重篤な出血症状を呈する後天性 FXIII 欠乏症の多くの症例に（適応外ではあるが）緊急避難的に投与され、止血が得られて救命されていることも事実である。] ドイツでは、既にインヒビター発生や大量消費などの後天的な FXIII 欠乏に基づく出血性疾患に対してフィブロガミンが適応となっている。</p> <p>FXIII を含む治療薬としては他にも<u>新鮮凍結血漿（FFP あるいは他の国ではクリオプリシピテート）</u>があるが、FXIII の含有量、濃度（3 あるいは 1 U/mL）が低いため、速やかに FXIII の血中レベルを上昇させることは困難である。また循環血液量過剰の危険性がある。更に、本要望薬は、加熱処理されているため、FFP やクリオプレシピラート等と異なり、<u>HIV や肝炎のウイルスが不活性化されている点でも、より良い治療薬である</u>。</p> <p>しかしながら、現段階での本邦における要望薬についての適応は、「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、後天的な FXIII インヒビター発生症例や外傷・事故などによる大量出血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。従って、致死的な出血を合併する可能性のある本疾患において、早期に適応追加することを要望する。</p>
備考	<p>以下の国では、<u>既に後天性 FXIII 欠乏症への投与が承認されている</u>。（アルゼンチン、オーストリア、ブラジル、ドイツ、イスラエル、スイス）また、以下の国では、先天性 FXIII 欠乏症およびその他の疾患、病態への投与が承認されている。（フランス、イギリス、インドネシア、日</p>

	本、ルクセンブルグ、アメリカ)
--	-----------------

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望薬は Corifact (CSL Behring) という販売名で、“先天性凝固 XIII 因子欠乏症における定期的な予防投与”としては承認されている。
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望薬は Fibrogammin P (CSL Behring) という販売名で、先天性 XIII 因子欠乏症における出血傾向と創傷治癒過程における出血、障害に対する治療としては承認されている。
	独国	販売名 (企業名)	Fibrogammin P (CSL Behring)
		効能・効果	1. 先天性 XIII 因子欠乏症 2. <u>後天性 XIII 因子欠乏症</u> 3. 創傷治癒に対する支持療法
		用法・用量	1. 通常 10~35 IU/kg を投与する。(予防: IU/kg を月 1 回投与。治療: 10~20 IU/kg を投与。手術時: 通常 35 IU/kg を手術の前より投与。) 2. <u>通常、改善が得られるまで 15~20 IU/kg を投与。</u> 3. 通常手術後より 3 日目まで 10 IU/kg を投与。
		備考	
仏国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		

		用法・用量		
		備考	要望薬は Fibrogammin P (CSL Behring) という販売名で、先天性 XIII 因子欠乏症における出血傾向と創傷治癒過程における出血、障害に対する治療としては承認されている。	
	加国	販売名（企業名）	不明（検索したが該当なし）	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	不明（検索したが該当なし）	
		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>

オランダのエルゼビアサービスが運営する文献データベース **EMBASE** を用いて検索を行った。検索期間は 2011 年までとし、以下のキーワードを用いて 2011 年 9 月 16 日に検索を行った。

"factor XIII" AND "acquired" AND "deficiency" 結果 114 報

検索結果並びに、フィブロガミンの添付文書に引用されている文献を参考とした。

以下に、要望薬の有用性と安全性を示すため、今回の要望する適応と関連する海外及び本邦における臨床試験についての報告の概要を記載する。

<海外における臨床試験等>

① 後天性 FXIII 低下に対する FXIII 補充の効果

Grothaus-Pinke B, Günzelmann S, Fauser AA, Kiehl MG. Factor XIII replacement in stem cell transplant (SCT) recipients with severe graft-versus-host disease of the bowel: report of an initial experience. *Transplantation*. 2001;72(8):1456-8.

血性下痢を呈する同種造血幹細胞移植後の重篤な腸管移植片対宿主病 27 症例に 500 IU の FXIII 濃縮製剤を初期投与し、その後 3 週間にわたって 20 IU/kg 投与を続けたところ、21 例において半減していた FXIII 活性が正常化し、症状が改善した。従って、腸管の移植片対宿主病における腸管出血の治療に FXIII 濃縮製剤の補充が有効であると結論されている。

② 周術期の止血管理における FXIII 製剤投与の効果

Korte W. F. XIII in perioperative coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(1):85-93.

手術というストレス状態における後天性 FXIII 欠乏症は、軽度の減少であっても出

血に至ることがある。そのような症例では手術中の早期に FXIII 濃縮製剤を投与すると止血栓が強固になり、出血によるフィブリノゲン減少が防止できるという効果が認められている。

③ (後天性ではないが) 先天性 FXIII 欠損症の出血予防に対する FXIII 濃縮製剤の効果

Lusher J, Pipe SW, Alexander S, Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. *Haemophilia*. 2010;16(2):316-21.

要望薬であるフィブロガミンは加熱処理等でウイルスの不活化を行っている FXIII 濃縮製剤である。先天性 FXIII 欠乏症の患者に対して、定期的な予防管理が推奨されている。

本研究では、先天性 FXIII 欠乏症の患者に予防的投与を行った患者に対する有効性と長期的な安全性を Phase II/III を retrospective に評価した。

年間出血数を評価したところ、フィブロガミンを投与しなかった群では年間 2.5 回の出血があったのに対して、投与した群では年間 0.2 回の出血回数であった(P=0.01)。またフィブロガミン投与中は重篤な出血は報告されなかった。

フィブロガミンの投与は有意に出血イベントを減少させることを示唆した。

④ 後天性 FXIII インヒビター症例の頭蓋内出血に対する FXIII 濃縮製剤の効果

Daly HM, Carson PJ, Smith JK. Intracerebral haemorrhage due to acquired factor XIII inhibitor--successful response to factor XIII concentrate. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1991;2(4):507-14.

右脳出血の発症した 63 才女性に FXIII 濃縮製剤を強力に投与したところ、インヒビターは克服され、FXIII レベルが充分上昇して、著明な回復が得られた。

⑤ FXIII に対する IgG 抗体によって発症した後天性出血疾患に対する FXIII 濃縮製剤の効果

Tosetto A, Rodeghiero F, Gatto E, Manotti C, Poli T. An acquired hemorrhagic disorder of fibrin crosslinking due to IgG antibodies to FXIII, successfully treated with FXIII replacement and cyclophosphamide. *Am J Hematol*. 1995;48(1):34-9.

後腹膜出血を来した 80 才女性症例に対して、大量に FXIII 濃縮製剤を投与してインヒビターを克服し、急性出血を効果的にコントロールした。

⑥ 後天性 FXIII 欠乏症に対する予防的、周術期補充療法の効果

Lim W, Moffat K, Hayward CP. Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost*. 2004;2(6):1017-9.

下肢や腸腰筋血腫を呈した 73 才男性症例にインヒビターが検出され、FXIII 濃縮製剤を長期間(57 ヶ月)投与して、出血をコントロールした。

<日本における臨床試験等>

① 自己免疫性 FXIII 欠乏症に対する FXIII 濃縮製剤の投与

Ichinose A, Souri M; Japanese collaborative research group on "Acquired haemorrhaphilia due to factor XIII deficiency". As many as 12 cases with haemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently

found in Japan. *Thromb Haemost.* 2011;105(5):925-7.

21 例の日本人後天性血友病 13 (インヒビターによる出血性 FXIII 欠損症) において、18 例に FXIII 濃縮製剤が投与された。これらの症例のインヒビターをバイパスする製剤が存在しないので、殆どの症例が FXIII 濃縮製剤で治療されていることに注目すべきである、と述べられている。

② 新生児期の後天性 FXIII 低下合併する頭蓋内出血の FXIII 補充による予防

Shirahata A, Nakamura T, Shimono M, Kaneko M, Tanaka S. Blood coagulation findings and the efficacy of factor XIII concentrate in premature infants with intracranial hemorrhages. *Thromb Res.* 1990;57(5):755-63.

新生児においては、FXIII の低下が認められることが多く、頭蓋内出血を合併することがある。

脳室内出血に対する予防効果を調べるために、出生後 6 時間以内の 30 例の新生児に 70-100 U の FXIII 濃縮製剤を投与したところ、6.7%に脳室内出血が認められた。非投与例 28 例では、28.6%に脳室内出血が認められた。投与前の FXIII レベルは 16-56%で、投与後は 58-164%に上昇した。特に脳室内出血のリスクの高い新生児に限定すると、投与例 13 例中 2 例(15.4%)が出血したのに対して、非投与 8 例中 6 例(75%)が出血したので、FXIII 濃縮製剤に脳室内出血に対する予防効果があることが確認された。

③ FXIII に対する IgG インヒビターによる出血に対する FXIII 濃縮製剤の効果

Nakamura S, Kato A, Sakata Y, Aoki N. Bleeding tendency caused by IgG inhibitor to factor XIII, treated successfully by cyclophosphamide. *Br J Haematol.* 1988;68(3):313-9.

大量出血を呈した 87 才男性症例に対して、FXIII 濃縮製剤を大量に投与したところ、出血をコントロールすることができた。

④ 後天性 FXIII 欠乏を伴うシェーンライン・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

大国真彦, 原田研介, 高橋 滋, 泉 裕之, 藤沢孝人, 香坂隆夫, 月本一郎, 関 一郎, 赤塚順一, 長尾 大, 梁 茂雄, 白幡 聡. BI 71.023 (フィブログミン P) のシェーンライン・ヘノッホ紫斑病に対する有効性および安全性の臨床的検討. *新薬と臨床*, 1995 ; 44(8) : 1310-23.

本剤を 1 日 1 回、0.5-0.8 mL/kg を 3 日間連続投与したところ、全例 FXIII を活性の上昇が認められた。有効性については、適格性を満たした解析対象 8 例でのシェーンライン・ヘノッホ紫斑病重症度スコアの推移において、全例有意な改善が認められた (改善率 100%)。

安全性については、治験に組み込まれた 8 例全例について「全く問題なし」で、安全率は 100%であった。また、有用性も 100%であった。

⑤ 先天性 FXIII 欠乏症による出血傾向

杉村大作, 田中朝志, 佐藤 猛, 福武勝幸. BI 71.023 (パスツリゼーション処理血漿由来第 X III 因子濃縮製剤) の先天性第 X III 因子欠乏症患者における生体内回収率および半減期等の検討. *新薬と臨床*, 1993 ; 42(7) : 1368-75.

先天性 FXIII 欠乏症 4 例全例の全ての FXIII 濃縮製剤投与について安全の判定がなされた (安全率 100%)。

⑥ 出血性膀胱炎に対する FXIII 濃縮製剤の効果

Demesmay K, Tissot E, Bulabois CE, Bertrand MA, Racadot E, Woronoff-Lemsi MC, Cahn JY, Deconinck E. Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. *Transplantation*. 2002;74(8):1190-2.

(背景) 同種間幹細胞移植を受けた患者ではしばしば出血性膀胱炎が問題となることがある。原因はさまざまであるが、薬剤性、急性 GVHD、ウイルス感染が原因とされている。

(方法) 移植後、重篤な出血性膀胱炎を合併した患者 4 名について、血液凝固第 XIII 因子濃縮製剤を 1 回ないし 2 回 50IU/kg を投与した。

(結果) 4 人中 3 人はこの処置に反応し、2 人は完全に治癒した (その内 1 人は投与前の血液凝固第 XIII 因子の活性が 50% であったが、投与後 100% 以上に回復した。) 副作用は認められなかった。

(結論) 血液凝固第 FXIII 濃縮製剤は、FXIII レベルが低下あるいは正常な症例における幹細胞移植後における重篤な出血性膀胱炎の改善に寄与することが示唆されている。

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

血液凝固第 XIII 因子濃縮製剤の効果を示唆した総説の内、いくつかを記載する。

① 後天性 FXIII インヒビター症例に対する FXIII 濃縮製剤の投与

Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Semin Thromb Hemost*. 1996;22(5):419-25.

「急性出血の際には FXIII 濃縮製剤を用いた大量 FXIII 投与が薦められる」と記載されている。

② 後天性 FXIII インヒビター症例に対する FXIII 濃縮製剤の投与

Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII. *Hämostaseologie* 1996;16:174-9. (ドイツ語)

21 名の後天性 FXIII インヒビター症例が報告されており、先天性欠損症と同様の部位に重篤な出血を呈する。FXIII 活性を回復させ、出血をコントロールするために、大量の FXIII 濃縮製剤の投与が推薦される。

③ 後天性血友病に対する FXIII 投与

Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol*. 2001;5(4):389-404. (OTHER INHIBITORS の Others に記載あり。)

後天性インヒビターを持つ患者は、打ち傷、頭蓋内出血、軟部組織の出血を呈するが、FXIII 投与による治療で出血がコントロールされる。

④ 後天性 FXIII 欠乏症の大出血に対する FXIII 濃縮製剤投与の必要性

一瀬白帝: 凝固 13 因子関連疾患の基礎と臨床 —とくに後天性血友病 13(出血性後天性凝固 13 因子欠乏症)について—。日本小児血液学会雑誌, 2010; 24(1): 3-13.

「後天性血友病 13 は小児から高齢者まで広範囲の症例が、突然、後天性血友病 A、B に酷似した大出血を発症し、F13 濃縮製剤投与などの適切な治療をしないと出血部位によっては生命が危機にさらされることもあるので、早期の診断が必要である」と記載されている。

⑤ 抗 FXIII 自己抗体に基づく後天性血友病の出血に対する FXIII 濃縮製剤による止血

一瀬白帝：後天性血友病 XIII(13) (出血性後天性凝固第 13 因子欠乏症)とは？ 日本内科学会雑誌，2010；99(8)：1934-43.

「後天性血友病の治療は、低下した F13 の補充療法による止血が最優先である。我が国では血漿由来の F13 濃縮製剤 (240 単位/vial) が市販されているので、これを出血の部位と程度に応じて輸注する。F13 レベルと止血との関係は確立されていないが、頭蓋内出血や胸腔内、腹腔内出血のように重篤なものには、正常範囲に近い F13 レベルを目標にするべきであろう。F13 濃縮製剤の投与前後の F13 活性の変動と臨床的な止血の有無を元に、薬理的、臨床的効果を判定することが大切である。殆どの病例では、F13 濃縮製剤により止血が得られており、短時間でも十分な量の F13 を補充することによって止血栓の安定化が達成されているものと思われる」

と記載されている。

⑥ 出血性後天性 FXIII 欠乏症と後天性血友病 13 に対する FXIII 濃縮製剤の投与

Ichinose A. Hemorrhagic Acquired Factor XIII (13) Deficiency and Acquired Hemorrhaphilia 13 Revisited. Semin Thromb Hemost. 2011;37(4):382-8.

(ACQUIRED HEMOPHILIA 13 の Management の項)

「後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症の患者においては、血液凝固 XIII 因子製剤を注射して可及的速やかに出血を止めることが最も重要であり、240 u/vial の血漿由来の FXIII 濃縮製剤が日本や多くのヨーロッパの国で入手できる」

と冒頭に記載されている。

(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>

なし

<日本における教科書等>

① 図説 血栓・止血・血管学

惣宇利正善，一瀬白帝：XIII 因子の分子病態学．一瀬白帝 編，図説 血栓・止血・血管学-血栓症制圧のために-，東京；中外医学社，2005；286-294.

「FXIII 因子に対する抗体（インヒビター）を生じた症例や頭蓋内出血に伴った FXIII 低下症があるので、注意が必要である」

と記載されている。

② 三輪血液病学

新井盛夫：FXIII に対するインヒビター．三輪血液病学（第 3 版），東京；文光堂，2006；1741.

「FXIII のインヒビターの出血症状に対しては FXIII 濃縮製剤が有効である」

と記載されている。

(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>

Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD. The rare coagulation

disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia. 2004;10(5):593-628.

血友病の国際的専門学術雑誌に「稀な凝固異常症」のガイドラインのレビューがあり、10行の記載がある。

「インヒビター：先天性 FXIII 欠損症における抗 FXIII インヒビターは極めて稀である。稀に抗 FXIII インヒビターは他の疾患の経過中に種々の薬物の長期的投与に関係して発生する。これらの症例では出血は重篤である。頭蓋内出血で死亡したものが数例ある。その管理にコンセンサスは存在しない。治療として、ステロイドやサイクロフォスファミドによる免疫抑制、大量の FXIII 投与、血漿の免疫吸着療法などが試みられている。」

という内容が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

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研究」班 平成 22 年度 総括・分担研究報告書, 2011;9-10.

「本疾患では、FXIII/13 を含む製剤、例えば血漿由来 FXIII/13 濃縮製剤、クリオプレシピテート、新鮮凍結血漿などにより、欠乏した FXIII/13 を投与して、出血の重症度に応じて FXIII/13 レベルを上昇させることが当面の止血管理であり、研究班長がコンサルテーションした症例では全例救命されている。

幸運にも我が国では、血漿由来 FXIII/13 濃縮製剤（240 単位／4 mL／バイアル）が認可され、十分に供給されているが、1440 単位／日×5 日間という保険上の制約があり、特に高力価のインヒビター症例や大出血、持続的出血例では不十分である。今後、症例のデータがまとまった時点で、改訂を要請する予定である」

と記載されている。

(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

日本語の医学雑誌のデータベースである「医学中央雑誌（医中誌）」により症例報告（抄録を含む）を検索したところ、36 件がヒットした（検索年月日：2011 年 9 月 26 日、36 件のリストとその内の主なもの 23 件の抄録等のファイルを CD に添付した）。更に、2011 年 9 月 29 日に Pubmed を用いて検索してヒットした文献を含めて詳細に検討したところ、本要望者が関与した症例を除外すると、国内の 9 例が後天性 FXIII インヒビター症例であったことが確認された。これらの症例のほとんどに FXIII 濃縮製剤が投与されていた。

(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>

「後天性」FXIII 欠乏症による出血傾向とした。

既に日本でも後天的に FXIII が減少する疾患において、「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」で承認を得ている。しかしながら、後天的に FXIII が減少する疾患は、この他にも自己免疫性インヒビター症例や大手術、外傷・事故などにより重篤に出血する本疾患がある。

よって、これら疾患でも使用できる効能効果として上記適応での追加を要望する。

<要望用法・用量について>

現在の適応である先天性 FXIII 欠乏症による出血傾向に準じて、1日量 4~20mL を緩徐に静脈内投与とした。

但し、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要望する。

既にドイツでは後天性 FXIII 欠乏症も適応となっており、アルゼンチン、オーストリア、ブラジル、イスラエル、スイスでも同様である。国内ではインヒビター症例 18 例で使用され、救命に繋がっている。

<臨床的位置づけについて>

現在の治療法である FFP（あるいは他の国ではクリオプリシピテート）では速やかに FXIII の血中レベルを上昇させるとは困難であり、また循環血液量の増加による過剰負荷の問題もある。

要望薬は既に本邦並びに海外において臨床での報告例がある（対応）。さらに本邦においても FXIII が後天的に欠乏する疾患である「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」において既に適応を取得しており、その有効性及び安全性については公知であると考ええる。

最終的な臨床的位置づけについては、本疾患による死亡例もあることから、要望薬の投与は必須であることは自明であるが、今後の本剤使用症例の更なる蓄積と調査、並びに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”を踏まえて判断するべきであると考ええる。

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られる。高力価のインヒビター症例や大手術、外傷などに伴う大出血、持続的出血例等については、公的な組織、即ち厚生労働科学研究費補助金による班研究を継続することによって、新しい検査法の開発や診断に関するコンセンサスの形成、更に治療に用いる FXIII の至適投与量の検討が必要であると考ええる。

なお、本疾患では、圧迫、硝酸銀、縫合など一般的止血手技は施行済みであるにも拘らず出血が持続するので、プラセボを用いた二重盲検試験は、患者の生活の質を低下させるのみならず、患者の生命を危険に曝す可能性があるため実施不能である。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

以下、「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載した文献を記す。

また、参考文献のファイルは CD に添付した。

(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

<海外における臨床試験等>

- ① Grothaus-Pinke B, Günzelmann S, Fauser AA, Kiehl MG. Factor XIII replacement in stem cell transplant (SCT) recipients with severe graft-versus-host disease of the bowel: report of an initial experience. *Transplantation*. 2001;72(8):1456-8.
- ② Korte W. F. XIII in perioperative coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(1):85-93.
- ③ Lusher J, Pipe SW, Alexander S, Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. *Haemophilia*. 2010;16(2):316-21.
- ④ Daly HM, Carson PJ, Smith JK. Intracerebral haemorrhage due to acquired factor XIII inhibitor--successful response to factor XIII concentrate. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1991;2(4):507-14.
- ⑤ Tosetto A, Rodeghiero F, Gatto E, Manotti C, Poli T. An acquired hemorrhagic disorder of fibrin crosslinking due to IgG antibodies to FXIII, successfully treated with FXIII replacement and cyclophosphamide. *Am J Hematol*. 1995;48(1):34-9.
- ⑥ Lim W, Moffat K, Hayward CP. Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost*. 2004;2(6):1017-9.

<日本における臨床試験等>

- ① Ichinose A, Souri M; Japanese collaborative research group on "Acquired haemorrhagic due to factor XIII deficiency". As many as 12 cases with haemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently found in Japan. *Thromb Haemost*. 2011;105(5):925-7.
- ② 新生児期の後天性 FXIII 低下合併する頭蓋内出血の FXIII 補充による予防
Shirahata A, Nakamura T, Shimono M, Kaneko M, Tanaka S. Blood coagulation findings and the efficacy of factor XIII concentrate in premature infants with intracranial hemorrhages. *Thromb Res*. 1990;57(5):755-63.
- ③ Nakamura S, Kato A, Sakata Y, Aoki N. Bleeding tendency caused by IgG inhibitor to factor XIII, treated successfully by cyclophosphamide. *Br J Haematol*. 1988;68(3):313-9.
- ④ 大国真彦, 原田研介, 高橋 滋, 泉 裕之, 藤沢孝人, 香坂隆夫, 月本一郎, 関 一郎, 赤塚順一, 長尾 大, 梁 茂雄, 白幡 聡. BI 71.023 (フィブログアミン P) のシェーライン・ヘノッホ紫斑病に対する有効性および安全性の臨床的検討. *新薬と臨床*, 1995 ; 44(8) : 1310-23.
- ⑤ 杉村大作, 田中朝志, 佐藤 猛, 福武勝幸. BI 71.023 (パスツリゼーション処理血漿由来第 XIII 因子濃縮製剤) の先天性第 XIII 因子欠乏症患者における生体内回収率および半減期等の検討. *新薬と臨床*, 1993 ; 42(7) : 1368-75.
- ⑥ Demesmay K, Tissot E, Bulabois CE, Bertrand MA, Racadot E, Woronoff-Lemsi MC, Cahn JY, Deconinck E. Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. *Transplantation*. 2002;74(8):1190-2.

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

- ① Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Semin Thromb Hemost.* 1996;22(5):419-25.
- ② Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII. *Hämostaseologie* 1996;16:174-9. (ドイツ語)
- ③ Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001;5(4):389-404.
- ④ 一瀬白帝：凝固 13 因子関連疾患の基礎と臨床 一とくに後天性血友病 13(出血性後天性凝固 13 因子欠乏症)について一. *日本小児血液学会雑誌*, 2010 ; 24(1) : 3-13.
- ⑤ 一瀬白帝：後天性血友病 XIII(13) (出血性後天性凝固第 13 因子欠乏症)とは？ *日本内科学会雑誌*, 2010 ; 99(8) : 1934-43.
- ⑥ Ichinose A. Hemorrhagic Acquired Factor XIII (13) Deficiency and Acquired Hemorrhaphilia 13 Revisited. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(4):382-8.

(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>

なし

<日本における教科書等>

- ① 惣宇利正善, 一瀬白帝：XIII 因子の分子病態学. 一瀬白帝 編, 図説 血栓・止血・血管学-血栓症制圧のために-, 東京 ; 中外医学社, 2005 ; 286-294.
- ② 新井盛夫：FXIII に対するインヒビター. *三輪血液病学 (第 3 版)*, 東京 ; 文光堂, 2006 ; 1741.

(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>

Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia.* 2004;10(5):593-628.

<日本におけるガイドライン>

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研究」班 平成 22 年度 総括・分担研究報告書, 2011;9-10.