

資料 4 - 3

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（案）
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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：人血液凝固第 XIII 因子	
	販売名：フィブロガミン P 静注用	
	会社名：CSL ベーリング株式会社	
要望者名	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	
要望内容	効能・効果	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	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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 出血の部位や程度によっては致死的な出血となる場合もある。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 要望内容について薬事承認を有する既存の治療薬はない。</p>
--

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	承認なし
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	

備考	Corifact (CSL Behring 社) の販売名で「先天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症における定期的な予防投与」として承認されている。
2) 英国	
効能・効果	承認なし
用法・用量	
承認年月 (または英国における開発の有無)	
備考	Fibrogamin P (CSL Behring 社) の販売名で、先天性血液凝固第 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、として承認されている。
3) 独国 ¹⁾	
効能・効果	1. 先天性 XIII 因子欠乏症 2. 後天性 XIII 因子欠乏症 3. 創傷治癒に対する支持療法
用法・用量	1. 通常10～35IU/kgを投与する。(予防：10IU/kgを月1回投与。治療：10～20IU/kgを投与。手術時：通常35IU/kgを手術の前より投与。) 2. <u>通常、改善が得られるまで15～20IU/kgを投与。</u> 3. 通常手術後より3日目まで10IU/kgを投与。
承認年月 (または独国における開発の有無)	1978 年
備考	
4) 仏国	
効能・効果	承認なし
用法・用量	
承認年月 (または仏国における開発の有無)	
備考	Fibrogamin P (CSL Behring 社) の販売名で、先天性血液凝固第 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、として承認されている。
5) 加国	
効能・効果	承認なし
用法・用量	
承認年月 (または加	

国における開発の有無)	
備考	
6) 豪州	
効能・効果	承認なし
用法・用量	
承認年月 (または豪州における開発の有無)	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

1) 後天性血液凝固第 XIII 因子 (以下、「FXIII」) 欠乏症を呈する急性白血病患者を対象に実施された非盲検比較試験

Havemann K et al.: Faktor XIII-Mangel bei acuter Leukämie des Erwachsenen: Ergebnisse einer Substituion mit Faktor XIII. Klin Wochenschr. 1977; 55 (16) :801-9.²⁾

後天性 FXIII 欠乏症を呈した急性白血病患者を対象に実施された非盲検比較試験。血漿中 FXIII 活性が< 50%であった患者 13 例に対して、ヒト胎盤由来の FXIII 製剤 : 7~40 単位/kg (注) (平均 18 単位/kg) が投与された。薬剤投与後に血漿中 FXIII 活性が最大値に到達するまで 7~21 日 (平均 11 日) を要した。同試験では対照群として急性白血病患者で血漿中 FXIII 活性が< 50%であった 12 例を設定した。この対照群に対して、FXIII 製剤投与群は出血症状において改善を示した。なお、当該試験では急性白血病患者で FXIII 活性が正常レベルか或いはわずかに低下していた 11 例をコントロール群として設定したが FXIII 製剤投与群に比し出血は少なかった。

(注) 本剤の容量あたりの単位 (IU) 数は 62.5IU/mL であることから、IU/kg = mL/62.5kg と換算できる。以下、同様。

2) 後天性 FXIII 低下に対する FXIII 補充の効果

Grothaus-Pinke B et al.: 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) :1456-8.³⁾

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 5000IU の FXIII 濃縮製剤を初期投与し、その後 3 週間にわたって 1 回 20IU/kg を 1 日 3 回投与し続けたところ、21 例において、必要とされる赤血球輸血量が減少した。したがって、腸管移植片対宿主病における腸管出血の治療において、FXIII 濃縮製剤による補充が有効であることが示唆された。

3) 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 et al.: Intracerebral haemorrhage due to acquired factor XIII inhibitor--successful response to factor XIII concentrate. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1991;2 (4) :507-14.⁴⁾

右脳出血を発症した 63 歳女性に FXIII 濃縮製剤を高用量 (50~100U/kg) 投与したところ、インヒビターは克服され、FXIII レベルが上昇し、出血がコントロールされた。

4) 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 et al.: 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) :34-9.⁵⁾

後腹膜出血を来した 80 歳女性症例に対して、FXIII 濃縮製剤を高用量 (1000~10000U) 投与したところ、インヒビターは克服され、急性出血がコントロールされた。

5) 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 et al.: Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost*. 2004;2 (6) :1017-9.⁶⁾

FXIII のインヒビターが検出され、下肢や腸腰筋血腫を呈した 73 歳男性症例に対し、FXIII 濃縮製剤 (1250~2500U (21~42U/kg)) を長期間 (57 ヶ月) 投与したところ、出血がコントロールされた。

6) 出血性膀胱炎に対する FXIII 濃縮製剤の効果

Demesmay K et al.: Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. *Transplantation*. 2002;74 (8) :1190-2.⁷⁾

同種幹細胞移植後、重篤な出血性膀胱炎を合併した患者 4 例について、FXIII 濃縮製剤を 1 回又は 2 回 50IU/kg を投与した。

4 例中 1 例のみが投与前の FXIII の活性が減少していたが、FXIII 濃縮製剤の投与後に回復した。4 例中 3 例は FXIII 濃縮製剤の投与が奏功し、そのうち 2 例の出血性膀胱炎が完治した。副作用は認められなかった。

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た。

<国内における報告>

1) 自己免疫性 FXIII 欠乏症に対する FXIII 濃縮製剤の投与

Ichinose A et al.; Japanese collaborative research group on "Acquired haemorrha-philic 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) :925-7.⁸⁾

21 例の日本人後天性血友病 13 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ため、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 低下を合併する頭蓋内出血の FXIII 補充による予防

Shirahata A et al.: Blood coagulation findings and the efficacy of factor XIII concentrate in premature infants with intracranial hemorrhages. *Thromb Res.* 1990;57 (5) :755-63.⁹⁾

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。FXIII 濃縮製剤の脳室内出血に対する予防効果を調査する目的で、出生後 6 時間以内の 30 例の新生児に 70~100U 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。さらに、脳室内出血のリスクの高い新生児において、は投与例 13 例中 2 例 (15.4%) が出血したことに対し、非投与例 8 例中 6 例 (75%) が出血した。以上より、FXIII 濃縮製剤の脳室内出血に対する予防効果が示唆された。

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 et al.: Bleeding tendency caused by IgG inhibitor to factor XIII, treated successfully by cyclophosphamide. *Br J Haematol.* 1988;68 (3) :313-9.¹⁰⁾

FXIII に対する IgG インヒビターを有し、大量出血を呈した 87 歳男性症例に対して、FXIII 濃縮製剤を大量に投与したところ、出血が一時的にコントロールされた。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

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 et al.: Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Semin Thromb Hemost.* 1996;22 (5) :419-25.¹¹⁾

「FXIII が減少するような急性の重篤な出血の際には FXIII 濃縮製剤を用いた FXIII 投与が推奨される。」

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 et al.: Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII. Hämostaseologie 1996;16:174-9. ¹²⁾

「21 例の後天性 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していた。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 濃縮製剤の投与を推奨している。」旨の内容が記載されている。

3) 後天性血友病に対する FXIII 投与

Boggio LN et al.: Acquired hemophilia. Rev Clin Exp Hematol. 2001;5 (4) :389-404. ¹³⁾

FXIII に対する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旨の内容が記載されている。

4) 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. ¹⁴⁾

「後天性 FXIII 欠乏症はしばしば手術時に発症し、FXIII の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ことで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等の効果が認められている。」旨の内容が記載されている。

5) 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. ¹⁵⁾

「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。

6) 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. ¹⁶⁾

「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。

7) 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 Hemorrhophilia 13 Revisited. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37 (4) :382-8.¹⁷⁾

「後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症の患者においては、血液凝固第 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、240U/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。」旨の内容が記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 図説 血栓・止血・血管学

惣宇利正善 他 : XIII 因子の分子病態学. 図説 血栓・止血・血管学-血栓症制圧のために-. 2005;286-294.¹⁸⁾

「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」「一定期間 XIII 因子補充療法が必要であることが多い」と記載されている。

2) 三輪血液病学

新井盛大: FXIII に対するインヒビター. 三輪血液病学 (第 3 版) . 2006;1741.¹⁹⁾

「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>

1) Bolton-Maggs PH et al.: The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia.* 2004;10 (5) :593-628.²⁰⁾

血友病の国際的専門学術雑誌に「稀な凝固異常症」のガイドラインとレビューがあり、「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。」旨の内容が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 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;9-10.²¹⁾

「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（22 例）では全例救命されている。」

と記載されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）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について

本邦における後天性 FXIII 欠乏症患者について、医学中央雑誌により症例報告を検索したところ 36 件がヒットした。さらに、PubMed による検索でヒットした文献も含め検討したところ、本要望者である研究班の班員が関与した症例を除いた 9 例が FXIII インヒビターを保有していたことが確認された。この 9 例のうち 7 例に FXIII 濃縮製剤が投与されていた。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

独国で実施された、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²⁾において、本剤非投与群に比し FXIII 投与群において出血症状が改善している。また、後天性 FXIII 欠乏症の効能・効果は独国において承認されており、英国においてもガイドライン²⁰⁾が存在する。以上及び海外における報告^{3~7)}を総合的に判断し、外国人における後天性 FXIII 欠乏症に対する本剤の有効性のエビデンスは確立しているものと考えられる。

また、本邦においても後天性 FXIII 欠乏症に対する臨床使用実態^{8~10)}があり、本剤の有効性が報告されている。

以上より、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」）は、日本人の後天性 FXIII 欠乏症による出血傾向に対する本剤の有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

後天性 FXIII 欠乏症の効能・効果は独国において承認されており、英国においてもガイドライン²⁰⁾が存在する。

また、本邦における報告²¹⁾において 22 例の患者が全て救命されたこと、さらに、今般要望された本剤の用法・用量は、既承認の「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」及び「シェーンライン・ヘノッホ紫斑病」における用法・用量を超えるものではなく、現時点で既承認での使用において安全性上懸念される報告はないことから、本邦における本剤の安全性に大きな問題点はないと考えられる。

検討会議は、以上の海外の承認状況及び国内外における臨床研究成績及び臨床使用実態の内容を踏まえ、日本人の後天性 FXIII 欠乏症患者に対する本剤の安全性は忍容可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外で実施された臨床試験において本剤の有用性が報告されている^{2~7)}。本邦において本剤の有効性が報告がされており^{8~10)}、安全性においても大きな問題はないと考えられる。また、後天性 FXIII 欠乏症については独国において承認されており、英国においてもガイドラインが存在する。

以上より、検討会議は、日本人の後天性 FXIII 欠乏症患者に対する本剤の有用性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定内容とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】(下線部追記)(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験成績、臨床使用実態及び国内の教科書の記載内容等を踏まえて、本剤の後天性 FXIII 欠乏症による出血傾向に対する有用性は医学薬学上公知であると判断可能と考えることから(「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照)、上記効能・効果の内容を設定することが適当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載内容とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

先天性及び後天性血液凝固第 XIII 因子欠乏症による出血傾向

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。

【設定の妥当性について】

後天性 FXIII 欠乏症に対する本剤の用量については、独国において 15～20IU/kg として承認されている。独国における製剤の容量あたりの国際単位は 62.5IU/mL であることから、独国における承認用量を mL/kg の単位に換算すると、0.24～0.32mL/kg に相当する。当該用量の内容は、国内における本剤の先天性 FXIII 欠乏症に対する既承認の用量内容（4～20mL）と比較すると、患者の体重が 20～60kg 程度である場合に相当する。したがって、独国における後天性 FXIII 欠乏症に対する承認用量は、国内における先天性 FXIII 欠乏症に対する既承認用量と同程度であると考えられる。

国内における本剤の既承認用量において安全性上懸念される報告はないことから、要望のとおり、後天性 FXIII 欠乏症患者に対して 1 日量 4～20mL と設定することは妥当と考える。

また、既承認の先天性 FXIII 欠乏症の用法・用量においては、「年齢、症状により適宜増減する」こととされているところ、後天性 FXIII 欠乏症においては、「欠乏の原因」についても考慮することが適当と考える。なお、要望においては、「欠乏の原因（インヒビターなど）」とされているが、用法・用量に関連する使用上の注意等に示すことで対応は可能と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の臨床試験成績及び臨床使用実態及び国内の教科書の記載内容等を踏まえると、後天性 FXIII 欠乏症による出血傾向に対する本剤の有効性は期待され、安全性について懸念される事象は報告されていないことから、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 独国添付文書
- 2) Havemann K et al.: Factor XIII deficiency in adults with acute leukemia: results of a substitution therapy with factor . *Klin Wochenschr.* 1977; 55 (16) :801-9.
- 3) Grothaus-Pinke B et al.: 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.
- 4) Daly HM et al.: 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 et al.: An acquired hemorrhagic disorder of fibrin crosslinking due to IgG antibodies to F XIII, successfully treated with F replacement and cyclophosphamide. *Am J Hematol.* 1995;48 (1) :34-9.
- 6) Lim W et al.: Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor deficiency. *J Thromb Haemost.* 2004;2 (6) :1017-9.
- 7) Demesmay K et al.: Factor XIII replacement in stem-cell transplant recipients with severe hemorrhagic cystitis: a report of four cases. *Transplantation.* 2002;74 (8) :1190-2.
- 8) Ichinose A et al.: 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.
- 9) Shirahata A et al.: Blood coagulation findings and the efficacy of factor XIII concentrate in premature infants with intracranial hemorrhages. *Thromb Res.* 1990;57 (5) :755-63.
- 10) Nakamura S et al.: Bleeding tendency caused by IgG inhibitor to factor , treated successfully by cyclophosphamide. *Br J Haematol.* 1988;68 (3) :313-9.
- 11) Egbring R et al.: Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Semin Thromb Hemost.* 1996;22 (5) :419-25.
- 12) Egbring R et al.: Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII. *Hämostaseologie* 1996;16:174-9.
- 13) Boggio LN et al.: Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001;5 (4) :389-404.
- 14) Korte W.: F. XIII in perioperative coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24 (1) :85-93.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Ichinose A.: Hemorrhagic Acquired Factor XIII (13) Deficiency and Acquired

- Hemorrhaphilia 13 Revisited. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37 (4) :382-8.
- 18) 惣宇利正善 他:XIII 因子の分子病態学, 図説 血栓・止血・血管学-血栓症制圧のために -. 2005;286-294.
 - 19) 新井盛大: FXIII に対するインヒビター. 三輪血液病学 (第3版) .2006;1741.
 - 20) Bolton-Maggs PH et al.: The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia.* 2004;10 (5) :593-628.
 - 21) 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.