

# 日本血栓止血学会

## 「インヒビターのない血友病患者に対する 止血治療ガイドライン：2013年改訂版」の 2015年補遺版

2015/12/31

インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会(委員長, 副委員長以外は50音順)

藤井輝久<sup>1, §</sup>(副委員長), 天野景裕<sup>2, 3 §</sup>(委員長), 渥美達也<sup>4</sup>, 石黒 精<sup>5</sup>, 大平勝美<sup>6</sup>, 岡本好司<sup>7</sup>,  
勝沼俊雄<sup>8</sup>, 嶋 緑倫<sup>9, §</sup>, 高橋芳右<sup>10</sup>, 松下 正<sup>11, §</sup>, 松本剛史<sup>12, §</sup>, 森下英理子<sup>13</sup>

<sup>1</sup> 広島大学病院 輸血部[〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3]

<sup>2</sup> 東京医科大学 臨床検査医学分野[〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1]

<sup>3</sup> 東京医科大学 血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座[〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1]

<sup>4</sup> 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野[〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目]

<sup>5</sup> 国立成育医療研究センター 教育研修部, 血液内科[〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1]

<sup>6</sup> 社会福祉法人はばたき福祉事業団[〒162-0814 東京都新宿区新小川町 9-20]

<sup>7</sup> 北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター[〒805-0061 福岡県北九州市八幡東区西本町 4丁目18-1]

<sup>8</sup> 東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科[〒201-8601 東京都狛江市和泉本町 4-11-1]

<sup>9</sup> 奈良県立医科大学 小児科[〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840]

<sup>10</sup> 新潟県立加茂病院 内科[〒959-1397 新潟県加茂市青海町 1-9-1]

<sup>11</sup> 名古屋大学医学部附属病院 輸血部[〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65]

<sup>12</sup> 三重大学医学部附属病院 輸血部[〒514-8507 三重県津市江戸橋 2丁目174]

<sup>13</sup> 金沢大学医薬保健研究域保健学系 病態検査学[〒920-0942 石川県金沢市小立野 5-11-80]

<sup>§</sup> 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会

### ガイドライン作成協力者

岡 敏明<sup>14, §</sup>, 小倉妙美<sup>15, §</sup>, 齊藤誠司<sup>1</sup>, 酒井道生<sup>16, §</sup>, 白幡 聡<sup>17, §</sup>, 鈴木伸明<sup>11</sup>, 瀧 正志<sup>18, §</sup>, 竹谷英之<sup>19, §</sup>,  
徳川多津子<sup>20, §</sup>, 長江千愛<sup>21, §</sup>, 西田恭治<sup>22, §</sup>, 野上恵嗣<sup>9, §</sup>, 花房秀次<sup>23, §</sup>, 日笠 聡<sup>21, §</sup>, 福武勝幸<sup>2, 3, §</sup>,  
堀越泰雄<sup>15, §</sup>

<sup>14</sup> 札幌徳洲会病院 小児科, <sup>15</sup> 静岡県立こども病院 血液腫瘍科, <sup>16</sup> 産業医科大学 小児科, <sup>17</sup> 北九州八幡東病院, <sup>18</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 小児科, <sup>19</sup> 東京大学医科学研究所附属病院 関節外科, <sup>20</sup> 兵庫医科大学 血液内科, <sup>21</sup> 聖マリアンナ医科大学 小児科, <sup>22</sup> 国立病院機構 大阪医療センター 感染症内科, <sup>23</sup> 荻窪病院 血液科

## 「インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2013年改訂版」の2015年補遺版に掲載される内容

- 1) 10 ページ表 5「日本国内でインヒビターのない患者に使用可能な凝固因子製剤」改訂：血友病患者に対する止血治療ガイドライン 2013 年改訂版の発行後に、承認、発売となった製剤や、追加・変更された規格、社名変更に伴って改訂する。
- 2) 2015 年 12 月現在、わが国で使用可能な凝固因子製剤となった半減期延長製剤について、その使用上の留意点を追記する。
- 3) 7 ページ表 4「各種処置・小手術における補充療法」改訂：10)「血液透析」を追加すると共に、その説明文を追記する。

### 1) 10 ページ表 5 「日本国内でインヒビターのない患者に使用可能な凝固因子製剤」改訂

#### ①凝固第 VIII 因子製剤

血漿由来第 VIII 因子製剤		
製剤名	クロスエイト MC	コンファクト F
製造/販売	日本血液製剤機構	化学及血清療法研究所/ アステラス製薬株式会社
原材料または由来細胞	国内献血血漿	国内献血血漿
規格 (溶解液量)	250 単位( 5 mL) 500 単位( 5 mL) 1,000 単位( 5 mL) 2,000 単位(10 mL)	250 単位(10 mL) 500 単位(20 mL) 1,000 単位(40 mL)
他の凝固因子含有及び備考	—	*フォンヴィレブランド因子(VWF)：約 60 単位/mL *添付文書では 40 単位/mL と記載されているが、国内標準物質の変更により実際には約 60 単位/mL 含有している。

遺伝子組み換え第 VIII 因子製剤				
製剤名	コージネイト FS バイオセット	アドベイト	ノボエイト	イロクテイト
製造/販売	バイエル薬品 株式会社	バクスアルタ 株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	バイオジェン・ ジャパン株式会社
原材料または由来細胞	ベビーハムスター 腎臓(BHK)細胞	チャイニーズ ハムスター 卵巣(CHO)細胞	チャイニーズ ハムスター 卵巣(CHO)細胞	ヒト胎児由来腎 (HEK)細胞
規格 (溶解液量)	250 単位(2.5 mL) 500 単位(2.5 mL) 1,000 単位(2.5 mL) 2,000 単位(5 mL)	250 単位(5 mL) 500 単位(5 mL) 1,000 単位(5 mL) 1,500 単位(5 mL) 2,000 単位(5 mL)	250 単位(4 mL) 500 単位(4 mL) 1,000 単位(4 mL) 1,500 単位(4 mL) 2,000 単位(4 mL) 3,000 単位(4 mL)	250 単位(3 mL) 500 単位(3 mL) 750 単位(3 mL) 1,000 単位(3 mL) 1,500 単位(3 mL) 2,000 単位(3 mL) 3,000 単位(3 mL)
他の凝固因子含有及び備考	—	—	—	半減期延長製剤

②凝固第 IX 因子製剤

	血漿由来第 IX 因子製剤		血漿由来第 IX 因子 複合体製剤
製剤名	ノバクト M	クリスマシン M	PPSB-HT「ニチヤク」
製造/販売	化学及血清療法研究所/ アステラス製薬株式会社	日本血液製剤機構	日本製薬株式会社
原材料または由来細胞	国内献血血漿	国内献血血漿	国内献血血漿
規格(溶解液量)	500 単位(5 mL) 1,000 単位(5 mL) 2,000 単位(5 mL)	400 単位(4 mL) 1,000 単位(10 mL)	200 単位(10 mL) 500 単位(25 mL)
他の凝固因子含有及び備考	—	—	II : 23~33, VII : 20~24, X : 25~31(単位/mL)

	遺伝子組換え第 IX 因子製剤	
製剤名	ベネフィクス	オルプロリクス
製造/販売	ファイザー株式会社/ 武田薬品工業株式会社	バイオジェン・ジャパン 株式会社
原材料または由来細胞	チャイニーズハムスター 卵巣(CHO)細胞	ヒト胎児由来腎(HEK)細胞
規格(溶解液量)	500 単位(5 mL) 1,000 単位(5 mL) 2,000 単位(5 mL) 3,000 単位(5 mL)	250 単位(5 mL) 500 単位(5 mL) 1,000 単位(5 mL) 2,000 単位(5 mL) 3,000 単位(5 mL)
他の凝固因子含有及び備考	—	半減期延長製剤

2) 半減期延長製剤使用上の留意点

イロクテイト、オルプロリクスは、それぞれの凝固因子を修飾することで、従来製剤よりも半減期が延長しており、「半減期延長製剤」と呼ばれる。しかし、両製剤も第 III 相試験までのデータがほとんどで、市販後臨床使用されたデータが乏しいため、エビデンスの蓄積は少ない。そのため、2015 年末時点で、「半減期延長製剤」の使用法について推奨度をつけて示すことはできない。

一方、臨床現場においては「半減期延長製剤」の使用に苦慮する症例があり、専門家の意見を求めている現状もある。そこで当ガイドラインでは、現時点での専門家から見た「半減期延長製剤の使用を勧めてもよい症例」を、以下に示す。

- ①従来製剤を使用中であるが、頻回の静注による穿刺を避けたい症例(例；乳幼児[ただし、現時点で PUPs への安全性について十分な成績は得られていない]、静脈穿刺が困難、自己注射・家庭療法ができない、など)
- ②現在定期補充療法は行っているが、アドヒアランス不良で、輸注回数の減少によりアドヒアランスの向上が見込まれる症例

上記に該当しない症例に関しては、患者・家族に既存製剤との違いを十分に説明し、理解した上で使用の有無を決定する。

### 3) 血液透析について

血友病患者に人工透析を施行する場合、その出血傾向を考慮して「腹膜透析」が推奨されていた<sup>86)</sup>。しかし腹膜透析は感染のリスクの増大や腹膜劣化があるので、非血友病患者の透析は、本邦では「血液透析」を選択される場合が多い。但し、血友病患者の血液透析におけるヘパリン化の有無や凝固因子製剤の補充方法に一定レベルのエビデンスはない。そのため主な症例報告をレビューした後、総合的に判断して表4 各種処置・小手術における補充療法に以下の通り追記する。

7 ページ表 4 各種処置・小手術における補充療法<sup>87-89)</sup>

	目標ピーク因子レベル	追加輸注の仕方	備考
10) 血液透析	20~40%	実施直後(抜針前)に1回のみ、定期補充療法を行っている場合には、透析日と輸注日なるべく合わせる(B, III)。	重症患者の場合は、ヘパリン化は不要(B, III)。軽症~中等症の患者の場合は、少量のヘパリン又はメシル酸ナファモスタットを使用する(B, III)。腹膜透析におけるバッグ交換時には、輸注は不要(C, IV)。

### 文献

- 86) Konkle BA, Kessler C, Aledort L, Andersen J, Fogarty P, Kouides P, Quon D, Ragni M, Zakarija A, Ewenstein B: Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. *Haemophilia* **15**: 1197-1209, 2009.
- 87) 小池秀和, 羽鳥基明, 新田貴士, 柏木文蔵, 鈴木和浩, 山中英壽, 内海英貴, 野島美久: 維持血液透析を施行した血友病 A の 1 例. *透析会誌* **37**: 91-94, 2004.
- 88) Kuzstal M, Kuzniar J, Weyde W, Klinger M: Haemodialysis in a patient with haemophilia B. *Nephrol Dial Transplant* **23**: 424-425, 2008.
- 89) Fujii T, Takata N, Saito S, Naito T, Kimura A: Management of haemostasis during haemodialysis in a patient with haemophilia B. *Haemophilia* **14**: 1135-1137, 2008.

## 2015 年補遺版インヒビターなし

著者の利益相反(COI)の開示:

天野景裕: 講演料・原稿料(バクスアルタ)

藤井輝久: 臨床研究費(ノボ ノルディスクファーマ, バイエル薬品, バクスアルタ)

渥美達也: 講演料・原稿料(アステラス製薬, 田辺三菱製薬)

臨床研究費(ブリストル・マイヤーズ, 第一三共, アレクシオンファーマ, 帝人ファーマ, 中外製薬, メルクセローノ, アステラス製薬, 日本イーライリリー, パレクセル・インターナショナル, グラクソ・スミス・クライン, ヤンセンファーマ, 田辺三菱製薬, クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン, ファイザー, アストラゼネカ) 研究費(大塚製薬, アステラス製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 中外製薬, 第一三共)

石黒 精: 臨床研究費(ノボ ノルディスクファーマ)

嶋 緑倫: 講演料・原稿料(ノボ ノルディスクファーマ, 中外製薬)

臨床研究費(ノボ ノルディスクファーマ, バイオジェン・アイデック・ジャパン) 研究費(中外製薬, ノボ ノルディスクファーマ)

松下 正: 臨床研究費(バクスター, ノボ ノルディスクファーマ)

瀧 正志: 講演料・原稿料(バクスター)

---

臨床研究費(バイオジェン・アイデック・ジャパン, 中外製薬, CSL ベーリング, ノボ ノルディスクファーマ, バクスター)

野上恵嗣: 臨床研究費(バクسالタ, ノボ ノルディスクファーマ, バイエル薬品, バイオジェン・アイデック・ジャパン, 中外製薬)

花房秀次: 講演料・原稿料(ノボ ノルディスクファーマ, バクスター)

福武勝幸: 顧問職(エスアールエル(株))

臨床研究費(バクスター, ノボ ノルディスクファーマ, CSL ベーリング)  
研究費(バクスター)