

インヒビター保有 先天性血友病患者に対する 止血治療ガイドライン

2013年 改訂版

日本血栓止血学会

インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会



一般社団法人日本血栓止血学会

<http://www.jsth.org>

インヒビター保有先天性血友病患者に対する 止血治療ガイドライン：2013年改訂版

インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会



一般社団法人 日本血栓止血学会

<http://www.jsth.org>

日本血栓止血学会

インヒビター保有先天性血友病患者に対する 止血治療ガイドライン：2013年改訂版

インヒビター保有先天性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）

Contents

1. はじめに	3
2. ガイドライン作成の方法	3
3. 用語の定義	4
4. 製剤の選択	4
5. 治療法の実際	8
6. aPCC あるいは rFVIIa 製剤の定期輸注療法	10
7. 止血効果の確認	11
8. 安全性	12
9. おわりに	12
参照：免疫寛容導入（immune tolerance induction：ITI）療法	12
文献	15

酒井道生^{*1, §}（委員長），瀧 正志^{*2, §}（副委員長），家子正裕^{*3}，井田孔明^{*4}，大平勝美^{*5}，勝沼俊雄^{*6}，高橋芳右^{*7}，野上恵嗣^{*8, §}，日笠 聡^{*9, §}，福武勝幸^{*10, 11, §}，松下 功^{*12}，松本雅則^{*13}，窓岩清治^{*14}

*1 産業医科大学小児科〔〒 807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1〕

*2 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科〔〒 241-0811 神奈川県横浜市旭区矢指町 1197-1〕

*3 北海道医療大学歯学部内科学講座〔〒 061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757〕

*4 帝京大学医学部附属溝口病院小児科〔〒 213-8507 神奈川県川崎市高津区溝口 3-8-3〕

*5 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〕

*6 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〕

*7 新潟県立加茂病院内科〔〒 959-1397 新潟県加茂市青海町 1-9-1〕

*8 奈良県立医科大学小児科〔〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840〕

*9 兵庫医科大学血液内科〔〒 663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1〕

*10 東京医科大学臨床検査医学講座〔〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1〕

*11 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〕

*12 富山大学医学部整形外科〔〒 930-0194 富山市杉谷 2630〕

*13 奈良県立医科大学輸血部〔〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840〕

*14 自治医科大学分子病態治療研究センター分子病態研究部〔〒 329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1〕

* § 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

天野景裕^{*10,11,§}, 岡 敏明^{*15,§}, 荻原建一^{*8}, 澤田暁宏^{*9}, 嶋 緑倫^{*8,§}, 白幡 聡^{*16,§},
鈴木隆史^{*10}, 竹谷英之^{*17,§}, 花房秀次^{*18,§}, 堀越泰雄^{*19,§}, 松下 正^{*20,§}, 松本剛史^{*21,§},
三室 淳^{*22,§}, 吉岡 章^{*23,§}

^{*15} 札幌徳洲会病院小児科, ^{*16} 北九州八幡東病院, ^{*17} 東京大学医科学研究所附属病院関節外科,
^{*18} 荻窪病院血液科, ^{*19} 静岡県立こども病院血液腫瘍科, ^{*20} 名古屋大学医学部附属病院輸血部,
^{*21} 三重大学医学部附属病院輸血部, ^{*22} 自治医科大学分子病態治療研究センター分子病態研究
部, ^{*23} 奈良県立医科大学

1. はじめに

医療の進歩に伴い、血友病患者の生命予後は著しく改善した。その一方で、高齢化社会の影響もあり、関節症、肝疾患、心疾患、脳卒中、悪性腫瘍といった問題を抱える患者数は増加しており、それに伴い急性出血以外にも観血的な処置や手術に対する止血治療が必要となるケースが増えている。そのような背景の中、2008年に「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン」を策定したが、その後すでに5年が経過し多くの新しい知見が集積されたことから、今回、第2版に相当する2013年改訂版を作成した。本領域の治療は、薬剤費用の問題もあり、極めて高額な医療費に達することが稀ではない。医療費の問題を理由に必要な治療が行われないことは決してあってはならないが、一方で、不必要な治療や漫然とした過剰な治療が行われることも絶対に避けなければならない。本領域に携わる方々が十分な理解と認識のもと適切な診療が行えるよう、本ガイドラインが活用されることを切望する。

先天性血友病患者の止血治療の基本は欠乏する第VIII (IX) 因子の補充であるが、反復する第VIII (IX) 因子製剤の輸注により第VIII (IX) 因子に対する同種抗体（インヒビター）が発生することがある¹⁾。先天性血友病A患者では、その有病率は海外では3.6～21%^{2) 3)}、わが国では4.8～6.5%^{4) 5)}と報告されているが、過去に治療歴のない患者（previously untreated patients；PUPs）におけるインヒビター発生率は重症型では21～32%と報告されている^{6) - 12)}。一方、先天性血友病B患者では、その有病率は海外で1.5～2.7%（重症型では9%）^{13) 14)}、わが国では3.5～5.2%^{4) 5)}と報告されている。一旦、インヒビターが出現すると通常第VIII (IX) 因子製剤の止血効果は著しく低下し、治療法の変更を余儀なくされるため、血友病診療上、重大な問題である。

一般に、インヒビター保有血友病患者の急性出血もしくは手術時の治療として、インヒビターにより失活を受ける第VIII (IX) 因子を経由せずに迂回して止血させるバイパス止血療法と、血漿中に存在するインヒビターを中和しさらに止血レベルに達する高用量の第VIII (IX) 因子製剤を投与する中和療法とがある^{15) - 17)}。一方、急性出血もしくは手術時以外の治療としては、バイパス止血製剤の定期輸注療法とインヒビターの消失を目的とした免疫寛容導入（immune tolerance induction；ITI）療法がある（表1）。

表1 インヒビター保有血友病患者に対する治療

急性出血もしくは手術時の止血療法	非出血時の治療
<ul style="list-style-type: none"> ・バイパス止血治療 ・インヒビター中和療法 	<ul style="list-style-type: none"> ・免疫寛容導入（immune tolerance induction：ITI）療法 ・バイパス止血製剤の定期輸注療法

このうち、2008年に策定したガイドラインでは主としてインヒビター保有血友病患者の急性出血もしくは手術時の止血治療に焦点を絞って記載したが、本ガイドラインではバイパス止血製剤の定期輸注療法に関する最近の動向についても概説した。一方、ITI療法に関しては、ガイドライン本文に掲載するにはまだ十分なコンセンサスが得られていない点も多いため、「参照」項目に記載した。なお、インヒビター保有血友病患者に対する家庭治療については「血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン（2003年版）」¹⁸⁾ (<http://www.jsth.org/02indices/gaku1-3.php>) を、後天性血友病の止血治療については「後天性血友病A診療ガイドライン」¹⁹⁾ をそれぞれ参照していただきたい。

2. ガイドライン作成の方法

日本血栓止血学会は同学術標準化委員会所属の血友病部会の申請を受けて、インヒビター

保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会を設立した。構成メンバーは血友病部会の5名の委員に加え、血友病部会以外から3名の学会内部委員および5名の外部委員が選任された。その後、同委員会により作成作業が行われ、血友病専門医のオピニオンに加え、国内外の関連論文のエビデンスを基にしてガイドラインを策定した^{20) - 71)}。エビデンスレベルとそれに基づいた推奨のグレードはThe Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) のインヒビター診療ガイドラインが採用している Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (現 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)) の定義に従った^{22) 72)} (表2)。なお、ガイドラインの内容は今後のエビデンスの集積や新規治療法の出現により変わりうるものであり、本ガイドラインも今後、必要に応じて改訂される予定である。

表2 エビデンスレベルおよびそれに基づいた勧告のグレード

勧告のグレード	エビデンスレベル	研究デザイン
A	Ia	複数の無作為化比較研究のメタアナリシス
	Ib	少なくとも一つの無作為化比較研究
B	IIa	少なくとも一つがよくデザインされた比較研究 (非無作為化)
	IIb	少なくとも一つがよくデザインされた準実験的研究
	III	よくデザインされた非実験的記述研究 (比較・相関・症例研究)
C	IV	専門家の報告・意見・臨床経験

(Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) 1992⁷²⁾)

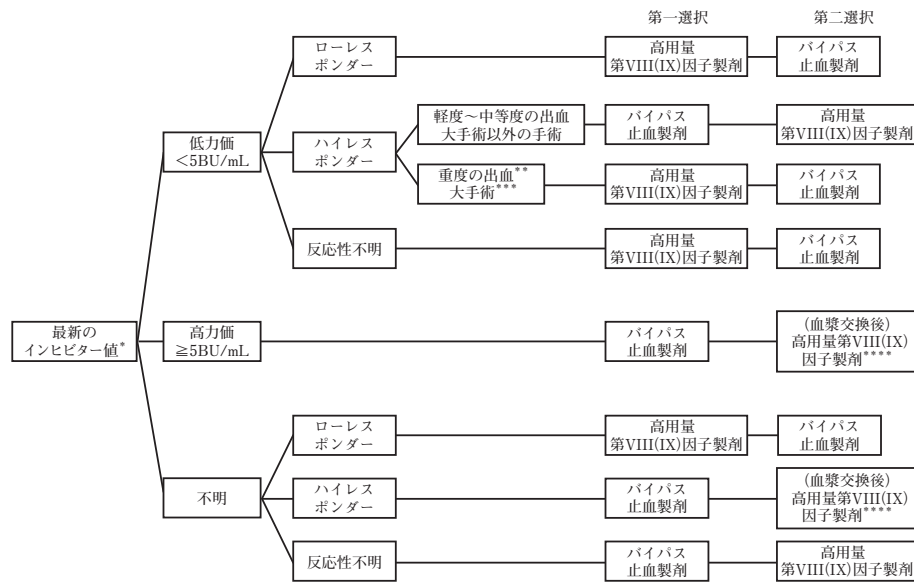
3. 用語の定義

国際血栓止血学会 (The International Society on Thrombosis and Haemostasis ; ISTH) 学術標準化委員会 (The Scientific and Standardization Committee ; SSC) の Factor VIII and Factor IX 小委員会の勧告⁷³⁾ に従い、インヒビターの反応性は第 VIII (IX) 因子製剤輸注に対する既往免疫反応 (anamnestic response) によって、5Bethesda 単位 (BU) /mL を境として分類する。すなわち、第 VIII (IX) 因子製剤の反復輸注にもかかわらず、インヒビター値が一貫して 5BU/mL 未満であるものをローレスポンドー (low responder) とし、一度でも 5BU/mL 以上となったものをハイレスポンドー (high responder) とする⁷³⁾。なお、勧告では明確な記載はないが、本ガイドラインでは 5BU/mL をハイレスポンドーに含めることとする。また、インヒビター力価についてもインヒビターの反応性の分類に準じて、5BU/mL 未満を低力価インヒビター、5BU/mL 以上を高力価インヒビターとする。

なお、本ガイドラインにおける「バイパス止血製剤」とは活性型プロトロンビン複合体製剤 (activated prothrombin complex concentrates ; aPCC) もしくは遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子 (recombinant activated factor VII ; rFVIIa) 製剤を指す。また、「重度の出血」とは致命的な出血もしくは後遺症を残す可能性のある重篤な関節や筋肉内出血を意味し、「大手術」とは生命にかかわる手術およびそれ以外でも出血量が多く止血困難が予測される手術を指すこととする。

4. 製剤の選択 (図 1)

急性出血または手術時の製剤選択にあたっては、①出血の重症度もしくは手術の内容、②最新のインヒビター値、③既往免疫反応の有無、の3点が基本となるが、最終的には安全性や経済性を含めて総合的に判断されるべきものである。当然、適切な製剤選択を行うためには、普段から定期的なインヒビター検査を行い、最新のインヒビター値を知っておくことが重要である。



* 少なくとも最近数ヵ月以内のインヒビター値を指すが、重度の出血や手術時には直近のインヒビター値が必要である。
 ** 重度の出血とは、致命的な出血もしくは後遺症を残す可能性のある重篤な関節や筋肉内出血を指す。
 *** 大手術とは、生命にかかわる手術およびそれ以外でも出血量が多く止血困難が予想される手術を指す。
 **** 5～10BU/mLのインヒビターでは血漿交換を行わなくとも、理論的には高用量の第VIII(IX)因子製剤による中和が可能である。

図1 インヒビター保有血友病患者に対する治療製剤選択のアルゴリズム

軽度～中等度の出血であれば過去数ヵ月以内のインヒビター値をもとにした製剤選択が可能であるが、重度の出血や手術時は直ちにインヒビターの測定を行い、直近のインヒビター値をもとに製剤を選択すべきである。表3にわが国でインヒビター治療に使用しうる製剤を示す⁷⁴⁾。

(1) 最新のインヒビター値が5BU/mL未満（低力価インヒビター）

i) ローレスポonder

出血の重症度および手術の内容にかかわらず高用量の第VIII(IX)因子製剤による中和療法を第一選択とする（第VIII因子製剤の有効性はGrade B, Level III, 第IX因子製剤の有効性はGrade C, Level IV）。十分な効果の見られない時は、バイパス止血製剤を使用する（aPCCの有効性は血友病Aインヒビターの軽度～中等度の出血時はGrade A, Level Ibで、他はGrade B, Level III, rFVIIa製剤の有効性は重度の出血時はGrade B, Level IIIで、他はGrade A, Level Ib）。

ii) ハイレスポonder

軽度～中等度の出血または大手術以外の手術時にはバイパス止血製剤を第一選択とする（aPCCの有効性は血友病Aインヒビターの軽度～中等度の出血時はGrade A, Level Ibで、他はGrade B, Level III, rFVIIa製剤の有効性はGrade A, Level Ib）。将来のITI療法や重度の出血、大手術時に備えて、インヒビター値の上昇が予想される第VIII(IX)因子製剤は第一選択としない。ただし、バイパス止血製剤の効果が不十分な時は、高用量の第VIII(IX)因子製剤による中和療法を行う（第VIII因子製剤の有効性はGrade B, Level III, 第IX因子製剤の有効性はGrade C, Level IV）。

一方、重度の出血または大手術時は高用量の第VIII(IX)因子製剤による中和療法を第一選択とする（第VIII因子製剤の有効性はGrade B, Level III, 第IX因子製剤の有効性はGrade C, Level IV）。しかし、第VIII(IX)因子製剤投与4～7日後にインヒビター値の上昇（既往免疫反応）が予想されるため、第VIII(IX)因子活性や活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time；aPTT）によるモニタリングを適宜行い、タイ

表3 わが国におけるインヒビター治療製剤

治療法	種類	製剤名	製造/販売会社名	規格 (溶解液量)
バイパス止血療法	血漿由来活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC)	ファイバ	バクスター株式会社	500 単位 (10mL) 1,000 単位 (20mL)
	遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子 (rFVIIa) 製剤	ノボセブン HI	ノボノルディスクファーマ株式会社	1mg (1mL) 2mg (2mL) 5mg (5mL)
インヒビター中和療法	血漿由来第 VIII 因子製剤	クロスエイト MC	日本血液製剤機構 / 日本赤十字社	250 単位 (5mL) 500 単位 (5mL) 1,000 単位 (5mL)
	遺伝子組換え第 VIII 因子製剤	コージネイト FS バイオセット	バイエル薬品株式会社	250 単位 (2.5mL) 500 単位 (2.5mL) 1,000 単位 (2.5mL) 2,000 単位 (5mL)
		アドベイト	バクスター株式会社	250 単位 (5mL) 500 単位 (5mL) 1,000 単位 (5mL) 2,000 単位 (5mL)
	血漿由来第 VIII 因子/VWF 複合体製剤	コンファクト F	化学及血清療法研究所 / アステラス製薬株式会社	250 単位 (10mL) 500 単位 (20mL) 1,000 単位 (40mL)
	血漿由来第 IX 因子製剤	クリスマシン M	日本血液製剤機構 / 田辺三菱製薬株式会社	400 単位 (4mL) 1,000 単位 (10mL)
		ノバクト M	化学及血清療法研究所 / アステラス製薬株式会社	400 単位 (5mL) 800 単位 (10mL) 1,600 単位 (20mL)
	遺伝子組換え第 IX 因子製剤	ベネフィクス	ファイザー株式会社 / 武田薬品工業株式会社	500 単位 (5mL) 1,000 単位 (5mL) 2,000 単位 (5mL) 3,000 単位 (5mL)

ミングを逸することなくバイパス止血製剤へ変更する必要がある (aPCC の有効性は Grade B, Level III, rFVIIa 製剤の有効性は重度の出血時では Grade B, Level III で, 手術時は Grade A, Level Ib)。

iii) インヒビターの反応性が不明な場合

新規に 5BU/mL 未満の低力価インヒビターが検出された場合など, 第 VIII (IX) 因子製剤に対するインヒビターの反応性が不明な場合が想定される。この場合, 一過性インヒビターの可能性も考慮し, 原則として高用量第 VIII (IX) 因子製剤による治療を第一選択とする。その後, インヒビター値が 5BU/mL 未満にとどまり, 中和療法による止血効果が確認された場合は第 VIII (IX) 因子製剤による治療を継続し, 5BU/mL 以上となる場合はバイパス止血製剤に変更する。

(2) 最新のインヒビター値が 5BU/mL 以上 (高力価インヒビター)

出血の重症度および手術の内容にかかわらずバイパス止血製剤を使用する (aPCC の有効性は血友病 A インヒビターの軽度~中等度の出血時は Grade A, Level Ib で, 他は Grade B, Level III, rFVIIa 製剤の有効性は重度の出血時は Grade B, Level III で, 他は Grade A, Level Ib)。重度の出血や大手術時でバイパス止血製剤の効果が乏しい時は高用量の第 VIII (IX) 因子製剤による中和療法を考慮する (第 VIII 因子製剤の有効性は Grade B, Level III, 第 IX

因子製剤の有効性は Grade C, Level IV)。インヒビター値が 5~10BU/mL であれば、理論的には高用量の第 VIII (IX) 因子製剤による中和療法が可能である。但し、その際は、第 VIII (IX) 因子活性や aPTT による、治療効果のより慎重なモニタリングが必須である。インヒビター値が 10BU/mL 以上の場合には血漿交換でインヒビターを低下させた上で中和療法が選択肢の一つとして挙げられるが、インヒビター値がどの程度までであれば血漿交換併用の中和療法が可能かに関するエビデンスはない。なお、欧米で使用されているプロテイン A 結合セファロース (Immunosorba, Excorim) やプロテイン A 結合シリカマトリックス (Proisorba, Imre) による免疫吸着カラムはわが国では認可されていない。

このように、ハイレスポンダーの重度の出血や手術時の止血管理はインヒビター値に関わらず、困難が予想されるため、血友病の診療体制の整った施設で行うべきである (Grade C, Level IV)。

(3) 最新のインヒビター値が不明な場合

i) ローレスポンダー

それ以前のインヒビター値をもとに、第一選択として高用量の第 VIII (IX) 因子製剤による中和療法を行う (第 VIII 因子製剤の有効性は Grade B, Level III, 第 IX 因子製剤の有効性は Grade C, Level IV) が、ローレスポンダーからハイレスポンダーへの移行例もみられることに留意し、十分な効果の見られない時はインヒビター測定を行うとともにバイパス止血製剤への変更を考慮する。

ii) ハイレスポンダー

第一選択としてバイパス止血製剤を使用する (aPCC の有効性は血友病 A インヒビターの軽度~中等度の出血時は Grade A, Level Ib で、他は Grade B, Level III, rFVIIa 製剤の有効性は重度の出血時は Grade B, Level III で、他は Grade A, Level Ib)。重度の出血や大手術の場合、直ちにインヒビター測定を行い、インヒビター値が低力価であると判明すれば、高用量の第 VIII (IX) 因子製剤による中和療法を考慮する。

iii) インヒビターの反応性が不明な場合

通常量の補充療法に対する止血効果が乏しく、新規にインヒビターが発生したことが強く疑われるが、インヒビター値は不明である場合が想定される。このような場合、まず、インヒビター測定用の採血を行った上で、バイパス止血製剤による治療を開始し、インヒビター値が判明した時点で高力価であればそのままバイパス止血療法を継続し、低力価であれば中和療法に変更する。中和療法に変更後、インヒビター値が 5BU/mL 未満のままで止血効果が確認されれば中和療法を継続し、5BU/mL 以上に上昇すれば、再びバイパス止血療法に変更する。

(4) 特殊な例での製剤選択

i) ITI 療法開始前後のハイレスポンダー

ハイレスポンダーで ITI 療法を受けるために待機中の場合はインヒビターの上昇を避けるために、バイパス止血製剤の使用が勧められる。とくに aPCC によるインヒビター上昇⁷⁵⁾の既往のある患者は rFVIIa 製剤の使用が推奨される (Grade B, Level IIb)。なお、ITI 療法中の出血時もこれに準ずるが、インヒビター値が 5BU/mL 未満まで低下し、高用量第 VIII (IX) 因子製剤により止血レベルに達する第 VIII (IX) 因子活性が得られることが確認されている場合は追加の第 VIII (IX) 因子製剤の輸注を行うことも可能である。

ii) アレルギー反応の既往のあるインヒビター保有血友病 B

アナフィラキシーなど第 IX 因子に対するアレルギー反応の既往を持つ血友病 B インヒビターの場合は、rFVIIa 製剤の使用が勧められる (Grade B, Level III)。重度の出血もしくは大手術時は第 IX 因子製剤の使用も考慮されるが、その場合は抗ヒスタミン薬やステロイド薬

の前投与が必要となる⁷⁶⁾。

iii) インヒビター保有中等症および軽症血友病 A

中等症および軽症血友病 A 患者でインヒビターが発生した場合、自己の変異第 VIII 因子とインヒビターが反応せず、第 VIII 因子活性とインヒビターが共存することがある⁷⁷⁾。このケースでは酢酸デスマプレシン注 (DDAVP) を使用 (0.2~0.4 μg/kg) すると、内因性第 VIII 因子が放出され、止血可能なレベルにまで第 VIII 因子活性が上昇することがあるので、事前に DDAVP の投与試験を行うとよい。しかし、効果の予測がつきにくく、反復使用が困難なことから、軽度の出血時に限られる (Grade C, Level IV)。DDAVP の効果の乏しい場合や重度の出血、手術時は前述のアルゴリズムに準じた治療を行う。

(5) バイパス止血剤の選択

aPCC と rFVIIa 製剤の止血効果は総合的には同等と考えられる (Grade A, level Ib) が、患者毎や出血エピソード毎に有効性の製剤間差がみられることがある。しかし、その使い分けに關して明確な基準はなく、両者の特性を十分に考慮した上でどちらかを選択する必要がある^{21) 22) 78)}。すなわち、①過去の出血に対する製剤の有効性、②出血後の時間経過、③半減期の差、④血漿由来製剤か遺伝子組換え製剤か、⑤ aPCC によるインヒビター上昇の可能性、⑥患者や両親の希望などである。また、aPCC と rFVIIa 製剤の止血機序は異なると考えられており、一方の製剤で止血効果の乏しい時に他剤に変更すると止血効果が得られることがある^{21) 79)}。一般に、rFVIIa 製剤の投与後、aPCC の輸注までは少なくとも 3~6 時間を、aPCC の投与後、rFVIIa 製剤の輸注までは少なくとも 6~12 時間の間隔をそれぞれあける必要がある (Grade C, Level IV)²²⁾。なお、aPCC と rFVIIa 製剤を一定の時間をあけて、もしくは同時に併用投与する治療法を sequential (combined) therapy と呼ぶ。最近、aPCC もしくは rFVIIa 製剤の単独治療で効果のない出血に対して sequential (combined) therapy を行い、有効であったとの報告^{80) ~86)}があるが、その投与方法 (投与間隔、投与量、投与期間など) は確立しておらず、併用時には血栓症発症リスク増大の懸念もあるため、血小板数、フィブリノゲン、FDP (または D-dimer) などの血栓マーカー検査による、より慎重なモニタリングが必須である。

5. 治療法の実際

治療開始のタイミング：出血症状を認めた際には、可能な限りすみやかに治療を開始する。一方、いずれの治療法を選択した場合でも、凝固因子製剤の止血効果は投与開始直後から発現するため、手術や観血的処置を行う際にはその直前からの治療開始で良い。但し、気管内挿管等の前処置が必要な場合は、前処置に伴う出血の危険性もあるため、前処置開始直前から治療を開始する。

(1) aPCC (表 4)

通常、ファイバ[®] (バクスター) 50~100U/kg を 8~12 時間毎に緩徐に静注もしくは点滴静注するが、1日最大投与量は 200U/kg を越えて使用しない⁸⁷⁾ (Grade B, Level III)。軽度~中等度の出血では 1~2 回/日の投与を 1~3 日間行えば、十分な止血が得られることが多い。一方、重度の出血や大手術時には 8~12 時間毎の投与を 1~2 週間行う。なお、以前のわが国の保険診療上では、aPCC の使用は連続 3 日以内に制限されていたが、現在、その制約は撤廃されている。

添付文書上、aPCC とトラネキサム酸とは併用注意であり、少なくとも同時使用は行わない^{21) ~23)}。具体的には、aPCC の静注後、トラネキサム酸の使用まで少なくとも 6~12 時間をあける必要がある。一方、トラネキサム酸の静注後は少なくとも 2~3 時間を、内服後は 6~8 時間をあけて aPCC を使用する必要がある (Grade C, Level IV)。また、aPCC 中には第 IX 因子とともに微量の第 VIII 因子フラグメントが混在しており、血友病 B インヒビターのみな

らず、血友病 A インヒビターの一部でも輸注後にインヒビターが上昇（既往免疫反応）することがある⁷⁵⁾。

(2) rFVIIa 製剤 (表 4)

ノボセブン HI[®] (ノボノルディスクファーマ) 90~120 μg/kg を 2~3 時間毎に十分な止血が得られるまで投与する。小児では半減期が短いため、2 時間毎の投与が推奨される⁸⁸⁾ (Grade A, Level Ib)。また、出血後可及的早期の投与がより有効である^{46) 50)} (Grade B, Level IIa)。軽度~中等度の出血であれば 1~3 回の投与を行い、必要であればさらに 1 回の追加投与を行う。重度の出血や大手術時は 2 時間毎の投与を 1~2 日間行い、以後は、例えば 3, 4, 6, 8, 12 時間毎というように徐々に投与間隔を延ばしながら漸減する²⁷⁾ (Grade C, Level IV)。多くは 1~2 週間の投与で十分な止血が得られるが、中には 2~3 週間の投与が必要な場合もある。なお、軽度~中等度の出血時には、270 μg/kg の高用量単回投与が、90 μg/kg の 3 時間毎 3 回投与と同等に有効かつ安全であることが、海外のみならず、わが国の医師主導の多施設共同研究^{89) - 97)} においても示され (Grade A, Level Ib)、わが国でも平成 25 年 5 月に保険診療上、正式な用法・用量として承認された。

添付文書上、トラネキサム酸と rFVIIa 製剤は併用注意と記載されているが、急性出血や手術、抜歯時にはトラネキサム酸の併用 (1 回 15~25mg/kg を 1 日 2~3 回の経口投与または 1 回 10mg/kg を 1 日 2~3 回の静注) が有効とされている^{21) - 23)} (Grade C, Level IV)。ただし、腎尿路出血では尿路閉塞のおそれがあり、併用しない^{98) - 100)} (Grade C, Level IV)。rFVIIa 製剤の投与方法は一般にボラス投与が勧められるが、重度の出血や手術時に持続輸注が有効かつ経済的であったという報告がある^{101) - 103)}。

表 4 バイパス製剤の使用法

製剤	推奨される用法・用量	コメント
aPCC	<p>【軽度から中等度の出血】 50~100 単位 /kg/ 回を 1~2 回 / 日で 1~3 日間投与</p> <p>【重度の出血や大手術】 50~100 単位 /kg/ 回を 2~3 回 / 日で 1~2 週間投与</p>	<p>1 1 日最大投与量は 200 単位 /kg を超えない。</p> <p>2 血友病 B インヒビターのみならず、血友病 A インヒビターの一部でも、輸注後にインヒビターが上昇することがある。</p> <p>3 トラネキサム酸との同時使用は避ける。</p>
rFVIIa 製剤	<p>【軽度から中等度の出血】 90~120 μg/kg/ 回を 2~3 時間毎に 1~3 回投与 もしくは 270 μg/kg の単回投与</p> <p>【重度の出血や大手術】 90~120 μg/kg/ 回を 2~3 時間毎に 1~2 日間投与 以後は徐々に投与間隔を延 ばしながら 1~2 週間投与</p>	<p>1 小児では半減期が短いため、2 時間毎の投与が推奨される。</p> <p>2 出血後可及的早期の投与がより有効である。</p> <p>3 270 μg/kg の単回投与は、「軽度から中等度の出血」に適応がある。</p> <p>4 急性出血時や手術、抜歯時にはトラネキサム酸との併用*が有効であるが、腎尿路出血では併用しない。</p>

*トラネキサム酸 1 回 15~25mg/kg を 1 日 2~3 回の経口投与もしくは 1 回 10mg/kg を 1 日 2~3 回の静注
aPCC：活性化型プロトロンビン複合体製剤，rFVIIa：遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子

(3) 高用量第 VIII (IX) 因子製剤によるインヒビター中和療法 (表 5)

理論上の中和量 (単位) は $40 \times \text{体重 (kg)} \times \{(100 - \text{ヘマトクリット値 (\%)}) / 100\} \times \text{インヒビター値 (BU/mL)}$ で算定される。ヘマトクリット値を 50 % と仮定すると、おおよそ $20 \times \text{体重 (kg)} \times \text{インヒビター値 (BU/mL)}$ となる¹⁵⁾。実際の止血のためには中和量に追加の第 VIII 因子 (目標とする活性 $\times \text{体重} \times 1/2$) もしくは第 IX 因子 (目標とする活性 \times

体重)を加えた量の製剤を輸注する。その後、出血の程度に応じて引き続きボラス投与もしくは持続輸注を行う。得られた輸注量はあくまでも理論値であり、重度の出血や大手術時には必ず輸注後の第 VIII (IX) 因子活性を測定し、補正する必要がある。また、輸注した第 VIII (IX) 因子のクリアランスは通常より速い可能性があり、術中・術後の止血モニタリングは適宜行わなければならない。当然、ハイレスポンダーでは第 VIII (IX) 因子製剤投与 4~7 日後のインヒビター上昇にも留意する必要がある。なお、von Willebrand 因子 (von Willebrand factor ; VWF) との結合を阻害する第 VIII 因子インヒビターでは第 VIII 因子単独の製剤よりも第 VIII 因子/VWF 複合体製剤の方がより有効であったという報告がある^{104) 105)}。

ローレスポンダーの患者で最新のインヒビター値が不明で直ちに正確な中和量が算定できない場合が想定される。この場合、インヒビター値がせいぜい 5BU/mL とすると、中和量は最大で 100 単位/kg となり、理論的には 100~150 単位/kg の輸注で止血可能なレベルに達する計算となる。しかし、この場合も出血症状によっては輸注後に第 VIII (IX) 因子活性の上昇を確認する必要がある。

表 5 高用量第 VIII (IX) 因子製剤によるインヒビター中和療法

理論上の中和量*	$40 \times BW \times \frac{100 - Ht}{100} \times BU$
	(BW : 体重 (kg), BU : インヒビター値 (BU/mL), HT : ヘマトクリット (%))
1	止血には上記中和量に追加の第 VIII 因子 (目標とする活性×体重×1/2) もしくは第 IX 因子 (目標とする活性×体重) を加えた量の製剤を輸注する。 その後、出血の程度に応じて引き続きボラス投与もしくは持続輸注を行う。
2	上記で得られた輸注量はあくまでも理論値であり、重篤な出血や手術時には必ず輸注後の第 VIII (IX) 因子活性を測定し、補正する必要がある。
3	ハイレスポンダーでは第 VIII (IX) 因子製剤投与 4~7 日後にインヒビターが上昇する可能性が高い。そのため、重度の出血や手術時には、第 VIII (IX) 因子活性などのモニタリングを適宜行い、タイミングを逸せずバイパス止血製剤に変更する必要がある。
4	アナフィラキシーなどのアレルギー反応の既往をもつ血友病 B インヒビターでは、抗ヒスタミン薬やステロイド薬の前投与が必要である。

*中和量の算定式：循環血漿量 = $BW \times 1000 \times 0.08 \times \frac{100 - Ht}{100}$ とすると

中和量 = 循環血漿量 × BU × $\frac{1}{2} = 40 \times BW \times \frac{100 - Ht}{100} \times BU$ となる。

Ht = 50% と仮定すると、中和量 = $20 \times BW \times BU$ と簡略化される。

6. aPCC あるいは rFVIIa 製剤の定期輸注療法^{106) - 122)}

インヒビターのない血友病患者では、第 VIII (IX) 因子製剤の定期補充療法が広く普及し、止血管理は格段に向上している。一方、一旦出血すると止血管理がより困難であるインヒビター保有血友病患者では、出血防止対策がより必要であるにも関わらず、その有力な候補の一つと考えられるバイパス止血製剤の定期輸注療法についての知見はこれまで限られたものであった。

しかし、最近になって、インヒビター保有血友病患者に対するバイパス止血製剤の定期輸注療法の有用性を示唆する成績が徐々に報告されるようになった。そのほとんどは後向き研究であるが、aPCC に関しては Leissing らによる無作為化前向き研究の報告¹²¹⁾があり、2 歳以上のハイレスポンダー血友病 A 患者 26 例を対象として、aPCC85 単位 (±15%) /kg の週 3 回の定期輸注と同量での出血時投与のクロスオーバー比較試験を行い、その結果、出血時投与期間と比較して定期輸注期間では、全出血回数が 62%、標的関節の出血回数が 72% 減少

した（ともに $p < 0.001$ ）（Grade A, level Ib）。一方、rFVIIa 製剤に関しては、Konkle らの無作為化前向き研究の報告¹⁰⁹があり、月に4回以上出血するインヒビター保有血友病患者37例を対象として、出血時投与での3ヵ月間の観察期間の後に、rFVIIa 製剤の $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ の連日投与群と $270 \mu\text{g}/\text{kg}$ の連日投与群の2群に分け、定期輸注を3ヵ月間行った。その結果、出血時投与期間と比較して定期輸注期間では、出血回数が $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ 群で45%、 $270 \mu\text{g}/\text{kg}$ 群で59%減少した（ともに $p < 0.0001$ ）。また、定期輸注療法を中止した後も、少なくとも3ヵ月間はその効果が持続した（Grade A, level Ib）。

以上の状況を踏まえ、今後はインヒビター保有血友病患者に対するバイパス止血製剤の定期輸注療法も治療選択肢の一つとして考慮すべきであるが、まだまだ検討すべき課題も多い。例えば、その有効性については統計学的な有意差が認められたものの、インヒビターのない血友病患者に対する定期補充療法ほど顕著ではない。その他、費用、利便性、血栓症リスク等の問題もある。従って、現時点では、個々の患者毎に十分な検討を行い慎重に適応を判断すべきである。

7. 止血効果の確認

止血治療開始後、すみやかに止血効果の確認を行う。

(1) インヒビター中和療法

中和療法では凝固検査による止血モニタリングが比較的容易であり、第VIII (IX) 因子活性もしくはaPTTが指標となる。これらの目標値に関しては、インヒビターのない血友病患者の止血管理に準じて判断する（第VIII (IX) 因子活性で、軽度の出血時は20~40%、中等度の出血時は40~80%、重度の出血時は80~100%）。なお、aPTTの測定試薬の規格条件として、第VIII (IX) 因子活性が概ね30~40%に低下した場合に正常上限以上の延長を示すことが求められているが、実際には測定試薬によって凝固因子活性に対する感度の差がみられるため、各々の施設で使用している測定試薬の特性を確認しておく。また、aPTTには、個体間差がみられる、他の凝固因子の変動の影響を受ける、さらには、中等度以上の出血時にはaPTTが正常域にあっても第VIII (IX) 因子活性が目標値に達しているかの判断ができない、といった問題点があるため、第VIII (IX) 因子活性での評価がより望ましい。勿論、第VIII (IX) 因子以外の凝固因子も止血には重要であり、プロトロンビン時間（prothrombin time；PT）とaPTTを適宜確認することは大切である。その他、中和療法では治療開始4~7日で急速に既往免疫反応が惹起されインヒビターが増加し、止血効果が減弱する可能性があるため、この間はaPTTを1日1回以上は測定し、中和療法からバイパス止血療法へ変更すべきタイミングを誤らないよう注意する。

(2) バイパス止血療法

現在、バイパス止血療法の止血モニタリングの客観的指標として標準化されたものはない¹²³⁾。

PT、aPTTは、必ずしもバイパス止血療法時の臨床的凝固機能を反映しないので、止血モニタリングの標準的指標とはならない。但し、同一患者での経時的評価は止血効果確認の参考となる場合がある。その際、rFVIIa 製剤使用時にはPT、aPCC使用時にはaPTTに注目する。

なお、第VII因子活性がrFVIIa 製剤使用時の止血モニタリングの指標として検討されてきたが¹²⁴⁾、これまでのところ、rFVIIa 製剤使用時にみられる生理的活性域を超越する第VII因子活性の測定に適した測定系が確立されておらず、さらに、第VII因子活性がどの程度臨床的凝固機能を反映するかも明らかでないため、止血モニタリングの指標とはならない。

近年、トロンボエラストグラフィ（thromboelastography；TEG）、トロンビン生成試験（thrombin generation test；TGT）、凝固波形解析が止血モニタリングの指標として有用と報告されているが^{125)・127)}、一般施設での普及度は低く、標準化もされていない。

以上をまとめると、バイパス止血療法開始後、局所所見や出血量といった出血症状を慎重

に評価し、ヘモグロビン (Hb) 値の推移と併せて、臨床的に止血効果を判定することがもっとも基本となる。

なお、TEG, TGT, 凝固波形解析のいずれかで評価可能な施設であれば、手術等に際して、術前にバイパス止血剤の試験投与を行い止血効果の確認をしておくことは有用であろう。その際、aPCC には既往免疫反応を惹起する可能性があることに留意しておく。

8. 安全性

(1) インヒビター中和療法

適切に第 VIII (IX) 因子活性がモニタリングされている場合はきわめて安全性が高い。しかし、モニタリングが適切に行われず、第 VIII (IX) 因子活性が低値の場合は、当然ながら出血のリスクがある。一方、第 VIII 因子活性の異常高値が続いた場合は、逆に血栓症のリスクが高くなることが知られている¹²⁸⁾。血友病 B インヒビターの場合は、第 IX 因子製剤の輸注でアナフィラキシーなどのアレルギー反応を起こす可能性があるほか、定期輸注でネフローゼ症候群を起こした例が報告されている^{76) 129)}。

(2) バイパス止血療法

まれではあるが、バイパス止血剤使用による副作用として種々の血栓症が報告されている。aPCC では播種性血管内凝固 (Disseminated intravascular coagulation ; DIC) や心筋梗塞、肺血栓塞栓症などが、rFVIIa 製剤では心筋梗塞や脳血管障害、深部静脈血栓、肺血栓塞栓症、DIC などの報告があるが、両者とも 80% 近くは高齢、潜在性の虚血性心疾患、肥満、高脂血症などのリスクファクターをもつ患者や、製剤の大量・長期使用時に起こっている^{87) 130) - 133)}。そのため、特に、これらのハイリスク患者の場合は血小板数、フィブリノゲン、FDP (または D-dimer) などの血栓マーカー検査を適宜行う必要がある。また、バイパス止血剤の長期使用時に止血効果が著しく低下したという報告⁷⁹⁾があり、そういった可能性も念頭に止血モニタリングを行う。

9. おわりに

本ガイドラインは血友病専門医のみならず、一般医家も対象にしたものである。本ガイドライン策定により、今後、わが国でもインヒビター保有患者に対する止血治療の標準化が進むことが期待される。しかしながら、インヒビター保有患者、とくにハイレスポonderの重度の出血や手術時の止血管理は、専門的な知識や経験、さらに、適切な止血モニタリングが行える検査体制が必要であり、可能な限り血友病専門施設で行われることが望ましい。そのため、専門施設以外で診療に携わる場合には、是非、血友病専門施設と綿密に連携を取りながら診療にあたられることをお願いしたい。

なお、誤解が生じないように注釈を加えるが、患者の居住環境等によっては血友病専門施設で直接診療を受けることが難しい場合も想定される。本ガイドラインは、インヒビター保有血友病患者が必要な治療を安心して受けられることを意図して作成したものであり、反対に治療の障壁になることは本意でない。血友病専門施設で直接診療を受けることが難しい場合でも、治療実施施設と血友病専門施設が綿密に連携し、患者が必要な治療を安心して受けられるために本ガイドラインが活用されることを繰り返し強調したい。

【参照】

免疫寛容導入 (immune tolerance induction : ITI) 療法^{134) - 156)}

(1) はじめに

インヒビター保有血友病患者の止血管理には困難が多い。そのため近年では、インヒビター

の根絶を目的とした ITI 療法に関心が高まっている。概念的には、インヒビター保有血友病患者に対して定期的に第 VIII (IX) 因子製剤を投与し、第 VIII (IX) 因子への免疫寛容を誘導しようという治療戦略である。但し、インヒビター保有血友病 B 患者では、ITI 成功率が低いことや、第 IX 因子製剤投与に伴うアナフィラキシー反応やネフローゼ症候群がみられやすいことから、ITI 療法を推奨する勧告はなく、これまでの ITI 療法の対象は主にインヒビター保有血友病 A 患者であった。そのため、本項ではインヒビター保有血友病 A 患者を対象として記載する。インヒビター保有血友病 B 患者で ITI 療法を検討されている場合は、是非、血友病専門施設に相談するようお願いしたい。

(2) ITI 療法成功の定義

ITI 療法の治療成績に関する報告は多数あるが、「ITI 成功」の定義が必ずしも同一でないため、治療成績を比較する際には注意が必要である。現在、世界の趨勢として、①インヒビター値の陰性化、②回収率の正常化（予測値の 66 % 以上）、③半減期の正常化（6 時間以上）のすべてを満たした場合に「ITI 成功」と判断される。通常は、① → ② → ③の順に厳しい基準であり検査手順も煩雑となるため、この順番で治療効果を確認することが推奨される。

(3) ITI 療法成功の予見因子

ITI 療法の成否に関わる要因について解析した報告がいくつかあり、それらに共通する結果として、①過去のインヒビター最高値が 200BU/mL 未満、② ITI 療法開始直前のインヒビター値が 10BU/mL 未満、の両者を満たす場合に ITI 療法に対する反応が良好とされている。そのため、本項では、①と②の両者を満たす場合を「ITI 療法反応良好予測群」、それ以外を「ITI 療法反応不良予測群」とする。なお、ITI 療法施行中のインヒビター最高値も重要な予見因子となるが、これは ITI 療法開始後にしか判定できない。

(4) ITI 療法の具体的アルゴリズム

① ITI 療法の開始時期

原則、インヒビター値が 10BU/mL 未満に低下するまで待機する (Grade B, level IIb)。但し、待機期間が 1~2 年を超える場合や重度の出血を認めた場合は、インヒビター値に関わらず ITI 療法を開始することも考慮する (Grade C, level IV)。

②第 VIII 因子製剤の選択

これまでに ITI 成功率が他の製剤よりも高いことが実証された特定の製剤はない (Grade B, level IIb)。また、多くはインヒビター出現時と同じ製剤で免疫寛容が導入可能である (Grade B, level IIb)。従って、初回の ITI 療法を開始する場合に当初から第 VIII 因子製剤を切り替えることは支持されない。

③第 VIII 因子製剤投与レジメン

25 単位/kg の隔日投与の低用量レジメンから、50 単位/kg の週 3 回投与の中等用量レジメン、100~150 単位/kg の 1 日 2 回連日投与の高用量レジメンまで、いくつかの治療レジメンでの報告があるが、現時点ではいずれの治療レジメンが優れているかについてのコンセンサスは得られていない。但し、ITI 療法反応良好予測群を対象とした国際 ITI 研究では、低用量 (50 単位/kg の週 3 回投与) 群では、高用量 (200 単位/kg の連日投与) 群と比較して、ITI 成功率に有意差はなかったものの、ITI 成功到達までに長期間を要し、その間の出血回数も多いことが報告された (Grade A, Level Ib)。一方、ITI 療法反応不良予測群では高用量レジメン (200 単位/kg の連日投与) で成功率が高いとする報告がある (Grade B, Level IIb)。また、治療成績以外に、注射回数が及ぼす患者・家族の負担や経済性も考慮する必要がある。以上のことを考えあわせた上で、個々の患者に適した第 VIII 因子製剤投与レジメンを選択する。

④免疫抑制薬や免疫吸着療法の併用

免疫吸着療法と免疫抑制薬（シクロフォスファミド）、免疫グロブリン療法を併用した Malmö 方式では、併用療法の有用性は示されなかった。従って、初回 ITI 療法を開始する場合に当初から免疫抑制薬や免疫吸着療法を併用することは支持されない（Grade B, level IIb）。

⑤初回 ITI 療法に対する反応が不良な場合の対応

コンセンサスの得られた定義ではないが、「ITI 療法開始後 3 ヶ月以降で、いずれかの 6 ヶ月間でインヒビターが 20 % 以上減少しなくなった場合」に反応不良と考える。当面は、同じ治療レジメンを継続することが推奨される（Grade C, Level IV）が、変更する場合には以下のことを考慮する。低用量レジメンの場合は、高用量レジメンへの変更を考慮する（Grade C, Level IV）。von Willebrand 因子（VWF）非含有製剤を使用している場合は、VWF 含有製剤への切り替えを考慮する（Grade B, Level III）。少数例ではあるが、リツキシマブやその他の免疫調節薬の併用の有用性を示す報告があるので、それらの併用を考慮する（Grade B, level III）。なお、海外では ITI 療法失敗例や反応不良予測例を対象に VWF 含有製剤の有効性を評価する目的での RESIST 研究が継続中であるが、その結果が公表されるまでには至っていない。

反応不良例に対していつまで ITI 療法を継続すべきかに関しては、コンセンサスの得られた基準はない。

⑥血管アクセス

可能であれば末梢静脈アクセスを使用すべきであるが（Grade C, Level IV）、中心静脈カテーテルが必要になる場合も多い。その際、埋め込み型ポートでは体外式カテーテルと比較して感染症発症リスクが有意に低いことを考慮する（Grade B, Level IIb）。

COI 開示

瀧 正志：講演料（バクスター（株））

治験（一般財団法人化学及血清療法研究所、ノボノルディスクファーマ（株）、バイオジェン・アイデック・ジャパン（株）、CSL ベーリング（株））

家子正裕：講演料・原稿料（バイエル薬品（株））

大平勝美：研究費（社会福祉法人東京都共同募金会）

勝沼俊雄：講演料・原稿料・指導料（アボットジャパン（株）、グラクソ・スミスクライン（株））

野上恵嗣：受託研究費・寄付金（バイエル薬品（株）、バクスター（株）、ファイザー（株））

福武勝幸：学術顧問（（株）エスアールエル）

講演料&原稿料（バクスター（株））

研究費（バクスター（株）、アルトマーク（株）、ノボノルディスクファーマ（株））

嶋 緑倫：治験（ノボノルディスクファーマ（株）、バクスター（株）、バイオジェン・アイデック・ジャパン（株））

研究費（CSL ベーリング（株）、ファイザー（株）、ノボノルディスクファーマ（株））

竹谷英之：治験（一般財団法人化学及血清療法研究所）

花房秀次：講演料・原稿料（バクスター（株））

治験（バクスター（株）、バイエル薬品（株）、バイオジェン・アイデック・ジャパン（株）、ノボノルディスクファーマ（株）、一般財団法人化学及血清療法研究所、CSL ベーリング（株））

松下 正：治験（ノボノルディスクファーマ（株）、バイオジェン・アイデック・ジャパン（株））

文献

- 1) DiMichele DM : Inhibitor to factor VIII, epidemiology and treatment, in Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds) : Textbook of Hemophilia. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2005, 64-70.
- 2) McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J : The natural history of factor VIII : C inhibitors in patients with hemophilia A : a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII : C inhibitors. *Blood* **71** : 344-348, 1988.
- 3) Gill FM : The natural history of factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A, in Hoyer LW (ed) : Factor VIII Inhibitors. New York, Liss, 1984, 19-28.
- 4) 神谷忠, 長尾大, 吉岡章 : 本邦における血友病インヒビター発生に関する retrospective study. *臨床血液* **39** : 402-404, 1998.
- 5) 血液凝固異常症全国調査 平成 17 年度報告書. 東京, 財団法人エイズ予防財団, 2006, 9-10.
- 6) Ljung R, Petrini P, Lindgren AC, Tengborn L, Nilsson IM : Factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* **339** : 1550-1551, 1992.
- 7) Addiego J, Kasper C, Abildgaard C, Hilgartner M, Lusher J, Glader B, Aledort L : Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet* **342** : 462-464, 1993.
- 8) Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, Arkin S, Bloom AL, Brackmann HH, Brettler DB, Fukui H, Hilgartner MW, Inwood MJ, Kasper CK, Kernoff PBA, Levine PH, Lusher JM, Mannucci PM, Scharrer I, Mackenzie MA, Panchar IV, Kuo HS, Allred RU : Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. Recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med* **323** : 1800-1805, 1990.
- 9) Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, Shapiro A, Scheibel E, White G 3rd, Lee M : A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate) : safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* **83** : 2428-2435, 1994.
- 10) Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL : The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. ReFacto Phase 3 Study Group. *Haemophilia* **9** : 38-49, 2003.
- 11) Shirahata A, Fukutake K, Higasa S, Mimaya J, Oka T, Shima M, Tkamatsu J, Taki M, Taneichi M : An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan. *Haemophilia* **17** : 771-776, 2011.
- 12) Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, Young G, Bidlingmaier C, Brandao LR, Ettingshausen CE, Gringeri A, Kenet G, Knöfler R, Kreuz W, Kurnik K, Manner D, Santagostino E, Mannucci PM, Nowak-Göttl U : Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates : a systematic review. *J Thromb Haemost* **8** : 1256-1265, 2010.
- 13) Katz J : Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B : results of a large-scale North American survey. *Haemophilia* **2** : 28-31, 1996.
- 14) Warrier I : ITI in hemophilia B : Possibilities and problems. *International Monitor of Haemophilia* **8** : 3-6, 2000.
- 15) Negrier C : Inhibitor to factor VIII, treatment of acute bleeds. In : Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds) : Textbook of Hemophilia. Massachusetts, Blackwell Publishing. 80-85, 2005.
- 16) DiMichele DM : Management of factor VIII inhibitors. *Int J Hematol* **83** : 119-125, 2006.
- 17) Kasper CK : Diagnosis and management of inhibitors to factor VIII and IX. *World Federation of Hemophilia (WFH)* . 1-22, 2004.
- 18) 日笠聡, 新井盛夫, 嶋緑倫, 白幡聡, 高田昇, 高松純樹, 瀧正志, 花房秀次, 福武勝幸, 三間屋純一, 吉岡章 : 血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン (2003 年版). *血栓止血誌* **14** : 350-358, 2003.
- 19) 田中一郎, 天野景裕, 松下正, 日笠聡, 嶋緑倫, 瀧正志, 渥美達也, 鎌木淳一, 富山佳昭, 高橋芳右, 後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会 : 後天性血友病 A 診療ガイドライン. *血栓止血誌* **22** : 295-322, 2011.
- 20) Australian Health Ministers' Advisory Council : Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. <http://www.nba.gov.au>, 2006.
- 21) Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R : The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors : a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* **133** : 591-605, 2006.
- 22) Gringeri A, Mannucci PM, for the Italian Association of Haemophilia Centres : Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* **11** : 611-619, 2005.
- 23) Inhibitor Subcommittee of the Association of Haemophilia Clinic Directors of Canada : Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* **6** : 52-59, 2000.
- 24) The Medical Advisory Committee of Haemophilia Foundation of New Zealand : Management of Haemophilia : Treatment Protocols. <http://www.haemophilia.org.nz>, 2005.
- 25) Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM : The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors : a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO) . *Br J Haematol* **111** : 78-90, 2000.
- 26) WFH Treatment Guidelines Working Group : Guidelines for the management of hemophilia, 1-47, 2005.
- 27) Rodriguez-Merchan EC, Rocino A, Ewenstein B, Bartha L, Batorova A, Goudemand J, Gringeri A, Joao-Diniz M, Lopaciuk S, Negrier C, Quintana M, Tagariello G, Tjonnfjord GE, Villar VA, Vorlova Z : Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors : summary statement. *Haemophilia* **10** : 50-52, 2004.
- 28) Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C : Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors : a systematic review. *Haemophilia* **9** : 464-520, 2003.
- 29) Ekert H, Price DA, Lane JL, Dean FL : A randomized study of factor VIII or prothrombin complex concentrate infusions in children with haemophilia and antibodies to factor VIII. *Aust NZ J Med* **9** : 241-244, 1979.
- 30) Colin RM, Prentice CR : Comparison of factor VIII and prothrombin complex concentrates in the treatment of inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res* **150** : 197-206, 1984.
- 31) Rizza CR : The management of haemophiliacs who have antibodies to factor VIII. *Scand J Haematol* **40** (Suppl 33) : 187-193, 1984.
- 32) Scharf R, Kucharski W, Nowak T : Surgery in hemophilia A patients with factor VIII inhibitor : 10-year experience. *World J Surg* **20** : 1171-1181, 1996.
- 33) Wensley RT, Stevens RF, Burn AM, Delamore IW : Plasma exchange and human factor VIII concentrate in managing haemophilia A with factor VIII inhibitors. *BMJ* **281** : 1388-1389, 1980.
- 34) Watt RM, Bunitsky K, Faulkner EB, Hart CM, Horan J, Ramstack JM, Viola JL, Yordy JR : Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors - a review of United States clinical studies.

- Transfus Sci **13** : 233-253, 1992.
- 35) Lusher JM, Blatt PM, Penner JA, Aledort LM, Levine PH, White GC, Warriar AI, Whitehurst DA : Autoplex versus Proplex : a controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* **62** : 1135-1138, 1983.
 - 36) Abildgaard CF, Penner JA, Watson-Williams EJ : Anti-inhibitor coagulant complex (Autoplex) for treatment of factor VIII inhibitors in hemophilia. *Blood* **56** : 978-984, 1980.
 - 37) Kantrowitz JL, Lee ML, McClure DA, Kingdon HS, Thomas WR : Early experience with the use of anti-inhibitor coagulant complex to treat bleeding in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Clin Ther* **9** : 405-419, 1987.
 - 38) Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, van Geijlswijk JL, van Houwelingen H, van Asten P, Sixma JJ : The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* **305** : 717-721, 1981.
 - 39) Hilgartner MW, Natterud GL : The use of factor eight inhibitor by-passing activity (FEIBA Immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. *Blood* **61** : 36-40, 1983.
 - 40) Hilgartner M, Aledort L, Andes A, Gill J : Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. FEIBA Study Group. *Transfusion* **30** : 626-630, 1990.
 - 41) Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P : Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. *Factor Eight Bypassing Activity. Thromb Haemost* **77** : 1113-1119, 1997.
 - 42) DiMichele D, Negrier C : A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* **12** : 352-362, 2006.
 - 43) Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, Laurian Y, Kasper CK, Mannucci PM : A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. rFVIIa Study Group. *Haemophilia* **4** : 790-798, 1998.
 - 44) Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, Gilchrist GS, Gill JC, Glader B, Hoots WK, Kisker CT, Lusher JM, Rosenfield CG, Shapiro AD, Smith H, Taft E : Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* **80** : 912-918, 1998.
 - 45) Ingerslev J, Thykjaer H, Scheibel E : Approaches towards successful home treatment in patients with inhibitors. *Eur J Haematol* **63** (Suppl) : 11-14, 1998.
 - 46) Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM : Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors : the advantages of early intervention. *Br J Haematol* **104** : 22-26, 1999.
 - 47) Bech RM : Recombinant factor VIIa in joint and muscle bleeding episodes. *Haemostasis* **26** (Suppl 1) : 135-138, 1996.
 - 48) Laurian Y, Goudemand J, Negrier C, Vicariot M, Marquès-Verdier A, Fonlupt J, Gaillard S, Fressinaud E, Dirat G, Sultan Y, Faradji A, Clayessens S, Guérois C, Peynet J, Bertrand MA, Digy JP : Use of recombinant activated factor VII as first-line therapy for bleeding episodes in haemophiliacs with factor VIII or IX inhibitors (NOSEPAC study) . *Blood Coagul Fibrinolysis* **9** (Suppl 1) : 155-156, 1998.
 - 49) Brackmann HH, Effenberg W, Hess L, Schwaab R, Oldenburg J : Immune tolerance induction : a role for recombinant activated factor VII (rFVIIa) ? *Eur J Haematol* **63** (Suppl) : 18-23, 1998.
 - 50) 白幡聡, 岡敏明, 福武勝幸, 新井盛大, 花房秀次, 瀧正志, 長尾大, 三間屋純一, 芳賀信彦, 高松純樹, 神谷忠, 嶋緑倫, 垣下榮三, 竹谷英之, 高田昇, 小林正夫, 内田立身, 小野織江, 吉岡章 : インヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤(注射用ノボセブン)の長期的安全性および有効性 : 5年間の市販後調査中間解析報告 . *血栓止血誌* **17** : 331-334, 2006.
 - 51) Lusher JM : Recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of internal bleeding in patients with factor VIII and IX inhibitors. *Haemostasis* **26** (Suppl 1) : 124-130, 1996.
 - 52) Rice KM, Savidge GF : NovoSeven (recombinant factor VIIa) in central nervous systems bleeds. *Haemostasis* **26** (Suppl 1) : 131-134, 1996.
 - 53) Arkin S, Cooper HA, Hutter JJ, Miller S, Schmidt ML, Seibel NL, Shapiro A, Warriar I : Activated recombinant human coagulation factor VII therapy for intracranial hemorrhage in patients with hemophilia A or B with inhibitors. Results of the NovoSeven emergency-use program. *Haemostasis* **28** : 93-98, 1998.
 - 54) Arkin S, Blei F, Fetten J, Foulke R, Gilchrist GS, Heisel MA, Key N, Kisker CT, Kitchen C, Shafer FE, Shah PC, Strickland D : Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies : results from the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or with acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* **11** : 255-259, 2000.
 - 55) Liebman HA, Hediak J, Fink KI, Galvez AG, Shah PC, Sham RL : Activated recombinant human coagulation factor VII (rFVIIa) therapy for abdominal bleeding in patients with inhibitory antibodies to factor VIII. *Am J Hematol* **63** : 109-113, 2000.
 - 56) Hedner U, Glazer S, Falch J : Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transfus Med Rev* **7** : 78-83, 1993.
 - 57) McPherson J, Teague L, Lloyd J, Jupe D, Rowell J, Ockelford P, Ekert H, Street A, Faase A, Hedner U : Experience with recombinant factor VIIa in Australia and New Zealand. *Haemostasis* **26** (Suppl 1) : 109-117, 1996.
 - 58) Lusher J, Ingerslev J, Roberts H, Hedner U : Clinical experience with recombinant factor VIIa. *Blood Coagul Fibrinolysis* **9** : 119-128, 1998.
 - 59) Scharrer I : Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* **5** : 253-259, 1999.
 - 60) Ingerslev J, Freidman D, Gastineau D, Gilchrist G, Johnsson H, Lucas G, McPherson J, Preston E, Scheibel E, Shuman M : Major surgery in haemophilic patients with inhibitors using recombinant factor VIIa. *Haemostasis* **26** (Suppl 1) : 118-123, 1996.
 - 61) Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA : Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* **80** : 773-778, 1998.
 - 62) Ingerslev J : Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in hemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Semin Thromb Hemost* **26** : 425-432, 2000.
 - 63) DiMichele D : The use of recombinant factor VIIa (Novoseven) for central catheter insertion : an international experience. *Thromb Haemost* **77** : 167, 1997.
 - 64) Valentino LA, Cooper DL, Goldstein B : Surgical experience with rFVIIa (NovoSeven) in congenital haemophilia A and B patients

- with inhibitors to factors VIII or IX. *Haemophilia* **17** : 579-589, 2011.
- 65) Caviglia H, Candela M, Galato G, Neme D, Moretti N, Bianco RP : Elective orthopaedic surgery for haemophilia patients with inhibitors : single centre experience of 40 procedures and review of the literature. *Haemophilia* **17** : 910-919, 2011.
 - 66) Young G, Cooper DL, and Gut RZ on behalf the HTRS Investigators : Dosing and effectiveness of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in congenital haemophilia with inhibitors by bleed type and location : the experience of the Haemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry (2004-2008) . *Haemophilia* **18** : 990-996, 2012.
 - 67) Polyanskaya T, Zorenko V, Karpov E, Sampiev M, Mishin G, Vasiliev D : Experience of recombinant activated factor VII usage during surgery in patients with haemophilia with inhibitors. *Haemophilia* **18** : 997-1002, 2012.
 - 68) Holme PA, Glomstein A, Grønhaug S, Tjønnfjord GE : Home treatment with bypassing products in inhibitor patients : 7.5-year experience. *Haemophilia* **15** : 727-732, 2009.
 - 69) Rangarajan S, Yee TT, Wilde J : Experience of four UK comprehensive care centres using FEIBA for surgeries in patients with inhibitors. *Haemophilia* **17** : 28-34, 2011.
 - 70) Zulfikar B, Aydogan G, Salcioglu Z, Oner AF, Kavakli K, Gursel T, Zulfikar H ; FEIBA Investigators Team : Efficacy of FEIBA for acute bleeding and surgical haemostasis in haemophilia A patient with inhibitors : a multicenter registry in Turkey. *Haemophilia* **18** : 383-391, 2012
 - 71) Négrier C, Lienhart A, Numerof R, Stephens D, Wong WY, Baghaei F, Yee TT : SURgical interventions with FEIBA (SURF) : international registry of surgery in haemophilia patients with inhibitory antibodies. *Haemophilia* **19** : e143-150, 2013.
 - 72) Agency for Health Care Policy and Research : Acute pain management : operative or medical procedures and trauma, Part 2. *Clin Pharm* **11** : 391-414, 1992.
 - 73) White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J ; Factor VIII and Factor IX Subcommittee : Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* **85** : 560, 2001.
 - 74) 鈴木隆史, 松下正, 堀越泰雄, 新井盛大, 福武勝幸, 嶋緑倫, 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病標準化検討部会 : 血友病製剤 2007 年度版. 血栓止血誌 **18** : 71-86, 2007.
 - 75) Yoshioka A, Kamisue S, Tanaka I, Kato M, Kohmura I, Shima M, Fukui H : Anamnestic response following infusion of prothrombin complex concentrates (PCC) and activated prothrombin complex concentrates (APCC) in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* **2** : 51-58, 1991.
 - 76) Shibata M, Shima M, Misu H, Okimoto Y, Giddings JC, Yoshioka A : Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* **9** : 269-271, 2003.
 - 77) Peerlinck K, Jacquemin MG : Inhibitor to factor VIII, mild and moderate hemophilia, in Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds) : *Textbook of Hemophilia*. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2005, 71-73.
 - 78) Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E : A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor. *Blood* **109** : 546-551, 2007.
 - 79) Hayashi T, Tanaka I, Shima M, Yoshida K, Fukuda K, Sakurai Y, Matsumoto T, Giddings JC, Yoshioka A : Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during hemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with hemophilia A and a high responding inhibitor. *Haemophilia* **10** : 397-400, 2004.
 - 80) Schneiderman J, Nugent DJ, Young G : Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* **10** : 347-351, 2004.
 - 81) Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Young G : Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors : update of our previous experience. *Haemophilia* **13** : 244-248, 2007.
 - 82) Ingerslev J, Sørensen B : Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors : a critical review. *Br J Haematol* **155** : 256-262, 2011.
 - 83) Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, Klamroth R, López-Fernández MF, Mancuso E ; European Haemophilia Treatment Standardisation Board (EHTSB) : Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* **17** : 630-635, 2011.
 - 84) Balkan C, Karapinar D, Aydogdu S, Ozcan C, Ay Y, Akin M, Kavakli K : Surgery in patients with haemophilia and high responding inhibitors : Izmir experience. *Haemophilia* **16** : 902-909, 2010.
 - 85) Martinowitz U, Livnat T, Zivelin A, Kenet G : Concomitant infusion of low doses of rFVIIa and FEIBA in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* **15** : 904-910, 2009.
 - 86) Economidou M, Teli A, Tzantzaroudi A, Tsatra I, Zavitsanakis A, Athanassiou-Metaxa M : Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) and recombinant factor VIIa in a patient with severe haemophilia A, inhibitor presence and refractory bleeding. *Haemophilia* **14** : 390-391, 2008.
 - 87) Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED : Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA) : 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* **8** : 83-90, 2002.
 - 88) Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, Erhardtson E, Giangrande PL : Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* **10** : 352-359, 2004.
 - 89) Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM : A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* **4** : 367-371, 2006.
 - 90) Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtson E, Abrams ZS, Kenet G ; NovoSeven trial (F7HAEM-1510) investigators : Home treatment of hemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* **95** : 600-605, 2006.
 - 91) Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S : Single 270 $\mu\text{g kg}^{-1}$ -dose rFVIIa vs. standard 90 $\mu\text{g kg}^{-1}$ -dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors : a randomized comparison. *Haemophilia* **14** : 287-294, 2008.
 - 92) 白幡聡, 嶋緑倫, 岡敏明, 天野景裕, 花房秀次, 瀧正志, 三間屋純一, 松下正, 高松純樹, 日笠聡, 小阪嘉之, 須賀健一, 酒井道生, 梶原真清恵, 高田昇, 吉岡章 : 国内のインヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性化凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の高用量単回投与に関する臨床研究. 血栓止血誌 **19** : 244-256, 2008.

- 93) 白幡聡：海外における遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤（注射用ノボセブン®）の高用量単回投与に関する臨床研究. 血栓止血誌 **18** : 255-264, 2007.
- 94) Pan-Petes B, Laguna P, Mital A, Stanley J, Torchet MF, Salek SZ, Salaj P : Single-dose (270 microg kg⁻¹) recombinant activated factor VII for the treatment and prevention of bleeds in haemophilia A patients with inhibitors : experience from seven European haemophilia centres. *Haemophilia* **15** : 760-765, 2009.
- 95) Salaj P, Brabec P, Penka M, Pohlreichova V, Smejkal P, Cetkovsky P, Dusek L, Hedner U : Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors : analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic. *Haemophilia* **15** : 752-769, 2009.
- 96) Neufeld EJ, Kessler CM, Gill JC, Wilke CT, Cooper DL : HTRS investigators : On Behalf Of The HTRS Investigators : Exposure and safety of higher doses of recombinant factor VIIa $\geq 250 \mu\text{g kg}^{-1}$ in individuals with congenital haemophilia complicated by alloantibody inhibitors : the Haemophilia and Thrombosis Research Society Registry experience (2004-2008) . *Haemophilia* **17** : 650-656, 2011.
- 97) Chambost H, Santagostino E, Laffan M, Kavakli K, ONE Registry Steering Committee on behalf of the investigators : Real-world outcomes with recombinant factor VIIa treatment of acute bleeds in haemophilia patients with inhibitors : results from the international ONE registry. *Haemophilia* **19** : 571-577, 2013.
- 98) Geltzeiler J, Schwartz D : Obstruction of solitary kidney due to epsilon-aminocaproic-acid-induced fibrin clot formation. *Urology* **24** : 64-66, 1984.
- 99) Pitts TO, Spero JA, Bontempo FA, Greenberg A : Acute renal failure due to high-grade obstruction following therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Am J Kidney Dis* **8** : 441-444, 1986.
- 100) Schultz M, van der Lelie H : Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. *Br J Haematol* **89** : 663-664, 1995.
- 101) Schulman S : Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. rFVIIa-CI Group. *Haemophilia* **4** : 564-567, 1998.
- 102) Kenet G, Lubetsky A, Gitel S, Luboshitz J, Varon D, Martinowitz U : Treatment of bleeding episodes in patients with hemophilia and an inhibitor: comparison of two treatment protocols with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* **11** (Suppl 1) : 35-38, 2000.
- 103) Ludlam CA, Smith MP, Morfini M, Gringeri A, Santagostino E, Savidge GF : A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery : a pharmacokinetic and efficacy evaluation. *Br J Haematol* **120** : 808-813, 2003.
- 104) Suzuki T, Arai M, Amano K, Kagawa K, Fukutake K : Factor VIII inhibitor antibodies with C2 domain specificity are less inhibitory to factor VIII complexed with von Willebrand factor. *Thromb Haemost* **76** : 749-754, 1996.
- 105) Inoue T, Shima M, Takeyama M, Matsumoto T, Nishiya K, Tanaka I, Sakurai Y, Giddings JC, Yoshioka A : Higher recovery of factor VIII (FVIII) with intermediate FVIII/von Willebrand factor concentrate than with recombinant FVIII in a haemophilia A patients with an inhibitor. *Haemophilia* **12** : 110-113, 2006.
- 106) Leissinger CA : Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* **5** (Suppl 3) : 25-32, 1999.
- 107) Kreuz W, Escurich-Ettinghauser C, Martinez I, Mentzer D, Figura S, Klarman D : Efficacy and safety of FVIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for long-term prophylaxis in patients with high-responding inhibitors. *Blood* **96** : 265a, 2000.
- 108) Hilgartner MW, Makiperna A, DiMichele DM : Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* **9** : 261-268, 2003.
- 109) Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA : Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* **5** : 1904-1913, 2007.
- 110) Young G, McDaniel M, Nugent DJ : Prophylactic recombinant factor VIIa in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* **11** : 203-207, 2005.
- 111) Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA : Randomized, prospective clinical trial of rFVIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* **5** : 1904-1913, 2007.
- 112) Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, Rivolta GF, Rodriguez-Martorell J, Scaraggi FA, Altisent C, Blatny J, Borel-Derlon A, Rossi V : Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors : clinical experience with recombinant factor VIIa in European haemophilia Centres. *Haemophilia* **13** : 502-507, 2007.
- 113) Hoots WK, Ebbesen LS, Konkle BA, Auerswald GK, Roberts HR, Weatherall J, Ferran JM, Ljung RC:Novoseven (F7HAEM-1505) Investigators : Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* **14** : 466-475, 2008.
- 114) Jimenez-Yuste V, Alvarez MT, Martin-Salces M, Quintana M, Rodriguez-Merchan C, Lopez-Cabarcos C, Velasco F, Hernández-Navarro F : Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor : different approaches for different clinical situations. *Haemophilia* **15** : 203-209, 2009.
- 115) Carcao M, Lambert T:Prophylaxis in haemophilia with inhibitors:update from international experience. *Haemophilia* **16** (Suppl 2) : 16-23, 2010.
- 116) PRO-PACT : Retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thromb Res* **130** : 864-870, 2012.
- 117) Valentino LA : The benefit of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titer inhibitors : a retrospective case series. *Haemophilia* **15** : 733-742, 2009.
- 118) Valentino LA : Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patient with inhibitor. *Haemophilia* **16** : 263-271, 2010.
- 119) Ettingshausen CE, Kreuz W : Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction : A prospective clinical case series. *Haemophilia* **16** : 90-100, 2010.
- 120) Perry D, Berntorp E, Tait C, Dolan G, Holme PA, Laffan M, Lassila R, Mumford A, Pasi J, Wilde J, Will A, Yee TT : FEIBA prophylaxis in haemophilia patients : a clinical update and treatment recommendations. *Haemophilia* **16** : 80-89, 2010.
- 121) Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, Cortesi P, Jo H, Kavakli K, Lassila R, Morfini M, Négrier C, Rocino A, Schramm W, Serban M, Uscatescu MV, Windyga J, Zulfikar B, Mantovani L : Anti-Inhibitor coagulant complex prophylaxis in Hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* **365** : 1684-1692, 2011.
- 122) Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, Konkle BA, Lambert T, Morfini M, Santagostino E, Blanchette V : When should

- prophylaxis therapy in inhibitor patient be considered?. *Haemophilia* **17** : e849-e857, 2011.
- 123) Hoffman M, Dargaud Y : Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost* **10** : 1478-1485, 2012.
 - 124) Shirahata A, Kamiya T, Takamatsu J, Kojima T, Fukutake K, Arai M, Hanabusa H, Tagami H, Yoshioka A, Shima M, Naka H, Fujita S, Minamoto Y, Kamaizuno J, Saito H : Clinical trial to investigate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and efficacy of recombinant factor VIIa in Japanese patients with hemophilia with inhibitors. *Int J Hematol* **73** : 517-525, 2001.
 - 125) Yoshioka A, Nishio K, Shima M : Thrombelastogram as a hemostatic monitor during recombinant factor VIIa treatment in hemophilia A patients with inhibitor to factor VIII. *Haemostasis* **26** (Suppl 1) : 139-142, 1996.
 - 126) Shima M : Understanding the hemostatic effects of recombinant factor VIIa by clot wave form analysis. *Semin Hematol* **41** (Suppl 1) : 125-131, 2004.
 - 127) Matsumoto T, Shima M, Takeyama M, Yoshida K, Tanaka I, Sakurai Y, Giles AR, Yoshioka A : The measurement of low levels of factor VIII or factor IX in hemophilia A and hemophilia B plasma by clot waveform analysis and thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* **4** : 377-384, 2006.
 - 128) Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S : High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* **343** : 457-462, 2000.
 - 129) Ewenstein BM, Takemoto C, Warriar I, Lusher J, Saidi P, Eisele J, Ettinger LJ, DiMichele D : Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood* **89** : 1115-1116, 1997.
 - 130) Aledort LM : Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* **2** : 1700-1708, 2004.
 - 131) Abshire T, Kenet G : Recombinant factor VIIa : review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* **2** : 899-909, 2004.
 - 132) Fukui H, Fujimura Y, Takahashi Y, Mikami S, Yoshioka A : Laboratory evidence of DIC under FEIBA treatment of a hemophilic patient with intracranial bleeding and high titer factor VIII inhibitor. *Thromb Res* **22** : 177-184, 1981.
 - 133) Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D : Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* **363** : 1791-1800, 2010.
 - 134) DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E : International workshop on immune tolerance induction : consensus recommendations. *Haemophilia* **13** (Suppl 1) : 1-22, 2007.
 - 135) Benson G, Auerswald G, Elezovic I, Lambert T, Ljung R, Morfini M, Remor E, Salek SZ : Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors : expert panel views and recommendations for clinical practice. *Eur J Haematol* **188** : 371-379, 2012.
 - 136) Franchini M, Lippi G : Immune tolerance induction for patients with severe hemophilia A : a critical literature review. *J Thromb Thrombolysis* **32** : 439-447, 2011.
 - 137) DiMichele DM : Immune tolerance induction in Haemophilia : evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* **9** (Suppl 1) : 216-225, 2011.
 - 138) Coppola A, DiMinno MN, Santagostino E : Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors : towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* **150** : 515-528, 2010.
 - 139) Lenk H : The German Registry of tolerance treatment in hemophilia - 1999 update. *Haematologica* **85** : 45-47, 2000.
 - 140) Kroner BL : Comparison of the international immune tolerance registry and the North American immune tolerance registry. *Vox Sang* **77** (Suppl 1) : 33-37, 1999.
 - 141) DiMichele DM, Kroner BL : The North American Immune Tolerance Registry : practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* **87** : 52-57, 2002.
 - 142) Haya S, Lopez MF, Aznar JA, Batlle J : Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors : the Spanish Registry. *Haemophilia* **7** : 154-159, 2001.
 - 143) Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH : Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol' : predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang* **77** : 49-54, 1999.
 - 144) Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM : Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* **86** : 983-988, 1995.
 - 145) Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, van den Berg HM : Low-dose immune tolerance therapy : the van creveld model. *Vox Sang* **70** (Suppl 1) : 66-67, 1996.
 - 146) Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM : Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982-1995. *Haemophilia* **5** : 32-39, 1999.
 - 147) Smith MP, Spence KJ, Waters EL, Beresford-Webb R, Mitchell MJ, Cuttler J, Alhaq A, Brown SA, Savidge GF : Immune tolerance therapy for haemophilia A patients with acquired factor VIII alloantibodies : comprehensive analysis of experience at a single institution. *Thromb Haemost* **81** : 35-38, 1999.
 - 148) Gruppo RA, Valderz LP, Stout RD : Induction of immune tolerance in patients with hemophilia A and inhibitors. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **14** : 82-87, 1992.
 - 149) Hay CR, DiMichele DM : The principal results of the International Immune Tolerance Study : a randomized dose comparison. *Blood* **119** : 1335-1344, 2011.
 - 150) DiMichele D : Immune tolerance : critical issues of factor dose, purity and treatment complications. *Haemophilia* **12** : 81-86, 2006.
 - 151) DiMichele D, Rivard G, Hay C, Antunes S : Inhibitors in haemophilia : clinical aspects. *Haemophilia* **10** (Suppl 4) : 140-145, 2004.
 - 152) Rivard GE, St Louis J, Lacroix S, Champagne M, Rock G : a retrospective critical appraisal of 10 consecutive cases from a single institution. *Haemophilia* **9** : 711-716, 2003.
 - 153) Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G : Immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors : the choice of concentrate affecting success. *Haematologica* **86** (Suppl 4) : 16-20, 2001.
 - 154) Auerswald G, Spranger T, Brackmann HH : the role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica* **88** : EREP05, 2003.
 - 155) Carcao M, St Louis J, Poon MC, Grunebaum E, Lacroix S, Stain AM, Blanchette VS, Rivard GE : Inhibitor Subcommittee of Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada : Rituximab for congenital haemophiliacs with inhibitors : a Canadian experience. *Haemophilia* **12** : 7-18, 2006.
 - 156) Gringeri A : VWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance : the RESIST study. *Haemophilia* **13** : 73-77, 2007.

インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン

ISBN978-4-906747-01-6 C3047

2013年12月25日 第1版発行

著者 インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会

発行者 一般社団法人日本血栓止血学会

東京都文京区音羽1-15-12 アルス音羽707号室 (〒112-0013)

電話 03-6912-2895

印刷／製本 日本印刷株式会社

©一般社団法人 日本血栓止血学会