

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」の 2015年補遺版

2015/12/31

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)

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 臨床検査医学分野[〒 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 東京都済生会中央病院 臨床検査医学科[〒 108-0073 東京都港区三田 1-4-7]
[§] 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, 小倉妙美^{16, §}, 澤田暁宏⁹, 嶋 緑倫^{8, §}, 白幡 聡^{17, §},
鈴木隆史¹⁰, 竹谷英之^{18, §}, 徳川多津子^{9, §}, 長江千愛^{19, §}, 花房秀次^{20, §}, 堀越泰雄^{16, §}, 松下 正^{21, §},
松本剛史^{22, §}

¹⁵ 札幌徳洲会病院 小児科, ¹⁶ 静岡県立こども病院 血液腫瘍科, ¹⁷ 北九州八幡東病院, ¹⁸ 東京大学医
科学研究所附属病院 関節外科, ¹⁹ 聖マリアンナ医科大学 小児科, ²⁰ 荻窪病院 血液科, ²¹ 名古屋大
学医学部附属病院 輸血部, ²² 三重大学医学部附属病院 輸血部

「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」の2015年補遺版に掲載される内容

- 1) 6 ページ表 3「わが国におけるインヒビター治療製剤」の改訂：インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血ガイドライン：2013年改訂版の発行後に追加・変更された規格，社名変更があるために修正を加えた。なお，第 VIII 因子製剤，第 IX 因子製剤とも半減期延長製剤が使用可能となったが，インヒビター治療製剤としてのエビデンスに乏しいため，今回の補遺版には記載しない。
- 2) 9 ページ表 4「バイパス製剤の使用法」の改訂：2014年6月に，血漿由来活性型プロトロンビン複合体製剤(aPCC)の定期的な投与の用法・用量が国内承認されたため，表4の「バイパス製剤の使用法」を改訂し，aPCCの定期投与に関するエビデンスを追記する。なお，遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子(rFVIIa)製剤と血漿由来第 X 因子加活性化第 VII 因子(FVIIa/FX)製剤の添付文書には，定期的な投与に関する記載はない。

1) 6 ページ表 3 「わが国におけるインヒビター治療製剤」改訂

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	バクスアルタ株式会社	500 単位(10 mL) 1,000 単位(20 mL)
	遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子(rFVIIa)製剤	ノボセブン HI シリンジ	ノボ ノルディスクファーマ株式会社	1 mg(1 mL) 2 mg(2 mL) 5 mg(5 mL) 8 mg(8 mL)
	血漿由来第 X 因子加活性化第 VII 因子(FVIIa/FX)製剤	バイクロット 配合静注用	化学及血清療法研究所	1.5 mg FVIIa/15 mg FX (2.5 mL)
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	250 単位(5 mL) 500 単位(5 mL) 1,000 単位(5 mL) 2,000 単位(10 mL)
	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(2.5 mL) 500 単位(2.5 mL) 1,000 単位(2.5 mL) 2,000 単位(5 mL)
		アドバイト	バクスアルタ株式会社	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)
		ノボエイト	ノボ ノルディスクファーマ株式会社	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)

インヒビター 中和療法	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 (10 mL) 500 単位 (20 mL) 1,000 単位 (40 mL)
	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	400 単位 (4 mL) 1,000 単位 (10 mL)
		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	500 単位 (5 mL) 1,000 単位 (5 mL) 2,000 単位 (5 mL)
	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 (5 mL) 1,000 単位 (5 mL) 2,000 単位 (5 mL)

2) 9 ページ表 4「バイパス製剤の使用方法」改訂

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 <u>添付文書上の用法・用量</u></p> <p>【定期的な投与】 70～100 単位/kg/回を 1 日おきに投与</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 日最大投与量は 200 単位/kg を超えない。 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。 トラネキサム酸との同時使用は避ける。 2013 年改訂版の発行後に、国際共同第 III 相試験¹⁵⁷⁾にて、インヒビターを保有する血友病 A 又は血友病 B 患者 36 例を対象に、本剤を定期的に投与した際の出血傾向の抑制に対する有効性を出血時投与と無作為化多施設非盲検並行群間比較検討した。その結果、全出血回数は 72.5% 減少 (P=0.003) 並びにそれに伴う関節障害の進行阻止や QOL の改善・維持が期待され、安全性も確認された (Grade A, Level Ib)。
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>	<ol style="list-style-type: none"> 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。 出血後可及的早期の投与がより有効である。 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。 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。
FVIIa/FX 製剤 (バイクロット)	<p><u>添付文書上の用法・用量</u></p> <p>【初回投与】 FVIIa として 60～120 µg/kg を 静脈内に投与</p> <p>【追加投与】 初回投与から 8 時間以上の間 隔をあけて初回投与の容量と 合わせて 180 µg/kg を超えない よう投与</p>	

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

文献

- 157) Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, Grigorian A, Ewenstein B, Wong WY: Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* **20**: 65–72, 2014.

2015年補遺版インヒビター保有

著者の利益相反(COI)の開示:

天野景裕: 講演料・原稿料(バクسالタ)

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)

家子正裕: 講演料・原稿料(バイエル薬品, ブリストル・マイヤーズ, 日本ベーリンガーインゲルハイム)

松下 功: 臨床研究費(アステラス製薬)

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)