

日本血栓止血学会

血友病患者に対する止血治療ガイドライン：2019年補遺版 ヘムライブラ®(エミシズマブ)使用について

血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会（委員長以外は 50 音順）

徳川多津子^{1,§}（委員長），石黒 精²，大平勝美³，岡本好司⁴，酒井道生^{5,§}，鈴木隆史^{6,§}，竹谷英之^{7,§}，
長江千愛^{8,§}，野上恵嗣^{9,§}，藤井輝久^{10,§}

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

² 国立成育医療研究センター教育研修センター／血液内科〔〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1〕

³ 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〕

⁴ 北九州市立八幡病院外科／消化器・肝臓病センター〔〒805-8534 福岡県北九州市八幡東区尾倉 2 丁目 6-2〕

⁵ 宗像水光会総合病院小児科〔〒811-3298 福岡県福津市日蔭野 5 丁目 7-1〕

⁶ 荻窪病院血液凝固科〔〒167-0035 東京都杉並区今川 3 丁目 1-24〕

⁷ 東京大学医科学研究所附属病院関節外科〔〒108-8639 東京都港区白金台 4 丁目 6-1〕

⁸ 聖マリアンナ医科大学小児科〔〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2 丁目 16-1〕

⁹ 奈良県立医科大学小児科〔〒634-8522 奈良県橿原市四條町 840〕

¹⁰ 広島大学病院輸血部〔〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3〕

[§] 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^{11,§,*}，岡 敏明^{12,§}，小倉妙美^{13,§}，嶋 緑倫^{9,§,#}，白幡 聡^{14,§}，瀧 正志^{15,§}，西田恭治^{16,§}，日笠 聡^{1,§}，
福武勝幸^{11,§,*}，堀越泰雄^{13,§}，松下 正^{17,§}，松本剛史^{18,§}，窓岩清治^{19,§}

¹¹ 東京医科大学臨床検査医学分野，¹² 札幌徳洲会病院小児科，¹³ 静岡県立こども病院血液腫瘍科，¹⁴ 北九州八幡東病院，¹⁵ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科，¹⁶ 国立病院機構大阪医療センター感染症内科，¹⁷ 名古屋大学医学部附属病院輸血部，¹⁸ 三重大学医学部附属病院輸血・細胞治療部，¹⁹ 東京都済生会中央病院臨床検査医学科

*CSL ベーリング寄附講座（兼任）

#CSL ベーリング寄附講座（兼任），武田薬品工業寄附講座（兼任），中外製薬寄附講座（兼任）

はじめに

1) 補遺版作成の経緯

血友病診療における止血療法は，凝固因子製剤の登場そして安全性・利便性の向上に伴い，インヒビター非保有例では不足する凝固因子の補充療法，インヒビター保有例においてはバイパス止血製剤の輸注が標準的治療として行われてきた。しかし，2018年5月に本邦でインヒビター保有血

友病 A に対する新規治療薬としてヘムライブラ®（エミシズマブ）が使用できるようになり、同年 12 月にはインヒビター非保有血友病 A に対して効能追加されたことで、現在インヒビターの有無に関わらず血友病 A の治療は転換期を迎えている。

既存の凝固因子製剤が静脈注射であったのに対し、皮下注射という投与経路の利便性の高さおよび臨床試験データからの出血予防効果の高さから、ヘムライブラの使用症例増加が今後の実臨床において予想される。しかし、今までの血友病治療薬と全く作用機序が異なるため現行のガイドラインでは対応が困難であること、また現行のガイドライン改訂作業中に起こり得る臨床現場での混乱および患者側への不利益の回避、そして医療経済的な面への配慮を目的とし、インヒビター保有・非保有血友病 A へのヘムライブラ使用に関して、現行のガイドライン「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」¹⁾「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」²⁾における補遺版を、Clinical Question (CQ) と Future research Question (FQ) で構成し作成することとした。

なお、2019 年 9 月時点のヘムライブラ使用に関するエビデンスは、主に国際第 III 相臨床試験データ (HAVEN 試験) と国内第 III 相試験 (HOHOEMI 試験) のみであるため、エビデンスレベルはシステマティックレビューを行わず、治験データと各疾患の特性を元にガイドライン委員の投票で決定した。

2) CQ (推奨グレード)・FQ 一覧

インヒビター保有血友病 A に対する使用

- CQ1. ヘムライブラは全てのインヒビター保有血友病 A に推奨されるか？ (1B)
- FQ1. ヘムライブラ投与中のインヒビター保有血友病 A に対する出血時の止血管理はどのようにすべきか？
- FQ2. ヘムライブラ投与中のインヒビター保有血友病 A に対する処置時・手術時の止血管理はどのようにすべきか？
- FQ3. 免疫寛容導入療法 (ITI) とヘムライブラの併用は推奨されるか？

インヒビター非保有血友病 A に対する使用

- CQ2. ヘムライブラは乳幼児を除く全てのインヒビター非保有重症血友病 A に推奨されるか？ (2B)
- FQ4. ヘムライブラ投与中のインヒビター非保有血友病 A に対する出血時の止血管理はどのようにすべきか？
- FQ5. ヘムライブラ投与中のインヒビター非保有血友病 A に対する処置時・手術時の止血管理はどのようにすべきか？
- FQ6. 乳幼児のインヒビター非保有血友病 A にヘムライブラは推奨されるか？
- FQ7. 非重症のインヒビター非保有血友病 A にヘムライブラは推奨されるか？

3) 文献検索

検索データベースは PubMed および医学中央雑誌を用いた。2019 年 9 月 13 日までを対象期間とし、PubMed: (emicizumab) AND (hemophilia), 医学中央雑誌: (ヘムライブラ) AND (血友病) または (エミシズマブ) AND (血友病) の式で文献検索を行うと同時にハンドリサーチによる検索も行った。また、エビデンスレベルの高い重要な学会抄録も対象に含めた。

4) エビデンスレベルについて

各 CQ に用いたエビデンスについては、表 1 を用いて評価し、エビデンス総体については表 2 に基づき評価し示した。

表 1 文献のエビデンスレベル

エビデンスレベル	研究方法
レベル A	ランダム化比較試験 (RCT)
レベル B	質の低い RCT または質の高い観察研究・コホート研究
レベル C	対照と比較した観察研究・コホート研究
レベル D	症例集積研究またはエキスパートコメント

表 2 CQ におけるエビデンス総体の強さおよび推奨の強さ

エビデンス総体の強さ	定義
A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない
推奨の強さ	エビデンスの確実性
1 (強い)	強い～中程度
2 (弱い)	弱い～非常に弱い

(Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017 (https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/manual_all_2017.pdf)を参考に作成)

1. ヘムライブラについて (総説)

1) 特徴

本薬剤は、抗体改変技術を用いて創製された遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体 (バイスペシフィック抗体) で、活性型第 IX 因子 (FIXa) と第 X 因子 (FX) を架橋することにより、FIXa による FX の活性化反応を促進する活性型第 VIII 因子 (FVIIIa) の補因子機能を代替する³⁾、いわゆる non-factor 製剤の一つである。この作用は第 VIII 因子 (FVIII) に対するインヒビターの存在の有無に関わらず全ての先天性血友病 A 患者に有効である⁴⁾。

特徴として、血中半減期が約 4～5 週と長く^{4,5)}、また体内薬物動態は FVIII 製剤に比べて個人差が少ないことから^{6,7)}、用量は体重当たりで一定に設定されている。そのため、体重変動のある場合は (特に成長期の小児等) 体重に合わせて 1 回量の調整が適宜必要となる。

2) モニタリングの問題

血友病 A 患者における止血治療のモニタリングは、日本において通常、APTT ベース凝固一段法による FVIII 活性値測定で行われる。またインヒビター力価測定の際に用いるベセスダ法も APTT ベース凝固一段法による FVIII 活性値を利用する。APTT は試薬により血漿中の接触因子を活性化して凝固時間を測定する検査であるが、ヘムライブラは活性型となる時間を必要としないので実際の凝固能よりもはるかに凝固時間が短縮し、FVIII 活性値のみならずインヒビター力価も、ヘムライブラ投与下では正確な値を示さない⁸⁾。したがって、これらの検査は止血効果のモニタリングと

しては使用できない。(ウシ凝固因子を用いた合成基質法では、ヘムライブラ投与下でも FVIII 活性値およびインヒビター値の測定が可能のため、海外では同検査法をモニタリングに推奨している場合もあるが、2019年9月現在において日本では保険収載されていない。) また、Rotational thromboelastometry (ROTEM)⁹⁾ や凝固波形解析^{10,11)}、トロンビン生成能試験 (TGT)¹²⁾ 等による包括的凝固能の評価を目指したモニタリングも報告されているが、現時点ではまだ研究室レベルの検査であり、モニタリングに適した検査法の確立が今後の課題である。

なお、通常の検査法では FVIII 活性値とインヒビター力価を測定することはできないが、患者血漿に抗エミズマブ抗体を添加することで測定可能となる⁸⁾。FVIII 活性値とインヒビター力価の測定については、測定プログラムを中外製薬と SRL 株式会社が提携し提供しているため、いずれの医療機関でも利用可能である。

3) 抗薬物抗体発生

ヘムライブラに対する抗薬物抗体 (ADA) の発生が報告されており、第 I/II 相臨床試験では 18 人中 4 人 (22.2%) で ADA が検出され、すべてが非中和抗体であった⁴⁾。国際第 III 相臨床試験 (HAVEN1-4 試験) では 3.5% (398 人中 14 人) の ADA 陽性を認めており¹³⁾、うち 3 例に中和活性を有すると思われる抗エミズマブ抗体を認め、さらにその中の 1 例は血中のヘムライブラが完全に中和され出血が増加したため試験中止となった¹⁴⁾。

ヘムライブラに対する ADA の多くは非中和抗体であるため、ADA が検出されていても投与継続で止血効果を認める場合もあるが、出血症状が増える場合は中和抗体の可能性もあるため注意が必要である。ADA の存在を疑う指標として、APTT が以前ほど短縮しなくなるため¹⁵⁾、凝固能モニタリングとして APTT は有用ではないが、ADA 発生を監視するための APTT 測定は適宜施行する。

なお、ADA を疑うような APTT 延長や出血頻度の増加があれば、中外製薬にヘムライブラ血中濃度測定を依頼する¹³⁾。

4) 副作用

国内外臨床試験において、最も一般的な副作用は紅斑、掻痒、血腫、腫脹等の注射部位反応で約 21.5% (391 例中 84 例) に認め、いずれも非重篤 (軽度～中等度) であった¹³⁾。(うち第 I 相臨床試験の 1 例は注射部位紅斑で投与中止)。

重篤な有害事象としては、12 歳以上を対象としたインヒビター保有血友病 A に対する国際第 III 相臨床試験 (HAVEN1 試験) で報告された 5 例の血栓性事象があり、うち 2 例が深部静脈血栓症、残り 3 例は血栓性微小血管障害 (TMA) で、すべて高用量の活性型プロトロンビン複合体製剤 (aPCC) との併用時に出現している (FQ1 を参照)。静脈血栓症の 2 例はヘムライブラと aPCC の中止で改善、TMA の 3 例もヘムライブラと aPCC を中止し、うち 2 例は血漿交換を併用し改善を認めた¹⁶⁾。これらの有害事象発生に伴い、高用量 aPCC 併用に対する警告 (初回投与量 < 50 U/kg かつ 24 時間以内の総投与量を < 100 U/kg とする) がなされ、以後の臨床試験では重篤な血栓性有害事象は報告されていない。

5) 使用方法および導入時の注意事項

投与経路は皮下投与で、開始から 4 週目までは有効な血中濃度に達し維持するための導入期として毎週 3 mg/kg の投与を行い、5 週目からは①毎週 1.5 mg/kg、②隔週 3 mg/kg、③ 4 週毎に 6 mg/kg のいずれかに移行する。いずれのレジメンでも同等の出血予防効果が報告されているため、レジメ

ン選択については処方医と患者・家族（ケアギバー）で相談し決定する。凝固因子製剤と同様に在宅自己注射可能な薬剤であるが、注射手技、副作用および効果の確認のため、導入期は導入施設もしくは連携する医療機関での投与を考慮する。

定期補充療法を施行中のインヒビター非保有患者でヘムライブラを導入する際は、導入開始後1週間はヘムライブラの血中濃度が低いため、必要により定期補充療法を継続する。

しかしながら、aPCC 定期輸注療法を施行中のインヒビター保有例においては、aPCC とヘムライブラの併用における血栓性有害事象が報告されているため、aPCC はヘムライブラ導入前日（24時間前）より中止する。また、在宅用の出血時治療製剤は、遺伝子組み換え型活性化第 VII 因子製剤（rFVIIa）へ変更しておく。

本薬剤は定期投与による出血予防を目的としているため、ヘムライブラ使用中の止血管理にはバイパス止血製剤および FVIII 製剤の併用が必要となる。出血時や活動時の出血リスクの軽減、処置・手術時の対応については、FQ1, 2（インヒビター保有例）または FQ4, 5（インヒビター非保有例）を参照のこと。

6) 導入施設について

インヒビター非保有例に対するヘムライブラの導入は、本剤および血友病治療に知識を有する医師が在籍し、通常診療時及び重大な出血・手術に対する適切な処置を行うことが可能な施設、またはこれらの施設と連携可能な施設で行われることが望ましい。

なお、インヒビター保有例に対しては、上記条件に加え、rFVIIa が使用可能、本剤と aPCC または血漿由来第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤（FVIIa/FX）との併用投与にあたって必要な血液凝固系検査等の実施が可能、血栓性有害事象に対する適切な処置を行うことが可能、またはこれらの施設と連携が可能等の施設基準が設けられているため、導入できる施設が限定されていることに留意する¹³⁾。

上記に該当しない施設や経験が少ない施設でヘムライブラの導入を考慮、もしくは患者が希望する際は、インヒビター保有・非保有に限らず専門施設へ紹介する。

2. インヒビター保有血友病 A に対する使用

CQ1. ヘムライブラは全てのインヒビター保有血友病 A に推奨されるか？

推奨とグレード：

ヘムライブラは全てのインヒビター保有血友病 A に推奨する。(1B)

インヒビター保有例は、一般的にインヒビター非保有例よりも出血の頻度が高く、またより重篤な出血を合併するリスクを伴っているため、出血予防効果の高い治療が求められてきた。aPCC 定期輸注による出血予防効果も報告され日本でも保険適用となっているが、1 回輸注量や輸注頻度が課題となっている。

12 歳以上を対象としたインヒビター保有血友病 A に対する国際第 III 相臨床試験(HAVEN1 試験)において¹⁶⁾、週 1 回のヘムライブラ投与による出血予防群と出血時バイパス止血製剤での治療群とで 2:1 でランダム化し、それぞれで治療を要した出血について比較したところ、出血時治療群よりヘムライブラ群が有意に出血頻度の低下を認めた（年間出血率（回/年）；中央値（回/年）、へ

ムライブラ群 2.9 ; 0.0, 出血時治療群 23.3 ; 18.8 $p < 0.0001$). また, aPCC 定期輸注例では, 一部の症例で aPCC 定期輸注時とヘムライブラ投与時の出血回数を比較する観察試験が行われ, その結果でも aPCC 定期輸注時よりヘムライブラの方が出血予防効果の高いことが証明された (年間出血率 (回/年), ヘムライブラ投与時 3.3, aPCC 投与時 15.7 $p = 0.0003$). さらに, 本試験において, 出血頻度の低下のみでなく QOL も改善したことが報告された¹⁷⁾.

12 歳未満 (または 40 kg 未満の 12 歳以上) を対象としたインヒビター保有血友病 A に対する国際第 III 相臨床試験 (HAVEN2 試験) は非盲検試験かつまだ継続中ではあるが, 中間報告で HAVEN1 と同様の高い出血予防効果が報告され¹⁴⁾, また単施設におけるインヒビター保有血友病 A の乳幼児 (11 例: 中央値年齢 26 カ月) に対するヘムライブラ使用経験報告でも, 出血予防効果と安全性の報告がされている¹¹⁾.

以上より, 全てのインヒビター保有血友病 A にヘムライブラを推奨する.

ただし, 新たにインヒビターの発生が診断される例は, 診断時に出血症状を伴っている場合も多く, その際にはまずバイパス止血剤での止血治療を行い, 止血が完了した後にヘムライブラ導入を考慮する. また, 免疫寛容導入療法 (ITI) を考慮する例においては, FQ3 も参照したうえで, ヘムライブラ導入を十分検討する.

FQ1. ヘムライブラ投与中のインヒビター保有血友病 A に対する出血時の止血管理はどのようにすべきか?

バイパス止血治療を併用する際には第 1 選択として rFVIIa を考慮し, 1 回投与量は 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とする.

しかし, 複数回の rFVIIa 投与で止血不良や, 出血状況および処置の侵襲性, 患者の状態から rFVIIa 以外のバイパス止血剤による止血治療が必要な際は, aPCC を用いる場合には 1 回投与量を 50 U/kg かつ 24 時間以内の総投与量が 100 U/kg を超えないこと, FVIIa/FX を用いる場合には 1 回投与量を 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (FVIIa 換算) とする.

ヘムライブラ投与下においては副作用やモニタリングの面から, 「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」¹⁾ の出血時および手術時における止血管理のアルゴリズムでは対応できないことに留意する.

また, いずれのバイパス止血剤を使用する際も血栓性有害事象合併には留意が必要であり, バイパス止血剤の使用経験が少ない場合や止血管理に苦慮する場合には専門施設へ相談する.

なお, 軽度の出血時にはバイパス止血療法は必ずしも必要ではなく, 場合によっては (特に粘膜出血等であれば) トラネキサム酸のみの投与も考慮する. また, 重度の出血時には rFVIIa とトラネキサム酸の併用も選択肢となる.

HAVEN1 試験において, aPCC 併用で深部静脈血栓症 2 例と血栓性微小血管障害 (TMA) 3 例の有害事象例が報告され, いずれの血栓性有害事象も aPCC を高用量・連日に投与した場合にのみ発症した¹⁶⁾. そのため, HAVEN1 試験以降の臨床試験では aPCC 併用に対する注意喚起がなされ, 既報の 5 例から現在まで重篤な血栓性有害事象は報告されていない. なお, rFVIIa 併用については, HAVEN1, 2 試験および HAVEN4 試験 (12 歳以上のインヒビター保有・非保有血友病 A に対して施行された国際第 III 相臨床試験) において, 1 回用量 $100 \pm 20 \mu\text{g}/\text{kg}$ (中央値は概ね 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$),

従来の止血治療時と同様の投与間隔と累積投与で重篤な血栓性有害事象は認めていない（最終2017年12月時点でのデータ解析¹⁸⁾。またFVIIa/FXにおいては、わが国のみで販売されている薬剤であるため、ヘムライブラとの併用例はほぼ報告がなく、血栓性有害事象の発生リスクについては不明である。

FQ2. ヘムライブラ投与中のインヒビター保有血友病 A に対する処置時・手術時の止血管理はどのようにすべきか？

処置・手術の侵襲度を確認のうえ、出血リスクが高いことが予想される場合はバイパス止血剤での止血管理を考慮する。なお、使用製剤や投与量についてはFQ1と同様である。また、侵襲の低い処置や小手術時（特に歯科処置）およびrFVIIaの投与を必要とする侵襲の高い処置や手術時に、トラネキサム酸の併用も選択肢となる。

FQ1と同様に、「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：2013年改訂版¹⁾」の出血時および手術時における止血管理のアルゴリズムでは対応できないこと、また、いずれのバイパス止血剤を使用する際も血栓性有害事象の合併に留意し、バイパス止血剤の使用経験が少ない場合や止血管理に苦慮する場合には専門施設へ紹介する。

HAVEN1-4試験における処置・手術時では、侵襲の低い処置や小手術（主に歯科処置や中心静脈デバイス設置術等）に対して凝固因子製剤の予備的投与せずに施行可能であった例が多かったことが報告されている¹⁹⁾。しかし、全ての症例で投与が不要であったわけではなく、また、インヒビター保有例は非保有例に比べて止血不良となるリスクがあることに留意が必要である。

インヒビター力価が低い場合には、従来であれば凝固第VIII因子製剤による中和療法も選択肢となるが、しかし、抗エミシズマブ抗体を用いた検査体制が整っていなければ、エミシズマブ投与下で十分に中和ができていないかを確認することはできない。中和が不十分であれば止血効果が十分に得られないため、バイパス止血療法よりも止血不良となる可能性がある。従って、抗エミシズマブ抗体を利用した検査ができない場合は、インヒビター力価が低くてもバイパス止血療法での止血管理を提案するが、待機可能な侵襲の高い処置や大手術の場合は、まずは検査体制を整備し中和療法にも対応できるようにしておくことを考慮する。

FQ3. 免疫寛容導入療法（ITI）とヘムライブラの併用は推奨されるか？

現状においては、まだITIとヘムライブラの併用については統一見解がないため、安易な併用は望ましくない。もしヘムライブラとITIの併用を考慮する場合には、専門施設へ紹介する。

ITIは、インヒビターが発生した際に、インヒビターの根絶を目的として導入を検討すべき治療法である。（ITIの詳細については「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¹⁾」を参照のこと）

しかし、ITIでインヒビター値が低下～消失するまでは出血リスクが伴うことから、出血時のバイパス止血剤やaPCC定期輸注との併用が必要となる場合が多い。そこで、ヘムライブラとITIの併用が検討され、臨床研究²⁰⁾も報告されているが、まだ症例数も少ない。

3. インヒビター非保有血友病 A に対する使用

CQ2. ヘムライブラは乳幼児を除く全てのインヒビター非保有重症血友病 A に推奨されるか？

推奨とグレード：

ヘムライブラは乳幼児を除く全てのインヒビター非保有重症血友病 A において、活動性の高さや標的関節の有無等を考慮した上で、FVIII 製剤の定期補充療法よりも有益性が見込まれる場合に提案する。(2B)

12 歳以上の治療経験のあるインヒビター非保有重症血友病 A に対する国際第 III 相臨床試験 (HAVEN3 試験) で、出血時 FVIII 補充群と比較してヘムライブラ投与群で良好な出血予防効果が報告され (治療を要した年間出血率 (回/年)；中央値 (回/年), ヘムライブラ週 1 回投与群 1.5；0.0, 2 週に 1 回投与群 1.3；0.0, 出血時治療群 38.2；40.4 $p < 0.0001$), その効果は FVIII 製剤の定期補充療法よりも高い可能性が示唆された (治療を要した年間出血率 (回/年), 定期補充時 4.8, ヘムライブラ週 1 回投与时 1.5)²¹⁾. ただし, 本臨床試験でのランダム化は, 定期補充療法群でなく出血時補充療法を対照群として行われ, 定期補充療法との比較は, ヘムライブラ導入前の観察研究を行った一部の症例で解析されているため症例数は多くない ($n = 48$). インヒビター非保有重症血友病 A において, FVIII 製剤の定期補充療法は, 関節出血抑制効果だけでなく長期的な関節保護に対する効果認められていることから, この臨床試験の結果のみで判断するのは時期尚早と考える.

定期補充療法の課題の一つには頻回の静脈注射を必要とすることであり, その点においては皮下投与であるヘムライブラの利便性は高く, 静脈注射が困難で出血リスクを伴う症例に対してはヘムライブラの使用を提案する. また, ヘムライブラでの止血能は FVIII 等価活性で 15% 相当と推測される²²⁾ ことを考慮すると, 活動性が低い症例においても良い適応となる可能性がある.

しかし, 活動性の高い症例や標的関節を有する症例などにおいては, ヘムライブラよりも定期補充療法の方が出血抑制に有効な可能性もあるため, どちらの治療を選択するかは個々の症例において検討が必要である.

なお, 12 歳未満のインヒビター非保有血友病 A を対象とした国内第 III 相臨床試験 (HOHOEMI 試験) の結果が報告され, 13 例 (年齢範囲: 4 か月 ~ 10 歳) に対し隔週投与 (6 例, 年齢中央値: 6.6 歳) と 4 週に 1 回投与 (7 例: 年齢中央値: 4.1 歳) を施行し, 治療を要した年間出血回数はそれぞれ 1.3 回, 0.7 回と, HAVEN3 試験と同様に出血予防効果が認められた²³⁾. ただし, 非盲検試験であるため, FVIII 製剤の定期補充療法との有効性は比較されていないことに留意が必要である.

以上より, ヘムライブラはインヒビター非保有重症血友病 A において, 活動性の高さや標的関節の有無等を考慮した上で, FVIII 製剤の定期補充療法よりも有益性が見込まれる場合に提案とするが, ただし乳幼児に関するデータは少ないことから, 乳幼児を除く全ての症例に対しての提案とする. (乳幼児に対するヘムライブラの使用については FQ6 を参照のこと.)

FQ4. ヘムライブラ投与中のインヒビター非保有血友病 A に対する出血時の止血管理はどのようにすべきか？

軽度の出血の場合は FVIII 製剤の補充をせずとも, 止血が得られる可能性があるが, 軽症血友病症例では補充療法の開始が遅れたために重度の出血症状をきたす場合もあることから, 出

血症状が悪化する前、または出血リスクが高いことが想定される活動時には、FVIII 製剤の補充が望ましい。

ヘムライブラと FVIII 製剤の併用は相乗効果ではなく、相加効果であることが報告されていることから¹⁰⁾、FVIII 製剤の補充はこれまでと同様、「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」²⁾の出血時補充に準じた施行で問題ないと考えられる。

特に標的関節を有する症例における関節出血では、例え軽度であっても重度とみなして補充を行なうことが推奨されているため、標的関節における関節出血に対しては従来通りの補充を行なうことを推奨する。

また、ヘムライブラ投与中は、通常の APTT 測定によるモニタリングができなくなることに留意し、止血に難渋するような場合は専門施設へ相談する。

ヘムライブラ投与中の凝固機能は FVIII 等価活性 15% 程度と推測されていることから²²⁾、出血時にはその重症度によって FVIII 製剤の補充が必要となる。

臨床試験においても出血時や処置・手術時に FVIII 製剤の追加投与が行われているが、血栓症等の重篤な有害事象は認めていない。

ヘムライブラ投与中の身体活動時における出血リスクについては現状において明確ではないが、カテゴリー 2（身体の衝突が起き得るスポーツ）以上の身体活動時に FVIII が 50% であると、安静時もしくはカテゴリー 1 の身体活動時レベルに出血リスクが低下することが報告されている²⁴⁾。このことから、カテゴリー 2 以上となる強度の高い身体活動を行う場合は、ヘムライブラ投与中であっても FVIII 製剤の予備的補充を考慮する。

FAQ5. ヘムライブラ投与中のインヒビター非保有血友病 A に対する処置時・手術時の止血管理はどのようにすべきか？

侵襲の低い処置および小手術の場合は、FVIII 製剤の補充を行わなくても止血できる可能性はあるため、必ずしも補充を必要としないが、処置の内容や処置後の止血状況等を確認のうえ、適宜補充の必要性について検討する。

侵襲の高い処置および大手術の場合は、FVIII 製剤による止血管理が必要と考えられるため、「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」²⁾に則して補充療法を行う。

FVIII 製剤の投与期間が短縮できる可能性はあるため、創部の状況等を確認しながら補充期間を調整することが望ましい。

ただし、ヘムライブラ投与中は、通常の APTT 測定による止血効果やインヒビター発生のモニタリングができなくなることから、待機的な大手術を実施する際には最低限抗エミシズマブ抗体を添加した APTT 測定が院内で可能となる体制を整えること、またそれが困難な場合は専門施設へ紹介する。

FAQ と同様に、ヘムライブラ投与中の凝固機能は FVIII 等価活性 15% 程度と推測されていること²²⁾、そして、ヘムライブラと FVIII 製剤の併用は相乗効果ではなく、相加効果であることが報告されていることから¹⁰⁾、処置・手術時にもその侵襲度によって FVIII 製剤の補充が必要となる。

臨床試験においても出血時や処置・手術時に FVIII 製剤の追加投与が行われているが、血栓症等の重篤な有害事象は認めていない。

FQ6. 乳幼児のインヒビター非保有血友病 A にヘムライブラは推奨されるか？

乳幼児における出血予防療法は必要であることが示唆され、静脈注射が困難かつ出血症状を認めていない症例（出血症状がある場合はまず FVIII 製剤による止血治療を優先させる）においては、ヘムライブラ導入も選択肢の一つと考えられる。

静脈注射に最も難渋すると考えられる乳幼児例は、ヘムライブラの良い適応と考えられる一方で、臨床試験結果が未発表であり使用例も少なく、体内薬物動態や効果が他の年齢層と同等かまだ明確ではない。また現状において、ヘムライブラと FVIII 製剤の定期補充療法のどちらが乳幼児に対し出血予防効果および将来的な血友病性関節障害発生の抑制効果が高いのか、さらに FVIII に対するインヒビター、もしくはヘムライブラへの ADA 発生リスクについても不明である。特に、FVIII のインヒビター発生に対しては、乳幼児期にヘムライブラを導入することで、FVIII 製剤への曝露が定期的ではなく出血時や処置・手術時のみとなり、そして一次定期補充療法導入に比べ曝露する年齢も上がる可能性があるため、それらがどう影響するか不明であることに十分留意する。

しかし、乳幼児の重症例では頭蓋内出血の合併率が高いことが知られており、その予防は臨床的課題の1つである。最近では定期補充療法導入がより低年齢化し、それにより頭蓋内出血の合併率低下も報告されている²⁵⁾。

FQ7. 非重症のインヒビター非保有血友病 A にヘムライブラは推奨されるか？

定期補充療法を必要とする出血頻度の高い患者であれば、非重症のインヒビター非保有血友病 A であってもヘムライブラの適応となる可能性はある。

一方で、出血頻度が少なく、出血時や処置時の補充療法のみで治療が可能な症例においては（医療経済的な面も考慮すると）、ヘムライブラの使用は望ましくない。

非重症のインヒビター非保有血友病 A に対するヘムライブラの臨床試験は実施されていないことから、現状においては臨床データがなく、年間の出血回数が何回以上であればヘムライブラの適応であるかの判断基準を設定することは困難である。

そのため、非重症のインヒビター非保有血友病 A に対するヘムライブラの適応は、個々の症例で出血頻度、関節障害や他の合併症等を踏まえて総合的に検討し、もし判断困難な場合は専門施設へ相談する。

著者の利益相反 (COI) の開示：

鈴木隆史：講演料・原稿料（サノフィ・武田薬品工業）

臨床研究費（ノボ ノルディスクファーマ、中外製薬、バイエル薬品）

野上恵嗣：講演料・原稿料（中外製薬、バイオベラティブ）

藤井輝久：講演料・原稿料（シャイアジャパン、バイオベラティブ）

- 臨床研究費（中外製薬，バイエル薬品，シャイアジャパン）
- 石黒 精：臨床研究費（中外製薬，ノボ ノルディスクファーマ）
- 大平勝美：役員（社会福祉法人 はばたき福祉事業団）
- 天野景裕：講演料・原稿料（バイオベラティブ，CSL ベーリング，ノボ ノルディスクファーマ）
寄附講座（CSL ベーリング）
- 嶋 緑倫：講演料・原稿料（中外製薬）
臨床研究費（中外製薬）
研究費（中外製薬）
寄附講座（CSL ベーリング，武田薬品工業，中外製薬）
- 瀧 正志：臨床研究費（中外製薬，ノボ ノルディスクファーマ）
- 西田恭治：講演料・原稿料（バイエル薬品）
臨床研究費（中外製薬）
- 日笠 聡：臨床研究費（サノフィ，武田薬品工業）
- 福武勝幸：顧問職（(株) エスアールエル）
講演料・原稿料（バイエル薬品，中外製薬）
臨床研究費（中外製薬）
寄附講座（CSL ベーリング）
- 松下 正：講演料・原稿料（ノボ ノルディスクファーマ）
臨床研究費（BioMarin_Pharmaceutical_Inc., ファイザー）

その他の著者の利益相反（COI）の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文 献

- 1) 酒井道生，瀧正志，家子正裕，井田孔明，大平勝美，勝沼俊雄，高橋芳右，野上恵嗣，日笠聡，福武勝幸，松下功，松本雅則，窓岩清治：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．*血栓止血誌* **24**: 640–658, 2013.
- 2) 藤井輝久，天野景裕，渥美達也，石黒精，大平勝美，岡本好司，勝沼俊雄，嶋緑倫，高橋芳右，松下正，松本剛史，森下英里子：インヒビターのない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．*血栓止血誌* **24**: 619–639, 2013.
- 3) Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, Yoshihashi K, Okuyama-Nishida Y, Saito H, Tsunoda H, Suzuki T, Adachi H, Miyazaki T, Ishii S, Kamata-Sakurai M, Iida T, Harada A, Esaki K, Funaki M, Moriyama C, Tanaka E, Kikuchi Y, Wakabayashi T, Wada M, Goto M, Toyoda T, Ueyama A, Suzuki S, Haraya K, Tachibana T, Kawabe Y, Shima M, Yoshioka A, Hattori K: A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* **18**: 1570–1574, 2012.
- 4) Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Kasai R, Yoneyama K, Yoshida H, Nogami K: Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia with or without inhibitors. *Blood Adv* **1**: 1891–1899, 2017.
- 5) Uchida N, Samber T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, Shime M: A first-in-human phase I study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* **127**: 1633–1641, 2016.
- 6) Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak-Dawidziak M, Selak Bienz N, Hermans C, Campinha-Bacote A, Kiialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jimenez-Yuste V: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicenter, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* **6**: e295–e305, 2019. (レベル C)
- 7) Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, Levy GG, Kasai R, Iida S, Shima M, Kawanishi T: A pharmacometric approach to substitute for a conventional dose-finding study in rare diseases: Example of phase III dose selection for emicizumab in hemophilia A. *Clin Pharmacokinet* **57**: 1123–1134, 2018.

- 8) Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M: Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotype monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost* **16**: 1383–1390, 2018.
- 9) Yada K, Nogami K, Ogiwara K, Shida Y, Furukawa S, Yaoi H, Takeyama M, Kasai R, Shima M: Global coagulation function assessed by rotational thromboelastometry predicts coagulation-steady state in individual hemophilia A patients receiving emicizumab prophylaxis. *Int J Hematol* **110**: 419–430, 2019.
- 10) Nogami K, Matsumoto T, Tabuchi Y, Soeda T, Arai N, Kitazawa T, Shima M: Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody emicizumab. *J Thromb Haemost* **16**: 1078–1088, 2018.
- 11) Barg AA, Avishai E, Budnik I, Levy-Mendelovich S, Barazani TB, Kenet G, Livnat T: Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer* **62**: e27886, 2019. (レベル D)
- 12) Dargaud Y, Lienhart A, Janbain M, Le Quellec S, Enjolras N, Negrier C: Use of thrombin generation assay to personalize treatment of breakthrough bleeds in a patient with hemophilia and inhibitors receiving prophylaxis with emicizumab. *Haematologica* **103**: e181–e183, 2018.
- 13) 中外製薬 (株). ヘムライブラ®皮下注 30 mg, 60 mg, 90 mg, 105 mg, 150 mg 適正使用ガイド (先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制). 2019 年 2 月改訂.
- 14) Young G, Liesner R, Sidonio RF Jr, Oldenburg J, Jimenez-Yuste V, Mahlangu J, Kruse-Jarres R, Wang M, Chang T, Uguen M, Doral M, Schmitt C, Levy GG, Shima M, Mancuso ME: Emicizumab Prophylaxis Provides Flexible and Effective Bleed Control in Children with Hemophilia A with Inhibitor: Results from the HAVEN 2 Study. *Blood* **132**: 632, 2018. (レベル C)
- 15) Kitazawa T, Shima M: Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. *Int J Hematol* 2018;Oct 22 doi: 10.1007/s12185-018-2545-9. [Epub ahead of print].
- 16) Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M: Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* **377**: 809–818, 2017. (レベル B)
- 17) Oldenburg J, Mahlangu J, Bujan W, Trask P, Callaghan MU, Young G, Asikanius E, Peyvandi F, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Xu J, Windyga J, Shima M, Mackensen S: The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN1 Study. *Haemophilia* **25**: 33–44, 2019. (レベル B)
- 18) Levy GG, Asikanius E, Kuebler P, Benchikh El Fegoun S, Esbjerg S, Seremetis S: Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost* **17**: 1470–1477, 2019. (レベル D)
- 19) Santagostino E, Oldenburg j, Chang T, Xu J, Chebon S, Doral M, Jimenez-Yuste V, Liesner R, Croteau S, Lambert T, Kempton C, Pipe S, Dhalluin C, Selak Bienz N, Vignal C, Lehle M, Young G, Kruse-Jarres R: Surgical experience from four phase III studies (HAVEN 1-4) of emicizumab in persons with haemophilia A (PwHA) with or without FVIII inhibitors. *Res Pract Thromb Haemost* **3**: 115, 2019. (abstract)
- 20) Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr: Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia* **25**: 789–796, 2019.
- 21) Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Prie I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jimenez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R: Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* **379**: 811–822, 2018. (レベル B)
- 22) Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, Sakamoto Y, Haraya K, Kawabe Y, Shima M, Yoshioka A, Hattori K: Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. *J Thromb Haemost* **12**: 206–213, 2014. (レベル D)
- 23) Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, Suzuki T, Taki M: A multicenter, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* **25**: 979–987, 2019. (レベル C)
- 24) Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, Barnes C, Curtin JA, Mathieu E, Monagle P, Brown SA: Association between physical activity and risk of bleeding in children with hemophilia. *JAMA* **308**: 1452–1459, 2012.
- 25) Chalmers EA, Alamelu J, Collins PW, Mathias M, Payne J, Richards M, Tunstall O, Williams M, Palmer B, Mumford A: Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003–2015: A national cohort study. *Haemophilia* **24**: 641–647, 2018.