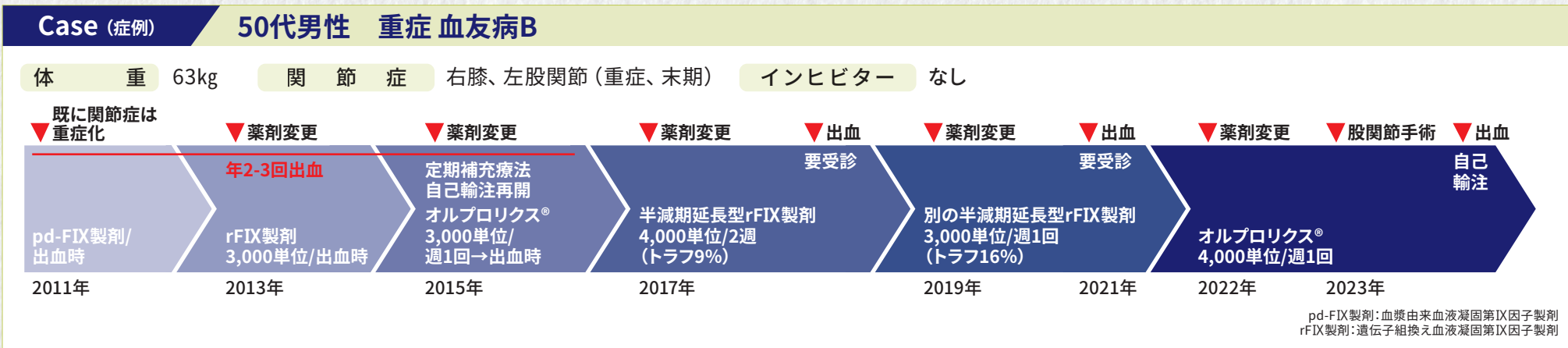


紹介したのは臨床症例の一部であり、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

千葉大学医学部附属病院 小児科 日野 もえ子 先生

臨床症状の改善を重視して治療を選択し、ピアサポートで治療に前向きになった症例



本症例は重症血友病Bの50代男性です。血友病性関節症が特に右膝と左股関節で進行しており、私が診療にかかわるようになった当初は、なかなか治療に前向きになれないことが課題になっていた症例でした。定期補充療法を行っても関節の痛みの改善や出血の予防を実感できず、しだいに自己輸注も疎かになり、結局、出血時補充療法で対応する状況が続いていました。

その後、半減期延長製剤としてオルプロリクス®が登場し、本症例も「週1回ならできるかもしれない」ということで定期補充療法を再開することになりました。しかし、この時の用量は3,000単位にとどまり、補充はできても関節に痛みがある状況に大きな変化はなく、しだいにモチベーションが低下して、再び出血時補充療法に戻ってしまいました。

他の半減期延長型rFIX製剤が上市した際には、2週に1回の輸注も可能であったことから、再び定期補充療法に取り組みました。4,000単位を2週毎に輸注して、トラフ値は9%でした。それでも結局、再び右膝関節に大きな出血を起こしてしまい、出血時補充療法として一時的に4,000単位/週1回の投与としました。その後、輸注間隔を元に戻そうとしましたが、本症例は間隔が空いて活性値が低下することへの不安を訴えました。そこで、用量/輸注間隔とトラフ値を考慮し、別の半減期延長型rFIX製剤3,000単位/週1回に変更しました。結果としてトラフ値は16%を示し、その後の約2年間は大きな出血なく過ごすことができました。

本症例にとってこの出血のない期間は治療を前向きに捉えなおす契機となりました。出血をコントロールできるようになるとレジャーにも出かけるようになり、ソーシャルワーカーの提言を受けて障害年金を取得し、積極的に生活を変えていこうとする意識が高まりました。ところが、2021年に2年ぶりに右膝に大きな出血を起こしてしまい

ました。投与中の半減期延長型rFIX製剤をいったん4,000単位に増量して対処したところ、本症例はこの用量で安心感を得たようです。ただし、本症例の体重ではこの製剤を4,000単位/週1回の定期補充療法として処方することは保険査定上難しいため、4,000単位/週1回を望むならば用量に調節の余地があるオルプロリクス®へ変更してみてもどうかと提案しました。

変更に当たっては、オルプロリクス®には血管外分布の特徴があるため、トラフ値はあまり気にしなくてもよいことをあらためて説明し、それよりも臨床症状の改善が重要であることをお話ししました。ただし、定期補充療法で出血を予防しても、関節症はもはや手術が必要な段階であり、手術を受けることも前向きに考えるように促しました。その決断の大きな後押しとなったのは患者会における患者同士の情報交換でした。患者仲間が手術で良好な経過をたどっていることを知り、本症例も左股関節の手術に踏み切りました。定期補充療法及び術後の経過は順調で、以前は歩くのに2本杖が必要でしたが、今は杖なしで歩けるようになっていきます。オルプロリクス®を投与していても一度左膝に出血がありましたが、以前とは異なり、自己輸注で対処できる軽度のものでした。オルプロリクス®の副作用は特に認められておらず、臨床症状の改善が定期補充療法の心理的な忍容性も改善しています。

血友病の成人患者には、関節症が進行し、症状の改善をあきらめている症例も少なくないと思います。しかし、臨床効果を実感できる実行可能な治療法を提案することにより、治療に向き合う姿勢に変化をもたらすことが期待されます。患者さんの気持ちを前向きに変えていくには、こうした治療とともにソーシャルワーカーや患者会の影響が大きいことも実感しました。

遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子Fc領域融合タンパク質製剤【薬価基準収載】

オルプロリクス® 静注用 250 500 1000 2000 3000 4000

ALPROLIX® Intravenous エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）

生物由来製品 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

3. 組成・性状

3.1 組成
本剤は薬剤/バイアル及び溶解液（0.325%塩化ナトリウム溶液/プレフィルドシリンジ）からなる。

製品名	オルプロリクス®静注用					
	250	500	1000	2000	3000	4000
有効成分（1バイアル中）						
エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）	250 国際単位	500 国際単位	1000 国際単位	2000 国際単位	3000 国際単位	4000 国際単位
添加剤（1バイアル中）						
ヒヒスチジン	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg	19.4mg
ヒマンニール	119mg	119mg	119mg	119mg	119mg	119mg
精製白糖	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg	59.5mg
ポリソルベート20	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg	0.5mg
添付溶解液（1シリンジ5mL中）	塩化ナトリウム16.3mg					

3.2 製剤の性状

製品名	オルプロリクス®静注用					
	250	500	1000	2000	3000	4000
色・性状	本剤は白色～灰白色の塊又は粉末である（凍結乾燥製剤）。添付溶解液を加えて溶解するとき無色～微黄褐色を呈する、澄明～微乳白色の液となる。					
pH	6.5～7.5（添付溶解液で溶解時）					
浸透圧比 ¹⁾ （添付溶解液で溶解時）	0.9～1.2					

注）生理食塩液に対する比
本剤は製造工程（培養工程）において、ヒト胎児由来腎細胞株を使用している。

4. 効能又は効果

血液凝固第Ⅸ因子欠乏患者における出血傾向の抑制

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液全量で溶解し、数分かけて緩速に静脈内に注射する。
通常、1回体重1kg当たり50国際単位を投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。
定期的に投与する場合、通常、体重1kg当たり50国際単位を週1回投与、又は100国際単位を10日に1回投与から開始する。以降の投与量及び投与間隔は患者の状態に応じて適宜調節するが、1回の投与量は体重1kg当たり100国際単位を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 体重1kg当たり1国際単位の本剤を投与することにより、循環血漿中の血液凝固第Ⅸ因子レベルが1%（1国際単位/dL）上昇することが見込まれる。個々の患者における薬物動態（消失半減期、上昇値等）及び本剤に対する臨床効果は異なるため、必要量は以下の計算式に基づいて算出すること。

必要量 = 体重 × 血液凝固第Ⅸ因子の目標上昇値 × 血液凝固第Ⅸ因子の上昇値の逆数
（国際単位）（kg）（%又は国際単位/dL）〔（国際単位/kg）/（国際単位/dL）〕

7.2 急性出血時又は周術期に使用する場合は、血液凝固第Ⅸ因子活性の測定を行うなど患者の状態を観察し、下表を参考に投与量及び投与間隔を調節すること。また、国内外の最新のガイドラインも参照すること。〔8.3、1.2参照〕

急性出血時における投与量及び投与間隔の目安〔16.1.1、16.1.2参照〕			
出血の程度	必要な血液凝固第Ⅸ因子レベル（%又は国際単位/dL）	投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）	
軽度及び中等度 例：関節出血、神経血管障害を伴わない表皮出血（傷痕跡除く）、深い裂傷及び腎出血、表在性軟組織出血、粘膜出血	30～60	30～60国際単位/kg 出血所見が認められる場合、48時間毎に追加投与すること。	
重度 例：生命を脅かす出血	80～100	100国際単位/kg 追加投与に関しては、周術期における投与量及び投与方法の目安を参照すること。	

日本標準商品分類番号		876349				
承認番号	250	22600AMX00753000	薬価基準収載年月	250	2015年5月	貯法 有効期間
	500	22600AMX00754000		2500、1000、2000、3000	2014年9月	
	1000	22600AMX00755000		4000	2018年5月	
	2000	22600AMX00756000		250	2015年7月	
	3000	22600AMX00757000		4000	2014年9月	
		4000	販売開始年月		2000、1000、2000、3000	2018年5月

周術期における投与量及び投与間隔の目安〔16.1.1、16.1.2参照〕

手術の種類	必要な初回血液凝固第Ⅸ因子レベル（%又は国際単位/dL）	投与量（国際単位/kg）及び投与頻度（時間）
小手術（合併症のない抜歯を含む）	50～80	50～80国際単位/kg 通常、単回投与で十分であるが、必要に応じ、24～48時間後に追加投与を行う。
大手術（腹腔内手術、人工関節置換術を含む）	初回：60～100 1～3日目：維持レベル40～60 4～6日目：維持レベル30～50 7～14日目：維持レベル20～40	100国際単位/kg（初回投与） 最初の3日間は、初回投与で6～10時間後、及び24時間毎に80国際単位/kgの追加投与を考慮すること。 本剤は長期半減期を有することから、3日目以降は、投与量を減量し、投与間隔を48時間毎に延期すること。

8. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は、血友病の治療経験をもつ医師のもとで開始すること。
- 患者の血漿中に血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。
- 十分な血液凝固第Ⅸ因子レベルに到達・維持していることを確認するため、必要に応じ、血漿中血液凝固第Ⅸ因子レベルをモニタリングすること。〔7.2参照〕
- 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者又はその家族が適切に使用可能と判断した場合のみに適用すること。本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、患者又はその家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等について十分に説明し、在宅自己注射後何らかの異常が認められた場合や注射後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。適用後、在宅自己注射の継続が困難な場合には、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 血液凝固第Ⅸ因子製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターの有無を確認すること。〔9.1.3参照〕
- 急性過敏症反応の徴候及び症状を慎重に観察し、本剤投与初期には特に注意すること。血液凝固第Ⅸ因子投与によるアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある。〔9.1.2、11.1.1参照〕
- 術後の患者、血栓塞栓性事象のリスクのある患者、線維素溶解の徴候又は播種性血管内凝固症候群（DIC）のある患者

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。〔11.1.2参照〕

9.3 肝機能障害患者

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。〔11.1.2参照〕

9.4 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験は実施していない。本剤はFc領域を有するため、胎盤を通過する可能性がある。また、動物実験（マウス）で胎盤通過が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

9.7.1 12歳未満の患者

投与量及び投与頻度の調節について適宜検討すること。通常よりも高い投与量及び頻回な投与が必要となる可能性がある。〔16.1.2参照〕

9.7.2 新生児

投与に際しては、本剤の治療上の有益性と血栓塞栓性合併症のリスクを勘案すること。〔11.1.2参照〕

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）〔9.1.3参照〕

11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）〔9.1.4、9.3、9.7参照〕

11.2 その他の副作用

器官別大分類	頻度		
	1～2%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、味覚異常	
胃腸障害	口の錯感覚	呼吸臭	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、注入部位疼痛	
心臓障害	動悸		
腎および尿路障害	閉塞性尿路疾患	血尿、腎仙痛	
血管障害		低血圧	
代謝および栄養障害		食欲減退	
血液およびリンパ系障害			第Ⅸ因子抑制

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後の血液凝固第Ⅸ因子活性の測定において、活性化部分トロンボラスチン時間（aPTT）試験の種類が、測定結果に影響を与える可能性がある。カオリンを含むaPTT試験を用いた凝固一段法では、測定結果がみかけ上、低値を示すことがあるので注意すること。〔7.2参照〕

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤及び添付溶解液を冷所保存している場合、調製前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 添付された溶解液のみ使用すること。本剤に溶解液全量を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること（激しく振とうしないこと）。

14.1.3 他の製剤と混合しないこと。

14.1.4 溶解した液を注射器に移す場合、フィルター付バイアルアダプターを用いること。

14.1.5 溶解した液は、室温（30℃まで）で6時間保存することができる。6時間以内に使用されない場合は、廃棄すること。

14.1.6 使用後の溶液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.1.7 未使用の場合、室温（30℃まで）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で6ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないこと。

14.2.1 他剤と同じチューブを使用しないこと。また、他剤に使用した容器で、本剤と希釈液を混合しないこと。

14.2.2 溶解した液は、無色～微黄褐色を呈する、澄明～微乳白色である。沈殿又は濁りが認められる場合、使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 子供による誤用等を避けるため、薬剤の保管に十分注意すること。

14.3.2 光の影響を防ぐために、薬剤/バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。

14.3.3 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による免疫寛容導入療法の安全性と有効性は確立されていない。なお、海外において、血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターを有し、かつ血液凝固第Ⅸ因子に過敏症の既往のある血友病B患者では、血液凝固第Ⅸ因子製剤に伴う免疫寛容導入療法後、ネフローゼ症候群を発現したとの報告がある。

15.1.2 他の血液凝固第Ⅸ因子製剤において、中心静脈カテーテルを用いた持続注入により血栓症が報告されている。

20. 取扱以上の注意

外箱開封後は、避光して保存すること。

22. 包装

250国際単位×1バイアル[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×1シリンジ付] 500国際単位×1バイアル[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×1シリンジ付] 1000国際単位×1バイアル[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×1シリンジ付] 2000国際単位×1バイアル[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×1シリンジ付] 3000国際単位×1バイアル[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×1シリンジ付] 4000国際単位×1バイアル[プレフィルドシリンジ（0.325%塩化ナトリウム溶液5mL）×1シリンジ付]

●詳細は電子添文をご覧ください。 **2023年9月改訂（第2版）
また、電子添文の改訂には十分ご留意ください。 **2021年10月改訂（第1版）

くすり相談室（フリーダイヤル）
0120-109-905
月～金 9:00～17:00（祝日・休日・会社休日を除く）
ホームページ：https://www.sanofi.co.jp

製造販売：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

医薬品リスク管理計画対象製品



CASE REPORT

2024年版

実臨床におけるオルプロリクス®を用いた血友病診療

ALPROLIX® Usage In Clinical Practice

下記施設における使用経験

北九州市立八幡病院 | 札幌徳洲会病院 | 千葉大学医学部附属病院

（施設名の五十音順）

遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子Fc領域融合タンパク質製剤【薬価基準収載】

オルプロリクス® 静注用 250 500 1000 2000 3000 4000

ALPROLIX® Intravenous エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）

生物由来製品 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

サノフィ株式会社

各施設で紹介する症例は、取材時に診察されていた症例です。医師のご所属・肩書は取材当時のものです。

MAT-JP-2602539-1.0-07/2026
2026年7月作成

紹介したのは臨床症例の一部であり、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

オルプロリクス®の投与方法、規格と溶解操作

■オルプロリクス®の投与方法

オルプロリクス®の定期補充療法は50 IU/kgを週1回投与または100 IU/kgを10日ごとの投与より開始します
以降は投与量及び投与間隔を患者さんの状態に応じて適宜調節してください(100 IU/kgを超えない)

■オルプロリクス®の注射筒と規格

オルプロリクス®の注射筒
プレフィルドシリンジ

溶解液 (0.325%塩化ナトリウム溶液5mL)を含む

250 IU

500 IU

1000 IU

2000 IU

3000 IU

4000 IU

1バイアルでの
投与に該当する体重の範囲
(50 IU/kg~100 IU/kg)
で投与する場合

100 IU/kg
50 IU/kg

2.5kg
5kg

5kg
10kg

10kg
20kg

20kg
40kg

30kg
60kg

40kg
80kg

■オルプロリクス®の溶解操作

接続
デバイス
を
セット

溶解液を
バイアルへ

製剤が溶けたら
注射筒へ

輸注準備
完了

オルプロリクス®の安全性 B-LONG試験＜国際共同第Ⅲ相臨床試験＞

■インヒビター発生率[日本人及び外国人データ](主要評価項目)

国際共同第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験において、治療歴のある患者*におけるインヒビターの発生は認められませんでした。

*遺伝子組換えまたは血漿由来第Ⅸ因子製剤の実投与日数が100日以上

■副作用

国際共同第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象例119例(日本人6例を含む)中10例(8.4%)に副作用が認められました。主な副作用は、頭痛2例(1.7%)及び口の錯感覚2例(1.7%)等でした。(承認時) 重篤な副作用として、閉塞性尿路疾患が1例(0.8%)に認められました。投与中止に至った副作用、死亡例は認められませんでした。

目的:治療歴のある血友病B患者を対象としてオルプロリクス®の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
対象:治療歴®のある12歳以上の男性の先天性血友病B患者123例[内因性第Ⅸ因子活性 ≤ 2 IU/dL ($\leq 2\%$)]
注:対象患者を2つの定期補充療法群、出血時補充療法群、周術期補充療法群の4群に分け、非盲検試験を行った。
注)第Ⅸ因子製剤の実投与日数が100日以上

- ①週1回の定期補充療法群(週1回群):初回投与としてオルプロリクス®50 IU/kgを単回静脈内投与し、その後週1回(7日に1回)の投与間隔で最長52週間まで継続投与した。オルプロリクス®は50 IU/kgまたはベースラインの第Ⅸ因子活性を1~3%上回る目標トラフ値から規定された用量を投与した。【ノナコグアルファの投与について】対照薬であるノナコグアルファの薬物動態測定のため、定期補充療法群に割り付けられた一部の患者にノナコグアルファ50 IU/kgを単回静脈内投与した。続いてオルプロリクス®50 IU/kgを単回静脈内投与し、規定された用量で週1回最大52週間まで継続投与した。
- ②個別化した定期補充療法群(個別化群):初回投与としてオルプロリクス®100 IU/kgを単回静脈内投与し、その後PK評価が得られるまで同量を10日ごとに投与した。投与間隔はベースラインの第Ⅸ因子活性を1~3%上回る目標トラフ値が得られるよう患者ごとに調節し、投与期間以上、実投与日数が50日になるまで継続投与した。
- ③出血時補充療法群(出血時群):初回投与としてオルプロリクス®50 IU/kgを単回静脈内投与し、PK評価後、出血の治療として必要に応じて約20~100 IU/kgの範囲で52週間まで投与した。
- ④周術期補充療法群(周術期群):術前投与としてオルプロリクス®50 IU/kg(術後に個別化した定期補充療法群へ割り付けられる場合は100 IU/kg)を単回静脈内投与し、その後周術期及び術後リハビリテーション期間では、必要に応じて40~100 IU/kgを投与した。

主要評価項目:【安全性及び忍容性】臨床検査値のベースラインからの臨床的に顕著な変化・インヒビター発現を含む有害事象の頻度
【有効性】全治療期間から年間回数に換算したオルプロリクス®投与中の患者1例当たりの年間出血(自然出血及び外傷性出血)回数(週1回群及び個別化群と出血時群の比較)
副次評価項目:・患者1例当たりの自然出血(関節、軟部組織、筋肉)の年間回数・患者1例当たりの関節出血(自然出血及び外傷性出血)の年間回数 など
解 析 方 法:主要評価項目である患者1例当たりの年間出血回数は、オルプロリクス®投与中の出血回数(自然出血及び外傷性出血)を基に年換算した。定期的な投与群と出血時投与群の年間出血回数の比較には、負の二項回帰モデルを用いることとし、まずは週1回群と比較を行い両側5%の有意水準で推定値(年間出血回数が0.5未満)を達成した場合には、個別化群との比較を実施することとした。週1回群及び個別化群における背景因子別サブグループ解析は、日本人、過去の治療法別、過去の年間出血回数別、年齢別、標的関節有無別等について実施した。

8.重要な基本的注意(抜粋) 8.2 患者の血中に血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。

社内資料(承認時評価資料):国際共同第Ⅲ相臨床試験
Powell JS, et al.: N Engl J Med. 2013; 369: 2313-2323.[本試験はBiogen Idec(現Sanofi)の資金提供を受けています。本論文の著者にBiogen Idec(現Sanofi)社員が含まれます。]

北九州市立八幡病院 小児科主任部長 佐藤 哲司 先生

予想外の出血を経験したことから練習キットを使用して薬剤変更に至った症例

Case (症例) 20代男性 重症 血友病B

体 重 53kg 関 節 症 なし インヒビター なし

▼診断 左膝腫脹 重症血友病Bと診断

▼定期補充療法開始 通院輸注 pd-FIX製剤 800単位/週1回

▼薬剤増量 家庭輸注へ移行 同800単位/5日毎 (トラフ 5%前後*)

▼出血による入院 自己注射 手技習得 大腿部 筋肉内出血 出血0-2回/年

▼薬剤変更 半減期延長型 rFIX製剤 2,000単位/週1回

▼薬剤増量 同3,000単位/週1回 →3,500単位/週1回 (トラフ 15%* →20%**)

▼予想外の出血 左股関節出血 左前腕筋肉内出血 左下腿筋肉内出血

▼薬剤変更 オルプロリクス® 3,000単位/週1回 (5日後 3.3%*)

2003年 2012年 2017年 2023年

pd-FIX製剤:血漿由来血液凝固第Ⅸ因子製剤
rFIX製剤:遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子製剤
*凝固一段法、**合成基質法

最近、血友病Bでは血液凝固Ⅸ因子の血管外分布の意義が話題になっています。血管外分布があるためにトラフ値のみを治療目標にすべきではないといわれています。本症例では、活性値が保たれている状態での予想外の出血があり、それが契機となって薬剤変更を検討し、変更するに至りました。

本症例は1歳時に重症血友病Bと診断されており、2003年から定期補充療法を開始しています。pd-FIX製剤を適宜増量しながら使用し、2017年から半減期延長型rFIX製剤に変更しました。当初の2,000単位/週1回の投与から体重に合わせて3,000単位/週1回に増量しました。トラフ値は15%前後を保つことができていました。しかし、誘因のない左股関節出血や左前腕筋肉内出血、軽微な打撲後の左下腿筋肉内出血がありました。そのため、途中3,500単位/週1回に増量し、トラフ値は20%まで上がりましたが、それでも出血があり、薬剤変更を検討するようになりました。

本症例は前回の薬剤変更時に、それまでの操作に慣れた輸注キットを変更することに戸惑いがあり、今回もなかなか変更に踏み切れませんでした。しかし、投与の翌日にもかかわらず不意にふくらはぎに痛みを感じ、3日目には階段を上れなくなったことがあり、再投与してみると痛みが緩和したことから、これも出血だったと思われます。投与から短時間での出血に不安を感じるようになり、薬剤変更をあらためて考えるようになりました。

そこで、提案したのはオルプロリクス®です。その頃には血管外分布のことが広く知られるようになってきましたので患者さんにも説明し、オルプロリクス®はその点で前薬とは異なることをお話ししました。トラフ値は下がるかもしれませんが、予想外の出血、不意の出血をできる限りなくすことの重要性をお伝えしました。トラフ値が高くても出血する場合はありますし、逆にトラフ値が低くても出血がなく、患者さんがストレスなく過ごせているなら問題ありません。輸注キットの変更に關しては懸念を示されておりましたが、練習キットをお渡ししたところ、すぐに慣れていたようで、問題なく変更できました。

変更の際、用量はそれまでの3,500単位/週1回から3,000単位/週1回に減量し、出血が続くようであれば4,000単位/週1回に増量する治療方針をお伝えしました。現在、変更から9ヵ月が経過しました。ドアで指を強く挟んで軽微な皮下出血は起こしていますが、本人としては薬剤変更の結果に満足しているようです。副作用は認められていません。また、輸注の忍容性にも問題はなく、アドヒアランスは良好に維持されています。参考までに活性値は5日後の採血で3.3%でした。本症例は活動性の高いお仕事をされていますが、今のところ、用量を減量してもこれまでのような予想外の出血はなく、主治医としても安心しました。出血するようであれば4,000単位/週1回に増量することも検討しますが、今後も継続してオルプロリクス®を使用していく考えです。

紹介したのは臨床症例の一部であり、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

札幌徳洲会病院 血友病センター長 金田 眞 先生

第Ⅸ因子活性と止血効果に乖離がみられた症例

Case (症例) 20代男性 重症 血友病B

体 重 69kg 関 節 症 なし インヒビター なし 合併症 難治性てんかん、右側知覚鈍麻

▼頭蓋内出血 難治性てんかん 右側知覚鈍麻

▼薬剤変更 オルプロリクス® 3,000単位/週1回 (トラフ約4%)

▼出血 舌を噛んで出血 打撲による出血

▼薬剤変更 他の半減期延長型 rFIX製剤 2,000単位/週1回で開始 その後3,000→3,500単位に増量 (トラフ17~18%)

▼出血 大腿部筋肉内出血 鼻出血、口腔内出血

▼薬剤変更 オルプロリクス® 4,000単位/週1回 (トラフ3.6%)

2014年 2018年 2023年 2024年

pd-FIX製剤:血漿由来血液凝固第Ⅸ因子製剤
rFIX製剤:遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子製剤

本症例は、幼少期の頭蓋内出血を契機としてpd-FIX製剤による定期補充療法を開始しました。それ以降の約10年間は、特に大きな出血もなく過ごしていました。しかし、この間、世話をする母親は、本症例の基礎疾患の服薬の管理や特別支援学校への送迎などのため、忙しい朝の輸注は大変だとよくおっしゃっていました。こうした中、2014年に半減期延長製剤であるオルプロリクス®が発売されました。そこで、母親の希望により輸注頻度を下げるべく製剤をオルプロリクス®に変更し、3,000単位/週1回としました。

オルプロリクス®に変更後も、大きな出血や自然出血は認めていませんでした。しかし、てんかん発作時に噛んでしまった舌の出血がなかなか治癒しなかったり、打撲による皮下出血を起こしたりといったことがありました。それを母親が心配し、製剤の変更を希望されたため、2018年に他の半減期延長製剤への変更を行っています。

他の半減期延長型rFIX製剤ではトラフ値17~18%を維持できていたので、オルプロリクス®使用時にみられた外傷性の出血は改善するだろうと考えていました。しかし、新たに筋肉内出血を起こし、鼻出血や口腔内出血にも悩まされるようになりました。そうした状況が続いたことから、母親は再びオルプロリクス®に戻すことを希望されました。今回のオルプロリクス®への変更は体重と止血効果を考慮して4,000単位/週1回で再開しました。現在、変更から約9ヵ月が経過しましたが、筋肉内出血、鼻出血、口腔

内出血は起こっていません。トラフ値は3.6%なので、これまでよりは低い数値ですが、出血は認められなくなったという状況です。オルプロリクス®の副作用は特に認められておりません。定期補充療法のアドヒアランスに問題はなく、治療を安定して継続できることが期待されますが、出血のリスクは常に念頭に置いておく必要があります。

母親は「今の製剤にしてから、ぶつけた箇所の皮膚の色がすぐに変わるようになった」とおっしゃっています。この患者さんは頭蓋内出血に起因すると思われる右側の知覚鈍麻があり、左側に比べて右側の痛みを認識しにくいため、右側をぶつけても、痛みから皮下出血の可能性に気づくのは遅れることがあります。皮下出血は外的には皮膚の色の変化として現れ、それが止血、吸収、治癒とともに徐々に消退していきます。オルプロリクス®に変更してから母親はこうした皮膚の色の変化が早くなったと感じており、皮膚の色の変化を視覚的に確認することにより、出血を早期に見つけ、出血の程度に応じた措置ができるようになったことが安心につながっているようです。

本症例を通じて、第Ⅸ因子活性が比較的高く保たれていても出血が起こる場合があることを経験しました。血友病Bにおける製剤の止血効果は、第Ⅸ因子活性値だけでは判断できないと言えるかもしれません。患者さんの生活背景や出血の状況などをきめ細かく把握するとともに、希望や満足感なども考慮して治療を選択することが重要だと考えています。

各施設でご紹介する症例は、取材時に診察されていた症例です。医師のご所属・肩書は取材当時のものです。

各施設でご紹介する症例は、取材時に診察されていた症例です。医師のご所属・肩書は取材当時のものです。