



CASE REPORT

2019-2024

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



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)

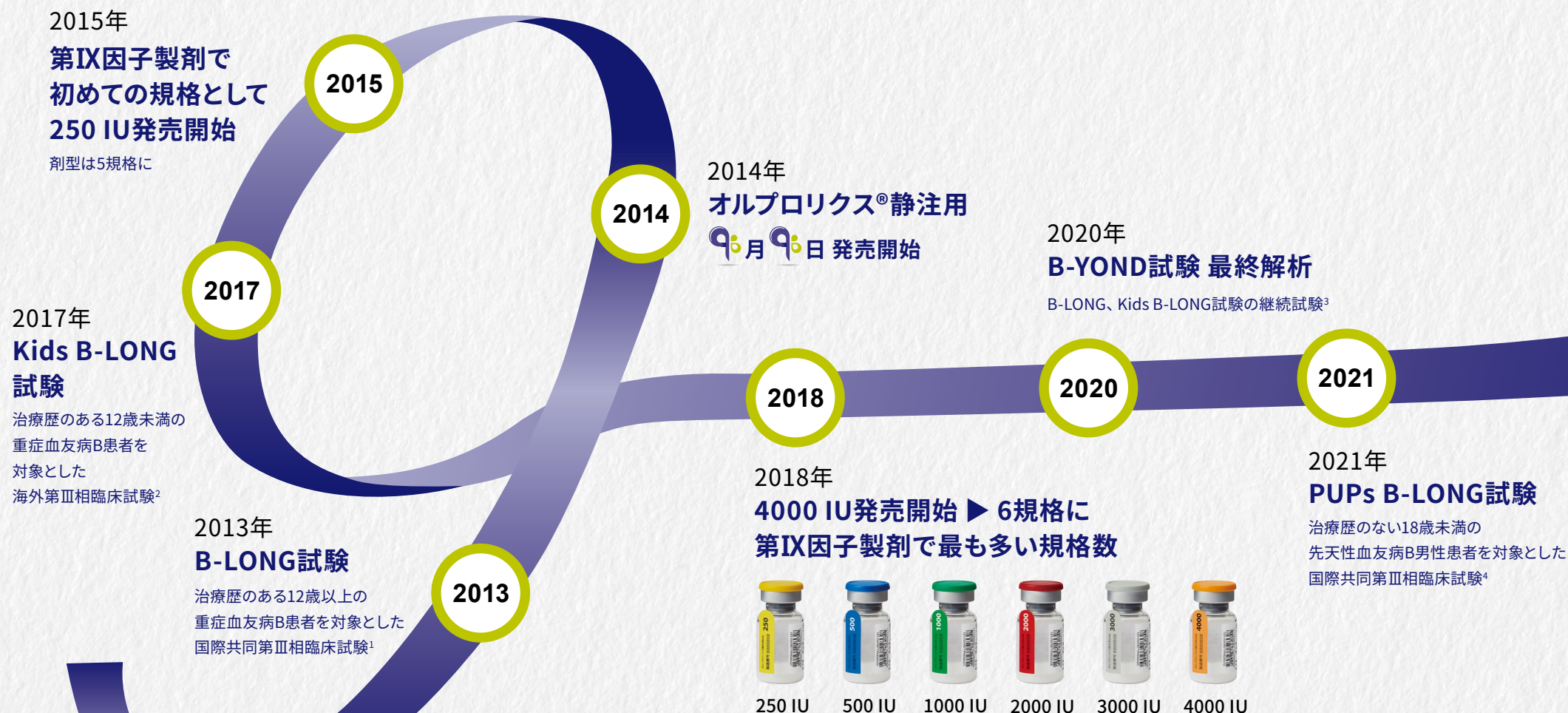
生物由来製品

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

日本で最初に半減期延長型第IX因子製剤として 発売されたオルプロリクス®は、 様々な背景の血友病B患者さんに使用されてきました。



1.社内資料（承認時評価資料）：国際共同第Ⅲ相臨床試験。 2.Fischer K, et al.: *Lancet Haematol.* 2017; 4: e75-e82.
3.Pasi KJ, et al.: *Haemophilia*. 2020; 26: e262-e271. (本試験はSanofiの資金提供を受けています。本論文の著者に社員が含まれます。)
4.Nolan B, et al.: *Blood Adv.* 2021; 5: 2732-2739. (本試験はSanofiの資金提供を受けています。本論文の著者に社員が含まれます。)

ALPROLIX CASE REPORT 2019-2024では

以下のボタンをクリックいただくと、未治療、前治療の種類別で症例をお選びいただけます。

直前治療がSHL
(10～20代)



直前治療がEHL



直前治療がSHL
(40～50代)



PUPs



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

各施設でご紹介する症例は、取材当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。

直前治療がSHL(10～20代)

10代
後半週1回輸注でも活動量の多い日に合わせて輸注し、
血友病ではない人と変わらぬ生活を望んだ症例10代
後半

活動量に合わせて用量を調整しているスポーツ症例



20代

親元を離れた後に経験した出血をきっかけに、自己管理を改めた重症例



20代

オルプロリクス®に変更後、決められた輸注間隔を守れず
腸腰筋出血を起こした症例

20代

かかりつけ医として、無理なく治療を続けていただく方法を考えていく



20代

抜歯時の出血管理をきっかけにオルプロリクス®に変更した症例

20代・
10代前半

長期にわたってオルプロリクス®による定期補充療法を実施している兄弟症例



直前治療がSHL(40～50代)

40代

超音波検査で出血と滑膜炎の所見を確認し、オルプロリクス®を増量した症例



40代

出勤日の朝の輸注がアドヒアランスの低下につながっていた症例



40代

数年の無治療期間の後、オルプロリクス®で定期補充療法を再開した症例



50代

関節の違和感(出血)により治療の是正を行い、
オルプロリクス®を増量した症例

50代

肝硬変の合併があり、中等症であるが重篤な出血を繰り返した症例



直前治療がEHL

10代前半

高いトラフ値でも激しい運動で出血がみられた中等症の症例



20代

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

20代

第IX因子活性と止血効果に乖離が見られた症例



30代

凝固因子活性値が維持されていても
クローン病による消化管出血のコントロールが困難であった症例

40代

足関節の違和感や下肢の疼痛、トラフ値の状況から
オルプロリクス®へ変更した症例

50代

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

PUPs

6歳

(発症5歳/0歳8カ月の2症例)

オルプロリクス®で定期補充療法を開始したPUPs症例



7歳

生後8ヵ月から7年間、成長に応じて増量しながら
週1回で定期補充療法を続けているPUPs症例



太田記念病院 小児科 非常勤医師・慶應義塾大学医学部 小児科 専任講師 嶋田 博之 先生

高いトラフ値でも激しい運動で出血がみられた中等症の症例

Case (症例)

10代男児(中学生) 中等症 血友病B

体 重 44kg 関 節 症 なし

	(小学校低学年) pdFIX製剤 週1回輸注から 週2回輸注へ	(小学校高学年) オルプロリクス® 2,000単位(58単位/kg) 週1回輸注	(中学校入学時) 他の半減期延長型 rFIX製剤 3,000単位(75単位/kg) 2週毎輸注から10日毎輸注へ	(現在) オルプロリクス® 2,000単位(44単位/kg) 週1回輸注
前治療からの 変更理由	・小学校に上がってから出血回数が増加し、出血時補充療法では不十分と判断したため	・週1回の輸注が可能であることを伝え、患者さんも試したいと希望されたため	・患者さんが輸注間隔をさらに延ばしたいと希望されたため	・患者さんが製剤を戻してみたいと希望されたため
身体活動・ 出血・痛み	・導入当初の週1回輸注時は6～7日目に出血 ・週2回輸注にしてからは大きな出血なし	・ドッジボールでのつき指など、外傷性の軽度の出血(関節の痛み)が年1～4回程度(念のため追加輸注)	・サッカー部に入って激しい運動をするようになった ・ほぼ毎週、手指の腫れ、足関節の痛み等が生じ、追加輸注 ・10日毎輸注にしても状況は変わらず、サッカー部を辞めた	・サッカー部には戻らず、陸上部で長距離走を始めた ・変更後4カ月経過した現時点まで、追加輸注を必要とする出血なし
トラフ値	——	——	・14日後 5% ・7日後 17%	・8日後 2%

現在の状況 サッカーのようなコンタクトスポーツは行っていないが、週2回、長距離を走っている。現在の治療で調子が良いと感じているようなので、成長に合わせて輸注量を調整しながら、オルプロリクス®による定期補充療法を続ける予定である。

本症例は、小学校入学後に出血が増えたことから定期補充療法を開始し、pdFIX製剤の週2回輸注により、大きな出血はみられなくなりました。やがて半減期延長製剤オルプロリクス®が発売されると、輸注を週1回に減らせるのならば試したいと希望され、小学校高学年の頃に変更し、その後も良好に経過していました。しかし中学校入学時に、さらに輸注間隔を延ばせる製剤を試したいと話され、別の新たな半減期延長製剤に変更しました。

患者さんは、トラフ値が高いので安心し、サッカー部に入ってかなり激しい練習を行ったようです。確かに、2週毎輸注でトラフ値は5%あったのですが、出血がたびたび起こるようになりました。輸注間隔をもう少し短く、10日毎にすると7日後も17%ありましたが、出血頻度に変化はありませんでした。

出血が起こることや、激しい運動そのものにも少し嫌気が差したようで、サッカー部は

辞めてしまいました。さらに、以前の治療で出血が少なかったという印象があったためか、再度オルプロリクス®の週1回輸注に戻したいと希望されました。それから出血がみられなくなったため、今度は陸上部に入って長距離走を始めました。

オルプロリクス®の週1回輸注でのトラフ値は2%なのですが、現在まで出血は起きていません。スポーツの種類も変更しているので、正確な判定はできませんが、トラフ値と出血が必ずしも関連していないように思える患者さんです。

出血が減ると、輸注間隔がつい週1回よりも延びてしまうことがあるようですが、できるだけ決めた輸注間隔を守るように指導しています。まだ成長期ですし、今後新たなスポーツを始めることもあるでしょうから、体重や活動量に合わせて輸注量を調整しながら、オルプロリクス®による定期補充療法を継続できればよいのではないかと考えています。

医療法人財団荻窪病院 血液凝固科 **長尾 梓 先生**

超音波検査で出血と滑膜炎の所見を確認し、オルプロリクス®を増量した症例

Case (症例)

40代男性 重症 血友病B

体 重 88kg **関 節 症** あり（左肘、両足首）

治 療 経 過 幼少時はpdFIX製剤による出血時補充療法を行っていた。rFIX製剤の治験への参加を機に、定期補充療法を開始。治験終了後、当時発売となったオルプロリクス®に変更して定期補充療法を継続。

	オルプロリクス® 3,000単位(38.5単位/kg)※週1回輸注		※当時の体重は78kg	オルプロリクス® 4,000単位(45.5単位/kg)週1回輸注
オルプロリクス®開始後年数	2年まで	3年目		4年目
出血	大きな出血は認められていない	- 年間出血回数は、関節内7回、関節以外5回 4,000単位への増量を勧めるも、2バイアルが必要であることに難色を示したため、3,000単位を継続 - 輸注日を勤務日の2日前から勤務日の前日に変更したところ、以降3カ月間の出血回数は関節内1回		- オルプロリクス®で4,000単位の規格が発売されたのを機に、4,000単位の週1回投与を開始 - 用量変更後11カ月間の出血回数は、関節内4回、関節以外2回
超音波検査	——	出血と滑膜炎の所見		出血と滑膜炎の所見は徐々に改善
トラフ値		——		6%

今後の治療方針 増量後、出血頻度は減少しつつあり、患者さんはバイアルが増えることを望んでいないため、当面は現在の治療をきちんと継続してもらう予定だが、出血症状または超音波検査所見の悪化が認められる場合には、増量を含めた治療内容の変更を考慮する。

近年、私は血友病患者さんの関節評価に超音波検査を繁用しています。超音波検査は軟部組織の観察に大変有用です。患者さんから、「出血した」との報告がない場合も、超音波検査で異常所見を検出することがあります。それを患者さんに告げると、「そういえば曲げたときに痛かった」「足首がチクチクした」などの言葉が聞かれ、「あれは出血だったのだな」と気づきを与えることができます。

症例はオルプロリクス®の発売後まもなく、本剤による定期補充療法を開始しています。本症例の体重を考慮すると、3,000単位ではやや少ないと考えられましたが、当時はそれ以上の用量の規格がなく、増量するには2バイアル溶解しなければならぬことを伝えると、難しいと拒まれました。そのため投与量は3,000単位としました。輸注はきちんと行う方で、開始後2年ほどは、大きな出血は認められませんでした。

しかしその後、仕事の変更や、約10kgの体重の増加などがあったためか、次第に出血が起こるようになり、開始後3年目は、1年間で関節内・関節以外合わせて合計12回の出血が認められました。増量を提案したものの、やはり2バイアル用いることを拒否

されたため、まずは輸注日の変更を提案しました。それまでは勤務日の2日前に輸注されていましたが、勤務日の前日もしくは勤務日の朝の輸注を指導したところ、以降3カ月間の出血回数は1回となりました。

ところが超音波検査を行うと、輸注日の変更後も、関節症のある左肘に出血と滑膜炎の所見が認められました。そのため増量の必要性を感じていた折、ちょうどオルプロリクス®で4,000単位の規格が発売となりました。患者さんにお話すると、1バイアルのまま増量できるのであれば、ということで早速変更し、以降は4,000単位を輸注しています。増量前に比べると出血回数は減少しつつあり、超音波検査でも、徐々にではありますが、出血や滑膜炎の所見は改善してきています。

患者さんが1バイアルでの治療を望んでおり、当面は現在の治療を継続する予定です。今後も体重や出血回数、超音波検査所見をよく確認しながら適切に治療選択をしていきたいと思います。

東海大学医学部内科学系 総合内科 准教授 沖 将行 先生

肝硬変の合併があり、中等症であるが重篤な出血を繰り返した症例

Case (症例)

50代男性 中等症 血友病B

体 重 62kg 関 節 症 あり(右肩、右足首) 合 併 症 肝硬変

	(30代～)pdFIX製剤 定期補充療法開始(転院前)	(50代)rFIX製剤 3,000単位(48単位/kg)週2回輸注	(現在)オルプロリクス® 4,000単位(65単位/kg)週1回輸注
前治療からの 変更理由	出血時補充療法を行っていたが、右肩、右足首の 関節症が進行したため、定期補充療法を開始した	当科での緊急対応時にrFIX製剤を使用したことを機に、 pdFIX製剤から変更した	転倒して右上腕骨骨折を起こし、利き手の右腕が不自由 となったため、輸注回数の少ない製剤を患者さんが 希望された
輸注の状況	・定期補充療法を行うことに抵抗はないが、ときどき 輸注を忘れた	・訪問看護師による輸注(脳内出血後の不全麻痺の ため) ・打撲があったときには自身で輸注することもあった	・骨折回復後は訪問看護師の見守り下で、自身で輸注
出血・痛み	・導入後もたびたび出血 ・3週間輸注していなかったときに脳内出血を発症、 当科に緊急入院	・腹腔内出血などの重篤な出血を複数回発症 ・右肩関節、右足首関節の拘縮が進行	・変更後、5カ月間で出血は認められていない
トラフ値	——	5%	9～12%

現在の状況 輸注頻度が減ったこと、出血が起こっていないことに満足されている。一人で外出したり、料理をしたりと、行動範囲も広がっているようである。

本症例は、幼少時から近医にて出血時補充療法を行っていましたが、関節症が進行したため、30代前半にpdFIX製剤による定期補充療法を開始しています。しかし5年前、輸注をしばらく行っていなかった際に脳内出血を発症し、当科に緊急入院しました。当科に通院されるようになったのはそれ以降です。

脳内出血の後遺症で半身の不全麻痺があったため、訪問看護を導入し、訪問看護師によるサポートのもと、rFIX製剤の週2回の定期補充療法を行っていました。しかし、何度か重大な出血が起こりました。腹腔内出血をきたし、開腹で止血を行ったこともあります。肝硬変を合併している方で、血小板数が少ないことも影響していたものと考えられます。

さらに、自宅での転倒による右上腕骨骨折が起こり、治療後も利き手の右腕が不自由となったため、「輸注頻度を減らしたい」という患者さんの希望があり、半減期延長製剤オルプロリクス®に変更することにしました。

実は2年ほど前からオルプロリクス®について患者さんにお話ししていたのですが、

導入を見送っていました。当時、患者さんは輸注頻度が週2回から週1回になることにメリットを感じておらず、また、使い慣れた製剤から変更することにためらいがあったようです。慎重な方ですので、発売後間もない製剤であったことも躊躇の一因であったと考えられます。しかし、発売後約5年が経過し、多くの方が使用されているという事実も後押しとなって、オルプロリクス®への変更に踏み切られました。変更してみると、輸注頻度が減ったことで負担が軽減されたほか、溶解デバイスが使いやすく輸注にかかる時間が短縮されたことも良かったです。

変更後5カ月が経過しましたが、現時点で出血は認められていません。右腕の不自由さはまだ残っていますが、自己注射はできるようになっています。

本症例は中等症で、出血が危惧されるような業務やスポーツをする方ではないにもかかわらず、これまでに幾度か重篤な出血を経験されてきました。中等症であっても、合併症や出血状況などを総合的に判断し、治療方針を決定することが大切だと思います。

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 小児科学 教授 **小林 正夫 先生**

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 小児科学 **西村 志帆 先生**

親元を離れた後に経験した出血をきっかけに、自己管理を改めた重症例

図1 ライフイベントに合わせた血友病治療プログラム

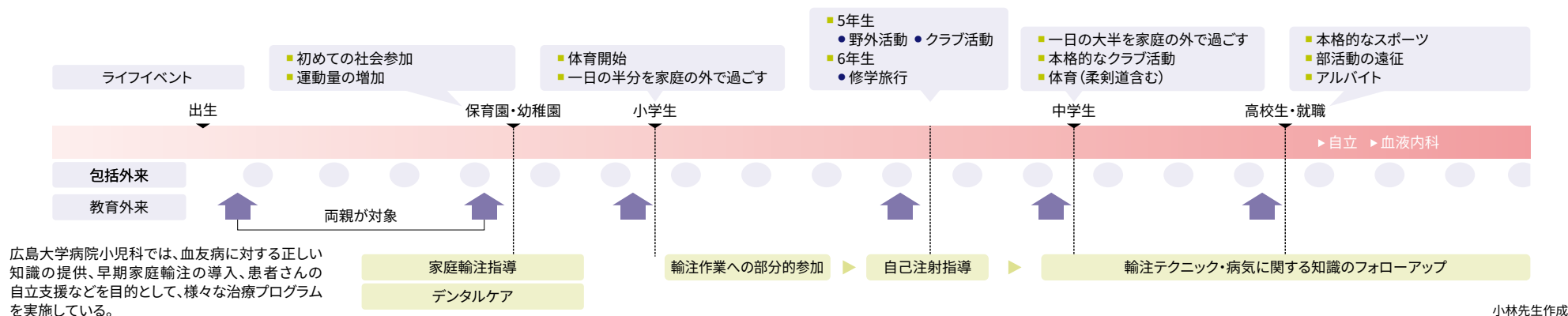


表 Case (症例) 20代男性(大学生) 重症 血友病B

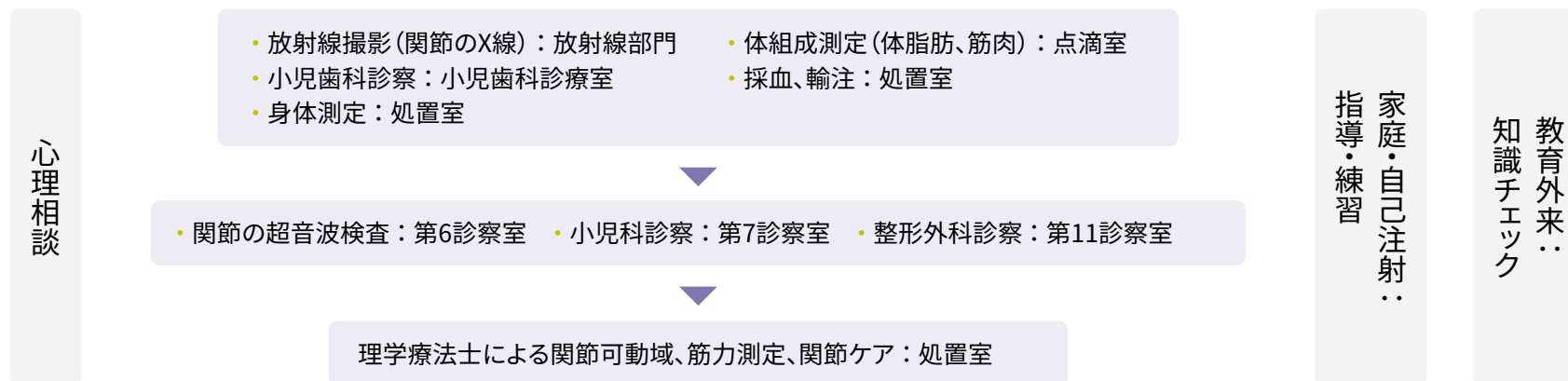
体 重 65kg 関 節 症 なし

変 更 理 由 大学入学後、親元を離れて生活するようになり、通院や輸注回数が低下し、やがて出血がみられた。忙しい学生生活の中で治療の負担が減るよう、週1回の輸注による定期補充療法が可能なオルプロリクス®への変更を提案したところ、同意を得た。

	前治療 FIX製剤 3,000単位(46単位/kg)週2回輸注	変更後 オルプロリクス® 3,000単位(46単位/kg)週1回輸注
出血症状	- 親元から通学していた高校時代はバドミントン部に所属していたが、大きな出血は経験していないようである - 大学1年の秋、左下腿の筋肉内出血を起こし、4日間の入院加療を受けた	- 変更後約1年が経過したが、出血症状は認められていない - 立ち仕事が多いアルバイトも問題なく継続している
通院・輸注の状況	- 大学入学直後に一度来院したきり、広島大学の夏の包括 外来にも来ず、秋に出血を起こすまで来院しなかった - 大学入学後に一人暮らしを始め、学生生活の忙しさから輸注頻度も低下していたようである	- 夏には広島大学の包括外来に参加した - 連携先のクリニックで毎月一度、定期的に処方を受けるようになったことから、きちんと輸注を継続しているようである

現在の状況 大学卒業までは現在の治療を継続し、その後は、患者さんの進路によって相談していきたいと考えている。オルプロリクス®のトラフ値(輸注7日後の測定値)は4%。

図2 血友病包括外来



血友病包括外来は様々な職種が連携して行う。患者さんの状態を詳細に把握して治療方針を決定するために不可欠であり、最低でも年1回の受診を勧めている。

血友病患者さんは、様々なライフイベントで生活が変化するたびに、治療をどのように生活の中に取り入れていけばよいのか、その都度考えていかなければなりません。当院ではライフイベントに応じた治療プログラムを提案していますが、特に親元を離れひとり立ちする際は、自己管理できるようにし、自立を促す必要があります(図1)。

表に示す症例は、大学入学を機に地元を出て一人暮らしを始め、地元の病院からの紹介で、その春に当院へ来られました。幼少期から従来製剤による定期補充療法を行っており、親元で暮らしていた高校時代までは、大きな出血を経験することはなかったようです。しかし初めての一人暮らしで、アルバイトなどの学生生活も忙しく、輸注回数が低下していたようでした。というのも、患者さんは当院から離れた場所に住んでいたため、処方では連携先の近医に依頼していたのですが、ほとんど来院していない様子であったためです。

当院には、初診から半年ほどたった秋頃によく2回目の来院をされました。大学でソフトバレーボールを行っているときに下腿の筋肉内出血を起こし、1週間ほど自己注射による治療を試みたようですが、血腫が大きく、改善しなかったためです。時間がたっても血腫が持続していたため、すぐに帰宅したい様子であったものの、結局4日間

入院しなければならませんでした。

入院を経験してからは、しっかり自己管理をしなければならない、と認識を改めたようです。また、こちらも患者さんの治療負担を減らすべく、オルプロリクス®による週1回の定期補充療法を提案しました。輸注回数が減るのであれば、と同意され、自宅の従来製剤の在庫がなくなった翌年の春からオルプロリクス®に変更しています。近医にも処方を受けるため定期的に来院されるようになり、きちんと輸注されているようです。

夏には、前年には来られませんでしたでしたが、血友病患者さん向けの包括外来も受診されました。当院の包括外来では半日かけて、採血、自己注射の指導、関節のX線検査や超音波検査、歯科診察、整形外科診察などを行っています(図2)。本外来で関節症がないことを確認していますし、オルプロリクス®に変更後約1年が経過していますが、出血はみられていません。ですから、基本的には今後も現在の治療をしっかりと継続していただくのがよいと思います。

大学生ですから、私たちとの関わり方は、これから選ぶ進路によって変わる可能性があります。当面は、包括外来を年に1回は受けていただいて状態を確認しつつ、患者さんが受診されている近医との連携を強化していきたいと考えています。

独立行政法人国立病院機構 岩国医療センター 血液内科 吉田 将平 先生

オルプロリクス®に変更後、決められた輸注間隔を守れず腸腰筋出血を起こした症例

Case (症例) 20代男性(会社員) 重症 血友病B

体 重 70kg前後 関 節 症 なし

	rFIX製剤2,000単位(約29単位/kg) 週1回輸注	(現在) オルプロリクス®4,000単位(約57単位/kg) 週1回輸注
前治療からの変更理由	- 幼少期から大学時代以前まではpdFIX製剤を1〜3カ月間に10回程度輸注していた(出血時補充療法) - 大学時代に通院していた医療機関で週2回の定期補充療法を勧められるも、アドヒアランスが悪かったため、せめて週1回は輸注するようにと指導された	出血や関節の違和感があったため、同じ輸注回数で持続した作用が期待できるオルプロリクス®に変更した
出血症状	- 中高生の頃に一度、消化管出血を発症し緊急入院したが、大学時代は身体活動性が低く、日常生活に支障をきたすような大きな出血は経験していない - 就職して身体活動性が上昇すると、皮下出血が目立つようになり、膝関節や股関節の違和感も生じるようになった	- 皮下出血が軽減し、関節の違和感も消失したことに安心したためか、輸注間隔が延びることがたびたびあった - 製剤変更半年後、しばらく輸注を怠っていたことで重度の腸腰筋出血を発症し、5日間入院した - 腸腰筋出血の治癒後は週1回の輸注を欠かさず、皮下出血、関節の違和感も軽減された状態が続いている

rFIX製剤：遺伝子組換え血液凝固第IX因子製剤 pdFIX製剤：ヒト血漿由来血液凝固第IX因子製剤

現在の状況 大きな出血による不自由を経験したことで、定期補充療法をきちんと行うことの重要性を改めて認識したと思われる。幸い後遺症もなく、現在は、週明けの仕事始めに備えて週末に輸注するというリズムが確立されている。

本症例はもともとアドヒアランスが良好ではない患者さんでした。大学時代にrFIX製剤による定期補充療法を開始しましたが、週2回の輸注が続けられませんでした。そのため、定期補充療法自体をやめられてしまうよりはまだ良いということで、週1回の輸注を指導されていたようです。十分な治療とは言えないかもしれませんが、大学時代はスポーツも行わず、身体活動性が高くなかったためか、大きな出血は記録されていません。ただ、運動もせず、不摂生な生活であったため、高コレステロール血症や脂肪肝を呈し、当時受診されていた医療機関で生活習慣の改善を勧められていました。

この患者さんは、就職に伴い転居されてから当院に来られるようになりました。お仕事を体を動かすことが多くなって、rFIX製剤の週1回の輸注ではさすがに出血コントロールが不十分となり、たびたび皮下出血を起こしたり、膝関節や股関節に違和感が生じたりするようになりました。そこで、同じ週1回の輸注で出血コントロールが改善されることを期待し、患者さんと話し合いの末、半減期延長製剤オルプロリクス®に変更しました。

変更後、しばらくは皮下出血や関節の違和感は改善されたのですが、調子が良いからか、やがて受診間隔が空くようになりました。処方数などから計算すると、週1回

も輸注していないように思われました。そうして半年たった頃、重度の腸腰筋出血が起きました。5日間の入院となり、最初の3日はベッドの上で安静を強いられることとなりました。輸注間隔が延びてしまっていた中で体を使うお仕事をされたのが原因と考えられます。適切な製剤を使っても、輸注しなければその製剤の効果は現れません。

苦い体験により輸注の重要性を十二分に感じられたようで、退院されてからはきちんと週1回輸注されるようになりました。現在は「日曜の夜に輸注して月曜からの仕事に備える」と決められているようです。大きな出血を経験されたことがアドヒアランス改善の最大のきっかけになりましたが、週1回の輸注なので週のリズムに組み込みやすいこと、輸注していれば出血がコントロールできること、仕事のためにも身体の状態を保つ必要があることなども治療を続けるモチベーションになっているのではないかと思います。

就職して身体活動性が高まったことで、一時期10kgほど増えていた体重も今は減少し、コレステロール値や肝機能も改善されています。今後も、現在の治療と生活習慣を続けていただけるよう、サポートしていきたいと考えています。

関西医科大学附属病院 小児科 野田 幸弘 先生

凝固因子活性値が維持されていても クローン病による消化管出血のコントロールが困難であった症例

Case (症例)		30代男性(会社員) 重症 血友病B		
体 重	約80kg (合併症の病勢により増減)		関 節 症	肩、肘、足首(軽度)
			合 併 症	クローン病(大腸型)
	rFIX製剤3,000単位 (約38単位/kg) 週1回輸注	オルプロリクス®3,000単位 (約38単位/kg) 週1回輸注	他の半減期延長型 rFIX製剤 3,000単位(約38単位/kg) 10日毎輸注 ↓ 4,000単位(約50単位/kg) 2週毎輸注	オルプロリクス®6,000単位 (約75単位/kg) 週1回輸注 ↑↓ 8,000単位(約100単位/kg) 10日毎輸注
前治療からの変更理由	●pdFIX製剤による出血時補充療法を行っていたが、関節内出血が時々みられ、クローン病発症後は消化管出血がたびたびみられたため、定期補充療法を開始した	●半減期の長い製剤に変更することで、消化管出血のコントロール改善を期待した	●投与間隔を延ばしたいという患者さんの希望があったため	●製剤による分布の違いについて話したところ、前の製剤に戻してみたいとの患者さんの希望があったため
出血症状	●関節内出血はコントロールできていたものの、消化管出血がたびたび起こり、緊急入院も複数回に及んだ	●関節内出血はみられず、消化管出血も大きなものは起こらなかった	●製剤変更2カ月後に重度の消化管出血を起こし入院 ●増量し、出血が多いときには追加の輸注を行ったが、消化管出血、肩の関節内出血を繰り返した	●変更後約1年間で重度の消化管出血および関節内出血は認められていない
凝固因子活性	不明(他院での診療のため)	不明(他院での診療のため)	5～20% (来院時、随時)	18～30% (来院時、随時)

rFIX製剤：遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子製剤 pdFIX製剤：ヒト血漿由来血液凝固第Ⅸ因子製剤

現在の状況

出血のコントロールが良好となり、患者さんも満足している。輸注間隔を延ばしたいと希望しているため、体重や出血の状況を見て、オルプロリクス®の投与量や輸注間隔の調整を行っている。

Case (症例)

30代男性(会社員) 重症 血友病B

体 重 約80kg (合併症の病勢により増減) 関 節 症 肩、肘、足首(軽度) 合 併 症 クローン病(大腸型)

本症例は重症血友病Bの患者さんで、関節症は軽度でしたが、大腸型のクローン病を発症してからは消化管出血が問題となっていました。お仕事の都合で転居された際に、転居先の医療機関でrFIX製剤を用いた定期補充療法を開始されましたが、その後も消化管出血による重い貧血で緊急入院に至ることがたびたびあったようです。そこで半減期延長による効果を期待し、オルプロリクス®への製剤変更を行ったとのことでした。

オルプロリクス®による週1回の定期補充療法を行っていた数年間は、重度の消化管出血はみられなかったとのこと。その後再び転居されて当院に戻られた際に、関節の評価を行いました。関節症の進行は認められませんでした。しかし輸注間隔をさらに延ばしたいと患者さんが希望されたため、他の半減期延長型rFIX製剤への変更を行いました。すると変更後まもなく、緊急入院を要する重度の消化管出血が起きました。クローン病の治療を強化するとともに、製剤を増量し、出血が多いときには追加の輸注も行ったものの、消化管出血、肩の関節内出血などを認めるようになりました。約1年後、患者さんのご希望もあり、再度製剤をオルプロリクス®に戻してみる

こととなりました。

オルプロリクス®再開時、体重の増加もありましたので、増量も行いました。その後現在までの約1年間、大きな出血は起こっていません。凝固因子活性は、最近来院されたときの検査では18%でした。ただ、他の半減期延長型rFIX製剤の投与時の凝固因子活性も5~20%程度に維持されていたので、出血に影響を及ぼしているのは凝固因子活性だけではないと考えられます。最近、第IX因子は血管内だけでなく、血管外に分布したのも止血に役割を担っているとの報告がなされています¹⁾。血管外の分布と相関する分布容積は製剤によって異なりますので²⁾、患者さんにも、そうした製剤間の違いが影響している可能性があるとお話したところ、納得された様子でした。

当面は現在の治療を続けていく方針です。ただ、クローン病は凝固異常のない方でも消化管出血を起こしやすい病気ですので、本症例では、体重にも気を配り、十分な投与量となるよう特に注意していく必要があると考えています。

1) Cooley B. et al.: *Blood*. 2016; 128 (2) : 286-292.

2) Iorio A. et al.: *Thromb Haemost*. 2017; 117 (6) : 1023-1030.

つかむら医院 院長 東村 恭輔 先生

かかりつけ医として、無理なく治療を続けていただく方法を考えていく

Case (症例)

20代男性 血友病B (重症度不明)

体 重 95kg前後 関 節 症 なし

	rFIX製剤4,000単位 (約42単位/kg) 週2回輸注	(現在) オルプロリクス®4,000単位 (約42単位/kg) 週1回輸注
前治療からの 変更理由	前医で実施していたrFIX製剤週2回輸注による定期補充療法を継続した	rFIX製剤による出血のコントロールに不満はなかったが、輸注回数を減らせるのであればそうしたいという患者さんの希望があったため
通院・輸注の状況	- しばしば輸注を忘れ、週2回輸注の予定が週1回輸注になることが多かった - 通院の間隔も月1回の予定が2カ月に1回となることがあった	- 毎週日曜に輸注するという習慣ができ、輸注を忘れることがなくなった - 前の製剤では1回2バイアルを必要としたが、本剤は4,000単位の規格があるため1回1バイアルで済むようになり、輸注の手間が軽減された - 通院間隔が空くこともなくなり、月1回きちんと来院している
出血症状	- 製剤を変更するまでの約5年間の出血回数は3回 (いずれも左足関節) - 出血は追加輸注により軽快	- 変更後約2年間の出血回数は2回 1回目は外傷性(安全靴の上に重機が落下)の軽微な皮下出血 2回目は筋挫傷(整形外科での診断)によるハムストリングの内出血。比較的大きな血腫が認められたものの、歩行・屈伸は可能であり、追加輸注により軽快

rFIX製剤：遺伝子組換え血液凝固第IX因子製剤

現在の状況 変更後は輸注の負担が軽減されたことを喜び、筋力トレーニングも続けている。外傷によるものを除けば出血もコントロールされているため、今後も現在の治療を継続していく予定である。

本症例は、近隣の総合病院の小児科で治療を受けられていましたが、7年前に成人されたのを機に、自宅に近く、ご家族も通院されている当院を紹介されました。外科医である私にとっては専門外の疾患であるため、戸惑いもありましたが、講演会に参加するなどして血友病について勉強し、治療継続を引き受けることにしました。

転院されてから最初の5年間は前医での治療を引き継ぎ、rFIX製剤を週2回輸注する定期補充療法を行っていました。この患者さんは通院開始当初、自堕落な生活を送り、メンタルクリニックにも通院されており、体重が2年間で20kg増加し120kgに達しました。輸注も週1回になってしまうことがたびたびありました。生活態度を改めること、適度な運動をすることを助言し続け、通院2年目から、比較的重労働な仕事に就くようになり、筋力トレーニングにも励むようになり、メンタルクリニックへの通院もなくなりました。

輸注も週2回をほぼ守れるようになりましたが出血のエピソードは3回ありました。出血のコントロールに不満はなかったのですが、3回目の出血の際に、半減期延長製剤オルプロリクス®であれば週1回の輸注で済む可能性があることを伝え、**「オルプロリクス®に変えたい」**との申し出がありましたので、変更することにしました。

変更後は、輸注頻度を減らすことができ、4,000単位の規格があり溶解操作が1回

で済み、操作も簡便で薬剤変更に満足されています。もともと自分から不満を訴えることが少ない方で、それまで、週2回の輸注が必要なことや、体重に見合った用量の規格がないため2バイアル溶解しなければならないことに対し、実際にはかなり負担に感じておられていたようです。変更後は毎週日曜に輸注する習慣ができ、欠かさず続けられています。相変わらず運動量の多い生活をされていますが、出血は現在までの2年間で、外傷による皮下出血と受傷経緯不明のハムストリングの内出血の2回のみで、関節内出血は認めておりません。

今後も現在の治療を継続していくつもりですが、当院は血液疾患を専門にしているわけではありませので、不測の事態には以前通院していた総合病院との連携が欠かせません。例えば、ハムストリングの内出血の際には、近隣の整形外科クリニックと当該総合病院の整形外科にも併診していただきました。また、近々、下顎智歯の抜歯を予定していますが、当該総合病院の歯科口腔外科と血液内科に現状と治療歴をお伝えし、抜歯当日朝のオルプロリクス®追加輸注の指示をいただいています。

かかりつけ医として、患者さんが日々の治療を続けやすい状態を維持すると同時に、血友病に関連する診療科としっかり連携していくことが大切だと考えています。

東京慈恵会医科大学附属第三病院 輸血部 診療部長 加藤 陽子 先生

出勤日の朝の輸注がアドヒアランスの低下につながっていた症例

Case (症例)

40代男性(会社員) 重症 血友病B

体 重 58kg 関 節 症 右膝、両足首

	rFIX製剤2,000単位(34単位/kg)週2回輸注 (出血時は症状に応じて 2,000単位または4,000単位を追加輸注)	rFIX製剤4,000単位(69単位/kg) 週2回輸注	(現在)オルプロリクス®4,000単位(69単位/kg) 週1回輸注
前治療からの 変更理由	長年、出血時補充療法を続けていたが、就労形態の変化に伴い活動量が増加し、出血が気になるようになったため、定期補充療法を開始することに同意した	出血の回数が多いため、1回輸注量を増量した	朝、出勤前に輸注するのは大変と訴えられたため、半減期延長製剤の選択肢を提示したところ、早期に販売され様々な情報が蓄積されているという理由からオルプロリクス®を選択した
出血症状	- 出血の回数は、出血時補充療法を行っていた期間よりも減少した - しかし輸注間隔が延びる(ときに1週間以上)ことがたびたびあり、増量前は年間13回の出血が認められた	増量したことに加えて、輸注間隔が延びる頻度が少なくなったこと、仕事が外回りからデスクワークに変わったことも影響し、出血の回数は年間6回程度に減少した	- 週末の落ち着いた時間に輸注することが可能となり、アドヒアランスが向上した - 変更後約半年で、追加補充が必要となったのは1回(外傷による出血)であった - 投与7日後の凝固因子活性は5%

rFIX製剤：遺伝子組換え血液凝固第IX因子製剤

現在の状況 週1回輸注となり、輸注する曜日が定まったこと、週末に自宅で時間を取って輸注できるようになったことが、アドヒアランスの向上につながったと考えられる。関節症があるため、関節への負担を減らすためのリハビリテーションを模索しつつ、定期補充療法については当面、現在のレジメンを継続していく予定である。

早くから定期補充療法を行っている最近の小児の患者さんと違い、少し上の年代の患者さんは血液凝固因子製剤の補充への抵抗が少なからずあります。本症例も製剤の使用を最小限にしたいという思いがうかがわれ、なかなか定期補充療法の導入に至りませんでした。しかし膝の関節内出血を繰り返したため、結局、多いときには月に15回輸注することもありました。

40歳を過ぎた頃、自営業から会社勤務へと就労形態が変わりました。通勤などで活動量が増え、膝や足首への負担を気にされるようになり、ようやく定期補充療法に前向きに取り組まれるようになりました。rFIX製剤週2回の輸注をきちんと行っていた期間は明らかな出血は認められませんでした。しかし、出血症状が落ち着き、仕事にも慣れてこられると、つい油断されてしまったのか輸注間隔が延びがちとなり、出血が認められるようになりました。

もともと2,000単位という輸注量は少なめでしたし、明らかな出血症状がある場合は凝固因子活性をしっかりと上昇させた方が良いということをご説明し、1回輸注量を4,000単位に増やすことを提案しました。輸注間隔も比較的守られるようになり、出血症状は落ち着いてきました。それでも、ときに輸注間隔が延びてしまうことがありま

したので、改めてお話をうかがうと、朝、出勤前の多忙な時間に輸注するのが大変ということでした。そこで半減期延長製剤を勧めましたが、製剤の変更には慎重な姿勢でしたので、当時発売されていた複数の半減期延長製剤について、それぞれの特徴を丁寧にお話しし、じっくり検討していただくことにしました。

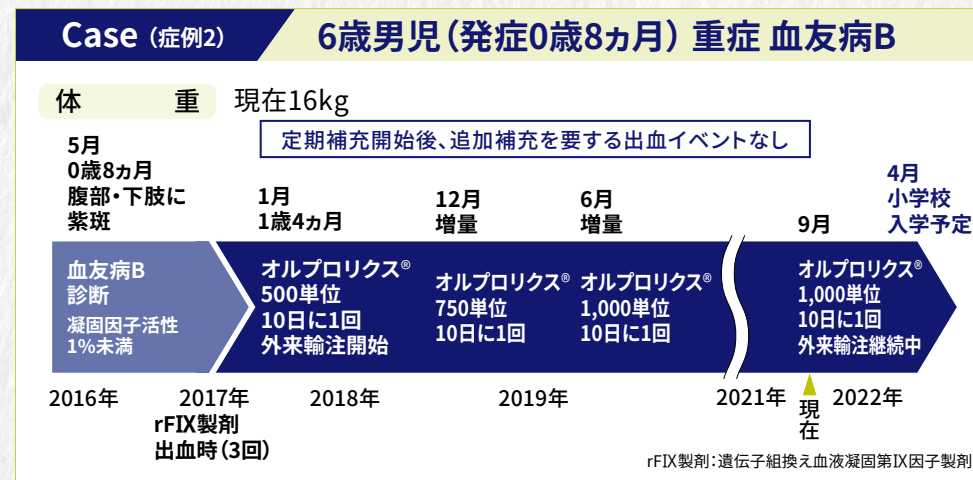
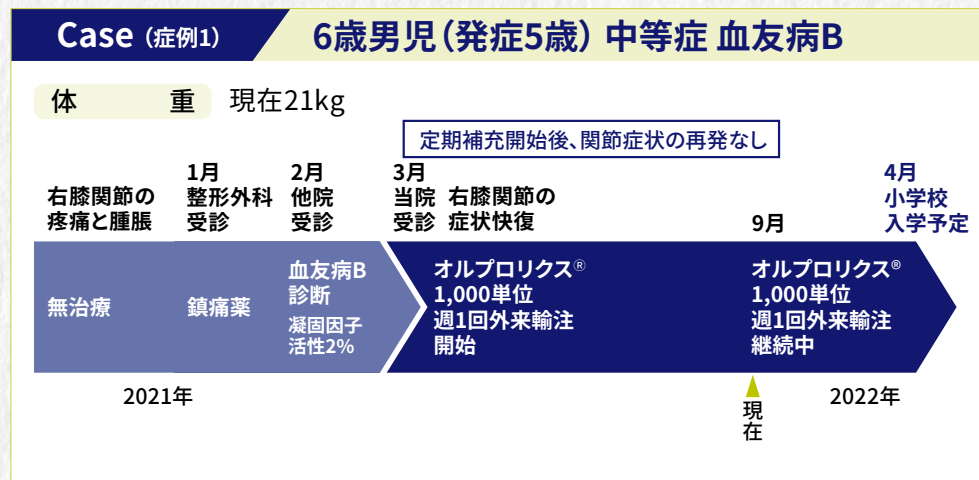
しばらくしてから、半減期延長製剤の中では早期に販売が開始されていることを理由にオルプロリクス®を希望されました。凝固因子活性のシミュレーションを行い、4,000単位を週1回輸注することとしました。週1回なので輸注する曜日が固定され、忘れにくくなったこと、朝に限らず週末の落ち着いた時間に輸注できるようになったことを喜ばれていました。当初は週1回のみの輸注が不安な様子でしたが、変更後約半年間、外傷による出血を除けば出血が起っていないため、安心されたようです。

無理のない治療で出血がコントロールできるようになり、患者さんは満足されていますが、長年繰り返してきた出血による関節症があります。今のところは日常生活に支障をきたすほどの状態ではありませんが、今以上に悪化することのないよう、今後は定期補充療法に加えて包括的なリハビリテーションを行っていく必要があると考えています。

各施設でご紹介する症例は、取材当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。

近畿大学医学部 小児科学教室 医学部講師 岡野 意浩 先生

オルプロリクス®で定期補充療法を開始したPUPs症例



当院におけるPUPsの治療開始後早期例(症例1)と、長期経過例(症例2)をご紹介します。

症例1は、現在6歳の中等症血友病Bの男児です。**2021年1月、右膝関節の疼痛と腫脹が出現し、歩行困難となり近隣の整形外科を受診。精査目的で他院紹介、2月に血友病B(凝固因子活性2%)と診断され、3月に当院に紹介となりました。**整形外科から処方された鎮痛薬により歩行できるまで症状は改善していましたが、当院での初診時、軽度の腫脹と疼痛が残存していました。約2ヵ月もの間、適切な治療がなされていませんでしたので、早く治療をしてあげたいと考えました。前医でも疾患の説明は受けていましたが、私からも**治療の必要性や生活の注意点などを丁寧に保護者に説明し、オルプロリクス®1,000単位週1回の定期補充療法をその日から開始しました。**

お子さんの治療意欲を考慮し、注射に慣れていただくため外来にて輸注しています。通院や注射の苦痛を減らすために輸注間隔はなるべく長い方がよいので半減期延長型製剤が選択肢となり、その中から私自身、すでに長期の使用経験があったオルプロリクス®を選択しました。

半年ほど外来輸注を続け、本人もかなり注射を受け入れてくれたようなので、**現在は保護者と2022年春の小学校入学に向け、次のステップへの相談をしています。**①家庭輸注を練習し始めるか、②主な管理は当院でしつつ定期的な輸注は近医にお願いするか、③引き続き当院外来で定期的な輸注を続けるか、の3つを提案し、近医へお願いすることとなりました。なお、副作用については現在までみられていません。**症状もなく他の園児と同様に元気に過ごされている**と聞いていますので、そうした状態を維持できるように、できるだけサポートしたいと思っています。

症例2は、ほぼ未治療の状態からオルプロリクス®の定期補充療法を開始し、4年9ヵ月が経過した現在6歳の重症血友病B(診断時の凝固因子活性1%未満)の男児です。こちらは**0歳8ヵ月時に腹部と下肢に紫斑が認められ、前医で採血後の出血が止まらずAPTTも延長していたため血友病疑いで当院に紹介されました。**両肘を大きく腫らして当院を受診した経緯があり、保護者は注射にあまりよいイメージがありませんでした。

そのことから**定期補充療法をすんなりとは受け入れてもらえず、当面はSHLの出血時補充で対応しましたが、1歳を過ぎて歩き出すと活動量が増え、関節・筋肉内出血のリスクが増します**ので、**保護者に定期補充療法の必要性をご理解いただき、導入となりました(オルプロリクス®500単位10日に1回)。**ただし、週1回の通院は難しいということで10日に1回の定期補充となり、それは当時オルプロリクス®があればこの選択でした。

以来、時々どこかにぶつけたような紫斑はあるものの、追加補充を必要とするような出血はなく、日常生活を支障なく過ごせています。また、現在までに副作用はみられていません。この症例は血管確保が非常に難しく、外来輸注を長期間続けてきましたが、**小学校入学を控え、症例1と同様3つの方法を提案し、家庭輸注の準備をすすめているところ**です。

定期補充療法の必要性を受け入れてもらうためには患者さんやご家族の気持ちに寄り添い、できるだけ負担の少ない方法で、焦らず段階的に治療を進めることが重要ではないかと思います。特に小児の場合はそれが顕著に影響しますので、私たちも模索しながら診療に当たっています。

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

たけふクリニック(福井県) 院長 **窪田 彰一 先生**

数年の無治療期間の後、オルプロリクス®で定期補充療法を再開した症例



本症例は**2019年に前医より兄(血友病B)と共に診療を引き継ぎました。過去に一時期、第IX因子製剤の定期補充療法を行ったことがある**と本人から聞いていますが、ほとんどの期間は無治療で過ごされてきました。凝固因子活性から見た重症度は中等症ですが、いわゆる引きこもりの生活で活動性は低く、出血イベントや関節症などは経験せず最近まで過ごされてきました。

年に1回、診断書を取得するため来院されており、**2020年2月に来院された際も、特に出血や関節の症状はなく**生活にも変化はありませんでした。ところが、**同年12月に右足首の痛みを訴えて来院**され、話を聞いてみると、引きこもりを脱し事業を始めていました。それなら、仕事柄、ケガや交通事故のリスクもあるから定期補充療法を始めてみてはどうかとお勧めしたのですが、この時はそのままになってしまいました。

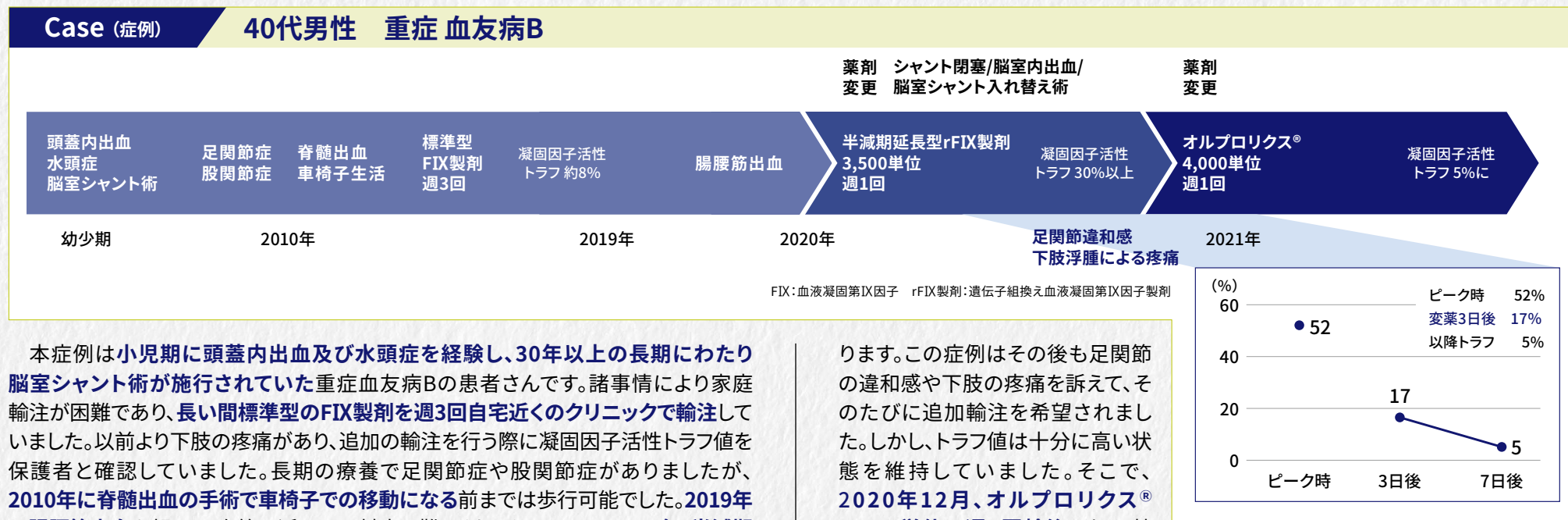
翌2021年4月に、今度は腰の痛みを訴え来院されました。そこで、**再度今の生活を守るためには治療が必要だ**とお話したところ、「**仕事仲間に迷惑がかかるといけない**」と納得されたので、**定期補充療法を始めることになりました**。ここで日を置くと治療意向がまた萎えてしまう可能性も考えられたので、兄用に院内在庫があった**オルプロリクス®の4,000単位をその日に投与し、以後は100kg前後ある体重に合わせて5,000単位を週1回投与**することとしました。

患者さんの仕事の都合上、平日に来院するのは現実的ではなかったため、日曜日でしたがクリニックを開けて、毎週自己注射の指導を行いました。この点では開業医の強みを活かせたと思います。肥満があるため血管確保が難しいことはありましたが、過去に一時期とはいえ定期補充療法の経験があるので静脈穿刺にもすぐに慣れたようです。また、長期間凝固因子製剤を投与されていなかったので、インヒビター発現のリスクを低減することを考えて、輸注速度にも気を付けました。

変薬後、凝固因子活性は投与4日後の測定で16%です。治療開始後は足首や腰の痛みは出ていません。また、現在までに副作用とみられるような症状もみられていません。患者さんとしてはそれに加えて事業を運営していく立場となった責任感から治療を前向きに捉えているようです。輸注記録を付けてもらうのはもちろん、当院では輸注予定を記載したカレンダーを別途作成して、処方本数から受診が遅れていると判断できた時には、こちらから患者さんにご連絡して受診を促すようにしています。この患者さんは肥満があり脂質異常症を合併されていますが、今後はそうした面の管理や血友病治療に影響するような生活の変化がないかということにも注意を向けていきたいと考えています。

千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 助教 **日野 もえ子 先生**

足関節の違和感や下肢の疼痛、トラフ値の状況からオルプロリクス®へ変更した症例



本症例は小児期に頭蓋内出血及び水頭症を経験し、30年以上の長期にわたり脳室シャント術が施行されていた重症血友病Bの患者さんです。諸事情により家庭輸注が困難であり、長い間標準型のFIX製剤を週3回自宅近くのクリニックで輸注していました。以前より下肢の疼痛があり、追加の輸注を行う際に凝固因子活性トラフ値を保護者と確認していました。長期の療養で足関節症や股関節症がありましたが、2010年に脊髄出血の手術で車椅子での移動になる前までは歩行可能でした。2019年に腸腰筋出血を起こし、次第に近医での対応も難しくなったことから、2020年、半減期延長型のrFIX製剤を当院にて週1回輸注する治療に切り替えました。

ところが、投与3日後から嘔吐、意識障害が現れ、小児期に留置した脳室シャントの閉塞による水頭症の悪化及び脳室内出血が判明しました。発症時のAPTTは正常値を維持しており、シャント閉塞と出血のどちらが先かは不明です。脳室シャント入れ替え術を施行し、手術当日と翌日に連日輸注、以降は週2回の輸注で周術期治療を行いました。高いトラフ値を維持しているにもかかわらず8日目に脳室内出血の再燃を認めたため、その後さらに週2回の輸注を1週間続け、定期輸注に戻しました。

この例のように、高いトラフ値を維持していても、関節症やシャントの出血には注意が必要です。逆に、その数値が多少低下しても出血をコントロールできる場合もあ

ります。この症例はその後も足関節の違和感や下肢の疼痛を訴えて、そのたびに追加輸注を希望されました。しかし、トラフ値は十分に高い状態を維持していました。そこで、2020年12月、オルプロリクス® 4,000単位の週1回輸注に切り替

えました。第IX因子の多くは血管外のコラーゲンIVに結合して分布していることをお聞きしていたからです¹⁾。結果として、予想通りトラフ値は低下しましたが、違和感や疼痛の訴えは半減しました。古い関節症はあっても最近の出血を示すような所見はないことが画像検査でも確認されました。また、副作用については現在までのところみられていません。

関節の違和感や疼痛が必ずしも出血を意味するわけではありませんが、患者さんは心配されます。また、凝固因子活性の数値が下がれば不安に思われます。こうした画像検査などで客観的に出血がないことをご確認いただくことも患者さんの安心につながると思います。

APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間
1) Iorio A. et al.: *Thromb Haemost.* 2017; 117 (6): 1023-1030.

徳島大学大学院医歯薬学研究部 実践地域診療・医科学分野 特任准教授 **中村 信元 先生**

関節の違和感(出血)により治療の是正を行い、オルプロリクス®を増量した症例



本症例は、HIV感染及びC型肝炎の合併のある血友病Bの患者さんです。かなり前はrFIX製剤を週1回の輸注だったようですが、**近年では、rFIX製剤2,000単位の週2回輸注**を行い、インヒビターの発生や重篤な出血はありませんでした。しかし、長年の血友病性関節症により、両膝や左股関節の痛みは常にある状態で、**2016年8月に右膝関節、2017年4月に左股関節、2017年8月に左膝の人工関節置換術**を受けています。

その後も同様の定期補充療法を続けていましたが、**手術が一段落した2018年12月ごろからオルプロリクス®3,000単位の週1回輸注に切り替え**ました。自己注射ではどうしても同じ部位に注射することが多く、この患者さんも血管の硬化や血管痛に悩まされていました。そこで、半減期が延長されて週1回投与が可能なオルプロリクス®に変更したところ、注射頻度がそれまでと比べて半減したことで血管(への刺入)が楽になり、大変喜んでいただけました。添付文書の用法・用量に従い、必要輸注量を計算したところ、3,150単位程度の週1回投与が適切と思われるでしたが、当時はまだ4,000単位の規格がなく、まずは3,000単位で様子を見ることにしました。

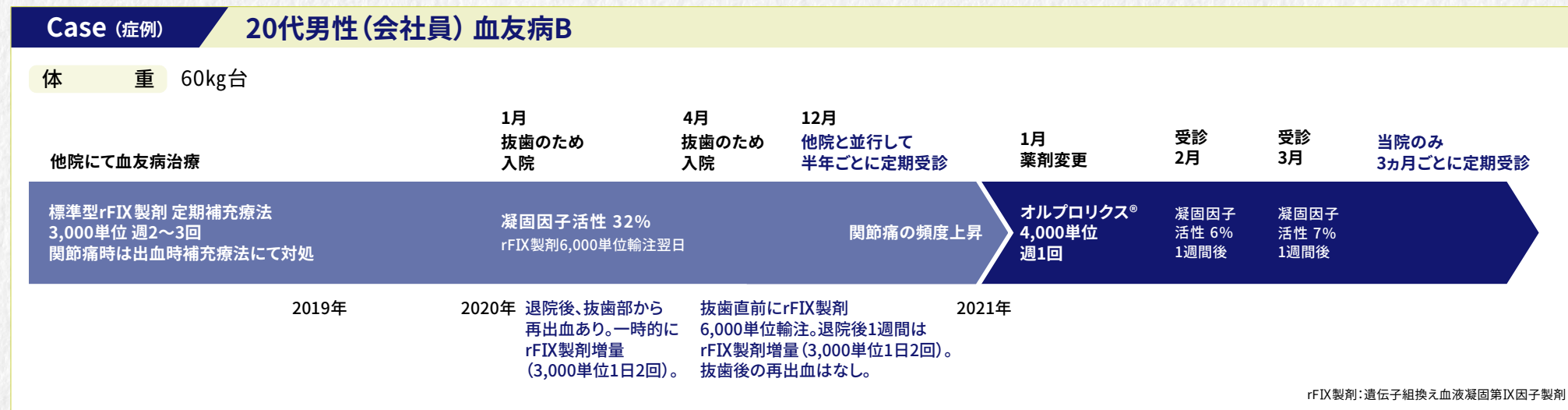
実際、それで特に問題はなかったのですが、**診療を続けていく中で、日曜日に輸注すると、金曜日の夜ごろから関節に違和感があるような気がするとの訴え**が患者さんよりありました。日曜日の輸注から4日後である木曜日の凝固因子活性を測定すると、約6.9~9%でした。その後のトラフ値はさらに低いと考えられますので、もう少し高く保ちたいところです。通常は、注射頻度を上げれば凝固因子活性はより安定すると考えられましたが、一方で**注射頻度が上がることへの患者さんの忌避感は強く、「週1回以上は打ちたくない」と希望されたため、使用可能になったオルプロリクス®4,000単位の週1回輸注を提案**しました。増量後、4日後の凝固因子活性が12%台後半まで上昇し、関節の違和感も消失しました。また、現在までのところ副作用はみられていません。

頻回注射により、自分で注射できる部位の血管の硬化が進めば、やがては自分で注射ができなくなるリスクがあります。治療において何を重視するかは患者さんによって考え方が異なりますが、患者さんのQOLを考え、できるだけ患者さんの希望に応えつつ、適切な用量設定を考慮した治療を提案したいと考えています。

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。

横須賀共済病院 血液内科 田中 圭祐 先生

抜歯時の出血管理をきっかけにオルプロリクス®に変更した症例



本症例は20代後半の血友病Bの男性患者さんです。もともと他院にて標準型rFIX製剤3,000単位を週2~3回輸注する定期補充療法を自己注射にて行っていました。

歯科治療で抜歯が必要になり、出血が予想されたために当院の歯科を受診し、そこから血液内科に院内紹介されたのが診療のきっかけです。

初回の抜歯は2020年1月に施行しました。抜歯直前に同rFIX製剤6,000単位を輸注し、入院期間中の抜歯部の出血は、コントロールできました。しかし、退院後に出血し、同3,000単位を毎日輸注しても改善しませんでした。インヒビターは陰性であることを確認し、凝固因子活性は数値上十分でしたが、出血していました。そこで、3,000単位を1日2回、合計6,000単位に増量したところ、1週間ほどで止血しました。その後の、2020年4月に施行した別の抜歯の際は、直前に6,000単位、抜歯後に3,000単位1日2回を1週間続け、退院後は出血しませんでした。

これを機に当院にも定期的に受診されるようになり、月1回程度膝の関節痛を経験していることを知りました。関節内出血による痛みであると患者さん自身で判断し、痛みが出た時は毎回、他院で処方されているrFIX製剤3,000単位を随時補充して、

しのいでいたそうです。2021年1月の受診時に、先月は痛む日が多かったと聞き、このことをきっかけに治療内容について患者さんと話し合いました。そして、輸注頻度の低下と出血抑制を期待して、半減期延長型製剤であるオルプロリクス®への変更を提案しました。

オルプロリクス®4,000単位を週1回、1ヵ月輸注したところ、関節痛の頻度は減少し、製剤の変更とともに出血時補充の頻度も低下しました。また、現在までに副作用はみられていません。患者さんの、このまま継続したいとの希望により、同治療を継続しています。その後、出血時補充を必要とするような場面はほとんどないようです。

出血抑制を目標とした治療を行うことは大前提ですが、輸注頻度の低下は通院頻度の低下や管理する製剤本数の減少にもつながり、患者さんの日常生活上の負担を軽減します。血友病患者さんは治療が生活の一部となっており、長く継続している治療に慣れ、多少の不都合を受け入れている方も多いと思いますが、それを改善できる機会がある時は積極的にお伝えしていきたいと考えています。

神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科 医長 岩崎 史記 先生

週1回輸注でも活動量の多い日に合わせて輸注し、 血友病ではない人と変わらぬ生活を望んだ症例



本症例は出生直後の硬膜下血腫や皮下出血から重症血友病Bと診断され、以来、現在まで**定期補充療法を継続しているアドヒアランス良好な16歳の患者さん**です。長い間、半減期標準型rFIX製剤の週2回の輸注を続けていましたが、小学生の時に野球を始め、打撲による皮下血腫や紫斑が頻繁にみられるようになりました。そこで、**週1回の練習日に合わせて凝固因子活性を高く保つことを期待し、オルプロリクス®2,000単位/週1回の輸注に変更**しました。

変更後は**出血が減り、野球ができるようになって、かつ輸注頻度も下がったことから、親子とも満足**していました。本症例は当初、母親が家庭輸注を担っていましたが、その後、**薬剤変更で治療の意義をより強く理解した本人から自己輸注を望む申し出**があり、中学生の時に自己輸注を導入しました。自己輸注を導入し、その後のアドヒアランスを良好に保つためには、こうした本人の主体性が何より重要です。

本症例は血友病治療に対する母親の前向きな姿勢もあって、小さいころから健常人とそれほど変わらない生活を送ってきました。本人もそうあり続けたいという思いは強く、それが適切な定期補充療法によって可能になっていることを理解すると、より積極的に治療に向き合うようになりました。

オルプロリクス®を3,000単位/週1回に増量したのも、股関節に違和感があるという本人の訴えが1つのきっかけでした。2,000単位/週1回の導入時から体重が

増加していたのでそろそろ増量すべきでしたが、本人はそれを股関節の違和感として敏感に感じ取りました。同じように違和感がありながら、見過ごしてしまう患者さんも少なくありません。

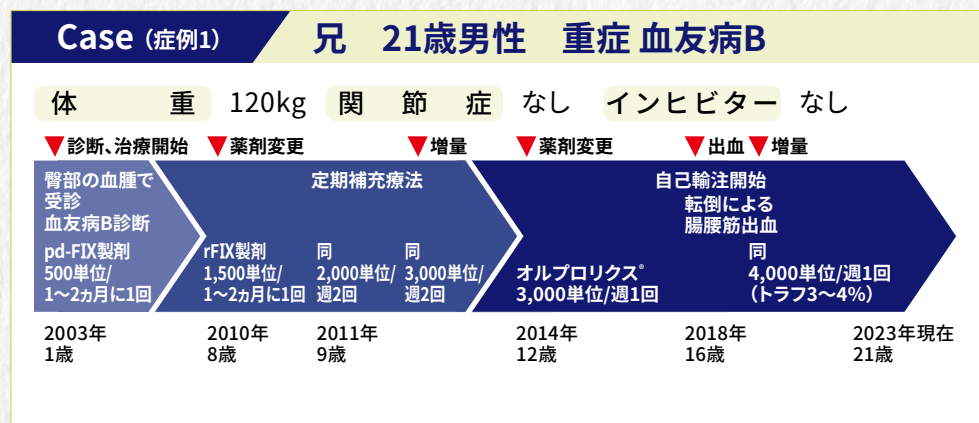
野球は中学生までで、高校生になってから運動部などには入っていませんが、武道の授業が週1回必須となっています。休んでもよいのですが、**血友病だからといって皆と変わった生活をしたくないという希望**があり、現在はその**武道の日の朝にオルプロリクス®3,000単位/週1回の自己輸注をするよう指導**しています。今のところ問題はなく出血ゼロ、半年に1回の関節超音波検査でも異常はありません。また、副作用も認められていません。

半減期がより長い製剤を紹介したこともあるのですが、**これまで長らく使ってきたオルプロリクス®への本人の信頼感が強く、また、曜日ごとの週1回の輸注が生活にフィットして管理しやすいなどの本人の希望もあり**、現在もオルプロリクス®を継続しています。

自己輸注を導入後にアドヒアランスが低下するのは、血友病をまだ自分の問題として捉えられていない場合だと考えられます。自分の問題としてもらうためには**普段から親だけでなく本人の話に耳を傾け、今何を気にしているかや今後どうしていきたいのかを聞き、その思いに応える診療が大切**だろうと思います。

公立那賀病院(和歌山県) 副院長／診療部長 小児科 山家 宏宣 先生

長期にわたってオルプロリクス®による定期補充療法を実施している兄弟症例

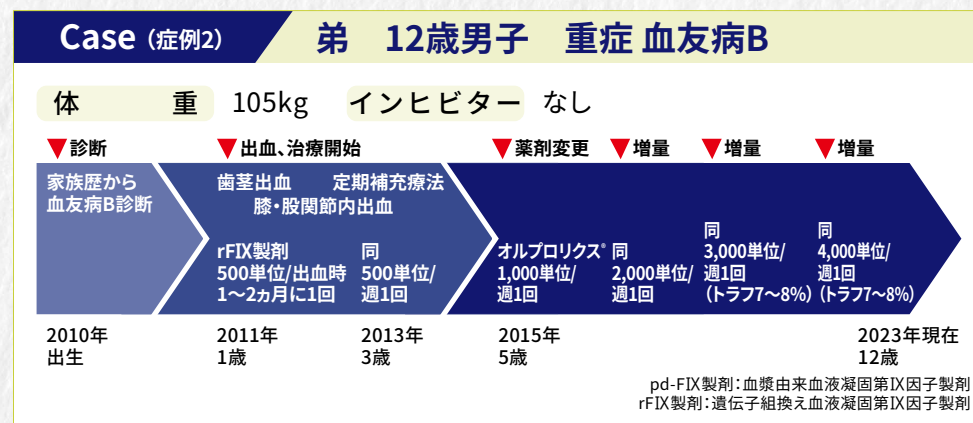


兄はしりもちによる腎部の血腫をきっかけに1歳時に孤発例として血友病Bを診断され、以来、pd-FIX製剤及びrFIX製剤による出血時補充療法を行っていました。**皮下出血が1~2ヵ月に1回程度認められたこと、加えて肥満があり、関節への影響が懸念されたことから、9歳時にrFIX製剤による定期補充療法を開始**しています。10歳ぐらいから両親による家庭輸注も検討しましたが、肥満のため医療従事者でも注射する血管を探すことが難しく、親子げんかになるので断念しました。

定期補充療法を開始してからは出血の頻度が下がりました。しかし、**筋肉内出血や血尿などが年に1~2回発生しており、また週2回の通院が負担**となっていました。そこへ**半減期延長製剤のオルプロリクス®が発売されたので早速変更**しました。

変更後は筋肉内出血も血尿も認められなくなりました。16歳の時に自転車で転倒し、腸腰筋出血を起こしたことがありましたが、入院加療により軽快しています。ただ、その時点の体重が100kg近くあったため、3,000単位だった投与量を4,000単位に増量しました。以来、**4,000単位/週1回を現在まで継続しており、トラフ値は3~4%を維持**しています。副作用は認められていません。

患者さんは**高校入学を機に注射のしにくさを克服して自己輸注を習得**しており、治療に対しては前向きなので大きな心配はしていません。しかし、輸注記録をみると、痛みや出血がないため投与間隔が延びてしまうことがあるようです。**症状がなくても忘れずに輸注を続けるよう、今後も指導**していきたいと考えています。



弟は兄が血友病Bと診断されていたことから出生後すぐに検査して診断に至りました。1歳時に歯茎から出血があり、その時から出血時補充療法を行っています。3歳ごろまで1~2ヵ月に1回ほどの頻度で膝関節や股関節の出血が起っていました。兄がすでに定期補充療法を開始していたこともあり、**弟も3歳の時点でrFIX製剤による定期補充療法を導入**することにしました。

導入後は大きな出血こそありませんでしたが、膝関節の出血、足首の痛みはある状況でした。2014年12月に兄がオルプロリクス®に変更し、**輸注が週1回になって通院の負担が軽減されたこと、出血がないこと、本人の満足度が高かったことから、その半年後に弟もオルプロリクス®に変更**しました。

オルプロリクス®は1,000単位/週1回で開始し、体重の増加に合わせて増量、**現在は4,000単位/週1回で、トラフ値は7~8%を維持**しています。6歳の時にふざけて割り箸を鼻の中へ突き入れてしまい、大出血を起こしたことがありますが、それを除けば、**現在までに臨床上問題となる出血は起きていません**。副作用も認められていません。

兄弟に共通するのは肥満です。**体重増加は関節にも負担がかかりますから注意が必要**です。兄は社会人となり、最近ジムに通うなど体重管理を心がけるようになりましたが、弟はまだそうした意識が低く、自己輸注の導入にも消極的です。長年の信頼関係から通院輸注は続いているが、主治医への依存傾向も見受けられるため、さらに一歩進めて兄弟とも**将来を見据えて自立した止血管理ができるようにサポート**していきたいと考えています。

聖隷三方原病院(静岡県) 小児科 部長 白井 憲司 先生

生後8ヵ月から7年間、成長に応じて増量しながら 週1回で定期補充療法を続けているPUPs症例

Case (症例) 7歳男子 重症 血友病B							
体 重 39kg	関 節 症 なし	インヒビター なし					
▼診断	▼治療開始	▼増量	▼増量	▼増量	▼増量		
出生時、新生児黄疸 背部に血腫 その後、精査により 血友病B診断	定期補充療法 オルプロリクス® 500単位/週1回 (トラフ5~7%)	同 750単位/週1回 (トラフ5~7%)	同 1,000単位/週1回 (トラフ5~7%)	同 1,500単位/週1回 (トラフ5~7%)	同 2,000単位/週1回 (トラフ>10%)	家庭輸注開始 同 2,000単位/ 週1回	同左治療 継続中 (トラフ7~9%)
2015年 出生~生後5ヵ月	2016年 生後8ヵ月 体重9kg	2017年 1歳4ヵ月 11.3kg	2017年 1歳9ヵ月 12.6kg	2019年 3歳8ヵ月 20kg	2020年 4歳11ヵ月 24kg	2021年 5歳(年長)	2023年現在 7歳 39kg

本症例は、背部の血腫をきっかけとして、生後5ヵ月の時点で血友病Bと診断されました。私自身、血友病の診療経験が浅かったため、乳児に対してどのような治療を選択すればよいのか迷っていたのですが、**血液内科の先生、血友病を診られている地域の先生、血友病専門医の先生など、さまざまな先生方に相談した上で、頭蓋内出血のリスクがゼロではないこと、そして血友病性関節症を未然に防ぐ必要があることを重視し、ご両親とよく話し合って定期補充療法を導入することにしました。ご両親が治療に対して積極的で、定期補充療法を強く希望したことは早期導入の大きな要因**になっています。全ての血液凝固第IX因子製剤についてご説明したところ、投与間隔の長い**半減期延長製剤をご両親が望まれたため、オルプロリクス®**を選択しました。

投与単位は凝固因子活性の**トラフ値5%以上の維持を目標**に設定し、500単位/週1回で開始した後、**体重増に合わせて750、1,000、1,500、2,000単位/週1回と増量**してきました。4歳時に2,000単位/週1回にしてから約2年が経過しましたが、体重が39kgになった現在も同じレジメンでトラフ値は7~9%に維持されています。副作用は現在までみられていません。

家庭輸注を導入したのは5歳の時です。小学校入学を控え、毎週の通院は難しくなることが予想されたため、ご両親と話し合って決めました。3歳時に導入しようと

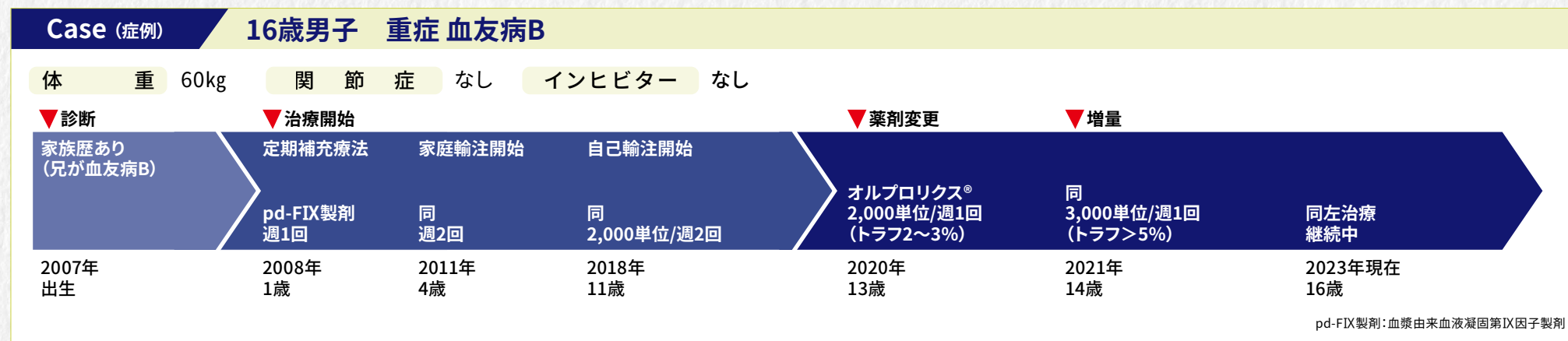
した際には、患児が泣いてしまっとうまうかなかったのですが、5歳の導入時にはまったく嫌がらなくなっており、患児自ら注射する方の腕を差し出すことがあるくらいだったので、導入はスムーズでした。注射はご両親で分担されており、**週1回、確実に注射されていることが輸注記録で確認**できています。

ぶつけた際に小さな痣ができることはあるものの、現在までに大きな出血の経験はありません。5歳時に足を捻挫し、関節超音波検査で関節内出血が確認されたことがありましたが、出血はわずかであり、追加補充を行って安静にすることで軽快しました。その後の検査でも血友病性関節症の所見は認められていません。運動会など、活動量が増えるようなときは相談の上で追加補充をすることもあります。その頻度は低く、**通常の補充で困ることはないという状況**です。とはいえ、この患児は体格が大きいので、今後も**定期的に関節の状態を観察**していく必要があると考えています。

家庭輸注を行うようになってから患児と顔を合わせる機会が減り、主治医としては患児のことが心配な面もあります。しかし、将来には自己輸注を覚えなければならない時期も来ますし、思春期も来ます。患児が**自立するその時まで、近くにいて寄り添える存在でありたい**と考えています。

千葉県こども病院 血液・腫瘍科 部長 落合 秀匡 先生

活動量に合わせて用量を調整しているスポーツ症例



本症例は兄が血友病Bであることもあり、生後間もなく血友病Bと診断されました。**1歳時にpd-FIX製剤による定期補充療法(通院で週1回)を開始**しています。4歳時には家庭輸注を導入し、それ以降は週2回、pd-FIX製剤による定期補充療法を継続していました。**ご家族、本人ともに治療に対しては前向きで、家庭輸注は週2回きちんと行われており、自己輸注に移行した11歳以降もアドヒアランス良く注射を続けていました。**

定期補充療法を開始して以降、ぶついたり転んだりして追加補充が必要になることはあったものの、臨床的に問題となる大出血が起こることはありませんでした。しかし、**輸注回数を減らしたいという要望**があったため、中学校への入学を機に、**本人と相談の上でオルプロリクス®への変更を決定**しました。当時、高校生だった兄が先にオルプロリクス®へ変更して1年以上が経過しており、変更後の満足度が高かったこともこの患者さんの薬剤変更を後押ししました。

本症例ではオルプロリクス®による定期補充療法を当初2,000単位/週1回で開始したところ、凝固因子活性のトラフ値は2~3%で出血はなく、特別な問題もない状況でした。しばらくそのレジメンを続けましたが、この患者さんは部活動でサッカーをしていて活動量が高かったため、もう少しトラフ値を上げた方がよいと考えました。そこで**3,000単位に増量したところ、活動性が高くても十分なプロテクションレベルが維持**

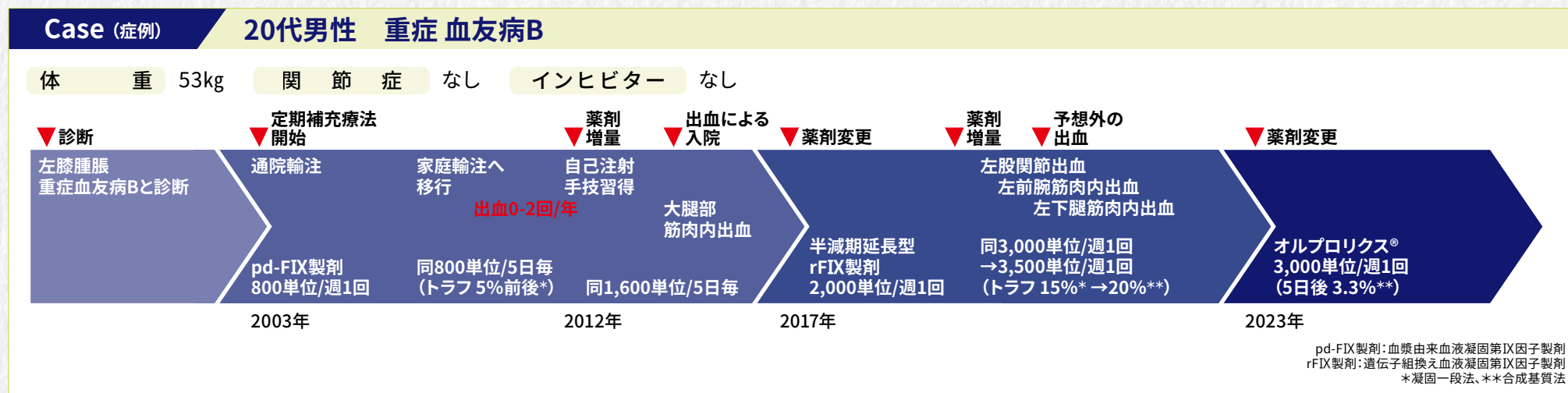
される5%というトラフ値が得られたため、現在は3,000単位/週1回の治療を行っています。実際、現時点で出血は認められず、この患者さんは**止血管理をする上で十分なトラフ値を維持**しており、患者さん自身の治療満足度も高いものになっています。オルプロリクス®の副作用についてはこれまでのところ認められていません。

本症例は元々治療アドヒアランスが良好で、止血管理に問題があったわけではありません。それでもオルプロリクス®に変更し、日々の暮らしの中で輸注回数が減ったことは、**患者さんの満足度の向上につながっている**ようです。輸注記録では、1日2日の輸注日のズレはあるものの、**輸注日を週の初めに設定して注射を続けている**ことがうかがえます。

出血を起こさない状況が続いていることから、今後も現在の治療を継続していく予定ですが、並行して、血友病性関節症にならないための診療を行っていくことも大切だと考えています。現時点で関節の痛みや違和感を訴えることはないのですが、**整形外科や放射線科と連携し、MRI検査を行うなど関節の状態を定期的に確認**するようにしています。アドヒアランスを含め小児期からの確実な止血管理が成人してからの将来にも影響しますので、この患者さんも小児科での診療をしっかり行った後、健康な状態で血液内科へのバトンタッチができればと考えています。

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



最近、血友病Bでは血液凝固第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。

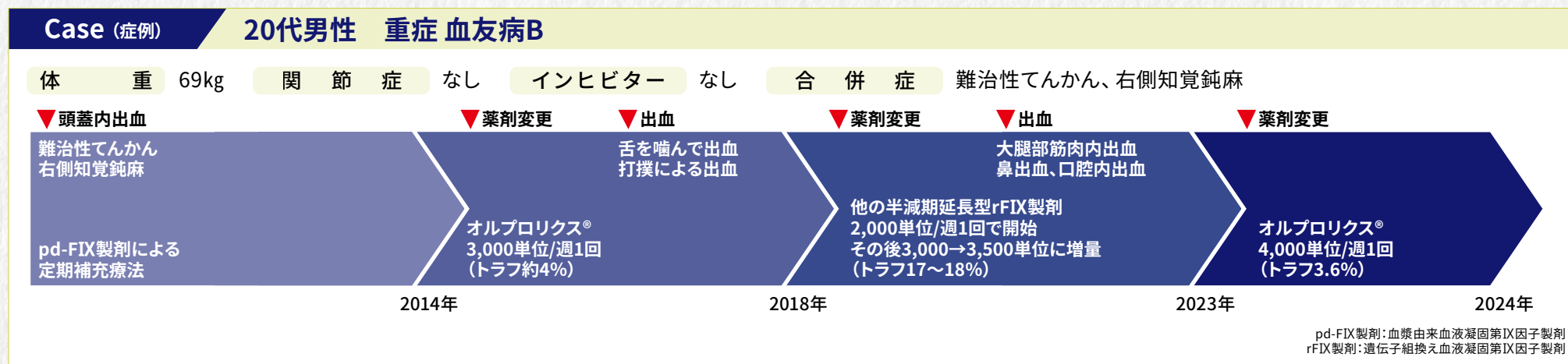
本症例は前回の薬剤変更時に、それまでの操作に慣れた輸注キットを変更することに戸惑いがあり、今回もなかなか変更に踏み切れませんでした。しかし、投与の翌日にもかかわらず不意にふくらはぎに痛みを感じ、3日目には階段を上れなくなったことがあり、再投与してみると痛みが緩和したことから、これも出血だったと思われます。投与から短時間での出血に不安を感じるようになり、薬剤変更をあらためて考えるようになりました。

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がありますし、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関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、すぐに慣れていただいたようで、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ヶ月が経過しました。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。

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



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。こ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

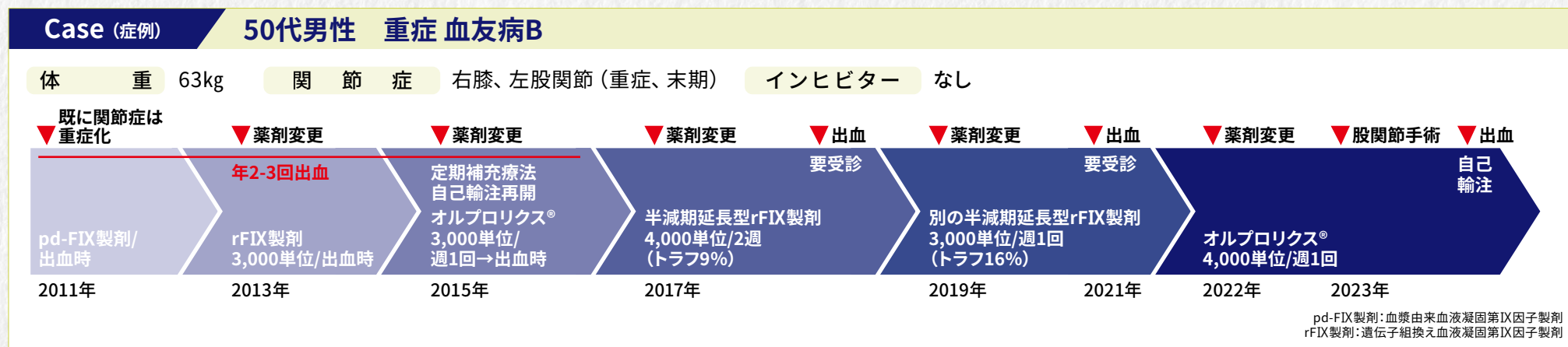
内出血は起こっていません。トラフ値は3.6%なので、これまでよりは低い数値ですが、出血は認められなくなったという状況です。オルプロリクス®の副作用は特に認められておりません。定期補充療法のアドヒアランスに問題はなく、治療を安定して継続できることが期待されますが、出血のリスクは常に念頭に置いておく必要があります。

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と、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变化として現れ、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变化が早くなったと感じており、皮膚の色の变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。

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る症例でした。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。

変更にあたっては、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。

オルプロリクス®の投与方法、規格と溶解操作

「注意事項等情報」等についてはD.I.ページをご参照ください。

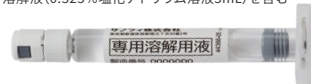
■ オルプロリクス®の投与方法

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

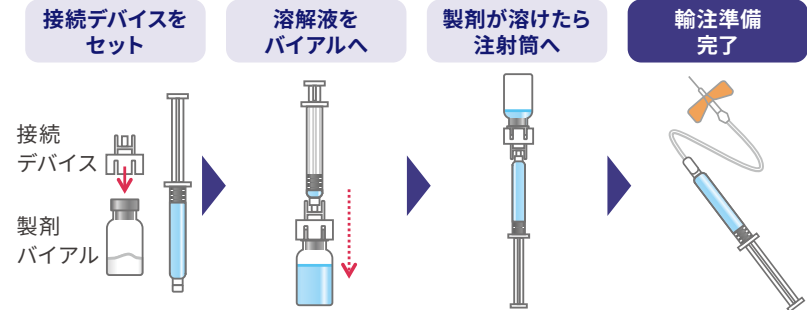
オルプロリクス®の注射筒
プレフィルドシリンジ

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
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



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。

対象: 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 ($\leq 2\%$)]
法: 対象患者を2つの定期補充療法群、出血時補充療法群、術後補充療法群の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、投与期間は26週間以上、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評価後に、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 術後補充療法群(術後群): 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、その後術後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。

