

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

分担研究報告書

血小板輸血ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 羽藤 高明 愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部 准教授

研究要旨

科学的根拠に基づく血小板輸血のガイドラインを策定するために、まず現在のガイドラインおよび輸血現場での問題点を把握し、次いでそれを基に必要な問題点をクリニカルクエスチョン (CQ) としてリストアップした。これらのCQに関連した文献を客観的方法で網羅的に検索し、科学的根拠のレベルを決定してCQに対する回答を推奨文として記載する形で血小板輸血ガイドラインを作成していく作業を行うこととした。
本年度はCQの作成と文献のシステマティックレビューを行った。

A. 研究目的

我が国における血小板製剤の使用指針 (ガイドライン) は1994年に厚労省通知として定められた後、3回の改訂を経て今日に至っている。近年、血小板輸血に関する大規模臨床試験が実施され、いくつかのエビデンスが示されてきた。これら最新のエビデンスに基づく血小板輸血ガイドラインを策定することを目的とする。

B. 研究方法

現行のガイドラインおよび輸血実施に際しての問題点を把握し、それを基にして臨床現場で直面している疑問点をクリニカルクエスチョン (CQ) としてリストアップした。次いで、CQに対するエビデンスを収集するために文献を網羅的に検索し、個々の文献についての評価を行う (システマティックレビュー)。その評価を基にエビデンス総体のレベルを決定していく。
(倫理面への配慮)

システマティックレビューは出版されている文献を読んで評価する方法であり、患者個人の検体や情報を収集するものでないため倫理的問題はないと考えられた。

C. 研究結果

研究協力者と討議して、13のクリニカルクエスチョンを最終的に決定した。それらの主な内容は、がん化学療法、造血幹細胞移植、観血的処置、および手術に際してどのくらいの血小板数を目標に輸血すべきかということと血小板輸血が禁忌とされている病態でどのように対応すべきかということである。また、患者の出血症状の適切な評価方法は何かという点にも言及している。これら13のCQに対して、文献を網羅的に

に検索した結果、894の文献を選択した。

D. 考察

リストアップされた13のクリニカルクエスチョンはあらゆる診療科および領域での血小板輸血に関する課題をカバーしていると思われる。これらCQに対するエビデンスの基となる文献を取捨選択したので、今後は個々のエビデンスを評価してエビデンス総体レベルを決定していくこととなる。

E. 結論

科学的根拠に基づく血小板輸血のガイドラインを策定するために、現行のガイドラインおよび輸血現場での問題点を考慮してクリニカルクエスチョンを作成し、個々のクエスチョンに対するシステマティックレビューを行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamanouchi J, Hato T, Niiya T, Azuma T, Yasukawa M: Severe immune thrombocytopenia secondary to Waldenström's macroglobulinemia with anti-GPIb/IX monoclonal IgM antibody. Ann Hematol 93:711-712, 2014.

2. 羽藤高明 血栓性血小板減少性紫斑病 今日の治療指針 2014 PP654-655, 2014 医学書院 東京

3. 羽藤高明 先天性および後天性血管障害による出血 血液疾患最新の治療 2014-2016 pp217-220, 2014 南江堂 東京
4. 羽藤高明 血小板輸血の適応とそのピットフォール 出血性疾患の実践診療マニュアル pp59-64, 2014 南江堂 東京
5. 羽藤高明 新鮮凍結血漿の適応とそのピットフォール 出血性疾患の実践診療マニュアル pp65-70, 2014 南江堂 東京
6. 羽藤高明 凝固因子製剤の分類とその適応 出血性疾患の実践診療マニュアル pp71-77, 2014 南江堂 東京

2. 学会発表

1. 羽藤高明 輸血ガイドラインの見直し 「血小板濃厚液使用指針の見直し」 第62回日本輸血細胞治療学会総会 2014.5.15 奈良
2. 羽藤高明 最新の血栓形成機序から治療を考える 第34回日本静脈学会総会 教育講演 2014.4.18 名護
3. 羽藤高明 輸血医療の最近の進歩 第51回日本内科学会四国支部生涯教育講演会 2014.11.30 松山

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

分担研究報告書

科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究

赤血球製剤の適正使用ガイドラインの策定

研究分担者 紀野 修一 日本赤十字社北海道ブロック血液センター 副所長

研究要旨

1. 科学的根拠に基づく赤血球輸血ガイドライン策定に必要なクリニカルエスチョンの内容を整理できた。
2. 科学的根拠のある論文収集のための一次選択作業を終了出した。

A. 研究目的

科学的根拠に基づいた赤血球製剤の適正使用ガイドラインを策定する。

今年度は、初年度に洗い出されたクリニカルエスチョンを整理・体系化し、エビデンスのある論文を抽出することを目的とした。

で行った。平成27年2月24日に開催された第2回班会議では、クリニカルエスチョンが最終決定された。

赤血球製剤の使用指針におけるCQは以下の通りである。

科学的根拠に基づく赤血球製剤の使用指針におけるCQ

B. 研究方法

クリニカルエスチョン (CQ) の策定

日本輸血・細胞治療学会に設置されている「ガイドライン委員会(松本雅則委員長)」と、その下部組織である「赤血球製剤の使用指針に関するタスクフォース(自己血を含む)(米村雄士委員長:熊本大学病院輸血部)」、「大量輸血プロトコール検討タスクフォース(宮田茂樹委員長:国立循環器病研究センター輸血室)」、「PBMガイドライン検討タスクフォース(研究分担者が委員長)」の協力を得て、昨年度策定したクリニカルエスチョンを、松下班班会議としてまとめる。さらに、キーワードサーチにより論文を収集し、クリニカルエスチョンに関係のありそうなエビデンスレベルの高い論文を一次選択する。

RCQ1. 赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか。

CQR1-1 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などにおける貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-2 固形ガン化学療法などにおける貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-3 造血器腫瘍化学療法、造血幹細胞移植治療などにおける貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-4 鉄欠乏性、ビタミンB12欠乏性貧血などにおける貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-5 自己免疫性溶血性貧血などにおける貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-6 消化管出血における貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-7 周術期の貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-8 妊婦の貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-9 心疾患患者、特に虚血性心疾患患者の非心臓手術における貧血に対する赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-10 チアノーゼ性小児心疾患の貧血に

C. 研究結果

平成26年8月24日に第1回班会議が開催され、CQの整理、システマティックレビューを行う際の論文サーチにおける効果的な検索式の作り方について検討された。

平成26年10月17日には、日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会において、一次選択のレビューワーを決定した。平成26年末から27年1月にかけてコンピュータサーチされた3008件の一次選択論文のレビューを5名のレビューワー

における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-11 腎不全患者の貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-12 人工心肺使用症例の貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

RCQ2. 自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

CQR2-1 整形外科（人工膝関節置換術、人工股関節置換術、脊柱側彎症手術など）手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

CQR2-2 婦人科（子宮筋腫、子宮癌の手術など）手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

CQR2-3 産科（前置胎盤など）手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

CQR2-4 心臓血管外科（開心術など）手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

CQR2-5 脳外科（脳腫瘍など）手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

CQR2-6 その他の手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

D. 考察

平成25年度に数多くのクリニカルクエスト候補が上げられていたが、今年度は輸血臨床において、臨床医が疑問に感じているであろう事項が一つ一つのセンテンスとしてまとまった。また、コンピュータサーチにより3000件を超える論文タイトルと抄録が集められ、一次選択作業が終了した。

3年計画の2年次まで終了し、エビデンスに基づいた輸血ガイドラインの作成は順調に進んでいる。次年度に向けて、一次選択した論文をレビューワーがじっくりと読み込むこみ、ステートメントを作成することが必要であるが、そのためには年度初めから着実に計画を進める必要がある。

E. 結論

科学的根拠に基づく赤血球輸血ガイドライン策定に必要なクリニカルクエストの内容を整理できた。また、科学的根拠のある論文収集のための一次選択作業を終了出来た。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 紀野修一、諏訪部章：司会のことば：危機的出血に対する臨床部門の対応に関するアンケート調査結果。臨床病理12；62：1268-1274

2) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM）にお

ける臨床検査技師の役割。2014；Medical Technology42：1250-1253

2. 学会発表

1) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM）大量出血時の凝固障害を含めて。第3回臨床外科ジョイントフォーラム、平成26年4月19日、ハイアット新宿（東京都）

2) 花田大輔、紀野修一：危機的出血に対する輸血部門の備え。平成26年5月15日、第62回日本輸血・細胞治療学会シンポジウム、奈良県文化会館（奈良市）

3) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM）の推進。平成26年5月17日、第62回日本輸血・細胞治療学会ランチョンセミナー、奈良県新公会堂（奈良市）

4) HANADA D, KINO S, YAMAUCHI S, WATANABE N, KAWAHARA Y, TOMODA Y, IKUTA K: Comparison of results of rotational thromboelastometry (ROTEM) and standard coagulation tests in massively bleeding surgical patients. 平成26年6月4日、国際輸血学会、CoexSeoul（ソウル市）

5) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM）大量出血時の凝固障害を含めて。平成26年6月7日、第2回奈良県輸血・造血細胞治療研究会、奈良県新公会堂（奈良市）

6) 紀野修一：Patient Blood Managementとは何か？平成26年8月23日、輸血シンポジウム2014 in 九州、アクロス福岡（福岡市）

7) 紀野修一：輸血感染症について。平成26年9月12日、平成26年度大都市感染症指定医療機関病院長並びに事務長会議、北海道ブロック血液センター（札幌市）

8) 紀野修一、山本哲、高本滋：肝移植現場における抗HBs免疫グロブリン（HBIG）製剤への対応と今後の課題。平成26年10月16日、第50回日本赤十字社医学会総会、熊本県崇城大学ホール（熊本市）

9) 紀野修一：輸血、最近の話題。平成26年11月13日、勤医協中央病院輸血講演会、勤医協中央病院（札幌市）

10) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM；Patient Blood Management）。平成26年11月29日、第30回山梨輸血研究会、JCHO山梨病院（甲府市）

11) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM；Patient Blood Management）。平成26年12月6日、第25回秋田県臨床輸血研究会、秋田市にぎわい交流館（秋田市）

12) 紀野修一：輸血感染症に対する取り組み。平成27年1月29日、JICA北海道平成26年度青年研修「アフガニスタン感染症対策コース」、北海道ブロック血液センター（札幌市）

13) 紀野修一：受血者の安全のために輸血部門がなすべきこと。平成27年2月27日、第18回神奈川輸血研究会、ホテルキャメロットジャパン（横浜市）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

- なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

分担研究報告書

科学的根拠に基づいたアルブミン製剤使用ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 安村 敏 富山大学附属病院 輸血・細胞治療部副部長

研究要旨

アルブミンの臨床使用は 1941 年から始まり、低容量性ショック患者や高度の浮腫をきたした患者に対する有効性と安全性から、約 70 年間世界で広く使われてきた。近年、アルブミンとその重症患者に対する投与に関する研究が多く発表され、異なった病態において治療での臨床使用に重要な知見がもたらされた。これまでのエビデンスより、重症患者への容量置換にアルブミンは必要でなく、特に外傷性の脳損傷を持つ患者では回避されるべきであることが示されている。

一方、肝硬変の難治性腹水や慢性肝不全に伴う肝腎症候群や特発性細菌性腹膜炎などアルブミン投与の効果のエビデンスが蓄積されている病態や疾患があり、アルブミン使用の適応についてよく理解して、適正使用を推進することが必要である。

A. 研究目的

近年、アルブミンとその重症患者に対する投与に関する研究が多く発表され、異なった病態において治療での臨床使用に重要な知見がもたらされた。アルブミン投与の効果のエビデンスが蓄積されている病態や疾患があり、アルブミン使用の適応について理解し、適正使用を推進することを目的とする。

B. 研究方法

1972～2014 年におけるアルブミンに関する国内外の論文 3,059 件より検索し、310 件が 1 次選択された。それ以外の重要文献やステートメントの作成に必要な論文はハンドサーチ文献として追加し、それぞれの CQ に対するエビデンスレベルと推奨グレードを「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準じて決定した。推奨の強さは、「1」：強く推奨する、推奨の強さ「2」：弱く推奨する（提案する）の 2 通りで提示した。上記推奨の強さにアウトカム全般のエビデンスの強さ（A, B, C, D）を併記されている。

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

C. 研究結果

17 の病態別のアルブミン使用の有用性と推奨度を決定した。

① 出血性ショック

外傷もしくは手術による出血で生じた循環血流量減少を補充するために等張アルブミンを用いると合併症発生率を改善できる可能性はあるが、死亡率を改善することはできない。(2A)

② 重症敗血症

重症敗血症及び敗血症性ショックの患者の初療には晶質液を使うように推奨する (1A)。

等張アルブミンは、重症敗血症及び敗血症性ショック患者に大量の晶質液輸液が必要な場合に用いる (2C)。

③ 肝硬変に伴う腹水

1. 肝硬変腹水例において高張アルブミン投与は腹水消失率を高めるとともに、腹水再発を抑制し、長期投与で生存率も改善する (1B)

2. 1 回に 4-5L 以下の腹水排液は電解質液の補充で穿刺術誘発性の循環不全の対応ができるためアルブミンは不要であるが、それ以上の大量排液では 1L あたり 8-10g の高張アルブミンの投与が有効である (1A)。

3. 腎障害を伴う特発性細菌性腹膜炎には 6 時間以内に高張アルブミンを 1.5 g/kg 体重、3 日目に 1 g/kg 体重の投与が有効である (1A)

4. 1 型肝腎症候群の改善には高張アルブミンと血管収縮薬の投与が有効である。アルブミン投与量は第 1 日:1 g/kg 体重、それ以後 20~40 g/日とし、terlipressin など併用する (1A)

④ 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群

難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群に対する高張アルブミン投与は一時的な効果しか期待されず、緊急避難的な使用以外は推奨されない(2D)。

⑤ 循環動態が不安定な対外循環

循環動態が不安定な(たとえば糖尿病患者における)血液透析等の体外循環施行時の等張アルブミン使用は原則として推奨されない(2D)。

⑥ 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

1. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎やギランバレー症候群の神経疾患に対する治療として等張アルブミン溶液を置換液に用いたPE(1回につき血漿の1~1.5倍量)が推奨される(1A)。

2. ABO型不適合移植の抗A、抗B抗体除去には免疫抑制剤を併用して、等張アルブミン置換液を用いた血漿交換療法は推奨される(1A)。

3. 多発性硬化症や血液疾患(多発性骨髄腫やマクログロブリン血症)では薬物治療が原則であり、治療的PEに限定される。(2C)。

⑦ 重症熱傷

文献では重症熱傷に対するアルブミン使用の有効性、入院期間、死亡率に対する効果を認めていなく(1B)、等張アルブミン投与は熱傷後18時間以降で、血清アルブミンが2.0g/dL程度未満になった時に限定的に投与を行う(1C)。

⑧ 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫

治療抵抗性の肺水腫あるいは著明な浮腫がみられる患者において、高度の低アルブミン血症を伴う場合には限定的に高張アルブミン製剤の投与を考慮する(2B)。

⑨ 血漿循環量の著明な減少

急性膵炎などの内科的疾患に伴う循環血漿量の低下でショックを来した場合には、等張アルブミン製剤を投与する(2D)。

⑩ 脳虚血(頭部外傷)

1. 重症外傷性脳損傷患者での輸液蘇生や急性脳梗塞の初期治療には推奨されない(使用しないことについての強い推奨 1A)。

2. くも膜下出血後の血管攣縮においては、循環血液量を保つために晶質液で反応が見られない場合には等張アルブミンの投与を考慮する(2C)。

⑪ 人工心肺を使用する心臓手術

人工心肺を使用した開心術における人工心肺充填液への等張アルブミン投与の有効性、入院期間、死亡率に対する効果を認める文献はほとんどなく、アルブミン投与は慎重に行う必要がある(2D)。

⑫ 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症

周術期の循環動態の安定した低アルブミン血

症に対するアルブミン投与は推奨できない(使用しないことについての弱い推奨 2C)。

⑬ 妊娠高血圧症候群

降圧剤などを投与し、利尿が減少し、乏尿となるような症例のとき等張アルブミン投与適応となることがある。過剰投与はむしろ病態の悪化をきたす(2D)。

⑭ 炎症性腸疾患

炎症性腸疾患に対するアルブミン投与時のアルブミン使用は推奨されない(使用しないことについての強い推奨 1なし)。

⑮ 蛋白質源としての栄養補給

1. 蛋白質源としてアルブミン使用は栄養補給の意義少なく、低アルブミン血症に対しては早期からの経腸栄養法または経静脈栄養法の実施が効率的である(使用しないことについての強い推奨 1C)。

2. 血清アルブミン濃度は、入院患者の独立した予後因子であるが、アルブミン投与は、合併症の頻度や入院期間および予後にはよい影響を与えないため投与は避けるべきである。(使用しないことについての強い推奨 1C)。

⑯ 末期患者

末期患者のアルブミン投与は予後を改善するという報告はなく、むしろアルブミン投与によって感染症の頻度が増加するという報告がある。また免疫抑制作用の懸念もあるために末期患者へのアルブミン投与は避けるべきである(使用しないことについての強い推奨 1C)。

⑰ 他の血漿増量剤が適応とならない病態

アルブミン以外の代用血漿薬の使用が困難な症例にはアルブミンを使用する(1A)。

D. 考察

低アルブミン血症の原因は、出血、毛細血管の浸透性の増加、腎からの排泄過剰などによる喪失、代謝の亢進、肝の合成低下などである。ネフローゼ症候群や蛋白漏出性の消化管疾患では、アルブミンの喪失から低蛋白血症となる。また、侵襲の大きな手術、敗血症、外傷、肝疾患、悪性腫瘍ではアルブミン合成の低下と、漏出のため低アルブミン血症となる。血清アルブミン値は栄養状態・予後の指標となるが、低アルブミン血症自体が有害ではないため、まず原疾患の治療を行い、病態を改善することが優先される。アルブミン製剤は急性の低蛋白血症に基づく病態、また他の治療法では管理が困難な慢性低蛋白血症による病態を一時的に改善させる目的で用いられる。

急性期に血清アルブミンの目標値を2.5-3.0g/dLに設定してアルブミン投与を行った臨床研究は多いが、アルブミン投与の優位性は示されていない。少なくとも2.5g/dL以上に保つ必要はないと思われる。また、各病態での低アルブミン血症におけるアルブミン投与の目標値を2.0-2.5g

/dL とするガイドラインはあるが、科学的にコンセンサスが得られたトリガー値は存在しない。

したがって、アルブミン投与に明確なトリガー値はなく、低アルブミン血症のみではアルブミン製剤の適応とはならない。疾患や患者の状態を勘案して使用を決定する必要がある。

E. 結論

重症患者への容量置換にアルブミンは必要でなく、特に外傷性の脳損傷を持つ患者では回避されるべきである。肝硬変の難治性腹水や慢性肝不全に伴う肝腎症候群や特発性細菌性腹膜炎などアルブミン投与の効果のエビデンスが蓄積されている病態や疾患がある。アルブミン使用の適応についてよく理解して、適正使用を推進することが必要である。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 田中朝志, 牧野茂義, 安村 敏. アルブミンの使用指針見直し (シンポジウム). 第 62 回日本輸血細胞治療学会 2014 May 15-17; 奈良
- 2) 安村 敏. 肝疾患におけるアルブミン製剤の有用性 (共催セミナー). 第 62 回日本輸血細胞治療学会; 2014 May 15-17; 奈良.
- 3) 道野淳子, 富山隆介, 中出祥代, 佐竹伊津子, 島 京子, 安村 敏, 足立雄一. 検査の医療連携について. (シンポジウム). 第32回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会; 2014 Nov 8; 福井.
- 4) 富山隆介, 佐竹伊津子, 中出祥代, 道野淳子, 島 京子, 安村 敏, 足立雄一. フォン・レックリングハウゼン病患者の手術において大量出血をきたした症例. 第32回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会; 2014 Nov 8; 福井.
- 5) 安村 敏: 輸血療法の考え方と内科の輸血 第 11 回学会認定・自己血輸血看護師制度 合同研修会; 2014 Mar 6; 秋田.
- 6) 安村 敏: 輸血をめぐる最近の話題 済生会富山病院輸血療法研修会; 2014 Mar 17; 富山.
- 7) 安村敏: 輸血療法の考え方 : 内科の輸血と細胞治療 第 12 回学会認定・自己血輸血看護師制度 合同研修会; 2014 Oct 10; 東京
- 8) 安村 敏: 肝臓疾患におけるアルブミン製剤の有用性. 急性期血漿分画製剤フォーラム; 2014 Nov 7; 千葉.
- 9) 安村 敏: アルブミン治療のエビデンス解析と使用指針策定について 第 9 回筑後輸血療法研究; 2014 Nov 28; 久留米.
- 10) 安村 敏: アルブミン治療のエビデンス解析と使用指針策定について 第 18 回 福岡

県合同輸血療法委員会; 2015 Jan 30; 福岡.

- 11) 安村 敏: アルブミン治療のエビデンス解析と使用指針策定について 血漿分画製剤管理フォーラム; 201 Mar 26; 名古屋.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

分担研究報告書

科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究

研究分担者 岡崎 仁

東京大学医学部附属病院輸血部

研究要旨

H17年に制定された血液製剤の使用指針は小規模な改訂はされているものの、現在に至るまで大幅な改訂はされていない。輸血療法に関するエビデンスに基づいた輸血のガイドラインを策定するため、血液製剤の使用指針をガイドラインにとらえ、国内外の新たな知見を反映させて、批判に耐えうるガイドラインの策定を行うことを目的としている。

輸血療法はほかに代替治療となるものがない場合に行われることが多く、ある程度の確率で副作用が発生し得ることを前提とした治療であり、輸血製剤が病態に応じて適正に使用されることが必要である。今回のガイドラインは各血液製剤の使用指針の改定であり、そのガイドラインが臨床現場に応用されることが今後予想される。現在様々な疾患の診断治療に関するガイドラインが存在するが、今後新たに作成される輸血療法に関するガイドラインと、個々のガイドラインで触れられている輸血療法の整合性がとれていることは、臨床でガイドラインを指標にして治療を行う際に臨床現場に混乱を招かせないためにも重要と考えられる。

そのため、今年度はMindsで収録されたガイドラインを中心に、輸血に関係しそうなガイドラインの中から輸血療法に関して記述がある部分について検索し、輸血細胞治療学会及び本研究班で作成するガイドラインと整合性を比較できるようにした。

A. 研究目的

輸血療法に関する記述がある個々の治療のガイドラインに関して輸血療法に関してどのように言及しているかを調査し、本研究班で作成するガイドラインとの対比が容易になるようにした。

B. 研究方法

Mindsに登録された診療治療ガイドライン及びそれ以外のガイドラインの中から輸血療法について記述がある部分について検索し、そのもととなるエビデンスについてもできる限り検索

した。ただし、特定の学会の会員限定で閲覧できるガイドラインについては割愛した。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

①赤血球輸血に関して。

CQ1 赤血球トリガー値

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などにおける貧血：

「日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版」「日本造血細胞移植学会 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血(成人) 2010年版」においては記載なし。ただし、2011年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

特発性造血障害に関する調査研究班「特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド平成22年度改定版」では、再生不良性貧血の支持療法としての輸血について以下の記載がある。ただし不応性貧血（骨髄異形成症候群）に対しては記述なし。

1) 支持療法 輸血

貧血や血小板減少の程度が強い場合、あるいはそれに伴う中等度以上の臨床症状を認める場合には輸血を考慮する。ただし、輸血は未知の感染症や、血小板輸血に対する不応性を招く危険性があるうえ、同種造血幹細胞移植時の拒絶のリスクを高めるので必要最小限にとどめるべきである。

a. 赤血球輸血

貧血に対する赤血球輸血の施行はヘモグロビン値を7 g/dL以上に保つことが一つの目安になる。ただし、貧血症状の発現には個体差があり、7 g/dL未満であっても輸血を必要としない場合もある。輸血の適応はヘモグロビン値だけではなく、患者の自覚症状や頻脈、心肥大、浮腫などの他覚所見、および社会生活の活動状況によって決める必要がある。

基本的に現在の「血液製剤の使用指針」に準拠している

b. 血小板輸血

致命的な出血を避けるためには血小板数を1万/ μ L以上に保つことが望ましい。しかし、予防的な血小板輸血は抗HLA抗体の産生を促し、血小板輸血に対する不応性を誘発する。このため、血小板数が5千/ μ L以上あって、出血症状が皮下出血程度の軽微な場合には血小板輸血の適応とならない。ただ、血小板数が1万/ μ L未満の場合、通常の血球計測器では血小板数の変動を正確に評価できないことが多い。赤血球造血能は血小板産生能と相関するので、網赤血球数は、血小板数が1万/ μ L未満の場合にその変動を評価する上で参考になる【IV】。血小板数が5千/ μ L前後ないしそれ以下に低下し、出血傾向が著しい場合には重篤な出血を来す可能性があるため、出血傾向をみながら予防的な血小板輸血を行う。なお、発熱や感染症を合併している場合は出血傾向が増悪することが多いので、血小板数を2万/ μ L以上に保つように計画的に血小板輸血を行う。血小板の破壊が亢進する病態であるITPや播種性血管内凝固症候群(DIC)とは異なり、再生不良性貧血では通常血小板輸血を行うことにより血小板数は上昇する。輸血後の血小板上昇が予想よりも少ないときには血小板輸血終了後1時間目の血小板数を調べる必要がある。血小板数が増え続けている場合は抗HLA抗体の有無をチェックし、陽性であった場合にはHLA適合ドナーからの血小板輸血を手配する。

固形がん化学療法における貧血：

「NCCN 腫瘍学実践ガイドラインTM 癌および化

学療法による貧血 2010年第2版」がNPO法人 日本乳がん情報ネットワークにより日本語訳されている。日本での固形がん化学療法における貧血に対する輸血療法はまとまっていない。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究

「自己免疫性溶血性貧血の診療の参照ガイド」

「温式抗体によるAIHAの治療」の項

c. 輸血

AIHA では血清中の遊離抗体や赤血球抗原の被覆のため血液型判定や交差適合試験が干渉されやすい。そのため、適合血の選択が難しくなり、不適合輸血の危険が高まるとされる。患者血清中に同種抗体（不規則抗体）が存在することもあり、輸血を機に溶血の悪化を招く可能性もある。そのような理由で、AIHA 症例では輸血は決して安易には行わず、できる限り避けるべきとするのが一般論である75)。抗体の血液型特異性が既知なら、それによって供血者血液を選別することもできる。しかし多くの場合、抗体は汎反応性で型特異性が明らかでないため供血者赤血球とも反応し自己赤血球と同様に破壊される可能性が高い。また、抗体が反応する血液型抗原を欠く供血者血球はしばしば患者赤血球にない別の血液型抗原を持ち、したがって同種抗体の出現をもたらす可能性もある。しかし実際には、温式AIHA で反復輸血を受けた多数例について同種抗体の出現率や輸血直後の溶血増悪の有無を検討すると、ほかの理由で頻回輸血を行った場合と比較して、それらの頻度は決して高くなかったとの観察から、温式AIHA で適合血が得難い場合でも、過剰におそれるにはあたらないとの考えもある76) 【III】。また、同種輸血により自己抗体の出現が促されるとの指摘もあるが27)、薬物治療が効果を発揮するまでの救命的な輸血は機を失することなく行う必要がある。生命維持に必要なヘモグロビン濃度の維持を目標に行う。重症AIHA における輸血の開始基準を一律に定めるのは困難で、意識の混迷などは貧血の悪化を示唆する重要な臨床所見であるため、その際には直ちに輸血が必要である。しかし、若い健常者で溶血の進行が緩徐であれば、ヘモグロビン濃度を4g/dL以上に、50歳以上では6g/dL以上に保つように輸血をすることの見解もある77)。安全な輸血のため、輸血用血液の選択についてあらかじめ輸血部門と緊密な連絡を取ることが勧められる。

消化管出血における貧血に対する輸血

Mindsから検索できるガイドラインの中で、消化管出血における輸血に関連する事項に触れられているものは極めて限られている。

非癌疾患では

「消化性潰瘍診療ガイドライン2009年版」が日本消化器病学会から出されているが現在改訂中。2009年版では1. 出血性胃潰瘍・出血性十二指腸潰瘍

(2) 非内視鏡的治療

の中にCQとして以下のものがある。

CQ1-07 どのような場合に輸血を行うべきか？

癌疾患では「胃癌治療ガイドライン第4版」、「大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版」には輸血に関する記載は認められず、「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2013年版」には周術期の輸血についての記載が認められる。

CQ25 周術期の血液製剤の積極的な投与は推奨されるか？

推奨

同種赤血球輸血はできるだけ避ける。(グレード B)

凍結血漿は必ずしも必要としない。(グレード B)

となっているが、トリガー値に関する記載はない。

妊婦の貧血に関するトリガー値に関してははっきりとした基準値を記載しているガイドラインはない。

「非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン(2008年改訂版)」では、虚血性心疾患患者の心臓手術の項があるが、輸血に関する記載はない。総論で、麻酔科が重症と判断する基準に「Hb<6.0」と記載があるだけである。

(p15表8中)

チアノーゼ性小児心疾患における貧血に関しては小児外科学会のホームページが会員限定のため割愛。

腎不全患者の貧血に関しては2008年版日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」日本透析医学会雑誌 41 巻 10 号 2008

第6章 慢性腎臓病患者への輸血に記述がある。

ESAの使用や鉄剤の使用により慢性腎臓病患者への輸血の頻度は低下している。しかし、限られた条件下において赤血球輸血は依然として必要

とされている。

一般に、慢性的な貧血ではHb値が7g/dLあれば貧血による臨床症状は現れないことが多い。しかし、貧血による臨床症状の現れ方は、合併症の有無、日常生活や社会的活動状況などによって患者ごとに異なる。従って、輸血による貧血の治療は、患者の状態を注意深く観察し、個々の患者ごとに目標のHb値を決め、必要最小限の輸血量に留めて実施することが大切である。

人工心肺使用症例の貧血に関しては、はっきりとした記載がない。

CQ2 自己血貯血の適応と準備量

これに関してはおそらく日本以外ではエビデンスを出せない。しかし、自己血輸血学会の実施指針は「輸血療法の実施に関する指針」に準拠しているため、今後の研究が必要である。

②血小板輸血に関して

CQ1 WHOグレードの使用の可否、CQ2目標値とトリガー値の問題は、輸血のガイドライン固有の問題であるので、割愛する。

がん・造血器悪性腫瘍の化学療法における血小板投与について。

「日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版」では、

「初発APLの寛解導入療法におけるDIC対策として何が勧められるか」というCQに対して、推奨グレード2として

寛解導入療法中の出血予防には、血小板輸血により血小板数30,000~50,000/ μ L以上、凍結血漿によりフィブリノゲン150mg/dL以上に保つ補充療法が薦められる。

との記載があるが、他の病態において血小板輸血に書かれた箇所はない。

固形がんに対する血小板輸血に関しては日本のガイドラインは存在しないが、がん全般の血小板輸血に関するASCOのガイドラインの改訂版が2014年に発表されている。

Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 19:1519-1538.

特発性血小板減少性紫斑病に関しては、

「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012年版」が厚生労働省難治性疾患克服研

究事業 血液凝固異常症に関する調査研究で発行されている。
血小板数1 万/m^l 以下で粘膜出血を伴う場合や、主要臓器内への出血(脳, 肺, 消化管, 泌尿器系, 腹腔内など重篤な出血症状) や血小板数5 万/m^l 以下の手術時には、一時的にでも血小板数を増加させることが必要である。具体的な出血症状として、脳内出血, 下血, 吐血, 血尿, 多量の性器出血, 止血困難な鼻出血, 口腔内出血, 外傷部位の止血困難な出血などが挙げられる。ちなみに外国では、手術時の血小板数は可能であれば10 万/m^l 以上が望ましいとされている。通常の大手術では8 万/m^l 以上, 小手術では5 万/m^l 以上, 脳外科手術では10 万/m^l 以上が経験に基づき推奨されている(表3)。

表3 成人ITP の各種外科的処置時に推奨される血小板数

外科的処置推奨血小板数

予防歯科的処置

(歯石除去など深部クリーニング) $\geq 2\sim 3$ 万/ l

簡単な抜歯 ≥ 3 万/ l

複雑な抜歯 ≥ 5 万/ l

局所歯科麻酔 ≥ 3 万/ l

小手術 ≥ 5 万/ l

大手術 ≥ 8 万/ l

主要脳神経手術 ≥ 10 万/ l

脾摘 ≥ 5 万/ l

分娩(経膈分娩) ≥ 5 万/ l

(帝王切開) ≥ 8 万/ l

(Provan D. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia Blood 2010; 115: 168-186)

との記載がある。

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)に関しては、血小板輸血は基本的には禁忌であるのでITPの場合のような基準を書いたガイドはほとんど見当たらない。

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)についても原則禁忌であり、ガイドラインも見当たらない。

播種性血管内凝固症候群(DIC)に関しては、日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会から「科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス」が2009年に発刊されており、その中で、

5. 補充療法

DICでは原則として基礎疾患の治療と抗凝固療法が最優先かつ必須の治療法であり、その

基礎疾患の治療と抗凝固療法なくしてPC

(platelet concentrate; 濃厚血小板)ならびに FFP

(fresh frozen plasma; 新鮮凍結血漿)補充療法の有用性は証明されていない¹⁾。また出血や凝

固異常を伴う急性DICにおいて、PCやFFP補充療法が施行されるべきであり、慢性DICにおいてPCやFFP補充療法は漫然と行われるべきではない。敗血症などの線溶抑制型(凝固優位型)のDICは臓器症状が強く、出血症状を呈する事は少ないため、FFPやPC投与を必要とする場合は比較的少ない。一方、急性前骨髄球性白血病(AML M3/APL)や腹部大動脈瘤(AAA)などの線溶亢進型のDICは血小板や凝固因子低下のために出血症状を来す事が多々認められ、PCやFFP投与をしばしば必要とする。

5.2 濃厚血小板(PC)

推奨度; 著明な出血あるいは観血的処置時(コンセンサス), HITやTTPの合併時(D:その推奨の有効性を否定する, または, 有害作用を示す中等度の根拠がある), 原則として血小板数が5 万/ μl 以下の症例に限られる。とされている。

血小板機能異常症に対する血小板輸血に関しては、血小板輸血は必要とされているが、具体的な記載のあるガイドラインは見当たらない。

③血漿製剤の輸血に関して

血漿製剤の輸血に関するCQは疾患特異的でないため、他のガイドラインでの血漿製剤の使用に関する記載は限定的である。

「急性肺炎診療ガイドライン2010」には血漿交換の有用性に関する記載がある。

肝障害に対する血漿製剤の有用性は治療法として記載があるが、ガイドラインとしてははっきりしない。

大量出血関連ではすでに日本輸血・細胞治療学会より「危機的出血への対応ガイドライン」「産科危機的出血への対応ガイドライン」が刊行されている。

血漿交換に関するガイドラインはGuidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—Evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the

American Society for Apheresis. J Clin Apher
2010; 25: 83-177 に詳細な記述がある。

D. 考察

今回、種々のガイドラインの輸血に関する記載をあらためて見直してみると、まとまった記載がなかったり、血液製剤の使用指針に準拠していたり、疾患治療の一部として書かれており、輸血の立場から書かれていないものが多いため、実際に輸血をするにあたって、輸血の立場からエビデンスに基づいた輸血の実際に言及するガイドラインの必要性は高いと考えられる。

E. 結論

今回のガイドライン作成に当たり、種々のガイドラインに現在記載されている内容と齟齬が生じた場合には、ガイドライン作成にかかわる学会や研究班との調整が必要になるかもしれない。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. 岡崎 仁 : TACO (輸血関連循環過負荷) の病態と鑑別 **自己血輸血** 27:1-8, 2014

2. 岡崎 仁 : 輸血関連急性肺障害 **輸血副反応ガイド Version 1.0** 46-49, 2014

3. 岡崎 仁 : 輸血関連循環過負荷 **輸血副反応ガイド Version 1.0** 50-53, 2014

2) 学会、研究会発表

1. 岡崎 仁 : 教育講演 EBM に基づいた TRALI の診断・治療 **第 62 回日本輸血・細胞治療学会** 奈良 2014 年 5 月 15-17 日

2. 津野寛和, 岡崎 仁 : シンポジウム 4 ガイドラインの見直し 赤血球濃厚液の使用指針の見直し **第 62 回日本輸血・細胞治療学会** 奈良 2014 年 5 月 15-17 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

IV. 班會議

「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」
松下班

平成 26 年度 第 1 回 班 会 議 プ ロ グ ラ ム

日時：平成 26 年 8 月 24 日(日) 13:00～

場所：名古屋大学医学部医系研究棟 1 号館 B1 会議室

出席者

研究代表者	松下 正	名古屋大学医学部附属病院
研究分担者	宮田茂樹	国立循環器病研究センター
	羽藤孝明	愛媛大学医学部附属病院
	紀野修一	北海道ブロック血液センター
	牧野茂義	虎の門病院
	岡崎仁	東京大学医学部附属病院
研究協力者	高見昭良	愛知医科大学
	長井一浩	長崎大学病院
	河野武弘	大阪医科大学附属病院
	北澤淳一	黒石市国民健康保険黒石病院
	安村敏	富山大学附属病院
その他	逸見 麻理子 水野 友里子	一般財団法人国際医学情報センター EBM 研究センター

プログラム

13:00～13:15	25 年度の研究成果とまとめ(研究報告書) 26 年度の研究計画	
13:15～13:30	CQ の再整理と検索キーワードの提案 ① 赤血球製剤の使用指針における CQ ② 新鮮凍結血漿の使用指針における CQ ③ 血小板の使用指針における CQ ④ 危機的出血/大量輸血における CQ	松下 正
13:30～13:10	アルブミン製剤の使用指針における検索状況	牧野茂義
13:10～16:30	全体討論 その他	松下 正、IMIC
(14:30～14:40)	Coffee break	
14:40～16:30 頃	全体討論 その他	全員

「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」

松下班

平成 26 年度 第 2 回班会議プログラム(案)

日時：平成 27 年 2 月 14 日(土) 10:00～

場所：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第 1 会議室

出席者

研究代表者	松下 正	名古屋大学医学部附属病院
研究分担者	宮田茂樹	国立循環器病研究センター
	松本雅則	奈良県立医科大学輸血部
	羽藤高明	愛媛大学医学部附属病院
	安村敏	富山大学附属病院
	岡崎仁	東京大学医学部附属病院
	上田恭典	倉敷中央病院
研究協力者	長井一浩	長崎大学病院
	河野武弘	大阪医科大学附属病院
	北澤淳一	黒石市国民健康保険黒石病院
	久保隆彦	国立成育医療研究センター・母性診療センター
その他	水野 友里子、米谷 有佳	一般財団法人国際医学情報センター(IMIC) EBM 研究センター

プログラム

10:00～11:00	エビデンス一次選択結果の検討 ① 赤血球製剤 ② 新鮮凍結血漿 ③ 血小板 ④ 危機的出血/大量輸血	松下 正 IMIC
(11:00～11:10)	Coffee break	
11:00～11:20	アルブミン製剤の使用指針について(パブリックコメント等)	安村敏
11:20～12:00	今後の作業日程(二次スクリーニング) その他	全員

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, Gürsel T, Mahlangu J, Matsushita T, Mauser-Bunschoten EP, Oldenburg J, Walsh CE, Negrier C; paradigm 2 Investigators.	Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial	Blood	124(26)	3880-3886	2014
松下正	消費性凝固傷害	救急・集中治療【徹底ガイド DICのすべて 2014-15】	26(5.6)	674-683	2014
前田琢磨	止血戦略におけるフィブリノゲン製剤の役割	Thrombosis Medicine	4(4)	341-346	2014
羽藤高明	先天性および後天性血管障害による出血	血液疾患最新の治療2014-2016		217-220	2014
羽藤高明	血小板輸血の適応とそのピットフォール	出血性疾患の実践実践診療マニュアル		59-64	2014
紀野修一 諏訪部章	司会のことば：危機的出血に対する臨床部門の対応に関するアンケート調査結果	臨床病理	62(12)	1268-1274	2014
紀野修一	患者中心の輸血医療（PB4）における臨床検査技師の役割	Medical Technology	42(12)	1250-1253	2014

VI. 研究成果の刊行物・別刷

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial

Peter W. Collins,¹ Guy Young,² Karin Knobe,³ Faraizah Abdul Karim,⁴ Pantep Angchaisuksiri,⁵ Claus Banner,⁶ Türkiz Gürsel,⁷ Johnny Mahlangu,⁸ Tadashi Matsushita,⁹ Eveline P. Mauser-Bunschoten,¹⁰ Johannes Oldenburg,¹¹ Christopher E. Walsh,¹² and Claude Negrier,¹³ for the paradigm 2 Investigators

¹Arthur Bloom Haemophilia Centre, Institute of Infection and Immunity, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, United Kingdom; ²Hemostasis and Thrombosis Center, Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, CA; ³Haemophilia R&D Portfolio, Novo Nordisk A/S, Soeborg, Denmark; ⁴Haemophilia Centre, National Blood Centre, Kuala Lumpur, Malaysia; ⁵Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand; ⁶Haemophilia Clinical Operations, Novo Nordisk A/S, Soeborg, Denmark; ⁷Gazi University Medical School, Ankara, Turkey; ⁸Haemophilia Comprehensive Care Centre, Faculty of Health Sciences, National Health Laboratory Services and University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ⁹Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan; ¹⁰Van Creveldkliniek, University Medical Centre, Utrecht, The Netherlands; ¹¹Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, University Clinic Bonn, Bonn, Germany; ¹²Division of Hematology and Medical Oncology, Mount Sinai Medical Center, New York, NY; and ¹³Hôpital Edouard Herriot, University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

Key Points

- Nonacog beta pegol, a recombinant glycoPEGylated FIX with extended half-life, was developed to improve care for patients with hemophilia B.
- Weekly prophylaxis with nonacog beta pegol was well tolerated and was associated with low bleeding rates and an improved quality of life.

This multinational, randomized, single-blind trial investigated the safety and efficacy of nonacog beta pegol, a recombinant glycoPEGylated factor IX (FIX) with extended half-life, in 74 previously treated patients with hemophilia B (FIX activity ≤ 2 IU/dL). Patients received prophylaxis for 52 weeks, randomized to either 10 IU/kg or 40 IU/kg once weekly or to on-demand treatment of 28 weeks. No patients developed inhibitors, and no safety concerns were identified. Three hundred forty-five bleeding episodes were treated, with an estimated success rate of 92.2%. The median annualized bleeding rates (ABRs) were 1.04 in the 40 IU/kg prophylaxis group, 2.93 in the 10 IU/kg prophylaxis group, and 15.58 in the on-demand treatment group. In the 40 IU/kg group, 10 (66.7%) of 15 patients experienced no bleeding episodes into target joints compared with 1 (7.7%) of 13 patients in the 10 IU/kg group. Health-related quality of life (HR-QoL) assessed with the EuroQoL-5 Dimensions visual analog scale score improved from a median of 75 to 90 in the 40 IU/kg prophylaxis group. Nonacog beta pegol was well tolerated and efficacious for the treatment of bleeding episodes and was associated with low ABRs in patients receiving prophylaxis. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg resolved target

joint bleeds in 66.7% of the affected patients and improved HR-QoL. This trial was registered at www.clinicaltrials.gov as #NCT01333111. (*Blood*. 2014;124(26):3880-3886)

Introduction

Hemophilia B is an X-linked recessive congenital bleeding disorder caused by a deficiency of factor IX (FIX), resulting in impaired blood coagulation. The severe and moderate forms with 5 IU/dL or lower FIX activity manifest with increased frequency of bleeding episodes, often into joints and muscles.¹ Recurrent bleeding into the same joints, often referred to as target joints, may lead to hemophilic arthropathy, which, over time, results in significant morbidity and disability in a large fraction of patients with hemophilia.² The primary aim of hemophilia care is to prevent bleeding by regular intravenous injections (2-3 times per week) with concentrates of the deficient coagulation factor.¹ The most serious complication of replacement therapy today is the development of neutralizing FIX antibodies (FIX inhibitors).³⁻⁶ Nonacog beta pegol is a recombinant

FIX derivative produced without human- or animal-derived materials. A 40-kDa polyethylene glycol (PEG) moiety is attached to the FIX activation peptide by site-directed glycoPEGylation. The activation peptide with the PEG is cleaved off during the coagulation process to leave native activated FIX.^{7,8} Pharmacokinetic data from the first human dose trial demonstrated a 5-fold increase in terminal half-life compared with commercially available standard FIX products, offering the possibility of once-weekly prophylaxis.⁹

The aim of this prospective, multinational, randomized, single-blind, phase 3 clinical trial was to evaluate the safety (including immunogenicity), efficacy, and pharmacokinetics of nonacog beta pegol in previously treated patients with hemophilia B.

Submitted May 7, 2014; accepted September 8, 2014. Prepublished online as *Blood* First Edition paper, September 26, 2014; DOI 10.1182/blood-2014-05-573055.

The online version of this article contains a data supplement.

There is an Inside *Blood* Commentary on this article in this issue.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 USC section 1734.

© 2014 by The American Society of Hematology