

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

科学的エビデンス等に基づき医療環境に応じた適切な輸血療法実施についての研究

「実施指針部分、使用指針部分のまとめ」

研究分担者 松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授

研究要旨

日本輸血・細胞治療学会による科学的根拠に基づいた使用ガイドラインは血液製剤の使用の推奨のレベルをエビデンスに基づいて記述しており改定「血液製剤の使用指針」(使用指針)においても同様に示された。次に改定された「輸血療法の実施に関する指針」(実施指針)は現代の医療に即したのものとなった。

指針におけるエビデンスは、多くが国外のものであることから、本分担課題では、正しい輸血のありかたを医療現場にわかりやすく提言するために、学会によるガイドライン創出の機能と行政とのより有機的な協調を探ることにより、指針のあり方を示すことを目的とした。

A. 研究目的

日本輸血・細胞治療学会(JSTMCT)の科学的根拠に基づいた使用ガイドラインは、これまでAMED/厚生労働研究によるサポートにより血液製剤の使用の推奨のレベルをエビデンスに基づいて記述しており、改定「血液製剤の使用指針」(使用指針)においても同様に示された。これに続いて「輸血療法の実施に関する指針」(実施指針)も改定された。

歴史的な経緯から使用指針と実施指針は別々に改定されてきたため、改定期間が一致しないこともあり、記載の様式も統一されていなかった。本研究課題ではまず両ガイドライン・指針をわかりやすく統合したガイドの作成を目的とする。

厚生労働省の指針作成において学会が作成したガイドを適切に利用できるような工夫が必要がある、つまり最新の科学的根拠を指針に盛り込むためには指針とガイドラインをリンクさせることが必要となっているが、現状の学会のガイドラインは記載方法がそれぞれの製剤で異なっており、そのままでは統一した記載内容にならず、指針にそのまま記載するには記載量が多すぎるガイドラインもある。そのため、指針に利活用されることを目的として、統一した記載方法のガイドラインを作成し、実施指針と使用指針を統合した輸血療法実践ガイド(仮称)の作成を本研究班の目的とする。

本班の他分担者の調査結果から明らかになった指針・ガイドラインの問題点をもとに改定のための取り組みを行う。また、指針・ガイドラインの運用に関する問題によって、指針・ガイドラインが遵守できていない場合、運用の方法について検討し、最適な運用方法を提言する。

現状では、実施指針と使用指針は2つの別々の指針として発表されているものを、過不足ない内容で、1つの指針として統一した記載内容にするための案を作成することを最終目標として活動する。

B. 研究方法

輸血療法の実施に関する指針に該当する学会から発出されているガイドラインとして「血液型検査ガイドライン」「在宅赤血球輸血ガイド」「輸血管理システムに必要なコンピュータクロスマッチの条件について」などがあり、輸血療法実践ガイドの様式に合わせた記載に変更する。なお、在宅赤血球輸血ガイドに加え、在宅血小板輸血ガイドが現在ほぼ作成済みであるので、それを含んだものを実践ガイドに取り入れる。

これ以外に血液製剤の保管・管理が実施指針として重要である。1994年に旧厚労省が作成した「血液製剤保管管理マニュアル」が存在する。このマニュアルを改定して実践ガイドに取り込むのか、廃止して実践ガイドのみに記載するのが良いか検討し、最新の記載に改定する。また、前研究班で輸血保冷库と院内の輸血搬送バック内の温度変化について実際の温度を計測している。

一方、新たに実施指針部分に追加予定の「離島・へき地での輸血」は、実態調査と海外の文献検索により日本での実状に見合った対策立案を検討する。

(倫理面への配慮)

本分担課題においては該当する事項はない。

C. 研究結果

使用指針も実施指針と統一した記述方法で、一体となった「輸血療法実践ガイド」を作成した。特に使用指針部分は各製剤で統一した記載が必要であり、その記載すべき内容について討議した。使用指針のもとになる学会ガイドラインについては班会議全体で赤血球、血小板、FFP、アルブミン、大量輸血の5製剤で改訂作業を行い、CQの作成を5つのガイドラインとも終了している。現在2022年9月までの文献検索を行い、一次選択、二次選択を終了した。

D. 考察

輸血療法実践ガイドを作成するため、まず製剤の使用ガイドラインの改定作業を開始しているが、どの血液製剤においてもサーチされた文献数は以前と比べて数倍になっており、輸血医療の科学的根拠が多くなっていることが確認された。今後、作業を開始している5つのガイドラインに加えて、小児や輸血副反応のガイドラインなどの改定作業を行う予定であり、作業量の増加が懸念される。

E. 結論

前研究班で文献検索を実施し、一次選択を終了した。二次選択を行い、ガイドラインの改定を完成させ、実施指針、使用指針の統合指針について、統一した記載としていく。

F. 健康危険情報

該当する項目なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kenet G, Nolan B, Zulfikar OB, Antmen B, Kampmann P, Matsushita T, You CW, Vilchevska K, Bagot CN, Sharif A, Peyvandi F, Young G, Negrier CG, Chi J, Kittner B, Sussebach C, Shammas F, Mei B, Andersson SR, Kavakli K. Fitusira prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis (ATLAS-PPX). *Blood*. 2024 Mar 7;blood.2023021864.
2. Callum J, Skubas NJ, Bathla A, Keshavarz H, Clark EG, Rochweg B, Fergusson D, Arbous S, Bauer SR, China L, Fung M, Jug R, Neill M, Paine C, Pavenski K, Shah PS, Robinson S, Shan H, Szczepiorkowski ZM, Thevenot T, Wu B, Stanworth S, Shehata N; ICTMG Intravenous Albumin Guideline Group. Use of Intravenous Albumin: A Guideline from the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. *Chest*.

2024 Mar 4;S0012-3692(24)00285-X.

3. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Variability in combinations of APTT reagent and substrate plasma for a one-stage clotting assay to measure factor VIII products. *Int J Lab Hematol*. 2024 Mar 1.
4. Reding MT, Álvarez-Román MT, Castaman G, Janbain M, Matsushita T, Meijer K, Schmidt K, Oldenburg J. Interim analyses of the multinational real-world prospective cohort HEM-POWR study evaluating the effectiveness and safety of damoctocog alfa pegol in patients with hemophilia A. *Eur J Haematol*. 2024 Feb;112(2):286-295.
5. Kenet G, Young G, Chuansumrit A, Matsushita T, Yadav V, Zak M, Male C. The immunogenicity, safety, and efficacy of N8-GP in previously untreated patients with severe hemophilia A: pathfinder6 end-of-trial results. *J Thromb Haemost*. 2023 Nov;21(11):3109-3116.
6. Nagao A, Chikasawa Y, Sawada A, Kanematsu T, Yamasaki N, Takedani H, Nojima M, Fujii T, Suzuki N, Matsushita T, Higasa S, Amano K; ADVANCE Japan Working Group. Haemophilia and cardiovascular disease in Japan: Low incidence rates from ADVANCE Japan baseline data. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1519-1528.
7. Oldenburg J, Benson G, Chowdary P, Halimeh S, Matsushita T, Nørland A, Wahid MN, Nemes L. Cases of less-than-expected FVIII activity in previously treated patients during post-marketing surveillance of N8-GP. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1475-1482.
8. Phua CW, Matino D, Kühnöl CD, Hegemann I, Matsushita T. Use of nonacog beta pegol during surgery in persons with hemophilia B: a case series. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Sep 21;7(7):102208.
9. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, d'Oiron R, Frei-Jones M, Goh AS, Haaning J, Hald Jacobsen S, Mahlangu J, Mathias M, Nogami K, Skovgaard Rasmussen J, Stasyshyn O, Tran H, Vilchevska K, Villarreal Martinez L, Windyga J, You CW, Zozulya N, Zulfikar B, Jiménez-Yuste V; explorer7 Investigators. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors.

N Engl J Med. 2023 Aug 31;389(9):783-794.

10. 松下正 先天性・後天性血友病診療の最前線
日本内科学会雑誌 (0021-5384) 112巻12号
2287-2294
11. 奥田 誠, 舘野 友紀, 田中 朝志, 紀野 修一,
岡崎 仁, 松下 正, 遠藤 輝夫, 松浦 秀哲,
松本 雅則 各種保冷庫における赤血球製剤
保管場所による温度変化についての検討
日本輸血細胞治療学会誌(1881-3011)69巻3号
Page448-456

2. 学会発表

1. Tadashi Matsushita , Nobuaki Suzuki , Chia
iai Nagae , Azusa Nagao , Masahiko Ando
, Yachiyo Kuwatsuka , Daisuke Nosaka , Y
ui Kyogoku , Tomomi Shimura , Keiji Noga
mi AKATSUKI 48-Week Interim Analysis:
Emicizumab and Immune Tolerance Induction
in People with Hemophilia A and Factor
VIII Inhibitors ASH2023 (USA)
2023/12/10
2. 松下 正 血栓止血分野における基礎研究の
臨床応用 第85回血液学会学術集会シンポジ
ウム6 2023/10/14
3. 松下 正 血液製剤の製造と輸血療法におけ
る品質改善 第47回日本血液事業学会総会
2023/10/3
4. 岡本 修一, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 兼松
毅, 鈴木 敦夫, 鈴木 奈瑠子, 川口 裕
佳, 清井 仁, 小嶋 哲人, 松下 正, 早川 文
彦 患者由来 endothelial colony forming
cell (ECFC)を用いた VWF 欠損状態における血
管新生能の評価 第45回日本血栓止血学会学
術集会 2023/6/15-17
5. 兼松 毅, 鈴木 伸明, 川口 裕佳, 鈴木 奈瑠
子, 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 早
川 文彦, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 血
友病患者における抗血小板療法の現状 当施
設での経験 第45回日本血栓止血学会学術集
会 2023/6/15-17
6. 松下 正, Reding Mark T., Alvarez Roman
Maria Teresa, Sanabria Martin, Castaman
Giancarlo, Janbain Maissaa, Meijer
Karina, Schmidt Kathrin, Oldenburg
Johannes ダモクトコグアルファペゴルの実
臨床下での有効性と安全性を評価する HEM-
POWR 研究中間解析結果 第45回日本血栓止
血学会学術集会 2023/6/15-17
7. 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠
子, 小林 亮太, 水野 成美, 尾崎 凌斗, 清
井 仁, 松下 正, 嶋 緑倫 エミシズマブ出
血予防投与を開始した難治性後天性血友病 A
の一例 AGEHA 試験コホート2 第45回日本血

栓止血学会学術集会 2023/6/15-17

8. 徳丸 星奈, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 鈴木 敦
夫, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 川
口 裕佳, 小嶋 哲人, 早川 文彦, 松下 正
マウス下大静脈結紮モデルを用いたアンチト
ロンビンレジスタンスに対する抗血栓療法の
検討 第45回日本血栓止血学会学術集会
2023/6/17
9. 鈴木 奈瑠子, 鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 田村
彰吾, 川口 裕佳, 岡本 修一, 兼松 毅, 小
嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正
フィブリノゲン製剤の定期補充療法が有効で
あった先天性無フィブリノゲン血症の1例
第45回日本血栓止血学会学術集会
2023/6/17
10. 田村 彰吾, 桂木 裕実, 鈴木 伸明, 岡本 修
一, 藤井 渉, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 鈴木 奈
瑠子, 能藤 日向子, 山崎 智司, 小嶋 哲
人, 松下 正, 早川 文彦 先天性無フィブリ
ノゲン血症2症例に同定した FGA exon 4 のホ
モ接合体欠失 第45回日本血栓止血学会学術
集会 2023/6/17
11. 寺部 健哉, 鈴木 伸明, 松下 正, 高橋 伸典
血友病性関節症患者におけるフレイルの検討
第45回日本血栓止血学会学術集会
2023/6/16
12. 松下 正 , Kenet Gili, Nolan
Beatrice, Zulfikar Bulent, Antmen
Bulent, Kampmann Peter, You Chur-
Woo, Vilchevska Kateryna, Bagor Catherine
N., Sharif Azizan, Peyvandi Flora, Young
Guy, Negrier Claude, Quan Ting, Poloskey
Stacey, Sussebach Christian, Shammas
Fadi, Andersson Shauna, Mei
Baisong, Kavakli Kaan 予防治療から切り替
えた血友病 A/B を対象とした fitusiran の有
効性/安全性を評価する第3相試験結果 第45
回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
13. 松下 正, ヒメネスジュステ・ビクター, ア
ングチャイスクリ・パンテプ, カスタマ
ン・ジャンカルロ, セポ・カタリナ, ハニン
グ・ジェスパー, ハルドヤコブセン・ソニ
ヤ, マーラング・ジョニー, 野上 恵嗣, シ
ャピロ・エイミー インヒビターを保有する
血友病 A/B 患者におけるコンシズマブ第3相
explorer7 試験の主要解析結果 第45回日本
血栓止血学会学術集会 2023/6/15
14. 松下 正 , Kenet Gili, Chuansumrit
Ampaiwan, Young Guy, Yadav Vandana, Zak
Marek, Male Christoph 治療歴のない重症
血友病 A 患者に対する N8-GP の免疫原性・安
全性・有効性(pathfinder6 最終結果) 第45
回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15

15. 川口 裕佳, 鈴木 伸明, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 兼松 毅, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 牛田 貴文, 今井 健史, 小谷 友美, 清井 仁, 松下 正 D ダイマーモニタリングによる血栓ハイリスク妊婦に対する抗血栓療法 当院における 35 症例 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
16. 古村 恵理, 長井 りさ, 亀山 なつみ, 渡邊 友美, 山本 ゆか子, 加藤 千秋, 鈴木 伸明, 松下 正 低体重者(体重 30kg 以下)に対する自家末梢血幹細胞採取における Spectra Optia 採取モードの後方視的検討 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2023/5/12
17. 舘野 友紀, 日高 陽子, 奥田 誠, 高橋 浩之, 塩野 則次, 遠藤 輝夫, 松浦 秀哲, 岡崎 仁, 紀野 修一, 田中 朝志, 松下 正, 松本 雅則 各種保冷庫の保管場所による庫内温度および血液製剤内温度の比較検討 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2023/5/12
18. 渡邊 樹里, 加藤 千秋, 鈴木 孝佳, 竹腰 正広, 江村 玲香, 横山 覚, 渡邊 友美, 松下 正 NEO Iris(IMMUCOR)を用いた抗 A/抗 B 抗体価測定 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2023/5/11

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