

Table 4 Haemostatic management of patients with type 2B and 2N von Willebrand disease

Treatment or haemostasis for	Occasion	Tooth number		Agent	Dose (kg^{-1}) and frequency				Local haemostasis
		Primary tooth	Permanent tooth		Day 0	Day 1	Day 2	Day of splint removal	
type 2B									
SR and fenestration of cyst	1		1	FVIII/VWF	56 U (78%) × 2	56 U × 2	56 U	56 U	Suture, splint Compression
GB	3		5 (P)	FVIII/VWF	58 U (84%)				
Tongue bleeding with laceration	1			FVIII/VWF	58 U (84%)				
type 2N									
XLA	1		1	FVIII/VWF	64 U (90%)			64 U	Splint Compression
GB (Postscaling)	1								

FVIII/VWF, factor VIII/von Willebrand factor concentrate; U, ristocetin cofactor (VWF:RCof) units; %, anticipated incremental percentage of VWF:RCof; XLA, extracted under local anaesthesia; SR, surgical extraction; GB, gingival bleeding.

Haemostatic management of tooth extraction

In most routine extractions, haemostasis was achieved by three administrations of $0.35\text{--}0.4 \mu\text{g kg}^{-1}$ of DDAVP to patients with type 1 VWD or type 2A VWD responsive to DDAVP and by two administrations of $54\text{--}88 \text{ U kg}^{-1}$ (as VWF:RCof) of FVIII/VWF concentrate (mean, 77 U kg^{-1}) to patients with type 2A (unresponsive to DDAVP), 2B or 2N VWD. In unresponsive cases, slightly more frequent administration of a FVIII/VWF concentrate was needed.

Factor VIII/VWF concentrate was administered more often in surgical extraction when compared with routine extraction. As impacted tooth extraction or minor surgery requires a gingival incision and removal of bone, and the half-life of the concentrate is 8–12 h, it is necessary to administer drugs more frequently and for longer (for about 3 days after surgery for an average of five administrations). With these doses, the plasma concentration of VWF:RCof was anticipated to be 76–123% of normal levels during extraction, thus making it possible to achieve favourable haemostasis.

Mannucci *et al* (2002) recently investigated the amount of VWF:RCof received in patients when a FVIII/VWF concentrate was administered for the treatment of bleeding in VWD. Some of the patients in their study underwent dental treatments such as tooth extraction or scaling. They administered 20–76 U (as VWF:RCof) kg^{-1} of a FVIII/VWF concentrate (average: 60 U kg^{-1}) one to 18 times (average: three times) when performing surgical treatments in patients with type 1 or 2A VWD, and this study reported no postoperative bleeding. In addition, Federici *et al* (2000), Kasper (2000), Cohen *et al* (2001), Mannucci (2001) and Piot *et al* (2002) reported that 20–50 U (as FVIII:C) kg^{-1} of FVIII/VWF concentrate was needed for tooth extraction. These doses are equivalent to 32–145 U kg^{-1} of VWF:RCof. Furthermore, Pasi *et al* (2004) proposed the following guidelines: in tooth extraction, the activity of plasma VWF:RCof should be set at 50%, and in minor surgery, the activity of plasma VWF:RCof should be set at 100% during surgery and 50% for several days after surgery. As there are no marked differences in the dosage and frequency of drug administration between the present study and that of these reports, the above-mentioned doses appeared to be appropriate. Furthermore, the results of the present study suggest that surgical extraction requires more frequent administration of drugs when compared with routine extraction.

In gingival bleeding, haemostasis was achieved by one administration of DDAVP to patients with type 1 VWD and one administration of $45\text{--}72 \text{ U}$ (as VWF:RCof) kg^{-1} of FVIII/VWF concentrate (average: 55.6 U kg^{-1}) to patients with type 2A, 2B or 2N VWD. As a general rule, DDAVP is sufficient in type 1 VWD. Because postoperative bleeding requires rapid and reliable haemostasis, FVIII/VWF concentrate should be used even in type 2 VWD responsive to DDAVP.

Pasi *et al* (2004) reported that, in mild intraoral bleeding, haemostasis could be mostly achieved by mouth washing or oral administration of tranexamic

Table 5 Summary of haemostatic management of patients with von Willebrand disease

Treatment or haemostasis for	Agent	Dose (kg^{-1}) and frequency			Day of splint removal	Local haemostasis
		Day 0	Day 1	Day 2		
Routine extraction ^a						
Type 1 and 2A (responsive to DDAVP)	DDAVP	0.35–0.4 μg	0.35–0.4 μg		0.35–0.4 μg	Splint
Type 2A (unresponsive to DDAVP), 2B and 2N	FVIII/VWF	54–88 U (76–123%)			54–88 U	Suture, Splint
Surgical extraction or minor surgery						
Type 1 and type 2A (responsive to DDAVP)	DDAVP	0.35–0.4 μg	0.35–0.4 μg		0.35–0.4 μg	Splint
Type 2A (unresponsive to DDAVP), 2B and 2N	FVIII/VWF	56–88 U ($\times 2$) (78–123%)	56–88 U ($\times 2$)	56–88 U	56–88 U	Suture, splint
Gingival bleeding ^b						
Type 1	DDAVP	0.4 μg				Compression
Type 2A, 2B and 2N	FVIII/VWF	45–72 U (63–100%)				Compression
Haematoma						
Type 1	DDAVP	0.4 μg				
Type 2A, 2B, and 2N	FVIII/VWF	58–84 U (84–118%)				

^aPostoperative bleeding associated with local inflammation – more frequent administration of FVIII/VWF is considered.

^bGingival bleeding associated with mobility of a primary tooth – local haemostasis using compression alone is adequate. DDAVP, 1-deamino-8-d-arginine vasopressin; FVIII/VWF, factor VIII/von Willebrand factor concentrate; U, Ristocetin cofactor (VWF:RCof) units; %, anticipated incremental percentage of VWF:RCof.

acid alone. Compared with bleeding because of surgery, gingival bleeding caused by mobility of a primary tooth is easier to treat. Consequently, as pressure haemostasis can easily be performed, gingival bleeding related to primary teeth should first be treated by compression using oxidized cellulose, gauze and splinting.

When compared with gingival bleeding, local haemostasis is more difficult to achieve in haematoma of the lip or the mandible and in bleeding of tongue; as a result, a higher dose of FVIII/VWF [58–84 U (as VWF:RCof) kg^{-1}] (average: 71 U kg^{-1}) is necessary.

Mannucci *et al* (2002) reported that in patients with type 1 or type 2A VWD, an average of 45 U (as VWF:RCof) kg^{-1} (range: 14–56 U kg^{-1}) of a FVIII/VWF concentrate should be administered once on average (range: one to seven times) to treat mild bleeding. Furthermore, Kasper (2000) and Mannucci (2001) reported that 20 U (as FVIII:C) kg^{-1} of FVIII/VWF concentrate should be used for minor bleeding. This is equivalent to 32–58 U kg^{-1} of VWF:RCof. The results of the present study show that a similar dosage and frequency of the regimen for haemostasis of gingival bleeding. Soft tissue bleeding requires administration of higher doses of drugs than gingival bleeding because local haemostasis is more difficult to achieve.

In addition to these measures, tranexamic acid is recommended in all cases because it increases antifibrinolytic activity and suppresses hyperfibrinolysis in the oral tissues to facilitate intraoral haemostasis (Pasi *et al*, 2004).

References

- Battle J, Noya MS, Giangrande P *et al* (2002). Advances in the therapy of von Willebrand disease. *Haemophilia* **8**: 301–307.
- Cohen AJ, Kessler CM, Ewenstein M (2001). Management of von Willebrand disease: a survey on current clinical practice from the haemophilia centres of North America. *Haemophilia* **7**: 235–241.
- Eikenboom JCJ (2001). Congenital von Willebrand disease type 3 clinical manifestations, pathophysiology and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* **14**: 365–379.
- Federici AB, Sacco R, Stabile F *et al* (2000). Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease. Effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia* **6**: 71–77.
- Fukui H, Nishino M, Terada S *et al* (1988). Haemostatic effect of a heat-treated factor VIII concentrate (Haemate-P) in von Willebrand's disease. *Blut* **56**: 171–178.
- Haemophilia of Georgia (2000). Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia* **6**(Suppl.): 84–93.
- Kasper CK (2000). Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. *Haemophilia* **6**(Suppl.): 13–17.
- Laffan M, Brown SA, Collins PW *et al* (2004). The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctor's Organization. *Haemophilia* **10**: 199–217.
- Mannucci PM (2000). Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* **6**(Suppl.): 60–67.
- Mannucci PM (2001). Management of inherited von Willebrand disease. *Best Pract Res Clin Haematol* **14**: 455–462.

- Mannucci PM, Chediak J, Hanna W *et al* (2002). Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor/von Willebrand factor concentrate. A prospective, multicenter study. *Blood* **99**: 450–456.
- Mazurier C, Goudemand J, Hilbert L *et al* (2001). Type 2N von Willebrand disease: clinical manifestations, pathophysiology, laboratory diagnosis and molecular biology. *Best Pract Res Clin Haematol* **14**: 337–347.
- Meyer D, Fressinaud E, Hilbert L *et al* (2001). Type 2 von Willebrand disease causing defective von Willebrand factor-dependent platelet function. *Best Pract Res Clin Haematol* **14**: 349–364.
- Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM *et al* (2004). Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctor's Organization. *Haemophilia* **10**: 218–231.
- Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P *et al* (2002). Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **93**: 247–250.
- Rodeghiero F, Castaman G (2001). Congenital von Willebrand disease type 1: definition, phenotypes, clinical and laboratory assessment. *Best Pract Res Clin Haematol* **14**: 321–335.
- Sadler JE (1994a). von Willebrand disease. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. *Haemostasis and thrombosis*, 3rd edn. Chapman and Hall Medical: London, UK, pp. 843–857.
- Sadler JE (1994b). A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* **75**: 520–525.
- Takahashi H, Tatewaki W, Nagayama R *et al* (1987). Therapeutic effect of heat-treated factor VIII concentrates in von Willebrand's disease and related disorders – studies in platelet-type von Willebrand disease. *Rinsho Ketsueki* **28**: 2117–2124.
- Yoshioka A, Shima M, Nishino M *et al* (1987). In vitro characterization of various factor VIII concentrates. *Arzneim-Forsch/Drug Res* **37**: 753–756.

過去に治療歴のある血友病 A 患者に対する 遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（リコネイト）の 市販後の多施設臨床評価（使用成績調査）

福武勝幸*¹, 新井盛大*¹, 稲葉 浩*¹, 花房秀次*², 三間屋純一*³,
高松純樹*⁴, 吉岡 章*⁵, 嶋 緑倫*⁵, 白幡 聡*⁶, 藤巻道男*⁷,
リコネイト (PTPs) 研究会

過去に第 VIII 因子製剤による治療歴のある血友病 A 患者 (PTPs) を対象とした多施設共同の市販後使用成績調査を実施し, 遺伝子組換え型第 VIII 因子 (rF VIII) 製剤リコネイトの日常使用実態下における長期 (2 年間) の有効性および安全性を前方視的に検討した. 134 例が症例登録され, 129 例を有効性および安全性の解析対象とした. 本剤の止血効果は総出血エピソード数 4,171 出血に対し, 著効 1,769 出血, 有効 2,031 出血で, 有効以上の有効率は 91.1% であった. 非出血時投与の頻度が週 1 回以上で定期補充療法例と考えられた重症例 21 症例の出血頻度は出血時治療例 32 例に比し, 有意に低いものであった. 副作用は 3 例 (2.3%) に認められ, 内訳は頭痛, 蕁麻疹および抗 rF VIII 抗体 (IgM) 産生が各 1 例であった. 頭痛および蕁麻疹は軽度で一過性で早期に回復し, 抗 rF VIII 抗体 (IgM) 産生症例では抗体産生に伴う臨床症状はなかった. なお, 本調査期間中, 新規に第 VIII 因子インヒビター (Bethesda 法) が発生した症例はなかった. 以上より, リコネイトはわが国における PTPs での長期の使用において安全で有効な製剤であると考えられた.

Key words: recombinant factor VIII, post-marketing surveillance, hemophilia A, previously treated patient

緒 言

血友病 A の治療は, ヒト血漿由来第 VIII 因子濃縮製剤の登場により, 補充療法としての止血管理が容易となり, 患者の Quality of Life は大きく向上した. 一方, これらの製剤はヒト血漿を原料として使用しているためヒト血液媒介病原微生物が完全には排除されているとは言えない.

リコネイトはこれら諸問題の解決を目指し開発された遺伝子組換え型第 VIII 因子製剤であり, 1992 年 12 月に最初の遺伝子組換え型第 VIII 因子製剤として米国等で承認され, 以来 30 か国以上で上市され, 既に約 70 億単位が使用されている.

本剤は欧米において過去に第 VIII 因子製剤の治療歴のある血友病 A 患者 (Previously treated

*¹ 東京医科大学 臨床検査医学講座 [〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1]

Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University [6-7-1, Nishi-Shinjyuku, Shinjyuku-ku, Tokyo 160-0023]

Tel: 03-3342-6111 Fax: 03-3340-5448 e-mail: fukutake@tokyo-med.ac.jp

*² 荻窪病院血液科 [〒 167-0035 東京都杉並区今川 3-1-24]

Department of Hematology, Ogikubo Hospital [3-1-24, Imagawa, Suginami-ku, Tokyo 167-0035]

*³ 静岡県立こども病院血液腫瘍科 [〒 420-8660 静岡県静岡市漆山 860]

Department of Hematology Oncology, Children's Hospital of Shizuoka Prefecture [860, Urushiyama, Shizuoka City, Shizuoka, 420-8660]

*⁴ 名古屋大学医学部附属病院輸血部 [〒 466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65]

Department of Transfusion Medicine, Nagoya University School of Medicine Hospital [65, Turumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550]

*⁵ 奈良県立医科大学小児科 [〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840]

Department of Pediatrics, Nara Medical University [840, Shijo-cho, Kashihara City, Nara 634-8522]

*⁶ 産業医科大学小児科 [〒 807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1]

Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan [1-1, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyusyu City, Fukuoka, 807-8555]

*⁷ 東洋公衆衛生学院 [〒 151-0071 東京都渋谷区本町 6-21-7]

Toyo Public Health College [6-21-7, Honmachi, Shibuya-ku, Tokyo 151-0071]

受付日: 2005 年 4 月 27 日 受理日: 2005 年 7 月 26 日

patients: PTPs) を対象に 1987 年以降, 市販後調査を含めた長期臨床試験が実施され, 長期使用において安全かつ有効であったと報告されている¹⁾. また, 欧米において遺伝子組換え型第VIII因子製剤への切り替えにより第VIII因子インヒビターの発生するリスクについて検討され, インヒビター発生の増加はなかったと報告されている²⁾. 本剤はわが国においては, 血友病 A 患者を対象とした臨床試験が 1991 年 1 月から開始され^{3) 4)}, 1996 年 4 月に再審査期間を 6 年間として承認された. そこでわれわれは PTPs を対象とした市販後使用成績調査を同年 6 月から開始し, 本剤の日常使用実態下における長期間にわたる有効性および安全性を前方視的に検討したので報告する.

対象および方法

1. 対 象

本調査は, PTPs で 1996 年 6 月から 2002 年 3 月までに, リコネイトを使用している患者を対象とし, リコネイト (PTPs) 研究会の共同研究として行われた. リコネイト (PTPs) 研究会の多施設共同研究への参加者は **Table 1** のとおりである. なお, 使用成績調査のため, 除外規定は設定しなかった.

2. 調査項目

1) 投与状況

投与ごとに, その投与日, 投与量, 投与目的, 出血部位および投与前の出血症状等を観察し, 記録した. また, 在宅自己注射療法の実施患者では患者の投与記録により確認した.

2) 臨床検査

一般臨床検査は **Table 2** の計画に従って各施設で実施した.

第VIII因子活性 (F VIII: C) は凝固一段法により, 第VIII因子抗原量 (F VIII: Ag) は ELISA 法⁵⁾により奈良県立医科大学小児科学教室で測定した.

第VIII因子インヒビターの測定は, SRL でベ

セスダ法で実施し, 1 BU/mL 以上を陽性とした.

遺伝子組換え型第VIII因子に対する IgG 抗体および IgM 抗体 (抗 rF VIII 抗体 (IgG) および抗 rF VIII 抗体 (IgM)), ならびに製造工程由来の夾雑たん白である遺伝子組換え型 von Willebrand 因子 (rVWF), マウス IgG, チャイニーズハムスター卵巣細胞由来たん白およびウシ血清アルブミンに対する抗体 (抗 rVWF 抗体, 抗マウス IgG 抗体, 抗 CHO 抗体および抗 BSA 抗体) は東京医科大学臨床検査医学講座にて ELISA 法で測定した⁶⁾. 本調査開始時および開始後各時点の検体を同時測定し得られた吸光度の差 (投与後-投与前) を実測値とし, 実測値から反復切断補正法 (白井法⁷⁾) を用いてスクリーニング検査での陰性基準値を算出した. 実測値がこの陰性基準値を超えた場合には, 各種濃度の抗原を添加し抗体を中和させる blocking test (抗体中和確認試験) を実施した. 投与前の抗体中和確認試験において陰性と判定された症例で, 投与後 1 回以上陽性と判定された症例は, 新規抗体産生症例と判定した.

3) 有害事象

有害事象について調査し, 内容, 発現時期, WHO Toxicity Grading Criteria⁸⁾ にしたがって重篤度, 重症度, 処置, 経過, 転帰および本剤との因果関係等を詳細に記録した. また, 抗体産生検査成績は, 調査期間中の抗体産生に関連すると考えられる臨床症状等を考慮し, 担当医が有害事象か否かにつき判定した.

3. 有効性・有用性の評価

1 出血エピソードごとに「著効: 止血効果が十分認められた」, 「有効: 投与回数と投与日数を要したが, 止血効果が認められた」, 「やや有効: 十分ではないが, 止血効果が認められた」, 「無効: 止血効果が認められなかった」, 「悪化: 悪化した」の 5 段階および「判定不能」で, 止血効果を評価した.

有用性は, 有効性および安全性を総合的に評価し, 「極めて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有

Table 1 Participating investigators and institutions

Department of Pediatrics, National Sapporo Hospital	Yoshio HATAE, Susumu IIZUKA
Department of Internal Medicine, Kin-ikyo Sapporo Kita-ku Hospital	Yasuo MASHIO
The Fourth Department of Internal Medicine, Obihirokyousei Hospital	Hajime KOBAYASHI
Department of Pediatrics, Sapporo Hospital Social Health Insurance	Keiko TATENNO
Department of Pediatrics, Sapporo Tokushukai Hospital	Toshiaki OKA
Department of Internal Medicine, Nishitaga National Hospital	Hideaki SAKAI
The Third Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine	Masaaki ISHIKAWA
Department of Pediatrics, Odate Municipal Hospital	Yoshihiro TAKAHASHI
The Third Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine	Hideki UCHIUMI
Department of Pediatrics, Gunma University School of Medicine	Manabu SOTOMATSU, Chitose OGAWA
Department of Surgery, Tsurugaya Hospital	Nobuhiro MIYATA
Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Kamo Hospital	Hoyu TAKAHASHI
Department of Pediatrics, Haga Red Cross Hospital	Takuma MIURA
Division of Hematology, Department of Pediatrics, Dokkyo University School of Medicine	Kenichi SUGITA, Hidemitsu KUROSAWA
Department of Pediatrics, Soka Municipal Hospital	Shiro TSUCHIYA
Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University	Katsuyuki FUKUTAKE, Morio ARAI, Kazuhiko KAGAWA, Hiroshi INABA, Kagehiro AMANO
Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine	Kengo GOHCHI, Juzo MATSUDA, Takashi SANAKA
Department of Hematology, Ogikubo Hospital	Hideji HANABUSA
Department of Pediatrics, Ibaraki Children's Hospital	Masahiro TSUCHIDA
Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine	Yoshitatsu ETO, Yasutaka HOSHI
Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine	Koichi ISHIMOTO, Hiroo FUJITA
Department of Pediatrics, Chiba University School of Medicine	Takeyuki SATO
Department of Pediatrics, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital	Kiyoko SUGITA
Division of Hematology and Oncology, Shizuoka Children's Hospital	Junichi MIMAYA, Yasuo HORIKOSHI
Department of Transfusion Medicine, Nagoya University, School of Medicine	Junki TAKAMATSU
Department of Pediatrics, Ise Municipal General Hospital	Masataka NAGAI
Department of Pediatrics, Yokkaichi Municipal Hospital	Katsumi USHIJIMA
Department of Pediatrics, Fukui Red Cross Hospital	Motonobu WATANABE
Department of Internal Medicine, Saiseikai Takaoka Hospital	Yoshiaki UENO
Department of Pediatrics, Nara Medical University	Hiromi KATO
Department of Pediatrics, Yasaka National Health Insurance Hospital	Akira YOSHIOKA, Midori SHIMA, Ichiro TANAKA
Department of Pediatrics, Shiga National Hospital	Hiromu MUCHI, Yasuyuki TABATA
Department of General Medicine, Division of Thrombosis, Haemostats and Gerontology, Hyogo College of Medicine	Shinya HIRATAKE
Department of Pediatrics, Akashi Municipal Hospital	Eizo KAKISHITA, Satoshi HIKASA
Department of Pediatrics, National Senboku Hospital	Yoshinobu NAKABAYASHI
Department of Internal Medicine, Hiroshima University Faculty of Medicine	Hisao IKARI
Department of Pediatrics, Tokuyama Central Hospital	Teruhisa FUJII
Department of Pediatrics, Matsue Red Cross Hospital	Kyoko FUJITA
Department of Pediatrics, Kagawa Children's Hospital	Chihiro ISHIOKA
Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan	Asayuki IWAI
Department of Pediatrics, Saga Medical School	Akira SHIRAHATA, Michio SAKAI
Department of Pediatrics, Hamanomachi Hospital	Sumio MIYAZAKI, Yuhei HAMASAKI, Nobuyuki YOSHIDA
	Eiichi ISHII

Table 2 Laboratory parameters

	Test	Baseline ¹⁾	3months	6months	12months	18months	24months
Coagulation	FVIII : C-inhibitor (Bethesda) ²⁾	○	○	○	○	○	○
	FVIII : C	○					
	FVIII : Ag	○					
ELISA test	anti-rFVIII Ab(IgG, IgM), anti-rVWF Ab, anti-CHO Ab, anti-mouse IgG Ab, and anti-BSA Ab	○		○	○	○	○
Hematology	RBC, Ht, PLT, WBC, and WBC differential	○		○	○	○	○
Biochemistry	ALT, ASP, γ -GTP, ALP, LDH, Total bilirubin, BUN, and Creatinine	○		○	○	○	○
Virus	HBsAg, HBsAb, HBCAb, HIV-Ab, and HCV-Ab	○					○

1) Pre-infusion after the patient's enrollment

2) to be measured after the infusions and at a month after the infusions when high dose is infused.

FVIII : C ; factor VIII activity, FVIII : Ag ; factor VIII antigen, VWF ; von Willebrand factor,

CHO ; Chinese hamster ovary cell-derived protein, BSA ; bovine serum albumin

用性なし」の4段階および、「判定不能」で、本調査終了時に担当医が判定した。

成 績

1. 対象症例

134 症例が登録されたが、5 例では本剤が投与されなかったため解析対象から除外した。

有効性および安全性の解析対象となった 129 例には、1 歳未満の乳児 3 例および 65 歳以上の高齢者 2 例が含まれ、年齢は中央値 22 歳 (生後 10 カ月～74 歳)、体重は中央値 54 kg (8.2～106 kg) であった (Table 3)。血友病重症度は、重症 (FVIII : C < 1%) 80 例 (62.0%)、中等症 (FVIII : C 1～5%) 37 例 (28.7%)、軽症 (FVIII : C > 5%) 12 例 (9.3%) であった。調査期間は中央値 2.0 年 (1 日～3.0 年) であり、110 例 (85.3%) で 2 年以上の成績を収集し得た。有効性解析対象症例 129 例における総投与回数は 13,736 投与であり、内訳は出血時投与が 6,448 投与 (46.9%)、手術のための投与および定期的補充療法等が 7,288 投与 (53.1%) であった。また、129 例における総出血エピソード数は 4,171 出血であった (Table 4)。

2. 有効性

1) 出血時投与

総計 4,171 回の出血に対し出血エピソードごとの止血に要した本剤の投与回数は、中央値 1 回 (1～72 回) で、うち、1 回投与が 2,957 出血、2 回投与が 778 出血で、全体の 89.5% (3,735/4,171 出血) が 2 回までの投与で止血に至っていた (Table 4)。

出血エピソードに対する本剤の総投与回数は 6,448 投与で、1 回当たりの投与量は、平均 19.2 ± 7.4 U/kg (0.6～124.2 U/kg) であった。全体の 83.1% (5,356/6,448 投与) は 1 回当たりの投与量が 10～30 U/kg の範囲内であった (Table 5)。1 出血エピソードごとの止血効果は、著効 42.4% (1,769/4,171 出血)、有効 48.7% (2,031/4,171 出血) で、有効以上の有効率は 91.1% (3,800/4,171 出血) であった (Table 6)。1 出血エピソード当たりの総投与量は中央値 20.0 U/kg (5.3～1,265.4 U/kg) であり、全体の 85.7% (3,576/4,171 出血) が 50 U/kg 未満の総投与量で止血に至っていた。

無効と判定された出血が 2 例 3 出血エピソードで認められた (Table 6)。これらは、中等度～重度の関節出血でそれぞれ約 13 U/kg が、

Table 3 Patient characteristics

Characteristics	Stratum	No. of patients
Gender	Male	126
	Female	3
Age (yrs)	-6	14
	7-14	27
	15-30	50
	30-40	24
	40-	14
Mean±SD (median, range)	23.0±14.7	(22yrs, 10mos-74yrs)
Body weight (kg)	-9	1
	10-19	9
	20-29	9
	30-59	65
	60-79	38
	80-	6
Mean±SD (median, range)	50.8±18.7	(54, 8.2 ~ 106)
Severity of hemophilia A [FVIII : C (%)]	Severe [<1]	80
	Moderate [1-5]	37
	Mild [5 <]	12
Mean±SD (median, range)	2.0±2.7	(<1, <1 ~ 17.3)
Complications		
Liver disease	yes	81
	no	48
Hepatitis C	yes	79
	no	50
FVIII : C-inhibitor	yes	2
	no	125
	Unknown	2
Follow-up period (yrs)	-0.9	9
	1-1.9	5
	2-	110
	Unknown	5
Mean±SD (median, range)	1.9±0.5	(2.0yrs, 1day ~ 3.0yrs)
Mean dose per infusion(U/kg)	-9	9
	10-19	62
	20-29	32
	30-39	3
	40-49	1
	50-	1
	Unknown	21
Mean±SD (median, range)	19.0±6.8	(18.2, 6.4 ~ 51.6)
Total dose(U/kg)	-499	21
	500-999	18
	1,000-1,999	23
	2,000-2,999	13
	3,000-4,999	21
	5,000-	12
	Unknown	21
Mean±SD (median, range)	2,148.2±1,871.7	(1,588.9, 9.0 ~ 8,963.2)
Exposure-days	-49	47
	50-99	22
	100-199	27
	200-299	19
	300-	6
Mean±SD (median, range)	110.1±96.6	(83, 1 ~ 368)
Cumulative no. of bleeding episodes	-9	26
	10-49	67
	50-99	17
	100-	8
	Unknown	11
Mean±SD (median, range)	35.3±33.8	(26, 1 ~ 150)

Table 4 Relationship of bleeding site to number of infusions per bleeding episode

Bleeding site	Number of infusions						Total (%)
	1	2	3	4	5 ≤	Unknown	
Joint	2336	594	176	72	46	2	3226 (77.3)
Muscle	188	88	24	21	12	0	333 (8.0)
Subcutaneous	208	48	13	6	9	0	284 (6.8)
Oral	79	10	2	1	1	0	93 (2.2)
Hematuria	9	4	3	3	1	0	20 (0.5)
Two or more sites	32	15	5	18	6	0	76 (1.8)
Others*	105	19	4	3	8	0	139 (3.3)
Total	2957	778	227	124	83	2	4171 (100)
(%)	(70.9)	(18.7)	(5.4)	(3.0)	(2.0)	(0.05)	

*: Epistaxis(79), traumatic(17), odontorrhagia(7), lip(5), otic(4), gastrointestinal(3), etc.

Table 5 Relationship of bleeding site to dose per infusion

Bleeding site	Dose(U/kg)						Total (%)	
	-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50 ≤		Unknown
Joint	336	2781	1204	197	95	12	108	4733 (73.4)
Muscle	34	349	191	32	9	2	15	632 (9.8)
Subcutaneous	44	234	110	14	7	6	13	428 (6.6)
Oral	12	46	14	34	4	0	4	114 (0.7)
Hematuria	0	30	0	15	0	1	0	46 (1.8)
Two or more sites	12	191	35	4	1	7	9	259 (4.0)
Others	7	144	27	14	3	4	37	236 (3.7)
Total	445	3775	1581	310	119	32	186	6448 (100)
(%)	(6.9)	(58.5)	(24.5)	(4.8)	(1.8)	(0.5)	(2.9)	

Table 6 Relationship of hemostatic efficacy to bleeding site

Bleeding site	Hemostatic efficacy per bleeding episode							Total	Efficacy rate (%) [Excellent+Good]
	Excellent	Good	Fair	None	Worse	Unevaluable	Unknown		
Joint	1375	1574	253	3	0	20	1	3226	91.4
Muscle	116	181	35	0	0	1	0	333	89.2
Subcutaneous	141	120	23	0	0	0	0	284	91.9
Oral	45	41	7	0	0	0	0	93	92.5
Hematuria	7	10	2	0	0	0	1	20	85.0
Two or more sites	17	41	18	0	0	0	0	76	76.3
Others	68	64	4	0	0	3	0	139	95.0
Total	1769	2031	342	3	0	24	2	4171	91.1
(%)	(42.4)	(48.7)	(8.2)	(0.1)		(0.6)	(0.05)	(100)	

1～3回投与されたが出血状況の改善が認められず無効と判定された。しかし、悪化することなくその後止血に至っている。悪化と判定された出血は認められなかった。

2) 定期補充療法等および手術のための投与

105例に対して総計7,288回の投与が行われた。目的別にみると、定期補充療法等7,128投与(97.8%)、手術時等74投与(1.0%)、抜歯時43投与(0.6%)、ならびに、その他43投与

(0.6%)であった。定期補充療法等は、運動等の前および再出血予防のための投与を含んでおり、手術時等は生検および眼科処置時の投与を含んでいる。

重症例で週1回以上の定期補充療法が行われた症例と出血時投与のみの症例における出血頻度をTable 7に示した。主治医により合併症として血友病性関節症等の記載のない例では、定期補充療法をしている21例と出血時のみの

Table 7 Regular replacement therapy and on-demand treatment in severe PTPs

Hemophilic arthropathy	Treatment	Age (year)	Frequency of infusions (per week)		Mean dose per infusion (U/kg)		Treatment period (mos.)	Frequency of bleeding episodes per month	Frequency of joint bleeding episodes per month
			Regular replacement therapy	Regular replacement therapy + on demand	Regular replacement therapy	Regular replacement therapy + on demand			
Without hemophilic arthropathy	Regular replacement therapy (n = 21)	Mean	2.0	2.4	17.5	17.9	19.1	0.8	0.6
		SD	0.6	0.7	7.5	7.7	9.2	0.7	0.6
		Median	1.9	2.6	15.9	16.0	24.7	0.9	0.5
		Range	1.0-3.0	1.1-3.5	8.3-42.9	7.9-43.5	2.3-28.8	0.0-2.5	0.0-2.2
Without hemophilic arthropathy	On-demand (n = 32)	Mean	0.1	0.9	20.8	20.1	22.3	1.8	1.3
		SD	0.1	0.5	7.8	8.6	6.8	1.3	1.3
		Median	0.1	0.8	18.9	18.3	24.3	1.4	0.9
		Range	0.0-0.4	0.1-2.3	8.0-42.4	6.4-51.6	3.0-29.3	0.2-5.9	0.0-5.8
With hemophilic arthropathy	Regular replacement therapy (n = 6)	Mean	1.5	2.0	18.1	18.1	19.7	1.4	1.1
		SD	0.3	0.6	1.6	1.6	7.6	1.2	0.9
		Median	1.5	2.1	18.3	18.5	21.5	0.9	0.9
		Range	1.1-1.9	1.1-2.6	15.2-20.2	15.4-19.6	6.7-26.9	0.1-3.1	0.1-2.6
With hemophilic arthropathy	On-demand (n = 9)	Mean	0.2	1.1	21.8	22.6	26.0	2.4	2.1
		SD	0.1	0.8	9.2	9.3	4.1	1.6	1.3
		Median	0.1	0.9	23.5	22.0	24.3	1.8	1.7
		Range	0.0-0.3	0.4-2.9	7.8-36.4	7.8-36.5	24.3-36.8	0.2-5.6	0.2-4.6

Table 8 Prophylactic infusions in the surgical procedures (Tooth extractions excluded)

Pt. No.	Surgical procedure	Age (yrs)	Body weight(kg)	Treatment period (Exposure-days)	Total no. of infusions	Total dose (U)	Details (Mean dose per infusion[U/kg] x Total no. of infusions)	Other
PTP-016	Retrenchment of superior rect muscle and exterior rect muscle for esotropia	5	18	11	18	11750	Pre-op: 55.4 x 1 Post-op: 35.0 x 17	
PTP-041	(Before op.) Infusion test	29	58	1	1	3000		
	Arthroscopic synovectomy of R knee	29	58	7	11	31000	Pre-op: 51.7 x 1 Intra~Post-op: 206.9 x 1(2days)* Post-op: 30.7 x 9	*Continuous infusion: 2.5ml/h
	(After op.) Prophylaxis after operation	29	58	15	16	17000		
PTP-080	Thorascopic partial resection(lobectomy) of R lung (After op. ; on-demand) Hemopneumothorax	23	46	2	2	3000	Pre-op: 43.5 x 1 Post-op: 21.7 x 1	
		23	46	4	4	7000		
PTP-114	Debridement of R joint after total knee replacement	34	57	8	13	28000	Pre-op: 52.6 x 1 Intra~Post-op: 70.2 x 4(4days)* Post-op: 19.7 x 8	*Continuous infusion: 1.67ml/h
	Arthrocentesis	34	57	2	2	3000		
	Arthrocentesis	34	57	2	2	2000		
PTP-003	Liver biopsy	11	45	6	8	11500	Pre-op: 44.4 x 1 Post-op: 30.1 x 7	
	Treatmet of lateral angle of R eye	13	49	1	1	2500		

Table 9 Hemostatic efficacy by patient characteristics

Characteristic	Stratum	No. of patients	No. of bleeding episodes	Efficacy rate (%)
Gender	Male	126	4,130	91.4
	Female	3	41	58.5
Age (yrs)	-6	14	320	95.3
	7-14	27	854	90.4
	15-30	50	1,561	88.0
	30-40	24	891	94.4
	40-	14	545	93.4
Body weight (kg)	-9	1	11	100
	10-19	9	235	97.9
	20-29	9	208	92.3
	30-59	65	2,417	91.6
	60-79	38	1,099	89.8
	80-	6	201	82.6
	Unknown	1	0	-
Severity of hemophilia A	severe	80	2,720	90.8
	moderate	37	1,365	91.3
	mild	12	86	97.7
Complicated liver disease	yes	81	2,920	91.6
	no	48	1,251	89.8
FVIII : C-inhibitor	yes	2	63	95.2
	no	125	4,102	91.0
	Unknown	2	6	100
Follow-up period (yrs)	-0.9	9	48	97.9
	1-1.9	5	16	87.5
	2-	110	4,107	91.0
	Unknown	5	0	-
Mean dose per infusion(U/kg)	-9	9	354	94.1
	10-19	62	2,432	92.8
	20-29	32	986	91.8
	30-39	3	173	72.3
	40-49	1	12	100
	50-	1	24	87.5
	Unknown	21	190	77.4
Total dose(U/kg)	-499	21	183	89.1
	500-999	18	499	92.6
	1,000-1,999	23	1,013	93.7
	2,000-2,999	13	703	86.6
	3,000-4,999	21	953	94.4
	5,000-	12	630	90.5
	Unknown	21	190	77.4
Exposure-days	-49	47	646	91.0
	50-99	22	967	87.3
	100-199	27	1,580	93.5
	200-299	19	676	94.1
	300-	6	278	88.8
	Unknown	8	24	29.2
Cumulative no. of bleeding episodes	-9	26	109	90.8
	10-49	67	1,822	89.4
	50-99	17	1,234	90.8
	100-	8	1,006	94.6
	Unknown	11	0	-

投与32例を比較すると1カ月当たりの出血頻度は, 定期補充療法群の平均 0.8 ± 0.7 回/月に対し, 出血時投与群では平均 1.8 ± 1.3 回/月($p < 0.01$), 関節への出血頻度は, 定期補充療法群の平均 0.6 ± 0.6 回/月に対し, 出血時投与群では平均 1.3 ± 1.3 回/月であった($p < 0.02$). また, 主治医により合併症として血友病性関節症等の記載のある症例と同様に, 定期補充療法を行っている6例と定期補充療法を行っていない9例を比較すると1カ月当たりの出血頻度は, 定期補充療法群の 1.4 ± 1.2 回/月に対し, 出血時投与群では平均 2.4 ± 1.6 回/月(NS), 関節への出血頻度は, 定期補充療法群の平均 1.1 ± 0.9 回/月に対し, 出血時投与群では平均 2.1 ± 1.3 回/月であった(NS).

外科的処置時の止血管理状況を **Table 8** に示した. 内斜視のため外直筋および上直筋短絡術(症例16), 右膝関節鏡下滑膜切除術(症例41), 胸腔鏡下右肺部分切除術(症例80)ならびに右膝人工関節置換術後感染病巣搔爬術(症例114)が各1例各1回の計4回の手術が施行された. また, 関節穿刺が1例2回施行され(症例114), 肝生検が1回および右眼角部処置が1回施行された(症例3).

抜歯は13例で31回行われ, 抜歯前に平均 21.2 ± 8.3 U/kg ($8.2 \sim 43.5$ U/kg) が投与された. このうち9例での12回の抜歯では抜歯後に追加投与され, 平均 19.3 ± 9.2 U/kg ($8.2 \sim 40.0$ U/kg) が1~3回投与された. 1回の抜歯に要した総投与量は平均 58.1 ± 30.7 U/kg ($16.3 \sim 108.7$ U/kg) であった.

その他は歯科および耳鼻科処置のため4例8投与, 内視鏡検査のため2例3投与および頭部打撲のため2例3投与であった. 歯科および耳鼻科処置のための投与量は平均 18.1 ± 2.0 U/kg ($15.2 \sim 22.3$ U/kg), 内視鏡検査の投与量は平均 17.2 ± 2.3 U/kg ($14.6 \sim 18.5$ U/kg) であった. また, 頭部打撲のための1回投与量は平均 27.9 ± 21.9 U/kg ($12.6 \sim 52.9$ U/kg) で, 投与回数は全て1回であった.

3) 止血効果に影響を及ぼす要因

患者背景因子別有効率を **Table 9** に示した. 有効性に影響を与えると考えられる患者背景因子は特に認められなかった.

なお, 女性で有効率58.5%と低値となったが, 女性例3例のうち, 1例は投与データが入手できず, 有効性の判定から除外したため, 関節症を有する1例と他の1例の2例のみで集計したものである.

また, 調査開始時にFⅧインヒビターを保有していた2例は本剤で良好に止血管理された. 1例(症例21)のFⅧインヒビターは調査期間中1~2 BU/mlで, 本剤は1回当たり平均28.6 U/kgを1~2回投与され, 有効率は100% (39/39出血) であった. 他の1例(症例73)のFⅧインヒビターは調査期間中2~13 BU/mlであったが, 本剤を1回当たり平均51.6 U/kg, 1~4回投与され, 有効率は87.5% (21/24出血) であった.

3. FⅧインヒビター

本調査期間中, 新規にFⅧインヒビターが発生した症例はなかった.

4. 夾雑たん白およびrFⅧに対する抗体

夾雑たん白およびrFⅧに対する抗体の新規産生率を **Table 10** に, 各抗体の新規産生症例での調査期間中の検査結果を **Table 11** に示した.

抗BSA抗体, 抗rVWF抗体および抗CHO抗体の新規産生症例率は, それぞれ3.5% (4/114例), 0.9% (1/117例) および0.9% (1/115例) であった. いずれの症例でも抗体産生に伴うと考えられる臨床症状は全く認められなかった. 抗マウスIgG抗体の新規産生症例は認められなかった.

抗rFⅧ抗体(IgG)および抗rFⅧ抗体(IgM)の新規産生症例率は, それぞれ0.9% (1/117例) および1.7% (2/116例) であった. いずれの症例でも調査期間中, 抗体産生に伴う臨床症状およびFⅧインヒビター発生は認められなかった. 抗rFⅧ抗体(IgG)の陽転化は一過性であり, 抗rFⅧ抗体(IgM)の新規産生症例2

Table 10 Serologic responses

Antibody	No. of evaluable patients	Newly development of antibody	
		No. of patients	Rate (%)
anti-BSA Ab	114	4	3.5
anti-rVWF Ab	117	1	0.9
anti-CHO Ab	115	1	0.9
anti-mouse IgG Ab	116	0	0.0
anti-rFVIII Ab(IgG)	117	1	0.9
anti-rFVIII Ab(IgM)	116	2	1.7

Table 11 Test results in the patients with positive serologic responses

Antibody	Pt. no.	Baseline	6mos	12mos	18mos	24mos	Other
anti-BSA Ab	48	-	+	N.T.	N.T.	-	
	49	-	-	-	-	+	Negative after the study close
	58	-	-	-	+	-	
	113	-	-	-	+	-	
anti-rVWF Ab	48	-	+	N.T.	N.T.	-	
anti-CHO Ab	125	-	-	-	-	+	Negative after the study close
anti-rFVIII Ab(IgG)	93	-	+	-	N.T.	-	
anti-rFVIII Ab(IgM)	40	-	-	-	-	+	Negative after the study close
	60	-	-	-	-	+	

例では調査終了時(24カ月後)に抗体が陽転化し、1例(症例40)は担当医により有害事象と判定され、副作用症例として報告したが、調査終了後の追跡調査で陰性化し、臨床症状は認められなかった。

5. 副作用

安全性解析対象129例中3例(2.3%)に3件の副作用が認められた。内訳は頭痛(症例43)、蕁麻疹(症例113)および前述の抗rFVIII抗体(IgM)産生(症例40)が各1例1件であった。頭痛および蕁麻疹は軽度かつ一過性で無処置にて早期に回復した。また、抗rFVIII抗体(IgM)は力価も低値で、調査終了後の追跡調査にて陰性が確認された。

なお、他の臨床検査所見に関しては本剤に起因すると考えられる検査値異常変動は認められなかった。

6. 有用性

129例中57例(44.2%)が極めて有用、62例(48.1%)が有用、1例(0.8%)がやや有用、および4例(3.1%)が判定不能と判定され、5例(3.9%)が不明であり、有用性なしと判定され

た症例は認められなかった。極めて有用と有用を合わせた有用以上は92.2%であった。

考 察

今回、われわれはバクスター社からの依頼に基づき、わが国において生後10カ月から74歳までのPTPs症例129例を対象とした市販後使用成績調査を多施設共同研究(43施設)として前方視的に実施し、本剤の市販後の日常使用実態下における補充療法剤としての長期の有効性および安全性を検討した。

有効以上の有効率91.1%(3,800/4,171出血)で、患者背景因子別有効率の検討において有効性に影響を与えると考えられる注目すべき患者背景因子は認められなかった。この成績は本剤の第Ⅲ相臨床試験での有効率95.8%(574/599出血)⁴⁾と同程度であることより、本剤は市販後の長期使用においても有効性に変化はなく、十分に有効であると考えられた。また、本剤の海外におけるPTPsを対象とした長期臨床試験での有効率は91.2%であり¹⁾、他の遺伝子

組換え第Ⅷ因子製剤および従来のヒト血漿由来第Ⅷ因子製剤の臨床試験での有効率 98.8%⁹⁾ および 92.9%¹⁰⁾ と比較しても本剤は, 同程度の有効性があると考えられた。

近年, 北欧において, Nilsson¹¹⁾ や Astermark¹²⁾ らは, 2 歳以下の小児期早期に定期補充療法を開始した症例では, 1 年間当たりの関節出血回数は少なく, 整形外科的関節スコアや X 線評価による関節スコアも 0 であったことを報告し, 1 次定期補充療法が血友病患者の QOL を改善することを指摘している。その一方で, 定期的補充療法によるコストの増加, 血管確保の難しさや心理的負担などの問題点が指摘され, MRI を含む関節初期変化の評価方法や適切なプロトコールなど^{13) 14)} について検討が進められている。国内においても瀧ら¹⁵⁾ は日本小児血液学会を中心にプロトコールの検討をすすめて, 2004 年 11 月の第 46 回日本小児血液学会血友病委員会セッションにおいて試験開始が報告されている。

本調査において, 重症例 80 例のうち, 投与回数が週 1 回以上で定期補充療法が実施されていたと考えられた症例が 27 例認められた。定期補充療法症例と考えられる症例における出血頻度は, 出血時投与が主な症例に比し少ない傾向が認められ, 関節障害のない 21 例では有意に低く, 定期的補充療法の有効性が示唆された。

安全性の検討では解析対象症例 129 例において新規に FⅧインヒビターが発生した症例はなかった。1999 年国際血栓止血学会 (ISTH) 科学的標準化委員会 (SSC) の FⅧおよび FIX に関する小委員会は治療歴のない症例 (PUPs) を対象とする臨床試験はウイルスに対する安全性評価やインヒビター発生の natural history の評価に重要であるが, 凝固因子製剤の免疫原性, すなわち, 第Ⅷ因子製剤の変更により新たな抗原性が生じ FⅧインヒビターが発生する可能性を評価するためには, 凝固因子製剤の実投与日数 (EDs) が 150 日を超えた PTPs 症例で検

証すべきとしている¹⁶⁾。本調査は 1996 年に市販後使用成績調査として計画されたものであるため登録時までのそれぞれの患者の実投与日数は確認されていない。しかしながら, 本調査期間中, 新規に FⅧインヒビターが発生した症例はなく, 本剤は PTPs における FⅧインヒビターの発生のリスクが, 極めて低いと考えられた。

夾雑たん白および rFⅧに対する抗体産生について検討した結果では, 新規抗体出現症例率は抗 BSA 抗体 3.5%, 抗 rVWF 抗体 0.9%, 抗 CHO 抗体 0.9%, 抗 rFⅧ抗体 (IgG) 0.9% および抗 rFⅧ抗体 (IgM) 1.7% であり, 抗マウス IgG 抗体産生症例は認められなかった。海外で, 血友病 PTPs の 68 例および健常成人 57 名および小児 100 名での夾雑たん白に対する抗体産生の検討¹⁷⁾ が行われている。抗 BSA 抗体, 抗 CHO 抗体および抗マウス IgG 抗体の産生症例率は PTPs でそれぞれ 7.9%, 4.4% および 6.8% であり, また, 健常人での抗体陽性率は, 成人ではそれぞれ 14.0%, 1.8% および 19.3%, 小児ではそれぞれ 71.0%, 10.0% および 53.0% であった。国内で実施されたりコネイトの治療歴のない症例 (PUPs) において抗 BSA 抗体出現率は 15% (3/20)¹⁸⁾ であり, また, 本調査における検査法と同じ方法で行った健常小児 36 名での抗 BSA 抗体を検討した結果は 15 名 (41.7%) で陽性で, 28 から 58 歳の健常成人 30 名での抗 BSA 抗体を検討した結果は 5 名 (16.7%) で陽性であったことを確認している⁶⁾。新規に抗体が産生された症例においても, これらによる臨床症状は認められなかった。Kazukawa ら¹⁹⁾ は健常小児 87 名の抗 BSA 抗体を測定し, 特に 4 歳未満で抗体価が高い傾向を報告しており, 食物等の環境因子の持続的な抗原暴露による自然経過である可能性を指摘している。なお, 欧米での PTPs における産生率がわが国での成績より全体的に高値であったのは, 両者の検査法において判定方法が異なるためと考えられる。すなわち, わが国では調査開

始前後のペア検体の吸光度差が陰性基準値を超えたものにつき抗体中和確認試験を実施した上で陽性と判定しているのに対し、欧米では各検体と同時測定した正常プール人血清の吸光度と比較して陽性と判定したためと考えられた。

これらから、本剤の投与による夾雑たん白および rF VIII に対する抗体産生率は低く、臨床的にも特に問題となり得るものではないと考えられた。

6年間の市販後使用成績調査より、重篤な副作用は報告されず、リコネイトは血友病 A 患者の治療製剤として長期の使用において安全で有効な製剤であると考えられた。

文 献

- White GC II, Courter S, Bray GL, Lee M, Gomperts ED, the Recombinant Previously Treated Patient Study Group: A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate™) in previously treated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* **77**: 660-667, 1997.
- Scharrer I, Ehrlich HJ: Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. *Haemophilia* **7**: 346-348, 2001.
- 藤巻道男, 田中朝志, 福武勝幸, 浜英永, 松田重三, 嶋緑倫, 福井弘, 西田恭治, 垣下榮三, 白幡聡: 血友病 A 患者に対する遺伝子組換え第VIII因子製剤 BL-160 の臨床評価. *血栓止血誌* **4**: 179-188, 1993.
- 藤巻道男, 武田武夫, 畑江芳郎, 豊田隆謙, 石川正明, 柴田昭, 高橋芳右, 松田重三, 浜英永, 福武勝幸, 田中朝志, 稲垣稔, 花房秀次, 本多康次郎, 三間屋純一, 斎藤英彦, 高松純樹, 緒方完治, 島田司巳, 太田茂, 吉岡章, 嶋緑倫, 辻野儀一, 木下清二, 垣下榮三, 西田恭治, 白幡聡: 血友病 A 患者に対する遺伝子組換え血液凝固第VIII因子製剤 (BL-160) の多施設臨床評価. *血栓止血誌* **4**: 430-440, 1993.
- Kamisue S, Shima M, Nishimura T, Tanaka I, Nakai H, Morichika S, Takata N, Kuramoto A, Yoshioka A: Abnormal factor VIII Hiroshima: defect in crucial proteolytic cleavage by thrombin at Arg¹⁶⁸⁹ detected by a novel ELISA. *Br J Hematol* **86**: 106-111, 1994.
- 稲葉浩, 新井盛夫, 福武勝幸, 金東賢, 花房秀次, 三間屋純一, 高松純樹, 嶋緑倫, 吉岡章, 白幡聡, 藤巻道男: 遺伝子組換え型第VIII因子製剤 (リコネイト) の市販後調査 - 抗体検査を中心に -. *血栓止血誌* **14**: 480, 2003.
- 白井敏明: 正常値計算法: 反復切断補正法における切断係数の選択. *臨床病理* **24**: 319-322, 1981.
- Edwards I.R.: Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety* **10**: 93-102, 1994.
- 福井弘, 森和夫, 石川正明, 柴田昭, 高橋芳右, 藤巻道男, 福武勝幸, 腰原公人, 木下忠俊, 中山明子, 浜英永, 稲垣稔, 花房秀次, 三間屋純一, 斎藤英彦, 神谷忠, 高松純樹, 白川茂, 出口克巳, 吉岡章, 嶋緑倫, 安永幸二郎, 大久保進, 吉岡慶一郎, 木下清二, 垣下榮三, 西田恭治, 白幡聡: 遺伝子組換えヒト第VIII因子製剤 BAYw6240 の多施設共同による臨床的検討 (長期投与試験). *日輸血会誌* **37**: 593-604, 1991.
- 藤巻道男, 後藤三雄, 宮崎保, 櫻田恵右, 森和夫, 石川正明, 木下忠俊, 福武勝幸, 稲垣稔, 花房秀次, 長尾大, 高橋芳右, 松田保, 塩原信太郎, 斎藤英彦, 吉岡慶一郎, 木下清二, 安永幸二郎, 大久保進, 垣下榮三, 西田恭治, 上田一博, 小林正夫, 白幡聡: モノクローナル抗体精製第VIII因子濃縮製剤 (RCG-11) の臨床試験成績. 基礎と臨床 **26**: 299-319, 1992.
- Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H: Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* **232**: 25-32, 1992.
- Astermark J, Petrine P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E: Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* **105**: 1109-1113, 1999.
- Shapiro A.D.: A global view on prophylaxis: possibilities and consequences. *Haemophilia* **9**, Suppl.1: 10-18, 2003.
- Manco-Johnson M.J., Pettersson H., Petrini P., Babyn P.S., Bergstrom B-M., Bradley C-S., Doria A.S., Feldman B.M., Funk S., Hillrad P., Kilcoyne R., Lundin B., Nuss R., Rivard G., Schoenmakers M.A.G.C., van den Berg M., Wiedel J.: Physical therapy and imaging outcome measures in a haemophilia population treated with factor prophylaxis: current status and future directions. *Haemophilia* **10**: Suppl.4: 88-93, 2004.
- 瀧正志: 血友病予防投与の現状. *血栓止血誌* **13**: 109-113, 2002.
- White G.C., DiMechele D., Mertens K., Negrier C., Peake I.R., Prowse C., Schwaab R., Yoshioka A., Ingerslev J.: Utilization of previously treated patients (PTPs), noninfected patients (NIPs), and previously untreated patients (PUPs) in the evaluation of new factor VIII and factor IX concentrates. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* **81**: 462, 1999.
- Ingerslev J., Christiansen K., Ravn H.B., Bray G.L., Gomperts E.D., The Recombinant Study Group: Antibodies to heterologous proteins in hemophilia A patients receiving recombinant factor VIII (Recombinate™). *Thromb Haemost* **87**: 626-634, 2002.
- 吉岡章, 福武勝幸, 新井盛夫, 稲葉浩, 花房秀次, 三間屋純一, 高松純樹, 嶋緑倫, 白幡聡, 藤巻道男, リコネイト (PUPs) 研究会: 過去に治療歴のない血友病 A 患者に対する遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子製剤 (リコネイト) の市販後の多施設臨床評価 (特別調査). *血栓止血誌*, **15**: 522-534, 2004.
- Kazukawa M., Sugihara S., Sakamaki T., Konda S., Murata A., Wataki K., Kobayashi Y., Minamitani K., Miyamoto S., Sasaki N., Niimi H.: Antibodies to bovine serum albumin in Japanese IDDM children; No association with GAD antibodies and HLA risk genotypes. *Clin Pediatr Endocrinol.* **6**: 23-31, 1997.

A multi-center post-marketing surveillance study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A

Katsuyuki FUKUTAKE, Morio ARAI, Hiroshi INABA,
Hideji HANABUSA, Jun-ichi MIMAYA, Junki TAKAMATSU,
Akira YOSHIOKA, Midori SHIMA, Akira SHIRAHATA,
Michio FUJIMAKI, and the Recombinate (PTPs) Study Group

Key words: recombinant factor VIII, post-marketing surveillance, hemophilia A, previously treated patient

A multi-center post-marketing surveillance study was conducted in previously treated patients with hemophilia A in order to evaluate the safety and efficacy of a recombinant factor VIII (Recombinate) in the long term (2 years) management and prevention of bleeding episodes. One hundred thirty-four patients were enrolled into this study and 129 patients were found to be evaluable. In total, 4,171 bleeding episodes were assessed during the study period and, hemostatic efficacy was judged to be excellent in 1,769 and good in 2,031 episodes with an overall efficacy rate of 91.1%. Twenty-one patients received at least one regular replacement therapy per week with the recombinant factor VIII during this study. These patients manifested much less spontaneous bleeding episodes than the patients who had received on-demand treatments. Three adverse reactions were reported in three patients (2.3%): i.e., urticaria in one, and headache in two patients, each being only mild and transient. One patient developed an IgM antibody to recombinant the factor VIII, which was not associated with any clinical symptoms. No patients developed the inhibitor to factor VIII in Bethesda assay. These results indicate that the recombinant factor VIII, Recombinate, is safe and efficacious for the long-term management and prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A, who had previously received replacement treatments with factor VIII concentrates.



Evaluation of Intraoperative Infusion Solution Using a Complete Anhepatic Model in Baby Pigs

K. Komiya, Y. Sato, T. Wainai, T. Murayama, M. Yamada, A. Hiruta, N. Seo, H. Yoshino, H. Tanaka, and E. Kobayashi

ABSTRACT

Compared to cadaveric liver transplantation, living-related liver transplantation (LRLT) has the physiological advantage of avoiding hemodynamic changes due to the nonsystemic clamping of the inferior vena cava (IVC). However, metabolic changes in the level of blood glucose and lactate usually occur during the anhepatic phase in LRLT. For pediatric patients, intraoperative infusions have the potential to maintain immature homeostasis during LRLT. In the present study, a complete anhepatic model of baby pigs with nonsystemic clamping of IVC, which mimics the procedure of pediatric LRLT, was established using a heparin-coated tube as an internal shunt lactate Ringer solution (LR, Lactec), acetate Ringer solution (AR, VeenF), and a solution comprising acetate Ringer with 1% glucose (AR-G, Phisio140) were tested using piglets. Hemodynamic and metabolic (blood gas analysis, electrolytes, blood lactate, and glucose) changes were observed during the anhepatic phase. Although no major difference was observed in hemodynamic parameters, arterial blood gas data, or concentration of electrolytes among the three solution groups, significant progressive hyperlactatemia was observed in the LR group. Also, though severe hypoglycemia was found in the LR and AR groups, the AR-G group maintained blood glucose levels throughout the anhepatic phase. To conclude, using the simplified pig anhepatic model, we evaluated various solutions for pediatric LRLT.

BECAUSE CHILDREN are immature in their cardiovascular system and homeostasis, close attention must be paid to control hemodynamic and metabolic conditions during major surgery.¹ In pediatric orthotopic liver transplantation (OLT), a size-matched hepatic graft is traditionally used for replacement of the inferior vena cava (IVC) from a cadaveric donor. This procedure requires venous circulatory clamping, often leading to severe ischemic-reperfusion injury and hemodynamic changes in pediatric OLT.^{2,3} Cut-liver grafting—living related liver transplantation (LRLT) with a reduced size liver—has recently been introduced in response to the critical shortage of cadaveric donor organs for pediatric liver transplantation.^{4,5} While this procedure is capable of avoiding systemic clamping of the IVC, lactate levels have been known to increase continuously until the graft liver is reperfused.⁶ Metabolic changes such as hypoglycemia and acidosis also need to be corrected during the anhepatic phase.⁷ Intraoperative infusion solutions, therefore, have the potential to maintain unstable homeostasis during LRLT.

In the present study, we developed a complete anhepatic

model using baby pigs with nonsystemic clamping of the IVC, which mimics the procedure of pediatric LRLT. Using this model, we tested three different solutions—lactate Ringer (LR, Lactec), acetate Ringer solution (AR, VeenF), and a solution of acetate Ringer with 1% glucose (AR-G, Phisio140)—to evaluate metabolic changes during the anhepatic phase.

From the Department of Anesthesiology (K.K., Y.S., T.W., T.M., M.Y., A.H., N.S.), Division of Organ Replacement Research, Center for Molecular Medicine (Y.S., H.Y., E.K.), Center for Experimental Medicine (H.T., E.K.), Jichi Medical School, Tochigi, Japan.

The first two authors contributed equally.

Supported by a grant for Research Promotion from Tochigi Prefecture to E.K. (2002–2003).

Address reprint requests to Dr Eiji Kobayashi, Division of Organ Replacement Research, Center for Molecular Medicine, Jichi Medical School, 3311-1 Yakushiji, Minamikawachi, Kawachi, Tochigi, 329-0498, Japan. E-mail: eijikoba@jichi.ac.jp

Table 1. Components of Lactate Ringer, Acetate Ringer, and Acetate Ringer With Glucose Infusion Solutions

Components of solutions	Lactate Ringer (Lactec)	Acetate Ringer (Veen F)	Acetate Ringer With 1% Glucose (Phisio140)
Na ⁺ (mEq · L ⁻¹)	130	130	140
K ⁺ (mEq · L ⁻¹)	4	4	4
Cl ⁻ (mEq · L ⁻¹)	109	109	115
Ca ²⁺ (mEq · L ⁻¹)	3	3	3
Mg ²⁺ (mEq · L ⁻¹)	—	—	2
Lactate ⁻ (mEq · L ⁻¹)	28	—	—
Acetate ⁻ (mEq · L ⁻¹)	—	28	25
Gluconate ⁻ (mEq · L ⁻¹)	—	—	3
Citrate ³⁻ (mEq · L ⁻¹)	—	—	6
Glucose (%)	—	—	1

MATERIALS AND METHODS

Animals and Experimental Group

Baby domestic pigs (2–3-months old of both sexes, weighing 15–20 kg) underwent an overnight fast immediately prior to use. Animals were assigned randomly to three different groups ($n = 5$ in each group). These groups were used to test LR, AR, and AR-G. The components of these infusions are described in Table 1. The three different infusion solutions were kindly donated by Otsuka Pharmaceutical (Tokyo, Japan). In the LR group, animals were continuously infused with lactate Ringer's solution. The AR group was infused with acetate Ringer's solution, and the AR-G group was infused with acetate Ringer's solution containing 1% glucose. Each fluid was continuously infused at $40 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ per hr}^{-1}$ in each group. All experimental procedures were conducted according to the Guidelines for Animal Experimentation.

Anesthesia and Surgery

After pigs were sedated with ketamine (250 mg) and atropine (0.5 mg), the trachea was intubated and anesthesia was maintained with 2% sevoflurane and 100% oxygen.

As shown in Fig 1, the blood supply to the liver was totally occluded using a heparin-coated internal shunt tube between the splenic vein and IVC. After separation of the hepatic artery and portal vein, blood from the portal vein flooded into the splenic vein, into the shunt tube, and finally into the vena cava. The blood from the lower limb was also flooded through a side hole of the shunt tube into the vena cava. This method ensured that the liver did not receive any regurgitant flow from the vena cava to the hepatic veins. Total liver ischemia was confirmed by the absence of bleeding upon cutting a small amount of the liver.⁸

Monitoring and Sampling

Three needle electrodes were placed on the chest as a standard lead II electrocardiogram. The right femoral artery was cannulated with an 18-gauge catheter for continuous measurement of systemic arterial pressure. An 8-French Swan-Ganz pulmonary catheter (CCOmbo Catheter, Edwards Lifesciences Irvine, Calif) was inserted into the right jugular vein to continuously measure the cardiac output, pulmonary artery blood pressure, mixed venous oxygen saturation, and blood temperature by the cardiac output monitor (Baxter Vigilance Continuous Cardiac Monitor; Baxter Healthcare, Deerfield, Ill). Blood samples for metabolic analysis were taken from the arterial line before total occlusion of the blood flow to the liver and 30, 60, 90, 120, 150, and 180 minutes

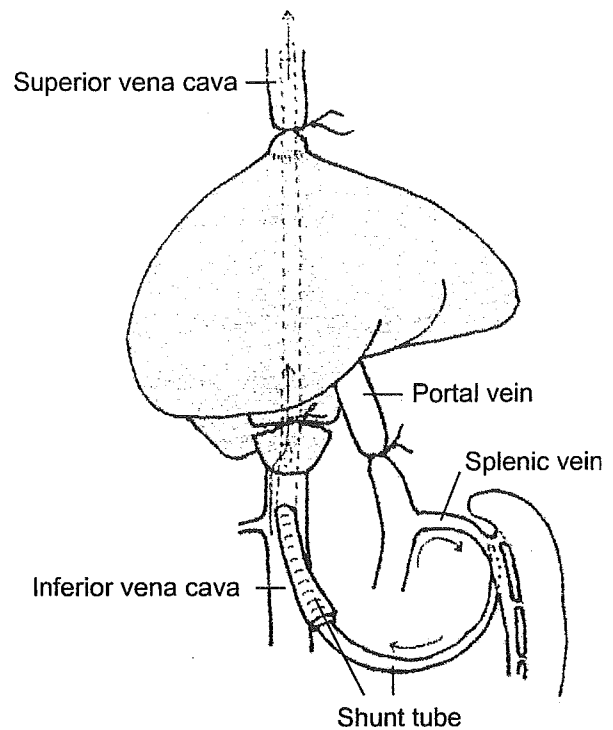


Fig 1. Schematic representation of a pig anhepatic model with nonsystemic clamping of inferior vena cava (IVC). Heparin-coated tubes were used as an internal shunt between the splenic vein and IVC.

afterwards. Blood gas data (pH, pCO₂, pO₂, base excess [BE], and HCO₃), concentration of electrolytes (Na⁺, K⁺, Cl⁻, and Mg²⁺), hematocrit, glucose, and lactate were all measured using a blood gas analyzing system (Stat Profile Ultra; Nova Biomedical, Waltham, Mass).

Statistical Analysis

The values of measured variables were expressed as means \pm SD. Data from the entire study were analyzed using repeated measured analysis of variance. Differences with two-tailed $P < .01$ were significant.

RESULTS

Changes in Hemodynamic Parameters, Blood Gases, and Serum Electrolytes During the Anhepatic Phase

All procedures were successfully performed without surgical complications. All pigs survived throughout the experiments. Figures 2, 3, and 4, show changes of hemodynamics, blood gas analysis data, and blood electrolytes, respectively, in the anhepatic phase of the three different solution groups.

Just after the induction of complete hepatic ischemia, cardiac output and mean arterial pressure fell drastically from their preoperative levels in all groups (Figs 2B and C). Systemic vascular resistance and heart rate gradually increased (Figs 2A and D). There was no significant difference in any hemodynamic parameter across the three

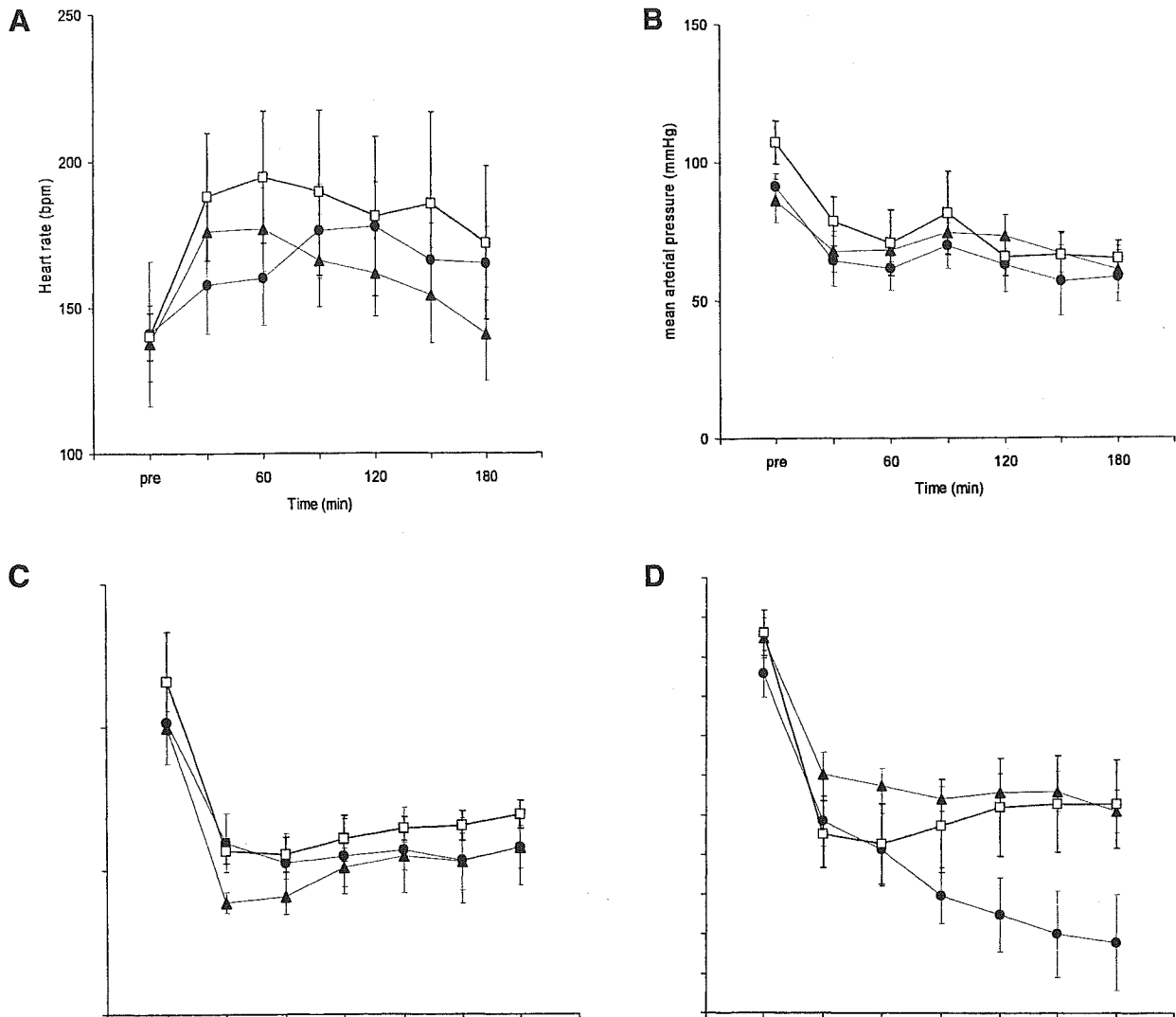


Fig 2. Hemodynamic parameters during anhepatic phase of LR (●), AR (▲), and AR-G (□) groups ($n = 5$ in each group). (A) heart rate (HR, bpm); (B) mean arterial blood pressure (MAP, mm Hg); (C) cardiac output (CO, $L \cdot \text{min}^{-1}$); and (D) systemic vascular resistance (SVR, $\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$).

experimental groups (Figs 2A–D). Blood loss during the surgical procedure was negligible, and the rate of hematocrit decrease did not differ significantly between the groups (data not shown).

Arterial blood gas analysis showed that pH, BE, and HCO_3^- decreased at the beginning of the anhepatic phase, then became stable (Figs 3A, D, and E). Values of pH, PaO_2 , PaCO_2 , BE, and HCO_3^- did not differ significantly between groups, except for the pH between the AR and AR-G groups (Figs 3A–E). The pH in the AR group remained significantly higher ($P = .005$) than that in the AR-G group, whereas the pH in the LR group gradually decreased (Fig 3A).

Analysis of the serum electrolytes revealed that Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , and Mg^{2+} were relatively stable during the experi-

ments (Figs 4A–D). Since AR-G contains $2 \text{ mEq} \cdot \text{L}^{-1}$ of Mg^{2+} (Table 1), the concentration of Mg^{2+} in the AR-G group was significantly higher than the LR and AR groups ($P = .003$ and $P < .001$, respectively) (Fig 4D).

Changes in Blood Lactate and Glucose During the Anhepatic Phase

Changes in blood lactate and glucose are shown in Fig 5. Although the initial lactate levels ($1.6 \pm 0.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ in LR group, $0.8 \pm 0.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ in AR group, and $1.2 \pm 0.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ in AR-G group) did not differ significantly across the three groups, the lactate level increased progressively after occlusion of the hepatic blood flow in the LR group due to the lactate added in the LR solution (Fig 5A). However, the increases in blood lactate in the AR and