

◀ 文 献 ▶

- 1) Prasad S, Labelle A, Powell S, et al : Preclinical pharmacology of AV513 including oral efficacy in severe hemophilia A dogs. XX1st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Geneva, July, 2007
- 2) Saenko EL, Pipe SW : Strategies towards a long activity factor VIII. Haemophilia 12 (Suppl 3) : 42-51, 2006
- 3) Powell JS : Liposomal approach towards the development of a longer-acting factor VIII. Haemophilia 13 (Suppl 2) : 23-28, 2007
- 4) Spira J, Plyusch OP, Andreeva TA, et al : Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor VIII (Kogenate (R) FS) reconstituted with pegylated liposomes. Blood 108 : 3668-3673, 2006
- 5) Turecek PL, Bossard M, Culbertson S, et al : New pro-drug concept to prolong the survival of rFVIII in hemophilia. Haemophilia 14 (Suppl 2) : 9, 2008
- 6) Turecek PL : Biochemical and functional characterization of chemically modified recombinant von Willebrand factor (rVWF) as a carrier prolonging survival of rFVIII in hemophilia A knock out mice. XX1st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Geneva, July, 2007
- 7) Peters RT, Bitonti AJ : Enhanced pharmacokinetics of factor IX as a monomeric Fc fusion. XX1st Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Geneva, July, 2007
- 8) Yatuv R, Dayan I, Carmel-Goren L, et al : Enhancement of factor VIIa haemostatic efficacy by formulation with PEGylated liposomes. Haemophilia 14 : 476-483, 2008
- 9) Weimer T, Wormsbacher W, Schulte S, et al : Prolonged in-vitro half-life of factor VIIa by fusion to albumin. Thromb Haemost 99 : 659-667, 2008
- 10) Personal communication
- 11) Tomokiyo K, Nakatomi Y, Araki T, et al : A novel therapeutic approach combining human plasma-derived Factors VIIa and X for haemophiliacs with inhibitors : evidence of a higher thrombin generation rate in vitro and more sustained haemostatic activity in vivo than obtained with Factor VIIa alone. Vox Sang 85 : 290-299, 2003
- 12) Sørensen B, Persson E, Ingerslev J : Factor VIIa analogue (V158D/E296V/M298Q-F VIIa) normalises clot formation in whole blood from patients with severe haemophilia A. Br J Haematol 137 : 158-165, 2007
- 13) Allen GA, Persson E, Campbell RA, et al : A variant of recombinant factor VIIa with enhanced pro-coagular and antifibrinolytic activities in an in vitro model of hemophilia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27 : 683-689, 2007
- 14) Maxygen社のホームページ : MAXY-VII. A superior factor VIIa. <http://www.maxygen.com/products-hemostasis.php>
- 15) Saito H, Kojima T, Miyazaki T, et al : Factor VIII mimetic antibody : (1) Establishment and characterization of anti-factor IX /anti-factor X bispecific antibodies. XXth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Sydney, August, 2005
- 16) Shima M, Matsumoto T, Sakurai Y, et al : Factor VIII mimetic antibody : (2) In vitro assessment of cofactor activity in hemophilia A. XXth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Sydney, August, 2005
- 17) Pipe S : Coagulation proteins with enhanced biological properties. XXVIII International Congress of the World Federation of Hemophilia. Istanbul, June, 2008

Ⅲ. 治療

6. 安全な製剤を安定供給するためには

はじめに

血友病の治療は単なる血液製剤の補充ではなく、包括的な治療が必要である。とはいえ、治療の根幹は出血時に、当該の因子を適切に補充することであり、安全な製剤が安定的に供給されることは絶対的な条件といえよう。ここではこの、安全な製剤の安定供給というテーマについて述べる。

1. 安全な製剤とは時代によって変化する

安全な製剤とは何か。輸血、血友病の治療の歴史からみても、これは永遠のテーマである。

1900年のLandsteinerによるABO血液型の発見、1915年Hustin, Agote, Lewisohnらは独立してクエン酸ナトリウムの抗凝固機能を発見、1936年シカゴConty Hospitakでの血液銀行の設立など第一次世界大戦前には現在の輸血の最低限のシステムは構築されていた。

血友病治療も1929年、Payneらはクエン酸加全血、クエン酸加血漿、カルシウムの静脈内投与、あるいはヒトミルク、チフスワクチン、ウマ血清などを皮下注してその止血効果と凝固時間の関係を検討し、出血時および手術前の予防的投与にはクエン酸加全血、クエン酸加血漿のみが有効であると報告している。つまりこの時点ですでに、輸血療法が有効であることが明らかにされたのである。

一方、1930年代後半には英国において、麻疹の予防用に投与されたヒト血漿由来の製剤にて109人の子どものうち、41人で黄疸症状が発現したとの報告がある。さらにヒト血清を用いた黄熱病のワクチンにて肝炎が発症したとの報告が英国、ブラジル、米国で相次いで報告されていた。1943年7名の輸血後肝炎が報告され、仮説として血液中にウイルスが存在しそのために肝炎を起こしたとのことがあげられている。

このように、第二次世界大戦までに血友病の治療にはヒト血液(血漿)が有効であることとともに、輸血による肝炎発症が考えられていた。なかでも頻回輸血を受けた血友病患者にみられた肝炎は、ブランバグのオーストラリア抗原発見、わが国の大河内博士のオーストラリア抗原とHBV (hepatitis B virus: B型肝炎ウイルス) の関係解明に大きな力となったことはすでに多くの人々の周知するところである。図1に示すように、わが国における輸血後肝炎は売血時代、献血時代、HBV 検査の導入、HCV (hepatitis C virus: C型肝炎ウイルス) 検査の導入、さらにはこれらウイルスに対する NAT 検査(核酸増幅検査)導入とともに激減した。その結果、輸血を受けた患者の2人に1人が肝炎を発症した売血時代から、現在ではHBV 感染は十数例あるものの、HCV 感染は数年に1回という状態にまでなった。

したがって、それ以後 HCV の検査法の導入、さらには凝固製剤のウイルス不活化技術の確立にいたるまでは、肝炎ウイルス、HIV (human immunodeficiency virus: ヒト免疫不全ウイルス) 等のウイルス感染のない製剤が安全な製剤であり、輸血の安全はすなわち血液製剤の安

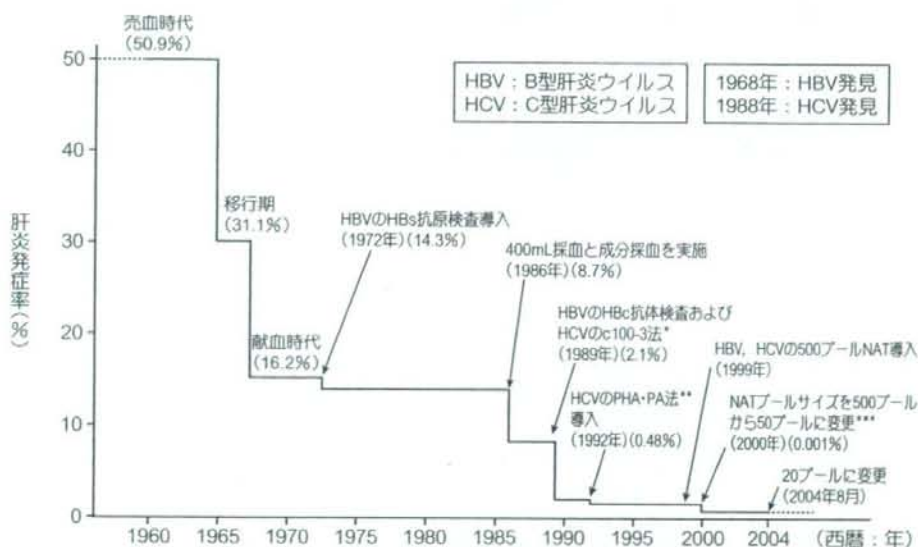


図1 わが国における輸血後肝炎発症率の推移

(「日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班」研究報告書[1993.4-1996.3]一部改変を基に厚生労働省作成)

*: C型肝炎ウイルス発見後、早期に開発されたC型肝炎ウイルス抗体検査(第1世代検査法), **: 特異性・感度が改善されたC型肝炎ウイルス抗体検査(第2世代検査法), ***: 全国の推定輸血患者のうち、保管検体による個別 NAT など、詳細な検査での感染の可能性が高いと判断された件数での試算

わが国での輸血後肝炎の発症は売血時代から献血時代を経て、HBV 検査の導入、HCV 検査の導入、さらに NAT 検査(核酸増幅検査)導入とともに激減していった。

Ⅲ. 治療

全ということであった。凝固因子製剤にのみ限って言えば、ウイルス不活化が不十分であった一時期を除き、不活性化された凝固因子製剤による肝炎ウイルス感染、HIVの感染はみられていない。

では現在は、輸血あるいは、血液凝固因子をはじめとする血漿分画製剤は感染症から完全にフリーということができるであろうか。

すでに述べたように既知の感染症の対策は十分採られるようになったものの、変異型クロイツフェルト-ヤコブ病、SARS (severe acute respiratory syndrome: 重症急性呼吸器症候群)、デング熱、ウエストナイル感染症などいわゆる新興・再興感染症が相次いで報告されている。これらのうち、少なくとも血漿分画製剤である凝固因子では、熱処理あるいは化学的な処理で不活化の可能な病原体について問題はないものと思われる。しかし、変異型クロイツフェルト-ヤコブ病の原因と考えられている異常プリオンや、熱処理あるいは化学的な処理にて不活化できない病原体についての懸念は残っている。

2. 感染以外の懸念される問題

血友病治療における感染症以外の大きな問題にインヒビターがある。詳細は別章を参照されたいが、現在までに人種、疾患の重症度、遺伝子異常の大きさなどが疫学的に明らかになっている。現時点では製剤による感染の危険性が極端に低下したことから、最も重要な課題となっている。その成因がすべて血液製剤であるとはいえないことは明らかであるが、ではどの程度関与しているかについてもまた明らかでない。この問題は特に、従来の血漿由来製剤に加えて、遺伝子組換え技術により産生されるリコンビナント製剤の登場により一層複雑な問題となってきている。

しかし、これを明らかにするためには同一施設(群)、同時期に、同間隔、同一方法など厳密な前向き試験が必要であることから、実施することは決して容易ではないので、今後もこの問題に関する報告を慎重に見ていく必要がある。

3. 安全な製剤の確保とは安定供給を包括する

1 安全製剤供給の現状

血友病患者では補充療法が治療の根幹をなしており、安定的な製剤を確保することは何よりも重要であることはいままでもない。図2に示すように、濃縮第Ⅷ因子製剤は1979年(昭和54年)に導入されて以来、1992年(平成4年)に日本赤十字社が献血由来製剤を本格的に製造・供給するまではわが国の原料血漿を用いた、いわゆる国産製剤は10%程度であり、これが1980年

Ⅲ. 治療

代半ばの輸入血液製剤による HIV 感染のもととなったといつてよい。しかしながら国内での製造が、この当ても 100% 可能であったなら確かに HIV 感染は免れることができたとしても、HCV は当時発見されておらず当時の製剤による HCV 感染からは残念ながら免れることができなかった。

1993 年(平成 5 年)にリコンビナント製剤の発売もあいまって、海外で製造あるいは海外からの原料血漿による製剤の生産は 1994 年(平成 6 年)にはほぼなくなったものと考えられる。以後、図 2 で示したように、国内原料血漿を用いた血漿由来製剤の割合は減少の一途をたどった。2000 年(平成 12 年)頃に起こった、リコンビナント製剤の製造ラインのトラブルはわが国にも波及し、急速日本赤十字社が製造量を増やすということで何とか難を逃れた。このことは、患者のみならず、おそらく製造メーカーにとってもひとつのトラウマとなって現在に至っていることが想像される。

2 問題点

図 3 に 1995 年(平成 7 年)以来の第Ⅷ因子製剤の供給量(遺伝子組換え型を含む)と国内血漿由来製剤の割合を示す。国内血漿由来製剤は前述したように、2000 年に起こった突発的な事故のあと製造量は増加したが、それ以降は 2001 年をピークに徐々に低下をたどり、現在ではその割合は 30% 前後であるものと推定されている。ということは、第Ⅷ因子製剤はますます、遺伝子組換え製剤に依存していることを示しているが、いくつかの問題を指摘したい。それは、①供給が海外のメーカーに依存している以上、突発的な状況に対応できない、②グローバル企業による戦略が日本の治療論理と一致するとは限らない、③治療は本来、多様な選択肢があってしかるべきであるが、画一的な治療となり万が一の際に柔軟に対応できない、などである。

①については、2001 年のテロでその脆弱性が明らかになった。工業製品とは異なり、長期間の備蓄ができないことは大きな弱点である。輸血検査のひとつである不規則抗体検査試薬は現在でもかなりの部分を海外に依存しているが、10 日前後という凝固因子製剤よりも有効期限が短い試薬の確保は当時大変な問題となった。これひとつとっても、国内でのある程度の生産が求められるゆえんである。

②の最も大きな問題は、製剤の価格である。わが国における凝固因子製剤は一部の例外を除き、欧米、多くの先進工業国のみならずいわゆる新興国である国々に比してその価格は著しく低い。例えば、インヒビター治療薬であるノボセブン®では米国(2007 年 RED BOOK, p587) 1 μg あたり \$1.58 (1.2 mg, 2.4 mg および 4.8 mg の各製剤共通)、英国(2007 年 RED BOOK, p56) 1.2 mg £634.81, 2.4 mg £1269.62, 4.8 mg £2539.24, わが国では 1.2 mg 82,426 円, 4.8 mg 302,035 円であり、米国に比して約 40% 程度である。

HIV 治療薬の価格が高額のために、アフリカやアジアの多くの国では十分な治療ができず、

6. 安全な製剤を安定供給するためには

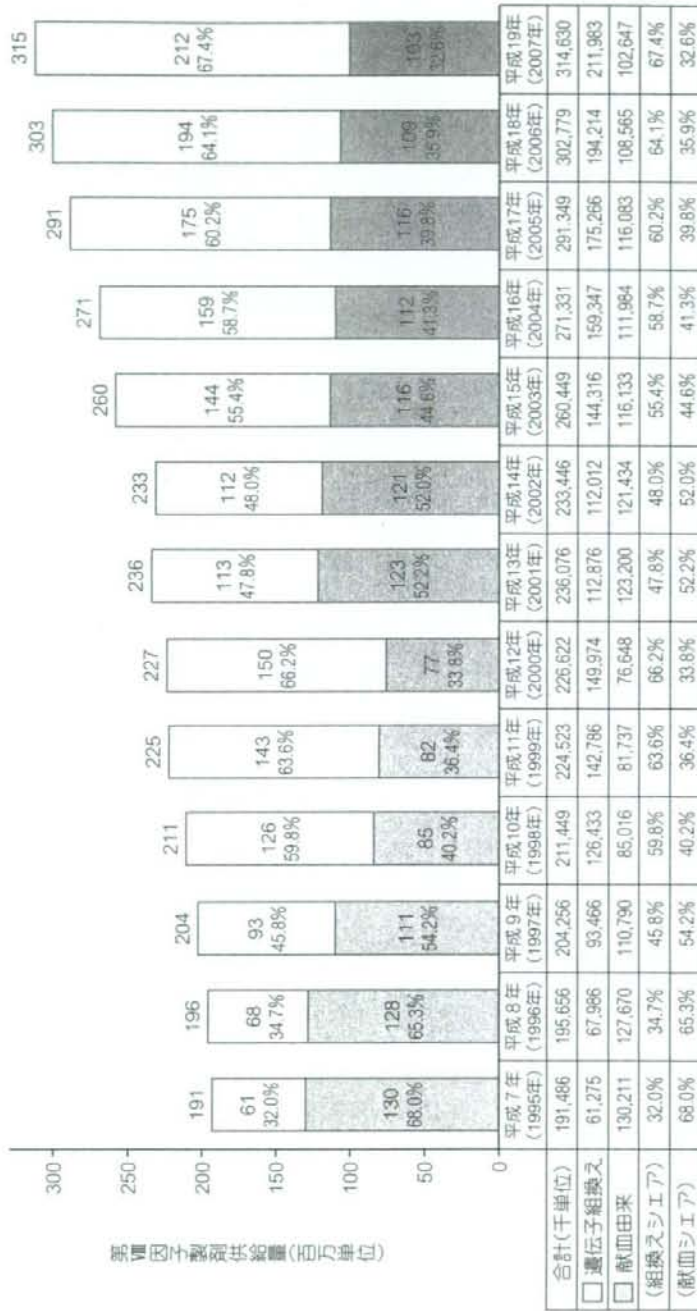


図3 第Ⅷ因子製剤供給量の推移 (厚生労働省血液事業部会運営委員会資料より)

第Ⅷ因子製剤の供給量は1995(平成7)年当時が約200万単位で、うち70%弱が国内製造(血漿由来製剤)であったが、2007(平成19)年では315万単位と1.7倍に増加した。しかし、増加分はもっぱら濃伝子組換え製剤であり、国内製造(血漿由来製剤)はむしろ低下した。

Ⅲ. 治療

企業に低価格で治療薬を提供するように求められている。だが、企業にとっては利益の減少のみならず、次の薬剤開発の原資もなくなるとなれば次の患者にとっても不利益になることは免れえず、グローバル企業が供給をしないあるいは減少するといったときにわれわれのなすべきことは何であろうか。企業の社会的使命、社会的倫理はといったところでおそらく解決は困難と思われ、それほど単純なことではない。

③ 治療の画一化は、いったん問題が発生したときに対応が極めて困難となる。もとより、医療は異なる患者を対象にしている以上、画一的のものを考えられないことは自明の理ではあるが、しかし、血友病のような比較的稀な疾患では治療薬としての製剤にしても多様なものを期待することは現実的ではない。というものの、一部の医療機関であるように、特定の製剤のみ使用可能ということは望ましくはない。前述したごとくインヒビター発症についてその根本的な理解がまだ不十分な段階ではあるが、万が一、製剤の比重をある程度考慮すべきといったことが明らかになったら、われわれは何をなすべきであろうか。

おわりに

かつて、輸血による感染症に対して十分な対応ができない時代においては、輸血医療の安全とは血液製剤の安全であった。しかし、少なくとも HBV、HCV、HIV のような既知の感染症に対する対策は十分となってきており、なかでも血漿分画製剤としての凝固因子については、これらの感染症はすでに解決済みといってもよい時代となった。しかしながら、血友病治療における安全性とは感染症以外にも、インヒビターの発生、さらには安定的な血液製剤供給が可能かどうか大きな問題として残されている。すべての関係者のさらなる努力を期待したい。

(高松 純樹)

◆原 著◆

国内のインヒビター保有血友病患者における 遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の高用量単回投与に関する臨床研究

白幡 聡^{*1}, 嶋 緑倫^{*2}, 岡 敏明^{*3}, 天野景裕^{*4}, 花房秀次^{*5},
瀧 正志^{*6}, 三間屋純一^{*7}, 松下 正^{*8}, 高松純樹^{*9}, 日笠 聡^{*10},
小阪嘉之^{*11}, 須賀健一^{*12}, 酒井道生^{*1}, 梶原真清恵^{*13},
高田 昇^{*14}, 吉岡 章^{*2}

遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤 (rFVIIa: 注射用ノボセブン®) は、インヒビターを保有する血友病 A および B 患者の止血を目的に開発されたバイパス止血製剤である。海外では rFVIIa 高用量単回投与の臨床研究が複数行われ、2007 年 EU において高用量単回投与法が正式に承認された。今回、国内で行われた、高用量 (270 µg/kg) 単回投与に関する医師主導型臨床研究の結果を報告する。第 I 相試験では rFVIIa 270 µg/kg 単回投与に対する安全性と凝血学的薬理作用を検証した。さらに、第 II 相試験では 270 µg/kg の高用量単回投与と 90 µg/kg の標準用量 3 回投与における有効性と安全性の差異を、無作為割り付けクロスオーバー方式で検討した。その結果、第 I 相試験では 270 µg/kg 単回投与の安全性と薬理作用が裏付けられた。さらに第 II 相試験において 270 µg/kg 単回投与法は、標準投与法に比べ、同等以上の有効性を示した。また、安全性においても、高用量単回投与法で新たに問題となる事象は認められなかった。以上の結果から、患者・家族の負担を軽減し、QOL の改善につながる高用量単回投与法を我が国においても普及させるべきである。

Key words: rFVIIa, hemophilia, inhibitor, single dose, high dose

- ^{*1}産業医科大学 小児科 [〒 807-8555 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, Kitakyushu city 807-8555, Japan]
Tel: 093-691-7254 Fax: 093-691-9338 e-mail: akira-s@med.uoeh-u.ac.jp
- ^{*2}奈良県立医科大学 小児科
Department of Pediatrics, Nara Medical University
- ^{*3}札幌徳洲会病院 小児科
Department of Pediatrics, Sapporo Tokushukai Hospital
- ^{*4}東京医科大学 臨床検査医学講座
Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University
- ^{*5}荻窪病院 血液科
Department of Hematology, Ogikubo Hospital
- ^{*6}聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 小児科
Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital
- ^{*7}静岡県立こども病院 血液腫瘍科
Division of Hematology and Oncology, Shizuoka Children's Hospital
- ^{*8}名古屋大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学
Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine
- ^{*9}名古屋大学医学部附属病院 輸血部
Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital
- ^{*10}兵庫医科大学 血液内科
Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
- ^{*11}兵庫県立こども病院 血液腫瘍科
Department of Hematology and Oncology, Hyogo Children's Hospital
- ^{*12}徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 小児医学分野 発生発達医学講座
Department of Pediatrics, University of Tokushima
- ^{*13}独立行政法人国立病院機構福井病院 小児科
Department of Pediatrics, National Hospital Organization Fukui National Hospital
- ^{*14}広島大学病院 輸血部
Division of the Blood Transfusion Services, Hiroshima University Hospital
受付日: 2008 年 1 月 21 日, 受理日: 2008 年 2 月 13 日

緒 言

欠乏している凝固因子の補充療法を受けた血友病患者に, 当該血液凝固因子に対するインヒビター(同種抗体)が発現することがある。ひとたびインヒビターが発現すると凝固因子製剤による補充療法の止血効果が減弱ないし消失するため, その後の止血治療が困難になる。遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤(rFVIIa: 注射用ノボセブン®, ノボノルディスクファーマ株式会社)は, インヒビターを保有する血友病AおよびB患者の止血を目的に開発されたバイパス止血製剤であり, 我が国では2000年3月に承認され, 「血液凝固第VIII因子または第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病および後天性血友病患者の出血抑制」を適応として広く使用されている。その用法および用量は, 「初回は90 μ g/kgで, その後は60~120 μ g/kgを出血の種類および程度に応じて適宜増減し, 止血が得られ, 臨床的改善が観察されるまで, 2~3時間ごとに投与すること」と定められている。Keyらの在宅注射療法に関する報告では, 軽度~中等度の出血に対し, rFVIIaの投与が平均2.2回必要であった¹⁾。一方, 我が国の市販後調査において, 全出血528エピソード中438エピソード(82%)では複数回のrFVIIaの投与がなされていた²⁾。しかしながら, 乳幼児など血管確保が難しい患者に対して, 繰り返し静脈穿刺を行うことは, 実地臨床上からも, 在宅療法を導入する上でも障壁となる。また, 医療施設でrFVIIaの投与を受ける場合も, 長時間当該施設での滞在を強いられるなど, 患者とその家族の負担は大きい。そこで, この問題を解決するために, 高用量のrFVIIaを投与することにより, できるだけ一回の輸注で止血を図る方法が試みられるようになった。また, rFVIIaのクリアランスには個人差があり, 患者によっては, 従来の60~120 μ g/kgでは, 十分な効果が期待できないことがある。特に小児ではrFVIIaのクリアランスは高く, 15歳未満の

小児を対象とした試験では, 成人に比べて, クリアランスが50%高いことが示されている³⁾。Cooperらは, 標準的な用量である90~120 μ g/kgを繰返し投与しても十分な止血効果が認められなかった血友病Bの患児に, 薬物動態試験を行ったところ, 患児のrFVIIaのクリアランス速度は成人の2倍であった⁴⁾。そこでrFVIIaの投与量を320 μ g/kgまで増量した結果, ほとんどの出血に対して320 μ g/kgの単回投与で止血可能になったと報告している。海外ではrFVIIa高用量単回投与の臨床研究が複数行われ, その有効性および安全性が検討され, 良好な成績が得られたことから⁵⁾, 2007年EUでは, 患者・家族の負担を軽減するためのrFVIIa 270 μ g/kg単回投与方法が正式に承認された。我が国でも270 μ g/kg単回投与に関する医師主導型臨床研究(以下, 本研究)が2004年8月から開始され, 安全性に関する第I相試験の結果については本誌に速報として既に報告した⁶⁾。今回, 270 μ g/kgの単回投与と90 μ g/kgの3回投与で, 有効性に差異があるか否かを明らかにするための無作為割り付けクロスオーバー方式による第II相試験が完了したので, 最終的な安全性に関する情報も含めて報告する。

対象および方法

1. 研究デザイン

本研究は多施設参加型臨床研究で, 第I相試験と第II相試験からなり, 第II相試験は非盲検無作為化クロスオーバー試験である。

第I相試験として, 来院時(出血時または非出血時)にrFVIIa 270 μ g/kgを単回静脈内投与し安全性と凝血学的薬理作用を検証し, 安全性が確認されれば, 第II相試験に進むこととした。海外における高用量単回投与の治験で用いられた研究実施計画書(Novo Nordisk A/S, Denmark)を参考に, 本研究第II相試験の研究実施計画を策定した。関節出血時にrFVIIaを90 μ g/kg \times 3回投与あるいは270 μ g/kg単

回投与のいずれか一方の投与方法で治療し、その次の関節出血時にもう一方の投与方法で治療を行うクロスオーバー法で有効性と安全性の比較検討を行った。投与方法の順番については、無作為化のもとに割り振った。なお、第II相試験からの参加も可とした。

被験者登録期間は2004年8月から2006年3月まで、試験実施期間は2004年8月から2007年9月までである。

2. 選択基準

第VIII因子または第IX因子に対するインヒビター (1 BU/mL以上) を保有する血友病AまたはB患者で、下記条件を満たし、かつ研究分担医師により被験者として適切であると判断されたものを対象とした。

- (1) 年齢3歳以上
- (2) 過去12カ月間に少なくとも3回以上の関節内出血歴があること
- (3) rFVIIaの使用経験があること
- (4) 文書による同意が得られていること
在宅治療で本研究に参加する場合には
- (5) 本人 (介護者でも可) が出血を適確に評価できること
- (6) 静脈アクセスが容易であり、本人 (介護者でも可) がrFVIIaの溶解および注射を正しく行う技術を有していること

3. 除外基準

除外基準は下記の通りとした。

- (1) rFVIIaの成分に対し過敏症の既往がある
- (2) 敗血症 (特に、グラム陰性菌感染に伴う重症敗血症) 患者
- (3) 直近の30日間に何らかの治験薬の投与を受けた
- (4) 先天性血友病AまたはB以外に臨床的評価に影響を与えると思われる凝固障害

が認められる

- (5) 末期肝疾患 (Child-Turcotte (Pughの変法) 分類:C) の既往がある
- (6) 精神障害、反抗または言語障害により、本研究参加について適切な理解や協力が得られない
- (7) 本研究への参加が2回目となる
- (8) 血栓症あるいは易血栓性リスクファクターを有する (たとえば、心筋梗塞、狭心症、重症高血圧症、糖尿病、血栓・塞栓症の既往、急性重症感染症など)

また、登録時の事前検査から1年半が経過した時点で、 $90 \mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回と $270 \mu\text{g}/\text{kg}$ 単回の両方法での投与が終了しなかった症例は、自動的に脱落症例とした。

4. 同意取得の方法

本研究に先立ち、研究分担医師は、原則として20歳以上の場合は本人、12歳以上20歳未満の場合は本人と代諾者、12歳未満の場合は代諾者に対して本研究の意義、目的、方法、被験者が被りうる不利益および危険性などについて文書および口頭にて十分な情報を提示した。また、被験者の研究への参加について自由な選択を保証し、被験者のプライバシーの確保に関する対策についても十分な説明を行った上で、文書で同意を得た。

5. 無作為化およびモニタリング

無作為化およびモニタリングは臨床開発モニター (プロキユアグループおよび名古屋臨床薬理研究所) が行った。臨床開発モニターは、研究責任医師 (産業医科大学、白幡 聡) とともに各研究施設で行われた事前検査などにに基づき、本臨床研究への参加の適格性の確認をした。次いで、第I相試験参加者については第I相試験終了後に第II相試験への参加に対する安全性に問題がないかを審査した。

第II相試験への参加の安全性が確認された

Table 1 Scoring system for pain

Time (h)	Pain	Score	Pain	Score	Pain	Score
1	Increase than BL	0	No change	1	Decrease than BL	1
3	Increase than BL	0	No change	1	Decrease than BL	1
6	Increase than BL	0	No change	0	Decrease than BL	1
9	Increase than BL	0	No change	0	Decrease than BL	1

BL: Before rFVIIa loading

Table 2 Scoring system for joint mobility

Time (h)	Joint mobility	Score	Joint mobility	Score	Joint mobility	Score
1	Decrease than BL	0	No change	1	Increase than BL	1
3	Decrease than BL	0	No change	1	Increase than BL	1
6	Decrease than BL	0	No change	0	Increase than BL	1
9	Decrease than BL	0	No change	0	Increase than BL	1

BL: Before rFVIIa loading

症例に対して、臨床開発モニターが、第 II 相試験における 2 通りの治療方法 (90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与 \rightarrow 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与または 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与 \rightarrow 90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与) の投与順序を無作為に割り付けた。無作為化は 1:1 とした。

6. 有効性および安全性の評価

1) 第 I 相試験

出血時または非出血時に rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内に注射し、投与 30 分後における、バイタルサインを含む身体所見を観察した。また、高用量の rFVIIa を投与した時の凝血学的薬理作用を明らかにする目的で、投与前と投与 30 分後に採取した血液を用いて凝固波形解析、トロンビン生成試験 (TGT) を行い、rFVIIa の投与前後と比較した。同時に血小板数、可溶性フィブリンモノマー、D ダイマー、フィブリノゲンなどの DIC マーカーを測定し、バイタルサインを含む身体所見の観察と併せて rFVIIa の 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与後の安全性を検討した (測定方法については既報参照)⁶⁾。

2) 第 II 相試験

出血症状発現から 1 時間以内に病院または在宅にて、割り付けられた投与順に従い、rFVIIa 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 3 時間間隔で 3 回反復投与、または rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回投与した。出血症状の発現時刻は、被験者申告による関節の腫脹または疼痛発現時刻とした。投与量は、あらかじめ臨床開発モニターより指示があり、指示された投与量のズレは、 $\pm 10\%$ までを Per Protocol (PP) 解析対象症例として採用とした。

rFVIIa 投与前と投与後 1, 3, 6, 9 時間における疼痛の強さおよび関節可動性に対する総合的評価を主要有効性評価項目 (global treatment response) とした。また、最大伸展状態での関節中央部の周囲径 (足関節の場合を除く) を副次的有効性評価項目とした。

在宅で治療を実施する場合には、疼痛、関節可動性、関節周囲径の評価は被験者が実施し、被験者日誌に記録した。ただし、関節可動性、関節周囲径の評価は介護者の実施でも可とした。

研究対象とする出血は以下の条件を充たすも

のとした。

- | |
|--|
| <p>(1) 膝、肘、足関節のいずれかの出血</p> <p>(2) 直近の7日間に、同一関節に薬剤治療を必要とする出血が起きていない</p> <p>(3) 直近の5日間に薬剤治療を必要とする出血症状がいずれの部位にも起きていない</p> <p>(4) rFVIIaの初回投与から9時間の経過観察が可能と考えられる</p> |
|--|

主要有効性評価項目の解析については、まず、疼痛および関節可動性のデータを Table 1 および Table 2 の基準で、スコアリング化し、スコアの合計が6点以上の場合に、治療に対する有効性を「有効」、5点以下の場合を「無効」と定義した。rFVIIaの初回投与から9時間以内に関節出血を止めるために、救済的治療を行った場合も「無効」とした。有効性を適正に評価するため、抗線溶剤や他の血液凝固因子製剤を併用したものは解析から除外した。

最終薬剤投与後7日以内に来院した被験者に対して、バイタルサインを含む身体所見を評価するとともに、採血を行い、これをもって最終検査とした。

事前検査実施以降、第II相試験における最終投与後7日以内の最終検査までの研究期間中に、被験者に発現したあらゆる好ましくない医学的事象を、rFVIIa投与との因果関係の有無に関わらず、「有害事象」と定義した。また、第II相試験では、投与方法間における安全性の差異を検討するため、rFVIIa 90 μ g/kg \times 3回投与終了後7日以内、あるいはrFVIIa 270 μ g/kg単回投与後7日以内に観察された有害事象を比較した。

7. 統計学的解析

有効性の評価においては、270 μ g/kg単回投与が90 μ g/kg \times 3回投与と比較して、少なくとも同等以上の効果があるかを検討した。すなわち、どちらか一方の投与方法が「有効」でもう一

方の投与方法が「無効」の場合を、「選好性あり (Preference)」と定義し、帰無仮説は「両投与群の間で選好性に差がない」とした。投与群別の総合効果 (有効/無効) を、直接 McNemar 検定 (Exact MacNemar's test) により比較検証し、もし帰無仮説が棄却されれば、270 μ g/kg単回投与が90 μ g/kg \times 3回投与と比較して、有意に優れているといえる。

有意水準5%の片側検定のもと、有効率の差が30%で、いずれかの投与方法に「選好性」がある症例割合が33%だと仮定すれば、80%の検出率を得るためには24症例が必要になる。よって評価可能な症例の目標数を24名とした。

8. 症例報告書の扱い

臨床開発モニターは、各施設から症例報告書を回収し、原資料との整合性を確認後データベースに固定した。

9. 倫理

本研究はヘルシンキ宣言ならびに臨床研究に関する倫理指針 (平成15年7月30日厚生労働省) を遵守して実施した。また、本研究開始前に研究分担医師は、各施設における倫理審査委員会から研究承認書を取得した。

結 果

1. 登録状況および患者背景

22名の患者が第I相試験に参加し、270 μ g/kg単回投与における安全性と凝血学的薬理作用を検証した。合計28名の患者が第II相試験に割り付けられた。そのうち、実際に製剤投与がなされたのは17名であったが、うち2名は270 μ g/kg単回投与あるいは90 μ g/kg \times 3回投与の、いずれか一方しか製剤投与がなされなかったため、両治療法の投与を受けたのは15名であり、この15名をもって、Intention To Treat (ITT) 解析をおこなった。また、(1) 有効性の評価に影響を与える可能性のある鎮痛剤

Table 3 Patient physical characteristics

	90×3/270 μg/kg n = 7	270/90×3 μg/kg n = 10	Total n = 17
Age (years)			
Mean ± S.D.	23.9±11.9	21.7±14.0	22.6±12.8
Range	7.0-38.0	5.0-44.0	5.0-44.0
Height (cm)			
Mean ± S.D.	157.3±16.2	152.0±23.0	154.2±20.0
Range	122.6-169.0	110.0-177.0	110.0-177.0
Weight (kg)			
Mean ± S.D.	50.4±12.6	53.0±21.7	51.9±18.1
Range	24.9-62.0	17.0-85.0	17.0-85.0
BMI (kg/m ²)			
Mean ± S.D.	20.0±2.3	21.9±5.4	21.1±4.4
Range	16.6-23.0	14.1-30.3	14.1-30.3

Table 4 Patient clinical characteristics

		90×3 / 270 μg/kg n = 7	270 / 90×3 μg/kg n = 10	Total n = 17
Type of Hemophilia	A	5 (71.4%)	8 (80.0%)	13 (76.5%)
	B	2 (28.6%)	2 (20.0%)	4 (23.5%)
Have any target joint (s)?	No	1 (14.3%)	4 (40.0%)	5 (29.4%)
	Yes	6 (85.7%)	6 (60.0%)	12 (70.6%)
Target Joint				
	Right elbow	5 (83.3%)	1 (16.7%)	6 (50.0%)
	Left elbow	4 (66.7%)	0 (0.0%)	4 (33.3%)
	Right knee	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (25.0%)
	Left knee	3 (50.0%)	2 (33.3%)	5 (41.7%)
	Right ankle	2 (33.3%)	4 (66.7%)	6 (50.0%)
	Left ankle	4 (66.7%)	4 (66.7%)	8 (66.7%)
Inhibitor titer (BU/mL)				
	Mean ± S.D.	46.7±46.4	30.3±30.5	37.1±37.4
	Range	4.0-122.0	4.0-105.0	4.0-122.0

使用例, (2) 有効性の評価項目のひとつである「疼痛」がみられなかった症例, (3) プロトコールで規定した薬剤投与量から±10%の範囲

を逸脱した症例を除外した10名を対象として, Per Protocol (PP) 解析を実施した.

90 μg/kg×3 回投与→270 μg/kg 単回投与群

Table 5 Involvements of target joint bleedings

	90×3/270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n = 7	270/90×3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n = 10	Total n = 17
90×3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	7 (100.0%)	9 (100.0%)	16 (100.0%)
Target joint	4 (57.1%)	4 (44.4%)	8 (50.0%)
Other joint	3 (42.9%)	5 (55.6%)	8 (50.0%)
270 $\mu\text{g}/\text{kg}$	6 (100.0%)	10 (100.0%)	16 (100.0%)
Target joint	4 (66.7%)	4 (40.0%)	8 (50.0%)
Other joint	2 (33.3%)	6 (60.0%)	8 (50.0%)

Table 6 Global treatment response (effective/ineffective) and "preference": ITT (intention to treat)

	90×3/270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n = 6	270/90×3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ n = 9	Total n = 15
90×3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	6 (100.0%)	9 (100.0%)	15 (100.0%)
Effective	1 (16.7%)	8 (88.9%)	9 (60.0%)
Ineffective	5 (83.3%)	1 (11.1%)	6 (40.0%)
270 $\mu\text{g}/\text{kg}$	6 (100.0%)	9 (100.0%)	15 (100.0%)
Effective	4 (66.7%)	8 (88.9%)	12 (80.0%)
Ineffective	2 (33.3%)	1 (11.1%)	3 (20.0%)
Preference			
90×3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)
No preference	3 (50.0%)	7 (77.8%)	10 (66.6%)
270 $\mu\text{g}/\text{kg}$	3 (50.0%)	1 (11.1%)	4 (26.7%)

Exact McNemar's Test (one-sided)

P = 0.1875

と 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与→90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 3回投与群における患者背景を比較した結果、年齢、身長、体重、Body Mass Index (BMI) の分布において、両群は均等に分布していた (Table 3)。また、血友病 A あるいは B の病型の分布、標的関節の内訳ならびにインヒビター力価については Table 4 に示した。なお、本研究では個人差によるデータの変動を回避するため、クロスオーバー方式が選ばれた。

270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与あるいは 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ × 3回投与における標的関節の出血比率は、いずれも 50%であった (Table 5)。

2. 有効性

第 I 相試験における、出血時または非出血時における、rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内単回投与時の凝血的薬理作用を、凝固波解析およびトロンビン生成試験 (TGT) を用いて検討した成績については、既に報告したように、凝固速度および凝固加速度の増大、Peak th (ピークトロンビン) 値の増大および tt-Peak 値 (ピーク到達時間) の短縮が認められた⁶⁾。具体的には rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の単回投与により凝固速度は出血時 0.40 → 0.76 (% T/sec)、非出血時 0.43 → 0.75 (% T/sec) に増大、凝固加速度は出血時 0.024 → 0.069 (% T/sec²)、非出血時 0.025 → 0.064 (% T/sec²) に増大した。また

Table 7 Global treatment response (effective/ineffective) and "preference": PP (per protocol)

	90×3/270 μg/kg n = 4	270/90×3 μg/kg n = 6	Total n = 10
90×3 μg/kg	4 (100.0%)	6 (100.0%)	10 (100.0%)
Effective	1 (25.0%)	5 (83.3%)	6 (60.0%)
Ineffective	3 (75.0%)	1 (16.7%)	4 (40.0%)
270 μg/kg	4 (100.0%)	6 (100.0%)	10 (100.0%)
Effective	3 (75.0%)	5 (83.3%)	8 (80.0%)
Ineffective	1 (25.0%)	1 (16.7%)	2 (20.0%)
Preference			
90×3 μg/kg	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (10.0%)
No preference	2 (50.0%)	4 (66.6%)	6 (60.0%)
270 μg/kg	2 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (30.0%)

Exact McNemar's Test (one-sided)

P = 0.3125

rFVIIa 270 μg/kg の単回投与によりに Peak th 値は特に大きな変化を示し, 出血時 5.7 → 74.4 (nM), 非出血時 1.9 → 44.8 (nM) と増大した. その時の tt-Peak 値は出血時 58 → 36 (min), 非出血時 54 → 35 (min) に短縮された.

第 II 相試験における有効性の評価については, 15 名に対して ITT 解析を行なったところ, 90 μg/kg×3 回投与群で「有効」と判定されたのは 9 名 (60%), 270 μg/kg 単回投与群では 12 名 (80%) であった (Table 6). 90 μg/kg×3 回投与と 270 μg/kg 単回投与のどちらも「有効」もしくは「無効」と判定され, 「選好なし」と判定された症例は 10 名 (66.6%) であった. 一方, 90 μg/kg×3 回投与が「有効」, 270 μg/kg 単回投与が「無効」で「90 μg/kg×3 回投与に選好あり」と判断された患者は 1 名 (6.7%) であった. 逆に, 270 μg/kg 単回投与法が「有効」で, 90 μg/kg×3 回投与が「無効」で, 「270 μg/kg 単回投与に選好あり」と判断された患者は 4 名 (26.7%) であった. 270 μg/kg 単回投与法の方が, 選好性が高い傾向を示したものの, 両群間で選好性に統計学的有意差は認められなかった (p=0.185).

10 名の PP 解析では, 90 μg/kg×3 回投与群で 6 名 (60%), 270 μg/kg 単回投与群で 8 名 (80%)

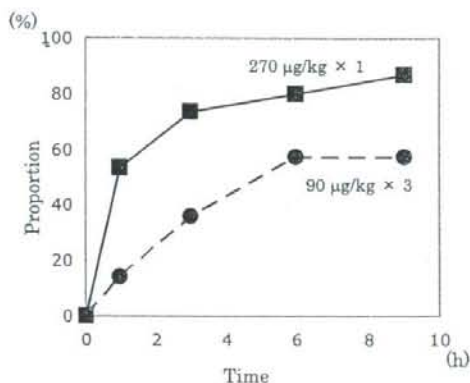


Fig. 1 The pain improvement comes faster for 270 μg/kg × 1 group compared to 90 μg/kg × 3 group. The proportions of patients who showed improvement of the pain were plotted as a time course. The improvement of the pain was defined as ≥10% difference of the visual analogue scale.

%) が「有効」と判定された (Table 7). 両者の選好性の評価では選好なし判定された症例は 6 名 (60%) で, 90 μg/kg×3 回投与に選好ありと判断された患者は 1 名 (10%) であった. 逆に 270 μg/kg 単回投与に選好ありと判断された患者は 3 名 (30%) であった. したがって 10 名の PP 解析でも, ITT 解析と同様に 270 μg/kg 単回投与法において, 選好性が高い

Table 8 Comparison of adverse events

Adverse events	Severity*		
	Mild	Moderate	Severe
(n = 17)			
90×3 μg/kg			
Upper respiratory tract infection	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatic dysfunction	2 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
270 μg/kg			
Sense of choking	1 (5.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

* Severity

Mild: Adverse event (AE) that is temporal and does not harm patient's daily life

Moderate: AE that can harm patient's daily life, however, not categorized as Severe

Severe: AE that is fatal, life-threatening, or severely disabling, or that results in new or prolonged hospitalization

傾向を示したものの、統計学的有意差は認められなかった ($p=0.313$).

一方、副次的解析として、疼痛が Visual Analogue Scale で 10% 以上改善した症例の割合を経時的に比較した結果、270 μg/kg 単回投与群では投与後早期から疼痛が改善され (Fig. 1), 投与 1 時間後あるいは 3 時間後の解析では、270 μg/kg 単回投与群は 90 μg/kg×3 回投与群に比べ、選好性が有意に高かった (いずれの時間も $p=0.0313$: Exact McNemar's Test). すなわち 270 μg/kg 単回投与群では投与後有意に早期から疼痛が改善された。

3. 安全性

第 I 相試験においてバイタルサイン (血圧、脈拍、体温) を含む身体所見 (眼・耳・鼻・咽喉および頸、胸部、呼吸器系、心血管系、消化器系、泌尿生殖器系、筋骨格系、中枢および末梢神経系、皮膚) に関しては、rFVIIa 270 μg/kg 単回投与による影響は認められなかった。また、血球系および生化学的臨床検査値にも、影響は認められなかった (既報⁶⁾)。一方、第 II 相試験実施中を含む 2007 年 9 月までの間に合計 14 件 (10 名) の有害事象が報告された (13 件は既報参照⁶⁾)。しかし、これらの有害事象

はいずれも rFVIIa 投与との因果関係は否定された。また、DIC、急性心筋梗塞、深部静脈血栓症、脳梗塞などの血栓性有害事象は認められなかった。

さらに、第 II 相試験期間中における rFVIIa 90 μg/kg×3 回終了後 7 日以内、あるいは 270 μg/kg 単回投与後 7 日以内に観察された有害事象の比較検討をおこなった (Table 8)。90 μg/kg×3 回投与群では、2 名 3 件の有害事象が報告された。1 名で投与 5 日後に AST および γ-GTP の軽度上昇を認めたが、この患者は慢性 C 型肝炎に罹患しており、以前から観察される変動範囲内であった。もう 1 名は投与 7 日後に上気道炎に罹患した。これらの有害事象は、いずれも研究分担医師により、rFVIIa との関連性は否定された。また、270 μg/kg 単回投与群では 1 名 1 件で、投与直後に息苦しさを訴えた患者がいた。症状は 1 分程度で自然消失した。研究分担医師により、本有害事象は心因性である可能性が高く、本製剤との関連性はないと判断された。第 II 相試験終了後の臨床検査値は、有意な変動を示さなかった (Table 9)。

Table 9 Comparison of laboratory tests

Test item	Unit	Pre-dosing n = 17	Final-test* n = 16
RBC	$\times 10^6/\mu\text{L}$	4.79 \pm 0.61	4.89 \pm 0.47
WBC	$/\mu\text{L}$	5657.1 \pm 1475.6	5666.3 \pm 2381.6
Hemoglobin	g/dL	14.2 \pm 1.8	14.4 \pm 1.8
Hematocrit	%	42.2 \pm 5.4	42.5 \pm 4.8
Platelet	$\times 10^3/\mu\text{L}$	242 \pm 63	217 \pm 71
GOT (AST)	U/L	39.1 \pm 28.3	27.8 \pm 8.9
GPT (ALT)	U/L	53.4 \pm 54.1	30.5 \pm 20.6
γ -GTP	U/L	44.5 \pm 49.2	42.0 \pm 38.0
ALP	U/L	415.2 \pm 242.6	408.3 \pm 208.2
Total bilirubin	mg/dL	0.639 \pm 0.253	0.573 \pm 0.164
Albumin	g/dL	4.5 \pm 0.3	4.5 \pm 0.3
Total cholesterol	mg/dL	155.3 \pm 28.9	151.1 \pm 25.4
Triglyceride	mg/dL	93.0 \pm 49.0	109.1 \pm 49.0
BUN	mg/dL	12.4 \pm 2.7	12.3 \pm 2.8
Creatinine	mg/dL	0.521 \pm 0.172	0.549 \pm 0.183
Blood sugar	mg/dL	98.7 \pm 35.3	100.1 \pm 16.1
Na	mEq/L	141.0 \pm 2.5	140.7 \pm 2.0
K	mEq/L	3.93 \pm 0.31	3.86 \pm 0.25
Ca	mg/dL	9.37 \pm 0.36	9.43 \pm 0.49
Urine pH		6.47 \pm 0.81	6.25 \pm 0.82

Mean \pm S.D.

* Seven days later after the last rFVIIa infusion

考 察

現在, 我が国で保険診療上承認されている rFVIIa の用法用量は「初回は 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で, その後止血が得られ, 臨床的改善が得られるまで 60~120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 2~3 時間毎に投与する」というものであるが, この投与方法では複数回の輸注を必要とすることが多く, 患者・家族の負担が大きい. 一方, 患者・家族の負担を軽減するため, EU では 2007 年に 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の複数回投与だけでなく, 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回投与する用法・用量がインヒビター患者の軽度から中等度

の出血に対する正式な投与方法として承認された. 我が国でも高用量 (270 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の単回投与が可能になるように, 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会 (委員長 嶋 緑倫) の委員が中心となり, 医師主導の臨床研究 (研究責任医師 白幡 聡) が計画された. 本研究の目的は以下の通りであった.

- (1) インヒビターを保有する日本人血友病患者において, 高用量単回投与の安全性を検証すること.
- (2) 高用量単回投与時に, rFVIIa の薬理作用

と考えられているトロンピン産生能の増加が十分に認められることを検証すること。

- (3) 同患者において、高用量単回投与が現在の我が国における標準的投与方法である90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、3時間毎3回投与と比べて少なくとも同等以上の有効性があるか検討すること。

まず、第I相試験を実施し、rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与に対する安全性を検討した。併せて、rFVIIa 投与前と30分後に採血し、血小板数、可溶性フィブリンモノマー、Dダイマー、フィブリノゲンなどのDICマーカーに加えて、MDA[®] II法による凝固波形、凝固速度および凝固加速度、トロンピンジェネレーションパターンを測定し、rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与の凝血的薬理作用を詳細に検討した。これらの成績については、すでに速報として報告したごとく⁶⁾、本治療法に起因する有害事象は認められなかった。また、一般的なDICマーカーの異常変動のみならず凝固波形においてDICの早期に観察されることがある2相性パターンも観察されず、rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与による過凝固状態の惹起は認められなかった。一方、rFVIIa 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後に凝固速度、凝固加速度の増加、tt Peak値の短縮、Peak th値の増大など、トロンピン産生能の増加を示す薬理作用が観察された。また、今回の第I相試験では、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与時の薬物動態試験は行わなかったが、クマリン系の抗凝固剤を投与された健常人における、高用量単回投与時の薬物動態試験は過去に海外で行われている⁷⁾。それによると、標準用量に近い80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の単回投与では、第VII因子の最高血中濃度は23 U/mlで、最小有効濃度である10 U/ml以上の血中濃度は、2時間程度持続していた。一方、その3倍量を投与した240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の高用量単回投与時には、最高血中濃度が70 U/mlまで上昇し、10 U/ml以上の血中濃度の持続時間は6時間に延長していた。

第II相試験では、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与が90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与と比べて同等以上の有効性を示すことを立証するために、標準用量である90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を3時間毎に3回投与する方法と3倍量の270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回投与する方法の無作為化非盲検比較対照クロスオーバー試験をおこなった。当初は28名の患者をエントリーして投与順序を無作為に割りつけた。しかし、有効性の判定をできるだけ明確にする目的で(1) 研究対象とする出血は膝、肘、足関節の軽度〜中等度の出血に限定したこと、(2) 出血発現からrFVIIa投与までの時間を1時間以内としたこと、(3) 直前の5日間に薬剤治療を必要とするあらゆる部位の出血症状がない場合としたこと、など厳しい条件をつけたために、登録後1年半という制限期間内に、90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回と270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回の両方法で投与された症例は15例にとどまった。さらに、90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回と270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回の両投与方法が本研究のプロトコルで許容される方法で投与された症例は10例であった。その結果、主要評価項目については、検出力不足により統計的に有意であるとはいえなかったが、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与方法の方が、90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与方法に比べて有効性が高い傾向を示した。一方、副次的解析では、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与群では有意に投与後早期から疼痛が改善された。しかし、この副次的評価は主観的要素が強く、被験者の心理的側面に影響を受けやすい。そのため、関節可動域を含めて評価する主要評価項目での判定方法が、より客観性には優れている。海外で実施された3つの前方視的比較対照試験では、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与方法と90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与方法の有効率は、ほぼ同等であったと報告されている^{8)~10)}。本試験では270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の高用量単回投与方法が、90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与方法に比べて少なくとも同等以上の効果があり、海外での臨床研究で示された90 $\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 回投与に対する270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与方法の有用性が、日本人の血友病患者でも示された。また、安全性においても、270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単

回投与で新たに問題となる事象は認められなかった。

rFVIIa 高用量 (270 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 単回投与は,

- (1) 小児など血管確保が難しい患者でも在宅注射を導入しやすくなり, 早期治療を可能にすることにより関節症の発症予防やその進展を遅らせることができる。
- (2) 標準用量複数回投与法では効果の乏しい出血でも, 高用量単回投与法が効くことがある。
- (3) 医療施設に受診する際も, 当該施設での滞在時間が短くなり, 患者・家族の QOL が向上する。

など, 多くのメリットが期待できることから, 我が国でも 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の高用量単回投与法が正式に承認されることが望まれる。

文 献

- 1) Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, Gilchrist GS, Gill JC, Glader B, Hoots WK, Kisker CT, Lusher JM, Rosenfield CG, Shapiro AD, Smith H, Taft E: Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* **80**: 912-918, 1998.
- 2) 白藤 聡, 岡 敏明, 福武勝幸, 新井盛大, 花房秀次, 瀧 正志, 長尾 大, 三間屋純一, 芳賀信彦, 高松純樹, 神谷 忠, 嶋 緑倫, 垣下榮三, 竹谷英之, 高田 昇, 小林正夫, 内田立身, 小野織江, 吉岡 章: インヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性化型血液凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の長期的安全性および有効性: 5 年間の市販後調査中間解析報告 血栓止血誌 **17**: 331-344, 2006.
- 3) Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, Erhardttsen E, Giangrande PL: Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* **10**: 352-359, 2004.
- 4) Cooper HA, Jones CP, Campion E, Roberts HR, Hedner U: Rationale for the use of high dose rFVIIa in a high-titre inhibitor patient with haemophilia B during major orthopaedic procedures. *Haemophilia* **7**: 517-522, 2001.
- 5) 白藤 聡: 海外における遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の高用量単回投与に関する臨床研究, 血栓止血誌 **18**: 255-264, 2007.
- 6) 白藤 聡, 嶋 緑倫, 岡 敏明, 天野景裕, 花房秀次, 瀧 正志, 三間屋純一, 松下 正, 高松純樹, 日笠 聡, 小坂嘉之, 須賀健一, 酒井道生, 梶原真清恵, 高田 昇, 吉岡 章: 国内における遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子製剤 (注射用ノボセブン®) の高用量単回投与に関する臨床研究, 第 1 相試験結果-安全性についての報告, 血栓止血誌 **18**: 614-618, 2007.
- 7) Girard P, Nony P, Erhardttsen E, Delair S, Ffrench P, Dechavanne M, Boissel JP: Population pharmacokinetics of recombinant factor VIIa in volunteers anticoagulated with acenocoumarol. *Thromb Haemost* **80**: 109-113, 1998.
- 8) Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM: A prospective randomized trial of high and standard doses of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* **4**: 367-373, 2006.
- 9) Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardttsen E, Abrams ZS, Kenet G: NovoSeven® trial (F7HAEM-1510) investigators. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* **95**: 600-605, 2006.
- 10) Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetsis S: Single 270 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ -dose rFVIIa vs. standard 90 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ -dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia* **14**: 287-294, 2008.