

## Japanese clinical study of single/high dose treatment by recombinant activated factor VII for haemophilia patients with inhibitors

Akira SHIRAHATA\*<sup>1</sup>, Midori SHIMA\*<sup>2</sup>, Toshiaki OKA\*<sup>3</sup>, Kagehiro AMANO\*<sup>4</sup>, Hideji HANABUSA\*<sup>5</sup>,  
Masashi TAKI\*<sup>6</sup>, Junichi MIMAYA\*<sup>7</sup>, Tadashi MATSUSHITA\*<sup>8</sup>, Junki TAKAMATSU\*<sup>9</sup>,  
Satoshi HIGASA\*<sup>10</sup>, Yoshiyuki KOSAKA\*<sup>11</sup>, Kenichi SUGA\*<sup>12</sup>, Michio SAKAI\*<sup>1</sup>,  
Masue KAJIWARA\*<sup>13</sup>, Noboru TAKATA\*<sup>14</sup>, Akira YOSHIOKA\*<sup>2</sup>

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

Recombinant activated factor VII (rFVIIa: NovoSeven®) is a recombinant bypassing agent developed for the use of bleeding episodes in patients with hemophilia A or B with inhibitors. Some clinical studies of single/high dose with rFVIIa were conducted in foreign countries, and a single dose regimen with 270 µg/kg was approved in the EU in 2007. We performed an investigator led clinical trial for the single dose regimen of 270 µg/kg with rFVIIa. The phase I of this trial evaluated the safety and pharmacological effects of the 270 µg/kg single dose regimen. The phase II of this trial compared the efficacy and safety of the 270 µg/kg single dose regimen with a 90 µg/kg×3 regimen by a multi-center, randomized, open, cross-over trial. The single dose regimen with 270 µg/kg tended to have an equal to or higher efficacy than the conventional regimen of 90 µg/kg×3. No safety issues were identified regarding the single dose regimen with 270 µg/kg. To ease the burden of haemophilia patients with inhibitor and their families, and to improve their quality of life, we expect that the single dose regimen with 270 µg/kg should be widely used in Japan like foreign countries.

## 特集：我が国における HIV 感染血友病患者の現状と課題

## 本邦の HIV 感染血友病における HIV/AIDS 関連の集計数

## Statistics on HIV/AIDS among Japanese Hemophiliacs Infected with HIV-1

立浪 忍<sup>1\*</sup>, 三間屋 純一<sup>2\*</sup>, 白幡 聡<sup>3\*</sup>, 花井 十伍<sup>4\*</sup>, 仁科 豊<sup>5\*</sup>,  
大平 勝美<sup>6\*</sup>, 桑原 理恵<sup>7</sup>, 浅原 美恵子<sup>8</sup>, 龍 正志<sup>9\*</sup>

Shinobu TATSUNAMI<sup>1</sup>, Junichi MIMAYA<sup>2</sup>, Akira SHIRAHATA<sup>3</sup>,  
Jugo HANAI<sup>4</sup>, Yutaka NISHINA<sup>5</sup>, Katsumi OHIRA<sup>6</sup>,  
Rie KUWABARA<sup>7</sup>, Mieko ASAHARA<sup>8</sup>, Masashi TAKI<sup>9</sup>

<sup>1</sup> 聖マリアンナ医科大学医学統計学分野, <sup>2</sup> 静岡県立こども病院血液腫瘍科, <sup>3</sup> 産業医科大学小児科,

<sup>4</sup> ネットワーク医療と人権, <sup>5</sup> 仁科・深道法律事務所, <sup>6</sup> 社会福祉法人はばき福祉事業団,

<sup>7</sup> 聖マリアンナ医科大学大学院アイトープ研究施設, <sup>8</sup> 聖マリアンナ医科大学小児科,

<sup>9</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

\* 血液凝固異常症全国調査運営委員会

<sup>1</sup> Unit of Medical Statistics, Faculty of Medical Education and Culture,  
St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan 216-8511

<sup>2</sup> Division of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Shizuoka,  
Shizuoka, Japan 420-8660

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan,  
School of Medicine, Kitakyushu, Japan 807-8555

<sup>4</sup> Medical Care and Human Rights Network, Osaka, Japan 530-0047

<sup>5</sup> Nishina and Fukado Law Office, Tokyo, Japan 102-0094

<sup>6</sup> Social Welfare Corporation HABATAKI Welfare Project, Tokyo, Japan 162-0814

<sup>7</sup> Institute of Radioisotope Research, St. Marianna University Graduate  
School of Medicine, Kawasaki, Japan 216-8511

<sup>8</sup> Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine,  
Kawasaki, Japan 216-8511

<sup>9</sup> Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine  
Yokohama City Seibu Hospital, Kanagawa, Japan 241-0811

## 1. はじめに

血友病を中心とする血液凝固異常症における HIV 感染とエイズに関する全国的な調査は、血液凝固異常症全国調査<sup>1)</sup> (厚生労働省委託事業)、エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究<sup>2)</sup> (財団法人友愛福祉財団委託事業)、薬害 HIV 感染被害者 (患者・家族) 生活実態調査<sup>3)</sup> などの形態として行われている。これらの中で、血液凝固異常症全国調査は、対象となる症例の総数や、累積の死亡数を報告する役割を担っている。本稿では 2007 年度に実施された血液凝固異常症全国調査の結果をもとに、特集のテーマである血友病とエイズに関する集計を中心に述べる。

## 2. 方 法

2007 年度の血液凝固異常症全国調査に関しては、2007 年 6 月に調査のための用紙を送付し、各施設における担当医に 2007 年 5 月 31 日時点、あるいはそれ以前の最も近い時点の状況を報告して頂いた。

調査用紙は、2006 年度までの調査と同様に様式 1~様式 4 により構成した。各様式の対象は、HIV 感染がある血液凝固異常症 (血友病, von Willebrand 病 (以下 VWD とする)、類縁疾患)、HIV 感染後天性凝固異常症 (いわゆる第 4 ルート) および 2 次・3 次感染の患者で通院中の症例 (様式 1) と死亡症例 (様式 2)、HIV 非感染の血液凝固異常症の患者で通院中の症例 (様式 3) と死亡症例 (様式 4) となっている。

調査用紙の回収と、記載内容の点検作業は聖マリアンナ医科大学小児科において行い、データの集計および解析は、同大学の医学統計学分野と大学院附属研究施設において行った。

著者連絡先: 立浪 忍 (〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1  
聖マリアンナ医科大学医学統計学分野 s2tatsu@  
marianna-u.ac.jp)

2008 年 8 月 4 日受付

### 3. 結 果

#### (1) 2007年5月31日時点における HIV 感染血液凝固異常症の総数、AIDS 発症数および累積死亡数

HIV 感染血液凝固異常症の総数は、生存例数と累積死亡例数を合わせ 1,431 例（男性 1,417 例、女性 14 例）であった。その内訳は表 1 に示したように、血友病 A 1,086 例、血友病 B 325 例、VWD 8 例、類縁疾患 12 例となっている。

この内、2007年5月31日現在で生存中の HIV 感染血液凝固異常症は合計 809 例で、その内訳は血友病 A 609 例、血友病 B 189 例、VWD 7 例、類縁疾患 4 例であった。

2007年度の調査期間（2006年6月1日から2007年5月31日まで）に新たに AIDS を発症した報告は 1 例であったが、当該期間以前の過去の時点で、既に AIDS を発症していたとする例数と総合すると、生存中の AIDS 発症例数は、血液凝固異常症において 164 名（男 162 例、女 2 例）（表 1）となっている。

ただし、この数は治療によって症状が消失したり、検査所見が改善した例を含めた合計数で、殆どの症例において現在の AIDS 指標疾患の罹患は報告されていない。

2006年6月1日から2007年5月31日までの HIV 感染血液凝固異常症における死亡報告数は 18 例（血友病 A 15 例、血友病 B 3 例）で、累積死亡数は 622 例となった。その内訳は、血友病 A 477 例、血友病 B 136 例、VWD 1 例、類縁疾患 8 例である（表 1）。

#### (2) 年次死亡数の推移と死亡時の AIDS 指標疾患の有無 HIV 感染の血液凝固異常症の累積死亡総数は前述の通

り 622 例（表 1）であるが、その年次死亡数の推移を図 1 に示した。622 例の中で、死亡時に AIDS 指標疾患の報告があった症例（肝疾患および出血等との併記報告例を含む）の累積数は 402 例（67%）であった。図 1 では、死亡時に AIDS 指標疾患の報告があった症例をグレーで表示し、AIDS 指標疾患の報告とともに肝硬変、肝臓、肝不全など、重篤な肝疾患も報告されていた例を斜線で表示した。

AIDS 指標疾患を有する年間死亡報告数は、1997 年からの全体的な死亡報告数の減少とともに顕著に減少し、2000 年では 2 例となった。2001 年は僅かに再上昇し 6 例であったが、2002 年については、AIDS 指標疾患を有する死亡報告はなかった。その後、2003 年は 3 例、2004 年から 2006 年はそれぞれ 1 例であったが、2007 年については 5 月末までの期間で既に 4 例の報告があった。

#### (3) 累積死亡報告における肝疾患

2007 年までの HIV 感染血液凝固異常症の死亡報告中で、死因として肝疾患の記載があった報告（AIDS 指標疾患あるいは出血との併記報告を含む）の累積数は 161 例であった。

年次死亡数の顕著な減少が観察された 1997 年以後と、1996 年までに区分して、死因として肝疾患の記載があった報告と、その他の報告とを分割表にまとめると、表 2 の通りになった。1997 年以後は、それ以前と比べると死因として肝疾患が報告されている割合が 22% から 48% に増加しており、この間には統計学的な有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。

なお、死因として肝疾患の記載があった 161 例の累積報告中で、当該肝疾患の原因が HCV 感染によるものと考え

表 1 日本における HIV 感染血液凝固異常症の症例数（2007年5月31日現在）

	血友病 A	血友病 B	VWD	類縁疾患	小計
HIV 感染生存	609	189	7	4	809
(男性)	609	189	2	1	801
(女性)	0	0	5	3	8
AIDS 発症 (生存)	120	42	2	0	164
(男性)	120	42	0	0	162
(女性)	0	0	2	0	2
HIV 感染死亡 (累積)	477	136	1	8	622
(男性)	475	134	1	6	616
(女性)	2	2	0	2	6
HIV 感染総数 (生存および累積死亡)	1086	325	8	12	1431
(男性)	1084	323	3	7	1417
(女性)	2	2	5	5	14

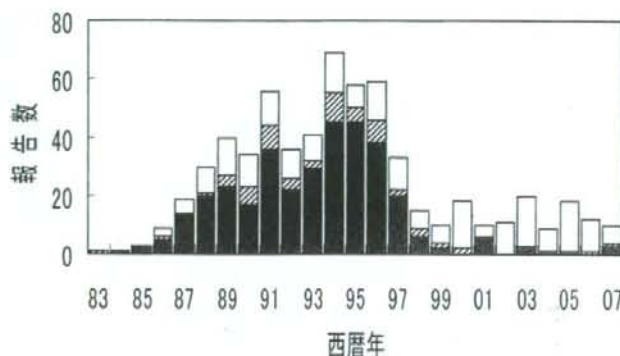


図1 HIV感染血液凝固異常症における1983年から2007年までの年次死亡数。死亡時にAIDS指標疾患があった例をグレイ、AIDS指標疾患とともに、死因として他の疾患も報告されていた例を斜線で分別した。2007年の死亡数は5月31日までの集計値。

表2 累積死亡報告における死因としての肝疾患の有無

死亡期間	死因に肝疾患を含む*	死因に肝疾患を含まない
1983年から1996年まで	81 (18%)	375 (82%)
1997年から2007年5月まで	80 (48%)	86 (52%)

\*AIDS指標疾患も報告されていた例を含む  $p < 0.001$  ( $\chi^2$ -test)

られるものが134例、それ以外であるものが9例、不明なものが18例であった。

#### (4) 抗HIV薬による治療の状況

2007年度の調査では、HIV感染血液凝固異常症における抗HIV薬の使用状況について、506例の報告が得られた。

報告があった症例中で、3剤以上の薬剤の併用で治療されていたのは367例(72.5%)、単剤あるいは2剤併用で治療されていたのは38例(7.5%)であった。休業中のものは合計25例(4.9%)で、この内耐性ウイルスの出現によるものが1例(0.2%)、副作用によるものが8例(1.6%)、別の理由によるものが16例(3.2%)であった。

これまでに抗HIV薬が投与されたことがない症例は70例(13.8%)であった。一方、抗HIV薬の使用状況に関する詳細が不明であった症例は6例(1.2%)であった。

#### (5) HIV RNA コピー数

2007年度に報告されたRNAコピー数(copies/mL)の分布は、測定感度未満が327例、測定感度~999が100例、1,000~4,999が29例、5,000~9,999が10例、10,000~49,999

表3 血液凝固異常症における抗HIV薬による治療状況：2006年5月~2007年6月

使用の状況	報告数	(%)
3剤以上の併用	367	72.5%
単剤、あるいは2剤併用	38	7.5%
耐性ウイルス出現のため休業中	1	0.2%
副作用のために休業中	8	1.6%
別の理由で休業中	16	3.2%
他施設も含め、これまで抗HIV薬は未投与	70	13.8%
詳細不明	6	1.2%

が19例、50,000以上が16例であった。なお、報告されたRNAの測定方法は高感度RT-PCR法が418例と最も多かったが、アンプリコア法による報告も58例あり、また、42例については測定方法が不明であった。上記測定感度未満の327例は、全ての方法による報告数の合計である。400(copies/mL)以下でまとめると、396例(79%)が該当していた。

#### (6) CD4陽性細胞数の長期推移

血液凝固異常症におけるCD4陽性リンパ球数について、2007年度調査に報告があった501例における平均値、中央値および標準偏差は、それぞれ438.4、389.0、および239.4(/ $\mu$ L)であった。

過去の研究班のデータ<sup>4,9)</sup>も総括し、1985年から2007年までのCD4陽性リンパ球数の1年毎の経時的変化を図2に示した。HIV感染血液凝固異常症におけるCD4陽性リ

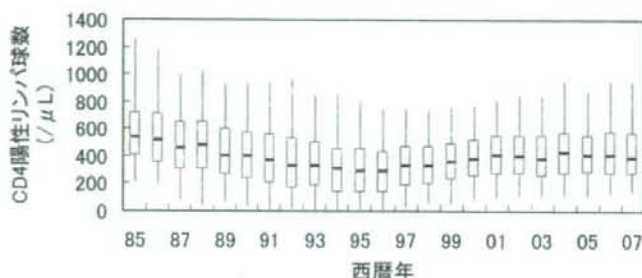


図2 CD4陽性リンパ球数 ( $\mu\text{L}$ ) の統計量の経時変化。箱の領域が25%～75%値、直線の  
上端および下端がそれぞれ95%および5%値に対応。箱中の横線は中央値を示す。

ンパ球数の中央値は、1985年当初は500 ( $\mu\text{L}$ ) 以上であったが、1996年までに300 ( $\mu\text{L}$ ) 未満に減少した。しかし、その後1997年から2001年の期間については上昇傾向に転じ、2001年以後の集計値については大きな変動はみられていない。

#### 4. 考 察

本邦のHIV感染血液凝固異常症の総数と、累積の死亡報告数は、表1に示した通りそれぞれ1,431人および622人で、総数に占める死亡報告数の割合は43.5%となる。

血友病の患者について、暦年を横軸としたHIV感染後の生存率については、カナダ<sup>6)</sup>およびスペイン<sup>7)</sup>からも報告がある。スペインの血友病の報告では、総数383例の内252例(66%)が2001年12月までに死亡しており、総数を660例とするカナダの報告では、2003年の1月までに60%が死亡している。

本邦のHIV感染血友病においては、推定される感染期間における患者の年齢層は20歳以下である例が多いため、HIV感染後の平均的な生存期間や無症候期間は、感染時期に中高年であった集団における平均値よりも長期になることは推測できる<sup>8,9)</sup>。しかし、年齢区分別に描かれているカナダの報告における生存曲線と比較しても、本邦の生存率の方が高いように見られる。

Shioda and Nakayama<sup>10)</sup>によれば、日本人の症例においてはCCR2 64I<sup>11,12)</sup>、RANTES-28G<sup>13)</sup>、IL4-589T<sup>14)</sup>などの遺伝的多様性が、HIV感染後の病状の進行を遅らせるように働いている可能性がある。血液凝固異常症全国調査に集計されている全症例を対象にした場合、そのような有利な polymorphism が実際に高頻度で検出されるか否かについては、現在のところ調査できないが、Shiodaらのグループによる研究結果と、総数に占める累積死亡数の割合が2007年5月時点で50%未満であることとの関連性には、今後

も注目していくべきであろう。

HIV感染症例においては、新たなエイズ指標疾患の発症は少数例で、かつ、死亡時にエイズ指標疾患を有する例も少なくなっている。さらに、CD4陽性細胞数の平均値、中央値はそれぞれ438/ $\mu\text{L}$ および389/ $\mu\text{L}$ であり、また、HIVのRNAコピー数は400 (copies/mL) 以下が79%であることと合わせると、HIVに関しては比較的良好な状態が保たれているといえよう。

この背景として、抗HIV薬による適切な管理が功を奏しているものと考えられる。実際、抗HIV薬の使用状況に関しては、3剤以上の併用療法が70%以上の症例で実施されている(表3)。一方、抗HIV薬による重篤な副作用による休薬の割合は、2007年度の調査では大きな割合を占めていなかった。

年次死亡数に関しては、HCVの感染が原因と考えられる重篤な肝疾患の報告が増加している<sup>15)</sup>。HCVの重複感染がある血友病におけるHIVとHCVの相互作用に関するMakrisらの研究では、HIV・HCV重複感染患者ではHCV単独感染者の場合よりもHCV関連肝疾患から肝硬変への進行が速いと報告されている<sup>16)</sup>。Darbyらによる4,865例の英国人血友病患者登録を対象としたレトロスペクティブな研究では、HIV・HCV重複感染患者におけるHCV初回曝露以降の累積死亡率は、HIV非感染患者の4倍以上であった<sup>17)</sup>。また、血友病134例を対象としたLesensらの集計<sup>18)</sup>では、HIV・HCV重複感染患者における重篤な肝疾患の発症率はHCV単独感染群に比べて7.4倍高い値であった。

血液凝固異常症全国調査では、HIV非感染の場合のHCV感染率や、死亡数、および死因についても調査しているが、データの収集は1998年度以後に開始されたので、以上のような正確な研究結果は未だ報告されていない。

しかし、調査時点の生存症例において、肝硬変、肝癌、

肝不全などの重篤な肝疾患を有している例の割合を比較すると、本邦の血友病においても重複感染例における重篤な肝疾患への進行が、HIV非感染例に比べて速いことが推察されている<sup>19)</sup>。

このような状況に対応して、Peg-インターフェロンによる治療が徐々に増加し、2007年度の血液凝固異常症全国調査にはHIV感染例と非感染例合わせて149例における治療の効果の集計が報告されている<sup>20)</sup>。この集計の結果では、HCVのRNAが消失し、かつ、肝機能が正常化した割合は、これまでの集計結果よりも高いものであった。HCV感染に対する治療は今後も積極的に進められて行く必要がある。

まとめとして、プロテアーゼインヒビターがHIV感染症の治療に使用されるようになった後、本邦の血友病を中心とするHIV感染血液凝固異常症においては、HIV感染症の制御はほぼ順調に行われており、焦眉の急はHCVの重複感染による肝疾患の進行を予防することであろう。

もちろん、HIVを完全には体内から排除することができない現状においては、既知の作用機序に基づく新薬の持続的な開発に加え、新しいアイデアに基づく治療薬や、治療法の開発が今後も追求されていかねばならない。

本稿は、第21回日本エイズ学会(2007年11月、広島市)のシンポジウム14「我が国におけるHIV感染血友病患者の医学的・社会的現状と今後の課題」において口演発表した内容を特集記事としたものであるが、集計数値は2008年に出版された血液凝固異常症全国調査報告書によるものに改めた。

## 謝辞

血液凝固異常症全国調査の調査用紙への御記入と御返送を頂いている全国の皆様に深謝致します。

本研究は(財)エイズ予防財団の御支援を受けました。

## 文 献

- 1) エイズ予防財団:血液凝固異常症全国調査 平成19年度報告書, 東京, (財)エイズ予防財団, 2008.
- 2) エイズ発症予防に資するための血液製剤によるHIV感染者の調査研究班:エイズ発症予防に資するための血液製剤によるHIV感染者の調査研究 平成18年度報告書, エイズ発症予防に資するための血液製剤によるHIV感染者の調査研究事務局, 2008.
- 3) 薬害HIV感染被害者(患者・家族)生活実態調査委員会:薬害HIV感染患者とその家族への質問紙調査報告書—薬害HIV感染被害を受けた患者とその家族のいま, 薬害HIV感染被害者(患者・家族)生活実態調査委員会, 2006.
- 4) 福武勝幸, 上田良弘, 立浪忍, 味澤篤, 岡慎一, 高松純樹, 龍正志, 白幡聡:血液凝固因子製剤によるヒト免疫不全ウィルス感染者の死亡数の年次推移と死因の解析(1983-1997)—厚生省HIV感染者発症予防・治療に関する研究班調査報告書. 臨床血液 40: 550-555, 1999.
- 5) Tatsunami S, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Yamada K: The number of people in Japan with coagulation disorders: 2001 Update. *Int J Hematol* 77: 96-98, 2003.
- 6) Arnold DM, Julian JA, Walker IR: Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 108: 460-464, 2006.
- 7) Quintana M, Del Amo J, Barrasa A, Perez-hoyos S, Ferreros I, Hernández F, et al.: Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia* 9: 605-612, 2003.
- 8) Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA, White GC, et al.: A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med* 321: 1141-1148, 1989.
- 9) Muñoz A, Xu J: Models for the incubation of AIDS and variations according to age and period. *Stat Med* 15: 2459-2473, 1996.
- 10) Shioda T, Nayayama EE: Human genetic polymorphisms affecting HIV-1 diseases. *Int J Hematol* 84: 12-17, 2006.
- 11) Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Hutteley GA, Lomb DA et al.: Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science* 277: 959-965, 1997.
- 12) Liu H, Nakayama EE, Theodorou I, Nagai Y, Likanon-sakui S, Wasi C et al.: Polymorphisms in CCR5 chemokine receptor gene in Japan. *Int J Immunogenet* 34: 325-335, 2007.
- 13) Liu H, Chao D, Nakayama EE, Taguchi H, Goto M, Xin X, et al.: Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 4581-4585, 1999.
- 14) Nakayama EE: Protective effect of interleukin-4-589T polymorphism on Human Immunodeficiency Virus type 1 disease progression: Relationship with virus load. *J Infect Dis* 185: 1183-1186, 2002.
- 15) Tatsunami S, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Yamada K: Increasing incidence of critical liver disease among

- causes of death in Japanese hemophiliacs with HIV-1. *Acta Haematologica* 111 : 181-184, 2004.
- 16) Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JCE, Rice KM, Triger DR : The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 94 : 746-752, 1996.
- 17) Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizaa CR, Dusheiko GM, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE, for the UK Haemophilia Centre Director's Organisation : Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *The Lancet* 350 : 1425-1431, 1997.
- 18) Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belaanger G, Tsoukas CM : Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in HIV-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 179 : 1254-1258, 1999.
- 19) 立浪忍, 瀧正志, 三間屋純一, 白幡聡, 桑原理恵, 浅原美恵子, 山田兼雄 : HIV 感染血液凝固異常症における肝疾患の病期と年齢分布について. *日本エイズ学会誌* 6 : 415, 2004.

## Current status of Japanese HIV-infected patients with coagulation disorders: coinfection with both HIV and HCV

Shinobu Tatsunami · Junichi Mimaya · Akira Shirahata · Jiří Zelinka · Ivana Horová · Jugo Hanai · Yutaka Nishina · Katsumi Ohira · Masashi Taki

Received: 21 December 2007 / Revised: 2 June 2008 / Accepted: 24 June 2008 / Published online: 2 August 2008  
© The Japanese Society of Hematology 2008

**Abstract** We herein report on the current status of Japanese HIV-positive patients with coagulation disorders, primarily hemophilia, based on the national survey of 31 May 2006. The total number of registered patients was 1,431 (Hemophilia A 1,086; Hemophilia B 325; von Willebrand disease 8; others 12), and 604 of these patients were deceased by 31 May 2006. The survival rate after the beginning of 1983 was evaluated by the Kaplan–Meier method. The total number of surviving patients was 827, and the survival rate on 31 May 2006 was  $55.7 \pm 1.4\%$ . Among the 827 surviving patients, HCV antibody was observed in 740, was negative in 16, and was not reported in 71 patients. Thus, the prevalence of HCV infection was 98% in the surviving patients based on the presence of HCV antibody. Among the 604 deceased patients, liver disease was reported as a cause of death in 149 cases (25%), and infection with HCV was reported as the possible cause of liver disease in 120 cases (20%). After 1997,

63 cases among the subtotal of 148 deaths had critical hepatic disease that originated from HCV infection, which accounted for 43% of the subtotal. The cumulative rate of patients who received interferon therapy was 32%. Interferon therapy should be prescribed more frequently to HIV-positive patients with coagulation disorders in order to realize the survival benefits, although clinicians should be aware of side effects and toxicities.

**Keywords** Hemophiliacs · Coagulation disorders · HIV · HCV · Survival · Surveillance

### 1 Introduction

Before protease inhibitors became available in 1996, the prognoses of patients with diseases that developed after infection with HIV-1 were major topics in AIDS research

S. Tatsunami (✉)  
Unit of Medical Statistics, Faculty of Medical Education  
and Culture, St. Marianna University School of Medicine,  
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511, Japan  
e-mail: s2tatsu@marianna-u.ac.jp

J. Mimaya  
Division of Hematology and Oncology,  
Children's Hospital of Shizuoka, Shizuoka 420-8660, Japan

A. Shirahata  
Department of Pediatrics, School of Medicine,  
University of Occupational and Environmental Health, Japan,  
Kitakyushu 807-8555, Japan

J. Zelinka · I. Horová  
Department of Mathematics and Statistics,  
Masaryk University, Kotlarska 2, 61137 Brno, Czech Republic  
e-mail: zelinka@math.muni.cz

I. Horová  
e-mail: horova@math.muni.cz

J. Hanai  
Medical Care and Human Rights Network,  
Osaka 530-0047, Japan

Y. Nishina  
Nishina and Fukado Law Office, Tokyo 102-0094, Japan

K. Ohira  
Social Welfare Corporation HABATAKI Welfare Project,  
Tokyo 162-0814, Japan

M. Taki  
Department of Pediatrics, St. Marianna University School  
of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital, Yokohama,  
Kanagawa 241-0811, Japan



[1–3]. Since individuals infected with HIV-1 in resource-rich countries are living longer due to highly active anti-retroviral therapy (HAART) [4, 5], HCV-related liver disease is becoming an increasingly important cause of mortality among those patients [6, 7].

Reports concerning HIV-positive hemophiliacs are now appearing less frequently because a large proportion of this group is now deceased. However, the longest history of observing patients with HIV is found in the registries of hemophiliacs, and an increase in HCV-related deaths is clearly observed among hemophiliacs [8, 9].

The rate of patients with blood coagulation disorders, mainly hemophilia, among the entire population of HIV-infected individuals remains at approximately 10% in Japan [10, 11]. A total of 10 years have passed since the official approval of protease inhibitors in Japan, and, therefore, we chose to examine the current status of Japanese HIV-positive patients with coagulation disorders. Currently, a major cause of death among Japanese HIV-positive patients is HCV-related critical liver disease. This report on the present status of Japanese patients will provide useful information to physicians and health workers who are concerned with HIV and HCV infections as well as blood coagulation disorders.

## 2 Patients and methods

### 2.1 Historical background of the national registry of patients with coagulation disorders

The registry of HIV-infected patients in Japan began in 1985 [12]. Surveillance was first conducted by a study group sponsored by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. The group collected medical data, such as demographic information and clinical markers, from patients recorded after the beginning of 1985, as well as all past postmortem reports relating to HIV infection before and after 1985. The study group was reorganized in 1997 [13] and terminated in 1999. Regarding the survey dated 31 May 2006 [11], which was conducted by a novel group [14] organized by the Japanese foundation for AIDS prevention, investigation charts were distributed to a total of 1,381 enrolled hospitals, clinics, and other health-care institutions throughout Japan. The investigation chart was composed of questionnaires regarding the status of HIV infection as well as liver disease. The criteria for HIV and HCV positivity were detections of antibodies. The charts were completed by the physicians in charge, and sent to the Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine. Data processing was performed in the Unit of Medical Statistics, Faculty of Medical Education and Culture, St. Marianna University School of Medicine.

### 2.2 Ethical issue

The admittance to the 2006 survey was discussed in the committee of life ethics affiliated with St. Marianna University School of Medicine. Admittance was obtained with the identification number 844.

### 2.3 Statistical analysis

We have summarized the results of survey on coagulation disorders in Japan, dated 31 May 2006. Regarding mortality and survival, we analyzed postmortem data of the HIV-positive patients for the time period from the beginning of 1983 to 31 May 2006. The initial time point for the analysis was set at the beginning of 1983, when the first report of death associated with HIV was published. The exact date of HIV infection was not known in all cases. The total number of registered patients was 1,431, and 604 of those patients were deceased.

Survival was evaluated by the Kaplan–Meier method using calendar years starting at the beginning of 1983. Drop-out cases were censored using the final date of follow-up. Hazard of death was computed on the same time scale. In the smoothing procedure used to compute the hazard [15], the smoothing bandwidth was optimized by the method proposed by Harová and Zelinka [16].

## 3 Results

### 3.1 Number of patients on 31 May 2006

The number of registered patients and the cumulative number of deaths are summarized in Table 1. The total

**Table 1** Number of coagulation disorders with HIV infection in Japan

HCV infection	Hemophilia A	Hemophilia B	VWD <sup>a</sup>	Others	Total
Living <sup>b</sup> patients					
With	555	176	5	4	740
Without	11	4	1	0	16
Unknown	58	12	1	0	71
Subtotal	624	192	7	4	827
Deceased patients					
With	90	26	0	1	117
Without	0	1	0	0	1
Unknown	372	106	1	7	486
Subtotal	462	133	1	8	604
Total	1,086	325	8	12	1,431

<sup>a</sup> von Willebrand disease

<sup>b</sup> Dated 31 May 2006

**Table 2** Antiretroviral drug usage and status of lipodystrophy and lactic acidosis on the nearest date to 31 May 2006 among 827 living patients

Antiretroviral therapy	Number of patients	Lipodystrophy			Lactic acidosis		
		With	Without	Unknown	With	Without	Unknown
Three or more drugs	354	139	207	8	5	338	11
Two drugs	44	9	33	2	1	42	1
Interrupted	33	5	27	1	2	30	1
Never received drugs	82	0	72	10	0	70	12
Unknown	314	0	11	303	0	11	303
Total	827	153	350	324	8	491	328

number of surviving patients was 827 (Hemophilia A 624; Hemophilia B 192; von Willebrand disease (VWD) 7; other coagulation disorders 4), and the cumulative number of deceased patients was 604 (Hemophilia A 462; Hemophilia B 133; VWD 1; other coagulation disorders 8).

The majority of registered patients were male; however, 14 females [Hemophilia A 2 (surviving 0; deceased 2); Hemophilia B 2 (surviving 0; deceased 2); VWD 5 (surviving 5; deceased 0); other coagulation disorders 5 (surviving 3; deceased 2)] were included among the total of 1,431 patients.

### 3.2 Number of CD4+ cells and HIV viral load

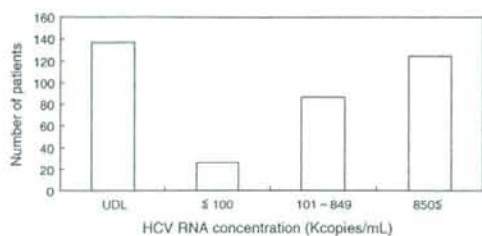
The number of CD4+ cells, measured on the nearest date to 31 May 2006, was determined in 518 surviving patients. The mean, median, and standard deviations were 452, 406, and 253 (per  $\mu\text{L}$ ), respectively. The number of patients with values less than 200 (per  $\mu\text{L}$ ) was 58 (11%), while 193 patients (37%) had values higher than 500 (per  $\mu\text{L}$ ).

The HIV viral load on the nearest date to 31 May 2006 was available in 517 patients. The number of patients with an HIV viral load under 400 copies/mL was 392 (76%). An HIV viral load greater than  $10^4$  copies (per mL) was observed in 44 patients (8.5%).

### 3.3 Antiretroviral therapy

Responses to the questionnaire regarding antiretroviral drug usage on the nearest date to 31 May 2006 were obtained from 513 living patients. The results are summarized in Table 2. The use of HAART, with the administration of more than three drugs simultaneously, was reported in 354 patients (69%). Antiretroviral drugs were never prescribed for 82 patients (16%) before 31 May 2006.

Regarding the adverse effects of antiretroviral drugs as of 31 May 2006, 153 of 503 reported patients (30.4%) showed lipodystrophy. Lactic acidosis was found in eight living patients among the total of 499 reported cases (1.6%).



**Fig. 1** Copy numbers of HCV RNA (Kcopies/mL) from the 373 reported patients measured on the nearest date to 31 May 2006. UDL means concentration under the detectable limit

### 3.4 Prevalence of HCV and HCV RNA viral load in 2006

Coinfection with HCV was common in this population. Among the total of 827 living patients, information on infection with HCV was available for 756, with the situation in the remaining 71 patients being unreported. Coinfection with HCV was reported in 740 patients, while infection with HCV was not detected in 16 patients, as summarized in Table 1. Thus, if we eliminate the cases without information, the prevalence of HCV infection was 98% in this population.

The HCV RNA concentration on the nearest date to 31 May 2006 was determined in 373 patients. The distribution of concentrations is illustrated in Fig. 1. In 163 patients (44%), the copy number of HCV RNA was less than 100 (Kcopies/mL) (26 patients), or under the detectable limit (137 patients). However, the copy number of HCV RNA was greater than 850 (Kcopies/mL), or higher than the upper limit of measurement in 124 patients (33%).

### 3.5 Status of liver function in 2006

The status of liver disease among 740 living patients who were both HCV- and HIV-positive as of 31 May 2006 is summarized in Table 3. A total of 55 patients were suffering from critical liver disease, such as liver cirrhosis (46), hepatocellular carcinoma (6), and liver failure (3). On the

**Table 3** Status of liver function among 740 surviving patients that were both HCV- and HIV-positive dated 31 May 2006

Type of coagulation disorder	Without hepatitis			Chronic hepatitis	Liver cirrhosis	Liver failure	Hepatocellular carcinoma	After liver transplantation	Unknown	Total
	Without onset	Recovered by therapy	Recovered spontaneously							
Hemophilia A	50	37	13	399	34	3	2	2	15	555
Hemophilia B	21	12	7	116	12	0	4	2	2	176
VWD	1	0	0	3	0	0	0	0	1	5
Hemophilia-related disorders	3	0	0	1	0	0	0	0	0	4
Total	75	49	20	519	46	3	6	4	18	740

other hand, 144 patients were free of hepatitis, with 75 having no history of hepatitis, 20 recovering spontaneously, and 49 recovering after interferon therapy. A total of 519 patients were classified as having chronic hepatitis. As of 31 May 2006, four patients (Hemophilia A 2; Hemophilia B 2) were alive after undergoing liver transplantation.

Infection with HBV was reported as one of the causes of liver disease in a total of 20 patients (18 with chronic hepatitis and 2 with liver cirrhosis) among the 740 patients in Table 3.

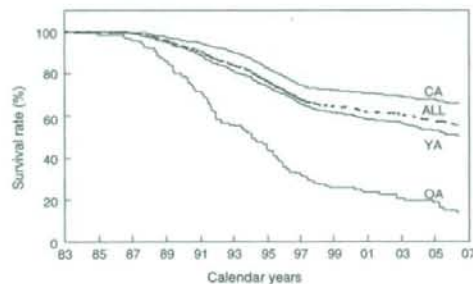
### 3.6 Survival after 1983 and age in 1983

The survival curve of the total of 1,431 patients after 1983 is shown in Fig. 2 and indicated by the dotted line. The survival fraction, dated 31 May 2006, was  $55.7 \pm 1.4\%$ . The estimated mean survival period for all of the patients was  $18.3 \pm 0.17$  years.

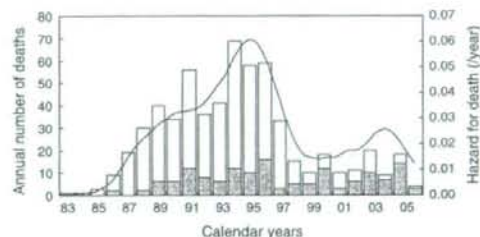
A comparison of the survival curves for three age groups is also illustrated in Fig. 2, where the patients are divided into the following groups according to their ages at the beginning of 1983: Children and adolescents (CA 0–17 years old; 803 patients), young adults (YA 18–34 years old; 472 patients), and older adults (OA 35 years and older; 138 patients). The year of birth was not known in 18 patients. Thus, the biggest group, CA, comprises 56.8% of all patients with known years of birth. The survival rates, dated 31 May 2006, in the three age groups were  $65.7 \pm 1.7$ ,  $50.2 \pm 2.4$ , and  $13.7 \pm 3.3\%$  for CA, YA, and OA, respectively. The means  $\pm$  SD of the age in the three groups at the beginning of 1983 were  $10.2 \pm 4.6$  (CA),  $25.2 \pm 5.1$  (YA), and  $44.5 \pm 7.9$  (OA), respectively. A clear significant difference in the three survival curves was detected by the log-rank test ( $P < 0.001$ ).

### 3.7 Annual number of deaths and changes in the hazard for death

Changes in the annual number of reported deaths among HIV-positive patients with coagulation disorders are



**Fig. 2** Survival curves of patients after 1 January 1983. Survival among the total 1,431 patients is illustrated by the dotted line. CA, YA, and OA indicate the three age groups according to their ages in 1983: children and adolescents (0–17 years old), young adults (18–34 years old), and older adults (over 35 years old, respectively). The number of patients in CA, YA, and OA is 803, 472, and 138, respectively; the remaining 18 patients had an unknown year of birth



**Fig. 3** Changes in the annual number of deaths among Japanese HIV-positive patients with coagulation disorders. Cases with a report of liver disease as one of the causes of death are indicated in gray. The curve shows the time-dependent hazard for death computed in the time period from 1 January 1983 to 31 May 2006

illustrated in Fig. 3. The number of deaths rose between 1983 (1/year) and 1994 (69/year), declined slightly between 1994 and 1996, and then decreased markedly in 1997 (33/year). Liver disease was reported in 149 cases and was one of the causes of death. Those cases are indicated in gray in Fig. 3.

**Table 4** Classification of 149 deceased patients with liver disease as one of the causes of death

Concurrent disease	Diseases originating from HCV (specification of disease)				Diseases from other factors	Without precise description concerning origin	Total
	Liver cirrhosis	Liver failure	Hepatocellular carcinoma	Others			
Without	29	18	19	0	2	8	76
AIDS	41	3	2	3	7	12	68
Others	2	1	2	0	0	0	5
Total	72	22	23	3	9	20	149

The changes in the hazard for death are illustrated in Fig. 3. The hazard function rose in the period from 1983 to 1995. A marked decline occurred in 1997, and reached a local minimum in 1999. However, the change was not continuous and the values still remain noteworthy.

### 3.8 Deaths associated with hepatic disease

Table 4 summarizes the possible causes of liver disease and concurrent diseases in the 149 cases with liver disease recorded as one of the causes of death. Infection with HCV was reported as the possible cause of serious liver disease in 120 cases. A cause of disease other than HCV was evident in nine cases that consisted of patients with acute or fulminant hepatitis, which was thought to be an adverse effect of antiretroviral drugs (4: with AIDS, 2; without AIDS, 2), cirrhosis resulting from hepatitis B virus (1), liver failure originating from hepatitis B virus (1), hepatitis caused by atypical mycobacteria (1), malignant lymphoma (1), and hepatic cell necrosis by *Pneumocystis carinii* (1). Regarding the remaining 20 cases (with AIDS 12; without AIDS 8), the origin of the disease was not clear. These included three cases of cirrhosis without verification of HCV. Liver disease was the sole cause of death in 76 cases, while 68 showed a concurrent onset of AIDS-defining syndromes. Five cases (liver cirrhosis 2; liver failure 1; hepatocellular carcinoma 2) were reported to have accompanying serious diseases such as cerebral bleeding, sepsis, and lactic acidosis. In summary, 120 cases of critical liver diseases originated from HCV. Of these, 72 had liver cirrhosis, 22 liver failure, 23 hepatocellular carcinoma, and 3 had other conditions (2 chronic active hepatitis; 1 fulminant hepatitis).

After 1997, when the annual number of deaths decreased markedly, 63 cases (43%) among the 148 subtotal deaths had critical hepatic disease that originated from HCV.

### 3.9 Therapy for HCV

If we examine the reports regarding therapy with interferon in the time period from 2001 to 2006, of the 740 living

HCV-positive patients, a total of 266 patients (36%) had received (232) or were receiving therapy (34) using interferon. The use of PEGylated interferon (17) was not reported before the survey dated 31 May 2005. The total number of reports regarding PEGylated interferon was 90 (62 completed, 28 under therapy) in the present survey.

A total of 176 patients (170 completed, 6 under therapy) had been treated with interferon other than PEGylated interferon by 31 May 2006.

As a whole, both HCV RNA elimination and the improvement of liver function were observed in 78 patients (34%) among the 232 treated patients.

A report of liver transplantation was found in four living patients (Hemophilia A 2; Hemophilia B 2). In addition, five cases of liver transplantation were recorded in deceased patients (Hemophilia A 3; Hemophilia B 2).

## 4 Discussion

Regarding the present status of Japanese HIV-positive patients with coagulation disorders, the mean and median CD4+ counts were 452 and 406 (per  $\mu\text{L}$ ), respectively, and the HIV viral load was maintained under 400 copies (per mL) in 76% of reported cases. In this context, the care for these patients appears appropriate. These results were possible due to the introduction of protease inhibitors in 1997 in Japan [18]. In addition, 69% of patients who received drugs were being administered more than three drugs on the nearest date to 31 May 2006. However, in contrast, 16% of the reported patients never received antiretroviral therapy before 31 May 2006. Those patients are, at least, long-term survivors, and some may be long-term non-progressors [19]. These observations may have contributed to the slow decline of the survival curve in Fig. 1.

Since the present subjects were not members of a cohort that was strictly registered at the beginning of the study period, simple comparisons of survival with other reports from cohort studies are difficult. However, there are some studies that deal with a gross population and use calendar

years as the unit of the time axis. In a Spanish study, 252 (66%) of a total of 383 hemophiliacs had died by December 2001 [20]. In addition, if we look at the present status of a well-studied British hemophilic cohort that began with 111 patients, 74 (67%) had died by 31 December 2004 [21].

Particular note is a comparison with a Canadian study [9]. Its survival curves are expressed using calendar years as the time axis, and the beginning of 1982 is used as the origin of the time axis of HIV infection among Canadian hemophiliacs.

The Kaplan-Meier survival fraction among 660 Canadian hemophiliacs was about 40% at the beginning of 2003. As mentioned by the authors of the Canadian study, the time period of possible infection with HIV in hemophiliacs, which was terminated by the viral inactivation of blood products, suggests that the registry of hemophiliacs may be analyzed as a group of patients with a well-defined time of seroconversion [9]. Although there is a 1-year difference between the origins of the time axes between our study and theirs, the calendar year is used in their illustrations, and, thus, a simple comparison between our data and theirs is possible. Even if we consider the age-dependence of disease progression after infection with HIV, the present survival rate of  $55.7 \pm 1.4\%$  as of 31 May 2006 of the entire population and the survival fractions in the three age groups appear higher than those reported from Canada.

Disease progression after infection with HIV-1 is known to be dependent on the host's genetic factors [22]. The most potent anti-HIV-1 genetic factor, CCR5  $\Delta 32$  [23], is absent in the Japanese population; however, other protective alleles, CCR2 64I [24], RANTES-28G [25], and IL4-589T [26], are more prevalent in Japanese than in Caucasians [23]. Combining these reports, we speculate that the present survival rate may have resulted from an advantageous genetic background in Japanese patients. It would thus be interesting to see whether these alleles are over-represented in the present surviving population. Of course, however, higher than 50% survival rate at the end of May 2006 in Fig. 2 (dotted line) resulted mainly from the fact that more than half of the patients were children or adolescents in 1983.

Regarding infection with HCV, most of the present patients were infected with HCV, as summarized in Sect. 3. This infection with HCV in the present subjects is thought to have occurred before 1989, as observed by Taki et al. [27]. Therefore, the recent increase in the number of deaths from hepatic disease may be a natural consequence of infection with HCV [28]. Although the emerging risk of mortality from liver disease and liver cancer had already been observed among hemophiliacs with or without HIV-1 in the United Kingdom just before 1997 [29], it became evident after 1997 in Japan.

Patients treated before the introduction of blood donor screening for HBV were exposed to HBV. Thus, the majority of treated older hemophiliacs show serological evidence of previous HBV infection, and a few of them have become chronic carriers of HBsAg. However, the positivity/negativity of HBV antibody is not a definite reportable item in our surveillance. The positivity of HBV must be reported only when the possible cause of liver disease is HBV. A total of 20 such cases were included in Table 3.

Since the official approval of protease inhibitors in Japan in 1997, deaths from AIDS has markedly decreased, while the number of liver disease-related causes of death is still significant. This has resulted in a significant increase in the proportion of liver disease-related deaths due to the decrease in non-liver disease-related mortality. After 1997, when the annual number of deaths decreased markedly, 63 cases (43%) among the 148 subtotal number of deaths had critical hepatic disease that originated from HCV.

The changes in the hazard function shown in Fig. 3 almost parallel the changes in the annual number of deaths. Although the marked rise is restricted after 1997, we notice that the magnitude of hazard for death could have been much smaller without deaths due to hepatic disease. Therefore, the most important clinical implication of these considerations is to focus on the prevention of liver diseases.

The cumulative rate of patients who had received interferon therapy is 36% in the present study. According to the summary of questionnaires regarding interferon therapy [30], patients' hesitation to take time-off for the therapy and fear of adverse effects, as well as both patients' and physicians' misplaced optimistic decision that therapy can be delayed at the present state of the disease seem to have resulted in such a low rate of therapy. However, recent studies have demonstrated the safety and efficacy of anti-HCV therapy using PEGylated interferon and ribavirin combination therapy in HIV-infected individuals [31]. This therapy was found to be more effective than standard interferon and ribavirin [17]. Although clinicians must be aware of the side effects and toxicities [32], this therapy should be undertaken more frequently to realize survival benefits.

**Acknowledgments** We would like to express our sincere gratitude to Rie Kuwabara and Mieko Asahara for their assistance in the national survey from which the data of the present paper were extracted. This work was partly supported by the Japanese Foundation for AIDS Prevention, Tokyo, Japan.

## References

1. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA, White GC, et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in

- subjects with hemophilia. *N Engl J Med.* 1989;321:1141–8.
2. Phillips AN, Sabin CA, Elford J, Boffill M, Lee CA, Janossy G. CD8 lymphocyte counts and serum immunoglobulin A levels early in HIV infection as predictors of CD4 lymphocyte depletion during 8 years of follow-up. *AIDS.* 1993;7:975–80.
  3. Muñoz A, Xu J. Models for the incubation of AIDS and variations according to age and period. *Stat Med.* 1996;15:2459–73.
  4. Simon V, Ho DD, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet.* 2006;368:489–504.
  5. Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, Anastos K, Greenblatt RM, Kingsley L, et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984–2004. *AIDS.* 2005;19:2009–18.
  6. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, El-Serag HB. Hepatitis C coinfection increases the risk of fulminant hepatic failure in patients with HIV in the HAART era. *J Hepatol.* 2005;42:309–14.
  7. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS.* 2006;20:49–57.
  8. Wilde JT. HIV and HCV coinfection in haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10:1–8.
  9. Arnold DM, Julian JA, Walker IR. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood.* 2006;108:460–4.
  10. Data on File. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, 2007.
  11. Japanese Foundation for AIDS Prevention. Official Report of National Surveillance on Coagulation Disorders in Japan 2006. Published by Japanese Foundation for AIDS Prevention, Tokyo.
  12. Yamada K. Pathological status and therapy of HIV-infected hemophiliacs in Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1992;23(Suppl 2):127–30.
  13. Fukutake K, Ueda Y, Tatsunami S, Ajisawa A, Oka S, Takamatsu J, et al. Causes of death (1983–1997) in patients infected with Human Immunodeficiency Virus by contaminated blood coagulation factor products: report of the clinical study group on prevention and treatments of HIV infection. *Jpn J Clin Hematol.* 1999;40:550–5.
  14. Tatsunami S, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Yamada K. The number of people in Japan with coagulation disorders: 2001 update. *Int J Hematol.* 2003;77:96–8.
  15. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis. Techniques for censored and truncated data. New York: Springer; 1997.
  16. Horová I, Zelinka J. Contribution to the bandwidth choice for kernel density estimates. *Comp Stat.* 2007;22:31–47.
  17. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Martin G, Gonzales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975–82.
  18. Tatsunami S, Fukutake K, Taki M, Shirahata A, Mimaya J, Takamatsu J, et al. Observed decline in the rate of death among Japanese hemophiliacs infected with HIV-1. *Int J Hematol.* 2000;72:256–7.
  19. Strathdee SA, Veugelers PJ, Page-Shafer KA, McNulty A, Moss AR, Schechter MT, et al. Lack of consistency between five definitions of nonprogression in cohorts of HIV-infected seroconverters. *AIDS.* 1996;10:959–65.
  20. Quintana M, Del Amo J, Barrasa A, Perez-hoyos S, Ferreros I, Hernández F, et al. Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia.* 2003;9:605–12.
  21. Sabin CA, Phillips AN, Yee TT, Griffioen A, Lee CA. Twenty-five years of HIV infection in haemophilic men in Britain: an observational study. *BMJ.* 2005;331:997–8.
  22. Rowland-Jones SL. Survival with HIV infection: good luck or good breeding? *TIG.* 1998;14:343–5.
  23. Shioda T, Nayayama EE. Human genetic polymorphisms affecting HIV-1 diseases. *Int J Hematol.* 2006;84:12–7.
  24. Smith MW, Dean M, Carrington M, Winkler C, Hutley GA, Lomb DA, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. *Science.* 1997;277:959–65.
  25. Liu H, Chao D, Nakayama EE, Taguchi H, Goto M, Xin X, et al. Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:4581–5.
  26. Nakayama EE. Protective effect of interleukin-4-589T polymorphism on Human Immunodeficiency Virus type 1 disease progression: Relationship with virus load. *J Infect Dis.* 2002;185:1183–6.
  27. Taki M, Tatsunami S, Shirahata A, Fukutake K, Mimaya J, Yamada K. Prevalence of hepatitis C virus infection in coagulation disorders in Japan. *Int J Hematol.* 2003;77:528–9.
  28. Lee C, Dusheiko G. The natural history and antiviral treatment of hepatitis C in haemophilia. *Haemophilia.* 2002;8:322–9.
  29. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF, Spooner RJD, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet.* 1997;350:1425–31.
  30. Japanese Foundation for AIDS Prevention. Official Report of National Surveillance on Coagulation Disorders in Japan 2004. Published by Japanese Foundation for AIDS Prevention, Tokyo.
  31. Kontornis N, Agarwal K, Dieterich DT. Treatment of hepatitis C virus in HIV patients: a review. *AIDS.* 2005;19:S166–73.
  32. De Mendoza C, Martin-Carbonero L, Barreiro P, de Baar M, Zahonero N, Rodriguez-Novoa S, et al. Mitochondrial DNA depletion in HIV-infected patients with chronic hepatitis C and effect of pegylated interferon plus ribavirin therapy. *AIDS.* 2007;21:583–8.

## インヒビター保有患者の治療

——バイパス製剤をめぐる最近の話題——

白幡 聡, 酒井 道生

産業医科大学小児科学教室

Treatment of Inhibitors in Hemophilia:  
Recent Topics in Inhibitor Bypassing Coagulation Products

Akira SHIRAHATA and Michio SAKAI

Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

**Abstract** Marked advances have been made in hemostatic treatment for hemophilia during the last 20 years, owing to a stable supply of safe and effective coagulation factor concentrates. On the other hand, the treatment results in patients who developed inhibitors, particularly high responder type inhibitors after the initiation of the injection of coagulation factor concentrates are considerably poorer than those in inhibitor-negative patients. Therefore, hemostatic treatment in inhibitor-positive patients is a major problem in the treatment of hemophilia. To improve this situation, various approaches have been attempted. We introduce recent topics on inhibitor bypassing agents as follows.

1. Long-term safety and efficacy of rFVIIa (NovoSeven®) in hemophilia patients with inhibitors: Interim marketing study in Japan. 2. Clinical studies for single/high dose treatment of rFVIIa. 3. Clinical studies comparing rFVIIa to APCC. 4. Prophylactic treatment with rFVIIa or APCC. 5. New inhibitor bypassing drugs under clinical investigation.

**要 旨** 血友病の止血治療はここ 20 年の間に著しく進歩し、安全で止血効果の高い凝固因子製剤が安定して供給されるようになった。一方、凝固因子製剤の輸注開始後にインヒビター、とくに high responder type のインヒビターが発現した患者の治療環境は、インヒビター陰性患者の状況と比べてかなり劣っており、インヒビター保有患者の止血治療は、血友病医療の中で、残された大きな課題となっている。この状況を改善するためにさまざまな取り組みがなされているので、本稿ではバイパス製剤について、以下の最近の話題を紹介する。

1. わが国における rFVIIa の市販後調査成績, 2. rFVIIa 高用量単回投与の有用性, 3. バイパス製剤の選択, 4. バイパス製剤の定期投与, 5. 出番を待つバイパス製剤。

**Key words:** hemophilia, inhibitor, bypassing products, rFVIIa, APCC

### 1. はじめに

血友病の止血療法はここ 20 年の間に著しく進歩し、安全で止血効果の高い凝固因子製剤を安定して使用でき

るようになった。これらの製剤を定期的に補充することによって、繰り返す関節内出血により惹起される血友病性関節症の発症や進展を予防しうるエビデンスも集積されつつある。一方、凝固因子製剤の輸注開始後に、インヒビター、とくに高反応型 (high responder type) のインヒビターが発現した患者の治療環境は、インヒビター陰性患者の状況と比べて劣っており、インヒビター保有患者の止血治療は、血友病医療の中で残された大きな課題となっている。そこで、この状況をできるだけ改善するためのさまざまな取り組みがなされているので、本稿

別刷請求先: 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1 産業医科大学小児科 白幡 聡

Reprint requests to Akira Shirahata, Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan, 1-1, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, 807-8555 Japan

ではインヒビター保有患者の止血治療に用いられるバイパス製剤(血液凝固因子抗体迂回活性製剤)に限定して最近の話題を紹介する。

## II. わが国における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤(rFVIIa, 商品名: 注射用ノボセブ®)の市販後調査成績<sup>1)</sup>

わが国で最初に導入されたバイパス製剤は、血漿由来の活性型プロトロンビン複合体製剤(APCC, 商品名: ファイバ・イムノ®およびオートブレックス®)で、後にそれまで血友病Bの治療に用いられてきた非活性型のプロトロンビン複合体製剤(PCC)であるプロブレックス®にもバイパス製剤としての適応が追加された(ただし、この中で現在も使用されているのはファイバ®のみである)。さらに、rFVIIaが2000年3月(後天性血友病)には2004年11月)に承認された。rFVIIaは、承認時に10年間の再審査期間が指定され、現在も使用成績調査が続けられているが、われわれは5年間の市販後調査を解析し、中間報告を行った。それによると、先天性および後天性血友病患者102例1,580出血エピソードの中で、rFVIIa初回投与後12時間以内に止血効果が認められたのは69.6%であった。また、8時間以内に止血効果が認められたのは60.9%で、臨床試験成績(31.2%)のほぼ2倍であった。全出血エピソードのうち、3つの要件(初回投与量が90 $\mu$ g/kg以上、出血から初回投与までの時間が3時間以内、平均投与間隔が3時間以内)をすべて満たした群(推奨治療条件群)の有効率は82.4%で、その他の群の有効率(44.4%)に比し有意に高かった。一方、推奨治療条件を満たした治療エピソードは全体の約4割に過ぎず、rFVIIaの有効性を高めるためには、3つの要件を満たすことの重要性が示された。安全性について、有害事象は20例42件(うち、重篤な有害事象は3例4件)報告されたが、いずれも本剤との明らかな関連性は認められなかった。

## III. rFVIIaの高用量単回投与の有効性<sup>2)</sup>

前述したように、rFVIIaによる治療は出血してから3時間以内に90 $\mu$ g/kg以上を投与し、以後、止血が得られるまで2~3時間ごとに繰り返し投与することが推奨されている。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、実地臨床から、在宅治療導入の上からも障壁となる。一方、rFVIIaの止血効果の本態は活性化血小板上でのトロンビンバーストで、トロンビンの産生量はrFVIIaの濃度に依存して増加することが、*in vitro*の実験やワルファ

リンを投与された健康人での研究で明らかにされている。そこで、頻回投与の問題を解決するために、高用量のrFVIIaを投与し、できるだけ1回の輸注で止血を図る方法(以後、高用量単回投与)が試みられるようになった。とくに2つの比較対照試験(Fig. 1, Table 1)で高用量(270 $\mu$ g/kg)単回投与群と標準用量(90 $\mu$ g/kg)複数回投与群の有効率に差がみられず、また特記すべき副作用もなかったことから<sup>3,4)</sup>、2007年、EUにおいて利便性に優れたrFVIIaの高用量単回投与方法が正式に承認された。その後、発表された米国の二重盲検比較対照試験においても、270 $\mu$ g/kgの単回投与群と90 $\mu$ g/kgの3回投与群の間で止血効果に有意差はみられなかった<sup>5)</sup>。

一方、わが国でも、それまでの先駆的研究成績を勘案して、2004年8月にクロスオーバー方式による高用量単回投与に関する医師主導型臨床研究を開始した。本臨床研究は、多施設参加型臨床試験で、まず第1相試験と

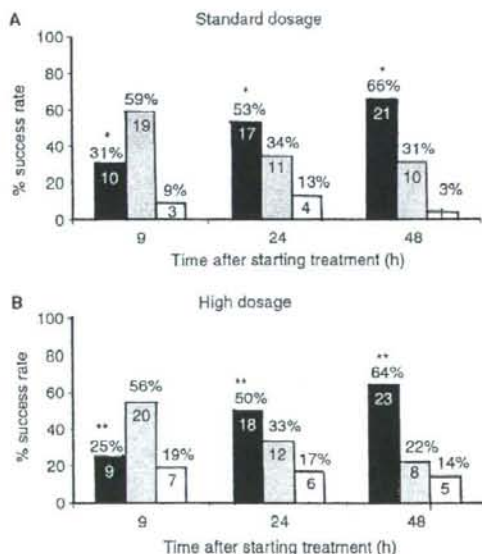


Fig. 1 Rates of success (dark gray bars), partial response (gray bars) and failure (white bars) to recombinant factor VIIa treatment given according to the standard-(A) and the high-dosage regimen based on a single high-dose bolus followed by repeated standard doses after 9 h (B)

The number of treatment courses evaluated is given inside the bars. (A) Including one recurrence within 24 h from the start of treatment course. \* $p=0.02$ . (B) Including one recurrence within 48 h from the start of treatment course, \*\* $p=0.004$ .



**Table 1** Comparison between high and standard dosage of rFVIIa in hemophiliacs with inhibitor for global treatment response (effective/ineffective) and preference

	90×3/270 μg/kg rFVIIa regimen (n=11)	270/90×3 μg/kg rFVIIa regimen (n=10)	Total (n=21)
90 μg/kg×3			
n	11	9	20
Effective	7 (64%)	7 (78%)	14 (70%)
Ineffective	4 (36%)	2 (22%)	6 (30%)
270 μg/kg			
n	10	10	20
Effective	6 (60%)	7 (70%)	13 (65%)
Ineffective	4 (40%)	3 (30%)	7 (35%)
Preference			
n	10	9	19 <sup>a</sup>
90 μg/kg×3	2 (20%)	2 (22%)	4 (21%)
No preference	6 (60%)	5 (56%)	11 (58%)
270 μg/kg	2 (20%)	2 (22%)	4 (21%)
			p=0.637 <sup>b</sup>

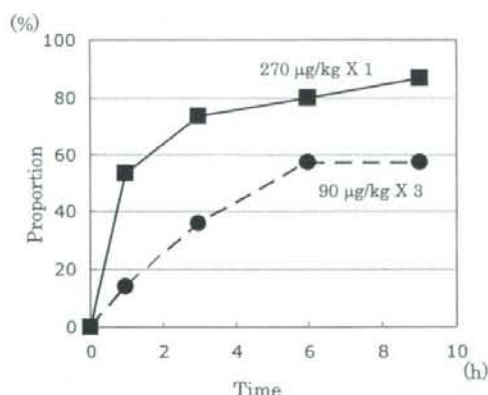
<sup>a</sup> Two patients experienced only one haemarthrosis during trial; <sup>b</sup> p-value for the exact versions of McNemar's test of preference.

して22例のインヒビター保有血友病患者を対象に、来院時（出血時もしくは非出血時）にrFVIIa270 μg/kgを単回静脈内投与し、その安全性を詳細に検討した。その結果、MDAII法による評価で、投与30分後に有意の凝固速度と凝固加速度の亢進、トロンビン産生量（Peak th値）の増加、トロンビン産生がピークに達するまでの時間（tt-Peak値）の短縮が観察され、このことから凝血的有効性が観察された。一方、バイタルサインを含む全身所見に関しては、高用量rFVIIa投与による影響は認められなかった。血球系、生化学的臨床検査値、DICマーカーにも影響は認められなかった<sup>6)</sup>。

そこで、高用量（270 μg/kg）単回投与と、標準用量（90 μg/kg）3時間ごと3回投与における有効性と安全性の差異について無作為割付けクロスオーバー方式で検討する第II相試験を実施した。高用量と標準用量のいずれか一方が有効で他方が無効の場合を「選好あり」と判定して両群の選好性を比較したところ、270 μg/kg単回投与群のほうが選好性が高い傾向を示したものの、十分な症例数を確保できなかったことも影響してか、両群間で選好性に統計学的有意差は認められなかった<sup>7)</sup>。しかし、副次的解析として、疼痛が改善した症例の割合を経時的に比較した結果では、高用量群で投与後早期から疼痛が改善された（Fig. 2）。本剤に起因すると考えられる副作用は、両群いずれでも報告はなかった。高用量単回投与群は、患者・家族のQOLの改善に寄与できることから、わが国でも270 μg/kg単回投与法が正式に承認されるのが望まれる。

#### IV. バイパス製剤の選択

バイパス療法の中で、APCCとrFVIIaの位置付けはこれまで明確でなかった。そのもっとも大きな理由は、インヒビター保有患者に対する両製剤の有用性を直接比較した臨床研究がなされていなかったことである。そこで、最近、両製剤の止血効果に関する前方視的無盲検無



**Fig. 2** 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.

作為クロスオーバー比較対照試験が実施された<sup>3)</sup>。本研究は、計48症例96回の足・膝および肘の関節内出血エピソードに対するAPCC (FEIBA®) 75~100 IU/kg 単回投与と、rFVIIa (NovoSeven®) 90~120 µg/kg 2回投与の止血効果を比較検討したものである。その結果、関節内出血に対する両薬剤の止血効果は同等であった (Table 2)。しかしながら、サブグループに分けて検討すると、いくつかの患者群では両薬剤の止血効果に差がみられた。

一方、rFVIIa (NovoSeven®) 270 µg/kg 単回投与、90 µg/kg 3時間ごと3回投与、APCC (FEIBA®) 75 IU/kg 単回投与の3群間で止血効果を比較した臨床試験の成績が最近発表された<sup>3)</sup>。この研究では、rFVIIaの用量間の比較は二重盲検比較対照試験となっているが、APCCとの比較は非盲検比較対照試験として実施された。試験薬の初回投与から9時間以内に、止血 (救済) のため試験薬の他にバイパス薬剤の追加投与がなされたエピソードの比率は、rFVIIa 270 µg/kg 単回投与群では8.3%、rFVIIa 90 µg/kg 3回投与群では9.1%、APCC群では36.4%で、高用量rFVIIa群とAPCC群の間に有意差が認められた (Fig. 3)。一方、われわれの高用量単回投与試験でも採用した、関節痛と関節可動性を組み合わせた有効性評価 (global response algorithm) は、3群間に有意差はみられなかった。以上の成績は、急性期の関節内出血に対してAPCCよりも高用量のrFVIIaのほうが止血効果が高いことを示唆するが、(1) 両群の比較は非盲検で、高用量投与の場合は実薬1回に加えてプラセボ2回の合計3回投与しているのに対して、APCCは1回のみの投与であり、biasがかかった可能性があること、(2) 初回投与から9時間までの追加投与実施率を比較した成績であること、(3) 出血してから輸注までの時間が両薬剤の止血効果に影響を及ぼした可能性があること、などを考えると本報告の解釈には慎重な配慮が必要であろう。

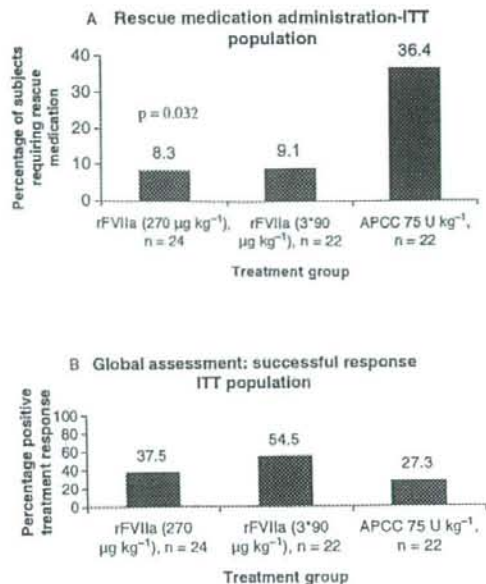


Fig. 3 Additional haemostatic medication administration—intent-to-treat population (A), and global assessment: successful response—intent-to treat population (B)

## V. バイパス薬剤の定期投与

バイパス薬剤は半減期が短く、実際、出血している患者や観血的手術時の患者に投与した時の止血効果作用時間が短いことから、定期投与には馴染まない長い間考えられてきた。しかし、Konkleら<sup>3)</sup>によりなされた臨床研究は、この既成概念を覆すものであった。彼らは、比較対照試験開始前の出血回数が1カ月に平均4回以上のインヒビター保有血友病患者38例を対象として、22例

Table 2 Proportion reporting that bleeding had stopped by treatment and time point

Hours after infusion (n)	FEIBA (%)	NovoSeven (%)	90% confidence interval (%) <sup>*</sup>	P
2 <sup>1</sup> (47)	53.2	38.3	0.06-29.72	0.495
6 (46)	76.1	65.2	-2.73-24.47	0.309
12 (45)	77.8	75.6	-11.92-16.37	0.069
24 (42)	90.5	85.7	-4.75-14.28	0.038
36 (41)	95.1	87.8	-1.45-16.09	0.075
48 (41)	95.1	92.7	-4.48-9.36	0.001

\* The 90% confidence interval for the difference in the proportions of patients' rating of whether the bleeding had stopped for each of the treatments (columns 2 and 3). Rejecting the null hypothesis at the 0.05 level is equivalent, in this setting, to showing the upper and lower limits of the confidence interval fall within plus or minus 15%. <sup>1</sup> Prior to the second dose of NovoSeven.

に rFVIIa の定期投与 (90 または 270  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) を3カ月間実施した。その結果、出血頻度は rFVIIa 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群で 45%、270  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群で 59%減少した。驚くことに、出血頻度の減少は3カ月間の定期補充終了後も持続した (Fig. 4)。定期投与はあらゆる部位の出血を減少させたが、とくに関節内出血の減少が顕著であった。

一方、Leissinger ら<sup>10)</sup> は6カ月以上にわたり APCC (FEIBA<sup>®</sup>) の定期投与を受けていた5症例の診療録を後方視的に検討した。これらの症例の治療継続期間は6~24カ月 (中央値15カ月) で、投与量が4例では50~75 IU/kg、週3回、1例では100 IU/kg、連日であった。この間、整形外科的所見は4例で維持、1例では改善が認められた。出血頻度は全例、定期投与開始前と比較して減少した (Fig. 5)。この成績から、本剤の薬物動態からの予想に反して、有意な関節破壊が起こる前から定期投与を行うと、血友病性関節症の予防あるいは進展抑制を図れる可能性がある。しかし、彼らも述べているように、バイパス製剤の定期投与を標準化する前に、(1) 定期投与と出血時投与の有効性の比較、(2) 使用するバイパス製剤の種類と至適投与方法、(3) 安全性、(4) 治療費と患者のQOLに及ぼす影響などについて幅広く検討する必要がある。

## VI. 出番を待つバイパス製剤

rFVIIa の導入によりバイパス止血治療はかなり前進し

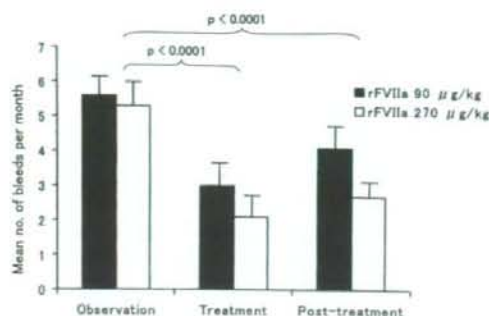
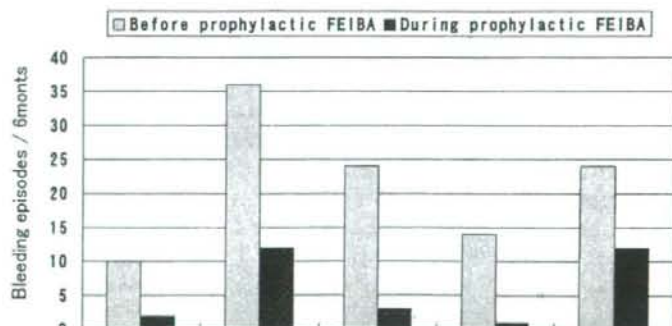


Fig. 4 Effects of rFVIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors.

たものの、その止血効果や利便性は満足すべきものとはいえない。そこで、止血作用を高め、rFVIIa よりも長時間止血作用を発揮する製剤の開発が進められており、現在、2つのバイパス製剤が臨床試験に入っている。

その1つはわが国で開発された製剤で、活性型第VII因子 (FVIIa) と、その天然基質である第X因子 (FX) を1:10の重量比で含有している。FXを加えることにより、FVIIa のトロンビン産生能が高まるだけでなく、FXの生体内半減期がFVIIa よりも長くなることから、FVIIa 単独製剤よりも止血効果の持続性が長いことが期待できる<sup>11)</sup>。そこで本剤を用いて、非臨床試験を実施し



	10	36	24	14	24
Before prophylactic FEIBA	10	36	24	14	24
During prophylactic FEIBA	2	12	3	1	12
Age at inhibitor detection (months)	22	18	24	8	14
Age at initiation of prophylaxis (years)	16	3	10.5	6	7
Peak inhibitor titre (BU)	2,500	653	1,085	3,010	127
Duration of prophylaxis (months)	6	11	15	24	24

Fig. 5 Reduction of bleeding frequency with prophylactic APCC (FEIBA<sup>®</sup>)

たところ、FVIIa単独よりもFXの添加により止血効果が高まり、かつ、その持続時間が延長することが明らかになった。また、過血栓形成能については、APCCより安全であることが示されたため、新規のバイパス製剤として、現在、インヒビター保有血友病患者を対象とした臨床薬理試験が進行中である。

もう1つは、野生型rFVIIaに対してV158D/E296V/M298Qの変異をもつアナログ製剤(N1731)である<sup>13)</sup>。本変異型rFVIIaの、組織因子由来細胞上でのFX活性化能は、野生型と差がないが、活性化血小板上では、野生型の30倍、FXを活性化する。同様に、トロンピンを4~10倍多く産生する。また、第VIIIあるいは第IX因子欠乏下で凝固時間を短縮させるが、それに必要な濃度は野生型rFVIIaの1/50である。これらの特性を活用するべくrFVIIaアナログ製剤の国際臨床試験が始まっている。

## VII. おわりに

以上、バイパス製剤に的を絞って最近の話題を紹介した。2007年に実施された、血液凝固異常症のQOLに関する研究(分担研究者: 瀧 正志)でも、インヒビター治療の向上を望む多くの声が寄せられた<sup>14)</sup>。そのうちの1つを紹介して、本稿の結びとする。

「インヒビター患者の治療がもっと向上したらと、切に思います。それでも息子が誕生してから7年、ノボセブン、ITI療法など、進歩してきているのも実感としてありますが、インヒビターなしの患者さんと比べるとあまりにもQOLに違いがあります。時にうらやましいとさえ感じる時もあります。運動会、遠足などの行事の前には何週間も前から出血が起きないように祈り、行動(生活)もびくびくとしたものになりがちです。行事に参加したい一心で…せめて長時間の出血予防として使える薬剤があればと思うのは、私ばかりではないと思います(保護者/7歳)」。

## 引用文献

- 1) 白幡 聡, 岡 敏明, 福武勝幸, 他: 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<sup>®</sup>)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. 血拴止血誌 17: 331-344, 2006
- 2) 白幡 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<sup>®</sup>)の高用量単回投与に関する臨床研究. 血拴止血誌 18: 255-264, 2007
- 3) Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al: 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

- 4) Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, et al: NovoSeven<sup>®</sup> 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
- 5) Yong G, Shaffer FE, Rojas P, et al: Single 270  $\mu\text{g kg}^{-1}$ -dose rFVIIa vs. standard 90  $\mu\text{g kg}^{-1}$ -dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: A randomized comparison. Haemophilia 14: 287-294, 2008
- 6) 白幡 聡, 嶋 緑倫, 岡 敏明, 他: 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<sup>®</sup>)の高用量単回投与に関する臨床研究第I相試験結果—安全性についての報告. 血拴止血誌 18: 614-618, 2007
- 7) 白幡 聡, 嶋 緑倫, 岡 敏明, 他: 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化型第VII因子製剤(注射用ノボセブン<sup>®</sup>)の高用量単回投与試験に関する臨床研究. 血拴止血誌 19: 244-256, 2008
- 8) Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al: A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: The FEIBA Novo Seven Comparative (FENOC) study. Blood 109: 546-551, 2007
- 9) Konkle BA, Ebbesen LS, Serban MA, et al: Randomized, prospective clinical trial of rFVIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost 5: 1904-1913, 2007
- 10) Leissing CA, Becton DL, Ewing NP, et al: Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA<sup>®</sup>) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. Haemophilia 13: 249-255, 2007
- 11) Tomokiyo K, Nakatomi Y, Araki T, et al: A new therapeutic approach combining human plasma-derived Factor FVIIa 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) Allen GA, Persson E, Campbell RA, et al: A variant of recombinant factor VIIa with enhanced procoagulant and antifibrinolytic activities in an in vitro model of hemophilia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27: 683-689, 2007
- 13) 厚生労働科学研究事業「血友病の治療とその合併症の克服に関する研究」分担研究「血液凝固異常症のQOLに関する研究」平成19年度調査報告書(瀧正志編著) 2008