

表6 高用量第VIII因子製剤の有効性に関するエビデンス

治療法	対象	エピソード	インヒビター	研究デザイン	治療の有効性	有害事象	文献
FVIII 30U/kg vs Prothrombinex 30FIX U/kg を12-24時間毎	血友病Aインヒビター4例	関節内出血24回、筋肉・軟部組織出血8回、鼻出血2回、皮膚2回	2.6-4.8 Oxford U/ml	RCT (2家薬が脱落中止)	FVIIIの有効性83%, Prothrombinexと統計学的に有意差なし	無	Ekert et al. ²⁶⁾ 1979
FVIII 50U/kg vs Autoplex 50U/kg を2回まで	血友病Aインヒビター	関節内出血	記載なし	RCT (結果の過半数を占めた)	記載なし	記載なし	Collin et al. ²⁶⁾ 1984
インヒビターのない患者に使用する2-3回量	血友病Aインヒビター	詳細不明	詳細不明	Level III: 症例研究	インヒビター消失33%, 低下29%, 不変38%	記載なし	Rizza et al. ²⁷⁾ 1984
FVIII 全用量 6,000-91,960 U	血友病Aインヒビター5例	手術5回	LR (治療前 0-2 BU/ml)	Level III: 症例研究	追加治療なし 100%	無	
FVIII 全用量 8,000-174,750 U	血友病Aインヒビター9例	手術7回、椎管の拡張1回、骨髄炎/尿管1回	HR (治療前 0-11 BU/ml)		追加治療なし 78%	創傷出血2件	
FVIII 全用量 10,000-45,000 U + 血漿交換	血友病Aインヒビター3例	手術2回、椎管の拡張1回	HR (治療前 16-150 BU/ml)		追加治療なし 67%	死亡1件 (動脈タンポナーデ)、創傷出血1件	Scharf et al. ²⁸⁾ 1996
FVIII 全用量 35,900 U + プロテインA吸着	血友病Aインヒビター1例	椎管の拡張1回	HR (治療前 39 BU/ml)		追加治療なし 100%	無	
FVIII 40U/kg を8時間毎 + 血漿交換連日	血友病Aインヒビター5例、第XI因子インヒビター1例、血友病A患者 von Willebrand病1例	大腿巨大血腫、広範囲な術後出血、下顎出血、重度の肘関節内出血、交通外傷による骨折、全脱臼、各1回	治療前 1.7-24 U	Level III: 症例研究	100%有効	記載なし	Wensley et al. ²⁹⁾ 1980
プロテインA吸着	血友病Aインヒビター12例、第XI因子インヒビター1例、後天性血友病A 7例、後天性血友病XIII因子インヒビター1例	急性出血 14回、手術5回、ITI療法前6回	治療前 4-13, 15, 78 U/ml	Level III: 多施設非対照的試験	血友病インヒビター: 73%が治療に反応 (急性出血の80%が止血)、手術後出血の100%がインヒビター 10 BU/ml 以下に低下)、後天性血友病A: 67%が治療に反応 (急性出血の83%が止血)	経験事象 (85回中 38件)	Watt et al. ³⁰⁾ 1992

HDF/III: 高用量第VIII因子製剤, LR: ローレスポンダー, HR: ハイレスポンダー, BU: Bethesda単位, RCT: 無作為比較研究, ITI: 先症調査導入

表7 活性型プロトロンビン複合体製剤の有効性に関するエビデンス

治療法	対象	エピソード	インヒビター	研究デザイン	治療の有効性	有害事象	文献
Autoplex 50U/kg vs Autoplex 75U/kg vs Propex 75U/kg を各1回投与	血友病Aインヒビター 26例	関節内出血 82回 (膝, 足, 肘, 手関節)	少なくとも 2 BU/ml	Level Ib: クロスオーバー RCT	Autoplex 50U/kg 群 55.6%, Autoplex 75U/kg 群 51.7%, Propex 75U/kg 群 50%	一過性の腰痛または頭痛が3件, Autoplex 75U/kg 群で強い腰痛と一過性の血圧低下が各1件	Lusher et al. ³¹⁾ 1983
Autoplex 28-32U/kg (軽度出血) もしくは Autoplex 50-100U/kg (重度出血/手術)	血友病Aインヒビター 14例	軽度出血 (関節, 軟部組織, 粘膜) 25回, 重度出血 (頭蓋内, 刺傷部位, 軟部組織, 裂傷) 6回, 手術 2回	1-132 BU/ml	Level III: 非対照前向き研究	軽度出血 (有効 56%, 有効 32%), 重度出血/手術 (有効 75%, 有効 25%)	一過性低フィブリノゲン血症2件	Abildgaard et al. ³²⁾ 1980
Autoplex (投与方法は主治医により決定)	血友病Aインヒビター 60例	関節内出血 37回 (外傷, 手術, 血友, 鼻出血など), 皮膚出血 83回 (関節内出血, 軟部組織出血, 頭蓋内出血など)	治療前 0.2- >1,000 BU/ml	Level III: 多施設非対照前向き研究	開放出血 (有効 68%, 有効 24%), 閉鎖出血 (有効 51%, 有効 34%)	軽微事象 38件, 8.4%	Kantrowitz et al. ³³⁾ 1987
FEIBA 88U/kg vs Prothrombex 48 FIX U/kg を各々2回まで	血友病Aインヒビター 15例	関節内出血 117回, 筋肉内出血 29回, 皮膚粘膜出血 4回	LR (治療前 0-4.6 BU/ml), HR (治療前 4-631 BU/ml)	Level Ib: RCT	FEIBA (有効 41%, やや有効 23%), Prothrombex (有効 26%, やや有効 26%)	肝炎 3件, 肝機能障害 9件	Slamscoedin et al. ³⁴⁾ 1981
FEIBA 50-70U/kg を 12時間毎 (粘着出血は6時間毎) に3日まで	血友病Aインヒビター 44例, 血友病Bインヒビター 3例, 後天性インヒビター 2例	関節内出血 102回, 筋肉内出血 33回, 粘着出血 20回, 重度出血 6回 (頭蓋内含む), 手術 4回	過去に 4 BU/ml以上	Level III: 非対照前向き研究	72時間以内の止血: 全体で 93% (関節内出血 96%, 筋肉内出血 75%, 中枢神経系出血 100%, 手術 75%, その他 33%)	軽微事象 18件, 3.7%	Hilgartner et al. ³⁵⁾ 1983
FEIBA-VH 75U/kg を 関節内, 筋肉内, 軟部組織出血, もしくは FEIBA-VH 50U/kg を6時間毎に5回まで (粘着出血)	血友病Aインヒビター 41例	関節内出血 73回, 筋肉内出血 9回, 軟部組織出血 16回, 粘着出血 34回, 手術 25回, 中枢神経系出血 1回	過去もしくは現在 4 BU/ml以上	Level III: 非対照前向き研究	出血コントロール可: 全体で 88% (関節内出血 87%, 筋肉内出血 100%, 中枢神経系出血 100%, 術中術後 86%)	軽微事象 7件, 2%	Hilgartner et al. ³⁶⁾ 1990
FEIBA もしくは FEIBA-VH 65-100U/kg を 6-12時間毎	血友病Aインヒビター 2例, 血友病Bインヒビター 2例, 後天性血友病 A 6例	関節内出血 298回, 筋肉内出血 71回, 軟部組織出血 34回, 粘着出血 34回, 手術 25回, 抜歯 5回	HR 54例, LR 0例	Level III: 多施設後向き研究	有効 + 有効 81.3%	有害事象 5件, 1.2% (感染症 1件, 心筋梗塞 1件, DIC 3件)	Negrier et al. ³⁷⁾ 1997
急性出血: FEIBA 中央 72U/kg (10-147U/kg), 手術: FEIBA 中央 75U/kg (50-94U/kg)	血友病Aインヒビター 60例, 血友病Bインヒビター 3例	関節内出血 100回, 筋肉内出血 48回, 粘着出血 5回, 複数部位出血 9回, その他出血 1回, 大手術 4回, 小手術 7回, 歯科 5回	HR (ピーク値 11-1,536 BU/ml)	Level III: 多施設後向き研究	有効 + 有効: 急性出血 82%, 手術 91%	有害事象 2件, 1% (糖尿病, 気管支哮喘, 痔 1件)	DiMichele et al. ³⁸⁾ 2006

aPCC: 活性型プロトロンビン複合体製剤, LR: ローレスポンダー, HR: ハイレスポンダー, BU: Bethesda 単位, RCT: 無作為化比較研究

表 8 遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤の有効性に関するエビデンス (1)

治療法	対象	エピソード	インヒター	研究デザイン	治療の有効性	有害事象	文献
35 vs 70 µg/kg を 2-3 時間毎に 6 回まで	血友病 A インヒビター 62 例, 血友病 B インヒビター 4 例	関節内出血 145 回, 筋肉内出血 29 回, 皮膚粘膜出血 5 回	記載なし	Level Ib: RCT	35 µg/kg 群: 関節内出血 (著効 59%, 有効 12%), 筋内出血 (著効 47%, 有効 6%), 皮膚粘膜出血 (著効 60%, 有効 20%), 70 µg/kg 群: 関節内出血 (著効 60%, 有効 11%), 筋内出血 (著効 50%, 有効 22%)	軽微事象 19 件, 重大事象 3 件, 3.6% (コントロールメント至後群, 進行性慢性活動性肝炎, 事故死, 各 1 件)	Lusher et al. ³⁹⁾ 1998
90 µg/kg を 3 時間毎に 3 回まで, ただし有効時 1 回追加可能 (出血後 8 時間以内に家庭治療開始)	血友病 A インヒビター 55 例, 血友病 B インヒビター 5 例	軽度 / 中等度出血 614 回 (関節内出血 490 回, 筋内出血 116 回, 皮膚粘膜出血 6 回, 出血部位不明 2 回)	記載なし	Level III: 多施設非対照前向き研究	有効: 全体で 92% (関節内出血 92%, 筋内出血 83%), 皮膚粘膜出血 83%)	有害事象 32 件, 34% (うち再出血 18 件, 表在性静脈血栓症 1 件を含む)	Key et al. ⁴⁰⁾ 1998
90-100 µg/kg を 3 時間毎に 3 回まで (家庭治療)	血友病 A インヒビター 7 例	関節内出血 75 回, 筋内出血 16 回, 軟組織出血 8 回, 動脈出血 6 回, 粘膜出血 9 回, 他に入院を要する出血 9 回	記載なし	Level III: 非対照前向き研究	有効 93% (7%が入院必要)	有害事象 4 件, 3.5% (再出血)	Ingerslev et al. ⁴¹⁾ 1998
90 µg/kg を 2-4 時間毎に 4 回まで	血友病 A インヒビター 9 例, 先天性血友病 1 例	関節内出血 45 回, 血腫 8 回	HR (登録時 1-870 BU/ml)	Level III: 非対照前向き研究	有効: 全体で 79% (関節内出血 80%, 血腫 75%)	軽微事象 3 件, 2.6% (出血部位の疼痛増強 3 件)	Santagostino et al. ⁴²⁾ 1999
60-120 µg/kg (重篤な出血の場合, 90 µg/kg を 2 時間毎に 2 回, 先天性血友病に臨床的効果が得られるまで)	血友病 A インヒビター 68 例, 血友病 B インヒビター 21 例, 先天性血友病 17 例, 第 VII 因子欠乏症 5 例	関節内出血 346 回, 筋内出血 148 回	記載なし	Level III: 非対照前向き研究	著効 + 有効: 関節内出血 79%, 筋内出血 62%, 軟組織出血 69%, コントロールメント症候群 69%	記載なし	Bach et al. ⁴³⁾ 1996
90 µg/kg を 2 時間毎, 必要に応じて 3-12 時間毎の追加	血友病 A インヒビター 18 例, 血友病 B インヒビター 3 例	軽度 / 中等度出血 180 回, 重度出血 22 回 (関節内出血 153 回, 筋内出血 35 回, その他 14 回)	HR (治療前 1.4-370 BU/ml)	Level III: 非対照前向き研究	著効 + 有効: 関節内出血 90%, 筋内出血 80%, その他 79%	有害事象 21 件, 10% (再出血)	Laurian et al. ⁴⁴⁾ 1998
60-120 µg/kg を 2 時間毎 (術中術後), 必要に応じて 2 時間毎に 24 時間, 以後投与間隔を延ばす)	血友病 A インヒビター 8 例, 血友病 B インヒビター 2 例 (うち 5 例は ITI 療法中)	関節内出血 25 回, 筋内出血 9 回, 軟組織出血 52 回, 複発部位出血 3 回, その他出血 4 回, 手術 22 回	2.4-33.6 BU/ml (HR9 例, LR1 例)	Level III: 症例研究	適切なし血効果 100%	無	Brackmann et al. ⁴⁵⁾ 1998
相対治療条件群 (初回投与を 90 µg/kg 以上を 3 時間以内, かつ出血から 5 時間以内) は 39%	血友病 A インヒビター 165 例, 血友病 B インヒビター 16 例, 先天性血友病 A 23 例, 第 VII 因子欠乏症 1 例, 血友病 A (インヒビターなし) 2 例, 血友病 B (インヒビターなし) 1 例	rFVIIa 単剤治療群 (軽度出血 165 回, 中等度出血 259 回, 重度出血 104 回), rFVIIa と他剤併用治療群 (軽度出血 158 回, 中等度出血 303 回, 重度出血 112 回, 不明 4 回)	記載なし	多施設症例研究	著効 + 有効: rFVIIa 単剤治療群 65.7% (軽度出血 64.8%, 中等度出血 69.1%, 重度出血 53.7%), rFVIIa と他剤併用治療群 73.1% (軽度出血 78.5%, 中等度出血 73.9%, 重度出血 53.4%, 不明 75%)	重大事象 4 件, 0.3% (中心静脈カテーテル関連 線形骨質, 脳腫瘍, 疑い, 顕性肺炎, 各 1 件), 手術も明らかな因果関係なし	白幡ら ⁴⁶⁾ 2006

rFVIIa: 遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子, LR: ローレスポンダー, HR: ハイレスポンダー, BU: Bethesda 単位, RCT: 無作為化比較研究, ITI: 免疫寛容導入

表9 遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤の有効性に関するエビデンス (2)

治療法	対象	エピソード	インヒビター	研究デザイン	治療の有効性	有害事象	文献
平均84 μ g/kgを2-4時間毎に止血まで	血友病Aインヒビター26例、血友病Bインヒビター2例、後天性血友病A13例、その他2例	重篤な内出血51回(腫瘍筋出血12回、消化管出血18回、血尿4回、腹腔内/後腹膜出血13回、その他4回)	2.5-3.062 BU/ml	Level III: 非対照前向き研究	有効30%、有効46%	死亡2件、治療との因果関係なし	Lusher et al. ⁴⁷⁾ 1996
平均80-100 μ g/kgを止血まで(第VII因子欠乏症では平均24 μ g/kg)	血友病Aインヒビター16例、血友病Bインヒビター2例、第VII因子欠乏症3例	中枢神経系出血29回	治療前10BU/ml以上が78%	Level III: 非対照前向き研究	有効: 血友病Aインヒビター82%、血友病Bインヒビター/VII因子欠乏症86%	血友病Aインヒビターで死亡1件	Rice et al. ⁴⁸⁾ 1996
90 μ g/kgを2時間毎、必要に応じて120 μ g/kgまで増量、以後投与間隔を3-4時間毎に延ばす(第VII因子欠乏症では15-30 μ g/kgを4-6時間毎)	血友病Aインヒビター9例、血友病Bインヒビター2例、第VII因子欠乏症1例	他の治療法に反応しない腫瘍内出血13回	記載なし	Level III: 非対照前向き研究	有効: 全体で85% (血友病Aインヒビター80%、血友病Bインヒビター100%、第VII因子欠乏症100%)	有害事象7件(カテーテル挿入部位からの出血1件を除いて因果関係なし)	Arkin et al. ⁴⁹⁾ 1998
90 μ g/kgを2時間毎、必要に応じて120 μ g/kgまで増量	血友病Aインヒビター13例、血友病Bインヒビター4例、後天性血友病6例	他の治療法に反応しない重症出血35回(腫瘍内出血18回、筋内出血17回)	記載なし	Level III: 非対照前向き研究	有効: 腫瘍内出血89%、筋内出血82%	有害事象16件のうち死亡2件を含む15件は因果関係なし、残る1件は止血不良	Arkin et al. ⁵⁰⁾ 2000
90 μ g/kgを2時間毎、必要に応じて120 μ g/kgまで増量、以後投与間隔を3-4時間毎に延ばす	血友病Aインヒビター4例、後天性血友病4例	他の治療法に反応しない重症出血9回(後腹膜出血2回、消化管出血4回、腹腔内出血3回)	HR33-4083 BU/ml	Level III: 非対照前向き研究	有効: 全体で79% (血友病Aインヒビター100%、後天性血友病50%)	後天性血友病で死亡3件、治療との因果関係なし	Liebman et al. ⁵¹⁾ 2000
33-182 μ g/kgを1-12時間毎に1-24日間	血友病Aインヒビター41例、血友病Bインヒビター6例、第XI因子インヒビター1例、第VII因子欠乏症2例、後天性血友病A10例、後天性第II因子インヒビター1例	重症出血26回(中枢神経系7回、後腹膜出血7回、耳膜破裂出血6回、筋内出血6回)、大手術10回、小手術10回、歯科手術7回、その他8回	HR08-8000 BU/ml	Level III: 症例研究	有効: 全体で89% (重症出血96%、大手術70%、小手術90%、歯科手術86%、その他88%)	有害事象14件、うち再出血1件、死亡3件(敗血症、ネフローゼ症候群、腹腔内出血)を含む	Hedner et al. ⁵²⁾ 1993
例外的使用プログラムに準じた使用(70-125 μ g/kg)	血友病Aインヒビター9例	重症出血8回(腫瘍内出血2回、後腹膜出血2回、腫瘍筋出血2回、消化管出血1回、巨大血腫1回)、手術6回、複数の故障2回、その他2回	HR (治療前) 2.5-288BU /ml	Level III: 非対照前向き研究	有効94%	脳梗塞1件	McPherson et al. ⁵³⁾ 1996
例外的使用プログラム(90 μ g/kg (60-120 μ g/kg)、用量設定研究35 vs 70 μ g/kg、日本のオープン研究70 μ g/kg)	血友病インヒビター253例、後天性血友病を含む	重症出血518回(筋内出血160回、耳膜破裂出血44回、中枢神経系出血27回、腫瘍内出血228回、腹腔内/後腹膜出血59回)、手術78回、歯科25回	記載なし	Level III: 書籍リポート	有効: 重症出血62-88%、手術81-86%、歯科92%	重篤な事象16件、0.8%、うちDIC2件、致心症1件を含む	Lusher et al. ⁵⁴⁾ 1996

rFVIIa: 遺伝子組換え活性型凝固第VII因子、HR: ハイレスポンダー、BU: Bethesda 単位

表 10 遺伝子組換え活性型凝固因子 VII 因子製剤の有効性に関するエビデンス (3)

治療法	対象	エピソード	インヒビター	研究デザイン	治療の有効性	有害事象	文献	
rFVIIa 製剤	急性出血 (90 μ g/kg を2時間毎, 120 μ g/kg まで増量可), 後天性インヒビター-4例, 第VII因子欠乏症5例 (15-30 μ g/kg を4-6時間毎)	血友病Aインヒビター-19例, 血友病Bインヒビター-4例, 第VII因子欠乏症5例	重度出血45回, 手術22回	記載なし	Level III: 非対照前向き研究	重症出血: 有効59%, 手術: 術中出血量が正常もしくはそれ以下91%, 術後出血が無くもしくは少量91%	因果関係の否定できない有害事象は10件, 17%, うち静脈血栓症3件, 止血効果の減退1件, 出血1件を含む	Scharrer et al. 99, 1999
	平均99 μ g/kg (89-118 μ g/kg) を2-3時間毎に2日間, 以後投与間隔を延ばす	血友病Aインヒビター-11例, 血友病Bインヒビター-1例	大手術13回	3.5-1,000 BU/ml	Level III: 非対照前向き研究	著効92%, 有効8%	記載なし	Inerstein et al. 96, 1996
	35 vs 90 μ g/kg を術前1回, 術中術後2日間は2時間毎, その後3日間2-6時間毎, 必要であれば5日目に90 μ g/kg で維持	血友病Aインヒビター-25例, 血友病Bインヒビター-3例, 後天性インヒビター-1例	大手術11回, 小手術18回	5 BU/ml 以上もしくは250U/kg の薬VIII (IX) 因子で中和できないもの	Level II: 用量設定RCT	35 μ g/kg 群: 術中止血100%, 術後48時間の止血80%, 研究完了時の止血67%, 90 μ g/kg 群: 術中止血93%, 術後48時間の止血100%, 研究完了時の止血93%	記載なし	Shapiro et al. 97, 1998
	90-110 μ g/kg を術中術後2時間毎	血友病Aインヒビター-7例, 血友病Bインヒビター-1例	大手術7回, 小手術6回, 歯科手術8回	血友病Aインヒビター (6S- >10,000 BU/ml)	Level III: 症例研究	著効100%	再出血 (大手術1件, 小手術2件, 歯科手術5件)	Inerstein et al. 99, 2000
初回投与量 87 \pm 12 μ g/kg	血友病Aインヒビター-26例, 血友病Bインヒビター-9例	中心静脈カテーテル挿入, 39回	平均122 BU/ml	Level III: 症例研究	著効46.7%, 有効36.7%	記載なし		
初回平均投与量 85.7 μ g/kg (58.5-112.5 μ g/kg), 第VII因子欠乏症 30.7 μ g/kg (17.14-45.95 μ g/kg)	血友病Aインヒビター-25例, 血友病Bインヒビター-6例, 後天性インヒビター-2例, 第VII因子欠乏症3例	中心静脈カテーテル挿入, 40回	HR (6-1,000 BU/ml)	Level III: 症例研究	著効+有効87%	脳腫中心静脈血栓症1件	DiMichele ⁶⁰ 1997	

rFVIIa: 遺伝子組換え活性型凝固因子 VII 因子, HR: ハイルスボングナー, BU: Bethesda 単位, RCT: 無作為化比較研究

文献

- 1) DiMichele DM : Inhibitor to factor VIII, epidemiology and treatment. In : Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds) : Textbook of Hemophilia. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2005, 64-70.
- 2) McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J : The natural history of factor VIII : C inhibitors in patients with hemophilia A : a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII : C inhibitors. *Blood* 71 : 344-348, 1988.
- 3) Gill FM : The natural history of factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. In : Hoyer LW (ed) : Factor VIII Inhibitors. New York, Liss, 1984, 19-28.
- 4) 神谷 忠, 長尾 大, 吉岡 章 : 本邦における血友病インヒビター発生に関する retrospective study. *臨床血液* 39 : 402-404, 1998.
- 5) 血液凝固異常症全国調査 平成17年度報告書, 東京, 財団法人エイズ予防財団, 9-10, 2006.
- 6) Ljung R, Petrini P, Lindgren AC, Tengborn L, Nilsson IM : Factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 339 : 1550-1551, 1992.
- 7) Addiego J, Kasper C, Abildgaard C, Hilgartner M, Lusher J, Glader B, Aledort L : Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet* 342 : 462-464, 1993.
- 8) Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, Arkin S, Bloom AL, Brackmann HH, Brettler DB, Fukui H, Hilgartner MW, Inwood MJ, Kasper CK, Kernoff PBA, Levine PH, Lusher JM, Mannucci PM, Scharrer I, Mackenzie MA, Pancham IV, Kuo HS, Allred RU : Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. Recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med* 323 : 1800-1805, 1990.
- 9) Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, Shapiro A, Scheibel E, White G 3rd, Lee M : A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate) : safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 83 : 2428-2435, 1994.
- 10) Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL : The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. ReFacto Phase 3 Study Group. *Haemophilia* 9 : 38-49, 2003.
- 11) Katz J : Prevalence of factor IX inhibitors among patients with haemophilia B : results of a large-scale North American survey. *Haemophilia* 2 : 28-31, 1996.
- 12) Warrior I : ITI in hemophilia B : Possibilities and problems. *International Monitor of Haemophilia* 8 : 3-6, 2000.
- 13) Negrier C : Inhibitor to factor VIII, treatment of acute bleeds. In : Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds) : Textbook of Hemophilia. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2005, 80-85.
- 14) DiMichele DM : Management of factor VIII inhibitors. *Int J Hematol* 83 : 119-125, 2006.
- 15) Kasper CK : Diagnosis and management of inhibitors to factor VIII and IX. *World Federation of Hemophilia (WFH)* 1-22, 2004.
- 16) Australian Health Ministers' Advisory Council : Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products. [http : //www.nba.gov.au](http://www.nba.gov.au), 2006.
- 17) Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R : The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors : a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization : *Br J Haematol* 133 : 591-605, 2006.
- 18) Gringeri A, Mannucci PM, for the Italian Association of Haemophilia Centres : Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors.

- Haemophilia 11 : 611-619, 2005.
- 19) Inhibitor Subcommittee of the Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada : Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 6 : 52-59, 2000.
 - 20) The Medical Advisory Committee of Haemophilia Foundation of New Zealand : Management of Haemophilia : Treatment Protocols. [http : //www.haemophilia.org.nz](http://www.haemophilia.org.nz), 2005.
 - 21) Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM : The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors : a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). *Br J Haematol* 111 : 78-90, 2000.
 - 22) WFH Treatment Guidelines Working Group : Guidelines for the management of hemophilia 1-47, 2005.
 - 23) Rodriguez-Merchan EC, Rocino A, Ewenstein B, Bartha L, Batorova A, Goudemand J, Gringeri A, Joao-Diniz M, Lopaciuk S, Negrier C, Quintana M, Tagariello G, Tjonnfjord GE, Villar VA, Vorlova Z : Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors : summary statement. *Haemophilia* 10 : 50-52, 2004.
 - 24) Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C : Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors : a systematic review. *Haemophilia* 9 : 464-520, 2003.
 - 25) Ekert H, Price DA, Lane JL, Dean FL : A randomized study of factor VIII or prothrombin complex concentrate infusions in children with haemophilia and antibodies to factor VIII. *Aust NZ J Med* 9 : 241-244, 1979.
 - 26) Colin RM, Prentice CR : Comparison of factor VIII and prothrombin complex concentrates in the treatment of inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res* 150 : 197-206, 1984.
 - 27) Rizza CR : The management of haemophiliacs who have antibodies to factor VIII. *Scand J Haematol* 40(Suppl. 33) : 187-193, 1984.
 - 28) Scharf R, Kucharski W, Nowak T : Surgery in hemophilia A patients with factor VIII inhibitor : 10-year experience. *World J Surg* 20 : 1171-1181, 1996.
 - 29) Wensley RT, Stevens RF, Burn AM, Delamore IW : Plasma exchange and human factor VIII concentrate in managing haemophilia A with factor VIII inhibitors. *BMJ* 281 : 1388-1389, 1980.
 - 30) Watt RM, Bunitsky K, Faulkner EB, Hart CM, Horan J, Ramstack JM, Viola JL, Yordy JR : Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors a review of United States clinical studies. *Transfus Sci* 13 : 233-253, 1992.
 - 31) Lusher JM, Blatt PM, Penner JA, Aledort LM, Levine PH, White GC, Warrier AI, Whitehurst DA : Autoplex versus Proplex : a controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 62 : 1135-1138, 1983.
 - 32) Abildgaard CF, Penner JA, Watson-Williams EJ : Anti-inhibitor coagulant complex (Autoplex) for treatment of factor VIII inhibitors in hemophilia. *Blood* 56 : 978-984, 1980.
 - 33) Kantrowitz JL, Lee ML, McClure DA, Kingdon HS, Thomas WR : Early experience with the use of anti-inhibitor coagulant complex to treat bleeding in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Clin Ther* 9 : 405-419, 1987.
 - 34) Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, van Geijlswijk JL, van Houwelingen H, van Asten P, Sixma JJ : The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 305 : 717-721, 1981.
 - 35) Hilgartner MW, Natterud GL : The use of factor eight inhibitor by-passing activity (FEIBA Immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. *Blood* 61 : 36-40, 1983.

- 36) Hilgartner M, Aledort L, Andes A, Gill J : Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. FEIBA Study Group. *Transfusion* 30 : 626-630, 1990.
- 37) Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P : Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost* 77 : 1113-1119, 1997.
- 38) DiMichele D, Negrier C : A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* 12 : 352-362, 2006.
- 39) Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, Laurian Y, Kasper CK, Mannucci PM : A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. rFVIIa Study Group. *Haemophilia* 4 : 790-798, 1998.
- 40) 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.
- 41) Ingerslev J, Thykjaer H, Scheibel E : Approaches towards successful home treatment in patients with inhibitors. *Eur J Haematol* 63(Suppl.) : 11-14, 1998.
- 42) Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM : Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors : the advantages of early intervention. *Br J Haematol* 104 : 22-26, 1999.
- 43) Bech RM : Recombinant factor VIIa in joint and muscle bleeding episodes. *Haemostasis* 26(Suppl 1) : 135-138, 1996.
- 44) Laurian Y, Goudemand J, Negrier C, Vicariot M, Marquès-Verdier A, Fonlupt J, Gaillard S, Fressinaud E, Dirat G, Sultan Y, Faradji A, Clayessens S, Guérois C, Peynet J, Bertrand MA, Digy JP : Use of recombinant activated factor VII as first-line therapy for bleeding episodes in haemophiliacs with factor VIII or IX inhibitors (NOSEPAC study). *Blood Coagul Fibrinolysis* 9(Suppl 1) : 155-156, 1998.
- 45) Brackmann HH, Effenberger W, Hess L, Schwaab R, Oldenburg J : Immune tolerance induction : a role for recombinant activated factor VII (rFVIIa)? *Eur J Haematol* 63(Suppl.) : 18-23, 1998.
- 46) 白幡 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 : 331-334, 2006.
- 47) Lusher JM : Recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of internal bleeding in patients with factor VIII and IX inhibitors. *Haemostasis* 26(Suppl. 1) : 124-130, 1996.
- 48) Rice KM, Savidge GF : NovoSeven (recombinant factor VIIa) in central nervous systems bleeds. *Haemostasis* 26 (Suppl 1) : 131-134, 1996.
- 49) Arkin S, Cooper HA, Hutter JJ, Miller S, Schmidt ML, Seibel NL, Shapiro A, Warrier I : Activated recombinant human coagulation factor VII therapy for intracranial hemorrhage in patients with hemophilia A or B with inhibitors. Results of the Novoseven emergency-use program. *Haemostasis* 28 : 93-98, 1998.
- 50) Arkin S, Blei F, Fetten J, Foulke R, Gilchrist GS, Heisel MA, Key N, Kisker CT, Kitchen C, Shafer FE, Shah PC, Strickland D : Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies : results from the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or

- with acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11 : 255-259, 2000.
- 51) Liebman HA, Chediak J, Fink KI, Galvez AG, Shah PC, Sham RL : Activated recombinant human coagulation factor VII (rFVIIa) therapy for abdominal bleeding in patients with inhibitory antibodies to factor VIII. *Am J Hematol* 63 : 109-113, 2000.
 - 52) Hedner U, Glazer S, Falch J : Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transfus Med Rev* 7 : 78-83, 1993.
 - 53) McPherson J, Teague L, Lloyd J, Jupe D, Rowell J, Ockelford P, Ekert H, Street A, Faase A, Hedner U : Experience with recombinant factor VIIa in Australia and New Zealand. *Haemostasis* 26(Suppl 1) : 109-117, 1996.
 - 54) Lusher J, Ingerslev J, Roberts H, Hedner U : Clinical experience with recombinant factor VIIa. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9 : 119-128, 1998.
 - 55) Scharrer I : Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 5 : 253-259, 1999.
 - 56) Ingerslev J, Freidman D, Gastineau D, Gilchrist G, Johnsson H, Lucas G, McPherson J, Preston E, Scheibel E, Shuman M : Major surgery in haemophilic patients with inhibitors using recombinant factor VIIa. *Haemostasis* 26 (Suppl. 1) : 118-123, 1996.
 - 57) Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA : Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 80 : 773-778, 1998.
 - 58) Ingerslev J : Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in hemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 26 : 425-432, 2000.
 - 59) DiMichele D : The use of recombinant factor VIIa (Novoseven) for central catheter insertion : an international experience. *Thromb Haemost* 77 : 167, 1997.
 - 60) Agency for Health Care Policy and Research : Acute pain management : operative or medical procedures and trauma, Part 2. *Clin Pharm* 11 : 391-414, 1992.
 - 61) White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J : Factor VIII and Factor IX Subcommittee : Definitions in hemophilia. 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* 85 : 560, 2001.
 - 62) 鈴木隆史, 松下 正, 堀越泰雄, 福武勝幸, 嶋 緑倫, 白幡 聡, 吉岡 章 : 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会報告 血友病製剤2007年度版 (改訂版). 血栓止血誌 (投稿中).
 - 63) Yoshioka A, Kamisue S, Tanaka I, Kato M, Kohmura I, Shima M, Fukui H : Anamnestic response following infusion of prothrombin complex concentrates (PCC) and activated prothrombin complex concentrates (APCC) in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2 : 51-58, 1991.
 - 64) Shibata M, Shima M, Misu H, Okimoto Y, Giddings JC, Yoshioka A : Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 9 : 269-271, 2003.
 - 65) Peerlinck K, Jacquemin MG : Inhibitor to factor VIII, mild and moderate hemophilia. In : Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds) : *Textbook of Hemophilia*. Massachusetts, Blackwell Publishing, 2005, 71-73.
 - 66) Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E : A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor. *Blood* 109 : 546-551, 2007.
 - 67) Hayashi T, Tanaka I, Shima M, Yoshida K, Fukuda K, Sakurai Y, Matsumoto T, Giddings JC, Yoshioka A : Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during hemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with hemophilia A

- and a high responding inhibitor. *Haemophilia* 10 : 397-400, 2004.
- 68) Schneiderman J, Nugent DJ, Young G : Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 10 : 347-351, 2004.
 - 69) Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Young G : Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors : update of our previous experience. *Haemophilia* 13 : 244-248, 2007.
 - 70) Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED : Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA) : 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 8 : 83-90, 2002.
 - 71) Leissinger CA : Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 5 (Suppl 3) : 25-32, 1999.
 - 72) Kreuz W, Escurich-Ettinghauser C, Martinez I, Mentzer D, Figura S, Klarmann D : Efficacy and safety of FVIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) for long-term prophylaxis in patients with high-responding inhibitors. *Blood* 96 : 265a, 2000.
 - 73) Hilgartner MW, Makiperna A, DiMichele DM : Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 9 : 261-268, 2003.
 - 74) Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, Erhardtson E, Giangrande PL : Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* 10 : 352-359, 2004.
 - 75) Geltzeiler J, Schwartz D : Obstruction of solitary kidney due to epsilon-aminocaproic acid-induced fibrin clot formation. *Urology* 24 : 64-66, 1984.
 - 76) Pitts TO, Spero JA, Bontempo FA, Greenberg A : Acute renal failure due to high-grade obstruction following therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Am J Kidney Dis* 8 : 441-444, 1986.
 - 77) Schultz M, van der Lelie H : Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. *Br J Haematol* 89 : 663-664, 1995.
 - 78) Schulman S : Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. rFVIIa-CI Group. *Haemophilia* 4 : 564-567, 1998.
 - 79) Kenet G, Lubetsky A, Gitel S, Luboshitz J, Varon D, Martinowitz U : Treatment of bleeding episodes in patients with hemophilia and an inhibitor : comparison of two treatment protocols with recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11(Suppl. 1) : 35-38, 2000.
 - 80) Ludlam CA, Smith MP, Morfini M, Gringeri A, Santagostino E, Savidge GF : A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery : a pharmacokinetic and efficacy evaluation. *Br J Haematol* 120 : 808-813, 2003.
 - 81) Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM : A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 4 : 367-371, 2006.
 - 82) Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtson E, Abrams ZS, Kenet G; NovoSeven trial (F7HAEM-1510) investigators : Home treatment of hemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 95 : 600-605, 2006.
 - 83) Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S : 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.

- 84) 白幡 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 19: 244-256, 2008.
- 85) 白幡 聡: 海外における遺伝子組換え活性化凝固第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.
- 86) Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA: Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 5: 1904-1913, 2007.
- 87) Suzuki T, Arai M, Amano K, Kagawa K, Fukutake K: Factor VIII inhibitor antibodies with C2 domain specificity are less inhibitory to factor VIII complexed with von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 76: 749-754, 1996.
- 88) Inoue T, Shima M, Takeyama M, Matsumoto T, Nishiya K, Tanaka I, Sakurai Y, Giddings JC, Yoshioka A: Higher recovery of factor VIII (FVIII) with intermediate FVIII/von Willebrand factor concentrate than with recombinant FVIII in a haemophilia A patients with an inhibitor. *Haemophilia* 12: 110-113, 2006.
- 89) Yoshioka A, Nishio K, Shima M: Thrombelastogram as a hemostatic monitor during recombinant factor VIIa treatment in hemophilia A patients with inhibitor to factor VIII. *Haemostasis* 26 (Suppl 1): 139-142, 1996.
- 90) Shima M: Understanding the hemostatic effects of recombinant factor VIIa by clot wave form analysis. *Semin Hematol* 41(Suppl 1): 125-131, 2004.
- 91) Matsumoto T, Shima M, Takeyama M, Yoshida K, Tanaka I, Sakurai Y, Giles AR, Yoshioka A: The measurement of low levels of factor VIII or factor IX in hemophilia A and hemophilia B plasma by clot waveform analysis and thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 4: 377-384, 2006.
- 92) Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S: High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343: 457-462, 2000.
- 93) Ewenstein BM, Takemoto C, Warrior I, Lusher J, Saidi P, Eisele J, Ettinger LJ, DiMichele D: Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood* 89: 1115-1116, 1997.
- 94) Aledort LM: Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* 2: 1700-1708, 2004.
- 95) Abshire T, Kenet G: Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2: 899-909, 2004.
- 96) Fukui H, Fujimura Y, Takahashi Y, Mikami S, Yoshioka A: Laboratory evidence of DIC under FEIBA treatment of a hemophilic patient with intracranial bleeding and high titer factor VIII inhibitor. *Thromb Res* 22: 177-184, 1981.