

議に先立って) への報告を理事会に示すという要求。

Dr. Ian Peake は、報告書は問題点の1つのリストであり、管理のための実行書ではないと述べた。

- ・より早期の決定とより強力な教育誘導がよい。
- ・新職責が3人にどのように報告するのかに関する質問  
3方への報告は複雑で困難である。

座長は次に進むよう提案した。そしてもし改訂された提案が挙手で採択されるならば、今後の計画に関して理事会に相談することに同意した。

Dr. Bruce Furie が投票用紙を用いるよう提案し、賛同された。

改訂提案は承認された (13 賛成/2 反対/1 棄権)

Dr. Gil C. White が上程された Executive Director の年次レポートの重要な点を要約した。彼は Paul Kyrle, Bernd R. Binder と Sabine Eichinger に今年の会議の素晴らしい組織に対して称賛を送った。彼は、又、JTH が次年度へ約 \$ 150,000 をもたらす継続的成功を指摘した。

彼は、2012 年の提案で示される限り、SSC 会議を主催することの関心は健全なサインであると述べた。SSC に関しては、選ばれたメンバーによる中央委員会が今年の会議の終了時点で残っている 2 classes の委員による委員会によって承認され次第、解散されると彼は述べた。

ISTH メンバーシップ委員会は昨年の報告後、10.3%の増加という着実なペースで経過している。会員を更新しないメンバーの調査からは ISTH をやめてしまう主な理由は研究方針の変更や就職によることが判った。

Leiden 委員会によって勧告されたように、学会頭 (ISTH) を助け、PCOs と交渉するための人材が雇用されることになる。学会頭用のハンドブックが引き続き改訂されることになる。

ISTH の運営方針は次年に明言される。高い水準の人材の確保が第1の要件である。また、新しい教育実施方針の支援とその教育活動を一環として支援することも又責務である。教育指導方針には新たな人材の投入が必要。

ISTH はこれまでの科学主導組織から、増え続ける医学関連主導組織への移行過程にある。運営及び経営構造がこの方向で再検討されることになる。文章化されていない1つのハイライト(圧巻)は、今年の理事選挙における会員の力強い参画であった。それは電子媒体による立候補と選出であった。

Dr. Nuala A. Booth (SSC 委員長)、彼女の SSC レポートを要約した。

Anna Falanga (伊) (現 SSC2008 年クラス) が SSC 選挙人により次期委員長に選

出された。

Dr. Booth は SSC2008 年退任組のメンバー、M. Hoylaerts (ベルギー)、Kluft (オランダ)、Lillicrap (加) に対して、過去 6 年間 SSC への奉仕に対して謝辞を述べた。

Dr. Falanga は 2012 年まで SSC 委員長として active member の任期を継続する。

SSC 中央委員会 (重なり合った 6 年間の任期で 24 人の選出されたメンバーがいる) の退任に関して、Booth は現在の小委員会委員長の 3 年任期制が SSC の継続性に影響を与えていると強調した。小委員会委員長の任期は少なくとも 4 年とすることで、SSC に関する知識を貯えその機能を知るになる、と。

9 編の SSC の公式見解表明が 2007/2008 年の間に JTH に掲載された。

WHO の ECBS は昨年のジュネーブ Meeting での SSC が承認した 3 つの標準化を採用した。SSC 小委員会の標準化作業の協調作業が WHO/ISTH 標準化連携グループ (SSC は Dr. Koen Mertens, WHO は ISTH 担当技術オフィサーである Ana Padilla) によって主導される。

SSC はオスロー会議で試みられ、ウィーンで拡大された拡大教育枠の成功について会議会長に謝意が述べられた。

2009 年のボストン ISTH 学会の教育日程が SSC 小委員会のプログラムから導き出されることになる。

Dr. Booth は Cathy Cole と ISTH HQ スタッフに対して彼らの SSC とプログラムへの支援に謝意を表した。

Dr. David A. Lane は 2 人編集長制の初年度の Lo-editor レポートを要約した。彼はもう 1 人の編集長 Dr. Mike Greaves が彼の公務のため今回の会議に出席できない旨をお詫びした。編集者達の最大の心配事は、投稿件数の増加の結果、非採択率 (受率率 28%、2007 年) が上昇して、著者達の多くの論文が JTH に掲載されないという困難な事態になっていることである。

JTH に関して ISTH メンバーを尊重することは、Associate Editor が喜んでその作業を行うことである。そして、出版委員会の第 1 年目の仕事は喜ばしいものとなった。

Dr. Ian R. Peake は Drs. Lane と Greaves との JTH に関する指導力に謝意を表した。

Ms. Margo Price (企業関連ディレクター) が、彼女のレポートを要約した。彼女は会議の会長達は彼女の役割 (仕事) をすでに述べてくれているので、それ以上説明の必要はないと述べた。彼女は企業展示のための学会会場の規模の妥当性を指摘した。

Dr. Ian R. Peake は彼女の継続的な困難な仕事に謝意を表した。Dr. Gil White はウィーンの会場の二重予約への彼女の対応についてコメントした。

Dr. Pieter H. Reitsma (出版委員会委員長) が委員会レポートを行った。JTH は極めて順調に出版されている。二人の編集長制はうまくやれている。かれは購読料に関する従来からの問題点を指摘した。2007 年、30 の新しい機関購読者があったのみであり、このことは出版社が JTH の発売に関して困難を抱えていることを示している。

ISTH 会員購読者は増加している。しかし、このことは Wiley-Blackwell の営業力をいうよりはむしろ ISTH の営業力によっていることになる。

Blackwell Synergy (今は Inter Science と呼ぶ) を通じての JTH のオンライン購読権は、著しく増加している。このことはイタリアでの二重選択の閉鎖によるようである。

JTH は主に商業的な別刷セール (販売) による 28% までの収入見積の超過をしている。総実質収益 \$ 621,966.96 は ISTH と発行社とで 67%/33% 比となっている。ISTH のシェア \$ 416,717.82 は予算の 209% となっている。ISTH の JTH に関する支出がこの額から差引かれると、ISTH の最終総利益は、～\$ 150,000 が残ることになる。

オックスフォードでの例年の ISTH/Wiley-Blackwell 戦略会議で次年度の目標が同意された。現在までのところ、JTH は予算の面で標的となっている。しかし、大学や研究所への販売や宣伝機能の弱さが不安として残っている。潜在的な広告塔を見つけるために会員の援助が求められるかも知れない。

もし、ISTH が自者出版に移行するならば、多くの大学・研究所への販売が財政上必須である。

Wiley-Blackwell コンソーシウムに参加するかの問題は引き続いて考える。我々は現在はこのコンソーシウムの枠外にあり、今年これに加入すべきではない。この加入の決定には、ジャーナル読者の利用のしやすさが基本であって利潤ではない。

Wiley-Blackwell は読者権調査結果に関して行動しようとし始めている。そして次の秋までに報告するであろう。

全体として、ジャーナルの成功というものは、編集者、出版社そして事務局中枢の協力に依存しているものである。

Dr. Bruce Furie がコンソーシウムへの加入の時期について質問した。

Dr. P. H. Reistma が次年度に再度考えると返事した。

Dr. Barbara Furie はジャーナルの宣伝の基盤を底上げするためには JTH 広告に対する企業の貢献ポイント制度をさらに拡大するのがよい。

Ms. Margo Price はこの可能性を再度検討する。

Dr. Uri Seligsohn、教育委員会副委員長、が委員会報告をまとめた。教育は広く、か

つ多様である。そして、この委員会は現在及び将来プロジェクトに関するたくさんの作業を引き受けて来た。

昨年には、本委員会は、RTW フォーラムを組織するために多くの時間を費やした。フォーラムのメンバーは 24 か国にもものぼった。それらの責任を持つ国々において教育を必要とする程度を知る目的で2つの質問表が提起された。出席を保証するために、教育委員会は各国の学会学術集会とのジョイントを推奨している。フォーラムメンバーは ISTH の教育支援と ISTH 訪問教授プログラムには大きな需要があると述べていた。

Dr. Frits R. Rosendaal は現在は血栓止血領域を含んでいない教育プログラムに関して EHA (欧州血液学会) に接触する予定である。

最後に、委員会は VTE に関するオンラインの CME コースを立ち上げようとする Wiley- Blackwell の提案を聞いた。この種のオンラインコースは過去に W- B が成功しており、ISTH には何らコストが生じない。W- B は教育委員会に対してプログラムに組み込むよう促し、委員会もその提案に賛成した。

Dr. Ian R. Peake は、現在 ESH の科学的プログラム委員会のメンバーの 1 人である。そして、これからの 2～3 か月先に、教育支援において ESH と協力する機会を探る予定である。

教育委員会を理事会が全面支援をすることが同意された。

Dr. Ph. G(Flip) de Groot は財務委員会の報告をした。ISTH の財務状況は健全である。2007 年の支出は収入を \$ 127,041 超過した。そして 2008 年の初めにはジュネーブの余剰金が学会事務局本部に移された。このお金は、2008 年の上半期の支出をカバーした。ISTH は現在 700 万ドル超を現金と投資で保有している。Gray K. Kokalari, (メリルリンチからの財務担当) は、市場は移り気であるので、保守的投資を助言した。委員会は ISTH に対し、投資は以下のように配分するよう勧告をする。

20% equity( 無利子?)、40% fixed income(固定所得)、40%現金

Dr. Alan T. Nurdan、(アワード委員会委員長)、が報告した。ウィーンでの会議に基づき、報告は書き直され、理事会に回覧される予定。Oscar D. Ratnof 新記念講演を含めると、ISTH には名前の付いた 8 つの講演がある。話題に応じて講演を統合することによってこの数を減らしたい。いくつかの講演は SSC Meeting でも実施しうる。

新しい選挙制によって、止血領域の Biennial Award Contribution の受賞者制度を打ち出すべきである。理事会又は Senior Advisory 委員会が推挙するべきである。新選考制度が改訂された報告書の中で説明される。

Dr. Trevor W. Barrowcliffe (メンバーシップ委員会委員長) が報告した。2007年の会員数は増加した。おそらくジュネーブ学会に関連したメンバーシップ増員運動が奏効した。この増加はまた、2007年6月に学会事務局本部によって活性化されたオンライン入会登録の利便性にも因っている。2008年のメンバーシップ更新の大部分はオンラインで実施されたし、全更新会員の89%がクレジットカードで支払った。オンライン制度は非常に成功した。

Dr. Trevor W. Barrowcliffe が Co-chair の Dr. Akira Yoshioka と学会事務局本部に対して、この報告書作成のためのデータについて謝辞を述べた。

Dr. Bruce Furie が Boston 学術集会では登録料がメンバーシップの有無で大きな差を付けることになるが、それがメンバーシップを増加させることになるか否かのある種の実験となる、と述べた。学術集会は集会に参加する全ての登録者に関するデータを入手することになる。

理事長としての最後の公式行事の中で、Dr. Ian R. Peake は2008年に退任するメンバーを改めて紹介した。Drs. G. J. Broze, T. W. Barrowcliffe, D. Meyer そして A. Yoshioka である。彼は、彼等の任期中の ISTH への奉仕と ISTH へのその他の公式職務の遂行に対して謝辞を述べた。

次に、理事長職は、Dr. Frits R. Rosendaal へ引き継がれた。彼の最初の仕事は Dr. Peake の理事長として任務の完遂、特に、Outreach Initiative、商業(企業)ガイドラインの制定、そして、ISTH へのガヴァナンスの改訂等に対して大きな謝辞を述べることであった。

Secretary/Chair-elect が空席であるので、Dr. Frits R. Rosendaal はこれをうめるための選挙を宣言した。Henri Bounameaux と Michael Barndt が立候補し、Dr. Henri Bounameaux が選出された。

Dr. Gil C. White が次回の理事会は2009年7月13日(月)に Boston で開催されると述べた。

理事長は選挙権のないオブザーバーとして本席に出席していた新しい2014年クラスの理事達に歓迎の謝辞を述べた。そして、本会議の閉会を宣言した。

Subcommittee on Factor VIII and Factor IX

幹事 吉岡 章

Part 1. 2008 年 7 月 4 日 (金) 14:00-18:00

Part 2. 2008 年 7 月 5 日 (土) 8:00-12:00

Park Congress 1, Hilton Stadtpark, Vienna, Austria

Chair: A. Srivastava(India)

Co-Chairs: C. Lee(UK), H. M. van den Berg(The Netherlands),  
C. Negrier(France), F. Peyvandi(Italy), J. M. Saint-Rémy(Belgium),  
C. Hay(UK), J. Oldenburg(Germany), E. Tuddenham(UK)

聴衆 : 約 200 人

座長が 14:00 に開会を宣言した。この小委員会は 4 つの Section から構成されている。なお、この 1 年に発刊された報告や勧告はなかった。

Section I —まれな出血症 (Rare Bleeding Disorders: RBDs)

*Chairs: F. Peyvandi(Italy) & C. A. Lee(UK)*

1. 概要 (*Flora Peyvandi*)

2004 年以降、本 SSC の working party は、RBD Database([www.rbdd.org](http://www.rbdd.org))を構築することによって RBDs の頻度、診断及び治療について理解が深まるよう努力して来た。現時点では、RBDD は 21 か国からの 350 名以上の患者の臨床症状、表現型、遺伝型および治療のデータを含有しており、イタリア、ミラノの Angelo Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Centre において 10 年間にわたって集積中である。RBDD プロジェクトは 3000 名以上の RBDs 患者に関する疫学的情報を進んで提供する全世界中の 66 のセンターのデータを入手した。

2 つのプロジェクトに関するデータが最近オンライン化 (<http://www.rbdd.org/studyonline.htm>) された。1 つは性器出血とその他の婦人科的問題である。もう一つは、CNS 出血の頻度とその治療である。これらのセンターからのデータの質を向上させるためには、RBD 患者に関する情報を挿入したり、管理したり、編集したり、レビューする良質のコミュニケーション手段が必要である。

そのような手段は最近ヨーロッパで構築され、10 センターが参加している ([www.rbdd.eu](http://www.rbdd.eu)) EN-RBD ネットワーク; [http://ec.europa.eu/pha/documents/2006\\_](http://ec.europa.eu/pha/documents/2006_)

Health\_Information.pdf)によって可能となるかも知れない。2007年11月にEN-BRDのワーキンググループがミラノで立ち上がった。各研究協力者が重症患者に関するデータを入力することから始まった。初期段階が現在稼働している。2008年6月現在、約10%の患者について集められた質問と回答からは、臨床症状、治療や遺伝子変異(www.rbdd.eu)等の予備的な結果を我々は読み取ることが出来る。結論として、オンラインデータベースはこれらのデータ収集の質を向上させる強力な武器であると言える。

## 2. まれな出血症, Rare Bleeding Disorders (RBDs)の臨床的重症度の定義 (Flora Peyvandi)

RBDsは幅広い出血症状を呈する。症状の重症度と因子の低下度との相関を理解するために、これら患者における出血症状の定量化の尺度が必要である。最近、2つの尺度として、Rodeghiero & Tosetto らによるスコアが提案された。これはtype 1 VWDに適用されたものであるが、出血エピソードの数と重症度の両者に因っている。しかし、このスコアはtype 1 VWDのみに有用であるが、type 3 VWDの保因者についてはほんの少数例しか適用されていない。

もう一つは Sránek らにより提唱され、Podda らによって修正された出血スコア (BS) で、出血症状の数、性状、重症度、持続期間、部位そして頻度をスコア化している。このスコアは止血機構の障害が疑われる128人の患者で検討されたに過ぎない。ここではBS>12が重症出血に相関していた。残念なことに、現在までのところ、このBSシステムには他のRBDsは適用されていない。そこで我々はRBDsの35名の女性にそれを適用してみた。その結果、そのBSシステムは正常対照から軽症RBDsを区別することが可能であった。しかしながら、表現型の重症度の異なる患者間では有意差はみられなかった。この中で唯一、先天性第VII因子欠乏症(n=14)の女性のみでBSは相関した。一方、少人数ながら第XI因子欠乏症の女性ではその傾向は逆であった。ここにRBDs患者に適用されるべき出血症状の定量化尺度が求められている理由がある。これら各要素の定量法の標準化とクオリティコントロールが必要である。

## 3. まれな因子欠乏症の重症度の定義: NARBDR の考え方 (D. DiMichele, S. Acharya)

FVIII/IX小委員は以下の2つの質問を持っている。1つはRBDsの重症度をどう決めるか? もう一つは、North America (NA) RBD Registry (NARBDR) データベース (Acharya, JTH, 2004) はこの質問に答えられるか? である。

NARBDRの284症例の先天性第II, V, VII又はX因子欠乏症の内78%は我々が分子レベルでホモ接合体かヘテロ接合体を区別することが出来ていない。わずかに5.4%のみが遺伝子レベルで診断されていた。因子活性レベルの診断は96%の患者で行われており、有用であった。H. Roberts (T&H, 2003)と同じ戦術によれば、RBDs

の40～60%では、0.2u/ml 因子活性レベルが元来保因者診断の基準であった。

しかし、他の BRD 登録が別の重症度シェーマを発表したので、各研究者は、第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ因子と相関するオリジナルなデータを、出血初発年齢、出血誘発因子、及び、出血部位等に関して再分析した。NARBDR は出血パラメーターと因子活性によって確認される重症度との相関に関して、一定の興味あるデータを示した。それらは以下である。

1) まれな欠乏症では、例えば、VK 依存性凝固因子と第Ⅴ因子との明確な差異に匹敵するような単一の重症度カテゴリーを想起することは出来ない。

2) より情報に富み、かつ、多国間の前方視的 RBD データベースを分析することはこれら RBDs の臨床症状に有用である。

#### 4. まれな出血症 (RBDs) 患者の因子定量—UK NEQAS からのデータ (S. Kitchen)

UK National External Quality Assessment Scheme(UK NEQAS)に参加した 330 の検査室内の 230 か所で行われた FⅡ, Ⅴ, Ⅶ, Ⅹ, Ⅺの各凝固因子測定に関するデータが議論された。

正常対照の CV は 9～17%であった。因子活性が 20～27 IU/dl の範囲では CV が 23～39%とより高かった。この傾向は FⅧや FⅨの場合の正常～軽症と同じ傾向であった。この大きい変数の原因としては FⅤ, FⅪ測定の場合のように、測定の較正に用いられる標準血漿の製造企業であっても今なお IU が導入されておらず、「正常血漿単位」を用いているからであろう。

その他、例えば、FⅦ測定系に用いられるトロンボプラスチンがバラバラであることが関係しているであろう。いずれにしろ、変動幅の大きいことの最大の要因は、きちっと論文化された有用度の高い「勧告」がないことである。RBD については、定期的な外部技術評価を繰り返すことがこれらの問題解決に有効であろうし、さらに標準化された測定デザインが求められる。

#### 5. ヒト血漿凝固第Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, Ⅹ因子に関する第3次標準品の変更 (E. Gray)

現行の第3次ヒト血液凝固第Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, Ⅹ因子国際標準品は 1999 年に確立された。このストックが 2010 年 12 月には品切れとなる。この標準品は、臨床検査室や血漿分画製剤の製造企業によって用いられている最も重要な一次標準品であると同時に、SSC/ISTH のような 2次標準品の較正にも必須である。その標準品の再確立は 4つの因子の単位の継続性からも必須のものである。その標準品の単位と確定には現行の第3次国際標準 (3次 IS) とローカルに準備された正常プール血漿、の両者に対する 4つの因子測定を行うことになる。SSC/ISTH 2次標準 Lot# 3 もおよそこの時期に変更する必要があるため、この作業では SSC/ISTH 2次凝固標準品 Lot# 4 も較正することになる。共同作業は 2009 年 9 月に開始され、2010 年 7 月には SSC へ最終報告を出すことになる。SSC の承認後、2010 年 10 月にはヒト血液凝固第Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, Ⅹ



因子の第4次IS（国際標準品）確立のため、その候補品を生物学的標準エキスパート委員会に推薦されることになる。

#### 6. WHO FVIIa IS 製剤の変更 (*A. Hubbard, L. Weller, A. Heath*)

現行のFVIIa製剤(89/688)WHO第1次ISは治療用FVIIa製剤及び血漿中やPCC中の力価評価のために用いられている。この第1次標準品の在庫が底をついて来たので次の標準品の選定が求められている。これらWHO標準品の較正には23の検査室が参加した国際的な多施設スタディーによって行われて来た。これには2種の候補品(サンプルB:リコンビナント, サンプルC:血漿由来)があって、WHO第1次IS(サンプルA)に対して、以下の3つの方法で測定する。

即ち、従来の凝固因子活性(175アッセイ)、発色合成基質法(30アッセイ)及び可溶性組織因子を用いた特異的FVIIa活性測定法(21アッセイ)であった。一般的な“提供された”トロンボプラスチン試薬とローカルなトロンボプラスチン試薬を用いた従来の測定法による数値は、極めて近似していた。そして、サンプルBの平均値は655.63IU/アンプル(n=43)でサンプルCは679.77IU/アンプルであった。サンプルBについていえば、発色合成基質法と活性化FVII活性測定法による測定値は従来法に比較してそれぞれ1%と2%の差異であった。この結果は第1次WHOISとサンプルBは同一製品から作成されていたことを示していた。サンプルCについて言えば、発色合成基質法と活性化FVII活性測定法による数値は、従来の凝固測定法に比べてそれぞれ7%と22%の差異があった。6か月の保存後、増強された分解試験における安定性は、-20°Cでは十分に安定であった。継続性の観点から、サンプルBが現時点で唯一の承認済FVIIa治療用製剤であることを考えると、サンプルB(NIBSC Code 07/228)がFVIIaの第2次WHOISとして受け入れられる。その力価は656IU/アンプルである。

#### 7. RBDsの承認済治療用製剤—EMEAの考え方 (*R. Seitz, G. Silvester*)

ECで使用可能なものはフィブリンゲンとFVII, FXIIIのみで、他は存在しない。European Orphan Medicine Legislationは、例えば、無料のプロトコール審査(科学的アドヴァイス)や料金の割引、さらに10年間の独占の承認など優遇策を講じて来た。また、ECプログラムは研究や開発や市場開拓などを援助して来た。この領域では、新しいいくつかの製剤が考えられている。そしてEMEAも小~中等規模の事業(SME)を支援するオフィスを立ち上げた。EMEAとFDAの合同アドヴァイス委員会の企てもある。

限られた臨床データでもライセンスを得ることのできる方法もある。それは一定条件下のライセンスや例外的な状況でのライセンスである。これらが可能な条件として、安全性と有効に関する包括的データを用意することが困難な場合である。この他の重要な方法としては人道的使用許可である。

例えばプロテイン C 製剤がある。それは永年の人道上的使用の後、医師の要望に答えて、2001 年 5 月には「例外的状況」のみの使用許可が与えられ、その後会社は追加情報を提供することで、それは 2006 年 7 月には終了した。

CHMP Blood Products Working Party(BPWP: R. Seitz 委員長)が製剤の臨床評価に関するガイドラインを策定した。統計学的に意味のある承認前研究を行うことが、患者の数からみて不可能な場合は、承認前研究のみでは安全性に関する十分な保証が得られないので、市販後研究による登録が重要な役割を持つことになる。EC において我々は、どのようにしてもっと多くの製剤を持つことが出来るであろうか？ 我々は、医師や患者がそれまでに欠落している製剤をどれほど求めている、かという必要性を知りたいと考えている。また、企業がライセンス取得過程を通じて、当局の規制上の助成や支援（例：オーファン指定やプロトコルの手助け）を得て、いかに意欲をもって開発に臨めるかを知りたいと考えている。

#### 8. RBDs の治療薬のライセンス—US FDA の考え方 (*M. Weinstein*)

FDA はまれな疾患を治療する製剤の開発を支援している。一般には米国では患者数が 20 万人以下のような疾患をオーファン薬としている。オーファン薬は市販後 7 年間は市場占有や臨床試験経費に関して 50% の税免除、臨床研究資金そして Prescription Drug User Fee Act 申請料金の免除等を認めている。オーファン薬であっても安全性と有効性を示すためのコントロールされた適正な臨床研究（治験）は必要とされている。FDA は患者人口サイズに合った適正な臨床治験のためのスポンサーになって働くことがある。

例えば、血漿由来プロテイン C (ヒト) 製剤の承認がそうであった。この時の承認は、18 名の先天性重症 PC 欠乏症における、open label の非ランダム化試験を purpura fulminans(PF)を含む急性血栓性エピソードの治療について、同症の別グループの過去の 21 エピソード治療とその有効性を比較した。FDA はさらに、EMEA と FDA の共同支援会議のようなオーファン薬開発における国際協力を支援している。この支援プログラムは 2004 年から開始され、新規薬の開発段階を通じて EMED と FDA が科学的問題の考え方を交換するよう支援して来た。

これによって製品開発の至適化を図り、不必要な重複試験やまとまらない試験方法等を避けることが出来る。FDA は、患者登録やデータベースの作成によって RBDs の理解も向上することを期待している。患者登録やデータベースは製剤開発を潜在的に援助するし、その疾患の自然歴に関する有用な情報を得ることになる。また、投与量や投与間隔のガイドラインに有用な情報を提供しうるし、サーベイランスや副作用報告を援助することになる。

Session II : 第VIII, IX因子 : 臨床的問題 – I(測定/EQA/表現型)

Chair: C.Negrier (France) & H. M. van den Berg (The Netherlands)

## 1. 重症血友病の表現型の異質性一定義 (*A. Srivastava, India*)

重症血友病 (FVIII: C, IX: C<1%) の10~15%は表現型からみて、やや軽度な症状を持っていることが知られている。彼らは必ずしも頻回の出血傾向を来さないし、特に、関節出血症状には広い幅がある。しかし、この違いについては未だ十分には解っていない。実験動物の症状観察や検査室データから見ると、この異質性は色々なレベルで見られる。

全般的な止血効果の差異は出血頻度の差に関係する。この患者群においてなされる全般的止血検査の予備的データによれば、これらの検査機器や方法は有用ではあるが、FVIII: C<1%でありながら、臨床症状の表現型の異なる患者の中では、更なる評価が求められる。異質性の次の段階としては関節内絨毛中の鉄に関連する炎症レベルで生じうる。血友病性関節症において炎症を引き起こすヘモジデリンの沈着の主要な役割は動物実験では明らかにされて来ている。そこで免疫調節サイトカインの機能的ポリモルフィズムが、この反応に影響を与えることが容易に予想される。実際、我々は重症血友病でありながらほんの少ししか治療されていない患者についての初期のデータから、そのように考えている。最終的には、絨毛増殖の程度は血管新生に影響を与えるサイトカインのポリモルフィズムによって左右される。しかし、これはさらに確かめる必要がある。今日の血友病のマネジメントの重要な点の一つは、治療、特に、予防的治療の開始時期やその投与回数個別化である。重症血友病の関節障害の進展に関与している全要因の詳細な理解が、これらの患者のテーラーメイド治療をもたらすことになる。

## 2. トロンボエラストグラフィ (TEG) 再現性と確実性の国際研究 (*M. Chitlur*)

TEG は凝固の開始から線溶までの止血機能の全般的アッセイである。TEG®(Haemonetics, Braintree, Massachusetts, USA) と ROTEM(Pentapharm GmbH, Munich, Germany)である。共に使用が容易、でかつ、手術中の血液製剤の選択と適正使用モニタリングとして有用であることが判っている。また、胸部心臓手術や肝移植術のような複雑な手術の成績を向上させるのにも役立っている。これまで止血管理やバイパス止血製剤による止血治療のモニタリングに有用であるとの症例報告や少数例の報告がある。このテストの有用性を確立するために、標準測定法の立ち上げが必要である。そして再現性と確実性が示されなければならない。

TEG-ROTEM ワーキンググループが2006年に立ち上げられ、数か国の研究者が研究遂行のために集った。ここに第1回国際研究の結果を報告する。6か国の(カナダ、デンマーク、イスラエル、ノルウェイ、UK と USA) の9検査室が参加した。正常標準血漿と第VIII因子欠乏血漿がカオリン(TEG)か INTEM(ROTEM)のどちらかで活性化された。凝固のパラメーターである凝固時間(R/CT)、凝固塊形成までの時間(K/CFTR)、最大強固度(MA/MCF)、凝固強度(G)及び凝固ポリ化(Angle)等が測定された。CTは6~60%と幅広く、各パラメーターも有意に幅広く、最もCVの低い

いのは R/CT と MAM/MCF であった。ラボ内の CV は 10% 以上であった。これらの結果は満足できないものであるが、この方法論の標準化を図る、第 1 段階の努力であった。そして、今後、信頼性と再現性を向上させるための重要な努力が払わねばならない。これらの試験は PRP で行われた。しかし、全血サンプルで実施された場合は、さらに信頼性が高くなる。将来は全血で実施する。抗凝固剤の影響をどうするのか。各凝固パラメータへの異なる活性化剤の影響をどうするか。これらが方法の至適化と信頼度を向上させることになる。

### 3. ROTEM—バイパス止血製剤の反応予測としての有用性 (*E. Tuddenham*)

TEG はバイパス止血製剤 (FVIIa や aPCC) の効果を測定したり、予測したりするのに有用であると言われている。我々のラボでは FVIII 又は FIX インヒビター患者の全血へのバイパス止血剤の添加による *in vitro* 効果を検討した。クエン酸 Na 加全血にコーントリプシンインヒビターを添加した。凝固は  $\text{CaCl}_2$  と 1/50,000 (~ 1 pm) 希釈した rTF の添加で開始し、ROTEM で測定した。3 例の手術時に *in vitro* 予測を行った。さらに 6 例で予測試験を終了しているが、手術は未施行。3 例の凝固パラメータはバイパス製剤投与前は患者の通常データのままであり、手術中の *ex vivo* のデータはさらに分析する必要がある。これまでのところ有用性を示唆している。

### 4. トロンビン生成試験(TGT)—治療のモニタリングとしての有用性 (*C. Negrier*)

止血というものは細胞表面で複合体を形成する多数の蛋白の組合せと考えられるので、この過程の全般評価法が重要である。トロンビン生成アッセイ(TGA)は、特異な患者の表現型(重症度)の正確な診断やインヒビター患者のバイパス止血製剤の効果判定(*in vitro* 及び *ex vivo*)を実施するのに理論上有用な機器の 1 つである。我々は TGA の各種パラメータの正常値を設定した。そして、血友病 A, B の種々の重症度の患者で有意に低下していることを示した。その TGA パラメータは、FVIII や FIX の添加で正常化した。しかし、バイパス止血製剤の場合のパラメータの改善にはさらに適切な投与量の変更が必要である。なぜなら、バイパス製剤の生物学的反応に関する個人間の変動係数の違いから、我々は、例えば、予定手術といったチャレンジの TGA 結果によって製剤の種類やその投与量が選択できるように、3 段階プロトコールを作成した。ハイリスクの手術が行われたが、術前に行われた *in vitro* と術中の *ex vivo* アッセイとは一致した一連の患者がいた。この結果からは、TGA はバイパス止血製剤の効果的投与量を予測すること、また、術中術後の止血管理を行う上で有用であることが判った。我々の結果は、手術条件下でバイパス止血治療をモニターするマーカーとしてこの TGA アッセイが有用であることを示している。しかし、このことはさらに確認される必要がある。そこでこのアッセイと臨床パラメータとを関連づけることを目的としてワーキングパーティーが提案された。

## 5. ROTEM の外部の品質評価 (*S. Kitchen と D. P. Kitchen*)

UK の National External Quality Assessment スキームを通じての 3 種の外部の品質評価結果が報告された。これは正常者及び重症 FVIII, FIX 欠乏症患者の凍結乾燥血漿を用いて分析した TEG の 14 ラボと ROTEM の 10 ラボが含まれていた。ROTEM の Extem テストと Intem テストの CV は、それぞれ 25~121% と 10~37% であった。フィブリノゲン濃度が 5 g/l より低いサンプルの方が Clot firmness (CF) は良好であった。一方、TEG の結果の CV は 15~33% であった。これらの結果から、血漿は EQA の目的には十分使用可能であること、そして、かけ離れた結果を出したセンターを明らかにすることも可能であった。

## 6. 1 段法と 2 段法アッセイの相違

### a) 軽症血友病での相違 (*S. Kitchen, M. Makris*)

FVIII: C 測定系には主に 3 つある。一段法は国際的にもほとんど全てのラボで使用されている。そして、発色性合成基質法や 2 段階法は少数派である。これらは重症血友病の診断とその FVIII の補充では 3 者のデータはほぼ同じである。しかし、分子異常症である軽症血友病では、かなりの症例でアッセイ間に重大な差異がある。UK の Sheffield では標準測定系としては 2 段階法を用いている。我々は、最近我々の全ての軽症血友病について再検を行ったところ、約 30% の患者で重大な差異を見出した。2 段階法の結果は発色性合成基質法の結果とほとんど同じであった。我々は「差異のある者」の定義を 1 段法: 2 段階法の比が 0.5~2.0 の外とした。56 人の軽症のうち 10 名で差異があった。それは、2 段階法値が 1 段法値よりも有意に低値であった。これらの中の 7 人 (全体の 12%) は出血症状を認め、血友病であるとの遺伝データがあるにもかかわらず、1 段法では FVIII: C は正常範囲内であった。よって、血友病との診断はなされていなかった。逆に、全体の中の 6 名 (11%) では 1 段法では低下していたが、2 段階法では正常であった。このパターンを持つ 10 家系の 16 人を見出した。これらの中で Tyr346Cys 変異が証明されたが、出血症状はほとんど見られなかった。我々の全てにおいて発色性合成基質法による数値は概ね 2 段階法の値に一致していた。Sheffield の経験からは、時に診断を誤ったり、あるいは、他の患者を軽症血友病と誤診断してしまうことになりうる 1 段法に比べて 2 段階法アッセイの方が血友病の重症度をより正しく反映している。

### b) FVIII アッセイの相違 - 2 段階測定法で見逃される血友病 A 変異型 (*H. Brondke, J. Oldenburg*)

FVIII: C は主に凝固 1 段法か 2 段階法である発色合成基質法で測定される。両者は大部分の血友病患者の FVIII: C 値については同じであるが、最近知られるようになった一部の異常型では、これらのアッセイ値が異なる。これらの異常型の多くは 1 段法でより高い活性値を示す。一方、2 段階法では患者の臨床症状と相関する活性値を示す。しかしながら、6 つの変異 (Glu321Lys, Tyr346Cys, Ile369Thr, Glu720Lys,

Arg1689His, Phe2127Ser) は逆で、即ち、2 段法の方が 1 段法より高値である。これらのうち、多くは軽症血友病 A であるが、基本的な変異の効果は 1 段法アッセイでのみ明かである。2 段法測定法では正常値を示す。上記に述べた変異の共通像は、Ph2127Ser を除いてそれらはトロンビン解裂部位の近辺であるとまとめられる。

### Section III: 第 VIII, IX 因子, 臨床的問題 - II: インヒビター

*Chairs: C. Hay(UK), J. M. Saint-Remy(Belgium)*

#### 1. インヒビター発生の生物学: B 細胞に焦点をあてた今日的理解 (*J. M. Saint-Remy*)

骨髄は、FVIII と反応しうる B 細胞を作り出すかも知れないという高いリスクを持って連日何百万個もの B 細胞を産生している。FVIII 暴露とは相同成熟の過程へ B 細胞を反復して送り込むイベントと定義される。シグナルイベントへの異なる感受性を持つ極めてヘテロな細胞様式にある。この短いレビューの目的は、B 細胞が環境と反応する様式を討論すること、そして、これがどのようにしてインヒビターを持つ患者の利益にかなうのかを示すことである。

B 細胞は、3 種類のレセプターを介してその環境と反応する。抗原特異的レセプター (BCR), CD40 分子、そして、Toll 様レセプターである。

CD40 分子は B 細胞が CD40 リガンドを介して T 細胞と反応するようにしむけるが、ここではそれは考えない。BCR は細胞膜内及び細胞内因子との複雑なネットワークと結合し、結果として、表面活性化を代謝イベントへと伝達する。B 細胞の成熟過程に応じて、BCR を介するイベントはそのリガンド (FVIII) の様式と BCR 渴望及び B 細胞の局在に依存して行われる。TLRs は病原体由来因子と結合し、TLR 結合の成り行きは細胞から細胞へとドラマチックに変化する。そのようにして、同じ刺激に対して B 細胞と樹状細胞は相反する方向へと反応する。このことは、病原体に反応する免疫システムの正常能力に触れることなく B 細胞を操作することが出ることになる。抗体を産生するための異なる過程の中に入るか、あるいは、胚中心の中でのリサイクルに関するか、B 細胞にとって決定的である分子イベントはすでに確立されている。トランスクリプトレベルにおいては、BLIMP-1 は活性化に際して B 細胞を形質細胞へと変換させる主なる調節装置である。たくさんの因子、そのいくつかは BLIMP-1 を複写を活性化したり、抑制したりと手際よく処理される。その結果、インヒビターの産生に対する反作用がもたらされる別の段階へと至る。BCR トランスジェニックマウスの最新株世代では、活性 and/or 抑制をもたらす分子レベルの各段階を評価することが可能となっている。それによってインヒビターの撲滅への治療的アプローチを切り開く新しい技術が入手可能となる。

#### 2. 臨床試験でのインヒビターの分析: 我々は今どこにいるのか? (*N. Jain*)

FDA 主催の 2003 年 FVIII インヒビターワークショップの中で、FVIII 欠乏症のインヒビターに対する評価と査定に関する諸問題が検討され決定された。それらは、インヒビターの定義、インヒビター陽性のカットオフ値、ハイレスポンドとローレスポンドの定義及び一過性インヒビターの臨床的定義、等である。臨床検査でインヒビターが発生した際の統一的データを収集するために、FDA は標準を決めた。

pdFVIII と rFVIII 間のインヒビター発生頻度の差に関する最近の発表論文に基づき、FDA は AERS データベースを検索した。その結論が出なかったのは上記データベースの限界である。FDA は新製品の開発段階と (and/or) 主要な製造工程上の変更の際に、インヒビター発生に関する統一的なデータを収集しようとしている。

### 3. Rodin 研究最新版 (*H. Marijke van den Berg*)

インヒビター発生の病因を検討するためのデザインとして観察的コホート研究は重要である。FVIII 遺伝子変異のような大量の遺伝的要因が重要要素と認識されている。これらとは別に、治療関連要因も重要である。インヒビター発生に pdFVIII と rFVIII で差があるか否かについては依然として討論中である。

最近、Canal スタディーにおいて、インヒビター発生に関して、最大 (最多) 治療を行った時期 (年齢) が大きな要素であることが明らかとなった。初回治療が最多投与となった場合は 6.8 倍のリスクとなる。これとは対照的に、早期から予防投与 (定期補充) を開始した患者ではインヒビターのリスクが低下する。このように、一時に大量投与することや感染症の併存や手術といった危険因子が特定な患者においてはインヒビターを誘発するという仮説が考えられる。このことは、また、なぜ一卵性双生児でインヒビター発生が一致しないのかをうまく説明している。

Rodin スタディーでは、2000 年 1 月 1 日から 2008 年 1 月 1 日の間に生まれた重症血友病 A の全ての小児からのデータを収集している。そして患者はそれぞれの exposure days (ED) が 75 日になるまで追跡される。このスタディーの骨格の基礎と追跡表では、治療の全ての理由、投与量、投与方法等と共に、ワクチンや感染症や手術なども追加される。現時点で 28 センターが IRB の承認を得ており、重症血友病 A 患者 270 人以上がすでに登録されている。目標は 800 人。 [www.rodinstudy.eu](http://www.rodinstudy.eu) 参照。

### 4. 国際 ITI 最新版 (*D. DiMichele*)

高力価血友病 A を高用量 (200u/kg/d) と低用量 (50u/kg/d 週 3 回) に前方視的無作為割り付けを行っている。参加研究者にも今なおその結果は知らされていない。目標 150 人に対して 106 人が研究に入った。参加は 25 か国、96 センターである。

2008 年 4 月現在 91 人が割りつけられた。年齢は中間値で 23.4 か月。ITI 前の力価は 5.0BU (0.6~9.4)、インヒビター診断後 5.0 か月 (中間値、0~23 か月) である。ITI は中間値 13.0 か月間 (0.8~33.0)。44/91 例がインヒビター陰性化、うち 38 例が正常リカバリーを得た。35/91 の ITI 開始後寛容状態までに要したのは 14.9 か月 (3.5

～30.4) であった。43 例が、このスタディーを終了した。うち 11 例は ITI 失敗の 2 つの定義のうち一つに基づき、「失敗」結論づけられた。

50 例と 100 例が研究を終了した時点で安全に関する中間データが義務づけられている。2008 年 5 月に DSMB が第 1 回目の中間解析を行って、安全性と有効性に関する両アームの比較分析を行った。その結果、これは継続してよい (安全上) と結論された。この研究に付随して 7 つの独立したサテライト研究が実施されている。登録が終了するまで、まだ、参加者を募集中である。

#### 5. 血友病 A のインヒビター発生に関する研究の国別データベースの国際間調和 (C. R. M. Hay)

CHMP と EMEA は、ISTH に対してこれまでのバラバラのデータを共有することが出来るよう各国のデータベースを収集して、国際的調和がなされるよう依頼した。これは、PTPs でのインヒビター発生のリスクファクターを検討するために大勢の患者を用いることを可能にする。可能性のあるファクターとしては、製剤変更、製剤のタイプ、免疫調節療法の併用、大量投与や手術といった治療側要因と、FVIII 遺伝子型、年齢、人種、インヒビター家族歴といった患者側要因が含まれる。

メタアナリシスとして収集されるためには、それらの患者人口の同一サンプルから同一方法によって均一のデータを集めねばならない。そのプロセスはそのような協力を実践的提案にするために、データ収集の適切な国際間調整を図ることを目的としている。この目的達成まで、データの収集は互換性を持ち、会議が招集され、そして、調査質問票が現在走っている UK 血友病データベースと USA、ドイツ、イタリア、カナダの各国データベースとの間で行われる。非公式の話し合いが、いくつかのその他の国のデータベースの間で行われた。今後、それらが、このプロセスに参加することが期待される。

European Adverse Event Surveillance(EUHASS)もまた、この議論に参加している。しかし、それは異なるモデルであり、ネットワーク上の重複もあって直接参画することはないであろう。

米国とイタリアの国内ネットワークは不完全であり、ドイツは開始したところである。UK とドイツでは政府の意向が反映されている。患者の同意はカナダを除いて他の国々では必須となっている。一方、UK を除いて、他の全てのデータベースでは「患者が知らない程度 (不告知)」はさまざまである。このまま行くと、European Data Protection 法の要求から脱落する傾向にある。

カナダを除く全てがソフト及びハードが類似又は同一のソフトウェアを使用しているけれども、3 か国のみが国内ネットワークを持っているにすぎない。スタッフ数も各国で異なる。UK と USA は十分ながら、他の国では 1～2 人でやっている。これでは協力するための質と力について問題である。カナダのデータベースを例外として、高度な国際調整が図られている。しかしながら、全てのデータベースとも遺伝子解析



データの照合では、未だ初期段階にある。全ての国内データベースの合併は今のところ考えられておらず、また、相談されていない。これを押しすすめるために、会議が計画されている。

## 6. インヒビター発生に関与する免疫反応系遺伝子の役割 (*J. Oldenburg, J. Astermark, E. Berntop*)

重症血友病 A と B において FVIII/FIX 蛋白を欠損したり、欠陥分子をもたらす遺伝子異常がインヒビター発生リスクの 20~80% に関与している。ミスセンス変異はインヒビター発生率の 5% 程度である。最近サイトカインの IL-10 や免疫調節因子の TNF- $\alpha$  といった因子の遺伝子ポリモルフィズムがインヒビター発生に関与していると言われようになった。

しかし、治療スケジュールといった環境要因も個々の患者ではリスクを上げたり下げたりしている。これら複雑な関係をよくよく理解するためにはインヒビター発生を極力少なくするための予防的要素の解明が待たれる。

予測因子はあるはずで、上記 IL-10 と TNF- $\alpha$  についても検討が必要。もちろん FVIII/FIX 遺伝子異常 (逆位、ナンセンス変異など) が大きな要因であることは判っている。遺伝子がインヒビター発生に関与しているのは 20~40% 位で、FVIII/FIX 遺伝子以上に IL-10 や TNF- $\alpha$  の方がより重要であるのかも知れない。これらの関係の解明はインヒビターの予防に寄与するであろう。

## Section IV-FVIII/FIX: 標準化の問題

*Chairs: E. Tuddenham (UK) & J. Oldenburg (Germany)*

### 1. 4.5 オングストロームの FVIII—新しい結晶化からの洞察 (*E. Tuddenham*)

この 6 か月間に B ドメイン欠失 rFVIII の X-ray による結晶構造解析の論文が発表された。(Structure, 2008 Apr; 16(4): 597-606; Blood, 2008 Feb 1; 111(3): 1240-7) その 2 つの構造はよく似ているが、主に C2 ドメインの位置での electron diffraction 構造に関するより初期の低レベル分解能によるものとは大いに異なっていた。2 つの Cu<sup>++</sup> 原子が A1 と A3 ドメインに存在し、2 つの Cu<sup>++</sup> 原子もまた見えた。3 つの炭素側鎖も又、部分的に埋没はしているが、よく見えた。FVIII に関する PDB と同一のものがオンラインでのダウンロードが可能で、解説付きの変異や抗体エピトープや FVIII デザインが他の適用も含めて、可能である。

### 2. SSC-FIX 製剤の "Field" スタディー: 新しい提案 (*S. Raut, M. Lee*)

FIX 製剤に関するかつての SSC "Field" スタディーは高いラボ間変動 [CVs 9~23%, TG テスト ~110%] を示した。一方、最近の FVIII 製剤に関する SSC "Field" ス

タディーは、かつての高かった変数が SSC の測定法勧告によって大幅に減少した。前の FIX スタディーは 1997 年に行われ、その後、新世代の rFIX が開発され (第 I / II 相治験)、そこでは、新・旧の FIX 製剤の正確な力価測定が重要であった。

Field スタディーの SWP の研究会での討論 (ISTH/SSC FVIII/FIX Sub-committee) の後、変動係数の要因を検討することが決定された。そして、2 つのスタディーが提案された。Phase 1: ルーチンの方法による Field スタディー (FIX 製剤の現行測定法の評価); Phase 2: 差異の影響、方法、前希釈液、指導者、異なる日のアッセイ等を評価する、厳密なプロトコール方針に基づくコントロールスタディー。加えて、変動分析の要素が Dr. Martin Lee によって行われる。

4 品目 (2 pdFIX と 2 rFIX) が提案された。力価測定 (評価) に加えて参加者は、血栓性テスト (例: NAPTT, トロンビン/フィブリノゲン clotting time (TFCT), FIX a 等) も実施するよう求められる。Phase 1 の参加者には 2009 年 2 月に発送し、結果は 2009 年 5 月 1 日までに返却するよう求められる。そして、2009 年 7 月の SSC F VIII/FIX 小委員会に予報として報告される。

### 3. FIX 製剤に関する第 4 次国際標準 (4 次 IS), EPBRP 及び FDA 標準 (*E. Gray, W. Pickering, J. Hockley, P. Riasby, E. Terao, KH Buchheit, M. Weinstein, T. Lee and R. Drews*)

ヒト血液凝固 FIX 製剤、EPBRP 及び FDA 標準のために WHO 国際標準 (IS) の力価を評価する共同スタディーが 14 か国の 30 ラボで行われた。3 つの候補品 (1 つの rFIX、2 つの pdFIX) が第 3 次のヒト血液凝固 FIX 製剤 (86/854) IS に対して測定された。また、第 3 次のヒト血漿第 II, VII, IX, X 因子 (99/826) 標準品も又 FIX 血漿単位及び製剤単位間の関連を評価することも行われた。32 セットの凝固アッセイ結果と 2 セットの発色合成基質法アッセイ結果が分析された。

サンプル B (rFIX 候補品) とサンプル P (pdFIX IS) の 2 方法によって測定された力価には重大な差異があった。pdFIX であるサンプル C と D でも凝固法と合成基質法間では同じような結果であった。

凝固系でのラボ内 GCV は 0.5~21.7% で主要ラボ間では 10% 以下であった。ラボ間 GCV は 10% 以下 (4.7~10.6%) と良好であった。血漿の第 3 次 IS の測定力価は FIX 製剤の第 3 次 IS に比べて 6% 低いものであった。血漿の第 3 次 IS の測定力価は FIX 製剤の第 3 次 IS に比べて 6% 低いものであった。この差は第 3 次 FIX 製剤の較正に起因しているようであった。

サンプル C (07/182) が第 4 次ヒト血液凝固 FIX 製剤 (96/854) の第 4 次 IS とし、その力価を 7.9IU/アンプルと決定した。

FVIII インヒビター標準の選定が 2003 年 SSC ミーティングで開始された。この標準の必要性は WHO でも、もっと最近では、EMEA で求められている。Dr. Raut (NIBSC) がこの研究を実行し、2006 年の Oslo での SSC 会議で報告した。研究は 22 のエキス

パートラボが参加し、5つの候補品（家兎ポリクローナル抗体1、ヒトモノクローナル抗体2、ヒトインヒビター患者血漿2）であった。この中で一つのインヒビター血漿（05/206）が最低のCV(17.7%)で8.2BU/vialであった。しかし、ラボ間、ラボ内CVは比較的高かった(36%)。さらに再検査によってもラボ間CVはほんの少し向上したのみであった。このことは新しい標準品も大きな利益をもたらさないことを示し、さらに多くの問題点を指摘した。即ち、05/206（候補品）のそれはHCV⊕HIV⊕、高いCV、残存活性の測定に関する推計学的効力、等である。

そこでもっとも確実なインヒビター測定系を決めるための”post-hoc”な推計学的効力チェックの正統性を評価する目的で、2007年にワーキングパーティ（座長：K. Mertens）が立ち上げられた。しかし、データの一部しか出ていない。Dr. Mertensは今後の方針を討議した。参加者が限られることから、よりコントロールされた新しい、より小さなスタディーによるデータを使うこと等、いくつかのオプションを討議した。このInhibitor Standardization Working Partyでの更なる議論に関する示唆を待っている。（[k.mertens@sanquin.ne](mailto:k.mertens@sanquin.ne)）

#### 4. 血漿FVIII/VWFのWHO ISの更新 (A. Hubbard)

現行の第5次WHO血漿FVIII/VWF標準(IS)は2003年に確立された。FVIII: C, FVIII:Ag, VWF: RCo, VWF:AgとVWF: CBの力価を決めた。年間平均750アンプルを供出していたので、2009年にはその在庫はなくなる。2008年に約2万アンプルの候補品を用意した。第6次ISの単位設定に向けて第5次WHO ISとローカルの正常血漿由来標準に対する上記5項目を測定する。前者は標準品間の継続性上必須であり、後者は又、”新鮮血漿単位”とIUとの比較の意味で、必要である。この共同研究が2008年9～11月に予定されており、2009年の初めに完了する。データは2009年10月のWHOのExpert Committee on Biological Standardisationによって公式に設定される前に、2009年7月のSSCで報告される。

#### 5. FVIII製剤の第8次ISの最新提案 (S. Raut)

現行の第7次WHO IS（製剤）(99/278)は2004年に決定されてFVIII: C力価が確立された。年間約600～800アンプルが供出され、現行7次ISは2009年の終わりにはなくなる。この第7次ISは血漿由来であるが、次の代替品はpdFVIII及びrFVIIIの両方の製造企業から供与されている。検討の結果、4候補品（血漿由来2とリコンビナント2）が選択され、2万アンプルがすでに用意された（2008年3～4月）。この第8次ISは第7次WHO ISと3/Mega 2US標準バッチのBRPと比較して決められる。さらにBRPのバッチ3も次の標準に替えられる。

これは両者の標準を交代するためにNIBSCとEDQM間のジョイントプロジェクトとなる。すでに35ラボが参加表明。そして、2008年の終わりには完了する予定である。第8次IS研究は2009年7月のSSCに報告される。

6. 血友病 A のヒト gDNA、イントロン 22 逆位に関する国際的遺伝子標準パネルの候補に関する共同研究 (*E. Gray, W. Pickering, M. Hawkings, J. Boyle, R. Hawkins, P. Metcalfe*)

血友病 A のヒト gDNA、イントロン 22 逆位に関する第 1 次国際遺伝子標準パネル (NIBSC Code 08/160) として、4 つの gDNA の安定性を評価する国際共同研究に 14 ラボの参加を得た。このパネルには正常男性 (06/186)、正常女性 (06/200)、保因者女性 (06/204) 及び患者男性 (07/116) の gDNA から成り立っている。参加者はすでに患者サンプルと特徴付けられている。各ラボ内コントロールに対してこのパネルを評価した。全体として 166 の遺伝子型がそのパネルについて実施され、うち 1.8% に誤りがあった。この結果は、このパネルが血友病 A イントロン 22 逆位の遺伝子型の標準品として適切であるということを示した。全ての参加者が、この 4 つの gDNA から成るパネル (08/160) が血友病 A、ヒト gDNA、イントロン 22 逆位に関する第 1 次国際遺伝子標準パネルとすることに同意した。

## 7. 閉会の挨拶

座長が、次回 SSC で発表予定の内容をこの小委員会にふさわしい標準化関係問題として是非提案するよう全ての参加者に要請した。また、彼は全ての Co-chairs と発表者そして聴衆に謝辞を述べ、2008 年 7 月 5 日 12 時に終了した。