

- management of hemophilia and von Willebrand disease. *Lancet*. 1977; 1: 869-72.
- 9) 吉田邦男, 安部 英, 池田康夫, 他. 血友病 A および von Willebrand 病患者に対する 1-d-aminocaproic acid (DDAVP) の止血効果—多施設臨床試験成績. *臨床と研究*. 1986; 63: 1385-402.
  - 10) Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, et al. Biological response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood*. 2004; 103: 2032-8.
  - 11) Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, et al. von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica*. 2003; 88: 94-108.
  - 12) Budde U, Metzner HJ, Müller HG. Comparative analysis and classification of von Willebrand factor/factor VIII concentrates: impact on treatment of patients with von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 626-35.
  - 13) 齋藤英彦, 高松純樹, 稲垣 稔, 他. von Willebrand 病に対する加熱第 VIII 因子濃縮製剤コンファクト F の止血効果. *基礎と臨床*. 1993; 27: 579-600.
  - 14) Mannucci PM, Federici AB. Antibodies to von Willebrand factor in von Willebrand disease. *Adv Exp Med Biol*. 1995; 386: 87-92.
  - 15) Federici AB, Gianniello F, Canciani MT, et al. Secondary long-term prophylaxis in severe patients with von Willebrand disease: an Italian cohort study. *Blood*. 2005; 106: 507a(abst 1782).
  - 16) Berntorp E. Prophylaxis and treatment of bleeding complications in von Willebrand disease type 3. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 621-5.

〈白幡 聡〉



# 血友病

たき まさし  
瀧 正志

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 小児科・周産期センター

## ガイドラインの現況

我が国の血友病治療のガイドラインは、出血時の補充療法基準と手術時の補充療法基準<sup>1)</sup>が1981年に、在宅自己注射ガイドライン<sup>2)</sup>が1993年に作成されたが、十分な科学的なエビデンスに基づいて検討されたものとは言い難い。我が国では5,000～6,000人の血友病患者が1,000以上の医療施設で治療されているため施設間差が大きく、血友病治療全体のガイドラインの策定が望まれていた。そこで、日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会により、血友病治療ガイドラインの作成が開始された。最初の基本ガイドラインは在宅自己注射療法<sup>3)</sup>に関するもので、適正な運用法に関する指針として作成された。現在、インヒビターのない患者に対する凝固因子補充療法のガイドラインおよびインヒビター患者の止血治療ガイドラインが作成中であり、近い将来、我が国の血友病治療の系統的なガイドラインが作成される予定である。

## どういう疾患・病態か

血友病は凝固第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子の欠乏することにより血液の凝固過程が遷延する遺伝性の出血性疾患であり、前者を血友病A、後者を血友病Bという。ともにX連鎖劣性遺伝性であることから、ごく一部の例外を除き男性に発症する。両病型の臨床症状に差異はない。出血症状の特徴は反復性の関節内血腫と筋肉内血腫である。頭蓋内出血、消化管出血、血尿などの臓器出血も稀ではない。その他、口腔内出血、鼻出血、皮下血腫、紫斑など出血症状は多岐にわたる。出血の頻度と程度は、一般的に凝固因子活性と逆比例する。1%未満を重症、1%以上5%以下を中等症、5%以上を軽症と分類する。以前は関節拘縮などによる肢体不自由や出血死等で予後不良の疾患であったが、近年の治療薬や治療法の進歩により普通の人と変わらない学校生活、社会生活が可能となった疾患である。



## 治療に必要な検査と診断

血友病の診断のための検査の手順を図1に示した。血友病は、血小板数、出血時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間の4種類の組合せによる出血傾向スクリーニング検査のうち、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) のみが延長する疾患である。APTTが単独で延長した場合、まず補正試験を行い、循環抗凝血素(ループスアンチコアグラントおよび内因系の凝固因子に対する抗体)を否定する。次いで、第Ⅷ因子活性、第Ⅸ因子活性を測定する。第Ⅸ因子の低下が認められれば血友病Bと診断する。第Ⅷ因子活性の低下が認められた場合はフォンヴィレブランド因子を測定し、異常が

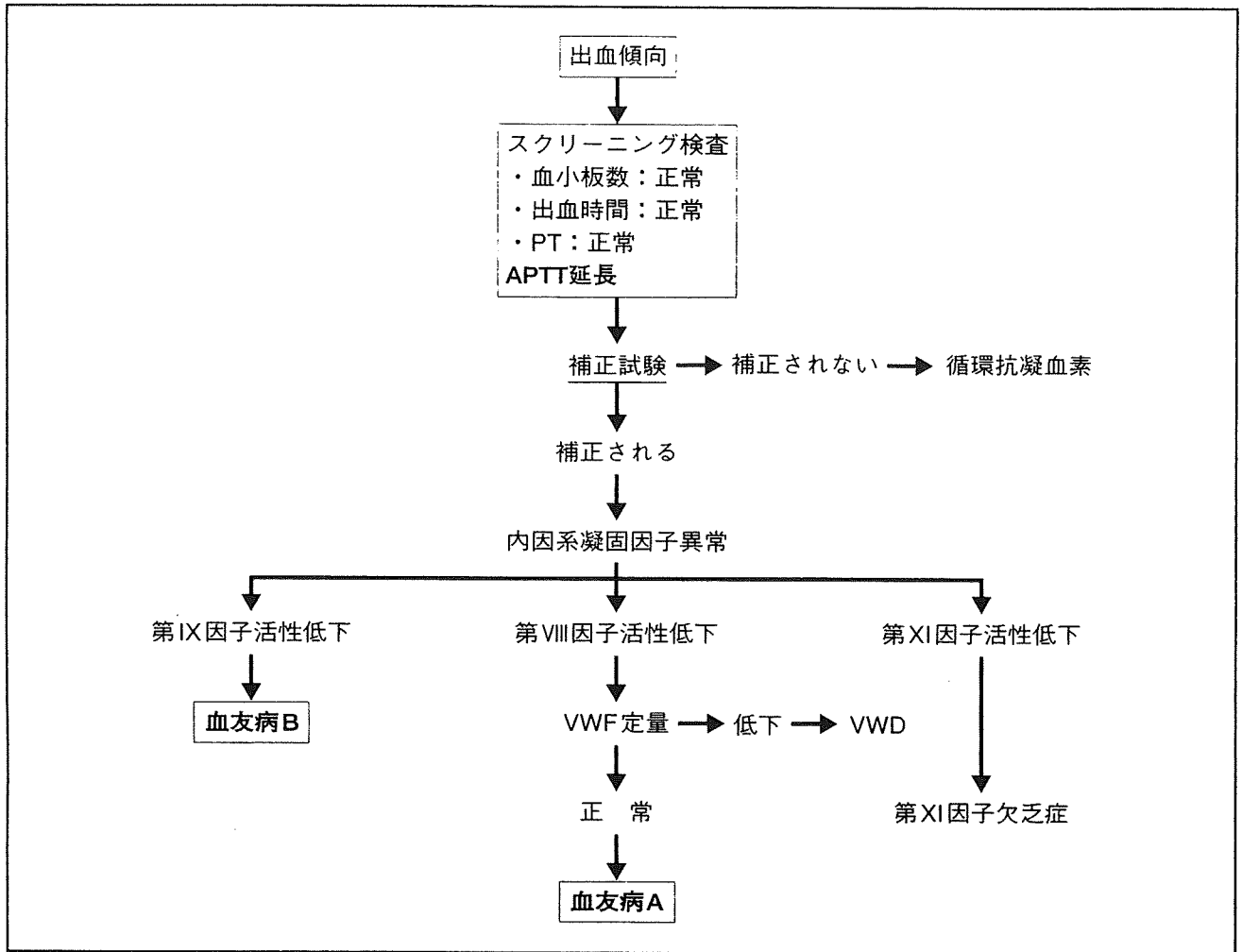


図1 血友病診断のための検査の手順

なければ血友病Aと診断する。軽症のフォンヴィレブランド病は出血時間が正常のことが多く、重要な鑑別すべき疾患である。第XI因子欠乏症、接触因子系の第XII因子、高分子キニノゲン、プレカリクレイン異常症も同様の検査所見を示すが、接触因子系の異常は出血傾向を示さない。治療を行う際に重要な検査は、回収率、半減期、インヒビターの測定である。インヒビターは血友病Aの15～30%、血友病Bの約5%に発生するので、止血効果が悪い場合はもちろんのこと、定期的（例えば数ヶ月に1度）に検査する必要がある。インヒビター値が5ベセスダ単位未満では中和療法で止血できるが、5以上の場合は中和療法では困難なことが多く、バイパス療

法で対処する。

## +

## 治療の実際

出血時は可及的速やかに出血時の補充療法基準（表1）に準じて凝固因子製剤の投与を行い、安静、冷却、圧迫、挙上などの基本的な対処を行う。最近、出血時に止血をはかるだけでなく関節内出血などのspontaneous bleedingを阻止すべく、非出血時に欠乏する凝固因子を長期間にわたり定期的に補充する止血管理法が北欧を中心に行われ、経済的に豊かな多くの国では治療法の主流となろうとしている。この治療法を、欧米ではprophylaxisと呼び、我が国では定期補充療法<sup>4)</sup>(regu-

表1 血友病患者の出血時，手術時の補充療法基準

出血部位および重症度		初回投与より止血まで			止血後の維持			
		目標因子レベル (%)	1回投与量 (U/kg)	1日投与回数 (回/日)	目標因子レベル (%)	1回投与量 (U/kg)	1日投与回数 (回/日)	投与日数
頭蓋内出血		80以上 (60以上)	40以上 (60以上)	2 (2)	40 (30)	20 (30)	1 (1)	7 (7)
筋肉内 吐血・下血 喀血 血尿 挫創・挫傷 穿刺	重症	80 (60)	40 (60)	2 (2)	40 (30)	20 (30)	1 (1)	4 (4)
	軽症	40 (30)	20 (30)	1~2 (1)	20 (15)	10 (15)	1 (1)	2 (2)
関節内 歯肉 口腔内咬傷 表在性創傷 打撲 運動療法	重症	40 (30)	20 (30)	1~2 (1)				
	軽症	20 (15)	10 (15)	1~2 (1)				

( ) 内は血友病B

(2) 手術時の補充療法

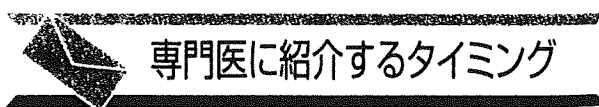
		第1日		第2~3日	第4~7日	第8~14日
		術前	術後12時間			
大手術	目標因子レベル (%)	100 (75)	100 (75)	50~100 (40~75)	50~100 (40~75)	50 (40)
	投与量 (U/kg)	50 (75)	50 (75)	40 (50)	40 (50)	25 (40)
	回数 (回/日)	1 (1)	1 (1)	2~3 (2)	1~2 (1)	1 (1)
小手術	目標因子レベル (%)	80 (60)	50~80 (40~60)	30~50 (40~60)	20~30 (20~30)	
	投与量 (U/kg)	40 (60)	30 (40)	20 (40)	15 (20)	
	回数 (回/日)	1 (1)	1 (1)	2 (1~2)	1~2 (1)	
抜歯	目標因子レベル (%)	40 (30)		30 (20)		
	投与量 (U/kg)	20 (30)		15 (20)		
	回数 (回/日)	1 (1)		1 (1)		

( ) 内は血友病B

(文献1：安部 英 他より引用)

lar replacement therapy) と呼ぶ。関節障害発症前に開始する一次定期補充療法と、それ以外の二次定期補充療法に大別される。方法は、トラフ値を1%以上に保つことを目標に、血友病Aには体重1kgあたり25~40単位を週に3回(あるいは隔日)、血友病Bには25~

40単位を週に2回(あるいは2日ごと)の投与を行うスウェーデン方式が有名である。



血友病患者の治療は、単に出血時の対応だ

けでなく長期的なトータルケアを必要とするため、疾患が疑われた場合、専門医に紹介し、治療の役割分担をすることが大切である。また、インヒビターが出現した場合には、治療が容易でないので専門医に相談することが望ましい。

## 専門医からの ワンポイントアドバイス

血友病治療は未だ根治治療が確立されていない。しかし、在宅自己注射療法、定期補充療法の早期導入および適切な運用、疾病に対する教育、などでQOLを高めることが可能な疾患となった。出血時

に凝固因子製剤を注射するだけでなく、長期的視野に立ち、トータルケアを提供することが大切である。

## 文 献

- 1) 安部 英 他：厚生省血液研究事業血液凝固因子及び血液凝固阻害物質に関する研究，昭和56年度研究報告。
- 2) 厚生省健康政策局・日本医師会監修，在宅自己注射マニュアル等作成委員会 編集：'93在宅自己注射法（血友病・下垂体性小人症）ガイドライン。
- 3) 日笠 聡 他：血友病在宅自己注射療法の基本ガイドライン（2003年版），血栓止血誌 14：350-358, 2003
- 4) 瀧 正志：血友病に対する定期補充療法，日小血会誌 19：67-73, 2005

◆ 総 説 ◆

## 海外における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤 (注射用ノボセブン®)の高用量単回投与に関する臨床研究

白幡 聡\*

Clinical studies for single/ high dose treatment of recombinant activated factor VII  
in foreign countries

Akira SHIRAHATA\*

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

### はじめに

凝固因子製剤を輸注された血友病患者に、欠乏している血液凝固因子に対するインヒビターが発現することがある。ひとたびインヒビターが発現すると凝固因子製剤による補充療法の止血効果が減弱ないし消失するため、その後の止血治療が困難になる。遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤 (rFVIIa : 注射用ノボセブン®, ノボノルディスクファーマ株式会社) は、インヒビターを保有する血友病AおよびB患者の止血を目的に開発されたバイパス製剤で、我が国でも2000年3月に承認され、広く使用されている。その用法及び用量は、「初回投与量として90 µg/kg, その後は60~120 µg/kgを臨床的改善が観察されるまで2~3時間ごとに投与すること」となっている。ちなみにKeyらの在宅注射療法に関する報告では、軽度~中等度の出血に対し、rFVIIaの投与が平均2.2回必要であった<sup>1)</sup>。一方、我が国の市販後調査にお

いて、全出血528エピソード中438エピソード(82%)では複数回のrFVIIaの投与がなされていた<sup>2)</sup>。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、在宅注射を導入する上で障壁となる。医療施設に受診してrFVIIaを投与される場合も長時間、当該施設への滞在を強いられるなど、患者・家族のQOLに悪影響を及ぼす。そこで、この問題を解決するために、高用量のrFVIIaを投与することによりできるだけ一回で止血を図る方法(以後、高用量単回投与と呼ぶ)が試みられるようになった。我が国においてもrFVIIaの高用量単回投与の有用性を明らかにする目的で、270 µg/kg単回投与と、90 µg/kg, 3回投与の安全性と有効性を比較する医師主導型臨床試験が進行中であるが、先行して実施された海外での症例観察および臨床試験の成果が発表されているので、本総説ではこれら海外における高用量単回投与に関する血友病患者の成績を紹介する(表1)。

\*産業医科大学小児科〔〒807-8555北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1〕  
Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan〔1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu city, 807-8555〕  
Tel: 093-691-7254 Fax: 093-691-9338 e-mail: akira-s@med.uoeh-u.ac.jp  
受付日: 2007年3月12日 受理日: 2007年4月16日

表1 海外での臨床研究の成果

著者	発表年	高用量 rFVIIa 投与量	患者数 (名)	無作為 抽出	盲検化	試験デザイン
Cooper ら	2001	出血時: 320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 予防投与: 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1			症例研究
Kenet ら	2003	出血時: 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$	3			非盲検臨床試験
Parameswaran ら	2005	出血時: 最大 346 $\mu\text{g}/\text{kg}$	38			登録患者症例に対する後方視 的解析
Santagostino ら	2006	出血時: 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$	18	○		無作為割り付け比較対照臨床 試験, クロスオーバー法
Kavakli ら	2006	出血時: 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$	21	○	○	無作為割り付け比較対照臨床 試験, クロスオーバー法
Konkle ら	2006	予防的投与: 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$	22	○	○	無作為割り付け比較対照臨床 試験(予防投与), バラレル法

### 1. 症例研究

Cooper らは生後 18 ヶ月にインヒビターが発生し、4 回の免疫寛容療法がいずれも奏効しなかった血友病 B の症例について興味深い観察結果を報告している<sup>3)</sup>。患児は 8 歳時に初めて rFVIIa の投与をうけたが、標準的な用量である 90~120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  では止血効果が不十分であったため、160  $\mu\text{g}/\text{kg}$  に増量した。しかし、それでも十分な止血効果が得られなかったため、患児の薬物動態を調べたところ rFVIIa の血中半減期が 1.5 時間と、成人の一般的半減期である 2.7 時間と比べ著しく短かった。そこで、患児への rFVIIa の投与量を思い切って 320  $\mu\text{g}/\text{kg}$  まで増量した結果、前腕部の軟部組織出血に対して 1 回のみ投与で劇的な止血効果が得られた。その後は、ほとんどの出血に対して 320  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回投与し、止血効果は良好であった。一方、この患者は膝関節の伸展障害が強く、車椅子での生活を余儀なくされていたため、240  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の rFVIIa を 6~12 時間おきに定期投与しながら、リハビリ療法をしたところ 4 ヶ月後には松葉杖などの補助具を使用せずに歩行ができるようになった。

### 2. 非盲検臨床試験

1999 年から 2001 年にかけて Kenet らは、National Israeli Hemophilia Center において非盲検臨床試験を実施した<sup>4)</sup>。この臨床研究では、年齢が 16 歳、19 歳および 22 歳の 3 名のインヒビター保有血友病患者の関節あるいは軟部組織の出血 (244 エピソード) を、以下に示す 3 つの方法のいずれかで治療して有効性と安全性を比較した。

第 1 群: rFVIIa 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  をボラス投与後 15~16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$  の速度で、原則 12 時間持続点滴する。

第 2 群: rFVIIa 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  をボラス投与後 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$  の速度で、原則 6 時間持続点滴する。

第 3 群: rFVIIa 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  をボラスで原則 1 回のみ投与する。ただし、追加投与が必要と判断された場合には 3~4 時間後に 200~300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を追加投与してもよい。

上記 3 群で有効率を比較した結果、第 1 群 70%、第 2 群 72%、第 3 群 83.3% で、第 3 群の有効率が高かった。また、疼痛の改善までに要した時間は、第 1 群が 4 時間、第 2 群が 1.6 時間、第 3 群が 40 分 (いずれも中央値) で、用量が多い程、疼痛の改善までの時間が短かつ

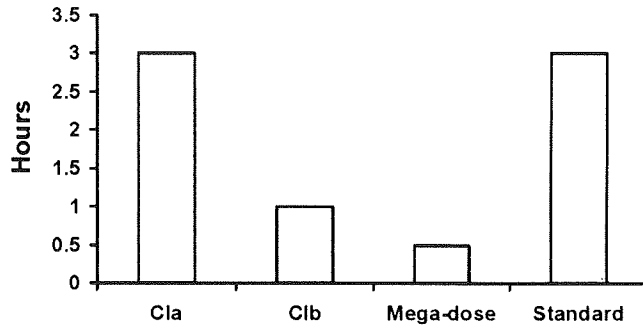


図1 症例研究：各投与法における痛みが消失するまでの時間  
 Cla = rFVIIa 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ボーラス投与後 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  で持続点滴, Clb = rFVIIa 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ボーラス投与後 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  で持続点滴, megadose = rFVIIa 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ボーラス投与, standard boluses = rFVIIa 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を3時間おきに投与。  
 (文献4) より引用)

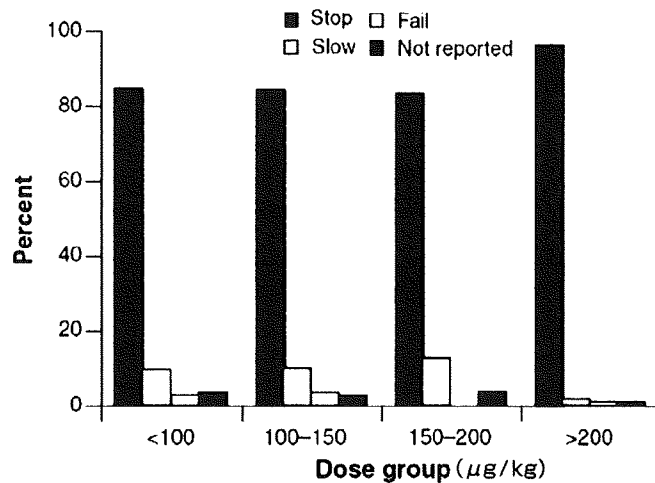


図2 後方視的臨床研究：各投与群における止血効果の比較  
 (文献5) より引用)

た(図1)。副作用については、第3群で、3~4時間後に追加投与した1例の患者に発熱がみられたが薬剤との因果関係は不明であった。本臨床研究の結論として、高用量単回投与法は他の治療法と比較して製剤使用量を増やすことなく、短時間で高率に止血効果が得られたことから、少なくともこれらの年齢の患者には推奨される治療法と考えられる。

### 3. 後方視的臨床研究

Parameswaranらは米国のHemophilia and Thrombosis Research Society Registry (HTRS)に2000年1月から2002年6月までに登録された38名のインヒビター保有血友病患者(年齢1~55歳;平均14歳)に認められた555出血エピソード(関節, 筋肉, 皮下, 粘膜, 頭蓋内)についてのデータを, rFVIIaの投与量に応じて以下の4群に分類し, 止血効果と安全性を解析した<sup>5)</sup>。



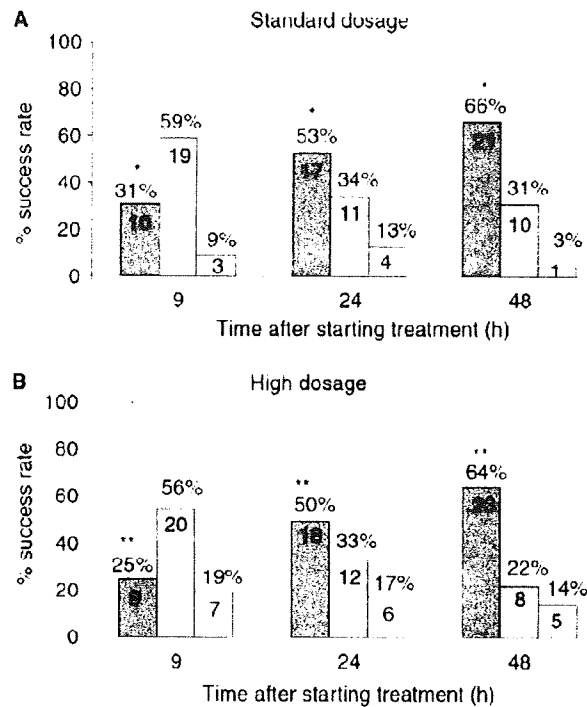


図3 無作為割り付け非盲検比較対照試験：標準用量複数回投与と高用量単回投与のパラレル試験

(A) 標準用量複数回投与 (90 µg/kg), (B) 高用量単回投与 (270 µg/kg), 濃灰色 = 成功例, 淡灰色 = 部分的反応例, 白色 = 失敗例, \*P = 0.02, \*\*P = 0.004.

(文献6) より引用)

- 第1群：100 µg/kg 未満 (全体の27%)
- 第2群：100～150 µg/kg (同28%)
- 第3群：150～200 µg/kg (同25%)
- 第4群：200 µg/kg 超 (同21%)

その結果、rFVIIa投与72時間後の判定で、第4群（高用量群）の97%で止血コントロールに成功していたのに対して、残りの1～3群を合わせた成功率は84%であり、その差は有意 ( $p < 0.001$ ) であった (図2)。また1～4群で止血に要したrFVIIaの投与回数はそれぞれ4.3回, 5.2回, 3.4回, 2.3回で、200 µg/kg 超の群では投与回数が少なくてすんでいた。

一方、有害事象は5名の患者で9件の報告があった。そのうち8件は「治療効果の低下」、つまり止血コントロールがうまくいかなかったという内容であり、薬剤の副作用とは考え難い

ものであった。その他、1例に発疹の報告があったものの、血栓症、DIC、などとくに危惧された有害事象の報告はなく、死亡例も報告されていない。以上の成績をもとに ParameswaranらはrFVIIa製剤の高用量 (200 µg/kg 超) 投与は、それ以下の投与量と比べて有効性が高く、安全性の面でも346 µg/kgの投与量まで問題なく使用されていたことから、高用量のrFVIIa投与が推奨されるとした。

#### 4. 無作為割り付け非盲検比較対照試験

関節出血に対するrFVIIaの投与方法を、90 µg/kg/回投与後、必要に応じて3時間毎に投与を繰り返す標準用量複数回投与群 (A群)、と270 µg/kg単回投与群 (B群) に無作為に振

表2 無作為割り付け多施設二重盲検比較対照試験：標準用量3回投与と高用量単回投与におけるクロスオーバー試験

	90 × 3/270 μg/kg rFVII 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.

(文献7)より引用)

り分ける多施設参加非盲検臨床試験がイタリアで実施された<sup>6)</sup>。この臨床試験では止血効果を2つの方法を用いて評価した。ひとつはVAS (Visual Analogue Scale) と呼ばれる評価方法で、0~100の間で視覚的に症状の改善度を表現する方法である。またもう1つは出血の兆候が完全に消失したか否かである。VASが70以上で、なおかつ出血の兆候が完全に消失した場合を治療成功と定義した。

その結果、治療開始9時間後の成功率はA群では31%、B群では25%であった。一方、48時間後の成功率はA群では66%、B群では64%であり、いずれの時点の判定でも止血成功率に関しては、標準用量複数回投与群と高用量単回投与群の間で差はみられなかった(図3)。なお、A群で実際にrFVIIaを投与された回数の中央値は3回であり、A群とB群の間でコスト面でも差がなかった。安全性については、

B群の25歳の患者1名に頭痛の訴えがあった。頭痛は一過性で、神経学的な精査で特記すべき異常はなく、血栓症も否定的であった。

以上、非盲検試験ではあるが前方視的無作為割り付け試験においてrFVIIaの高用量単回投与法は、従来の標準用量複数回投与法と比べて、有効性、安全性、経済性のいずれにおいても基本的差異はみられず、頻回の静脈投与による患者・家族の負担を軽減する良い方法であることが示唆された。

### 5. 無作為割り付け多施設二重盲検比較対照国際試験

これまでの臨床試験の結果を受けて高用量単回投与と標準用量複数回投与の有効性と安全性を比較するための二重盲検試験が実施された<sup>7)</sup>。本臨床試験では、高用量単回投与群にお

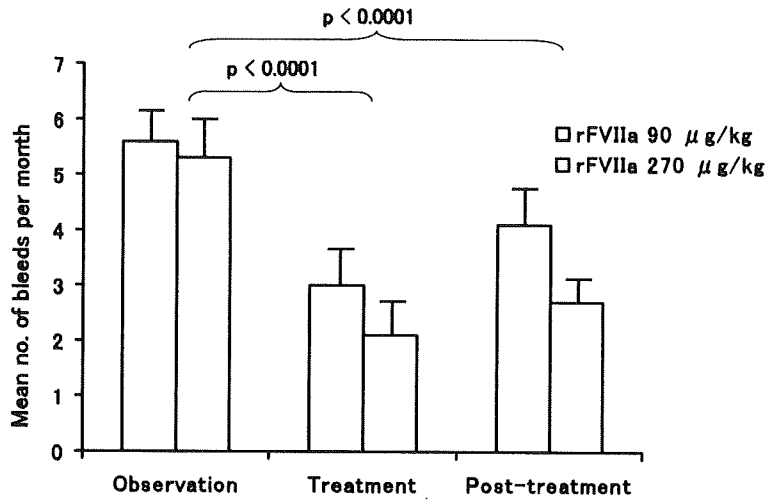


図4 高用量定期投与試験

(文献8)より引用)

いても、1回目の実薬投与のあとに2回のプラセボを投与することにより二重盲検化した。すなわち、在宅治療を実施中の21名の患者を対象として、標準用量(90 µg/kgを3回投与)と高用量(270 µg/kgの単回投与後、プラセボを2回投与)を無作為に割り付けられた順番に従ってクロスオーバーで投与した。治療効果についてはGlobal Treatment Responseと呼ばれる評価方法が用いられた。これは、1, 3, 6, 9時間後に疼痛と関節可動性を、あらかじめ設定されたスコアに従って評点し、そのトータルの変動により有効性を判定する方法でこれまでの評価法と比べて客観的な評価が可能である。

上記の判定法に基づく有効率は、標準用量投与群が70%、高用量投与群が65%であり、両者の間に統計学的有意差は認められなかった(表2)。一方安全性については、トータルで9名の患者に16件の有害事象が報告された。これを投与方法別にみると、標準用量投与群では6名9件、高用量投与群では6名7件で有害事象の発生率は両群間で差がなかった。重症度分類で分けると11件は軽度、4件は中等度、1件は重度と判断された。なお、重度と判断された有害事象は、標準用量投与例に発生したウィ

ルス性気管支炎であった。その他の有害事象は関節痛(4件)、原出血部位以外の関節出血(3件)、捻髪音、疼痛、嘔気、炎症、頭痛、舌嚙、掻痒、皮下結節であった。検査所見については安全性の面で問題となる異常変動はなかった。有害事象の分布は、投与方法による差異は認めなかった。結論として、rFVIIaの高用量単回投与法は、従来の標準用量3回投与と比べて有効性、安全性の面で遜色ないことが二重盲検試験でも裏付けられた。

## 6. 高用量定期投与試験

これまでの「on demand治療」とは対照的に、出血する前から高用量のrFVIIaを定期投与する試験が行われた<sup>8)</sup>。月平均4回以上出血する患者22名を無作為に割り付け、90 µg/kgあるいは270 µg/kgのrFVIIaを、二重盲検化のもと1日1回3ヵ月間連日投与した。それにより、観察期間に比べ、月あたりの出血回数は90 µg/kg投与群で45%、270 µg/kgの投与群で59%減少した。また、定期投与を終了した後もその効果は続き、終了してから3ヵ月間の月あたりの出血回数は観察期間に比べ、90 µg/kg

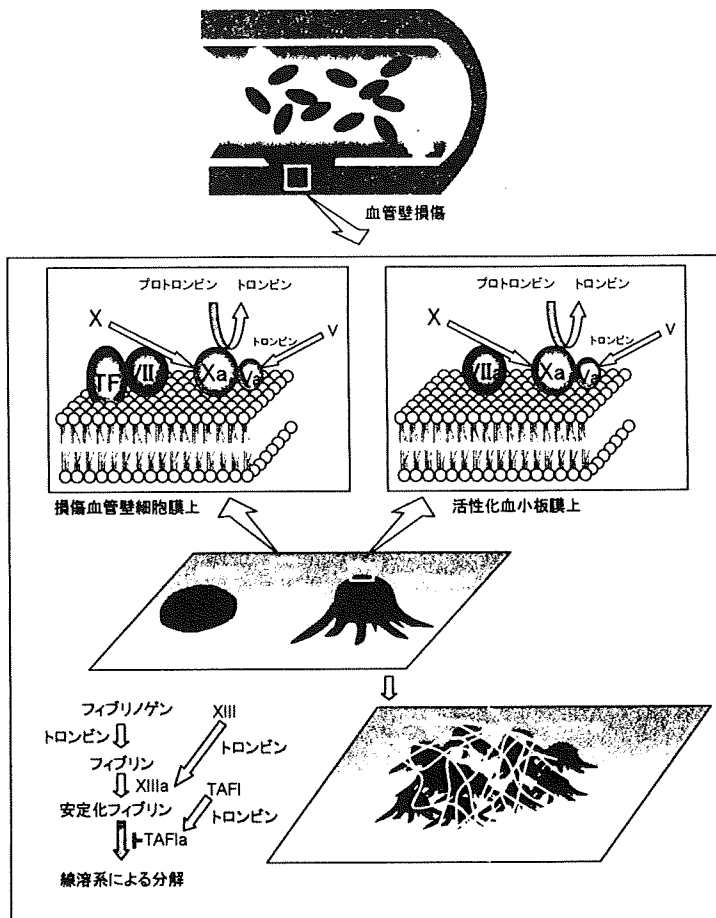


図5 インヒビター保有患者における rFVIIa の止血メカニズム  
 血管壁の損傷部位では、リン脂質膜上で組織因子依存性に、rFVIIa が第 X 因子を活性化する。活性化された第 Xa 因子は第 Va 因子を補酵素とし、プロトロンビンからトロンビンを生成する。トロンビン等によって活性化された血小板膜上では、rFVIIa は（組織因子がなくても）第 X 因子を活性化することができる（以下本文参照）。  
 TF：組織因子，VIIa：組換え活性化型第 VII 因子製剤，TAFI：thrombin activatable fibrinolysis inhibitor.

投与群で 27%、270  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の投与群で 50% 減少した（図 4）。定期投与により、学校の欠席率、職場の欠勤率、入院率が有意に減少し、疼痛および日常生活における可動範囲も改善した<sup>9)</sup>。試験期間中に、有害事象として、血栓症の発生は認めなかった。また、2 つの投与量の間で有害事象の差異は認めなかった。試験の結果は頻回に出血する患者に対して、rFVIIa の

標準用量および高用量定期的連日投与が、患者の QOL 改善に有効であることを示した。また、高用量 rFVIIa の連日投与における安全性が示された。

## 考 察

血友病患者の止血治療は全血のみの時代から、欠乏している凝固因子濃縮製剤の時代へと進み、凝固因子製剤はさらに中間型濃縮製剤、高純度濃縮製剤、遺伝子組換え製剤へと著しく進歩した。製剤の補充療法も、当初は出血してからの投与のみであったが、その後、遠足や運動会など出血の恐れが高いイベント時に予備的に投与する方法が導入され、さらに最近では出血の有無にかかわらず週2~3回定期的に補充する方法が普及しつつある。このような背景の中、患者・家族の関心は、有効性と安全性の担保は当然のこととして、利便性の改善にむけられるようになってきている。例えば、保存温度、溶解操作の簡便さ、1回に注射する製剤の液量、注射の回数などである。とくに注射回数を減らすために半減期の長い製剤の開発が囑望されている。

血友病補充療法のもうひとつの大きな課題は、高力価あるいは高反応型 (high responder type) のインヒビターを保有する患者の治療である。これらの患者は欠乏している凝固因子製剤を輸注してもすぐに不活化されてしまうため、第IX因子や第VIII因子を介した凝固カスケードを迂回 (ショートカット) して活性化血小板上でトロンビンを産生させる製剤 (バイパス製剤) が止血療法に用いられる。現在、我が国でも利用可能なバイパス製剤は、遺伝子組換え製剤である rFVIIa と、血漿由来の活性型プロトロンビン複合体制剤 (APCC: ファイバ®、バクスター株式会社) の2種類である。rFVIIa と APCC の比較で、前者は (1) 液量が少ない、(2) ヒト血液由来の感染のリスクがない、(3) anamnestic response を引き起こさない、(4) 向血栓性が低い、(5) 保険診療上、投与日数の制限がないなど多くの利点がある反面、生体内半減期が成人で2.7時間、小児で1.3時間ときわめて短いため、多くの場合2~3時間毎の投与が必要となるのが欠点である<sup>10)</sup>。そこで、注射

回数を減らすために、従来標準的に投与されている用量よりも高用量を単回投与して止血効果を探る研究が試みられるようになった。

血漿中の rFVIIa の薬理学的濃度が高くなれば、活性化血小板依存性に産生されるトロンビン量 (トロンビンバースト) が増加する<sup>11)</sup>。in vitro の試験によると、血友病患者のように凝固因子が欠乏している血漿では、標準用量の rFVIIa 製剤を投与しても正常レベルのトロンビン産生は起きないが、高用量の rFVIIa 製剤を投与すれば、組織因子および、血小板依存性に、トロンビン産生は正常レベルまで回復することが示された<sup>12)-14)</sup>。大量のトロンビンが産生されれば、オートクライン的により多くの血小板および凝固因子が活性化され、また同様に多くの第 XIII 因子が活性化されるので、フィブリン網がさらに安定化すると考えられる。また、多くのトロンビンが産生されれば、より多くの thrombin activatable fibrinolysis inhibitor が活性化されて線溶系が阻害されるので、一度形成されたフィブリン網がさらに安定化する (図5)<sup>15)</sup>。すなわち、血友病患者に出血が起きた時には、標準用量の rFVIIa 製剤を投与するよりも、高用量の製剤を投与した方が、有利と考えられる。

一般的に、血友病患者に出血が起きた時、早期治療が重要なことは言うまでもない。出血した時に出来るだけ早期に製剤を投与する方が、短時間で止血されやすく、使用する製剤も少なくすむ<sup>16)</sup>。それにもまして重要な点は、止血処置の遅れが、出血による関節軟骨への傷害および滑膜への炎症性刺激を増悪させ、血友病性関節症の進展につながることである<sup>17)</sup>。在宅注射により、家庭あるいは外出先ですぐに製剤が注射できる環境を整備しておくことは、止血コントロールの観点からだけでなく、患者の血友病性関節症の進展抑制という、患者自身の将来的 QOL を考えた場合からも非常に重要と考えられる。

実際に高用量の rFVIIa を投与した場合の止

血効果は既に示した通りで、Kenet らの研究では用量に応じて疼痛が改善するまでの時間が短縮することが示された。また、Parameswaran らの報告でも初回に 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上投与された群は、それ未満の rFVIIa を投与された群と比べて投与回数が明らかに少なくなっており、早期に止血したことが示唆された。一方、その後実施された 2 つの前方視的比較対照試験では、高用量単回投与群と標準用量複数回投与群の間で前者の方が明らかに早期に止血するという成績は得られなかった。従って、高用量単回投与が止血を有意に促進させるか否かについてはなお検討の余地がある。

高用量の rFVIIa を投与する時の最大の問題は有害事象の増加の有無であり、とくに血栓症の発生が危惧される。この点については、すでに述べたいずれの研究においても注意深い観察がなされていたが、血栓症を含めて有害事象の発生率とその内容に差がないことが確認された。これは、前述したごとく rFVIIa は組織因子あるいは活性化血小板依存性にトロンبینを産生することから、その促進作用は傷害を受けた血管部位に限定され、循環血液中あるいは非傷害部位には及ばないためと考えられる。

以上、高用量単回投与は、標準用量複数回投与と比べて、有効性、安全性、経済性のいずれの点でも同等あるいはそれ以上との成績が得られていることから、投与回数を減らして患者・家族の QOL を改善するという観点から明らかに優れた投与方法であろう。現在、我が国でも、270  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単回投与と 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、3 回投与の安全性と有効性をクロスオーバー方式で比較する医師主導型臨床研究 (ノボセブン® 高用量単回投与の有用性の検討、研究統括医師：白幡 聡) が 14 施設の参加を得て進行中である。本研究の特色は、出血時だけでなく非出血時にも 270  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の rFVIIa を投与して、凝血学的動態を詳細に検討していることで、この成績は予備的補充を行う際の安全性と有効性を判断する上で重要な資料となるであろう。我が国でも

高用量単回投与の有効性と安全性が確認され、患者・家族の QOL の改善が得られることが期待される。

## 文 献

- 1) Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, Gilchrist GS, Gill JC, Glader B, Hoots WK, Kisker CT, Lusher JM, Rosenfield CG, Shapiro AD, Smith H, Taft E : Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 80 : 912-918, 1998.
- 2) 白幡 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 : 331-344, 2006.
- 3) Cooper HA, Jones CP, Campion E, Roberts HR, Hedner U : Rationale for the use of high dose rFVIIa in a high-titre inhibitor patient with haemophilia B during major orthopaedic procedures. *Haemophilia* 7 : 517-522, 2001.
- 4) Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Martinowitz U : A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients : a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (Novo Seven®). *J Thromb Haemost* 1 : 450-455, 2003.
- 5) Parameswaran R, Shapiro AD, Gill JC, Kessler CM : HTRS Registry Investigators. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of hemophilic patients with inhibitors : analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia* 11 : 100-106, 2005.
- 6) Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM : A prospective randomized trial of high and standard doses of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 4 : 367-373, 2006.
- 7) 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. *Thromb Haemost* 95 : 600-605, 2006.
- 8) Konkle BA, Ebbesen LS, Friedrich U, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of rFVIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *Blood* 108 (11, part 1, 230a, Abstract 766), 2006.
- 9) Konkle BA, Ebbesen LS, Auerswald GKH, Friedrich U, Ljung RCR, Roberts HR, Hoots WK. Secondary prophylaxis with rFVIIa improves quality of life of hemophilia patients with inhibitors and frequent bleeds. *Blood* 108 (11, part 1, 306a, Abstract 1028), 2006.
- 10) Hedner U, Kristensen H, Berntorp E, Ljung R, Petrini P. Pharmacokinetics of rFVIIa in children. *Haemophilia* 4 : 355, (Abstract) 1998.
- 11) Hoffman M, Monroe III DM, Roberts HR: Activated factor VII activates factor IX and X on the surface of activated platelets : thoughts on the mechanism of action of high-dose

- activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9 : S61-65, 1998.
- 12) Butenas S, Brummel KE, Branda RF, Paradis SG, Mann KG : Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood. *Blood* 99 : 923-930, 2002.
  - 13) Butenas S, Brummel KE, Bouchard BA, Mann KG : How factor VIIa works in hemophilia. *J Thromb Haemost* 1 : 1158-1160, 2003.
  - 14) Kjalke M, Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR, Hedner U, Ezban M : High-dose factor VIIa restores platelet activation and total thrombin generation in a model system mimicking hemophilia A or B conditions. *Thromb Haemost (Suppl.)* : 303, 1999.
  - 15) Lisman T, Mosnier LO, Lambert T, et al : Inhibition of fibrinolysis by recombinant factor VIIa in plasma from patients with severe hemophilia A. *Blood* 99 : 175-179, 2002.
  - 16) Lusher JM : Early treatment with recombinant factor VIIa results in greater efficacy with less product. *Eur J Haematol* 63 (Suppl.) : 7-10, 1998.
  - 17) Luck JV, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS: Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg* 12 : 234-245, 2004.

◆速報◆

国内における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤（注射用ノボセブン®）の高用量単回投与に関する臨床研究  
第I相試験結果—安全性についての報告

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

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

- \*<sup>1</sup>産業医科大学 小児科 [〒 807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1]  
Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan [1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu city 807-8555, Japan]  
Tel: 093-691-7254 Fax: 093-691-9338 e-mail: akira-s@med.uoeh-u.ac.jp
- \*<sup>2</sup>奈良県立医科大学 小児科  
Department of Pediatrics, Nara Medical University
- \*<sup>3</sup>札幌徳洲会病院 小児科  
Department of Pediatrics, Sapporo Tokushuukai Hospital
- \*<sup>4</sup>東京医科大学 臨床検査医学講座  
Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University
- \*<sup>5</sup>荻窪病院 血液科  
Department of Hematology, Ogikubo Hospital
- \*<sup>6</sup>聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 小児科  
Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine Yokohama City Seibu Hospital
- \*<sup>7</sup>静岡県立こども病院 血液腫瘍科  
Division of Hematology and Oncology, Shizuoka Children's Hospital
- \*<sup>8</sup>名古屋大学大学院 医学系研究科 血液・腫瘍内科学  
Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine
- \*<sup>9</sup>名古屋大学医学部附属病院 輸血部  
Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital
- \*<sup>10</sup>兵庫医科大学 血液内科  
Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
- \*<sup>11</sup>兵庫県立こども病院 血液腫瘍科  
Department of Hematology and Oncology, Hyogo Children's Hospital
- \*<sup>12</sup>徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 小児医学分野 発生発達医学講座  
Department of Pediatrics, University of Tokushima
- \*<sup>13</sup>独立行政法人国立病院機構福井病院 小児科  
Department of Pediatrics, Fukui National Hospital
- \*<sup>14</sup>広島大学病院 輸血部  
Division of the Blood Transfusion Services, Hiroshima University Hospital  
受付日：2007年8月8日，受理日：2007年9月18日



## 1. 緒 言

欠乏する凝固因子の補充療法を受けた血友病患者では、当該血液凝固因子に対するインヒビター（同種抗体）が発現することがある。ひとたびインヒビターが発現すると凝固因子製剤による補充療法の止血効果が減弱ないし消失するため、その後の止血治療が困難になる。遺伝子組換え活性化型凝固第 VII 因子製剤（rFVIIa：注射用ノボセブン®、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社）は、インヒビターを保有する血友病 A および B 患者の止血を目的に開発されたバイパス止血製剤であり、我が国では 2000 年 3 月に承認され、「血液凝固 VIII 因子または第 IX に対するインヒビターを保有する先天性血友病および後天性血友病患者の出血抑制」を適応として広く使用されている。その用法および用量は、「初回は 90 µg/kg で、その後は 60～120 µg/kg を出血の種類および程度に応じて適宜増減し、止血が得られ、臨床的改善が観察されるまで、2～3 時間ごとに投与すること」と定められている。しかしながら、乳幼児など血管確保が難しい患者に対して、繰り返し静脈穿刺を行うことは、実地臨床上からも、また、在宅療法を導入する上でも障壁となる。また、医療施設で rFVIIa の投与を受ける場合も、長時間当該施設での滞在を強いられるなど、患者とその家族の負担は大きい。そこで、この問題を解決するために、高用量の rFVIIa を投与することにより、できるだけ一回の輸注で止血を図る方法（以後、高用量単回投与と呼ぶ）が試みられるようになった。海外では rFVIIa 高用量単回投与の臨床研究が複数行われ、その有効性および安全性が検討され、良好な成績が得られたことから<sup>1)</sup>、本年 EU において rFVIIa の高用量単回投与方法が正式に承認された。我が国でも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が 2004 年 8 月から開始され、今回、安全性に関する第 I 相試験が終了したので、本試験における中間成績として報

告する。

## 2. 対象および方法

対象は過去 12 か月間に 3 回以上の関節内出血歴がある第 VIII 因子または第 IX 因子インヒビター（1BU/mL 以上）保有血友病 A または B 患者のうち、本人もしくは代諾者から文書による同意が得られた 22 名（5 歳から 56 歳）である。

これら対象患者に対して、出血時（6 名）または非出血時（16 名）に rFVIIa 270 µg/kg を 2-5 分かけて静脈内に注射し、投与 30 分後における、バイタルサインを含む身体所見を観察した。また、高用量のノボセブンを投与した時の薬理作用を明らかにする目的で、投与 30 分後に採取した血液を用いて凝固波形解析（最大凝固速度および最大凝固加速度）、トロンビン生成試験（TGT）を測定し、rFVIIa（270 µg/kg）投与前後で比較した。同時に血小板数、可溶性フィブリンモノマー、D ダイマー、フィブリノゲンなどの DIC マーカーを測定し、バイタルサインを含む身体所見の観察と併せて rFVIIa 高用量単回投与後の安全性を検討した。可溶性フィブリンモノマーの測定は FM テスト（ロシュダイアグノスティック社）、D ダイマーの測定はコバス試薬 D ダイマー（ロシュダイアグノスティック社）を用いた。凝固波形の解析は、MDA® II（Biomerieux 社）を用いて、APTT の測定法に準じた<sup>2)</sup>。また TGT の測定は、血漿に添加剤としてリン脂質/TF 試薬（終濃度として 16.5 µM : PL, 2 µM : エラグ酸, 6.7 pM : rTF）を加え、生成したトロンビンによる蛍光基質（Z-Gly-Gly-Arg-AMC）の分解を蛍光プレートリーダーで計測し、ソフトウェアプログラム（Thrombinoscope BV 社）で解析する方法を用いた<sup>3)</sup>。

なお、本報告は第 I 相試験の中間報告ではあるが、有害事象については本 rFVIIa 高用量単回投与の事前検査実施以降、第 II 相試験中

Table 1 Comparison of laboratory tests

(n=22)

Test item	Unit	Pre-dosing	Post-dosing*
RBC	$\times 10^6/\mu\text{l}$	4.77 $\pm$ 0.609	4.70 $\pm$ 0.662
WBC	/ $\mu\text{l}$	5992.3 $\pm$ 1913.3	5523.6 $\pm$ 1507.5
Hemoglobin	g/dL	14.2 $\pm$ 2.1	14.0 $\pm$ 2.3
Hematocrit	%	42.2 $\pm$ 6.2	41.3 $\pm$ 6.3
Platelet	$\times 10^3/\mu\text{l}$	239 $\pm$ 74	222 $\pm$ 90
GOT (AST)	U/L	34.7 $\pm$ 25.5	30.4 $\pm$ 19.1
GPT (ALT)	U/L	43.4 $\pm$ 49.5	35.8 $\pm$ 33.5
$\gamma$ -GTP	U/L	39.6 $\pm$ 44.7	38.6 $\pm$ 49.9
ALP	U/L	400.9 $\pm$ 228.7	377.6 $\pm$ 208.8
Total bilirubin	mg/dL	0.707 $\pm$ 0.463	0.762 $\pm$ 0.492
Albumin	g/dL	4.6 $\pm$ 0.3	4.5 $\pm$ 0.2
Total cholesterol	mg/dL	158.0 $\pm$ 30.7	158.4 $\pm$ 27.2
Triglyceride	mg/dL	109.3 $\pm$ 54.9	100.0 $\pm$ 46.6
BUN	mg/dL	12.5 $\pm$ 2.9	11.9 $\pm$ 2.8
Creatinine	mg/dL	0.526 $\pm$ 0.163	0.520 $\pm$ 0.178
Blood sugar	mg/dL	95.7 $\pm$ 31.7	94.7 $\pm$ 13.7
Na	mEq/L	141.4 $\pm$ 2.1	140.3 $\pm$ 2.8
K	mEq/L	3.94 $\pm$ 0.31	3.93 $\pm$ 0.26
Ca	mg/dL	8.83 $\pm$ 1.43	8.88 $\pm$ 1.44
Urine pH		6.43 $\pm$ 0.80	6.21 $\pm$ 0.86

Mean  $\pm$  S.D.

\* Thirty min. after rFVIIa infusion

Table 2 Adverse events

(n=22)

Adverse events	Severity*		
	Mild	Moderate	Severe
Cough	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sense of choking	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Acute bronchitis	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Joint bleeding	2 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)
Acute colitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)
Intracerebral hemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.1%)
Bleeding from gastric polyps	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.5%)
Constipation	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatic dysfunction	2 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

\* Severity

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

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

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

Table 3 Comparison of coagulation parameters

Bleeding (+) (n=6)				
Test item	Unit	Pre-dosing	Post-dosing* <sup>1</sup>	
APTT	sec	132.1±21.8	72.9±9.2	p=0.03
PT	sec	12.4±0.8	6.2±0.3	p=0.03
Soluble fibrin monomer* <sup>2</sup>	+ / -	0/6	1/5	
D-dimer* <sup>3</sup>	µg/mL	0.515±0.564	0.730±0.893	p=0.4
Fibrinogen	mg/dL	242.2±39.5	245.7±74.1	p=0.7
MDA® II ; Coagulation velocity	% T/sec	0.404±0.210	0.763±0.139	p=0.03
MDA® II ; Coagulation acceleration	% T/sec <sup>2</sup>	0.0244±0.0203	0.0694±0.0148	p=0.03
TGT ; tt (time to)-Peak* <sup>4</sup>	min	58.1±3.4	36.4±12.9	p=0.03
TGT ; Peak th (thrombin)* <sup>5</sup>	nM	5.7±10.2	74.4±24.1	p=0.03

Bleeding (-) (n=16)				
Test item	Unit	Pre-dosing	Post-dosing* <sup>1</sup>	
APTT	sec	120.6±17.5	70.7±10.4	p<0.0001
PT	sec	12.2±0.6	6.5±1.0	p<0.0001
Soluble fibrin monomer* <sup>2</sup>	+ / -	0/16	0/16	
D-dimer* <sup>3</sup>	µg/mL	0.616±0.701	0.543±0.609	p=0.6
Fibrinogen	mg/dL	251.4±50.5	227.5±40.1	p=0.06
MDA® II ; Coagulation velocity	% T/sec	0.432±0.185	0.748±0.275	p=0.0006
MDA® II ; Coagulation acceleration	% T/sec <sup>2</sup>	0.0253±0.0160	0.0638±0.0288	p=0.0002
TGT ; tt (time to)-Peak* <sup>4</sup>	min	54.2±6.6	34.6±6.9	p=0.0001
TGT ; Peak th (thrombin)* <sup>5</sup>	nM	1.9±3.9	44.8±19.6	p=0.0001

Mean ± S.D.

\*<sup>1</sup> Thirty min. after rFVIIa infusion.

\*<sup>2</sup> Significant effect of bleeding status was NOT shown on soluble fibrin monomer with p-value of 0.3.

\*<sup>3</sup> Cut off values (<0.10) were delegated as 0.05 for the statistic calculation.

\*<sup>4</sup> Cut off values (> 60) were delegated as 60.1 for the statistic calculation.

\*<sup>5</sup> Significant effect of bleeding status was shown on Peak th with p-value of 0.04.

の2006年12月までに、総計38回の高用量rFVIIaを投与された被験者に発現したあらゆる好ましくない医学的事象を、rFVIIa投与との因果関係の有無に関わらず「有害事象」に掲載した。

### 3. 結果および考察

第I相試験においてバイタルサイン（血圧、脈拍、体温）を含む身体所見（眼・耳・鼻・咽喉及び頸、胸部、呼吸器系、心血管系、消化器系、泌尿生殖器系、筋骨格系、中枢及び末梢神

経系、皮膚）に関しては、高用量rFVIIa（270 mg/kg）単回投与による影響は認められなかった。また、血球系および生化学的臨床検査値にも、影響は認められなかった（Table 1）。一方、第II相試験実施中を含む2006年12月までの間に合計13件（10名）の有害事象が報告された（Table 2）。重度の有害事象としては、関節内出血1件（rFVIIa投与61日後に発現）、急性腸炎1件（同投与4日前に発現）、脳内出血2件（同投与それぞれ58日後、74日後に発現）、胃ポリープからの出血1件（同投与47日後に発現）が報告された。しかし、軽度のもの

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

第 I 相試験において安全性と薬理学的有効性を評価する主要評価検査項目である凝固学的所見については、rFVIIa (270 µg/kg) 単回投与による薬理学的作用により、PT の短縮、APTT の短縮、Peak th 値の増大および tt-Peak 値の短縮が認められた (Table 3)。これは、血友病患者においては、rFVIIa が第 VIII 因子あるいは第 IX 因子を迂回して、直接第 X 因子を活性化させて、内因系および外因系の凝固カスケード反応を押し進めていくためだと考えられる<sup>4)</sup>。一方、DIC マーカーである血小板数、可溶性フィブリンモノマー、D ダイマーおよびフィブリノゲンは、少なくとも 30 分後の時点での評価は、rFVIIa の投与前後で差が認められなかった (Table 3)。凝固波形の解析においては、早期 DIC では 2 相性パターン (biphasic wave : BPW) が観察されることがあるが<sup>2)</sup>、この BPW も観察されず、上記マーカーで観察す

る限り、高用量 rFVIIa による過凝固状態の惹起は認められなかった。

今回の第 I 相試験の結果から、わが国の血友病インヒビター患者においても、rFVIIa 高用量単回投与における薬理作用が裏付けられた。また、第 I 相試験と併せて 2006 年 12 月までの第 II 相試験で得られた成績から、その安全性も裏付けられた。現在、270 µg/kg 単回投与と 90 µg/kg 3 回投与における有効性の差異と、さらなる安全性を明らかにするためのクロスオーバー方式による第 II 相試験が継続中である。

## 文 献

- 1) 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 (注射用ノボセプン®) 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.
- 2) 嶋 緑倫, 松本智子：凝固波形解析, 一瀬白帝, 編集, 図説 血栓・止血・血液学 血栓症制圧のために, 東京, 中外医学社, 2005, 781-788.
- 3) 嶋 緑倫, 松本智子：トロンビン生成試験の実際と応用. 血栓止血誌 18 : 217-225, 2007.
- 4) Rao LV, Rapaport SI : Factor VIIa-catalyzed activation of factor X independent of tissue factor : its possible significance for control of hemophilic bleeding by infused factor VIIa. Blood 75 : 1069-1073, 1990.