◆原 著◆

モノクローナル抗体により高度精製したヒト血液凝固 第 IX 因子製剤 (GA-1013) の多施設共同臨床研究

福井 弘^{*1} 吉田 豊^{*2} 遠藤安行^{*3} 森 和夫^{*4}
 小林紀夫^{*5} 松田重三^{*6} 藤巻道男^{*7} 稲垣 稔^{*8}
 山田兼雄^{*9} 本多康次郎^{*10} 柴田 昭^{*11} 高橋芳右^{*11}
 櫻川信男^{*12} 貝沼知男^{*13} 野村穰一^{*14} 河崎則之^{*15}
 三間屋純一^{*16} 吉岡 章^{*1} 白川 茂^{*17} 出口克己^{*18}
 吉岡慶一郎^{*19} 碓 久雄^{*20} 垣下榮三^{*21} 高田 昇^{*22}
 白幡 聡^{*23} 岸田邦雄^{*24}

A Multicenter Clinical Study of Monoclonal Antibody-Purified Coagulation Factor IX Concentrate (GA-1013) in Treatment of Hemophilia B

Hiromu FUKUI^{*1}, Yutaka YOSHIDA^{*}, Yasuyuki ENDO^{*3}, Kazuo MORI^{*4},
 Norio KOBAYASHI^{*5}, Juzo MATSUDA^{*6}, Michio FUJIMAKI^{*7}, Minoru INAGAKI^{*8},
 Kaneo YAMADA^{*9}, Kojiro HONDA^{*10}, Akira SHIBATA^{*11}, Hoyu TAKAHASHI^{*11},
 Nobuo SAKURAGAWA^{*12}, Tomoo KAINUMA^{*13}, Joichi NOMURA^{*14},
 Noriyuki KAWASAKI^{*15}, Junichi MIMAYA^{*16}, Akira YOSHIOKA^{*1},
 Shigeru SHIRAKAWA^{*17}, Katsumi DEGUCHI^{*18}, Keiichiro YOSHIOKA^{*19},
 Hisao IKARI^{*20}, Eizo KAKISHITA^{*21}, Noboru TAKATA^{*22},
 Akira SHIRAHATA^{*23} and Kunio KISHIDA^{*24}

Key words: monoclonal-purified factor IX concentrate, solvent/detergent treatment, treatment of hemophilia, clinical study

In order to reduce risk factors in the treatment of hemophilia B with prothrombin complex concentrates, a new coagulation factor IX concentrate (GA-1013) was developed by Green Cross Corporation, Osaka, Japan. This product is prepared by immunoaffinity chromatography using a monoclonal antibody (3A6) and virally inactivated by solvent/detergent treatment. GA-1013 has a specific activity of 173 factor IX units/mg of protein, representing a 13,700 fold purification from cryosupernatant.

A multicenter clinical study was conducted in 24 previously treated and 1 previously untreated hemophilia B patients with no inhibitor to evaluate the safety and efficacy of GA-1013. We determined the half life and *in vivo* recovery of this FIX concentrate.

The mean age of the patients was 29.0 years with a range of 9 months 62 years. The mean T1/2 value (n=22) was 20.3±8.93 hr and the mean *in vivo* recovery rate was 69.0±20.12%

calculated from the labelled FIX : C content ($47.6 \pm 14.46\%$ calculated from the actual FIX : C content).

A total of one hundred and seventy-six bleeding episodes were assessed during the 6 months treatment, chiefly on a demand basis. Hemostatic effectiveness was confirmed with an efficacy rate of 93.7% (165/176). No adverse reactions attributed to GA-1013 were observed in any infusion. Neither FIX inhibitors nor antibodies to mouse or goat protein were detected. No significant changes attributed to GA-1013 were seen in vital signs or in laboratory findings including CBC, blood chemistries, virological parameters and immunological data (CD4 and CD8 counts, lymphocyte blastogenesis index and serum immunoglobulins at 1, 3 and 6 months).

These results suggest that monoclonal antibody-purified coagulation FIX concentrate (GA-1013) is safe and efficacious as replacement therapy for hemophilia B.

緒 言

血友病 B は第 IX 因子遺伝子の種々の欠陥に

よる第 IX 因子蛋白の合成障害症である。本症患者の出血に対する治療は第 IX 因子濃縮製剤による補充療法が主体である。ヒト第 IX 因子製

-
- *1 奈良県立医科大学小児科 [〒634 奈良県橿原市四条町 840] : Department of Pediatrics, Nara Medical College
- *2 弘前大学医学部第一内科, The First Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine
- *3 秋田大学医学部救急部, Department of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University School of Medicine
- *4 元東北大学医学部第三内科, The Third Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine
- *5 群馬大学医学部第三内科, The Third Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine
- *6 帝京大学医学部第一内科, The First Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine
- *7 東京医科大学臨床病理, Department of Clinical Pathology, Tokyo Medical College
- *8 荻窪病院小児科, Department of Pediatrics, Ogikubo Hospital
- *9 聖マリアンナ医科大学小児科, Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine
- *10 神奈川県立こども医療センター血液科, Department of Hematology, Kanagawa Children's Medical Center
- *11 新潟大学医学部第一内科, The First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine
- *12 富山医科薬科大学臨床検査医学, Department of Clinical Laboratory Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University
- *13 新潟労災病院内科, Department of Internal Medicine, Niigata Rosai Hospital
- *14 知命堂病院内科, Department of Internal Medicine, Chimeido Hospital
- *15 国立療養所福井病院, National Sanatorium Fukui Hospital
- *16 静岡県立こども病院血液腫瘍科, Department of Hematology-Oncology, Shizuoka Children's Hospital
- *17 三重大学医学部第二内科, The Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine
- *18 三重大学医療技術短期大学部, College of Medical Technology, Mie University
- *19 元国立大阪病院小児科, Department of Pediatrics, National Osaka Hospital
- *20 国立泉北病院小児科, Department of Pediatrics, National Senboku Hospital
- *21 兵庫医科大学第二内科, The Second Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
- *22 広島大学原爆放射医学研究所内科, Department of Internal Medicine, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University
- *23 産業医科大学小児科, Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health
- *24 国家公務員等共済組合連合会浜の町病院小児科, Department of Pediatrics, Hamanomachi Hospital
- * : 治験総括医師 受付 : 1991.7.31. 受理 : 1991.8.9.

剤はヒト血漿を原料とすることから、肝炎ウイルス、免疫不全ウイルス (HIV)、その他未知のウイルスによる感染が問題となる。第 VIII 因子製剤については 1985 年、HIV の不活性化のため乾燥～液状加熱処理され、1988 年には 非 A 非 B 型肝炎ウイルス (HCV)、その他未知のウイルスによる感染を可及的に避けるため新たな液状加熱製剤も一部市販されるようになった。また、化学処理でウイルスを不活性化させ、モノクローナル抗体によるイムノアフィニティークロマトグラフィーでさらにウイルスおよび夾雑蛋白を除き、高度に精製されたモノクローナル抗体製剤が開発、市販されている。一方、第 IX 因子濃縮製剤は 1986 年、HIV 不活性化のため乾燥加熱処理されるようになったが、液状加熱製剤は未だ市販されていない。Yoshioka (1985) らは、抗ヒト第 IX 因子モノクローナル抗体を作成し、第 IX 因子抗原の免疫学的測定法を確立した。最近、(株)ミドリ十字はヒト血漿より陰イオン交換クロマトグラフィーで得た粗製第 IX 因子濃縮物をトリ-(n-ブチル)-ホスフェート (TNBP)/ポリソルベート 80 処理を行い、エンベロープを有するウイルスを不活性化させ、次いで、Yoshioka-Bloom らの抗第 IX 因子モノクローナル抗体を用いて、第 IX 因子を高度に精製した後、さらに乾燥加熱処理を行った製剤 GA-1013²⁾を開発した。

今回、われわれは GA-1013 の提供を受け、血友病 B 患者における血中動態と長期投与による止血効果と安全性を多施設共同研究のもとに検討した。

試験方法

I. 単回投与試験 (薬物動態試験)

GA-1013 の血友病 B 患者に対する生体内回収率、血中半減期および急性副作用について検討した。

1) 対象症例：1990 年 6 月より 1990 年 12 月までの間に 20 施設において観察中の血友病 B 患者 25 例 (重症 15 例、中等症 10 例) を対象とした。次の患者は除外とした。(1) 前回第 IX 因子製剤投与後 3 日以内の患者、(2) 第 IX

因子に対するインヒビター (1 BU/ml 以上) を有する患者、(3) 大量出血を起こしている患者、(4) 高度の心、肺、肝、腎、血液障害、免疫障害を有する患者、(5) その他、医師が不適当と認めた患者。

2) 試験薬：GA-1013 を使用した。本剤は 1 バイアル中に第 IX 因子活性 400 倍 (単位) を含有する凍結乾燥製剤である。添付の注射用蒸留水 4 ml にて溶解すると 100 単位/ml の溶液となる。

3) 患者の同意：試験に先立ち、対象患者もしくは親権者または保護義務者に試験薬剤および試験の内容を説明し、原則として文書にて試験に対する同意を得た。

4) 薬剤の投与：50 単位/kg をめやすとし、全量を 5 分間前後の速度で緩徐に静脈内投与した。なお、投与 3 日前より投与 2 日後まで、試験薬の評価に影響を及ぼすと考えられる他の第 IX 因子製剤およびアドナ、トランサミン、ビタミン K などは禁止した。

5) 観察項目および観察時期

a. 血中第 IX 因子活性：投与前、投与後 30 分、1、2、4、8、24、48 時間に測定した。

b. 臨床症状：Vital signs. (脈拍、呼吸、血圧、体温) については、投与前、投与後 30 分、1、24、48 時間、可能であれば 2、4、8 時にも観察した。また自覚症状および他覚所見については、投与後 48 時間まで随時観察した。

c. 臨床検査：投与前および投与後 24 時間に下記の項目の検査を行った。

ただし、凝固・線溶および血液学的検査については、投与後 30 分にも実施した。

凝固・線溶系検査：AT III, PT, APTT, D-dimer, フィブリノゲン

血液学的検査：赤血球数、Hb 量、Ht 値、白血球数、白血球分画、血小板数

血液生化学的検査：ビリルビン、GOT, GPT, γ -GTP, LDH, ALP, A/G, 総蛋白、BUN, クレアチニン、ハプトロビン

補体検査：CH₅₀, C₃, C₄

尿検査：pH, 蛋白、糖、ウロビリノゲン

d. 副作用：本剤との関連性を否定し得ない

随伴症状ならびに臨床検査値異常について観察した。

6) 評価

a. 血中半減期: 経時的に測定した血中第 IX 因子活性より非線形最小二乗法にり算出した。

b. 生体内回収率: 循環血漿量から得られる理論的上昇期待値に対する実上昇値の比 (%) のうち, 最大値を生体内回収率とした。上昇期待値は以下の式によった。

上昇期待値 (%) = 輸注量 (単位) ÷ [体重 (kg) × 1/13 × 1000 × (100 - Ht) / 100] × 100

GA-1013 の輸注にあたっては表示力価にもとづいて 50 単位/kg をめやすとしたが, 輸注バイアルの第 IX 因子力価を患者の血漿 第 IX 因子測定と同時に測定し, 両方の回収率を算定した。

c. 安全性: 副作用の発現状況により評価した。

II 長期多回投与試験

単回投与試験と同じ研究参加施設の血友病 B 患者 23 例について, 1990 年 6 月より 1991 年 5 月までの間に GA-1013 を多回投与し, 止血効果と安全性を検討した。

1) 試験薬: 単回投与試験と同じ薬剤を用いた。

2) 患者の同意: 単回投与試験の場合と同様に同意を得た。

3) 薬剤の投与および投与期間: 初回投与より 6 ヶ月間の出血時に本剤を投与した。投与量は主治医の判断によった。

4) 観察項目および観察時期: 出血時に GA-1013 を投与し, 以下の項目の観察および検査を行った。

a. 出血症状: 関節, 筋肉出血など閉鎖性出血については, 自覚痛, 圧痛, 関節可動域制限および腫脹を投与前, 投与後 8, 24 時間に下記の基準に基づいて判定した。

0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 重度, 血尿については, 0: なし, 1: 顕微鏡的, 2: 軽度肉眼的, 3: 著明肉眼的

その他の開放性出血については, 0: なし, 1: わずか, 2: 明らか, 3: 多量 (貧血をおこすほど)

b. 臨床検査: 初回投与前および初回投与後 1, 3, 6 ヶ月に下記の検査を行った。

凝固線溶系検査: FIX: C, FIX インヒビター, ATIII, PT, APTT, D-dimer, フィブリノゲン

免疫機能検査: CD4, CD8, (CD4/CD8), PHA*, PWM*, IgG, IgA, IgM, ツベルクリン反応*

ウイルス検査: CMVAb, ATLVAb, HIVAb, HB_sAg, HB_sAb, HB_cAb, HCVAb

抗原性試験: 抗マウス IgG 抗体, 抗ヤギ IgG 抗体

血液学的検査: 赤血球数, Hb 量, Ht 値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数

血液生化学的検査: ビリルビン, GOT, GPT, γ-GTP, LDH, ALP, A/G, 総蛋白, BUN, クレアチニン, ハプトグロビン

* 可能であれば実施

c. 副作用: 本剤との関連性を否定し得ない随伴症状ならびに臨床検査値異常を観察した。

5) 評価

a. 止血効果

(1) 1 出血ごとの初回投与時判定: 初回投与時の止血効果を下記の 5 段階にて評価した。

閉鎖性出血については, 1. 著効: 1 回投与で目的の効果が十分得られた, 2. 有効: 目的に対し部分的効果が得られ, さらに治療すれば目的の効果が得られると考えられた, 3. やや有効: 前項ほどではないが, 効果があると認められた, 4. 不変, 5. 悪化

開放性出血については, 1. 著効: 1 回投与で完全に止血した, 2. 有効: ほとんど止血した, 3. やや有効: 出血は明らかに減少した, 4. 不変, 5. 悪化

(2) 1 出血毎最終判定: 1 出血毎に, 下記の 5 段階にて評価した。

1. 著効: 完全に止血した, 2. 有効: ほとんど止血した, 3. やや有効: 出血は明らかに減少した, 4. 無効, 5. 悪化

(3) 特殊な出血 (頭蓋内出血, 骨折, 口腔内出血等) については, その症状, 投与量, 止血効果等を主治医が別途詳細に記載し評価し

た。

b. 概括安全性：試験終了時に下記の4段階で評価した。

1.安全 2.ほぼ安全 3.安全性にやや問題あり 4.安全性に問題あり

c. 有用性：試験終了時に止血効果と概括安全性より下記の5段階にて評価した。

1.極めて有用 2.有用 3.やや有用 4.どちらともいえない 5.有用でない

試験成績

I. 単回投与試験

1) 対象症例：25例の血友病B患者で、年齢は9ヵ月～62歳（平均29.0歳）、体重は8.5～71.0 kg（平均50.1 kg）、第IX因子活性は1%以下の重症型15例、5%以下の中等症型10例、全例、第IX因子インヒビターは認められなかった（表1）。なお、症例No2と3については投与前8日以内に同種製剤を投与しており、対象除外基準に低触するため、安全性のみの解析対象とした。

2) 血中半減期：血中第IX因子活性の実測測定値より求めた各症例の血中半減期は11.3～46.2時間（平均 20.3 ± 8.93 時間）であった（表2）。ただし、症例No10については経時的測定値におけるバラツキが大きく、算出が困難であったことから除外した。表示力価から求めた期待値および実測値より求めた期待値に対する投与後各時点での回収率の推移を図1に示した。

3) 生体内回収率：表2に示したように、第IX因子投与後30分あるいは1時間、ただし、2例は2時間に最高値を示し、これから求めた生体内回収率は表示力価からは41.8～123.7（平均 $69.0 \pm 20.12\%$ ）であり、実測値からは29.3～87.6%（平均 $47.6 \pm 14.6\%$ ）であった。

4) 臨床症状：脈拍、呼吸、血圧、体温さらに投与後48時間まで観察した自覚所見では本剤投与による異常所見は認められなかった。

5) 臨床検査

(1) 凝固・線溶系検査：本剤投与により、APTTは正常化した。また、PTで30分後に

Table 1 Patient demographics.

Case No.	Clinical Trial		Age (year)	Weight (kg)	FIX:C (%)	FIX inhibitor (BU/ml)
	I*	II**				
1	○	○	28	50.0	<1.0	<1
2	○	○	26	67.2	0.1	<1
3	○	○	43	47.0	0.3	<1
4	○		28	60.0	1.6	<1
5	○		62	48.0	5.0	<1
6	○	○	54	48.0	3.0	<1
7	○	○	25	64.0	<1.0	<1
8	○	○	28	68.0	<1.0	<1
9	○	○	1	9.0	<1.0	<1
10	○	○	9M	8.5	<1.0	<1
11	○		14	47.0	1.0	<1
12	○	○	48	47.0	2.0	<1
13	○		37	59.0	5.0	<1
14	○	○	11	22.8	5.0	<1
15	○	○	17	55.0	<1.0	<1
16	○	○	15	56.0	<1.0	<1
17	○	○	25	70.0	4.0	<1
18	○	○	31	66.0	<1.0	<1
19	○	○	32	61.0	3.0	<1
20	○	○	41	50.0	<1.0	<1
21	○	○	25	49.8	2.0	<1
22	○	○	10	24.2	2.0	<1
23	○	○	40	52.0	<1.0	<1
24	○	○	41	52.0	<1.0	<1
25	○	○	42	71.0	<1.0	<1
26		○	31	60.0	<1.0	<1
27		○	46	60.0	1.0	<1

* : The half-life and in vivo recovery for FIX:C.

** : Evaluation of hemostatic effectiveness of GA-1013

during 6 months treatment, chiefly on a demand basis.

有意な延長（前13.4秒→後14.0秒）が認められた。その他の項目については有意な変動は認められなかった。(2) 血液学的検査、血液生化学的検査、補体検査および尿検査：有意な変動の認められた項目は、いずれも24時間目で赤血球数が減少、白血球数が増加、分葉球数が増加、好酸球数が減少、リンパ球数が減少であった。また、尿検査においては異常は認められなかった。

6) 安全性：本剤によると考えられる副作用は全25例で認められなかったが、2例で血中フィブリノゲン量が投与後30分および24時間（前246→135, 127）あるいは24時間（前257→172）で低下しており、本剤との因果関係はどちらともいえないと判定された。

II 長期多回投与試験

1) 対象症例：23例の血友病B患者で、年齢は9ヵ月～54歳（平均28.3歳）、体重は

Fig. 1 FIX:C decay curves in 23 subjects following administration of GA-1013.
Values were expressed as mean $\pm$ S.D.

Table 2 The in vivo recovery rate and half-life for FIX:C in 23 subjects

Case No.	Weight (kg)	Ht. (%)	Infused FIX:C		FIX:C (%)								Max.FIX:C observed (%) [B]	Expected FIX:C (%) [C]	B/A	In-vivo recovery		Half-life (hr)
			Units	Units/kg [A]	Pre-infusion	Post-infusion (hours)										Based on labelled units	Based on actual units	
						0.5	1	2	4	8	24	48						
1	50.0	35.6	3672	73.4	2	50	46	44	39	32	17	—	48	148	0.65	49.5	32.4	15.8
2	67.2	46.1	4004	59.6	13	90	87	—	—	67	32	—	—	—	—	—	—	—
3	47.0	32.7	4004	85.2	18	91	88	—	—	52	23	—	—	—	—	—	—	—
4	60.0	47.0	4590	76.5	<1	70	67	59	54	37	24	9	70	188	0.92	56.9	37.2	20.2
5	48.0	44.9	3672	76.5	7	91	79	75	67	52	30	17	84	180	1.10	71.2	46.7	19.6
6	48.0	24.6	3672	76.5	3	41	42	41	35	31	21	10	39	132	0.51	45.3	29.5	20.8
7	64.0	45.4	4544	71.0	<1	105	100	101	83	58	23	—	105	169	1.48	88.2	62.1	11.6
8	68.0	38.6	4544	66.8	2.7	—	92	77	60	44	23	9	89.3	141	1.34	89.3	63.3	18.0
9	9.0	40.7	568	63.1	<1	60	—	47	33	27	13	4	60	138	0.95	61.9	43.5	15.2
10	8.5	36.6	568	66.8	<1	96	—	120	69	78	15	7	120	137	1.80	123.7	87.6	—
11	47.0	43.0	3432	73.0	2	59	54	48	44	36	—	10	57	167	0.78	48.7	34.1	18.8
12	47.0	36.0	3408	72.5	<1	94	70	61	54	46	19	11	94	147	1.30	90.4	63.9	16.3
13	59.0	27.7	4200	71.2	4	92	57	49	46	38	18	9	88	128	1.24	103.5	68.8	13.8
14	22.8	37.7	1704	74.7	8.3	84.0	73.9	63.3	53.7	42.2	23.3	10.8	75.7	156	1.01	68.8	48.5	11.3
15	55.0	39.6	4004	72.8	<1	44	46	38	36	29	13	7	46	157	0.63	41.8	29.3	17.0
16	56.0	46.9	3976	71.0	2	87	109	81	72	56	24	13	107	174	1.51	87.7	61.5	14.7
17	70.0	42.7	5005	71.5	5	77	71	68	59	44	21	13	72	162	1.01	63.7	44.4	41.3
18	66.0	44.4	4719	71.5	<1	64	58	72	46	38	19	11	72	167	1.01	61.5	43.1	33.2
19	61.0	47.1	4004	65.6	3	74	61	50	54	46	18	12	71	161	1.08	62.8	44.1	14.8
20	50.0	34.1	3060	61.2	<1	43	—	37	32	30	13	7	43	121	0.70	54.4	35.5	46.2
					(2.5hr) (7hr)													
21	49.8	39.0	3672	73.7	2	70	63	59	54	48	24	14	68	157	0.92	66.0	43.3	18.6
22	24.2	40.4	1704	70.4	<1	74	84	79	70	51	16	8	84	154	1.19	77.8	54.5	16.3
					(7hr)													
23	52.0	44.1	3718	71.5	<1	72	68	62	53	44	26	9	72	166	1.01	62.1	43.4	18.0
24	52.0	40.9	3718	71.5	<1	59	65	55	45	37	25	8	65	157	0.91	59.1	41.4	19.2
25	71.0	45.1	5148	72.5	<1	63	55	49	43	29	18	9	63	172	0.87	52.5	36.6	25.8
Mean±S.D.													1.04 ± 0.308			69.0 ± 20.12	47.6 ± 14.46	20.3 ± 8.93
Number													23			23	23	22

Table 3 Hemostatic effectiveness of treatment with GA-1013 for number of total administration.

Number of total administration	Hemostatic effectiveness					Number of bleeding episodes
	Excellent	Good	Fair	Poor	Worse	
1	100(2)	28(6)	7	0	0	135(8)
2	8	12	1	0	0	21
3	3	4	1	0	0	8
≥ 4	4	6(1)	2	0	0	12(1)
Number of bleeding episodes	120(2)	50(7)	11	0	0	176(9)

(): Number of bleeding episodes with multiple bleeding sites.

Table 4 Hemostatic effectiveness of treatment with GA-1013 for bleeding episodes.

Bleeding site	Hemostatic effectiveness					Total of bleeding episodes	Efficacy rate (Excellent+Good)
	Excellent	Good	Fair	Poor	Worse		
Joint	53	17	7	0	0	77	90.9
Subcutaneous & muscle	42	19	2	0	0	3	96.8
Nasal	0	2	0	0	0	2	100.0
Gum & oral	6	2	0	0	0	8	100.0
Hematuria	2	0	2	0	0	4	50.0
Traumatic & others	6	1	0	0	0	7	100.0
Operation & tooth extraction	4	2	0	0	0	6	100.0
Multiple sites	2	7	0	0	0	9	100.0
Total of bleeding episodes	115 (65.3)	50 (28.4)	11 (6.3)	0	0	176 (100)	93.7

8.5~71.0 kg (平均 50.4 kg), 重症型 16 例, 中等型 7 例で, 全例で第 IX 因子インヒビターは認められなかった (表 1)。

なお, 症例 No27 は投与 3 ヶ月目に感染症を合併し, 試験を中止したことから, 3 ヶ月までの試験成績を採用した。また症例 No2 は全て予防のため, 安全性のみ採用とした。

出血回数は 22 例で観察期間中 176 出血 (投与回数 278 回), 出血部位は関節出血 77 回, 皮下・筋肉出血 63 回, 鼻出血 2 回, 歯肉・口腔内出血 8 回, 血尿 4 回, 外傷・その他 7 回, 手術・抜歯 6 回および複数部位の出血 9 回であった。

2) 止血効果

(1) 投与ごとの止血効果: 投与量については 10~20 単位/kg が最も多く, 176 回中 70 回 (39.8%) であり, 40 単位/kg 以下の投与が

149 回 (84.7%) と大部分を占めていた。

止血効果の判定では, 著効 104 回 (59.1%), 有効 59 回 (33.5%), やや有効 11 回 (6.3%), 不変 2 回 (1.1%) であり, 有効以上では, 92.6%, やや有効以上では, 98.9% であった。

(2) 出血ごとの止血効果: 176 回の出血に対して 1 回の投与が 135 回 (76.7%) と大部分を占めていた。ほとんどの症例は 4 回までの投与であったが, 5 回以上投与した症例は関節出血の重症 1 例で安静が保てず, 運動等により再出血を起こしたものの, 皮下・筋肉出血では重症の 1 例で途中で投与量を増加したものの, さらに複数部位出血の 1 例では, 交通事故で入院し, 積極的に投与したものであった。

関節出血および皮下・筋肉出血とも 10~20 単位/kg の投与量が最も多く, 手術・抜歯では 50 単位/kg を超えるものが多かった。

総投与回数別の止血効果については、1 回投与では、著効 74.1%, 有効 20.7%, やや有効 5.2% であり、有効以上では 94.8%, やや有効以上では 100% であった。2 回投与以上でも、有効以上は 90% 前後であり、やや有効以上は 100% であった (表 3)。

出血部位別止血効果については、有効以上では、関節出血 90.9%, 皮下・筋肉出血 96.8% であり、すべての出血部位でやや有効以上で 100% であった。出血ごとの止血効果は、有効以上 93.7% およびやや有効以上 100% であった (表 4)。

3) 臨床検査

(1) 凝固・線溶系検査, 血液学的検査および血液生化学検査: 第 IX 因子インヒビターの発生は認められなかった。有意な変動の認められた項目は, ATIII が 1 ヶ月目で上昇, フィブリノゲン量が 3 ヶ月目で上昇, ヘモグロビン量が 1 ヶ月目で上昇, 分葉球が 3 および 6 ヶ月目で上昇, 間接ビリルビン量が 6 ヶ月目で低下, LDH が 1 ヶ月目で上昇, ALP が 1, 3 および 6 ヶ月目で上昇, 総蛋白量が 1 および 6 ヶ月目で上昇, クレアチニンが 6 ヶ月目で上昇であった。その他については有意な変動は認められなかった。

(2) 免疫機能検査, 抗マウスおよびヤギ IgG 抗体検査およびウイルス学的検査: 有意差の認められた項目は, IgM 量で 6 ヶ月目で上昇していた。CD4, CD8, CD4/CD8 比を含めて, その他の項目については有意な変動は認められなかった。

ELISA 法により測定した抗マウス IgG 抗体は, 健常人 107 名の平均値+2 標準偏差以下が 20 例であり, 残りの症例 2 例については投与前を含めて全期間を通じてこれよりも高いものの, 増加は認められなかった。

抗ヤギ IgG 抗体の測定結果では, 健常人の値に比べて, 投与前を含めて全期間で高い症例が多かったが, 一定の値を維持し, 増加した症例は認められなかった。

抗 CMV 抗体, HB ウイルスマーカーおよび抗 HCV 抗体, さらに抗 HIV 抗体, 抗 ATL V 抗体いずれにおいても, 本剤により明らかに陽

転化した症例は認められなかった。症例 No.9 と 10 については抗 HBs 抗体が陽転化した, この 2 例は HB ワクチン接種によるものであった。症例 No.10 については今回の GA-1013 が初めての血液製剤投与例であり, 6 ヶ月までの追跡では, CMV, HCV, HTLV-I, HIV のウイルス感染に対しても安全であった。

4) 副作用: 全観察期間を通じて, 全 23 例に副作用は認められなかった。本剤との因果関係を否定できない臨床検査値異常としては, 1 例で GOT, GPT, ALP がそれぞれ 3 ヶ月目で 142, 199, 443 と上昇しており, 6 ヶ月目では 45, 61, 292 と低下した。この症例は肝炎の既往症および胆石症の合併症があり, 本剤との因果関係は多分なしと判定された。他の 1 例ではハプトグロビンが 1 および 3 ヶ月目で低下しており, 本剤との因果関係はどちらもといえないと判定された。また, ほかの 1 例では LDH の上昇が 3 ヶ月目で認められたが, 併発した重篤な感染症による影響と推測され, 本剤との因果関係はどちらもいえないと判定された。

5) 総合評価: 副作用の発現状況より判定した概括安全度は安全が 100% であった。

止血効果と概括安全性より判定した有用性は極めて有用 63.6%, 有用以上で 100% であった。

考 察

今回検討した GA-1013 は, モノクローナル抗体を用いることにより, 従来の製剤に比較して 80 倍以上の純度をもつ高度精製品であり, さらにウイルス感染防御のために, TNBP/ポリソルベート 80 (SD) 処理と乾燥加熱処理を実施している (図 2)。SD 処理は, 1985 年, ニューヨーク血液センターにより開発されたもので, B 型および非 A 非 B 型肝炎ウイルスや HIV に対する不活化法として信頼性の高い処理法として知られている³⁾。

25 例の単回投与試験により, 血中半減期は, 平均 20.3 時間, 生体内回収率は治験薬パイアルの表示力価で算出した場合には, 表 4 のごとく平均 69.0% であった。また, 実測値により算出した場合では, 平均 47.6% であった。こ

Fig. 2 Manufacturing flow diagram of GA-1013.

の成績は Cash⁴⁾ および吉岡ら⁵⁾ の 18~24 時間, 40~50% と一致していた。また, 1 単位/kg 投与すると, 0.51~1.80%, 平均 1.04% 上昇するという結果で, 長尾⁶⁾ の 0.5~1.5%, 平均 1% 上昇するという結果ともよく一致していた。これらの成績は従来の製剤を含めた既存の市販品での生体内回収率 51.4~86.7%⁷⁾ と同様な成績であった。

予防投与の 1 例を除いた 22 例について 6 ヶ月間の止血効果を検討し, 各出血エピソードについて, 初回投与時および出血ごとの総合判定をした。1 回投与が, 76.7%, 40 単位/kg 以下の投与が 84.7% と大部分を占めており, 有効以上では関節出血 90.9%, 皮下・筋肉出血 96.8%, やや有効以上では, どちらも 100% であった。全出血部位での止血効果は, 有効以上 93.7%, やや有効以上 100% という成績であった。これは, 従来の製剤での止血効果と同等の成績であった。

安全性の検討では, 全試験において副作用は

認められず, 臨床検査値においても明らかに本剤に起因する変動は認められなかった。製造工程中で用いられるマウス IgG あるいはヤギ IgG に対する抗体の発生についても 6 ヶ月間の投与観察では認められなかった。また, 第 IX 因子インヒビターの発生も認められなかった。抗 CMV 抗体, HB ウイルスマーカーおよび抗 HCV 抗体, 抗 HIV 抗体, 抗 ATL 抗体のいずれにおいても本剤により明らかに陽転化した症例は認められず, 特に症例 No.10 についてはこれまで血液製剤を使用していない症例であり, GA-1013 のウイルス学的な安全性については確認された。

以上のように GA-1013 は高い有効性および安全性をもったすぐれた血友病 B 患者に対する治療剤であると考えられる。

文 献

- 1) A. Yonhioka, J.C. Giddings, J.E. Thomas, Y. Fujimura and A.L. Bloom: Immunoassays of factor IX antigen using monoclonal antibodies., *British Journal of Haematology*, **59**:265~275, 1985.
- 2) Y. Iga: Large scale production and properties of solvent/detergent treated factor IX concentrate highly purified by monoclonal antibody immunoaffinity., *Proc. 6th Int. Symp. H.T.*, 107~116, 1990.
- 3) B. Horowitz, M.E. Wiebe, A. Lippin and M.H. Stryker: Inactivation of viruses in labile blood derivatives, I. Disruption of lipid-enveloped viruses by tri (n-butyl) phosphate detergent combinations., *Transfusion*, **25**:512~522, 1985.
- 4) Cash, J.D.: Blood replacement therapy. In: Bloom, A.L. & Thomas, D.P. (eds.), *Haemostasis and Thrombosis*, 2nd Ed., Churchill Livingstone, 585~607, 1987.
- 5) 吉岡 章: 血液凝固異常, *小児科*, **29**(9):939~949, 1988.
- 6) 長尾 大: 今日の治療指針, 医学書院, 東京, 1987, 494~495.
- 7) 血友病治療薬ガイドブック, 社団法人日本血液製剤協会発行, 東京, 1988.