

Abstract

第 IX 因子製剤による定期補充療法と患者間における薬物動態のバラツキ

Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation

C.T. Kisker, A. Eisberg, B. Schwartz and the Mononine Study Group

今回我々は、第IX因子 (FIX) レベルを出血予防レベル (2%以上) に維持するために必要とされる FIX 製剤の用量を検討するため、インヒビターのない重症 FIX 欠乏症 (FIX レベルが1%以下) 患者 15 例を対象に二重盲検クロスオーバー試験を実施した。超高純度血漿由来 FIX 製剤である Mononine と遺伝子組換え型 FIX 製剤である BENEFIX をクロスオーバー方式で患者に投与し、両製剤の薬物動態を評価した。結果として、Mononine 投与における回収率 (中央値) は $1.67 \pm 1.07 \text{ IU dL}^{-1}/\text{IU kg}^{-1}$, BENEFIX 投与では $0.86 \pm 0.32 \text{ IU dL}^{-1}/\text{IU kg}^{-1}$ であった ($p = 0.0002$)。一方、半減期 (中央値) は Mononine で 12.9 ± 1.7 時間, BENEFIX で 13.7 ± 2.9 時間であった ($p = 0.016$)。各患者について用量 - 活性曲線をコンピューターを用いてシミュレートし、各製剤について複数の投与スケジュールにおいて2%以上のレベルを30日間維持

する上での用量-活性曲線を作成した。薬物動態分析の結果、2%以上のレベルを30日間維持するために必要とされる製剤の量 (中央値) は、3日ごとの投与では Mononine で 677 IU/kg ($388 \sim 6,005 \text{ IU/kg}$), BENEFIX で $1,168 \text{ IU/kg}$ ($268 \sim 13,085 \text{ IU/kg}$) であった。また、2002年12月の時点における University of Iowa での両剤の価格は Mononine が 0.87 ドル/単位, BENEFIX が 0.86 ドル/単位であったが、これに基づけば、平均的小児 (体重 25 kg , 8歳) の場合、3日ごとの投与で30日間の定期補充療法 (予防投与療法) にかかる費用 (中央値) は Mononine で $19,972$ ドル, BENEFIX で $34,456$ ドルであった。しかし、患者間において回収率および半減期に大きなバラツキがみられ、適切な投与スケジュールと定期補充療法に最適な製剤を決定するためには、患者ごとに薬物動態を評価する必要があると考えられた。

Table 1. Summary of main pharmacokinetic parameters.

Parameter	Mononine [®] 15 patients Median (range)	BENEFIX [™] 15 patients Median (range)
Recovery (IU dL^{-1} per IU kg^{-1})	1.67 (0.85–4.66)	0.86 (0.39–1.48)
Volume of distribution (dL kg^{-1})	0.61 (0.24–1.27)	1.18 (0.80–2.71)
Elimination rate (1 per hour)	0.054 (0.049–0.085)	0.051 (0.035–0.087)
Half-life (h)	12.9 (8.1–14.1)	13.7 (7.9–20.0)
Estimated C_{max} (IU dL^{-1})	78 (39–212)	42 (20–62)
Area under the curve ($\text{IU dL}^{-1} \cdot \text{h}$)	1199 (696–3094)	703 (372–1400)
Clearance [$(\text{IU kg}^{-1})/(\text{IU dL}^{-1} \cdot \text{h})$]	0.042 (0.016–0.072)	0.071 (0.036–0.143)

Table 2. Summary of estimated monthly amount of product needed to maintain a trough level of 2 IU dL^{-1} .

Dosing scheme	pd-FIX 15 patients median (range) (IU kg^{-1})	r-FIX 15 patients Median (range) (IU kg^{-1})
Continuous infusion	61 (24–105)	104 (52–209)
Dosing every day	119 (60–262)	194 (87–522)
Dosing every 2 days	262 (160–1147)	470 (154–2383)
Dosing every 3 days	677 (388–6005)	1168 (268–13085)