

Table 1. Patient clinical and laboratory data while on sequential therapy.

Total days of APCC + rFVIIa	Thrombosis	Days with platelets < 150 × 10 ⁹ L ⁻¹ (150–450 × 10 ⁹ L ⁻¹)	Days with fibrinogen < 150 g L ⁻¹ (200–400 g L ⁻¹)	Days with D-dimer > 0.5 mg L ⁻¹ (<0.5 mg L ⁻¹)
4	None	0	0	0
27	None	0	0	0
7	None	0	0	0
31	None	0	0	0
22	None	0	0	0

Normal ranges are in parentheses.

APCC, activated prothrombin complex concentrate; rFVIIa, recombinant factor VIIa.

Table 2. The various regimens used in sequential therapy.

Hour	Regimen 1	Regimen 2	Regimen 3
0	APCC	APCC	APCC
2			
4			
6	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa
8		rFVIIa	rFVIIa
10			rFVIIa
12	APCC	APCC	APCC
14			
16			
18	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa
20		rFVIIa	rFVIIa
22			rFVIIa
24	APCC	APCC	APCC

Of note, regimen 1 was the most common one used with regimens 2, 3 and 4 reserved for the most severe bleeds.

APCC, activated prothrombin complex concentrate; rFVIIa, recombinant factor VIIa.

ンは積極的で強いレジメンであるため、適用するに当たっては患者に入院してもらい、注意深いモニタリングと頻回のスクリーニングにより血栓症およびDICに対する評価を実施することが推奨される。また、本レジメンを適用する際は、抗線溶薬の使用は避けるべきである。

Abstract

血友病 A 患児および成人患者における遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤 (NovoSeven[®]) の薬物動態の比較

Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven[®]) in children vs. adults with haemophilia A

A. Villar, S. Aronis, M. Morfini, E. Santagostino, G. Auerswald, H. F. Thomsen, E. Erhardtsen and P. L. F. Giangrande

本研究の目的は、血友病 A 患児における遺伝子組換え活性型第 VII 因子 (rFVIIa) 製剤 (NovoSeven[®])

の薬物動態プロフィールを明確にするとともに、成人血友病 A 患者における薬物動態と比較することである。患児 12 例 (2 ~ 12 歳) には rFVIIa 製剤 90 μg/kg および 180 μg/kg を 48 時間から 1 か月の休薬期間を置いて、無作為の順番でそれぞれ単回投与した。

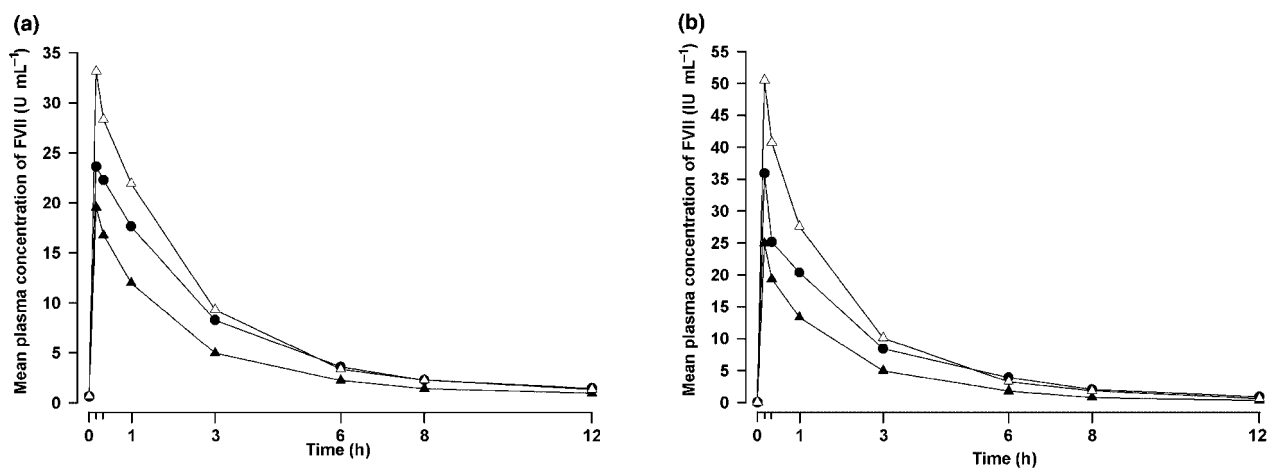


Fig. 2. (a) Mean plasma concentrations of FVII in patients with haemophilia A vs. time, based on the FVII:C assay, after administration of single bolus doses of (▲) rFVIIa 90 $\mu\text{g kg}^{-1}$ in children, (△) rFVIIa 180 $\mu\text{g kg}^{-1}$ in children, and (●) rFVIIa 90 $\mu\text{g kg}^{-1}$ in adults. (b) Mean plasma concentrations of FVII in patients with haemophilia A vs. time, based on the FVIIa assay, after administration of single bolus doses of (▲) rFVIIa 90 $\mu\text{g kg}^{-1}$ in children, (△) rFVIIa 180 $\mu\text{g kg}^{-1}$ in children, and (●) rFVIIa 90 $\mu\text{g kg}^{-1}$ in adults.

Table 4. Summary of activated recombinant coagulation factor VII (rFVIIa) pharmacokinetic results in various patients with haemophilia.

Types of populations	Number of patients	Dose ($\mu\text{g kg}^{-1}$)	Dose period (h)				
			CL ($\text{mL kg}^{-1} \text{h}^{-1}$)	V (mL kg^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	
Previous trials							
Japanese patients with haemophilia A or B [7]	8	120	24	Not done	Not done	3.5	Not done
Adults with haemophilia A or B [8]	14	17.5–70	24	33	109	2.7	3.3
Children with haemophilia A or B [9]	6	114–196	4	67	Not done	1.3	1.9
Present trial							
Children with haemophilia A	12	90–180	12	58	164	2.6	2.8
Adults with haemophilia A	6	90	12	39	128	3.1	3.3

All data are based on model-independent methods and assessed by the FVII:C assay; $t_{1/2}$, half-life; CL, clearance; MRT, mean residence time; V, volume of distribution.

成人患者 (18 ~ 55 歳) 6 例には, rFVIIa 製剤 90 $\mu\text{g/kg}$ を単回投与した。薬物動態は, ノンコンパートメント法に基づいて解析した。投与後, 患児の血漿中 FVII レベルは投与量に比例して増加した。体重で調整した全身クリアランスは, 成人に比べて患児では有意に速やかであった [58 vs. 39 mL/kg/h (FVII:C), 78 vs. 53 mL/kg/h (FVIIa), $p < 0.05$]。小児では成人に比べて定常状態における分布容積が大きい傾

向がみられた ($p > 0.05$)。患児では, 今回使用した用量 (90 $\mu\text{g/kg}$ および 180 $\mu\text{g/kg}$) において血漿中 FVII レベルの投与量依存性が確認された。また, 患児では 90 $\mu\text{g/kg}$ 投与後, 成人に比べて有意に速やかなクリアランスが認められ, 成人と同等の血漿中レベルを得るためには高用量投与が必要であることが示唆された。