

## Abstract (Therapy)

### 軽症フォンヴィレブランド病における遺伝子組換えインターロイキン-11の有効性：第II相前方視的オープンラベル段階的用量比較試験

#### A phase II prospective open-label escalating dose trial of recombinant interleukin-11 in mild von Willebrand disease

M. V. Ragni, R. C. Jankowitz, H. L. Chapman, E. P. Merricks, M. T. Kloos, A. M. Dillow and T. C. Nichols

フォンヴィレブランド因子 (VWF) は、血小板の血管内皮への接着を仲介する多量体糖蛋白質であり、フォンヴィレブランド病 (VWD) ではその血液中レベルが低下している。VWDの治療ではデスマプレシン酢酸塩水和物 (1-デアミノ-8-D-アルギニンバソプレシン; DDAVP) が最も一般的に使用されているが、タキフィラキシーを伴うことに加え、静脈内輸注であるがゆえの不便さなど、その使用には限界がある。また、DDAVPは全投与症例の20%で無効であると報告されている。造血活性および抗炎症活性をもつgp-130シグナル伝達サイトカインである遺伝子組換えヒトインターロイキン-11 (rhIL-11) は、ヘテロ接合体 (VWF<sup>+/-</sup>) マウスおよびイヌにおいてVWF抗原とその活性を増加させることが証明されている。今回我々は、出血を呈していない軽症VWD症例を対象に、rhIL-11の生物学的有効性と安全性を第II相前方視的オープンラベル段階的用量比較試験で評価した。9例にrhIL-11 10 µg/kg, 25 µg/kg または50 µg/kgを1日1回7日間にわたり皮下投与した。投与後、VWFおよび第VIII因子 (FVIII) の

レベルはゆっくりと進行性に増加した。この効果は7日目まで持続し、VWFおよびFVIIIのレベルは、治療開始前と比較して1.5～3倍へ増加した。7日目のrhIL-11投与後のDDAVP 0.3 µg/kg静脈内投与では、これらのレベルがさらに増加し、rhIL-11の作用機序がDDAVPの作用機序と異なることが示唆された。定量PCRで測定した血小板におけるVWF mRNAの発現は、治療開始時と比較して2～8倍へ増加し、rhIL-11の作用機序が、VWF mRNAのアップレギュレーションであることが示唆された。14日目 (投薬終了日から7日目) の評価では、VWFおよびFVIIIのレベルは、治療開始前の値に復していた。rhIL-11の忍容性は良好で、軽症の高血圧、低カリウム血症および体液貯留が認められたが、いずれもグレード1未満の事象であった。本研究でrhIL-11は、軽症VWD症例においてVWFレベルを増加させることが示され、この患者集団の出血予防および止血治療における本剤の有効性を決定するための臨床試験実施の妥当性が証明された。

**Table 3.** Per cent increase in VWF and FVIII activity and antigen after recombinant IL-11.

	Dose I (10 µg kg <sup>-1</sup> )	Dose II (25 µg kg <sup>-1</sup> )	Dose III (50 µg kg <sup>-1</sup> )
	Mean level (per cent over baseline)		
<b>VWF:RCo</b>			
Day 1, pre	85 (68–98) <sup>†</sup>	72 (45–100)	114 (57–160)
Day 1, 30 min	104 (122%)	81 (112%)	105 (92%)
Day 4, 30 min	138 (162%)	107 (149%)	179 (157)
Day 7, 30 min	152 (179%)	81 (144%)	179 (157)
Day 7, after DDAVP	267 (314%)*	114 (158%)	359 (315)
<b>VWF:Ag</b>			
Day 1, pre	101.8(67.6–139.2)	59.1 (48.7–75.1)	109.5 (53.0–204.3)
Day 1, 30 min	120.0 (118%)	32.0 (54%)	116.3 (106%)
Day 4, 30 min	158.6 (156%)	101.8 (172%)	240.3 (219%)
Day 7, 30 min	154.5 (152%)	104.9 (177%)	206.3 (188%)
Day 7, after DDAVP	301.5 (296%)*	113.2 (191%)	276.8 (253%)*
<b>FVIII:C</b>			
Day 1, pre	147.9 (115.8–202.2)	59.4 (16.2–99.5)	46.7 (10.9–101.1)
Day 1, 30 min	155.2 (105%)	47.2 (79%)	42.7 (91%)
Day 4, 30 min	186.2 (126%)	114.8 (193%)	64.9 (139%)
Day 7, 30 min	199.5 (135%)	67.9 (114%)	68.7 (147%)
Day 7, after DDAVP	307.9 (208%)	164.4 (277%)	147.8 (316%)
<b>FVIII:Ag</b>			
Day 1, pre	97.8 (74.0–129.8)	57.8 (18.1–79.6)	36.1 (8.2–62.2)
Day 1, 30 min	93.9 (96%)	42.9 (74%)	29.1 (81%)
Day 4, 30 min	146.9 (150%)	129.0 (223%)	45.1 (125%)
Day 7, 30 min	143.9 (147%)	131.1 (227%)	48.5 (134%)
Day 7, after DDAVP	295.5 (302%)**	221.1 (382%)	105.4 (292%)

DDAVP, 1-8 deamino-D-arginine vasopressin; VWF, von Willebrand factor; VWF:RCo, von Willebrand ristocetin cofactor; IL, interleukin; FVIII:C, clotting factor VIII; Ag, antigen.

<sup>†</sup>Range in parentheses. Statistical significance is indicated by \* for  $P < 0.01$  and \*\* for  $P < 0.05$ .

## Abstract (Quality of life)

### 小児医療から成人医療への移行が血友病患者とその両親に与える影響に関するパイロット研究：患児と両親の不安、疾患に関係する両親の悩み、健康関連 QOL

A pilot study on the effects of the transition of paediatric to adult health care in patients with haemophilia and in their parents: patient and parent worries, parental illness-related distress and health-related Quality of Life

E. Geerts, H. Van De Wiel and R. Tamminga

本パイロット研究の目的は、血友病患者の小児医

療から成人医療への移行が患児とその両親に与える影響を評価することである。移行前の14歳以上の患児(9例)[15.3±1.1歳(平均±標準偏差)]とその