

Abstract

インヒビターのある/ない血友病AおよびB患者における関節, 筋肉および皮膚粘膜出血の治療で組換え型第VIIa因子の2用量を比較した無作為化二重盲検試験

A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors

J. M. Lusher, H. R. Roberts, G. Davignon, J. H. Joist, H. Smith, A. Shapiro, et al.

組換え型第VIIa因子 (rFVIIa) は血友病患者の治療でインヒビターを「バイパス」するため開発された凝固因子製剤である。本研究の主な目的は、インヒビターを発現している、またはしていない血友病AおよびB患者の関節, 筋肉および皮膚粘膜出血の治療でrFVIIaの2用量 (定期的に静脈内投与) の有効性を比較することであった。研究デザインは平行群による世界的な規模の多施設無作為化二重盲検試験であった。患者は2組の治療群A: 35 µg/kg またはB群: 70 µg/kg に無作為に割り当てられた。それぞれの組内で、ある患者は35 µg/kg が投与され、別の患者には70 µg/kg が投与された。本試験のために20カ所から150人の被験者がスクリーニングされ、116人がベースライン評価を受けた。このうち84人がプロトコルに従って治療され、32人が本プロトコルでの治療を受けなかった。その多くが一定の出血症状を起こさず診療所に再び来なかったためである。179回の出血エピソードが治療され、そのうち145回 (81%) が急性関節出血であった。両投与方法とも有効で、71%が著効 (59%および60%) または有効 (12%および11%) の反応を示した。全体として、関節出血のエピソード毎に投与された投与回数の平均値または中央値はそれぞれ3.1または2であった。平

均投与回数は70 µg/kg群では3.1, 35 µg/kg群では2.7であった ($p = 0.142$)。本試験により、rFVIIaの35 µg/kg または70 µg/kgの用量は両者とも、第VIII因子または第IX因子に対するインヒビターをもっている血友病患者の関節または筋肉出血の治療において安全かつ妥当な効果をもたらすことができるとの結論が得られた。インヒビターをもつ血友病患者の関節および筋肉の出血を治療するのに適切な投与方法は、35 ~ 70 µg/kg を2 ~ 3時間の間隔で止血が達成されるまで投与することと考えられる。

Table 3A. Characteristics of joint bleeds treated.

Characteristic	35 µg kg ⁻¹	70 µg kg ⁻¹	P
Number of bleeds per patient; mean (range)	2.0 (1-6)	2.2 (1-4)	0.321 *
Mean time (range) from onset of bleed to start of treatment (h)	13.2 (2-28)	20.7 (2-30)	0.147 †
Median time (h) from onset of bleed to start of treatment	8.4	10.0	

* P value assesses the significance of the difference between dosage groups and was determined by an analysis of variance model adjusting for centre group. † P value assesses the significance of the difference between dosage group and was determined using survey data linear regression with patient as the primary sampling unit and with an adjustment for centre group.

Table 3B. Efficacy of rFVIIa in 144 evaluable episodes of acute hemiarthrosis.

Parameter	Value	35 µg kg ⁻¹ (n = 5)	70 µg kg ⁻¹ (n = 85)	P
Global response	Ineffective (0)	7 (12%)	8 (9%)	0.912*
	Partially effective (1)	10 (17%)	17 (20%)	
	Effective (2)	7 (12%)	9 (11%)	
	Excellent (3)	35 (59%)	51 (60%)	
Response per bleed‡	Mean	2.19	2.21	0.714†

* P value assesses dosage group difference and is based on the proportional odds test using survey data techniques with patient as the primary sampling unit. † P value assesses dosage group difference using survey data regression adjusting for centre group bleed severity, an indicator of target joint, an indicator of weight-bearing joint, type of haemophilia and an indicator of whether or not the patient had inhibitors. Patient is the primary sampling unit. ‡The mean 'response per bleed' is obtained by assigning the scores 0, 1, 2, 3 to the primary endpoint as shown in the table, and then calculating the mean score per dose group.

Table 3C. Efficacy of rFVIIa (primary endpoint*) for 126 joint bleeds by time from onset of bleed to start of treatment.

	≤ 4 h		> 4-9 h		9-18 h		> 18 h	
	35 µg kg ⁻¹ n = 13	70 µg kg ⁻¹ n = 17	35 µg kg ⁻¹ n = 16	70 µg kg ⁻¹ n = 19	35 µg kg ⁻¹ n = 19	70 µg kg ⁻¹ n = 16	35 µg kg ⁻¹ n = 7	70 µg kg ⁻¹ n = 25
Global response								
Ineffective	2(15%)	1(6%)	0	2(10%)	4(21%)	1(6%)	1(14%)	1(4)
Partially effective	1(8)	2(12)	2(13)	3(16)	3(16)	2(13)	2(29)	9(36)
Effective	2(15)	2(12)	2(13)	0	2(11)	0	0	6(24)
Excellent	8(62)	12(70)	12(74)	14(74)	10(52)	13(81)	4(57)	9(36)

n = number of patients per group. Percentage of total number in same time of onset to treatment group is shown in parentheses. * Primary endpoint is the investigator's global evaluation of the response to treatment at 12 ± 2 h post-initiation of treatment, or at the end of treatment, whichever came first.

Table 3D Efficacy of rFVIIa on joint bleeds treated for the first time in a particular patient.

Parameter	Value	35 µg kg ⁻¹ (n = 23)	70 µg kg ⁻¹ (n = 31)	P
Global response	Ineffective	1 (4%)	3 (10%)	0.181
	Partially effective	3 (13%)	8 (26%)	
	Effective	5 (22%)	2 (7%)	
	Excellent	14 (61%)	18 (57%)	

P value assesses dose group difference and is based on the proportional odds test.

Table 3E Efficacy of rFVIIa in 119 evaluable joint bleeds by inhibitor status.

Parameter	Value	With inhibitors		Without inhibitors	
		35 µg kg ⁻¹ (n = 37)	70 µg kg ⁻¹ (n = 62)	35 µg kg ⁻¹ (n = 8)	70 µg kg ⁻¹ (n = 12)
Global response	Ineffective (0)	3%	13%	25%	0
	Partially (1)	19%	19%	13%	8%
	Effective (2)	16%	11%	0	8%
	Excellent (3)	62%	57%	62%	84%
Response per bleed*	Mean	2.4	2.1	2.0	2.8

* The mean 'response per bleed' is obtained by assigning the scores 0, 1, 2 and 3 to the primary endpoint as shown in the table, and then calculating the mean score per dose group.