

Abstract

定期補充療法における完全長 FVIII 製剤と B ドメイン欠失 FVIII 製剤との有効性に関する比較 — メタアナリシス

Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis — a meta-analysis

R. A. Gruppo, D. Brown, M. M. Wilkes and R. J. Navickis

最近の研究において、完全長第VIII因子 (FL-FVIII) (BDD-rFVIII) 製剤とは臨床的有効性が異なること製剤と B ドメイン欠失遺伝子組換え型第 VIII 因子 が示唆された。我々は、この問題を明確にすべく、定

Table 1. Characteristics of included studies with data on bleeding under prophylaxis.

Study*	Patients	Age (year)		FVIII type	FVIII dose (IU kg <sup>-1</sup> week <sup>-1</sup> )	Mean annual total bleeds	
		Mean	Range			Reported§	Adjusted†
Aledort <i>et al.</i> , 1994 [1]	66	12.5	–	FL-FVIII	53	9.49	9.49
Nilsson <i>et al.</i> , 1994‡ [2,4,23,24,29,36–38]	9	4.9	3–7	FL-FVIII	38	5.6¶	9.0
	13	7	3–13	FL-FVIII	36	5¶	8
Smid <i>et al.</i> , 1995 [27]	11	32	11–48	FL-FVIII	13	10.6	10.6
Liesner <i>et al.</i> , 1996 [3]	26	6.2**	1.3–15.9	FL-FVIII	95	1.5**	3.9
Smith <i>et al.</i> , 1996 [28]	27	7**	0.5–15	FL-FVIII	64	2.8**	7.3
Löfqvist <i>et al.</i> , 1997 [2,4,23,24,29,36–38]	16	2.6	1.5–4.5	FL-FVIII	71	2.2¶	3.5
	8	1.3	1–2	FL-FVIII	110	0.1¶	0.2
	5	1.2	1–1.5	FL-FVIII	122	0.4¶	0.6
Miners <i>et al.</i> , 1998†† [5,46]	19	30**	4–63	FL-FVIII	37	13**	34
Lusher <i>et al.</i> , 2001‡‡ [14,30–32]	21	>7	–	BDD-rFVIII	25	17**	44
	39	>7	–	BDD-rFVIII	44	9**	23
	41	>7	–	BDD-rFVIII	89	12**	31
	4	>7	–	BDD-rFVIII	114	2**	5
Manco-Johnson <i>et al.</i> , 2001 [15,33–35]	6	3.7	2.7–4.7	BDD-rFVIII	48	6.4	6.4
	13	2.6	0.8–4.9	BDD-rFVIII	90	6.8	6.8
	26	2.5	0.8–4.8	BDD-rFVIII	158	5.3	5.3
Panicker <i>et al.</i> , 2001 [42,43]	22	4.5**	0.2–16	FL-FVIII	72	1.86	1.86
van den Berg <i>et al.</i> , 2001 [25,26,36–41]	21	4.6	1–11¶¶	FL-FVIII	35	5.3¶	8.5
	22	4.0	1–9¶¶	FL-FVIII	41	3.2¶	5.1
	27	3.9	1–7¶¶	FL-FVIII	56	2.6¶	4.2
Pollmann and Huppertz-Helmhold, 2002 [44,45]	66	34.8	1–70	BDD-rFVIII	85	4.8**	12.5
Yee <i>et al.</i> , 2002 [5,46]	8	1.2**	0.4–1.8	FL-FVIII	97	0.15¶, **	0.62
	24	4**	2.0–12.7	FL-FVIII	80	0.5¶, **	2.1

BDD-rFVIII, B-domain deleted recombinant factor VIII; FL-FVIII, full-length factor VIII; FVIII, factor VIII.

\*Where multiple reports have appeared involving the same patient population, the report from which data were extracted is indicated by authors and year, followed by numbered reference citations to all reports pertaining to that study. §In seven studies of FL-FVIII, bleeding incidence was reported in the aggregate for both haemophilia A patients and a small number of patients with haemophilia B or in one case von Willebrand's disease [2–5,26,42,46]. The median percentage of non-haemophilia A patients in these studies was 12% (range, 4–24%). †Median values adjusted to mean using conversion factor of 2.6 mean per median bleeds based on data in 1181 severe haemophilia patients under prophylaxis compiled by the Universal Data Collection Program of the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) from May 1998 to September 2001 [47]; incidence of joint bleeds converted to total bleeds using factor of 1.6 total/joint bleeds based on CDC data [47] and results of Miners *et al.* [5]. ‡Data for the two youngest age groups of this study included below under the subsequent report of Löfqvist *et al.*, 1997 [4]. ¶Joints. \*\*Median. ††Data for children in this study included below under the subsequent report of Yee *et al.*, 2002 [46]. ‡‡Total of 85 patients; larger total of 105 patients across four groups indicates that some patients were switched between regimens. Median age for all patients was 28 years (range, 8–73 years); ages for individual groups not reported. ¶¶Estimated from reported SE.

期補充療法（予防投与療法）下における出血の発生頻度について研究した報告と、FL-FVIII製剤およびBDD-rFVIII製剤の半減期について研究した報告を対象にメタアナリシスを行った。結果として、週当たりの用量は、FL-FVIII製剤に比べてBDD-rFVIII製剤で36%高かった（ $60.0 \pm 5.9$  vs.  $81.3 \pm 13.8$  IU/kg/week）（ $p = 0.11$ ）。また、BDD-rFVIII製剤投与

患者の出血発生率はFL-FVIII製剤投与患者の2.5倍以上であった〔16.8回/患者年、信頼区間（CI）：9.5～24.2回/患者年 vs. 6.6回/患者年（CI：4.7～8.5回/患者年）〕（ $p < 0.0005$ ）。多変量解析の結果、両群の出血発生率の比率は2.10（CI：1.98～2.24）であり、BDD-rFVIII製剤ではFL-FVIII製剤に比べて突発性出血の発生率が2倍以上であることが示された。また、血漿由来FL-FVIII製剤の半減期は遺伝子組換え型FL-FVIII製剤の半減期とほぼ同等であった〔13.7時間（CI：12.8～14.6時間） vs. 14.3時間（CI：13.3～15.4時間）〕。対照的に、BDD-rFVIII製剤の半減期はFL-FVIII製剤に比べて約3時間短かった〔BDD-rFVIII 11.3時間（CI：9.9～12.7時間）〕。これらの結果は注意深く解釈する必要があるが、これらのデータは、突発性出血はBDD-rFVIII製剤による定期補充療法を受けている患者でより頻度が高いこと、そしてこの結果は、少なくとも部分的に、BDD-rFVIII製剤の半減期が短いことを反映していると考えられる。BDD-rFVIII製剤とFL-FVIII製剤との間に今回観察された出血発生率および半減期の差の根底には、両者の間にいくつかの生化学的違いが潜在していると考えられる。今回のメタアナリシスの結果は、さらなる試験により確認される必要がある。

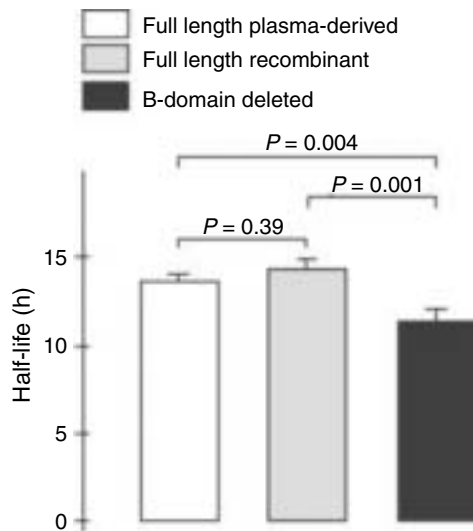


Fig. 2. Pooled half-life from studies of FL-pdFVIII, FL-rFVIII and BDD-rFVIII. Error bars indicate SE.