

Abstract

インヒビターを有する血友病患者の治療における rFVIIa 製剤の用量効果と有効性：血友病・血栓症研究学会の登録データベースに基づく解析

Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry

R. Parameswaran, A. D. Shapiro, J. C. Gill, C. M. Kessler and HTRS Registry Investigators

インヒビターを有する血友病患者 (HI 患者) の治療のために 1999 年に承認された遺伝子組換え活性型第 VII 因子 (rFVIIa) 製剤は、血友病治療の重要な進歩を象徴するものである。標準的なボラス投与は、止血が達成されるまで 2 ~ 3 時間ごとに 90 ~ 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与する。承認されて以来、rFVIIa 製剤の臨床使用は着実に増加し拡大している。現在臨床医が適用している用量は、90 ~ 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と幅広い。高用量投与は、トロンビンの生成すなわちバースト (爆発的な血栓生成) をもたらし、投与間隔の延長を可能にすると考えられる。血友病・血栓症研究学会 (Hemophilia and Thrombosis Research Society; HTRS) は、血友病および関連疾患の治療 [特に HI, 後天性血友病, FVII 欠乏症ならびに von Willebrand 病 (VWD) における急性出血の治療] に関する研究のための登録データベースを継続的に更新している。今回我々は、HI 患者の急性出血の治療において、rFVIIa 製剤の用量が有効性と安全性に与える影響を検討するため、HTRS データベースの 2000 年 1 月 ~ 2002 年 6 月までのデータを解析した。使用された rFVIIa 製剤のボラス投与用量 (< 100, 100 ~ 150, 150 ~ 200, > 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) に基づいて出血事象を分類した。投与後 72 時間の有効性を評価した。先天性 HI 患者 38 例における出血事象 555 件に関する記録が見いだされた。患者は 1 ~ 55 歳 (中央値 14 歳) であった。これらの出血のうち、45% は自然出血、38% は外傷による出血、残りの 17% は処置関連 (外科手術, 歯科処置, 診断または他の医療処置) の出血であった。出血は、関節内、筋肉

内、頭蓋内・頭蓋外であった。治療の施行場所は 80% が在宅、12% が医療施設 (血友病センター, 救急外来, 入院中そして手術室), 残りの 8% が在宅・医療施設の両者であった。72 時間の総投与量の中央値は 360 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (40 ~ 4,281 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 平均 537 $\mu\text{g}/\text{kg}$) であった。全出血事象のうち、87% で 72 時間以内に止血が得られていた。低用量の 3 群では 84% でこの時間内に止血が得られていた一方で、最高用量群では 97% であった ($p < 0.001$)。5 例において 9 件の有害事象 (AE) が認められた。AE 発現率は < 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 1% 未満, 100 ~ 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 5%, 150 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 0%, > 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で 1% 未

Table 1. Efficacy by dose group: all bleeding events.

	Dose groups ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{dose}^{-1}$)			
	<100	100-150	150-200	>200
Total events	146 (27)	154 (28)	136 (25)	119 (21)
Dose/bleed				
Mean/median	4.3/3	5.2/4	3.4/3	2.3/2
Median total ($\mu\text{g kg}^{-1}$)	181.8	457.0	477.0	480.0
Range	1-29	1-25	1-13	1-19
Outcome				
Stopped	124 (84.9)	130 (84.4)	114 (83.8)	115 (96.6)*
Slowed	14 (10)	15 (10)	17 (12)	2 (2)
Did not stop	3 (2)	5 (3)	0	1 (<1)
Not reported	5 (3)	4 (3)	5 (4)	1 (<1)

*Bleeding stopped in 97% of bleeding episodes treated with >200 $\mu\text{g kg}^{-1}$ vs. 84% in the three lower dose groups with P -value of <0.001.

Values expressed in parentheses are percentage.

Table 2. Adverse events data.

Dose group ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{dose}^{-1}$)	Number of adverse events (%)
<100	1 (<1)
100-150	7 (5)
150-200	0 (0)
>200	1 (<1)

満であった。AE 9 件のうち 8 件は、用量の低さによる治療反応の低下により説明可能であった。これらのデータは、米国で rFVIIa 製剤が承認されて以来の、この治療薬の使用に関する最も包括的な報告であるが、HI 患者における出血事象は在宅で安全に、そして効果的に治療できること、さらに、単回のボラス投与用量として 346 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までは忍容性が良好であることが証明された。また、 $> 200 \mu\text{g}/\text{kg}$ は有効性を有意に増加させると考えられた (低用量

群での止血成功率が 84%であったのに対して、最高用量群では 97%であった)。今後、至適用量、特に ① 有効最低用量、② 高用量を使用した単回のボラス投与によって繰り返し投与が不要になるか否かについて明確にしなければならない。本検討により、用量に関する安全性という点で rFVIIa 製剤の安全領域は広いことが示されたため、上記の疑問に答えられるものと考えられた。

Abstract: D. Posthouwer, et al.

Abstract

オランダ人血友病患者における C 型肝炎ウイルス感染：有病率と抗ウイルス療法に関する全国規模の横断的研究

Hepatitis C infection among Dutch haemophilia patients: a nationwide cross-sectional study of prevalence and antiviral treatment

D. Posthouwer, I. Plug, J. G. van der Bom, K. Fischer, F. R. Rosendaal and E. P. Mauser-Bunschoten

C 型肝炎は、1992 年以前に不十分に、あるいは全くウイルス不活化処理がなされていなかった凝固因子製剤の投与を受けた血友病患者における重大併存疾患である。本研究の目的は、オランダの血友病患者における C 型肝炎の有病率と、過去 10 年間における抗ウイルス療法を調査することである。我々は、これらについて横断的検討を行うこととし、オランダに居住し血友病であることが既知のすべての患者 (1,519 例) に 2001 ~ 2002 年にかけて質問票を送付した。対象症例は 1992 年以前に凝固因子製剤の投与を受けた 771 例であり、うち 638 例が C 型肝炎の罹患の有無について報告した。この 638 例中の 441 例 (68%) に C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染検査での陽性歴があり、うち 344 例 (54%) で現在の感染が認められ、残りの 97 例 (15%) ではウイルスが消失していた。現在の感染が認められた 344 例

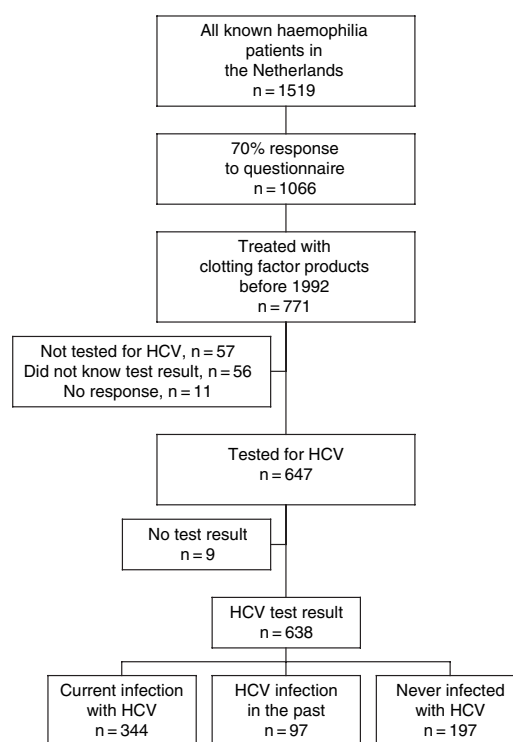


Fig. 1. Flowchart of selection of study population.