

Abstract

先天性第 VII 因子欠乏症：遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤による治療 — 精細な評価

Congenital factor VII deficiency: therapy with recombinant activated factor VII — a critical appraisal

G. Mariani, B. A. Konkle and J. Ingerslev

先天性第 VII 因子 (FVII) 欠乏症は、表現型が極めて多様な稀な血液凝固異常症であり、至適治療法は未だ確立されていない。これまでの治療では、新鮮凍結血漿やプロトロンビン複合体製剤、血漿由来 FVII 製剤が使用されている。遺伝子組換え型凝固因子製剤を使用した最初の治療オプションとして、遺伝子組換え活性型 FVII 製剤 (rFVIIa 製剤, NovoSeven®) の先天性 FVII 欠乏症に対する使用が最近欧州連合 (EU) で承認されたが、それ以前 (1988 年以降) も人道的・緊急時に使用することが可能であった。rFVIIa 製剤は、FVII 欠乏症において組織因子のための生理的リガンド (FVIIa) を供給する補充療法と

して有用である。そして、その受容体は血管損傷部位に現れる。本稿では、先天性 FVII 欠乏症患者における rFVIIa 製剤の使用経験に関する NovoSeven 人道的・緊急時使用プログラム (1988 ~ 1999 年) の発表・未発表データに加え、他の個別研究のデータを概説する。rFVIIa 製剤は、すべての年齢層そして次のような様々な出血事象において良好な止血効果をもたらすことが報告されている — 急性中枢神経系出血や生命を脅かす急性出血 (12 例における 15 件の出血)、生命を脅かすとは考えられない出血 (17 例における 32 件以上の出血)、外科手術 (25 例における 40 件以上の手術) および出産 (3 例)。また、

Table 4. Compassionate and emergency use programmes – exposure to rFVIIa.

| | Bleeding severity* | | | Total |
|--|--------------------|---------------|-------------|-------------|
| | Severe | Mild/moderate | Other | |
| No. of treatment episodes | 31 | 30 | 6 | 67† |
| Average dose per injection per treatment episode ($\mu\text{g kg}^{-1}$) | | | | |
| Median | 21 | 21 | 31 | 22 |
| Range | 6–98 | 9–91 | 22–85 | 6–98 |
| Total dose per treatment episode (mg kg^{-1}) | | | | |
| Median | 0.035 | 0.324 | 1.087 | 0.300 |
| Range | 0.018–4.800 | 0.009–2.945 | 0.420–2.258 | 0.009–4.800 |
| Treatment duration (days) | | | | |
| Median | 0 | 2.6 | 5.5 | 2.3 |
| Range | 0–50.8 | 0–13.9 | 2–28 | 0–50.8 |
| Total no. of injections | | | | |
| Median | 1 | 10 | 35 | 10 |
| Range | 1–124 | 1–112 | 13–102 | 1–124 |
| Mean no. of injections per day | | | | |
| Median | 4 | 4 | 5 | 4 |
| Range | 1–8 | 1–13 | 3–7 | 1–13 |

*Bleeding episodes were classified as severe (CNS, life- and limb-threatening/CNS, internal bleedings, recurrent joint bleedings), mild/moderate (surgery, single joint bleedings, muscle bleedings) or other (other and unknown).

†Two patients were treated for both an acute bleeding and a surgical procedure during the same treatment episode.

Table 5. Compassionate and emergency use programmes – efficacy of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in patients with congenital FVII deficiency.

| | Surgery | Non-surgical bleeding episodes | | | Total |
|---------------------|------------|--------------------------------|-------|--------|------------|
| | | CNS | Joint | Other* | |
| Effective | 25 | 11 | 20 | 6 | 62 |
| Partially effective | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 |
| Ineffective | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Other† | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Data not collected | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Total | 26 | 14 | 20 | 9 | 69 |
| Effective (%) | 25/26 (96) | 37/43 (86) | | | 62/69 (90) |

CNS, CNS and life-limb threatening/CNS.

*Other represents muscle and internal bleeding episodes as well as 'other'.

†For two patients, outcome was reported only as 'died'. For one of these patients, outcome of the rFVIIa treatment was later reported as successful by the investigator. Outcome of rFVIIa treatment for both patients was therefore listed as 'other'.

準備段階の研究ではあるが、予防的投与にも有効であることが示されている。FVII 欠乏症症例における rFVIIa 製剤の血栓症リスクおよびインヒビター発現リスクについては未だ不明である。この患者群に対する rFVIIa 製剤の有効性と安全性（アロ抗体の発現を含む）を監視するための市販後調査登録（Seven Treatment Evaluation Registry）が既に立ち上げられている。