

2006年7月

バクスター株式会社

## バクスター株式会社の遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤における インヒビター発生について

リコネイト（Recombinate）は、遺伝子組換え技術により第Ⅷ因子及びフォンウィルブランド因子（VWF）をチャイニーズハムスターの卵巣（CHO）細胞に同時発現させることで、安定して第Ⅷ因子を産生させ、イムノアフィニティークロマトグラフィー及び2つのイオン交換クロマトグラフィーによって第Ⅷ因子を精製した遺伝子組換え型第Ⅷ因子製剤である。本剤は1987年に欧米において臨床試験が開始され、1992年12月世界で初めての遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤として承認され、その後、全世界で広く使用されている。国内においては、1991年より臨床試験が行われ、1996年承認発売された。

### 1. リコネイトにおけるインヒビター発生に関する調査報告

国内及び海外におけるPUPs及びPTPs試験の結果は次のとおりである。

表1.国内及び海外におけるリコネイト（Recombinate）のPUPs及びPTP試験

		試験対象	試験期間	評価症例数 (第Ⅷ因子： 重症例)	インヒビター*	重症血友病 における発 生率	重症血友 病におけ る高力価 ≥5BU	重症血友 病におけ る低力価 <5BU	試験終了時の インヒビター 保有率
国内	臨床試験 藤巻ら 1993	PTPs	1991-1992	26 (<1% : 10)	0/26 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/26 (0%)
	使用成績調査 福武ら 2005	PTPs	1996- 2002 中央値:2年	129 (<1% : 80)	0/129 (0%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)	0/129 (0%)
	特別調査 吉岡ら 2004	PUPs	1996- 2002 中央値 : 2.7 年	22 (<1% : 13)	4/22 (18.2%)	FVIII<1% : 3/13 (23.1%)	1/13 (8%)	2/13 (15%)	3/22 (13.6%)
欧米	臨床試験 Whiteら 1997	PTPs	1987- 1990	69 (<1% : 67)	0/69 (0%)	0/67 (0%)	0/67 (0%)	0/67 (0%)	0/69 (0%)
	臨床試験 Gruppoら 1998	PUPs	1990- 1997	72 (<2% : 69)	22/72 (30.5%)	FVIII :<2% 22/69 (31.9%)	7/69** (10.1%)	15/69*** (21.7%)	8/72 (11.1%)

\* : インヒビターの測定は、施設及びセンターラボの両方で実施した。

\*\* : 重症血友病における高力価>10BU

\*\*\* : 重症血友病における低力価<10BU

### 1.1. 国内のPUPs及びPTPs試験

PUPs試験で発生したインヒビター症例4例のうち、2例は低力価のインヒビターであり、うち1例(症例2)は試験期間中にインヒビターは消失し、もう1例(症例3)はリコネイトの継続治療で十分な止血効果があった。また、高力価のインヒビター症例2例のうち、中等症で発生した1例(症例1)は、リコネイトからバイパス製剤による治療へ変更したが、もう1例(症例4)は、リコネイトの継続治療で十分な止血効果が得られた。

表2 国内のPUPs試験においてインヒビターを発生した症例

症例番号	血友病重症度	初回投与時年齢	発生までの累積投与日数(発生時期)	発生時FⅧインヒビター(BU/mL)	最高値FⅧインヒビター(BU/mL)	試験終了時のFⅧインヒビター(BU/mL)	累積投与日数(観察期間)	リコネイトによる治療
1	中等症(FⅧ:C 1%)	1歳	30(2ヶ月後)	2	62.7	32	163(12ヶ月)	投与中止
2	重症	8ヶ月	8(9ヶ月後)	1	3	(-)	101(36ヶ月)	投与継続
3	重症	4歳	42(36ヶ月後)	1	1	1	42(36ヶ月)	投与継続
4	重症	4ヶ月	9(9ヶ月後)	6	61	11	148(42ヶ月)	投与継続

### 1.2. 欧米における報告

欧米におけるPUPs試験で発生したインヒビター22例のうち、15例は10BU未満の低力価のインヒビターであり、うち14例は一過性のインヒビターであった。

表3 欧米におけるPUPs試験におけるインヒビターの発生年

年	1993	1994	1995	1996	1997
実投与日の中央値	20.5	40	56	83	94
インヒビター発生率(%)	26.4	28.8	30.1	31.5	31.5
高力価インヒビター発生症例数(≥10BU)	6	7	7	7	7
低力価インヒビター発生症例数(<10BU)	12	13	14	15	15
一過性インヒビター発生数/インヒビター発生数	4/18	7/20	9/21	10/22	14/22
インヒビター保有率(%)	19.4	18.1	16.7	16.7	11.1

PUPs や PTPs 試験に加えて リコネイトの自発報告を含む市販後の安全性情報として、全世界で 1993 年から 2002 年の 10 年間に約 65 億単位（日本の 2005 年の総使用量は約 2 億 7 千万単位と推測、日本の使用量の 25 年に相当）が使用され、89 例のインヒビターが報告されていることが明らかにされている。インヒビターの発生は PUPs で 11.9%、PTPs で 0.123% であった。さらに 5BU/mL 以上のハイレスポンダーは PUPs で 5.96%、PTPs で 0.0554% であった。

また、リコネイトと同じ遺伝子配列第Ⅷ因子遺伝子含有する CHO 細胞を用い、血漿及びアルブミン等のヒト及び動物由来たん白を製造工程及び最終製剤の安定化剤として用いない製剤 Advate が、米国において 2003 年 7 月に、また欧州において 2004 年に承認され、現在まですでに 12 億単位が使用されている。少なくとも 50 実投与日以上の治療経験が確認された症例 (PTPs)に対する臨床試験及び市販後の調査におけるインヒビター発生は次のとおりである。

表 4. Advate (PFM-AHF/BLB-200)におけるインヒビター発生報告

試験 または調査	試験 対象	試験期間	評価 症例 数	インヒビター	インヒビター の試験	インヒビター 保有率
Pivotal	10 才以上 PTPs:>150Eds*	2000-2002	108	1/108 (0.9%)	施設 センターラボ	0%
Continuation	10 才以上 PTPs:>150Eds*	2002-2004	82	0/82 (0%)	施設 センターラボ	-
小児	6 才未満 PTPs:>50Eds*	2002-2005	53	0/53 (0%)	施設 センターラボ	-
手術	5 才以上 PTPs: >150Eds*	2001-2004	59	0/30** (0%)	施設 センターラボ	-
日本の 臨床試験	10 才以上 PTPs: >150Eds*	2002-2003	15	0/15 (0%)	施設 センターラボ	-
市販後の安全 性情報(PASS)	PTPs	2004- Ongoing	500***	2****	施設	-

\*: 実投与日数。

\*\* : 29 例は、Pivotal、または、Continuation 試験と重複症例のため、母数から削除。

\*\*\*: 目標症例数

\*\*\*\*:現在までに発生したインヒビター症例数。うち 1 例は、手術前投与による発生。

## 2. 遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤のインヒビター発生に関するバクスターの考え

1999 年国際血栓止血学会標準化検討委員会 (ISTH SSC) 及び 2000 年 CPMP (Committee for Proprietary Medical Products) は、製剤による新たな免疫原性について 150 実投与日以上第Ⅷ因子製剤治療歴のある患者 (PTPs) による検討をすべきであると推奨した。バクスターでは、現在、Advate においてこの最新の考え方に沿った安全性情報の収集に努力している。

また、バクスターでは、これまで、全世界的に確立された報告システムにより、リコネイトを含む遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤のインヒビター発生を含む副作用情報の収集に努めており、現在までに得られているデータでは、従来の製剤と比較してインヒビターの発生率は、高いものではない。しかしながら、血友病患者においてはその遺伝的背景や、治療の形態等によりインヒビターを生じるリスクがあり、今後も引き続き情報の収集に努めるとともに、集積された情報を含め、医療関係者及び患者への情報提供に努力していきたい。

## 参考文献

- 1) A Multicenter Study of Recombinant Factor VIII (Recombinant): Safety, Efficacy, and Inhibitor Risk in Previously Untreated Patients with Hemophilia A. Bray G.L. et al., *Blood* 83:2428-2435, 1994
- 2) Safety Immunogenicity of Recombinant Factor VIII (Recombinate) in Previously Untreated Patients (PUPs): A 7.3 Year Update. Gruppo. R., et al., *Haemophilia* 4:228, 1998
- 3) French Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A after Exposure to Recombinant Factor VIII: Incidence of Inhibitor and Evaluation of Immune Tolerance. Rothschild C., et al., *Thromb Haemost.* 80:779-83, 1998
- 4) 過去に治療歴のない血友病 A 患者に対する遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤 (リコネイト) の市販後の多施設臨床評価 (特別調査) 吉岡章他 *日本血栓止血学会雑誌* 15:522-534, 2004
- 5) Incidence of Inhibitors in Haemophilia A Patients – A Review of Recent Studies of recombinant and plasma-derived Factor VIII Concentrates. Scharrer I. et al., *Haemophilia* 5:145-154, 1999
- 6) Utilization of Previously Treated Patients (PTPs), Noninfected Patients (NIPs), and Previously Untreated Patients (PUPs) in the Evaluation of New Factor VIII and Factor IX Concentrates. Recommendation of Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis White G.C., et al., *Thromb. Haemost* 81:462, 1999
- 7) Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Plasma Derived Factor VIII and IX Products. CPMP/BPWG/198/95 19 October 2000
- 8) A Multicenter Study of Recombinant Factor VIII (Recombinate) in Previously Treated

- Patients with Hemophilia A. White II G. C., et al., *Thromb Haemost.* 77:660-667, 1997
- 9) Lack of Evidence for Increased Inhibitor Incidence in Patients Swerched from Plasma-derived to Recombinant Factor VIII. Scharrer I., *Haemophilia* 7:346-348, 2001
- 10) 過去に治療歴のある血友病 A 患者に対する遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤（リコネイト）の市販後の多施設臨床評価（使用成績調査） 福武勝幸 他 日本血栓止血学会雑誌 16：650—663, 2005
- 11) EMEA Public Statement Review of recombinant Factor VIII(FVIII) products and inhibitor development. European Medical Agency Post-Authorization Evaluation of Medicine for Human Use London 18, October 2005 EMEA 331316
- 12) Inhibitor Development in Patients receiving Recombinant Factor VIII (Recombinate rAFH/Bioclate): a Prospective Pharmacovigilance Study, *Haemophilia* 10:491-498, 2004
- 13) 血友病 A 患者に対する遺伝子組み換え血液凝固第Ⅷ因子製剤（BL-160）の多施設臨床評価 藤巻道男 他 日本血栓止血学会雑誌 4：430—440, 1993