

- ・ 入手したデータにもとづけば、組換え型第 VIII 因子製剤の製品間のインヒビター産生頻度の予測や比較は不可能である。
- ・ ある第 VIII 因子製剤の投与を 100 日以上受けた患者に対し、別の第 VIII 因子製剤に変更して投与を行うと、低力価のインヒビターが再出現する傾向がある。しかし、第 VIII 因子製剤の変更前にインヒビターが存在しないことを確認した症例は数例のみであったため、実際にインヒビターが再出現したのか、投与製剤変更後に患者を入念にモニタリングしたために検出されたのかを結論することはできない。
- ・ 組換え型第 VIII 因子製剤による確立された治療法を変更する必要はない。ただし、各第 VIII 因子製剤の製品概要 (SPC) の 4.4 節「警告および使用上の注意」に、下記のようなインヒビター産生に関する警告を追加する。
「過去に第 VIII 因子製剤の投与を 100 日以上受けてインヒビターが産生した既往がある患者において、別の第 VIII 因子製剤に変更した後、(低力価の)インヒビターが再出現する症例が認められた。」
- ・ 第 VIII 因子製剤のインヒビター産生に関する信頼できるデータを得るため、販売承認を受けた第 VIII 因子製剤をもつすべての製薬会社に対し、専門家会議の勧告に従い、インヒビターの問題に対する調査をさらに進めるよう求めていく。これにあたっては、現在改訂中の『遺伝子組換え型第 VIII および IX 因子製剤の臨床調査に関するガイドライン解説』³⁾ を参照すること。
- ・ 血友病患者におけるインヒビター産生を検出し、詳細な記録をとるためには、患者と血友病センターの協力が重要である。第 VIII 因子インヒビター産生に関する有益なデータを得るため、最新の勧告およびガイダンスに従って実施される市販後調査プログラムに、医師と患者が登録して参加することが期待される。
- ・ 血漿由来の第 VIII 因子製剤は本レビューの対象ではなく、同製剤の使用に伴うインヒビター産生に関する結論は得られていない。

患者は治療を継続し、医師のアドバイスに従うこと。患者が組換え型第 VIII 因子製剤の通常用量で出血が制御できない場合、早急に医師の診察を受けること。

文 献

- 1) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/33131605en.pdf>
- 2) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwg/12383506en.pdf>
- 3) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwg/156199endraft.pdf>

参考情報

*1: 遺伝子組換え型第 VIII 因子の使用に関連するインヒビターの産生の多くは、初めて第 VIII

因子を使用する小児におけるものであるとされる。これらの場合、治療の継続により、インヒビターが消失する例も少なくないとされる。

[参考資料:文中の『遺伝子組換え型第 VIII および IX 因子製剤の臨床調査に関するガイドライン解説』 p.5]

◎Octocog alfa [オクトコグアルファ, ルリオクトコグアルファ, 遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤]国内:発売済 海外:発売済

※Octocog alfa は分子量約 300 kD の第 VIII 因子全長の遺伝子組換え型製剤で, JAN ではオクトコグアルファとルリオクトコグアルファを区別するが, INN では全長の第 VIII 因子製剤をすべて octocog alfa として区別しないで扱う。

◎Moroctocog alfa [遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤]海外:発売済

※Moroctocog alfa は, 第 VIII 因子の中央部にある B region と呼ばれる機能に直接関与しない部分が欠損しており, 90 kD の重鎖と 80 kD の軽鎖を 14 アミノ酸で結合している。

[参考資料:Boedeker BG. Production processes of licensed recombinant factor VIII preparations. Semin Thromb Hemost 2001;27(4):385-394.]

Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R13

【 EU EMEA 】

● **Nimesulide (NSAID) : EMEA が肝臓に対する安全性を検討し, 使用制限を勧告**

European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products

Press Release, Questions and Answers

通知日: 2007/09/21

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/43098807en.pdf>

◆ Press Release

EMEA は, nimesulide 含有全身投与製剤の肝臓への安全性に関するレビューを終了し, これらの製剤のベネフィットはリスクを上回っているものの, 患者が肝障害を起こすリスクを最小化させるため, 使用期間を制限する必要があると結論した。

Nimesulide は非選択的 NSAID (非ステロイド性抗炎症薬) で, 骨関節炎 (変形性関節症) の疼痛, 生理痛および急性疼痛の治療を適応として, 多くの EU 加盟国で販売承認を受けている。

アイルランドの規制当局は, 国内の重篤な肝臓への副作用報告を受けて, 2007 年 5 月 15 日に nimesulide 含有製剤の販売承認を一時停止した*1。これを受け, EMEA の CHMP (医薬品委員会) は 2007 年 6 月に nimesulide 含有製剤の肝臓に対する安全性の評価を開始し, アイルランドが取った規制措置を EU 全域でも実施すべきかについて検討した。



European Medicines Agency
Post-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 18 October 2005
Doc.Ref. EMEA/331316/2005

EMEA Public Statement Review of recombinant Factor VIII (FVIII) products* and inhibitor development

***Advate, Kogenate Bayer/Helixate NexGen, Kogenate/Helixate, Recombinate, ReFacto**

Recombinant factor VIII (FVIII) products are used for prevention and treatment of bleeding in patients with haemophilia A.

One of the major complications of the treatment is a poor control of bleeding linked to the development of an antibody against factor VIII (also called an 'inhibitor'). The risk of inhibitor development is higher in patients with severe haemophilia A than in patients with mild or moderate disease.

The occurrence of inhibitors in previously untreated patients should be seen as a natural response of the immune system to a foreign protein. However, the development of inhibitors in multi-transfused and stable previously treated patients (PTPs) may be due to the characteristics of an individual FVIII product.

Before marketing authorisation, there is only limited information on inhibitor development in PTPs, and monitoring must be continued during the post authorisation phase, including post-marketing studies. This monitoring has revealed a higher number of cases of inhibitors in PTPs in recombinant FVIII products than would be expected from experience with plasma derived FVIII products. Because of this, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) undertook a review of all currently authorised recombinant FVIII products to assess the risk of inhibitor development and to identify if there are differences in this risk between products.

The CHMP review of recombinant FVIII products included data from clinical trials, post-marketing studies (including on-going studies) and spontaneous reports. Inhibitors in PTPs have been documented for all recombinant FVIII products, although the true incidence of inhibitor development in PTPs cannot be obtained from post-marketing spontaneous reports.

It was not possible to reach definite conclusions on the incidence of inhibitors with each of the recombinant FVIII products, because of differences in study design of post marketing safety studies, case definitions, treatment regimes (e.g. for bleeding episodes), patient characteristics, methodology of the FVIII inhibitor assays and differences in the duration/follow-up of the studies.

On the basis of the reviewed data, the CHMP concluded furthermore that it is not possible to differentiate the risk of inhibitor development in PTPs among recombinant FVIII products. Currently it is also not known whether recombinant FVIII products are more immunogenic than plasma derived FVIII products.

Therefore, the EMEA wishes to inform health-care professionals and patients that:

- Inhibitors in PTPs have been reported for all recombinant FVIII products.
- On the basis of current data, it is not possible to quantify and compare the risk between recombinant FVIII products. Additional studies are needed.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 09
E-mail: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

- Patients should continue therapy and follow the recommendations of their physicians.
- If bleeding is not controlled with usual doses, patients should consult their physician immediately.

A workshop is planned in the first quarter of 2006 to review current knowledge on FVIII products and inhibitor development. The EMEA will bring together a panel of recognised experts in this field, interested parties, patient associations and regulators.

The aim of the workshop will be to discuss standardization of requirements, definitions and methods used in pre-and post-marketing studies with PTPs and previously untreated patients for FVIII products, since these studies are an important tool for investigating the safety of such products.

The conclusions of this workshop will be made available on the EMEA website.

For information, please contact

Dr Panos Tsintis
Head of Sector Pharmacovigilance and Post-Authorisation
Safety and Efficacy of Medicines