

血液凝固第Ⅷ因子製剤におけるインヒビターに係る対応について

○ 添付文書における現行の記載と改訂案等一覧

	血漿由来			遺伝子組換え	
製薬メーカー	日本赤十字社	(株)ベネシス	(財)化学及血清療法研究所	バクスター(株)	バイエル薬品(株)
販売名	クロスエイトM	コンコエイト-HT	コンファクトF	アドベイト	コージネイトFSバイオセット
vWF	×	○	○		
現行の記載	頻回輸注した場合、ときに患者の血清中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。			患者の血清中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。	
改訂案	患者の血中に血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターが発生するおそれがある ^{※1)} 。特に、血液凝固第Ⅷ因子製剤による補充療法開始後、投与回数が少ない時期(補充療法開始後の比較的早期)や短期間に集中して補充療法を受けた時期にインヒビターが発生しやすいことが知られている。本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。				

※日本赤十字社のみ、次の参考文献を引用

¹⁾吉岡章、他、「過去に治療歴のない血友病 A 患者に対する血漿由来血液凝固第Ⅷ因子製剤(クロスエイト M)の安全性と有効性の臨床評価」、日本血栓止血学会誌 17 巻 6 号 page 682-694 (2006)(参考資料1)

注) _____: 現行の記載から追加された部分。

委員による事前質問等について

質問

(1) 発生頻度がすでに多くの論文や医学雑誌に掲載されています。10～20%、内、治療の奏功がないのは5%などとも指摘もされていますが、それぞれのメーカーにおいて頻度の値を把握されていると思いますが、教えてください。

(回答)

○日本赤十字社

弊社クロスエイト M による治療歴の無い患者 (PUPs) 24 名 (うち重症例 10 例) を対象とした前方視的調査 (吉岡章、他: 血栓止血誌、17: 682-694、2006) で、重症例の 1 例 (4.2%) に一過性のインヒビター発生がありました。他の調査は行っておりません。

○(株)ベネシス

弊社の第Ⅷ因子製剤において、インヒビターが発生した症例は報告されておりません。

○(財)化学及血清療法研究所

弊所のⅧ因子製剤「コンファクト-F」のインヒビター発生頻度について正確な頻度を把握いたしておりませんが、以下のことを確認いたしております。

- ①本剤開発時の臨床治験では、インヒビターの発生を確認していない(65 症例で 2 例の PUPs を含む: 臨床と研究, 62:226-245, 1985)。
- ②PUPs 症例の追跡調査(最大 28 ヶ月)でも、インヒビターの発生を認めていない(血液と脈管, 18:448-455, 1987)。
- ③「コンファクト-F」投与例で 5 例のインヒビター症例の報告がなされた。この報告では、血漿由来製剤(クロスエイト M を含む)の発生頻度を 6.3%としている(日本小児血液学会誌, 13:158-163, 1999)。

○バクスター(株)

インヒビターを発生した患者のうち、インヒビター力価の低い(5BU/ml 程度)患者さんでは、通常、発生したインヒビターを中和する量と通常の止血のための第Ⅷ因子製剤を合わせて投与する中和療法により、止血管理が行われます。これら低力価のインヒビター症例の一部では、インヒビターの消失が確認され、通常第Ⅷ因子製剤による止血管理が可能となる症例も報告されています。一方、高力価(5BU/ml 以上)のインヒビター症例では、免疫寛容導入療法によってインヒビターを消失させたり、バイパス製剤による止血管理が行われます。

ご質問の中にある「治療の奏功がない」という意味を、「第Ⅷ因子製剤による治療が困難な症例」と解釈すれば、第Ⅷ因子製剤による中和療法や、免疫寛容導入療法が成功せず、第Ⅷ因子製剤による治療が困難な症例は、重症血友病 A 患者の 5%前後と考え

られます。

国内外における弊社遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤リコネイトおよびアドベイトによる PUPs および PTPs 調査において報告されているインヒビター発生率について添付します(参考資料2)。

○バイエル薬品(株)

平成 18 年の第 2 回運営委員会で、弊社の遺伝子組み換え第 VIII 因子製剤(コージネイト FS, 参考資料としてコージネイト)のインヒビター発生に関する成績を報告しましたので、その時の資料を添付いたします(参考資料3)。また、当該資料に記載していますように、当時実施中でありました、国内外市販後の調査が終了し、論文化されておりますので、その公表文献のコピーも併せて添付致します(参考資料3)。

(2)このたびの改定は、第Ⅷ因子製剤ですが、血友病 B(第Ⅸ因子欠乏)の患者さんのインヒビターについてはどのような見解をお持ちか。また、その発生頻度はどのくらいか教えてください。

(回答)

○日本赤十字社(第Ⅸ因子製剤の製造販売なし)

弊社は第Ⅸ因子製剤を製造しておらず、血友病 B(第Ⅸ因子欠乏)におけるインヒビター発生頻度の調査は実施しておりません。

血友病 B におけるインヒビター発生頻度は、血液製剤調査機構「インヒビター製剤調査研究班」にて全国調査が行われ、5.21%(22人/422人)と、欧米の4.08%と比べやや高い頻度と報告されています(神谷 忠、長尾 大、吉岡 章:臨床血液、39: 402-404、1998)。

この研究は後方視的調査であるため、一過性のインヒビター発生数は数えられておらず、incidence(罹患率)ではなく prevalence(有病率)になります。

○(株)ベネシス

当社が現在、販売している「クリスマシン-M」での抗第Ⅸ因子インヒビター陽性の症例は集積されていません。なお、以前販売していた「クリスマシン」、「クリスマシン-HT」を1980-86年の間に使用され、抗第Ⅸ因子インヒビター陽性が判明した症例1例を把握しています。

血液凝固第Ⅸ因子製剤での抗第Ⅸ因子インヒビター陽性発生頻度についての調査では、約 3%であるとする総説論文¹⁾、1.1~ 3.7%であったとする総説論文²⁾を把握しています。また、血液凝固異常症全国調査平成 19 年度報告書³⁾に記載の例数から計算すると 4.8~5.1%の発生率となります。

(血友病 B 患者(HIV 非感染+感染)数:915 人、インヒビターがあった例数:46 人で、発生率 5.0%となります。血友病 B 患者(HIV 非感染)数:726 人、インヒビターがあった例数:

37人で、発生率 5.1%となります。血友病 B 患者(HIV 感染)数:189 人、インヒビターがあった例数:9 人で、発生率 4.8%となります。)

現在の記載は第Ⅷ因子製剤と類似の「頻回輸注した場合、ときに患者の血清中に血液凝固第Ⅸ因子に対する阻止抗体(インヒビター)が発生するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。」との表現になっています。

今回、第Ⅷ因子製剤については、主として組換え製剤で得られた知見に基づき、どのような場合にインヒビターが発現しやすいかを例示する予定ですが、第Ⅸ因子製剤についてはどのような場合にインヒビターが発現しやすいかのデータが十分に得られていないものと弊社では認識しています。

そのため、第Ⅷ因子製剤で記載するようなインヒビターが発現しやすい場合の例示はできないものと考えています。しかしながら「観察を十分に行うこと。」を「本剤を投与しても予想した止血効果が得られない場合には、インヒビターの発生を疑い、回収率やインヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うこと。」に変更することにはやぶさかではありません。

1) 嶋 緑倫:Thrombosis and Circulation. 2004; 12(4) :507-515

2) 福井 弘 編:血友病 第Ⅷ, Ⅸ因子および von Willebrand 因子の構造とその異常, 西村書店 1993: 208

3) 財団法人エイズ予防財団:血液凝固異常症全国調査 平成 19 年度報告書:2-11

○(財)化学及血清療法研究所

弊所のⅨ因子製剤「ノバクト-M」のインヒビター発生頻度についても正確な頻度を把握いたしておりませんが、日本エイズ財団の「血液凝固異常症全国調査 平成 19 年度報告書」によりますとⅨ因子に対するインヒビターの発生頻度は 3.7%、血液製剤調査機構の「平成 19 年度血液凝固因子製剤必要量調査の結果報告」によりますと 5.6%になっています。

「ノバクト-M」の添付文書のインヒビターに関する記載は、「コンファクト-F」と同様の記載で、「頻回輸注した場合、ときに患者の血清中に血液凝固第Ⅸ因子に対するインヒビターが発生する恐れがあるので、観察を十分に行うこと。」との表現になっていますが、インヒビターの発生頻度については幾分差があるとはいえ、インヒビターが発生することについては同様ですので、今回予定されている第Ⅷ因子製剤の添付文書の変更に伴い、第Ⅸ因子製剤についても、同様に変更することを予定いたしております。

○バクスター(株)(第Ⅸ因子製剤の製造販売なし)

文献的には第Ⅸ因子におけるインヒビター発生率の低いことが報告されていますが、現在、弊社では、第Ⅸ因子製剤の販売を行っていないため発生率等に関する詳細はわかりません。

第Ⅸ因子製剤に対するインヒビター症例では、第Ⅸ因子とその抗体による免疫複合体

がアナフィラキシーや、腎障害を引き起こし、治療が困難となる症例が報告されています。これらの症例では、中和による治療や、免疫寛容導入療法が困難となることも多く、バイパス製剤等により止血管理が行われています。

○バイエル薬品(株)(第IX因子製剤の製造販売なし)

弊社では、第IX因子製剤を販売していませんので、インヒビターに関するデータは持ち合わせておりません。なお、「血液凝固異常症全国調査 平成19年度報告書」に血友病Bのインヒビターの発生状況が報告されています。

コメント

- インヒビターの対応について添付文書に詳細に書かれることは、最近の知見でインヒビター発生が世界的に問題となってその対応をしている点からとてもよいことと考えます。
- 出生にかかわり、インヒビター家系の事前の調査、そのリスクなどを考慮して生後6ヶ月間はノボセブン投与など今後の血友病治療には決め細やかなフォローも必要とし、患者・家族の積極的治療関与が大切です。安全かつ安心できる血液製剤及びその代替製剤の供給を確保するという観点から、日赤を含めての国内血液製剤メーカーの倫理性・社会貢献を十分意識した組織への再編を促し、国内外の不安定な昨今・将来に向けても国内自給でその目的をカバーできるようにご尽力いただきたい。