

(参考資料3) バイエル薬品(株) 提出資料

バイエル薬品の遺伝子組換え第 VIII 因子製剤 インヒビターの調査結果報告 (2006 年 7 月作成)

1. バイエル薬品の遺伝子組換え第 VIII 因子製剤

バイエル薬品の遺伝子組換え第 VIII 因子製剤であるコージネイト FS (商品名) は、従来のコージネイトで安定剤として精製工程及び最終製品に添加していたヒト血清アルブミンに代えて、最終製品にシヨ糖を添加した製剤であり、2002 年 7 月から販売を開始して、現在に至っている (表 1)。

なお、コージネイトは現在販売していない。

表 1 バイエル薬品の遺伝子組み換え第 VIII 因子製剤

製品名	販売開始時期	備 考
コージネイト	500IU: 1993 年 9 月 1000IU: 1993 年 11 月 250IU: 1994 年 6 月	<ul style="list-style-type: none"> ・ 弊社、最初の遺伝子組換え第 VIII 因子製剤 ・ 現在、コージネイトは販売していない。
コージネイト FS	1000IU: 2002 年 7 月 500IU: 2002 年 9 月 250IU: 2002 年 11 月	<ul style="list-style-type: none"> ・ 従来のコージネイトに使用されていた安定剤のヒト血清アルブミンに代えて、シヨ糖を添加。 ・ その後、凍結乾燥条件の変更、最終バルクのポリソルベート 80 (界面活性剤) 添加、精製カラム用モノクローナル抗体の非ヒト・動物原料への変更などを施したもの

2. コージネイト FS におけるインヒビター調査結果

2.1. これまでに実施した国内外におけるインヒビター調査結果の概要

これまでに実施した国内外におけるインヒビター調査結果を表 2 に示す。なお、国内外の臨床試験におけるインヒビター検査は、所定の集中検査施設で実施された。

表 2 コージネイト FS / インヒビター調査結果一覧表

	調査の種類	対 象	調査実施期間	評価例数 【重症】*	インヒビター 発現例数 【重症】*	検 査 最 高 値 (BU)			インヒビター検査	
						低力価		高力価		
						0.6~≤1.0BU	1.0<~<5BU	5BU≤		
国内	臨床試験 ¹⁾	PTPs	1997~1998	20 【15】	0	0	0	0	定期的 に 実施	
	市販後の使用成績調査	PTPs PUPs	2003~2005	631 【426】	7 (1.1) 【7(1.6)】	1 (0.2) 【1】	4 (0.6) 【4】	2 (0.3) 【2】	5 (0.8)	日常診療 下で実施
国外	臨床試験 ²⁾	PTPs	1996~1998	71 【71】	0	0	0	0	定期的 に 実施	
	臨床試験 ^{3)**}	PUPs MTPs	1997~2001	60 【60】	9 (15.0) 【9(15.0)】	0	3 (5.0) 【3】	6 (10.0) 【6】	0	定期的 に 実施
	市販後の調査 ⁴⁾	PTPs PUPs	2002~2005	202 【202】	2 (1.0) 【2(1.0)】	0	1 (0.5) 【1】	1 (0.5) 【1】	0	日常診療 下で実施

PTPs: 過去に治療歴のある患者

PUPs: 過去に治療歴のない患者

MTPs: Minimally treated Patients (4 実投与日数以下の患者として定義した)

*: 重症血友病 A: 国内調査では FVIII:C<1%, 国外調査では FVIII:C<2%

** : 国外 PUPs 臨床試験ではナイマーヘン変法ベセスダ測定法(pH による誤差を除くために緩衝液を加えたもの) でインヒビターを測定

()内はパーセント BU: ベセスダ単位

2.2. インヒビターの発現が報告された調査・試験について

2.2.1. 国内市販後の使用成績調査（PTP 及び PUP を含む）（データ最終確認中）

- 評価症例 631 例のうち、インヒビター発現例 7 例（1.1%）は、いずれも PTP で、このうち、2 例（0.3%）は高力価例（5 BU 以上）であった。PUP（17 例）ではインヒビターの発現は認められなかった。
- インヒビター発現例 7 例のうち、2 例は再発例（観察開始直前ではインヒビター陰性）で、実投与日数が 150 日以上 of 症例であった。4 例（実投与日数 150 日未満）は新規にインヒビターが発現した症例であり、残りの 1 例（実投与日数 150 日未満）については新規発現例か再発例かを現在調査中である。

2.2.2. 国外臨床試験/治療歴のない患者（PUP）及び 4 実投与日以下の患者（MTP）

- 本試験の評価例 60 例中、9 例（15.0%）にインヒビターが認められ、このうち、高力価例（5 BU 以上）は 6 例（10.0%）で、残り 3 例は低力価例（5.0%）であった（表 3）。
- 低力価例 3 例のうち、2 例（症例 11 及び 291）のインヒビターは一過性で、もう 1 例（症例 122）は免疫寛容療法が奏功した。

表 3 コーゼイト FS / 国外臨床試験（PUP）/ インヒビター発現例一覧表

症例番号	タイプ	試験開始前 FVIII 値*	年齢	インヒビター値 (BU)	
				最高値	最終測定値
5067003	PUP	< 1%	0.82 ヶ月	249	25
5479003	PUP	< 1%	4.2 ヶ月	312	75
5579001	MTP	< 1%	5.5 ヶ月	154	60
5582002	PUP	< 1%	1.6 ヶ月	110	110
5583001	MTP	< 1%	19.2 ヶ月	23	19
11	MTP	< 1%	18.7 ヶ月	1.9	< 0.6
71	PUP	< 1%	19.1 ヶ月	13	3.9
122	PUP	< 1%	13.1 ヶ月	4.0	< 0.6
291	MTP	< 1%	11.9 ヶ月	1.3	< 0.6

*：正常値に対するパーセント 0.6 BU 以上をインヒビターと見なした。

2.2.3. 国外市販後の調査（PTP 及び PUP を含む）（中間集計）

- 評価例 202 例中に 2 例（1.0%）にインヒビターが認められた。これら 2 例は過去の治療日数 20 日未満の患者であった。
- インヒビター発現例 2 例のうち、1 例（0.5%）は高力価例（20 BU）で、もう 1 例は低力価例（2.2 BU）であった。

2.3. 国内市販後のインヒビター発現例（自発報告例も含む）

コーゼイト FS は国内で 2002 年に発売して以来、延べ約 5,200 名（注）の患者に使用されており、2006 年 6 月末時点でインヒビターは自発報告も含めて 16 名の患者に報告されている。

注）推定投与患者数の算出方法；国内の第 VIII 因子製剤の全使用量（年間）÷ 血友病 A 患者数 = 平均使用量

コーゼイト又はコーゼイト FS の全出荷数量 ÷ 平均使用量 = 推定患者数（延べ人数）

3. 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イエル薬品の考え

弊社では、先頃、使用成績調査において631例のデータ収集を完了しており、その結果を医療関係者及び患者の皆様に対して情報提供する予定です。

血漿由来第VIII因子製剤と遺伝子組換え第VIII因子製剤のプロスペクティブの比較試験については、薬剤割付を無作為化するため、被験者が薬剤を選べないことから試験参加の同意取得が難しく、実際上困難であると予想されます。

一方、弊社では日常診療において確認されたインヒビター発現の報告を受けた場合には、そのすべての報告に対して担当医師に詳細調査への協力を求め、安全性情報を積極的に収集するよう努めております。このような安全性情報を集積することで、インヒビター発生要因の解明に寄与したいと考えております。

<引用文献リスト>

- 1) Safety and efficacy a new recombinant FVIII formulated with sucrose (rFVIII-FS) in patients with haemophilia A: a long-term, multicentre clinical study in Japan. A. Yoshioka et al: Haemophilia, VOL:7 No:3, 242-249, 2001.
- 2) Sucrose Formulated Recombinant Human Antihemophilic Factor VIII Is Safe and Efficacious for Treatment of Hemophilia A in Home Therapy. T. C. Abshire et al: Thromb Haemost, VOL:83, 811-816, 2000.
- 3) Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A. Wolfhart Kreuz et al: Thromb Haemost, VOL:93, 457-467, 2005.
- 4) Post-Marketing Surveillance Study of KOGENATE® Bayer (Kogenate® FS) in 202 Patients with Severe Hemophilia A. Roberto Musso et al: Presentation at Hemophilia 2006 World Congress Vancouver, Canada, May 21-25, 2006.

コージネイトにおけるインヒビター調査結果
(コージネイトは現在販売していない)

1. 過去に実施した国内外におけるインヒビター調査結果の概要

過去に実施した国内外におけるインヒビター調査結果を表 1 に示す。なお、いずれの試験・調査においてもインヒビター検査は各施設で実施された。

表 1 コージネイト / インヒビター調査結果一覧表

	調査の種類	対象	調査実施期間	評価例数 【重症】*	インヒビター 発現例数 【重症】*	検査最高値 (BU)			インヒビター検査
						低力価		高力価	
						0.5~≤1.0BU	1.0<~<5BU	5BU≤	
国内	臨床試験 ¹⁾	PTPs	1988~1991	19 【15】	0	0	0	0	定期的 に 実施
	市販後 特別調査	PUPs ²⁾	1993~1999	43 【31】	15 (34.9) 【13 (41.9)】	5 (11.6) 【3】	4 (9.3) 【4】	6 (14.0) 【6】	定期的 に 実施
		PTPs ³⁾	1993~1999	115 【77】	8 (7.0) 【5(6.5)】	9 (20.9)		1 (0.9)	定期的 に 実施
	市販後使用 成績調査	PTPs PUPs	1998~1999	578 【285】	6 (1.0)** 【5(1.8)】	0	1 (0.2)	4 (0.7) 【4】	日常診療 下で実施
国外	臨床試験 ⁴⁾	PTPs	1988~1990	86 【-】	2 (2.3) 【2】	0	0	2 (2.3) 【2】	定期的 に 実施
	臨床試験 ⁵⁾	PUPs	1989~1992	81 【49】	16 (19.8) 【14(28.6)】	0	4 (4.9) 【3】	12 (14.8) 【11】	定期的 に 実施

PTPs: 過去に治療歴のある患者

PUPs: 過去に治療歴のない患者

* : 重症血友病 A : 国内調査では FVIII:C<1%, 国外調査では FVIII:C<2%

** : 1 例測定値不明 (重症症例)

()内はパーセント BU: ベセスダ単位

2. インヒビターの発現が報告された調査・試験について

2.1. 国内市販後の特別調査/過去に治療歴のない患者 (PUP)

- 本調査 (1993年から1999年に実施) において評価対象とした過去に治療歴のない患者 43 症例中、インヒビター発現例は 15 例であり、このうち、高力価例 (5 BU 以上) は 6 例、残り 9 例は低力価であった (表 2)。
- 低力価のうち 5 例におけるインヒビター値はいずれも 1BU 以下であった。
- インヒビター発現例 15 例のうち、8 例のインヒビターは、観察期間中に消失することはなかったが、残りの 7 例のインヒビターは一過性であった。
- 1 例 (症例 2) を除いて本剤治療による止血効果が得られ、治療が継続された。

表 2 コージネイト /国内特別調査 (PUP) /インヒビター発現例一覧表

インヒビター反応	症例番号	年齢	血友病 A 重症度	インヒビター最高値 (BU)	一過性か否か	観察期間 (月)	コージネイト治療
高力価 (5 BU 以上)	1	6 ヶ月	重症	975	—	54	継続
	2	9 ヶ月	重症	102	—	55	中止
	3	5 ヶ月	重症	53	—	43	継続
	4	13 ヶ月	重症	50	—	23	継続
	5	9 ヶ月	重症	13.1	—	33	継続
	10	19 ヶ月	重症	7.2	一過性	42	継続
低力価 (5 BU 未満)	6	13 ヶ月	重症	3.3	—	47	継続
	7	15 ヶ月	重症	2	—	59	継続
	8	23 ヶ月	重症	1	一過性	38	継続
	9	6 ヶ月	重症	2.3	—	23	継続
	11	21 ヶ月	重症	4.6	一過性	80	継続
	12	23 ヶ月	中等症	0.7	一過性	80	継続
	13	3 ヶ月	中等症	0.5	一過性	56	継続
	14	83 ヶ月	重症	0.5	一過性	38	継続
	15	26 ヶ月	重症	0.5	一過性	35	継続

重症: FVIII:C< 1%, 中等症: FVIII:C 1~5%, 0.5 BU 以上をインヒビターと見なした。

2.2. 国内市販後の特別調査/過去に治療歴のある患者 (PTP)

- 本調査 (1993年から1999年に実施) で評価対象とした過去に治療歴のある患者 115 例のうち、12 例は調査開始前から既にインヒビターを発現しており、103 例はインヒビターの発現は見られなかった (インヒビター値不明 1 例を含む)。
- 調査開始前にインヒビターを発現していなかった 103 例のうち、7 例で本剤による治療後に新規インヒビターの発現が報告された。いずれも低力価例で、臨床的に意味があるとされた 1 BU 以上の症例は 3 例 (1.2, 1.8 及び 2.1 BU) で、その他 4 例では 1 BU 未満 (0.5, 0.7, 0.8 及び 0.9 BU) であった (0.9 BU の症例は調査前のインヒビター値不明例) (表 3)。
- 調査開始前からインヒビターを発現していた 12 例の患者のうち、1 症例 (累積投与日数が 100 日未満) においてインヒビター値が 10 BU へ上昇した。残りの 11 例 (いずれも低力価, 最高値 1.8 BU) のうち、5 例では観察期間中にインヒビター値が減少, 残り 6 例ではインヒビター値が安定して推移していることから、これら 11 症例は、表 1 および表 3 には含めなかった。

表3 コージネイト /国内特別調査 (PTP) /インヒビター例一覧表

	症例 番号	年齢 (歳)	血友病 A 重症度	インヒビター最高値 (BU)		一過性か 否か
				治療前	治療後	
新規発現例 (7例)	2	30	重症	陰性	2.1	一過性
	17	56	重症	陰性	1.8	—
	16	35	重症	陰性	1.2	—
	18	55	中等症	不明	0.9	一過性
	14	37	重症	陰性	0.8	—
	3	32	重症	陰性	0.7	—
	6	31	中等症	陰性	0.5	一過性
本剤治療後増悪例*	5	61	軽症	0.8	10	一過性

*: 本剤治療開始前からインヒビターを有していた患者
0.5 BU 以上をインヒビターと見なした。

2.3. 国内市販後の使用成績調査 (PTP 及び PUP を含む)

- 本調査 (1998 年から 1999 年に実施) の評価症例 578 例のうち, 6 例 (1.0%) にインヒビターが認められ, このうち, 5 例は PTP, 1 例は PUP であった。
- これら 6 例のうち, 4 例 (0.7%) は高力価例 (それぞれ, 20, 36, 67, 180 BU) で, 1 例 (0.2%) が低力価例 (2 BU) であり, 残り 1 例の力価は不明であった。

2.4. 国外臨床試験/過去に治療歴のある患者 (PTP)

- 本試験 (1988 年から 1990 年に実施) で評価対象とした過去に治療歴のある患者 86 例のうち, 2 例 (2.3%) にインヒビターが発現した。
- インヒビター発現例の 1 例は本剤治療開始後に新規に発現した症例 (最高値 13.5 BU) で, もう 1 例は本剤治療前から存在したインヒビターが治療後に更に上昇した症例 (最高値 28 BU) であった。

2.5. 国外臨床試験/過去に治療歴のない患者 (PUP)

- 本試験 (1989 年から 1992 年に実施) で評価対象とした過去に治療歴のない患者 81 例のうち, 16 例 (19.8%) でインヒビターの発現が認められ, このうち, 高力価例 (5 BU 以上) は 12 例 (14.8%) で, 残り 4 例 (4.9%) は低力価例であった (表 4)。
- 4 例 (症例 2, 3, 7 及び 8) のインヒビターは観察期間中に消失した。
- また, 別の 4 例 (症例 5, 9, 11 及び 12) では本剤高用量による免疫寛容療法が実施され, このうち, 3 例 (症例 5, 9 及び 11) はインヒビターが消失した。
- 1 例 (症例 4) を除いて本剤による治療が継続された。

表4 コージネイト / 国外臨床試験 (PUP) / インヒビター発現例一覧表

インヒビター反応	症例番号	年齢	試験開始前 FVII値*	インヒビター値 (BU)		コージネイト治療
				最高値	最終測定値	
高力価 (5 BU 以上)	1	5 ヶ月	< 1%	15	1.2	継続
	3	13.5 ヶ月	< 1%	9.8	0	継続
	4	25 ヶ月	0%	419	132	中止
	5	8 ヶ月	2%	19	0	継続
	6	8 ヶ月	0%	5.8	1.5	継続
	9	11 ヶ月	< 1%	19.5	0	継続
	10	14 ヶ月	< 1%	6.8	1.6	NA
	11	5.4 ヶ月	< 1%	34	0	継続
	12	13 ヶ月	< 1%	487	717	継続
	13	8.4 ヶ月	< 1%	8.2	4.8	継続
	15	13 ヶ月	< 1%	5**	5**	継続
	16	10 ヶ月	< 1%	131	131	NA
低力価 (5 BU 以下)	2	4 ヶ月	< 1%	3.6	0	継続
	7	6 ヶ月	< 2%	3.4	0	継続
	8	13 ヶ月	< 1%	1.3	0.3	継続
	14	13 ヶ月	4.6%	2.8	0.8	継続

* : 正常値に対するパーセント (<2%:重症, 2-5%:中等症),

** : Malmö unit: 1 Malmö unitは3 BUに相当

NA : 試験終了時までは, 更なる止血治療は必要なかった。

0.6 BU 以上をインヒビターと見なした。

<コージネイト 引用文献リスト>

- 1) 遺伝子組換えヒト第Ⅷ因子製剤 BAY w 6240 の多施設共同による臨床的検討（長期投与試験），福井 弘 他：日本輸血学会雑誌，VOL:37 No:5, 593-604, 1991.
- 2) Clinical Evaluation of a Recombinant Factor VIII Preparation (Kogenate) in Previously Untreated Patients with Hemophilia A. A. Yoshioka et al: International Journal of Hematology, VOL:78 No:5, 467-474, 2003.
- 3) Clinical Evaluation of Recombinant Factor VIII Preparation (Kogenate[®]) in Previously Treated Patients with Hemophilia A. A. Yoshioka et al: International Journal of Hematology (in press).
- 4) HUMAN RECOMBINANT DNA-DERIVED ANTIHEMOPHILIC FACTOR (FACTOR VIII) IN THE TREATMENT OF HEMOPHILIA A. RICHARD S. SCHWARTZ et al: New England Journal of Medicine, VOL:323 No:26, 1800-1805, 1990.
- 5) RECOMBINANT FACTOR VIII FOR THE TREATMENT OF PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A. JEANNE M. LUSHER et al: New England Journal of Medicine, VOL:328 No:7, 453-459, 1993.

Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis

An observational study of sucrose-formulated recombinant factor VIII for Japanese patients with haemophilia A

Jean-Christophe Delumeau¹, Chiho Ikegawa¹, Chisato Yokoyama¹, Verena Haupt²

¹Bayer Yakuhin Ltd., Osaka, Japan; ²Bayer Vital, Leverkusen, Germany

Summary

The safety and efficacy of sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS; Kogenate[®] FS) under usual clinical practice were evaluated for 12 months in an observational, postmarketing surveillance study conducted at 214 treatment centres throughout Japan. The study included 631 patients with haemophilia A, 80% of whom had severe or moderately-severe disease ($\leq 2\%$ FVIII:C). Most patients ($n=477$; 75.6%) had >100 prior exposure days (EDs), but the study also included 62 (9.8%) patients with <20 EDs who were at high risk for inhibitor development. A total of 71,240 infusions were administered during the observation (mean, 113 ± 108 per patient). Physicians rated efficacy and tolerability of rFVIII-FS as "very good" or "good" in $>99\%$ of patients. FVIII inhibitors were observed in seven pa-

tients (5 *de novo*; 1 persistent/fluctuating; 1 recurrent). The overall *de novo* inhibitor incidence was 0.8% (5/631; or 5/599 among the subgroup of patients with negative baseline titre and no known inhibitor history). *De novo* cases represented 3.2% (2/62) of patients with <20 EDs at enrollment (2/57 in the no inhibitor subgroup) and 0.2% (1/477) of patients pretreated with >100 EDs (1/452 in the no inhibitor subgroup) at enrollment. The results of this large observational study demonstrate that rFVIII-FS is both safe and efficacious as used in the usual clinical setting for the treatment of Japanese patients with mild to severe haemophilia A. This study supports the efficacy of rFVIII-FS with an incidence of inhibitor formation no greater than in a comparable European study or previous phase III clinical studies.

Keywords

Haemophilia A, Kogenate, recombinant factor VIII, inhibitors

Thromb Haemost 2008; 100: 32–37

Introduction

Haemophilia A is a blood coagulation disorder characterized by a deficiency of functional blood coagulation FVIII. Treatment consists of conventional FVIII replacement therapy, which originally relied on pooled donor plasma as a source of FVIII (1). Advances in recombinant gene technology and protein purification techniques have minimized the risk of blood-borne pathogen transmission, permitting the development of highly purified recombinant factor products (2).

Recombinant FVIII-FS is a full-length recombinant FVIII (rFVIII) formulated with sucrose as a stabilizer in place of added human albumin and includes viral inactivation steps during manufacture (3, 4). The efficacy and safety of rFVIII-FS was demonstrated by clinical studies with previously treated patients (PTPs) and with previously untreated (PUPs) or minimally treated patients (MTPs) in North America and Europe (3, 5, 6). In these studies, haemostasis was satisfactorily achieved in ap-

proximately 90% of bleeding episodes after one or two infusions of rFVIII-FS, and rFVIII-FS had an excellent safety profile. Clinical studies have also demonstrated the efficacy and safety of rFVIII-FS in haemophilic patients during surgical procedures, both as bolus or continuous infusion (7, 8).

A potentially serious complication of haemophilia A treatment is the development of inhibitory antibodies to replacement FVIII. Inhibitor formation generally affects 20%–30% of PUPs and 1%–3% of PTPs treated with other rFVIII products (9–11). These antibodies usually develop following therapy onset after a median of 10–15 exposure days (EDs) (12). Patients of African or Hispanic ethnic backgrounds are known to be more susceptible than other ethnic groups to inhibitor antibody formation (13). Specific genetic variants within the major histocompatibility complex (14, 15) or of genes involved in the immune response (e.g. interleukin [IL]-10) (16) are also associated with increased risk for inhibitor formation.

Correspondence to:
Jean C. Delumeau, MD, PhD
Mikuni Office, Bayer Yakuhin Ltd.
Osaka, Japan
Tel.: +81 6 6398 2861, Fax: +81 6398 1079
E-mail: jcdelumeau@bayerhealthcare.com

Financial support:
This observational study was sponsored by Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

Received December 6, 2007
Accepted after major revision April 27, 2008

Republished online June 11, 2008
doi:10.1160/TH07-12-0724

In previous clinical evaluations of rFVIII-FS, the incidence of *de novo* inhibitor formation was zero among 71 PTPs and low (15%) in 60 PUPs/MTPs with severe haemophilia A (3, 5). However, these trials used North American and European study populations and enrolled only small numbers of patients, as is typical for a rare bleeding disorder such as haemophilia A. We report the results of a postmarketing surveillance (PMS) study designed to evaluate the efficacy and safety of rFVIII-FS as used in routine clinical practice for a 12-month observation period in a large Japanese haemophilia A patient population.

Materials and methods

Patient selection

The study enrolled patients of any age with mild, moderate, or severe haemophilia A seen at 214 participating centres throughout Japan. These are mostly local hospitals and practices where general physicians implement treatment strategies for patients that were designed in consultation with a haemophilia specialty centre. Aside from the contraindications described in the product information for rFVIII-FS (17), there were no restrictions on enrolling patients with additional underlying diseases or chronic infections.

Study design

This observational study, conducted as a Drug Use Investigation according to the definition of the Pharmaceutical Affairs Law of Japan, was aimed at collecting efficacy and safety data in the clinical practice setting. It was designed as a prospective, non-interventional, uncontrolled multi-centre PMS study. The planned observation period for each patient was 12 months and included an initial visit at the start of the observation period and a final safety and efficacy assessment. The treatment dose and regimen were selected by the treating physician. Regular prophylaxis was defined as ≥ 2 prophylactic infusions per week for at least 80% of the observation period. Throughout the study, rFVIII-FS (Kogenate® FS; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Hematology/Cardiology, Berkeley, CA, USA) was used as the sole source of FVIII for prophylaxis and on-demand treatment for all patients. Data were collected in case report forms (CRFs) and whenever possible, follow-up information subsequent to the period covered by the CRF was also collected.

The efficacy analysis was based on summarized data on infusions (number of infusions with average daily dosage by reasons) as well as a general efficacy assessment by the physician at the end of the observation period. The safety analysis comprised demographic data, clinical history, adverse events (AEs) during the study period, and drug tolerability as assessed by the physician at the end of the study period. An AE was defined as any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE that resulted in any positive detection of FVIII inhibitor titre was systematically handled as a causally associated serious adverse event (SAE), irrespective of the titre or presence/absence of any clinical symptom.

Data analysis

All patients with at least one documented infusion were included in the data analysis. Descriptive analysis of the data was performed using summary statistics for categorical and quantitative data. Continuous data were described by mean, standard deviation (SD) minimum, 1, 5, 25, 75, 95, and 99 percent quantiles, median, maximum, and number of non-missing values. Moreover, continuous data were categorized in a clinically significant way, including categories of continuous data presented in frequency tables.

The incidence rates of AEs, adverse drug reactions (ADRs), SAEs, and serious adverse drug reactions (SADRs) were calculated and defined as the number of events divided by the number of patients at risk, where number of events equals the number of patients reporting the event and the number at risk equals all patients valid for safety analyses. For multiple occurrences of an event within a patient, the event was counted only once.

Results

Patients

A total of 701 patients from 214 Japanese haemophilia centres were enrolled and observed for 12 months. The study lasted from July 22, 2002, through September 28, 2005. Seventy patients were excluded from the study analysis for the following reasons: no drug administered ($n = 46$); lost to follow-up ($n = 21$); and double enrollment ($n = 3$). Thus, 631 eligible patients (mean age, 23.7 years) were included in the analysis. FVIII activity was $<1\%$ in 426 (67.5%) patients, 1% – 2% in 79 (12.5%) patients, $>2\%$ – 5% in 64 (10.1%) patients, and $>5\%$ in 56 (8.9%) patients; no information was available for six (1.0%) patients. A target joint was specified for 365 (57.8%) patients; the knee was the most frequently affected joint ($n = 108$). Information for all types of infusions was available for 570 (90.3%) patients, and 583 (92.4%) patients had reports about prophylactic infusions. Table 1 shows the demographics and baseline characteristics of the study population.

The majority of patients with available infusion data ($n = 477$, 75.6%) had been extensively treated in the past, with >100 previous EDs accumulated before study entry. An additional 59 (9.4%) patients had 20–100 previous EDs, 62 (9.8%) had <20 previous EDs (of whom 17 were considered PUPs), the number of previous EDs could not be determined for 12 (1.9%). No information was available for 21 (3.3%) patients. Of the 593 patients with at least one documented prior exposure to any kind of FVIII, 355 (59.9%) had previously been treated with one or more rFVIII products and 194 (32.7%) with a plasma-derived FVIII product. Information for the remaining 44 (7.4%) patients was incomplete. A history of inhibitors to FVIII was reported in 32 (5.1%) patients enrolled in the study.

Infusion and consumption summary

Patients were observed over a median of 401 days (range 16–893 days). During this period, a total of 71,240 infusions were administered for any reason to 631 patients with a mean of 113 (± 108) infusions per patient. Patients received a mean (\pm SD) of 72,800 $\pm 79,000$ IU rFVIII-FS during the year (median 54,800 IU; range $<1,000$ –777,900 IU). Reasons given for rFVIII-FS infusions, in