

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、お教えてください。

(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いません。

○(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に、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。

平成20年10月29日

白血球除去処理によると思われる血漿分画製剤の収量低下について

1. 状況

平成19年1月から全ての全血採血に対し保存前白血球除去が導入されたが、本年4月以降、白血球除去処理した原料血漿を用いた血漿分画製剤において、血液凝固第Ⅷ因子及びⅧ因子以外のタンパク成分の収量が低下傾向にあることが判明し、日本赤十字社がデータ収集・原因究明を行ってきた。現在までに判明した収量低下の概要は以下のとおり。

●血液凝固第Ⅷ因子の収量低下

①実験データ（日本赤十字社 血漿分画センターによる（H20年6～7月実施））

・白血球除去フィルターによる影響	2. 4%±1. 8%
・抗凝固剤変更（ACD→CPD）による影響（注）	5. 9%±0. 8%
計	5. 7～10. 9%

（実際には成分採血由来の原料が約半分あるため、影響度は半減） → 約3～5%

②実生産データ（H20年8月製造（H19年12月～H20年1月採血分））

日本赤十字社「クロスエイトM」の実生産結果では約4～7%の収量低下

●タンパク成分（血液凝固第Ⅷ因子を除く）の収量低下

①実験データ（日本赤十字社 血漿分画センターによる（H20年6～7月実施））

・白血球除去フィルターによる影響	0%
・抗凝固剤変更（ACD→CPD）による影響	3. 9%±0. 5%
計	3. 9%±0. 5%

（実際には成分採血由来の原料が約半分あるため、影響度は半減） → 約2%

②実生産データ（脱クリオ：H19年8月～H20年1月製造（H19年2～7月採血分））

（アルブミン：H20年6～7月製造（H19年2～3月採血分））

脱クリオ血漿において約2. 7%、それを用いたアルブミン製剤において約3. 5%の収量低下

（注）血液抗凝固剤を ACD 液から CPD 液に変更（リン酸が配合されている CPD 液の方が、赤血球の品質保持に優れているため）。

2. 今後の対応

上記の日本赤十字社における調査結果は限られた原料血漿量でのデータであるため、血液対策課の指示のもと、日本赤十字社及び各製造販売業者において、引き続き実生産規模でのデータを蓄積し、実際の影響度について更に精査するとともに、依然解明されていない収量低下の原因（メカニズム）について引き続き究明を進める。

(照会先)

厚生労働省医薬食品局

血液対策課長 新村和哉 (内2900)

血液対策企画官 林 憲一 (内2901)

平成20年10月17日

医薬食品局血液対策課

フィブリノゲン製剤納入先医療機関の追加調査について

平成16年12月9日に公表したフィブリノゲン製剤納入先医療機関を対象として、平成19年11月7日付で実施した追加調査の結果について、10月3日までに回収した医療機関からの回答を取りまとめた状況をお知らせいたします。

1 回答状況

- (1) 追加調査実施期間 平成19年11月7日～12月5日
(ただし、現在も回収中)
- (2) 追加調査対象施設数 医療機関 6,609施設
(平成16年公表施設のうち、所在地等が不明であった施設を除いた医療機関)
- (3) 回答施設数
- ・ 平成16年公表時に存続していた5,396施設のうち、5,166施設(96%)から回答があった。
 - ・ なお、このほか平成16年公表時に廃院等していた1,213施設のうち、394施設から回答があった。

2 主な調査結果

- (1) 投与の年月について回答があった医療機関数と元患者数
- | | |
|-------|-------------------|
| 医療機関数 | 690施設 |
| 元患者数 | 11,119人 (投与年別は別表) |
- (2) 上記以外に、過去に投与の事実をお知らせしたという記録が残されているが、現在では投与の年月は特定できないとする回答があった医療機関数と元患者数
- | | |
|-------|------|
| 医療機関数 | 85施設 |
| 元患者数 | 270人 |
- (3) (1)と(2)の合計
- | | |
|-------|-----------|
| 医療機関数 | 757施設(※1) |
| 元患者数 | 11,389人 |

(※1) 厚生労働省ホームページ「C型肝炎ウイルス検査受診の呼びかけ(フィブリノゲン製剤納入先医療機関名の再公表について)」の公表医療機関等リスト上の該当医療機関の「備考」欄に、「フィブリノゲン製剤を投与されたことが判明した元患者の方がいるとの報告あり。」と記載した。

(4) 元患者の方への投与の事実のお知らせの状況

		元患者数
お知らせした		6,204人 (54%) (※2)
お知らせしていない		5,185人 (46%)
理由	投与後に死亡	1,847人 (16%)
	連絡先不明、連絡がつかない	1,863人 (16%)
	その他	1,475人 (13%)
合計		11,389人

(※2) 元患者の方に一人でも投与の事実をお知らせした医療機関は601施設であった。

(5) 診療録等の保管状況

平成6年以前の診療録等が次のいずれかにより保管されている施設数
(括弧内は調査対象施設数に対する割合)

	1,844施設 (28%) (※3)
(内訳) (※4)	
診療録 (カルテ)	1,375施設 (21%)
手術記録あるいは分娩記録	1,448施設 (22%)
製剤使用簿	133施設 (2%)
処方箋	132施設 (2%)
輸液箋あるいは注射指示箋	259施設 (4%)
レセプトの写し	78施設 (1%)
入院サマリーあるいは退院サマリー	254施設 (4%)
その他の書類	246施設 (4%)

(※3) 平成16年の調査では「昭和63年6月30日以前にフィブリノゲン製剤を投与した記録 (診療録、使用簿など) が保管されていますか。」との設問であったのに対し、今回の調査では、「平成6年以前のカルテ等の各種書類が保管されていますか。」との設問であったため、保管していると回答した施設の割合が異なったものと思われる。

(※4) 厚生労働省ホームページ「C型肝炎ウイルス検査受診の呼びかけ (フィブリノゲン製剤納入先医療機関名の再公表について)」の公表医療機関等リスト上の「カルテ等の有無」欄に、平成6年以前のカルテ等の記録が一部でも保管されている場合、△印を付していたが、さらに保管されている記録の保管期間、保管状況等を記載した。

(別表)

投与の年月について回答があった元患者数の投与年別の内訳

投与年	人数
昭和39年	0人
40年	4人
41年	2人
42年	5人
43年	12人
44年	13人
45年	14人
46年	18人
47年	14人
48年	24人
49年	34人
50年	34人
51年	44人
52年	60人
53年	86人
54年	151人
55年	237人
56年	297人
57年	432人
58年	725人
59年	1,111人
60年	1,470人
61年	2,128人
62年	2,487人
63年	1,380人
平成 元年	134人
2年	84人
3年	69人
4年	26人
5年	21人
6年	3人
計	11,119人

(照会先)

厚生労働省医薬食品局

血液対策課長 新村和哉 (内2900)

血液対策企画官 林 憲一 (内2901)

平成20年10月3日

医薬食品局血液対策課

フィブリノゲン製剤をフィブリン糊として使用した可能性のある医療機関の追加について

- 6月13日までに、厚生労働省ホームページ上の「C型肝炎ウイルス検査受診の呼びかけ（フィブリノゲン製剤納入先医療機関名の再公表について）」の公表医療機関等リストの598の医療機関の備考欄に、「フィブリン糊として使用した可能性があるとの報告あり。」という記載を追加したところですが、その後、新たに1施設から、フィブリノゲン製剤をフィブリン糊として使用した可能性があるとの報告があったため、同様の記載の追加を行いましたので、お知らせいたします。

これにより、フィブリノゲン製剤をフィブリン糊として使用した可能性があるとの報告があった医療機関数は合計599施設となりました。

【参考】

公表医療機関等リストの備考欄にフィブリン糊についての記載を追加した医療機関の抜粋(10月3日追加分)

No.	存続・廃院等	施設名	所在地

【 福井県 】

3036	存続	福井県立病院	福井県福井市四ツ井2丁目8-1
------	----	--------	-----------------

平成20年9月26日

(照会先)
厚生労働省医薬食品局
血液対策企画官 林 憲一(内線2901)
血液対策課長補佐 齋藤匡人(内線2906)

フィブリノゲン製剤等に関する相談窓口について

「フィブリノゲン製剤等に関する相談窓口」は、平成20年10月1日(水)より平成20年10月31日(金)まで以下のとおり行うこととしましたので、お知らせいたします。

また、「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」に基づく給付金の請求手続き等に関する相談窓口が独立行政法人医薬品医療機器総合機構内に設置されておりますので、併せてお知らせいたします。

○厚生労働省の相談窓口

フリーダイヤル 0120-509-002

受付期間 平成20年10月1日(水)～10月31日(金)

受付時間 午前9時30分～午後6時(土・日・祝日を除く)

○独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談窓口

フリーダイヤル 0120-780-400

受付時間 午前9時～午後6時(土・日・祝日を除く)

平成20年10月23日(木)
医薬食品局総務課医薬品副作用被害対策室
室長補佐：岡村 (内線) 2717
管理係長：茂木 (内線) 2718
(直通) 03-3595-2400

C型肝炎訴訟の和解について

本日、名古屋地方裁判所において、下記のとおり和解が成立しましたので、お知らせします。

平成20年1月以降、同地裁に係属している原告(患者数1人)についての和解。製剤はフィブリノゲン製剤。症状は慢性肝炎である。

(参考)

○和解等成立人数^{※1} 519人

○新規提訴等人数^{※2} 1064人 (10月22日現在)

※1「和解等成立人数」は、今回の和解成立者は含まず、これまでに和解が成立した人数(患者数)である。また、調停が成立した2人を含む。

※2「新規提訴等人数」は、救済法施行後に提訴等し、訴状等が国に送達された人数(患者数)である。このうち、311人は既に和解等が成立している。



平成 20 年 9 月 22 日

厚生労働大臣
舩添 要一様

田辺三菱製薬株式会社
代表取締役社長 葉山 夏樹



フィブリノゲン製剤に係る 418 症例報告調査プロジェクトチーム
活動状況等の報告について

標題の件、弊社の「418 症例報告調査プロジェクトチーム」の活動状況等に関し、
下記のとおりご報告申し上げます。

記

1. 418 症例リストと患者様の特定等に関する状況
別紙のとおり

以上

418 症例リストと患者様の特定等に関する状況

平成20年9月19日現在

※[]内は9月8日報告数値

		症例数	ほぼ特定できた 症例数	本人へのお知らせ 及び受診勧奨を 行った症例数
氏名情報	フルネーム	197	156 [156]	105 [105]
	略名又は イニシャル	170	136 [136]	94 [94]
	記載なし	51	26 [26]	12 [12]
計		418 注1)	318 [318] 注2, 3)	211 [211] (うち、治療中:55) (うち、治療済:32)

注4)

注1) 平成19年10月22日以来、418症例のリストに対応する医療機関の特定作業を行い、厚生労働大臣の指示に基づいて、現在、①患者様の特定、②受診勧奨、③患者様がお亡くなりになっている場合は、ご遺族の方へのお知らせの3点について各医療機関にお願いをしております。

この調査状況の表は、平成19年10月29日以降9月19日までの間に、全国の医療機関を数回訪問し、それぞれの医療機関でご調査いただいた結果について聴取し、集計したものです。

注2) 「ほぼ特定できた症例数」とは、医療機関からのお話して、特定できたと判断される事例です。

現在、当該医療機関において、カルテや患者様を担当された医療関係者の記憶など種々の情報に基づき特定作業が行われており、特定作業が終了した症例については、それぞれの医療機関のご判断に基づき、ご本人へのお知らせが行われております。

注3) 「ほぼ特定できた症例数」のうち、直接ご本人へのお知らせが不可能な症例数は、123例となりました。そのうち、ご本人がお亡くなりになられている症例数は、65例となっております。

なお、上述のご本人がお亡くなりになられている65例のうち、医療機関から既にご遺族に連絡済みの症例数は、42例とお聞きしております。

注4) この418症例は、平成19年11月30日の厚生労働省「フィブリノゲン資料問題及びその背景に関する調査プロジェクトチーム」の報告書においても記述があるとおり、「418名の症例一覧表は、平成14年5月までに収集された情報を

もとに作成されたもの」であります。弊社は、その後、平成 20 年 9 月 19 日まで
に副作用・感染症報告制度(企業報告制度)等に基づいて、順次 79 症例の症
例情報を確認いたしており、この 79 症例につきましても、厚生労働省の指示
に基づき 418 症例と同様に患者様の特定等に関する作業を行っております。

※ 上記報告書においても記述があるとおり、平成 19 年 11 月 20 日ま
での時点では 41 症例となっており、その後 38 症例が順次確認され
ております。

このような追加症例に係る患者様の特定等に関する作業の状況につきまして、
9 月 19 日現在、ほぼ特定できた症例数は 55 例、うち本人へのお知らせ及び
受診勧奨を行った症例数は 50 例となっております。

また、ほぼ特定できた症例数のうち、ご本人がお亡くなりになられているため
直接ご本人へのお知らせが不可能な症例数は、4 例となっております。

なお、上述のご本人がお亡くなりになられている症例のうち、2 例については、
医療機関から既にご遺族に連絡済みであるとお聞きしております。

以上

医薬食品局総務課
田原、丹羽（内線2722, 2713）

平成20年9月24日
医薬食品局総務課

田辺三菱製薬株式会社等における個人情報の開示請求への対応等について

田辺三菱製薬株式会社から、同社及び株式会社ベネシスに対する個人情報の開示請求への対応状況等について報告がありました。その内容は別紙の通りです。

田辺三菱製薬株式会社等における個人情報の開示請求への対応等について
(9月22日までの受付分及び回答分)

1. 個人情報保護法による株式会社ベネシスに対する開示請求について

- ・開示請求件数 98件(97)[17]
()は回答数 []は418例に含まれる数

※ 前回の公表分(8月26日までの受付分及び回答分)は以下の通り。

- ・開示請求件数 98件(97)[17]
- ※ 前回の報告以降、個人情報保護法による開示請求は新たに1件あったが、請求者の同意の下、418例に関する情報照会請求に振り替えている。

2. 418例に関する田辺三菱製薬株式会社に対する情報照会請求について

- ・情報照会請求件数 3219件(3210)[33]
()は回答数 []は418例に含まれる数

※ 前回の公表分(8月26日までの受付分及び回答分)は以下の通り。

- ・情報照会請求件数 3204件(3196)[33]

平成20年10月27日

(照会先) 医薬食品局
総務課医薬情報室 田原室長
代表 03-5253-1111 (内線 2722)
血液対策課 秋野補佐 (内線 2905)

フィブリノゲン製剤投与後の418例の肝炎等発症患者の 症状等に関する調査検討会の追加症例分析結果について

1. 追加症例分析の経緯

- 本年6月27日に「フィブリノゲン製剤投与後の418例の肝炎等発症患者の症状等に関する調査検討会」において、6月20日時点で調査票の回答があった102人を対象に調査報告書を取りまとめたところ。
- その後、9月30日までに新たに9通の調査票の回答があったことから、これらの調査票の分析を行い、改めて全体として調査報告書を取りまとめた。
- なお、今後新たな調査票の回答があれば、引き続き分析を行うこととする。

2. 追加症例（9例）の概要

- 追加症例（9例）の概要は以下のとおりである。
 - ・ 追加の回答者（9人）は、患者本人7人、遺族2人であった。【2頁参照】
 - ・ 現在又は死亡時、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い者は5人で、その症状の内訳は、無症候性キャリア3人、慢性肝炎1人、無回答1人となっている。残りの4人は、C型肝炎が治癒し、現在又は死亡時、C型肝炎ウイルスに感染していない可能性が高い者である。【2、3、5頁参照】
 - ・ C型肝炎ウイルス感染について知った時期は、2002年7月前が4人、2002年7月以降が1人、時期不明が4人となっている。【3、4頁参照】
 - ・ フィブリノゲン製剤投与の事実について知った時期は、2002年7月前が4人、2002年7月以降が4人、時期不明が1人となっている。【4頁参照】
 - ・ 9人すべて、2002年当時、フィブリノゲン製剤投与の事実のお知らせがなかったことによる治療の開始時期の遅れの可能性がない又は少ないと考えられる。【6頁参照】

3. 報告書（改訂版）の概要

- 追加症例（9例）も含めた報告書（改訂版）の概要は別添のとおりである。

フィブリノゲン製剤投与後の418例の肝炎等発症患者の 症状等に関する調査検討会調査報告書（改訂版）の概要

1. 集計結果

- 1) 回答者の属性：回答数 111 人（9 人増（6 月 27 日報告書からの増加数。以下同じ。））
- 111 人（患者本人 92 人（7 人増）、遺族 19 人（2 人増））から回答が寄せられ、うち男性は 28 人（3 人増）（25.2%）、女性は 83 人（6 人増）（74.8%）。
 - 年齢別には、50 代が 42 人（1 人増）（37.8%）、次いで 40 代が 29 人（3 人増）（26.1%）と多い。

	30歳未満 (1979年以 降生)	30代 (1969～ 1978年生)	40代 (1959～ 1968年生)	50代 (1949～ 1958年生)	60代 (1939～ 1948年生)	70歳以上 (1938年以 前生)	合計
男性	5	1	5(1)	1	2	14(2)	28(3)
女性	1	9(2)	24(2)	41(1)	3	5(1)	83(6)
合計	6	10(2)	29(3)	42(1)	5	19(3)	111(9)

※1 2008（平成20）年12月31日における年齢

※2 表中の括弧内の数字は6月27日報告書からの増加数（以下同じ。）

2) 肝炎ウイルス疾患の状況

- 現在又は死亡時にC型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い者は66人（5人増）（59.5%）、感染していない可能性が高い者は38人（4人増）（34.2%）。
- 感染している可能性が高い66人の症状の内訳は、無症候性キャリア13人（3人増）（11.7%）、慢性肝炎43人（1人増）（38.7%）、肝硬変3人（2.7%）、肝がん3人（2.7%）。
- 死亡した19人（2人増）のうち、死亡時にC型肝炎ウイルスに感染していた可能性が高い者は10人（2人増）であり、そのうち主たる死亡原因がC型肝炎関連疾患であった者は3人（肝がん2人、肝硬変1人）。

○ 現在又は死亡時のC型肝炎ウイルス感染の有無と肝疾患に関する状況

	回答数	うち死亡 ※1	百分率
現在又は死亡時、感染している可能性が高い	66(5)	10(2)	59.5%
無症候性キャリア（C型肝炎）	13(3)	1(1)	11.7%
慢性肝炎（C型肝炎）	43(1)	2	38.7%
肝硬変	3	2	2.7%
肝がん	3	2	2.7%
その他（肝機能は正常）	1	0	0.9%
無回答	3(1)	3(1)	2.7%
現在又は死亡時、感染していない可能性が高い	38(4)	2	34.2%
もともと感染していない可能性が高い ※2	5	1	4.5%
治癒（C型肝炎） ※3	31(4)	1	27.9%
ウイルス陰性化しており効果判定中	2	0	1.8%
不明又は無回答	7	7	6.3%
不明	3	3	2.7%
無回答	4	4	3.6%
合計	111(9)	19(2)	100.0%

※1 死亡者合計19人中、C型肝炎に関連する疾患で死亡した者は3人。ほかはC型肝炎とは関係のない原因による死亡12人及び不明又は無回答4人。

※2 HCV抗体検査が陰性で、過去にC型肝炎ウイルス感染の診断のない者。

※3 C型肝炎が治癒（C型肝炎ウイルスの排除の確認のみの場合も含む。）した者31人については、18人が治療による治癒、13人が自然治癒と推察される。治療により治癒した者18人の治療内容の内訳は、16人がインターフェロン治療、2人が調査票においてインターフェロン治療との記載がない治療となっている。

3) 2002年頃の診療状況

2002年当時診療が必要ないと考えられる者29人（3人増）（C型肝炎ウイルスにもともと感染していない可能性が高い5人、自然治癒した可能性が高い13人（2人増）、2002年時点で死亡している11人（1人増））を除いた82人（6人増）のうち、「治療中であった・医療機関のフォローあり」の者が54人（4人増）（65.9%）と最も多い。「2002年頃は治療していないが、それ以前に治療していた」者は18人（1人増）（22.0%）、「医療機関にかかっていなかった」者が2人（2.4%）。

○ 2002年頃の肝炎の診療状況（※1）

	回答数	百分率
医療機関にかかっていなかった	2	2.4%
治療中であった・医療機関のフォローあり	54(4)	65.9%
2002年頃は治療していないが、それ以前に治療していた ※2	18(1)	22.0%
無回答	8(1)	9.8%
合計	82(6)	100.0%

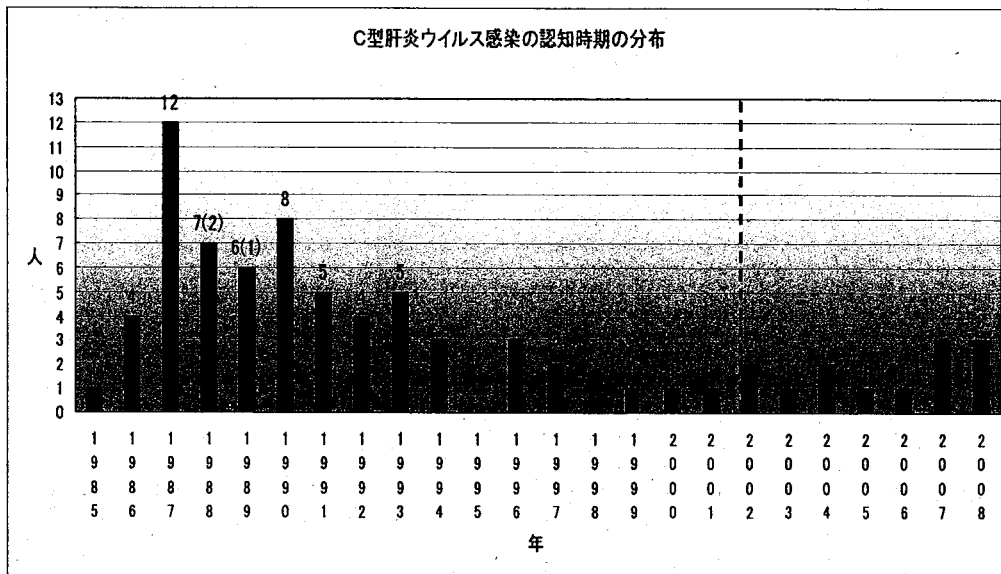
※1 2002年当時診療が必要ないと考えられる者29人（C型肝炎ウイルスにもともと感染していない可能性が高い5人、自然治癒した可能性が高い13人、2002年時点で死亡している11人）を除いて集計

※2 フィブリンゲン製剤投与直後に発症した急性症状に対する治療は除いている。

4) 肝炎ウイルス感染の認知時期

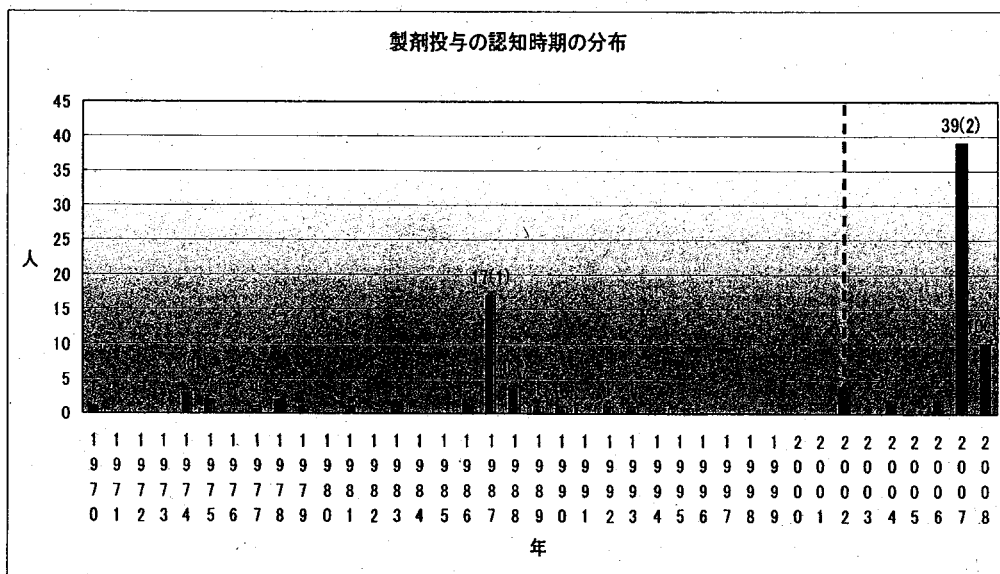
C型肝炎ウイルス感染について知った時期は1980年代後半から1990年代前半が多い。C型肝炎ウイルス感染の認知時期は、時期不明35人（4人増）を除いた76

人（5人増）中、国が当時の三菱ウェルファーマ（株）から418例の症例一覧表の報告を受けた2002年7月前が63人（4人増）（82.9%）、2002年7月以降が13人（1人増）（17.1%）であった。



5) フィブリノゲン製剤投与の認知時期

フィブリノゲン製剤投与の事実を知った時期で最も多かったのは、2007年の39人（2人増）（時期が不明である者15人（1人増）を除いた96人（8人増）中40.6%）。2002年7月前と以降でみると、96人中、2002年7月前が41人（4人増）（42.7%）、2002年7月以降が55人（4人増）（57.3%）であり、肝炎ウイルス感染の認知より遅れている。

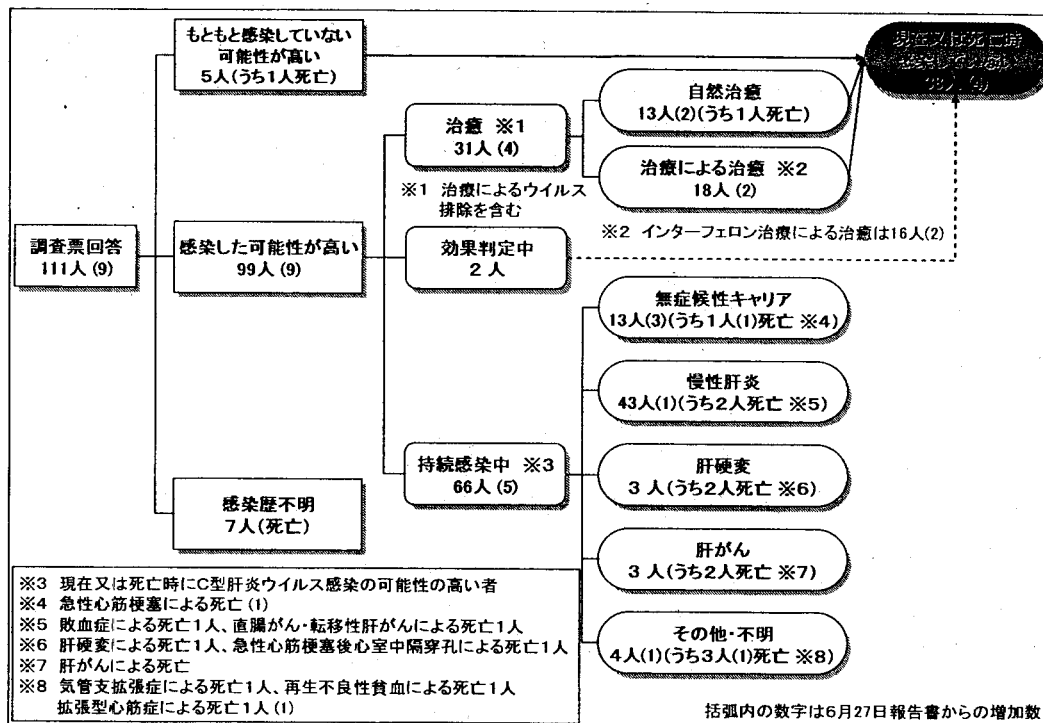


2. 症例の全般的状況

1) 感染の状況

- 調査票に回答のあった111人のうち、C型肝炎ウイルスに感染した可能性が高い者は99人(9人増)(89.2%)、もともと感染したことがない可能性が高い者は5人(4.5%)、感染歴不明の者は7人(6.3%)であった。
- C型肝炎ウイルスに感染した可能性が高い者99人中、13人(2人増)(13.1%)は肝炎が自然に治癒し、それ以外の86人(7人増)(86.9%)は持続感染(キャリア化)の状態となったものと考えられる。

○ C型肝炎ウイルス感染等の状況



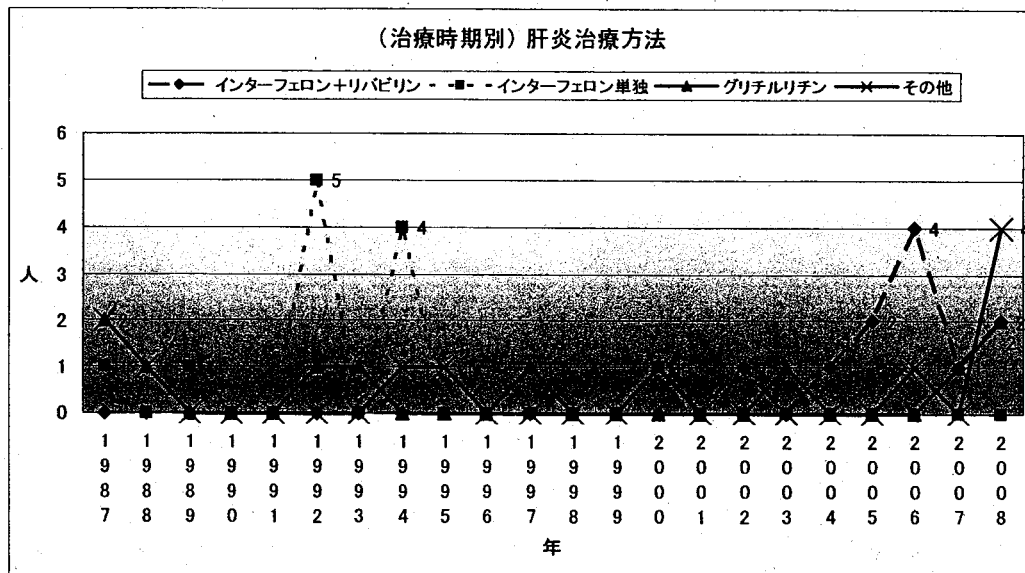
2) 医療機関のフォロー

- 2002年頃の診療状況からもわかるとおり、医療機関のフォローを受けている者の割合が高い。その理由として、一般の日本のC型肝炎ウイルス持続感染者は約8割が感染時期、感染経路が不明な不顕性感染者であり、検診等で指摘されない限り感染が認識できないのに対し、418例の症例一覧表の患者はフィブリンゲン製剤投与後に何らかの肝炎症状を発症している顕性感染者であることから、発症後、医療機関の診療を受け、その後も適宜、医療機関のフォローを受けている例が多いことが考えられる。

3) 治療状況

- 治療歴がある症例90人(8人増)で無回答の34人(5人増)を除く56人(3人増)のうち、インターフェロンが用いられたことが確認されているのは30人(1人増)(53.6%)であった。

- 治療時期別には、1992年にインターフェロンによる治療が承認された後、直ちにその治療を行っている例が見られた。最近ではインターフェロン+リバビリンの併用療法を用いる例が多く、特に2006年にその併用療法が4件と増えているのは、前年にペグインターフェロン+リバビリン療法が承認された影響が大きいと推察される。



3. 2002年当時お知らせがなかったことによる治療への影響

1) 治療の開始時期の遅れの有無の分析

- 国が当時の三菱ウェルファーマ（株）から418例の症例一覧表の報告を受けた2002（平成14）年7月に、フィブリノゲン製剤投与の事実のお知らせと受診勧奨があれば、患者が感染の事実をより早く認知でき、それが治療に影響したかどうかについて検証した。
- 検討会においては、回答のあった111人全員の症例分析を行った。
 （次表のとおり、2002年当時お知らせがなかったことによる治療の開始時期の遅れの可能性が比較的高いグループから個々に症例を分析。なお、2002年当時診療が必要ないと考えられる者29人（C型肝炎ウイルスにもともと感染していない可能性が高い5人、自然治癒した可能性が高い13人、2002年時点で死亡している11人）については、2002年当時お知らせがなかったことによる治療の開始時期の遅れはなかったと考えられるが、念のため分析。）
- 情報がないために判断ができない1人を除き、109人（9人増）については2002年当時お知らせがなかったことによる治療の開始時期の遅れの可能性がない又は少ないものと考えられる。下記の1人については、2002年頃は医療機関にかかっておらず、症状の有無、治療の必要性については不明であるが、2004年になってインターフェロン治療を開始しており、2002年当時お知らせがなかったことによる治療の開始時期の遅れの可能性は否定できない。

(照会先)

厚生労働省医薬食品局

血液対策課長 新村和哉(内2900)

血液対策企画官 林 憲一(内2901)

平成20年10月14日

医薬食品局血液対策課

フィブリノゲン製剤に係る国立病院の訪問調査について

1 対象医療機関

まず、これまでに平成6年以前の診療録等の記録が保管されていないとの回答が得られている(独)国立病院機構の46病院(本日現在)

2 スケジュール

今週にも訪問調査を開始し、年内を目途に終了の予定

3 体制

一週間当たり3～4組の医薬食品局職員を派遣

参考

<追加調査の回答状況について(本日現在)>

平成20年8月25日に開始した追加調査の集計(途中)によると、フィブリノゲン製剤納入医療機関のうち、厚生労働省所管の国立病院は119機関であった。

- ・ 国立高度専門医療センター等に属する医療機関・・・7機関
- ・ (独)国立病院機構・・・・・・・・・・・・・・・・・・112機関

上記のうち、診療録等の記録が保管されていないとの回答が得られている病院は46機関であった。

- ・ (独)国立病院機構・・・・・・・・・・・・・・・・・・46機関

診療録等の記録が保管されてないと回答を得た46の国立病院

No.	施設名
1	独立行政法人国立病院機構西札幌病院
2	独立行政法人国立病院機構道北病院
3	独立行政法人国立病院機構青森病院
4	独立行政法人国立病院機構盛岡病院
5	独立行政法人国立病院機構栃木病院
6	独立行政法人国立病院機構西群馬病院
7	独立行政法人国立病院機構埼玉病院
8	独立行政法人国立病院機構東京医療センター
9	独立行政法人国立病院機構災害医療センター
10	独立行政法人国立病院機構村山医療センター
11	独立行政法人国立病院機構南横浜病院
12	独立行政法人国立病院機構相模原病院
13	独立行政法人国立病院機構神奈川病院
14	独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院
15	独立行政法人国立病院機構富山病院
16	独立行政法人国立病院機構医王病院
17	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター
18	独立行政法人国立病院機構あわら病院
19	独立行政法人国立病院機構天竜病院
20	独立行政法人国立病院機構豊橋医療センター
21	独立行政法人国立病院機構三重中央医療センター
22	独立行政法人国立病院機構滋賀病院
23	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
24	独立行政法人国立病院機構南和歌山医療センター
25	独立行政法人国立病院機構広島西医療センター
26	独立行政法人国立病院機構関門医療センター
27	独立行政法人国立病院機構岩国医療センター
28	独立行政法人国立病院機構柳井病院
29	独立行政法人国立病院機構山陽病院
30	独立行政法人国立病院機構高松東病院
31	独立行政法人国立病院機構愛媛病院
32	独立行政法人国立病院機構高知病院
33	独立行政法人国立病院機構小倉病院
34	独立行政法人国立病院機構福岡病院
35	独立行政法人国立病院機構大牟田病院
36	独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター
37	独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター
38	独立行政法人国立病院機構佐賀病院
39	独立行政法人国立病院機構熊本医療センター
40	独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院
41	独立行政法人国立病院機構熊本南病院
42	独立行政法人国立病院機構大分医療センター
43	独立行政法人国立病院機構宮崎東病院
44	独立行政法人国立病院機構鹿児島医療センター
45	独立行政法人国立病院機構指宿病院
46	独立行政法人国立病院機構南九州病院

(照会先)

厚生労働省医薬食品局

血液対策課長 新村和哉 (内 2900)

血液対策企画官 林 憲一 (内 2901)

平成20年9月5日

医薬食品局血液対策課

血液凝固因子製剤の納入先医療機関の調査について

血液凝固因子製剤の納入先医療機関を対象として、平成20年2月5日付で実施した血液凝固因子製剤の投与実態等の調査の結果について、9月2日までに回収した医療機関からの回答をとりまとめた状況についてお知らせいたします。

1. 調査等の状況

(1) 調査実施期間 平成20年2月5日～平成20年3月14日

(ただし、現在も回収中)

(2) 対象製剤 28製剤

(3) 対象製剤納入企業数 12社 (現在の存続会社は6社)

(4) 対象施設数

- ・企業から提出された対象製剤の納入先施設数 2,899施設 (名称がカタカナのみの施設や不明施設等を含む)
- ・このうち、所在地等が不明であった施設を除いた2,630施設に調査票を送付

(5) 回答施設数

- ・調査票を送付した2,630施設のうち、2,438施設(93%)から回答がありました。
(なお、118施設(4%)は廃院・住所不明等により調査票が未達でした)

2. 調査結果の概要

(1) 施設ごとの血液凝固因子製剤の投与の実態

A. 全て血友病の患者のみに投与した	919 施設 (34 施設)	32%
B. 書類等により製剤を患者へ投与した事実がないことを確認した	161 施設 (1 施設)	6%
C. 製剤を患者に投与したかどうか確認できない	772 施設 (8 施設)	27%
D. 血友病の患者にのみ製剤を投与したかどうか確認できない	439 施設	15%
E. 血友病以外の患者に製剤を投与したことを確認した	190 施設	7%
F. 未回答の施設	74 施設	3%
G. 文書が到達せず、他の情報も存在しないため分類不能	75 施設	3%
H. 住所等不明により文書を送付できなかった施設 (カタカナ名のみ及び名称不明含む)	269 施設	9%
合 計	2,899 施設	

※ かつこ内の数字は、調査票が未達であった 118 施設のうち、平成 8 年調査結果等の情報により分類された施設数。

この表のうち、C～Hの分類に該当する施設を、血友病以外の患者に血液凝固因子製剤を投与した可能性がある施設 (1,819 施設) として、ホームページで医療機関名等を公表しました。

※ なお、滋賀県立成人病センターについては、血友病以外の患者へ製剤を投与していないことが確認されましたので、リストから削除しました。

(2) 血友病以外の患者への血液凝固因子製剤の投与実態

血友病以外の傷病で血液凝固因子製剤の投与が判明した医療機関数と元患者数

◆ 医療機関数 190 施設

◆ 元患者数 1,747 人

(なお、元患者数については、複数の製剤を重複して投与されている方もおられることから、集計上、のべ人数としている)

【内訳】

① 加熱・非加熱別の投与実態

- ◆ 非加熱製剤 1,436人※ (82%)
- ◆ 加熱製剤 311人 (18%)

※ なお、非加熱血液凝固因子製剤の投与実態を調査した平成13年調査の時点では、製剤の投与を受けたと特定された人数は1,754人であった。

② 製剤の種類ごとの投与実態

- ◆ 第Ⅷ因子製剤 161人 (9%)
- ◆ 第Ⅸ因子製剤 1,582人 (91%)
- ◆ その他製剤 4人 (0%)

③ 対象製剤ごとの投与実態

非加熱第Ⅷ因子製剤	1 コンコエイト	78人	非加熱第Ⅸ因子製剤	15 クリスマシン	972人	
	2 プロフィレート	3人		16 PPSB-ニチャク	218人	
	3 コンファクト8	4人		17 コーナイン (ミドリ十字)	7人	
	4 ヘモフィルS	1人		18 コーナイン (カッター)	72人	
	5 ヘモフィルH			19 プロプレックス	29人	
	6 クリオブリン	5人		20 ベノビール		
	7 コーエイト	6人		21 クリスマシンHT	45人	
	8 ハイクリオ	39人		22 PPSB-HT「ニチャク」	177人	
加熱第Ⅷ因子製剤	9 コンコエイトHT	9人	加熱第Ⅸ因子製剤	23 ノバクトF		
	10 コンファクトF	14人		24 コーナインHT	14人	
	11 ヘモフィルS-T			25 プロプレックスST	48人	
	12 ヘモフィルH-T			その他製剤	26 オートプレックス (非加熱)	
	13 コーエイトHT	1人			27 ファイバ「イムノ」	2人
	14 ハイクリオHT	1人			28 オートプレックス (加熱)	2人
単純合計 (重複あり)				1,747人		
重複投与を除く人数				1,640人		

(3) 元患者の方へのお知らせの状況

患者総数 (重複投与を除く)	1,640人	割合
お知らせした	423人	26%
お知らせしていない	1,217人	74%
投与後に原疾患等により死亡	(846人)	(70%)
連絡先が不明又は連絡がつかない	(145人)	(12%)
B型・C型肝炎陰性であることが判明したため	(31人)	(3%)
今後お知らせする予定	(179人)	(15%)
その他 (未記入含む)	(16人)	(1%)

(別表)

投与年について回答があった元患者数の投与年別の内訳及び特定製剤の投与年別の内訳

投与年	人数				
	28 製剤 合計	特定製剤※			
		クリスマシン	PPSB- ニチャク	コーナイン (ミドリ十字)	クリスマシン HT
昭和 47 年	0 人		0 人	0 人	
昭和 48 年	0 人		0 人	0 人	
昭和 49 年	4 人		4 人	0 人	
昭和 50 年	4 人		4 人	0 人	
昭和 51 年	7 人	0 人	7 人	0 人	
昭和 52 年	4 人	0 人	4 人	0 人	
昭和 53 年	68 人	56 人	0 人	7 人	
昭和 54 年	77 人	61 人	12 人	0 人	
昭和 55 年	131 人	112 人	7 人		
昭和 56 年	151 人	119 人	5 人		
昭和 57 年	221 人	156 人	25 人		
昭和 58 年	200 人	148 人	15 人		
昭和 59 年	176 人	108 人	21 人		
昭和 60 年	167 人	122 人	13 人		0 人
昭和 61 年	77 人	42 人	6 人		5 人
昭和 62 年	22 人	6 人	0 人		3 人
昭和 63 年	27 人	2 人	3 人		1 人
昭和 64 年 ／平成元年	24 人				14 人
平成 2 年	12 人				8 人
平成 3 年	3 人				3 人
平成 4 年	4 人				2 人
平成 5 年	1 人				0 人
平成 6 年	6 人				0 人
平成 7 年	6 人				
平成 8 年	7 人				
平成 9 年	16 人				
平成 10 年以降	183 人				
投与年不明	149 人	40 人	92 人	0 人	9 人
合計	1,747 人	972 人	218 人	7 人	45 人

※「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」に規定する製剤



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

吉岡 章^{*1}, 白幡 聡^{*2}, 福武勝幸^{*3},
神谷 忠^{*4}, 藤巻道男^{*5}

我が国で広く使用されている血漿由来第VIII因子製剤であるクロスエイトMについて、過去に第VIII因子製剤による治療を受けたことのない血友病A患者(PUPs)を対象とした調査研究を行い、その有効性と安全性を前方視的に評価した。24症例(重症10例, 中等症6例, 軽症8例)を解析対象とした本剤での止血効果は534回の出血エピソードに対して、著効281回, 有効234回で96.4%が有効以上であり、無効や悪化の評価はなかった。第VIII因子インヒビターの発生は重症の1例(0.9 BU/ml)で報告されたが、一過性と推定された。抗マウスIgG抗体産生が別の重症の1例で報告されたが、これも一過性であり、臨床症状は見られなかった。感染症に関してはHBV, HCVおよびHIVの感染事例はなかった。ヒトパルボウイルスB19に関しては本剤による感染を示唆する症例があったが、本件はその後の精密なスクリーニング法(Receptor-mediated hemagglutination: RHA)の導入とウイルス除去膜の使用により解決された。本剤は止血効果が高く、副作用やインヒビター産生が少ない安全性の高い製剤であることが示された。

Key words: hemophilia A, previously untreated patients, plasma-derived FVIII, clinical study, human parvovirus B19

緒 言

血友病A患者の止血管理にはこれまで種々の第VIII因子製剤による補充療法が行われてきた。それらは、新鮮(凍結)血漿, クリオプレシピテート, 濃縮第VIII因子製剤, および、モノクローナル抗体精製第VIII因子製剤等、

血漿由来である。前3者は第VIII因子/von Willebrand因子複合体製剤であり、後者は第VIII因子単独製剤である。1990年代に入り、ヒト血漿を原料としない、遺伝子組換え操作によるリコンビナント第VIII因子製剤が開発され、我が国でも1994年から使用されるようになった。この製剤の第VIII因子はヒト第VIII

^{*1} 奈良県立医科大学小児科 [〒634-8522 奈良県橿原市四条町840]

Department of Pediatrics, Nara Medical University [840, Shijo-cho, Kashihara City, Nara 634-8522]

Tel: 0744-29-8881 Fax: 0744-24-9222 e-mail: ayped@naramed-u.ac.jp

^{*2} 産業医科大学小児科 [〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ケ丘1-1]

Department of Pediatrics, University of Occupational and Environmental Health, Japan [1-1, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyusyu City, Fukuoka, 807-8555]

^{*3} 東京医科大学臨床検査医学講座 [〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1]

Department of Clinical Laboratory Medicine, Tokyo Medical College [6-7-1, Nishi-Shinjyuku Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023]

^{*4} 愛知県赤十字血液センター [〒489-8555 愛知県瀬戸市南山口町539-3]

Japanese Red Cross Aichi Blood Center [539-3 Minamiyamaguchi, Seto, Aichi 489-8555]

^{*5} 東洋公衆衛生学院 [〒151-0071 東京都渋谷区本町6-21-7]

Toyo Public Health College [6-21-7, Honmachi, Shibuya-ku, Tokyo 151-0071]

受付日: 2006年4月27日, 受理日: 2006年7月7日

因子遺伝子を導入したハムスター細胞により産生された蛋白に由来し, ヒト血漿由来の第VIII因子とは糖鎖構造などが完全に同一とは言えない。このため第VIII因子に対する同種中和抗体であるインヒビターの産生に強い関心が持たれ, ヒト血漿由来製剤に比べて発生率が高いのではないかと懸念されている¹⁾⁴⁾。このような状況の中, 本邦へのリコンビナント製剤の導入に際してはより慎重な対応が求められ, 過去に治療を受けたことのない患者 (previously untreated patients: PUPs) を対象として, インヒビターの発生率を含め, 詳しい安全性の検討が行われた⁵⁾⁶⁾。一方, 我が国においてはヒト血漿由来製剤によるインヒビター発生率を前方視的(プロスペクティブ)に検討した研究は実施されておらず, 両者を比較することができなかった。そこで我々は日本赤十字社の協力を得て, 国内献血血漿を材料にモノクローナル抗体を用いて精製された血液凝固第VIII因子製剤クロスエイトMにて治療されるPUPsを対象に, ヒト血漿由来第VIII因子単独製剤のインヒビター発生率を前方視的に検討するPUPs Studyを計画した。また, 同時に血友病A患者の止血管理におけるクロスエイトMの有効性とウイルス伝播を含む副作用発現率等の安全性を再評価した。今般, PUPs Studyの成績がまとまったので報告する。

対象および方法

1. 対象と期間

1993年10月に全国の血友病治療を行っている50の主要な医療機関に依頼し, これまで血液製剤による治療を受けていない血友病A患者(PUPs)のうち, 十分なインフォームド・コンセントによりクロスエイトMによる補充治療に本人あるいは(および)代諾者が同意した者を登録対象とした。ただし, クロスエイトMの初回投与前に1~2回輸血または第VIII因子製剤以外の血漿製剤の投与を受けた既往が

ある患者も対象に含めた。本調査期間は1993年10月から2000年3月までとした。

2. 使用薬剤

クロスエイトM 250 (250単位), 500 (500単位) および1,000 (1,000単位) を使用した。

3. 投与方法および投与量

投与にあたっては, 本剤を添付の溶解液(10ml)を用いて溶解し, 緩徐に静脈内注射した。投与量は通常1回250~2,000単位とし, 体重と症状に応じて担当医の判断で適宜増減した。

4. 検査および観察項目

4.1 第VIII因子活性(FVIII: C)および抗原量(FVIII: Ag)

FVIII: Cは凝固一段法で測定した。FVIII: Agは奈良県立医科大学小児科において第VIII因子のL鎖を認識するモノクローナル抗体(2次抗体)を用いたサンドイッチ Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA法)⁷⁾により一括測定した。

4.2 出血症状および止血効果

投与ごとに, 投与日, 投与量, 出血部位および出血症状等を記録した。本剤投与後の止血に要した時間から, 1出血ごとに以下の基準で止血効果を判定した。

- 著効 : 1~2日以内に止血
- 有効 : 3~4日以内に止血
- やや有効 : 5~7日以内に止血
- 無効 : 7日以内に止血しなかった
- 悪化 : 悪化した

4.3 臨床検査および症状

対象症例の出血時にクロスエイトMを長期間にわたり多回投与し, 下記の検査および観察を実施した。検査は各症例につき, 投与前, 投与開始後1年までは3カ月毎, それ以後は6カ月毎に行ない, 原則として2年間以上観察した。ただし, ヒトパルボウイルスB19以外のウイルス感染症検査は期間中全て6カ月間隔で行なうことを原則とした。

1) 一般臨床検査

一般臨床検査として, 血液学的検査(赤血球

Table 1 List of patient characteristics

	Patient No.	Age at first infusion S	Severity of hemophilia A†	FVIII : C(%)	FVIII : Ag(%)
1	M001	8M	S	<1	15
2	M002*	4D	S	<1	3.0
3	M003	1Y 10M	S	<1	<1
4	M004	50Y 7M	Mi	14	48
5	M006	43Y 8M	Mi	14	16
6	M007	4M	Mo	1.2	5.0
7	M008	10Y 9M	Mi	15	120
8	M009	1Y 1M	S	<1	<1
9	M013	2Y 9M	Mi	14	20
10	M014	20D	S	<1	<1
11	M015	4Y 4M	Mo	3	1.2
12	M016	10M	S	<1	<1
13	M017	14Y 6M	Mi	19	N.D.
14	M018	17Y 3M	Mo	3	15
15	M019	1Y 4M	S	<1	<1
16	M020	1Y 5M	Mi	8.2	5.0
17	M021	9M	Mo	3	6
18	M022	5Y 9M	Mo	3.5	5
19	M023	7M	S	<1	<1
20	M024	1Y 2M	S	<1	<1
21	M025	4Y 9M	Mi	9	<1
22	M027	7Y 2M	Mi	13	4.7
23	M031	1Y 0M	S	<1	N.D.
24	M032	5Y 0M	Mo	5	8.7

* : Inhibitor developing case, N.D : Not determined, S Y: year, M : month, D: day

† : S indicates severe(FVIII:C, <1%); Mo, Moderate(FVIII:C, 1% ~ 5%); Mi, Mild(FVIII:C, >5%)

数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数), 血液生化学的検査 (GOT, GPT, Al-P, γ GTP, 総および直接・間接ビリルビン, LDH, BUN, クレアチニン, 総蛋白, アルブミン, Na, K, Cl) および尿検査 (蛋白, 糖, 沈査) を行なった。

2) FVIII インヒビター

FVIII インヒビター活性 (BU/ml) を Bethesda 法にて測定した⁸⁾。

3) ウイルス感染症検査

製剤を介してのウイルス感染の有無を検討するため, HBs 抗原, HBs 抗体, HBe 抗体, HCV 抗体, HIV 抗体およびヒトパルボウイルス B19 抗体について免疫血清学的検査を行った。

4) 抗マウス IgG 抗体

クロスエイト M 中には製造時に使用するイ

ムノアフィニティーカラムから剥脱するマウスモノクローナル IgG が微量混入する。これに対する患者血漿中の抗体産生量を奈良県立医科大学小児科において, 総 IgG および IgG1, IgG2, IgG4 サブクラスについて ELISA 法で測定した⁹⁾。

4.4 副作用

本剤の投与毎に副作用の有無を観察した。

成績

1. 登録症例およびその FVIII:C と FVIII:Ag 値 (表 1)

対象症例は血友病 A 患者 24 例で, 本剤の投与開始時の年齢は生後 4 日から 50 歳 7 カ月であった。症例中 13 例が 2 歳未満であり, 年齢

Table 2 Bleeding site, bleeding episode, number of infusion and infusion dose.

Bleeding site	Bleeding episode	Number of Infusion	Infusion dose (U)
Joint	264	427	139,925
Muscle	43	54	25,000
Subcutaneous	145	209	55,533
Others*	69	126	39,375
More than two sites	13	39	7,400
On demand	534	855	267,233
Regular replacement	—	111	87,500
Total	534	966	354,733

* : Others contain nasal, oral, gingival bleedings and cephalohematoma.

Table 3 Dose of infusion per a bleeding episode classified by bleeding site

Bleeding site	Dose (U/kg)										Number of infusion (%)
	5~<10	10~<15	15~<20	20~<25	25~<30	30~<35	35~<40	40~<45	45~<50	≥50	
Joint (%)	9 (2.1)	58 (13.6)	125 (29.3)	72 (16.9)	102 (23.9)	36 (8.4)	13 (3.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	8 (1.9)	427 (100)
Muscle (%)	0 (0.0)	8 (14.8)	2 (3.7)	18 (33.3)	14 (25.9)	5 (9.3)	7 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	54 (100)
Subcutaneous (%)	0 (0.0)	9 (4.3)	68 (32.5)	53 (25.4)	58 (27.8)	17 (8.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	209 (100)
Others* (%)	2 (1.6)	13 (10.3)	29 (23.0)	41 (32.5)	17 (13.5)	11 (8.7)	8 (6.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.2)	126 (100)
More than two sites (%)	0 (0.0)	4 (10.3)	14 (35.9)	5 (12.8)	11 (28.2)	0 (0.0)	5 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (100)
Total (%)	11 (1.3)	92 (10.8)	238 (27.8)	189 (22.1)	202 (23.6)	69 (8.1)	34 (4.0)	5 (0.6)	2 (0.2)	13 (1.5)	855 (100)

84.3% of the bleeding episodes were infused at the dose of 10~<30 U/kg body weight.

* : Others contain nasal, oral, gingival bleedings and cephalohematoma.

の中央値は1歳5カ月であった。

重症度別の分布は、重症 (FVIII:C <1%) 10例, 中等症 (FVIII:C 1~5%) 6例, 軽症 (FVIII:C >5%) 8例であった。重症患者10例のうち7例はFVIII:CとFVIII:Agがともに1%未満であった。また, 2例 (M001, M002) のFVIII:Cは1%未満であったが, FVIII:Agは各々15%, 3%であり, 第VIII因子分子異常症と考えられた。また, 中等症および軽症の症例においてもFVIII:CとFVIII:Agとに大きな乖離が見られ, 同様の分子異常症と考えられた。

2. 出血症状, 出血回数, 投与量および止血効果

2.1 出血部位別出血回数, 投与回数および投与量

24例における総出血エピソード回数は534回, 本剤の総投与回数は855回, 総投与量は267,233単位であった。1出血エピソードあたり平均1.6回の投与が行われた。1回あたり平均22.81 ± 23.04単位/kg体重のクロスエイトMが投与された。24例中10例において111回の予防的な定期補充療法がなされ, 87,500単位

Table 4 Hemostatic efficacy of CROSS EIGHT M for each bleeding episode

Bleeding site	Hemostatic efficacy				Effectiveness **
	Excellent	Good	Fair	None/Worse	
Joint (%)	154 (58.3)	103 (39.0)	7 (2.7)	0 (0.0)	257/264 (97.3)
Muscle (%)	11 (25.6)	31 (72.1)	1 (2.3)	0 (0.0)	42/43 (97.7)
Subcutaneous (%)	80 (55.2)	62 (42.8)	3 (2.1)	0 (0.0)	142/145 (97.9)
Others* (%)	32 (46.4)	31 (44.9)	6 (8.7)	0 (0.0)	63/69 (91.3)
More than two sites (%)	4 (30.8)	7 (53.8)	2 (15.4)	0 (0.0)	11/13 (84.6)
Total (%)	281 (52.6)	234 (43.8)	19 (3.6)	0 (0.0)	515/534 (96.4)

* : Others contain nasal, oral, gingival bleedings and cephalohematoma.

** : Effectiveness = Excellent + Good.

Table 5 Follow up of inhibitor development

Patient No.	Total infusion dose (U)	Total number of infusion	Detection of inhibitor (Bethesda Unit/ml)										
			Months after first infusion										
			0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
M001	8,900	36	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)						
M002*	12,280	65	NT	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0.9				
M003	47,675	159	(-)	NT	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	NT	(-)	(-)	(-)
M004	4,000	5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
M006	3,000	5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
M007	33,480	119	NT	NT	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
M008	5,500	5	(-)	NT	(-)	NT	(-)	(-)	(-)	NT	(-)	NT	(-)
M009	30,300	99	(-)	NT	(-)	NT	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
M013	500	2	(-)	(-)	(-)	NT	NT	NT	NT	(-)	(-)		
M014	18,250	40	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	NT		
M015	9,250	33	(-)	NT	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)				
M016	8,375	33	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
M017	13,500	14	(-)	(-)	NT	NT	(-)	(-)					
M018	7,000	6	(-)	(-)	NT	(-)	(-)	(-)	(-)				
M019	20,750	83	(-)	(-)	(-)	NT	NT	(-)	NT	(-)			
M020	2,500	5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	NT	(-)				
M021	5,950	20	(-)	(-)	(-)	NT	(-)	(-)	(-)				
M022	1,250	5	(-)	(-)	NT	(-)	NT	(-)					
M023	9,250	35	(-)	NT	NT	(-)	(-)	(-)					
M024	7,000	28	NT	(-)	(-)								
M025	1,500	4	(-)	NT	NT	(-)							
M027	73,500	70	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					
M031	3,250	13	(-)	(-)									
M032	250	1	(-)	NT	(-)								

(-) : negative, NT : not tested

* : In this case, inhibitors were negative by the test at 8 years and 12 years after the first FVIII infusion.

Table 6 Serological results of viral marker at the end of study in each patient

Patient No.	Observation period (month)	HBV					HIV antibody
		HBs antigen	HBs antibody	HBc antibody	HCV antibody	HIV antibody	
M001	12	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M002	18	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M003	48	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M004	12	(-)	(-)	(-)	(+)*	(-)	
M006	36	(-)	(+)*	(+)*	(-)	(-)	
M007	36	(-)	(+)*	(-)	(-)	(-)	
M008	42	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M009	30	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M013	42	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M014	36	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M015	24	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M016	36	(-)	(+) [§]	(-)	(-)	(-)	
M017	18	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M018	27	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M019	6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M020	24	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M021	24	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M022	18	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M023	24	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M024	6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M025	24	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M027	18	(-)	(+) [§]	(-)	(-)	(-)	
M031	18	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
M032	6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	

*: Positive before infusion of FVIII, §: Vaccination

の本剤が投与された(表2)。関節出血と皮下出血における1回投与量は15~<30単位/kg体重が多く, 筋肉出血では20~<30単位/kg体重が多かった。全体の84.3%の投与は10~<30単位/kg体重で行われた(表3)。

2.2 止血効果

止血効果については534出血エピソード中, 著効281エピソード(52.6%)もしくは有効234回エピソード(43.8%)で, 有効率は96.4%と判定され, 無効および悪化とされたものはなかった(表4)。

3. インヒビターの発生

全対象24症例についての経時的インヒビター検査結果を示した(表5)。生後4日にて初回投与が行われた1例(M002)に本剤初回投与から24カ月目, 計65回, 12,280単位の投与

後に0.9 BU/mlのインヒビターが検出された。インヒビター検出時の前後数回の出血エピソードに対して, 本剤による治療が行われたが, 止血効果は良好であった。調査期間中, 他の症例ではインヒビターは検出されなかった。

4. ウイルス関連検査

4.1 HBV

HBs抗原は調査期間中, 全症例が陰性のまま推移し, 陽転化症例はなかった(表6)。HBs抗体は初回投与前から陽性の2例(M006, M007)とHBVワクチンによる陽性が2例あった。

HBc抗体に関しても初回投与前から既に陽性であった1例(43歳)(M006)以外は全て陰性で経過した。

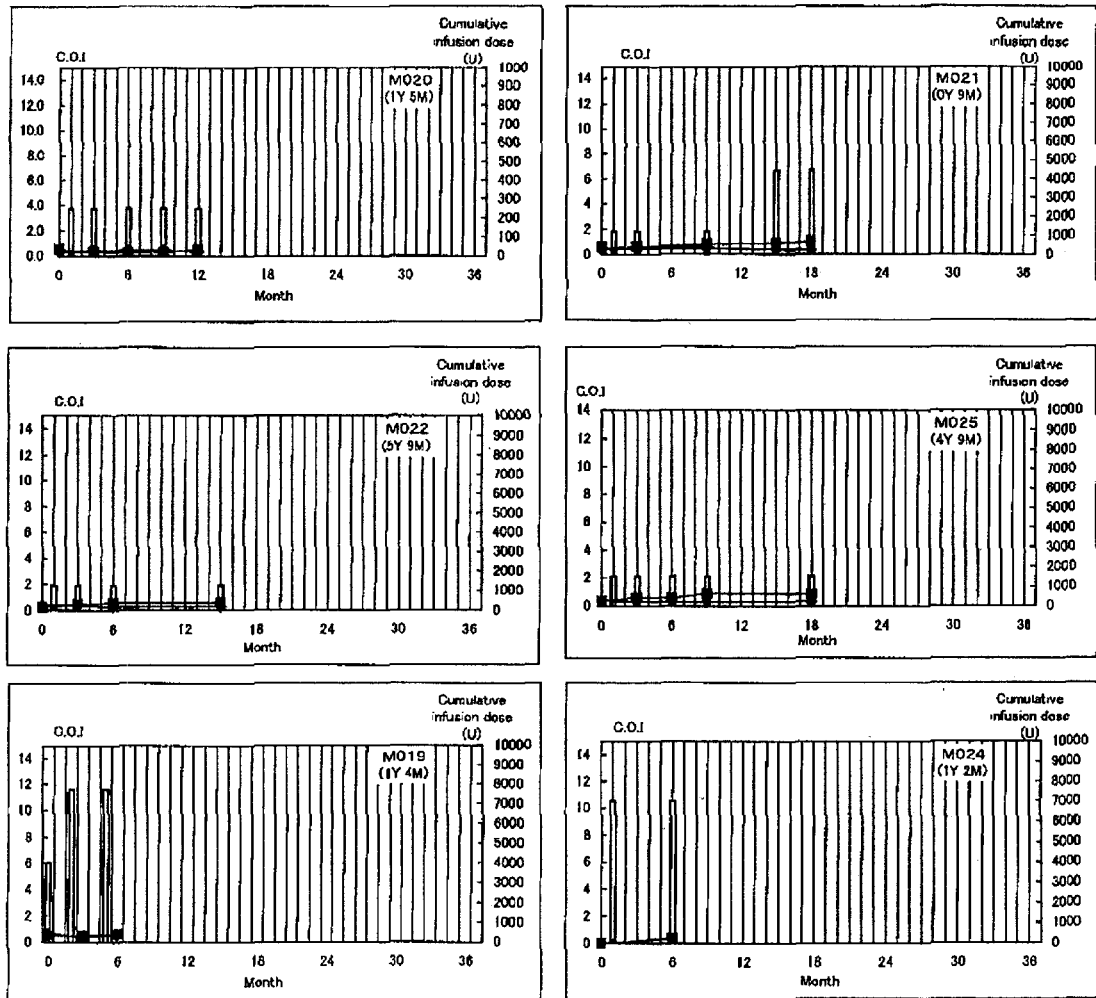


Fig. 1 Follow-up of anti-human parvovirus B19 antibody in hemophilia A patient after infusion of CROSS EIGHT M

Group 1 : Hemophilia A patients without human parvovirus B19 infection

Vertical bars show cumulative amount of CROSS EIGHT M infusion dose.

■ : IgG class antibody, ◆ : IgM class antibody, () : Age at first infusion

C.O.I : Cut off index

4.2 HCV, HIV

一度の輸血歴がある50歳の1例(M004)で本剤の初回投与前からHCV抗体が陽性であったが、他は全てHCV抗体陰性で経過した。また、HIV抗体は全例で陰性のまま推移した。

4.3 ヒトパルボウイルス B19

観察期間の短い2例(M031, M032)を除いた対象22症例についてヒトパルボウイルス B19に対するIgGおよびIgM抗体をELISA法

によって経時的に測定した。得られた結果を解析すると、抗体の変動パターンは次の3つに分類された。

グループ1：観察期間中にヒトパルボウイルス B19感染がなかった症例群(6例)。本剤の初回投与前からIgG抗体とIgM抗体はともに陰性のまま推移しており、ヒトパルボウイルス B19未感染者の群である(図1)。

グループ2：観察期間中にヒトパルボウイル

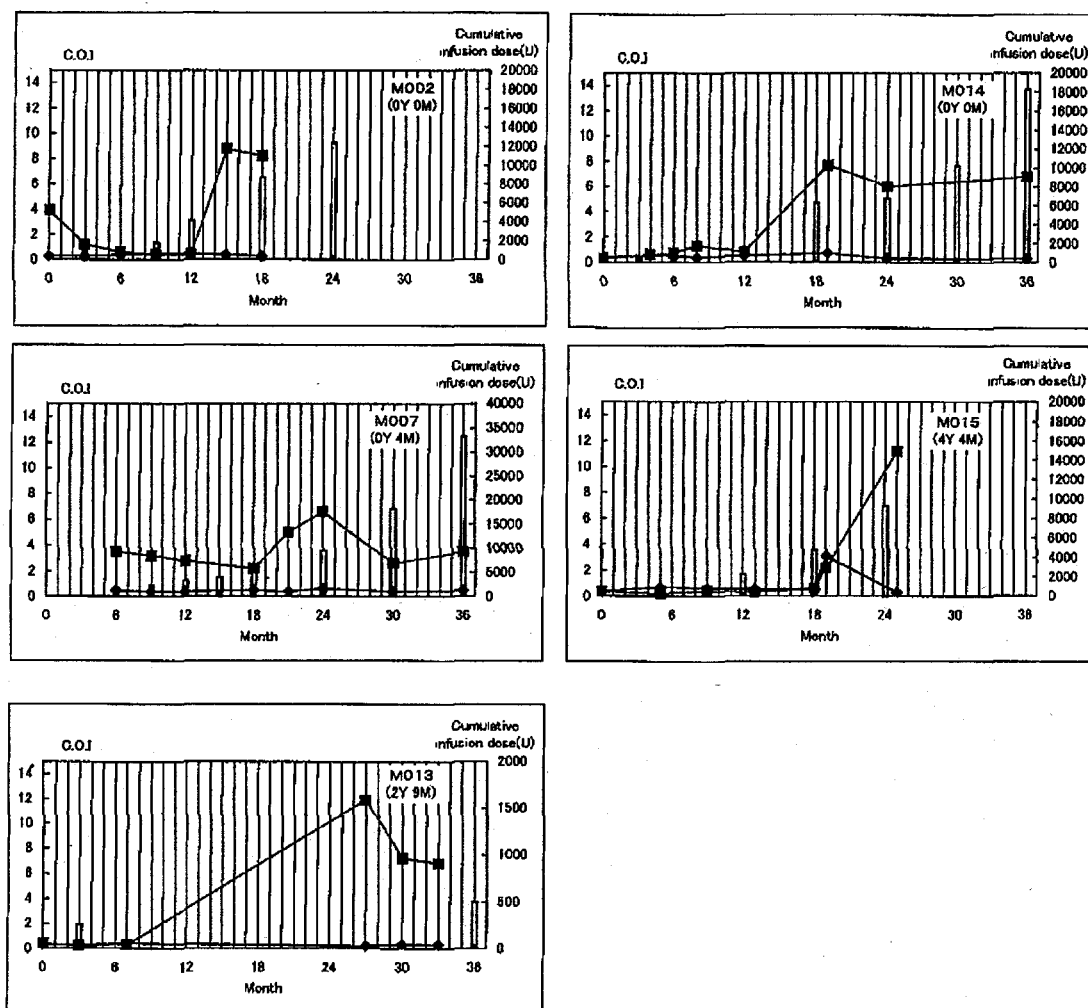


Fig. 2 Follow-up of anti-human parvovirus B19 antibody in hemophilia A patient after infusion of CROSS EIGHT M

Group 2a: Hemophilia A patients with human parvovirus B19 infection who developed anti-human parvovirus B19 antibody at least after 6 months from the first infusion.

Vertical bars show cumulative amount of CROSS EIGHT M infusion dose.

■: IgG class antibody, ◆: IgM class antibody, (): Age at first infusion

C.O.I.: Cut off index

スB19の感染があった症例群(12例)。うち2例(M015, M027)は感染症状が現れたが、残り10例は無症候性で抗体陽転により感染が判明した(不顕性感染)。本剤投与と感染成立時期との関係を詳しく見るとさらに2亜群に分けられた。

グループ2a: 本剤の初回投与後、抗体陰性時期を経て少なくとも6カ月以後に感染した

症例(5例)(図2)。

グループ2b: 初回投与時は陰性であったが、本剤投与開始後間もなくIgG抗体が上昇し、感染が成立した症例(7例)(図3)。本グループのこれら症例はいずれも本剤による感染を示唆するものであるが、そのうちM027については入院中の感染のため経過が詳細に検討され別途Matsuiらにより既に報告されている¹⁰⁾。

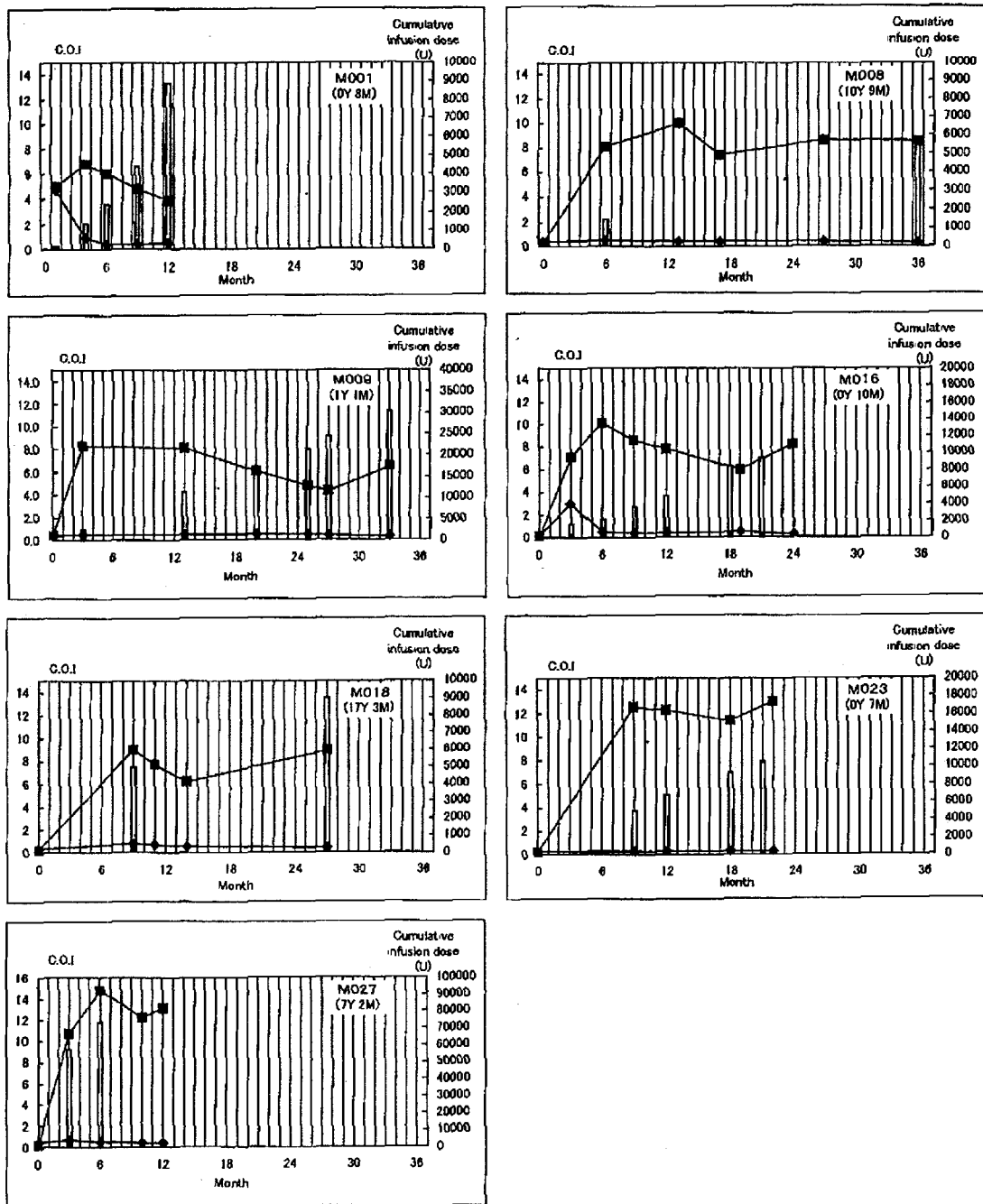


Fig. 3 Follow-up of anti-human parvovirus B19 antibody in hemophilia A patient after infusion of CROSS EIGHT M Group 2b: Hemophilia A patients with human parvovirus B19 infection who developed anti-human parvovirus B19 antibody within a short time after the first infusion.
 Vertical bars show cumulative amount of CROSS EIGHT M infusion dose.
 ■: IgG class antibody, ◆: IgM class antibody, (): Age at first infusion
 C.O.I.: Cut off index

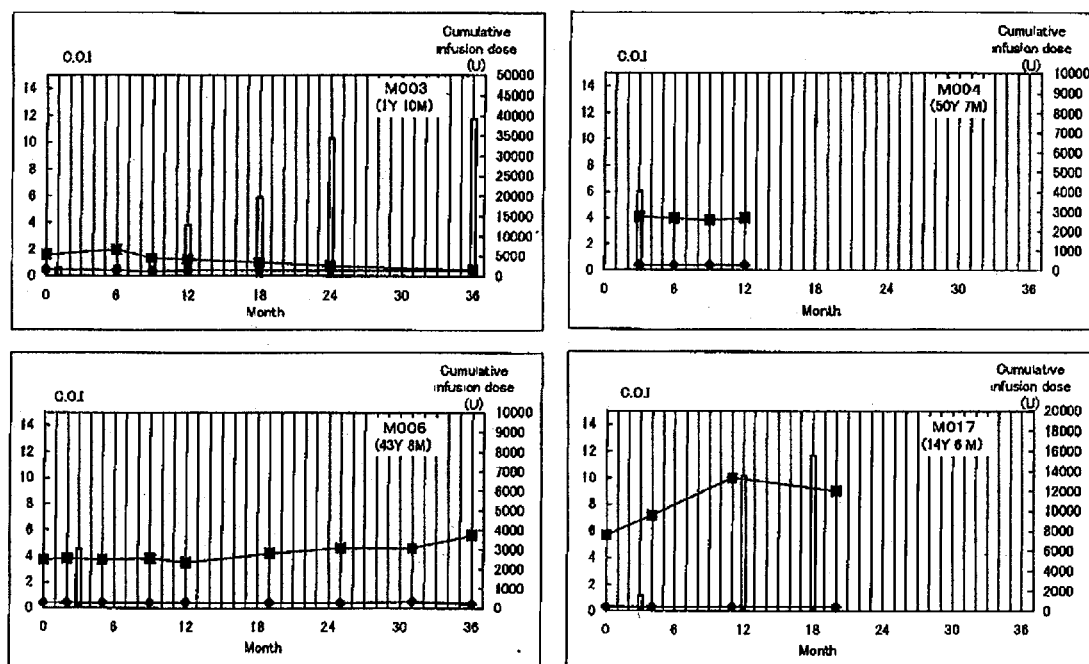


Fig. 4 Follow-up of anti-human parvovirus B19 antibody in hemophilia A patient after infusion of CROSS EIGHT M
Group 3: Hemophilia A patients who had been already infected with human parvovirus B19 before the first infusion.

Vertical bars show cumulative amount of CROSS EIGHT M infusion dose

■: IgG class antibody, ◆: IgM class antibody, (): Age at first infusion

C.O.I.: Cut off index

グループ3: 本PUPs Studyの前に既にヒトパルボウイルスB19の感染のあった症例(4例)(図4)。

5. 抗マウスIgG抗体

24例中1例(M003)のみで投与開始24カ月後にマウスIgGに対するIgG抗体(IgG4サブクラス)が出現したが本抗体に起因すると考えられる臨床症状はみられず、48カ月以後の検査では抗体は全て陰性であった。その後も本剤による止血管理が安全に継続され、止血効果は良好であった。

6. 副作用

対象症例24例の534出血エピソードに対して合計855回の投与と111回の予防的定期補充療法が行われたが、副作用の発現はなかった。

考 案

今回、我々は過去に治療歴のないPUPsに献血血漿由来のモノクローナル抗体精製第VIII因子製剤(クロスエイトM)を長期(1993年-2000年)多回投与し、その有効性(止血効果)、インヒビター発生率、副作用発現頻度および各種ウイルスに対する安全性を各症例につき、少なくとも2年以上観察する調査を実施した。

本剤の止血効果の有効率は534出血エピソード中96.4%で、本剤開発時に行われた臨床試験の成績¹¹⁾の有効率92.9%とほぼ同等であった。止血管理を行った出血部位別頻度をみると、関節出血、皮下出血、筋肉出血の順であり、本臨床研究では皮下出血に対して止血管理を行った症例が比較的多かった(表2)。また、出血部位別の1回平均投与量を比較すると、関節出

血では15~<30 U/kg, 筋肉出血では20~<30 U/kg, 皮下出血では15~<30 U/kgであり, 筋肉出血でやや多い傾向であったが, 大差はなかった(表3). 出血部位別の止血効果に関しては三者で大差はなかったものの, 筋肉出血ではExcellentよりGoodが多く, 投与量が近似しておれば, 止血効果の面で若干低い評価になるものと考えられた(表4)

対象症例24例中1例(M002, 重症)に生後4日目の本剤初回投与から24カ月後に0.9 BU/mlのインヒビターが検出された. 本症例のこの時点での総投与回数は65回, 総投与量は12,280単位であった. その後, 本調査とは別に平成13年(投与開始8年後)と平成17年(投与開始12年後)にインヒビター検査を行い陰性であることを確認した(吉岡, 私信). 本症例は研究期間中およびその後の補充療法でも止血効果は良好であったことからlow responder, かつ, 一過性インヒビターであったものと推定される.

インヒビター発生率には, 以下に述べる各種の要因が影響を与えるものと考えられる. 患者側の要因としては, 重症と中等・軽症, Cross-reacting material negative (CRM)とCRM reduced (CRM^R)・CRM positive (CRM⁺), 遺伝子異常のタイプなど血友病Aとかかわるもののほか, 年齢, 投与方法(on demandか定期補充投与か, 持続投与の有無), ワクチン, 感染症やmajor histocompatibility class-II (MHC-II)等も関与すると考えられる. 製剤側の要因も重要で, 特に, いかなるウイルス不活性化法か, 血漿由来か遺伝子組換え型か, 第VIII因子単独か第VIII因子/von Willebrand因子複合体製剤か, 等について長年にわたり議論されているが, まだ結論には至っていない¹²⁾.

検討方法を統一して, わが国では我々が中心に行ったPUPsを対象とした前方視的研究では, 2社のリコンビナント製剤のインヒビター発生率はコーズネイトが15/43(34.4%), 重症例に限ると13/31(41.9%), リコネイトが4/22

(18.2%), 重症例に限ると3/13(23.1%)であった⁵⁾⁶⁾. 本剤のPUPsでのインヒビター発生率は1/24(4.2%), 重症例に限ると1/10(10.0%)であった. しかし, 本研究では観察期間が短い症例があることから, 観察期間12カ月以上の症例を対象にして求めたインヒビター発生率は, 1/20(5.0%)であった. 重症例に限ると, 観察期間12カ月以上では1/8(12.5%)であった. 本研究では対象症例数も比較的少なく, かつ, 重症例の割合が少なかったことから, 3剤を同一レベルで比較することは困難であるものの, 少なくとも前述したリコンビナント製剤2剤より高い頻度ではなかった.

B型肝炎については製剤を通じて伝播した例はなかった. 本調査開始当初, HBc抗体が陽性化したものが3症例報告されたが, これは検査試薬の品質不良でPaul-Bunnell反応を起こしたための非特異反応であることが後日明らかにされたため, 本報告では陰性扱いとした. HBs抗原が陽性化したものはなく, HBs抗体もB型肝炎ワクチンを接種された症例を除いて陽性化した症例はなかった.

C型肝炎およびHIV抗体も陽性化した症例はなかった. 一方, ヒトパルボウイルスB19については観察期間中に抗体陽転例が12例見られ, うち2例には感染による典型的な臨床症状が出現した. 抗体陽転例についてクロスエイトM投与時期と陽転時期の関係等をさらに詳細に検討したところ, 投与後6~18カ月の間を置いて陽性化したもの(グループ2a)と投与後直ちに陽転化したもの(グループ2b)とがあった. 前者については本剤との因果関係が必ずしも明確でなく, 自然感染の可能性が考えられる. しかし, 後者についてはPUPs Studyに使用されたクロスエイトMからの感染が疑われる. 特に, 顕性感染となった症例M027についてはその可能性が極めて高い. この患者では発症前に投与された本剤と患者血清中のヒトパルボウイルスB19のDNA塩基配列を比較し, 両者は同じジェノタイプに属し, わずかに3塩基

しか違っていないことが確認されている (未発表表).

血友病患者におけるヒトパルボウイルス B19 感染についてこれまで多くの報告がなされている¹³⁾⁻²⁰⁾. ヒトパルボウイルス B19 はエンベロープを持たず, 大きさが 20 nm と小型のウイルスであるため, クロスエイト M の製造工程中に組み込まれた S/D 処理やウイルス除去膜 (平均孔径 35 nm) をろ過でも不活化, 除去できず, PUPs Study の初期に使用された本剤の多くでヒトパルボウイルス B19 DNA が検出されている. この事態に対応するべく, 日本赤十字社では 1997 年 9 月からウイルス受容体を介した血球凝集反応 (Receptor-mediated hemagglutination: RHA) によるスクリーニングを行い, 同年 12 月以後に製造されたクロスエイト M (2M223 ロット以降) は全てヒトパルボウイルス B19 DNA は陰性となっている²¹⁾. さらに, 2005 年 4 月には孔径 20nm のウイルス除去膜を製造工程に導入し, 本ウイルスを含む小型ウイルスの除去効果をより一層高め, 本製剤の安全性は極めて高いものとなっている.

以上, 今回の PUPs Study で使用されたクロスエイト M では不活化や除去の困難なヒトパルボウイルス B19 の感染を推定させる症例が見られたが, その後の製造工程の改良によりこの問題は解決されている. 従って, 本剤は止血効果が高く, 副作用やインヒビターの産生が少ない安全性の高い製剤であることが示された.

文 献

- Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, Arkin S, Bloom AL, Brackmann HH, Brettler DB, Fukui H, Hilgartner MW, Inwood MJ, Kasper CK, Kernoff PBA, Levine PH, Lusher JM, Mannucci PM, Scharer I, MacKenzie MA, Pancham N, Kuo HS, Allred RU, and the recombinant factor VIII study group: Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. *N Eng J Med* 323: 1800-1805, 1990.
- Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS, for The Kogenate Previously Untreated Patient Study Group: Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A--Safety, efficacy, and development of inhibitors. *N Eng J Med* 328: 453-459, 1993.
- Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, Shapiro A, Scheibel E, White G, Lee M: A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. *The Recombinate Study Group. Blood* 83: 2428-2435, 1994.
- Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerratt C, Lambert T, Chambost H, Borel-Derton A, Claeysens S, Laurian Y, Calvez T and the members of the FVIII-LFB and Recombinat FVIII study groups: Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 107: 46-51, 2006.
- Yoshioka A, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A, and the Kogenate Post-Marketing Surveillance Study Group: Clinical evaluation of a recombinant factor VIII preparation (Kogenate) in previously untreated patients with hemophilia A. *Int J Hematol* 78: 467-474, 2003.
- 吉岡章, 福武勝幸, 新井盛夫, 稲葉 浩, 花房秀次, 三間屋純一, 高松純樹, 嶋 縁倫, 白幡 聡, 藤巻道男, リコネイト (PUPs) 研究会: 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). *血栓止血誌* 15: 522 ~ 534, 2004
- Kamisue S, Shima M, Nishimura T, Tanaka I, Nakai H, Morichika S, Takata N, Kuramoto A, Yoshioka A: Abnormal factor VIII Hiroshima: defect in crucial proteolytic cleavage by thrombin at Arg1689 detected by a novel ELISA. *Br J Haematol* 86: 106-111, 1994.
- Kasper CK, Aledort LM, Counts RB, Edson JR, Frantoni J, Green D, Hampton JW, Hilgartner MW, Lazerson J, Levine PH, McMillan CW, Pool JG, Shapiro SS. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors [letter]. *Thromb Diath Haemorrh* 34: 869-872, 1975.
- Shima M, Sawamoto Y, Nakai H, Kamisue S, Murakami T, Morichika S, Tanaka I, Hayashi K, Yoshioka A. Measurement of anti-factor VIII IgG, IgG4 and IgM alloantibodies in previously untreated hemophilia A patients treated with recombinant factor VIII. *Kogenate Japanese Clinical Study Group. Int J Hematol* 62: 35-43, 1995.
- Matsui H., Sugimoto M, Tsuji S, Shima M, Giddings J, Yoshioka A: Transient hypoplastic anemia caused by primary human parvovirus B19 infection in a previously untreated patient with hemophilia transfused with a plasma-derived, monoclonal antibody-purified factor VIII concentrate. *J Pediatr Hematol Oncol* 21: 74-76, 1999.
- 藤巻道男, 後藤三雄, 宮崎保, 櫻田恵右, 森和夫, 石川正明, 木下忠俊, 福武勝幸, 稲垣 稔, 花房秀次, 長尾大, 高橋芳右, 松田保, 塩原信太郎, 齋藤英彦, 吉岡慶一郎, 木下清二, 安永幸二郎, 大久保進, 垣下榮三, 西田恭治, 上田一博, 小林正夫, 白幡聡: モノクローナル抗体精製第 VIII 因子濃縮製剤 (RCG-11) の臨床試験成績, *基礎と臨床* 26: 1109-1129, 1992.
- DiMichele DM: Inhibitors to factor VIII--epidemiology and treatment, in Erik Berntorp, Keith Hoots, Christine Lee (eds): *Textbook of Hemophilia*, Blackwell publishing, 2005, p64-70
- Mausser-Bunschoten EP, Zaaijer HL, van Drimmelen AAJ, de Vries S, Roosendaal G, van den Berg HM, Lelie PN: High prevalence of parvovirus B19 IgG antibodies among Dutch hemophilia patients. *Vox Sang* 74: 225-227, 1998.
- Brown SA, Dasani H, Collins PW: Long-term follow up of patients treated with intermediate FVIII concentrate BPL 8Y. *Haemophilia* 4: 89-93, 1998.
- Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, Azzi A, Morfini M, Musso R, Santoro R, Schiavoni M: Transmission of

- parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degree C heat after lyophilization. *Transfusion* 37 : 517-522, 1997.
- 16) Ragni MV, Koch WC, Jordan JA: Parvovirus B19 infection in patients with hemophilia. *Transfusion* 36 : 238-241, 1996.
- 17) Eis-Hubinger AM, Oldenburg J, Brackmann HH, Matz B, Schneweis KE: The prevalence of antibody to parvovirus B19 in hemophiliacs and in the general population. *Zentralbl Bakteriol* 284 : 232-240, 1996.
- 18) Eis-Hubinger AM, Sasowski U, Brackmann HH, Kaiser R, Matz B, Schneweis KE: Parvovirus B19 DNA is frequently present in recombinant coagulation FVIII products. *Thromb Haemost* 76 : 1120, 1996.
- 19) Soucie JM, Siwak EB, Hooper WC, Evatt BL, Hollinger FB, and the Universal Data Collection Project Working Group: Human parvovirus B19 in young male patients with hemophilia A: associations with treatment product exposure and joint range-of-motion limitation. *Transfusion* 44 : 1179-1185, 2004.
- 20) Wu C, Mason B, Jong J, Erdman D, McKernan L, Oakley M, Soucie M, Evatt B, Yu MW: Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion* 45 : 1003-1010, 2005.
- 21) Takeda Y, Wakisaka A, Noguchi K, Murozuka T, Katsubayashi Y, Matsumoto S, Tomono T, Nishioka K: Receptor mediated haemagglutination screening and reduction in the viral load of parvovirus B19 DNA in immunopurified Factor VIII concentrate (Cross Eight M). *Vox Sang* 81 : 266-268, 2001.

Clinical evaluation of safety and efficacy of a plasma-derived factor VIII (CROSS EIGHT M) in previously untreated patients with hemophilia A

Akira YOSHIOKA, Akira SHIRAHATA, Katsuyuki FUKUTAKE,
Tadashi KAMIYA and Michio FUJIMAKI

Key words: hemophilia A, previously untreated patients, plasma-derived FVIII, clinical study, human parvovirus B19

Surveillance study was performed in 24 (severe 10, moderate 6, and mild 8) previously untreated patients with hemophilia A to evaluate the safety and efficacy of plasma-derived factor VIII (CROSS EIGHT M, Japanese Red Cross) which has been widely used in Japan. In a total of 534 bleeding episodes during the study, 226 and 138 were judged to be "excellent" and "good" in hemostatic efficacy, respectively. The overall efficacy rate including more than "good" reached 96.4% without any "none" or "worse" cases. One severe patient transiently developed 0.9 BU/ml of inhibitor to factor VIII. Another severe patient developed transient anti-mouse IgG antibody did not show clinical symptoms. Regarding virus transmission, no HBV, HCV or HIV infection was reported, but human parvovirus B19 transmission through this product can not be excluded. The manufacturer has been improving the safety measures against this virus using a screening test by receptor-mediated hemagglutination (RHA) and introduction of nanofiltration during the manufacturing. These results indicate that CROSS EIGHT M has high ability in hemostatic efficacy and low activity in adverse reaction and inhibitor formation.

参考資料2(バクスター(株)提出資料)

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

リコネイト (Recombiante) は 1987 年に欧米において臨床試験が開始し、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 年承認された。

1.1. 国内における報告

表1.日本におけるリコネイト (Recombinate) の PUPs 及び PTPs 試験

		試験対象	試験期間	評価症例数	インヒビター	重症血友病における発生率	高力価インヒビター	インヒビターの試験	インヒビター保有率
国内	臨床試験	PTPs	1991-1992	27	0/27 (0%)	0/ (0%)	0/27 (0%)	施設 センターラボ	0%
	使用成績調査	PTPs	1996- 2002 中央値:2年	129 6才≥:14	0/129 (0%)	0/80 (0%)	0/129 (0%)	施設 センターラボ	0%
	特別調査	PUPs	1996- 2002 中央値:2.7年	22	4/22 (18.2%)	FVIII<1%: 3/13 (23.1%)	>5BU 2/22 (9.1%)	施設 センターラボ	3*/22 (13.6%)

*:うち 2 例はリコネイトにて治療継続

PUPs 試験で発生したインヒビター症例 4 例のうち、2 症例は低力価のインヒビターであり、そのうち 1 症例は試験期間中にインヒビターは消失した。また、残る 1 例の低力価のインヒビターは 1 BU であり、同様にリコネイトによる治療で十分な止血効果が得られた。高力価の 2 例のうち 1 例では、引き続きリコネイトによる止血管理が行われた。中等症で生じた高力価の 1 例のみが、リコネイトからバイパス製剤による治療へ変更した。

表2 国内 PUPs 調査におけるインヒビター発生症例の詳細

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 イビター (BU/mL)	最高値 FVIII イビター (BU/mL)	最近の FVIII イビター (BU/mL)	累積投与日数(観察期間)	備考
7	中等症 (FVIII:C 1%)	1 歳	25 (2ヶ月後)	2	62.7 (87中止後)	32	149 (12ヶ月)	投与中止
14	重症	8ヶ月	8 (9ヶ月後)	1	3	(-)	97 (36ヶ月)	投与継続
(10)*	重症	4 歳	42 (36ヶ月後)	1	1	1	42 (36ヶ月)	投与継続
(11)*	重症	4ヶ月	9 (9ヶ月後)	6	61	11	146 (42ヶ月)	投与継続

1.2. 欧米における報告

表3.欧米におけるリコネイト (Recombinate) の PUPs 及び PTPs 試験

		試験対象	試験期間	評価症例数	インヒビター	重症血友病における発生率	高力価インヒビター	インヒビターの試験	インヒビター保有率
欧米	臨床試験	PTPs	1987-1990	69	0/69 (0%)	0/67 (0%)	0/69 (0%)	施設 センターラ ボ	0%
	臨床試験	PUPs	1990-1997	72	22/72 (31.5%)	FVIII :<2% 22/69(31.8%)	≥10BU: 7/72 (9.7%)	施設 センターラ ボ	8/72 (11.0%)

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。

PUPs や PTPs 試験に加えて リコネイトにおける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 年分に相当）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 5 BU/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の第Ⅷ因子遺伝子を含む 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 2003 年 7 月、欧州 2004 年、国内では 2006 年に承認され、現在まですでに 40 億単位以上が使用されている。臨床試験及び市販後の安全性情報におけるインヒビター発生は次のとおりである。

表 4. Advate (アドバイト)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	0%
小児	6 才未満 PTPs:>50EDs	2002-2005	53	0/22 (0%)	施設 センターラ ボ	0%
手術	5 才以上 PTPs:>150EDs	2001-2004	59	0/69 (0%)	施設 センターラ ボ	0%

日本の臨床試験	10才以上 PTPs: >150EDs	2002-2003	15	0/72 (0%)	施設 センターラボ	0%
市販後の完全性情報 (欧米PASS) 中間報告	PTPs	2004-2007 継続中	506	5/506 <u>PUPs/PTPs(0-50EDs) :</u> 2例(高力価) <u>PTPs(51EDs以上) :</u> 3例(1例高力価、2例低力価)	施設	
市販後の完全性情報 (国内PTPs) 中間報告	PTPs	2007-継続 中	352	0/352	施設	
市販後の完全性情報 (国内PUPs) 中間報告	PUPs	2007-継続 中	17	1/17	施設	

参考文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. Tarantino MD., et al., Haemophilia. 10:428-437, 2004
- 6) The Safety and efficacy of Advate [Antihemophilic Factor (recombinant Plasma-Albumin Free Method (rAHF-PFM)) in routine clinical practice: results from Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) in PUPs and PTPs following product switch. Luu H. et al., World Federation of Hemophilia 2008
- 7) Experience with ADVATE Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin-Free Method

(rAHF-PFM) Assessed through an ongoing Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) program in Japan. Fukutake K. et al., World Federation of Hemophilia 2008

(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 臨床試験ではナイメ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 FV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

Table 1: Patient demographics and baseline characteristics (n = 631).

Mean age (SD), years ^a	23.7 (16.6)
Gender, n (%)	
Male	628 (99.5)
Female	1 (0.2)
No information	2 (0.3)
FVIII activity, n (%)	
<1%	426 (67.5)
1%-2%	79 (12.5)
>2%-5%	64 (10.1)
>5%	56 (8.9)
No information	6 (1.0)
Exposure days (EDs) prior to study, n (%)	
0 (PUPs)	17 (2.7)
1-19	45 (7.1)
20-100	59 (9.4)
>100	477 (75.6)
No information	33 (5.2)
Previous treatment product, n (%) ^b	
Recombinant FVIII	355 (59.9)
Plasma-derived FVIII	194 (32.7)
Non-FVIII product	2 (0.3)
Missing	42 (7.1)
History of inhibitors, n (%)	
Positive history (total)	32 (5.1)
Peak level ≤5 BU	19 (3.0)
Peak level >5 BU	11 (1.7)
No peak-level information	2 (0.3)
Inhibitors at baseline, n (%)	
Positive at baseline (total)	8 (1.3)
Low titre (<5 BU)	4 (0.6)
High titre (≥5 BU)	2 (0.3)
No titre information	2 (0.3)
Known seropositive status, n (%)	
Hepatitis A	9 (1.4)
Hepatitis B	112 (17.7)
Hepatitis C	311 (49.3)
HIV	86 (13.6)
Target joint specified, n (%)	365 (57.8)

SD, standard deviation; BU, Bethesda units; PUPs, previously untreated patients. ^an = 629, ^bn = 593.

order of mean frequency per patient per year, were prophylaxis, joint bleeds, other bleeds, or surgery (Table 2). The mean number of infusions and mean total consumption of rFVIII-FS per patient for each of these reasons, for the total population as well as for the 111 (17.6%) subjects who received regular prophylaxis, are summarized in Table 2.

Bleeding events

On average, the mean number of follow-up treatments (\pm SD) required to manage joint bleeding episodes was 1.1 (\pm 1.5) and for other bleeding episodes, 1.2 (\pm 3.3). The results of follow-up treatments of bleeding episodes for patients on regular prophylaxis did not significantly differ from those of the total sample.

Efficacy assessment

At the end of the observation period, the efficacy of rFVIII-FS was globally evaluated for each patient by the physician; assessment data was available for 630 of 631 evaluable patients. Efficacy of treatment was rated "very good" in 409 (64.8%) patients, "good" in 219 (34.7%) patients, and "sufficient" in two (0.3%) patients. No cases were rated "insufficient"; an efficacy assessment was not available for one (0.2%) patient. Overall, the efficacy of rFVIII-FS was rated "very good" or "good" in 99.5% (628/631) of evaluable patients.

Safety evaluation

The safety analysis included data for the 631 eligible patients. Fifteen AEs were reported in 15 different patients. These included seven cases of inhibitor development, one non-serious case of a drug-related allergy, and seven serious non-drug-related SAEs. Four deaths occurred during the observation period due to lymphoma, cerebral haemorrhage, hepatic embolization, and ruptured liver carcinoma, respectively. All patient deaths were assessed as unrelated to rFVIII-FS by the investigator.

Inhibitor development

Positive inhibitor tests were detected and reported for seven patients during the study: five with *de novo* inhibitor formation, one with a persistent (fluctuating) inhibitor, and one with recurrent inhibitor development (Table 3).

Overall, there were five patients with *de novo* inhibitors in the total study population, giving an incidence of 0.8% (5/631). Data for 33 patients was insufficient to classify them among a particular pre-treatment group. Among all patients with <20 EDs at enrollment who were considered to be at highest risk for new inhibitor development, the *de novo* inhibitor rate was two in 62 (3.2%). Both cases occurred in severe haemophilia A patients (n = 35; 5.7% among patients with <1% FVIII:C) who were minimally treated at enrollment. No positive inhibitor titre was reported in any of the 17 PUPs. Among patients with 20-100 EDs at enrollment who are still at risk for inhibitor formation, two in 59 (3.4%) developed a *de novo* inhibitor (the inhibitors were transient in both patients). Both patients had severe haemophilia, making the rate in this subgroup two in 29 (6.9%). Among patients with >100 EDs at enrollment who are considered to be at low risk for new inhibitor development, *de novo* inhibitors were observed in one of 477 patients (0.2%) overall, and one in 344 (0.3%) of the severe patient subset.

Limiting the analysis to only the 599 patients with no known history of inhibitors and negative titre at baseline, the incidence is 0.8% (5/599) overall and 1.3% (5/399) among patients with <1% baseline FVIII:C. Within the no previous inhibitor group, the *de novo* inhibitor rate among the highest risk patients (<20 EDs at enrollment) was 3.5% (2/57) for all patients and 6.7% (2/30) excluding those with ≥1% FVIII:C. Among all patients

Table 2: Extent of exposure to rFVIII-FS during the study for the total population (n = 631).

	Total population (n = 631)	Prophylaxis popu- lation ^a (n = 111)
Mean no. of observation days (SD)	460 (142)	n/d
Mean no. of bleeds, surgeries, and prophylactic infusions (SD) per patient per year		
Prophylactic infusions	53.1 (60.4) ^b	148.9 (49.3)
joint bleeds	10.5 (18.0)	3.1 (8.4)
Other bleeds	4.1 (16.5)	1.9 (4.3)
Surgeries	0.1 (0.8)	0.1 (0.3)
Mean consumption (SD) per patient per year, by reason (IU/kg)		
Prophylaxis ^a	1029 (1390)	2898 (1644)
joint bleeds	551 (1020)	189 (384)
Other bleeds	252 (1102)	109 (209)
Surgery	24 (136)	21 (134)

SD, standard deviation; n/d = not determined. ^aDefined as regular treatment ≥2 prophylactic injections per week. ^bPatients who received treatment for any prophylactic reason, not limited to the subgroup of patients who received ≥2 injections per week.

with 20–100 EDs at enrollment, two in 57 (3.5%) developed a *de novo* inhibitor (2/28 [7.1%] patients with severe disease), and among patients with >100 EDs at enrollment, *de novo* inhibitors were observed in one of 452 (0.2%) patients (1/323 [0.3%] patients with severe haemophilia). The 447 extensively pretreated patients with no present or historical inhibitor titre were observed during this study for a sum total of 572 years, yielding a rate of 1.75 inhibitor cases per 1,000 person-years of observation. Among only the 323 extensively pretreated severe haemophilia A patients, there were 409 person-years of observation, yielding a rate of 2.44 cases per 1,000 person-years.

When considering the total number of EDs accumulated by the day of first inhibitor detection, all *de novo* FVIII inhibitors except for one (2 BU/ml) were detected in patients with <150 cumulative EDs to any FVIII preparation. High-titre inhibitors were detected in two patients, one with <20 EDs and the other

with <40 EDs in total on the day of first detection. The overall rate of recurrent inhibitor formation was one in 32 (3.1%) patients with a history of inhibitors. No positive inhibitor titre was detected in the study in any patient with a documented switch from plasma-derived FVIII (pdFVIII) to rFVIII-FS. However, although not documented, one cannot definitely exclude that the 27-year-old patient who experienced inhibitor recurrence during this study may have received pdFVIII at some point in the past.

Tolerability assessment

At the conclusion of the observation period, the tolerability of rFVIII-FS was globally evaluated for each patient by the physician. The tolerability of rFVIII-FS treatment was rated “very good” or “good” in 627 of 631 evaluable patients (99.4%) with available assessment data; tolerability was rated as “sufficient” for three (0.5%) patients, and for one (0.2%) patient there was no available assessment of tolerability; no patient received a rating of “insufficient tolerability”. Physicians recorded patient ratings of their acceptance of the treatment during the observation period. A total of 619 of 631 evaluable patients (98.1%) rated their acceptance of the treatment as “very good” or “good.” Of the remaining 12 patients, eight (1.3%) rated their acceptance as “sufficient”, three (0.5%) as “insufficient”, and one (0.2%) patient had no assessment available.

Discussion

This non-interventional study was designed to evaluate the safety and efficacy of full-length rFVIII-FS, as used in routine clinical practice, during a 12-month observation period in a Japanese haemophilia A patient population. With over 700 patients enrolled, this trial is one of the largest studies performed in haemophilic patients. Furthermore, the design of this Japanese study was similar to that of another large, recently completed PMS study of full-length rFVIII-FS that enrolled over 230 European patients (18). The results of both studies support the very good safety and efficacy profile of rFVIII-FS for the treatment and prevention of bleeding episodes in routine clinical practice.

On average, joint bleeding episodes in this study required 1.1 follow-up infusions of rFVIII-FS to achieve adequate haemostasis, and other (non-joint) bleeding episodes required 1.2 follow-

Table 3: Patients with positive inhibitor tests during the study (n = 7).

Inhibitor type	Patient age, years	Disease severity ^a	No. of EDs prior to enrollment	No. of cumulative EDs prior to detection	Titre at first detection (BU)	Peak level during study (BU)	Titre at end of study (BU)
<i>De novo</i>	1	Severe	<20	<20	16	27	27
<i>De novo</i>	1	Severe	<20	<40	46.1	183 ^b	103.4 ^c
<i>De novo</i>	0.1	Severe	20–100	27	2	2	1
<i>De novo</i>	2	Severe	20–100	100–150	1	2	2
<i>De novo</i>	1	Severe	>100	150–200	2	2	0
Persistent (fluctuating)	8	Severe	>100	>150	1	3	3
Recurrent	27	Severe	>100	>150	1	3	2

EDs, exposure days; BU, Bethesda units; ND, no data available. ^aDisease severity defined by baseline FVIII:C levels as follows: severe (<1%), moderately severe (1–2%), moderate (>2–5%), or mild (>5%). ^bAfter initiating immune tolerance therapy. ^cTitre decreased to 7.8 BU/ml on last follow-up data available after completion of study.

up infusions. The efficacy of rFVIII-FS was rated by physicians as "very good" or "good" in 99.5% of patients. No treatment with rFVIII-FS was rated "insufficient". These findings are very similar to those observed in the European study, where 85.4% of haemorrhages were controlled using one or two infusions of rFVIII-FS, and 98.7% of physicians assessed efficacy as "very good" or "good" (18). By comparison, in a recently published interim analysis of an ongoing observational study of a B-domain-deleted rFVIII product in Germany, the overall physician assessment of efficacy was "very good" or "good" in 77.0% of treated cases (19).

When considering the extent of rFVIII-FS exposure, an average of 6,066 (\pm 6,583) IU were administered per patient per month in the current study (including patients on prophylaxis). Interestingly, patients in the European observational study consumed more than twice the amount of FVIII (mean 14,000 IU per patient per month) (18). The comparatively lower rFVIII consumption in this Japanese study may be related to the slightly smaller proportion of severe and moderately severe haemophilia A patients (<2% FVIII:C) enrolled (80.0% of patients) compared to 99.5% of patients in the European rFVIII-FS surveillance studies. The disparity between consumption rates may also be indicative of differences in body weight, culture, and/or medical practices between Japan and Europe, which would emphasize the importance of performing confirmatory studies in a Japanese patient population.

In the safety evaluation, seven cases of FVIII inhibitor formation accounted for all AEs considered related to treatment (by definition, inhibitors were to be considered drug-related). Because they interfere with the haemostatic efficacy of infused FVIII, inhibitor development is a serious concern for the management of patients with haemophilia. The risk of inhibitor formation is related to numerous endogenous factors (e.g. FVIII gene mutation, severity of haemophilia) and exogenous factors (e.g. intensity of treatment, surgeries, on-demand treatment versus prophylaxis) (20, 21). The risk for inhibitor development decreases with additional exposure to infused FVIII; therefore young patients with a limited number of previous EDs are at highest risk. In this study, the rate of *de novo* inhibitor formation in high-risk patients (<20 previous EDs at enrollment) was 2/62 (3.2%). This figure compares favourably to the rate reported in the European observational study (2/25; 8.0%) (18), although the difference in the incidence rates may be related to the greater number of mild and moderate haemophilia patients included in the Japanese cohort, as these patients are at lower risk compared to severe haemophiliacs. In the subgroup of only severe haemophilia A patients at high risk in our study, the inhibitor rate was 5.7% (2/35). The findings of both these PMS studies are supportive of the inhibitor incidence reported in a phase III clinical trial with rFVIII-FS in PUPs and MTPs with severe haemophilia A (9/60; 15%) (5). Because the incidence of inhibitor development among previously untreated severe patients is generally considered to be in the range of 20%-30% (10), these findings suggest that full-length rFVIII-FS has a low incidence of inhibitor formation in these patients. Moreover, reports of patients with positive inhibitor tests suggest a positive correlation between the number of EDs prior to and after enrollment before the onset of inhibitor development.

In contrast to high inhibitor risk patients, PTPs (those with at least 100 or 150 EDs to infused FVIII), are generally considered to be at low risk for inhibitor formation. This makes pretreated patients the ideal population in which to assess the immunogenicity of new FVIII products (11, 22). In the Japanese cohort studied here, the rate of *de novo* inhibitor formation in patients with >100 EDs at enrollment was 0.21% (1/477), which is consistent with reported rates in the European observational study (0/181, or 0%) (18) and a phase III study of patients with >150 previous EDs at enrollment (0/71, or 0%) (3). Notably, there were no reports of inhibitor formation in patients with a documented switch from a pdFVIII concentrate as a previous therapy to rFVIII-FS in this study. A retrospective study of a cohort of 838 PTPs with haemophilia A in the US determined an incidence of 2.14 inhibitor cases per 1,000 person-years assessed (2.26 cases per 1,000 person-years among only those with severe disease) (23). In our population of extensively pretreated (>100 EDs at enrollment) Japanese patients with no evidence of prior or current inhibitor, we calculated a rate of 1.75 inhibitor cases per 1,000 person-years of observation (2.44 cases per 1,000 person-years among only those with severe disease). Although these rates appear comparable, the US report excludes patients without a confirmation inhibitor test, which was not done in our observational study. One would expect this methodological difference to bias the incidence rates in the Japanese study higher relative to that of the US study. Collectively, the inhibitor safety findings in our study suggest that rFVIII-FS may have a low immunogenic potential.

There are a number of caveats to the interpretation of inhibitor incidence within the context of a surveillance study such as the one described here. One is that FVIII genotyping could not be specified within the design of the study; therefore, the proportion of high inhibitor risk (e.g. large deletion) compared to low inhibitor risk (e.g. single nucleotide substitution) subjects who were included in the analyses is not known. Two, the frequency of inhibitor testing also could not be specified by study protocol. Since in normal clinical practice routine inhibitor testing may only occur once or twice annually, unless an inhibitor is suspected, it must be considered that transient inhibitors and low-titer inhibitors that do not have a clinical impact may be missed. This would lead to a lower inhibitor incidence in a surveillance study compared to an interventional trial. Third, the lack of centralised inhibitor testing during this study leaves open the possibility for variation in the quality of testing performed at individual centres that may either lead to false positive or, more critically, false negative results that could depress the determined incidence. For these reasons, surveillance studies are best compared to other non-interventional, observational trials, and the comparability of the findings in our study to those of the large epidemiological study in the US (23) described above, suggests that the results are valid when such caveats are taken into consideration. Surveillance studies do, however, provide critical insight into the use of a product within the usual practice setting. The surveillance study described here would be expected to identify the occurrence of clinically relevant inhibitors (i.e. inhibitors that would require medical intervention) within the Japanese haemophilia population studied, and therefore would be of relevance to treating physicians.

In this study, there was no indication of blood-borne pathogen transmission from use of rFVIII-FS, which was a concern for plasma-derived concentrates in the past (24–28). Patients rated their own acceptance of rFVIII-FS treatment as “very good” or “good” in 98.1% of cases, indicating that the therapy was well tolerated.

In summary, this observational PMS study demonstrates a very good efficacy, safety, and tolerability profile for rFVIII-FS in a large population of Japanese patients with mild to severe haemophilia A, with no indication of pathogen transmission and a low rate of inhibitor formation. These results confirm those obtained in a similar European observational study of rFVIII-FS. Together, the results of these observational trials add substantial

additional evidence of the safety, tolerability, and efficacy to the profile of rFVIII-FS determined in pre-licensure studies.

Acknowledgements

The authors thank the 214 haemophilia treatment centres throughout Japan that participated in this study. In addition, the authors would like to acknowledge the contributions of Yasuhiko Kai, Yasuhiko Hirata, Akihiko Donkai, and Yukiko Hanemoto (Bayer Yakuhin Ltd., Osaka, Japan); Hiroyuki Okano, Miyabi Kinoshita, and Atsubito Tomotsugu (Bayer Yakuhin Ltd., Osaka, Japan) for haemophilia centre monitoring support; Siegfried Freytag and Ira Kurz (TNS Healthcare GmbH, Munich, Germany) for statistical support and data management; and Kenyon Ogburn and Bless Castro for editorial support in the preparation of this manuscript.

References

- Pool JG, Gershgold EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. *Nature* 1964; 203: 312.
- Tuddenham EG. In search of the eighth factor: a personal reminiscence. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 403–409.
- Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy. *Thromb Haemost* 2000; 83: 811–816.
- Lee DC, Miller JL, Petteway SR, Jr. Pathogen safety of manufacturing processes for biological products: special emphasis on KOGENATE Bayer. *Haemophilia* 2002; 8 (Suppl 2): 6–9.
- Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2005; 93: 457–467.
- Oldenburg J, Ivaskovicus V, Schroder J, et al. Genetic background and inhibitors in previously untreated or minimally treated young patients with severe haemophilia A treated with sucrose-formulated recombinant factor VIII. *Thromb Haemost* 2006; 95: 903–905.
- Luboshitz J, Lubetsky A, Maas-Enriquez M, et al. Clinical evaluation of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII during surgery. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2): 05PO102.
- Scharrer I, Brackmann HH, Sultan Y, et al. Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2000; 6: 614–618.
- Lusher JM. First and second generation recombinant factor VIII concentrates in previously untreated patients: recovery, safety, efficacy, and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 273–276.
- Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. *Haemophilia* 2006; 12: 579–590.
- White GC, DiMichele D, Mertens K, et al. 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 the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 462.
- Kreuz W, Ettingshausen CB, Zyschka A, et al. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 285–290.
- Oldenburg J, Schroder J, Brackmann HH, et al. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol* 2004; 41: 82–88.
- Hay CR, Ollier W, Pepper L, et al. HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 77: 234–237.
- Oldenburg J, Picard JK, Schwaab R, et al. HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII. *Thromb Haemost* 1997; 77: 238–242.
- Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, et al. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood* 2006; 108: 3739–3745.
- Antihemophilic Factor (Recombinant) Kogenate FS Formulated with Sucrose [prescribing information]. Bayer HealthCare, Tarrytown, NY; 2007.
- Musso R, Santagostino E, Faradji A, et al. Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: Experience in the standard clinical setting. *Thromb Haemost* 2008; 99: 52–58.
- Pollmann H, Externest D, Ganser A, et al. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia* 2007; 13: 131–143.
- Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648–4654.
- Oldenburg J, Brackmann HH, Schwaab R. Risk factors for inhibitor development in hemophilia A. *Haematologica* 2000; 85: 7–14.
- Neugebauer B, Drai C, Haase M, et al. Factor VIII products and inhibitor development: concepts for revision of European regulatory guidelines. *Haemophilia* 2008; 14: 142–144.
- Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2576–2581.
- Cho YK, Foley BT, Sung H, et al. Molecular epidemiologic study of a human immunodeficiency virus 1 outbreak in haemophiliacs B infected through clotting factor 9 after 1990. *Vox Sang* 2007; 92: 113–120.
- Jee YM, Go U, Cheon D, et al. Detection of hepatitis A virus from clotting factors implicated as a source of HAV infection among haemophilia patients in Korea. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 87–93.
- Kernoff PB, Lee CA, Karayiannis P, et al. High risk of non-A non-B hepatitis after a first exposure to volunteer or commercial clotting factor concentrates: effects of prophylactic immune serum globulin. *Br J Haematol* 1985; 60: 469–479.
- Lee CA, Phillips A, Elford J, et al. The natural history of human immunodeficiency virus infection in a haemophilic cohort. *Br J Haematol* 1989; 73: 228–234.
- Yee TT, Lee CA. Transfusion-transmitted infection in hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 527–537.

Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis

Safety and efficacy of sucrose-formulated full-length recombinant factor VIII: Experience in the standard clinical setting

Roberto Musso¹, Elena Santagostino², Albert Faradji³, Alfonso Iorio⁴, Jan van der Meer⁵, Jørgen Ingerslev⁶, Thierry Lambert⁷, Monika Maas-Enriquez⁸, Eduard Gorina⁹ for the KOGENATE® Bayer European PMS Study Group*

¹Azienda Ospedale Vittorio Emanuele, Ospedale Ferrarotto, Catania, Italy; ²A. Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Centre, IRCCS Maggiore Hospital Foundation, Milan, Italy; ³Haemophilia Regional Centre, Hôpital de Hauteplerrre, Strasbourg, France; ⁴Division of Internal and Cardiovascular Medicine and Stroke Unit, University of Perugia, Italy; ⁵Division of Haemostasis, Thrombosis and Rheology, University Medical Centre Groningen (UMCG), Groningen, the Netherlands; ⁶Centre for Haemophilia and Thrombosis, Department of Clinical Biochemistry, Aarhus University Hospital, Skejby, Denmark; ⁷APHP Bicêtre University Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France; ⁸Bayer HealthCare, Leverkusen, Germany; ⁹Bayer HealthCare, Berkeley, California, USA

Summary

The safety of full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS; Kogenate® FS) for up to 24 months of use was evaluated in a postmarketing observational study in Europe. Long-term safety and efficacy data were available for 212 patients with severe haemophilia A, including 13 previously untreated patients (PUPs) and 12 patients with 1–19 exposure days (EDs). Patients accumulated a mean (\pm SD) of 187 (121) EDs to rFVIII-FS and received a total of 39,627 infusions, mainly for prophylaxis and for the treatment of 4,283 spontaneous or trauma-related bleeds during an average observation time of 710 (136) days. Of these bleeding episodes, 85.4% were successfully treated with one or two infusions of rFVIII-FS. Haemostasis was also evaluated during 46 minor to major surgical pro-

cedures, and the response to infusion was “excellent” or “good” in all cases. FVIII inhibitor formation was observed in six patients (two *de novo*; four persistent or recurrent). The *de novo* cases represent 8.0% (2 of 25) of patients who reported 0–19 previous EDs at study entry. Four of the five patients who reported possible drug-related adverse effects developed inhibitors. The results of this observational study demonstrate the efficacy and safety of rFVIII-FS during normal clinical use in the treatment of patients with severe haemophilia A. Furthermore, these findings are consistent with those of previous phase III clinical studies with rFVIII-FS, particularly with regard to its efficacy and low incidence of inhibitor formation.

Keywords

Haemophilia, recombinant factor VIII, Kogenate, inhibitors, prophylaxis

Thromb Haemost 2008; 99: 52–58

Introduction

Factor VIII (FVIII) replacement therapy for haemophilia A once relied solely on clotting factor concentrated or purified from the plasma cryoprecipitate of donor blood (1). The advent of FVIII production via recombinant DNA technology was a milestone in haemophilia treatment because FVIII concentrate became more widely available, reducing the need for human plasma-derived products that may carry a risk for transmission of blood-borne infections. Recombinant FVIII-FS (rFVIII-FS; Kogenate® FS in North America; KOGENATE® Bayer in Europe; Bayer Health-

Care Pharmaceuticals) is a full-length rFVIII product formulated with sucrose, instead of human albumin, as a stabilizer. The production process for rFVIII-FS was designed to eliminate human-derived proteins from the final formulation and purification steps of the product and to reduce the likelihood of pathogen transmission (2). Clinical studies to date have reported no pathogen transmission with rFVIII-FS (3–7).

Evaluation of rFVIII-FS in several clinical studies showed a positive safety and efficacy profile. In clinical studies involving previously treated patients (PTPs; $n = 71$) and previously untreated or minimally treated patients (PUPs/MTPs; $n = 61$) from

Correspondence to:
Prof. Roberto Musso
Hematology Department, University of Catania
Regional Reference Center for Haemophilia and Thrombosis
Ospedale Ferrarotto Catania
Via S. Citelli 6, Catania 95124, Italy
Tel.: +39 095 7436275, Fax: +39 095 447490
E-mail: rmusso.ematol@tiscalinet.it

*Members of the KOGENATE® Bayer European PMS Study Group are listed in the Appendix.

Received June 13, 2007
Accepted after revision October 28, 2007

Prepublished online December 5, 2007
doi:10.1160/TH07-06-0409

North America and Europe (3, 4), bleeding episodes were successfully treated with one or two infusions of rFVIII-FS in 80.5% (5) and 89% (6) of cases. Moreover, less than 1% of infusions were associated with adverse events (AEs) that were considered possibly drug related. In addition, the efficacy and safety of rFVIII-FS have been evaluated for use during a total of 37 surgical procedures in clinical studies, including its administration by continuous infusion (7, 8). In all cases, haemostatic outcomes for patients receiving rFVIII-FS during surgery were rated "good" or "excellent." Overall, rFVIII-FS has been well tolerated and effective in controlling bleeding in patients with severe haemophilia A in the clinical setting.

The formation of inhibitory antibodies to FVIII is a potentially serious complication of haemophilia A treatment. Patients at increased risk of inhibitor formation are those who suffer from severe disease (9), have certain genetic mutations in the FVIII gene (10) or possess variants in specific genes that constitute the major histocompatibility complex (11, 12) or are involved in immune response (e.g. interleukin [IL]-10) (13), are PUPs or MTPs, or are of African-American or Hispanic ethnicity (14). Inhibitors occur in approximately 20%–30% of PUPs and in 1%–3% of PTPs treated with other recombinant FVIII products (15–17). Phase III clinical trials on rFVIII-FS reported no *de novo* inhibitor formation in PTPs and inhibitors occurring in 15% of PUPs/MTPs (4). Here we report the results of a post-licensure observational study designed to evaluate the safety and efficacy of rFVIII-FS as used in clinical practice for up to 24 months in a large (>200 patients), unselected haemophilia A patient population.

Materials and methods

Patient selection

The study enrolled males with severe haemophilia A (<2% FVIII:C at baseline) of any age. There were no restrictions in enrolling patients with additional underlying diseases or chronic infections, aside from the contraindications for Kogenate[®] FS – i.e. known intolerance, allergy, or hypersensitivity to mouse or hamster proteins or other constituents of the preparation (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berkeley, CA, USA).

Ethical conduct and confidentiality

The study protocol was approved by the appropriate ethics committees as required by local law in Denmark, Italy, Spain, and Sweden; this was not required in the other participating countries (Austria, Belgium, France, Greece, Netherlands, and Switzerland).

The study was carried out in accordance with the approved SmPC (Summary of Product Characteristics), EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Products) guidelines, and applicable local laws and regulations.

Only data collected during regular therapy was documented; no intervention into the investigators' decisions were required or performed, and no additional diagnostic or monitoring procedures were to be applied. Therefore, the patients' informed consent was not necessary. All records were kept confidential; only patient number, initials, and date of birth, but not patient names, were supplied to the sponsor.

Study design

This study was designed as a prospective, open-label, multinational (all-European) postmarketing surveillance study to collect safety and efficacy data over a 24-month period for rFVIII-FS used to treat patients with severe haemophilia A in a clinical setting or in home therapy. During the observation period, patients were treated solely with rFVIII-FS for prophylaxis and for on-demand treatment of spontaneous bleeding, trauma-related bleeding, surgery, or immune tolerance induction (ITI). Regular prophylaxis was defined as ≥ 2 prophylactic infusions per week for $\geq 80\%$ of the observation time. The treatment dose and regimen were decided by the treating physician. Data were collected in case report forms, which included data obtained from patient treatment diaries (infusion reports).

The efficacy analysis was based on observations documented in the case report forms (number of infusions with dosage, reason for infusion, bleeding site, and assessment of response) and on a general efficacy assessment performed by the attending physician at the end of the observation period. The safety analysis comprised FVIII recovery data, inhibitor assay results, maintenance of haemostasis during surgery, laboratory examinations, and AEs recorded during the observation period as well as a drug tolerability assessment 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 (18). An AE that resulted in any of the following was considered a serious AE (SAE): death, life-threatening condition, hospitalization or prolongation of existing hospitalization, or persistent or significant disability/incapacity. An AE was classified as an adverse drug reaction (ADR; or serious ADR, if appropriate) if considered by the physician to be possibly related to the study drug or its administration (19).

Data analysis

At the end of the observation period, the efficacy of the therapy was evaluated globally for each patient by the physician; the biometric evaluation was primarily descriptive and exploratory, using summary statistics for categorical and quantitative data. Patients who received at least one infusion were included in the analysis; patients with missing data were presented as a separate category. Percentages were calculated as a proportion of each category, including the category for missing values. In some subgroup analyses, percentages were calculated based on available figures (adjusted frequencies).

The incidence rates of adverse events and drug reactions 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.

Results

Patients

A total of 231 male patients from 54 haemophilia treatment centres in ten European countries were enrolled and observed in the study from December 3, 2002, through December 31, 2005;

Table 1: Patient baseline characteristics and demographics (N = 220).

Patient characteristics	N	%
Total population	220	100
Age, years		
<2	14	6.4
2 to <12	54	24.5
≥12 to <18	24	10.9
≥18	128	58.2
Ethnicity		
White	180	81.8
Black	3	1.4
Asian	2	0.9
Other	8	3.6
Not reported	27	12.3
Factor VIII:C		
<1%	197	89.5
1%–2%	22	10
>2%	1	0.4
History of haemophilia		
Familial (inherited)	129	58.6
New mutation	57	25.9
Not known	34	15.5
EDs prior to trial		
Previously untreated	13	5.9
1–19	12	5.5
20–100	14	6.4
>100	181	82.3
History of inhibitors		
Positive history (total)	33	15.0
≥5 BU	20	9.1
<5 BU	11	5.0
Titre not available	2	0.9
Seropositive status		
HIV	43	19.5
Hepatitis A	112	50.9
Hepatitis B	179	81.4
Hepatitis C	116	52.7
Patients with target joints	84	38.2

BU, Bethesda units; EDs, exposure days; HIV, human immunodeficiency virus.

however, 11 patients either received no infusions ($n = 6$) or were lost to follow-up ($n = 5$). Thus, 220 eligible patients (mean age, 23.6 years; range, <0.1–71 years) were included in the analysis. FVIII activity was <1% in 197 (89.5%) patients, 1%–2% in 22 (10.0%) patients, and >2% in 1 (0.5%) patient. A target joint was specified for 84 (38.2%) patients, and the most frequently affected joint was the knee ($n = 27$). Infusion reports were available

for 212 (96.4%) patients, and 210 (95.5%) patients had reports that detailed all infusions.

Most of the patients with available infusion data ($n = 181$, 82.3%) had been heavily treated in the past, with >100 previous exposure days (EDs) accumulated before study entry. Another 14 (6.4%) patients had 20–100 previous EDs, 12 (5.5%) had 1–19 EDs, and 13 (5.9%) were previously untreated patients (PUPs). Of the 207 previously exposed patients, 108 (52.2%) patients had previously been treated with one or more recombinant FVIII products and 92 (44.4%) with a plasma-derived FVIII product; the remaining seven (3.4%) patients received either an alternate, non-FVIII product or an unknown product. Of the 108 patients who had previously received recombinant FVIII, 42 (38.9%) had used human albumin-stabilized Kogenate® (Bayer HealthCare), the predecessor product of the sucrose-stabilized KOGENATE® Bayer (Bayer HealthCare).

A history of inhibitors to FVIII was reported in 33 (15.0%) patients enrolled in the study. Table 1 summarizes the baseline characteristics and demographics of the study population.

Infusion and consumption summary

Patients were observed over a mean (\pm SD) of 710 (\pm 136) days, during which they accumulated a mean of 187 (\pm 121) EDs. Observation times ≥ 1 year were achieved for 214 (97.3%) patients. A total of 39,627 infusions were administered to 212 patients with available infusion reports, with a mean of 188 (\pm 121) infusions per patient. Patients were infused with rFVIII-FS for prophylaxis, spontaneous bleeds, trauma-related bleeds, ITI therapy, surgery, or other reasons (Table 2). The overall mean infusion dose was 31.4 (\pm 14.9) IU/kg for all patients excluding those who received ITI therapy. A higher mean dose was administered to patients undergoing surgery (52.2 [\pm 28.6] IU/kg) or ITI therapy (90.5 [\pm 21] IU/kg). The mean dose for prophylactic infusion was 29.5 (\pm 14.5) IU/kg, slightly lower than that administered for the treatment of trauma-related bleeding (33.9 [\pm 15.8] IU/kg) or spontaneous bleeding (33.3 [\pm 15.6] IU/kg).

On average, each patient received a mean of 147,000 (\pm 122,000) IU rFVIII yearly (median 118,000 IU, range 2,000–744,000 IU). Median consumption for patients with complete data was 4,400 IU/kg/year in the prophylaxis group and 1,600 IU/kg/year in the non-prophylaxis group. Patients who received ITI ($n = 8$) had higher factor utilization (634,000 [\pm 1,106,000] IU per patient per year). Excluding patients undergoing ITI, the mean consumption for patients with at least 50 weeks of data was 4,600 (\pm 2,100) IU/kg/year in the prophylaxis group ($n = 68$) and 2,000 (\pm 1,500) IU/kg/year in the non-prophylaxis group ($n = 130$).

Bleeding events

During the study, a total of 4,283 bleeding events were documented in patients for whom infusion reports were available ($n = 210$). Of these, 138 patients reported 2,487 spontaneous bleeds, and 156 patients experienced 1,796 bleeds related to trauma (Table 3). The most commonly reported bleeding sites were the joints (71.9%); other bleeding sites included muscle (15.2%), head (6.3%), internal organs (1.1%), and other sites (5.9%). A total of 33 (15.7%) patients reported no bleeding events during the course of the study, including six of 70 (8.6%) patients re-

Table 2: Infusion summary (n = 212).

Total no. of infusions	39,627
Mean (\pm SD) infusions per patient	188 (121)
No. of infusions by reason, n (%)	
Prophylaxis	28,896 (72.9)
Spontaneous bleeding	4,048 (10.2)
Trauma-related bleeding	3,334 (8.4)
ITI	2,062 (5.2)
Surgery	487 (1.2)
Missing or other	800 (2.0)
Mean (\pm SD) infusion dose by reason, IU/kg	
All patients (excluding ITI)	31.4 (14.9)
ITI	90.5 (21.0)
Surgery	52.2 (28.6)
Trauma-related bleeding	33.9 (15.8)
Spontaneous bleeding	33.3 (15.6)
Prophylaxis	29.5 (14.5)
Other	33.3 (13.5)
No. of patients on regular prophylaxis ^a (%)	70 (31.8)
No. of infusions for patients on regular prophylaxis	21,340
No. of infusions by reason for patients on regular prophylaxis, n (%)	
Prophylaxis	19,732 (92.5)
Trauma-related bleeding	705 (3.3)
Spontaneous bleeding	563 (2.6)
Surgery	181 (0.8)
Missing or other	159 (0.7)

ITI, immune tolerance induction; SD, standard deviation. ^aIncludes only patients who received ≥ 2 infusions for prophylaxis per week for $\geq 80\%$ of the study period (not for ITI).

ceiving regular prophylaxis therapy. In patients who had ≥ 350 observation days on the study (n = 204), a mean of 10.4 (\pm 13.6) bleeds per year was reported overall. The mean number of bleeds per patient per month was 0.9 (\pm 1.1) (range, 0–6.2 bleeds) for patients with detailed infusion reports.

For patients receiving regular prophylaxis, 294 spontaneous bleeds and 362 trauma-related bleeds were documented. A mean of 4.8 (\pm 5.0) bleeds per year was reported for those with ≥ 350 observation days on a regular prophylaxis regimen during the study (n = 68). In contrast, all other non-ITI, non-prophylaxis patients (n = 132) reported a mean of 1.16 (\pm 1.29) bleeds per month, which corresponds to a mean of 13.9 bleeds per year during the observation period. The latter patient group includes on-demand patients and those on irregular prophylaxis regimens.

The majority of bleeding episodes (n = 3,658, 85.4%) were successfully treated with one or two infusions of rFVIII-FS. Overall, responses to rFVIII-FS treatment were rated by physicians as "very good" or "good" in 217 of 220 study subjects (98.6%) who were treated with rFVIII-FS in the study.

Surgical procedures

During the study, 37 patients underwent 46 minor or major surgical procedures, including 17 knee replacements or synovectomies; nine tooth extractions or dental implantations; six orthopedic surgeries involving the hip, ankle, elbow, spine, or Achilles tendon; six replacements, implantations, or removals of intravenous access devices; four skin biopsies or cyst ablations; two

Table 3: Bleeding summary (n = 210).

No. of patients with bleeds, n (%)	
Total	177 (84.3)
Spontaneous bleeds	138 (65.7)
Trauma-related bleeds	156 (74.3)
No. of bleeds, n (%)	
Total	4,283 (100)
Spontaneous bleeds	2,487 (58.1)
Trauma-related bleeds	1,796 (41.9)
Mean (\pm SD) no. of bleeds per patient per year (n = 204) ^a	
All bleeds	10.4 (13.6)
Spontaneous bleeds	6.1 (10.5)
Trauma-related bleeds	4.3 (7.1)
Mean (\pm SD) no. of infusions for bleeds per patient per month	
All bleeds	1.51 (1.78)
Spontaneous bleeds	0.80 (1.29)
Trauma-related bleeds	0.71 (1.11)
No. of bleeds for patients on regular prophylaxis (n = 68), n (%)	
All bleeds	656 (100)
Spontaneous bleeds	294 (44.8)
Trauma-related bleeds	362 (55.2)
Mean (\pm SD) no. of bleeds per patient on regular prophylaxis per year (n = 68) ^a	
All bleeds	4.8 (5.0)
Spontaneous bleeds	2.2 (3.6)
Trauma-related bleeds	2.6 (3.6)
Mean (\pm SD) no. of infusions for bleeds per patient on regular prophylaxis per month	
All bleeds	0.75 (0.84)
Spontaneous bleeds	0.34 (0.65)
Trauma-related bleeds	0.41 (0.59)

SD, standard deviation. ^aFor patients with ≥ 350 observation days on the study.

abdominal surgeries; one eye atheroma resection; and one cholecystectomy. Surgery accounted for 1.2% of all infusions administered during the study period, with a mean dose of 52.2 IU/kg (\pm 28.6) per infusion per patient. Haemostasis was assessed by study investigators as "excellent" in 28 cases or "good" in 16 cases. None of the patients who underwent surgery developed inhibitors.

Safety evaluation

All 220 patients were included in the safety analysis. Seventy (31.8%) patients reported 130 AEs, and 45 (20.5%) patients reported 72 SAEs. Of these, only 11 AEs that occurred in five (2.3%) patients were considered by physicians to be possibly related to the study drug or its administration (ADRs), which included eight events reported by four patients that were considered serious (SADRs) (Table 4). Four of these eight SADRs were related to inhibitor formation.

Four deaths occurred during the study. The causes of death were non-Hodgkin's lymphoma (n = 2) and intracranial haemorrhage (n = 2), neither of which was considered related to the study drug. For the study population overall, physicians considered the safety of rFVIII-FS to be "very good" or "good" in 99.1% of the cases treated.

Type of event	ADRs (n = 5)		SADRs (n = 4)	
	No. of patients ^a	No. of events	No. of patients ^a	No. of events
Factor VIII inhibition	4	5	3	4
Catheter placement complications	1	1	1	1
Haemarthrosis	1	3	1	3
Pain in extremity	1	1	0	0
Arthralgia	1	1	0	0
Total number of events		11		8

ADRs, adverse drug reactions; SADRs, serious adverse drug reactions. ^aEach patient may have experienced more than one type of event.

Table 4: Frequency of adverse drug reactions (ADRs) and serious adverse drug reactions (SADRs).

Table 5: Patients with positive inhibitor titres during the study (n = 6).

Age, years	Before study		During study			Inhibitor description	Treatment notes
	No. of EDs prior to study	Last titre (BU)	First titre (BU)	Peak titre (BU)	Last titre (BU)		
De novo inhibitors							
1	0	Negative	20.0 ^a	272.0	108.0	De novo	rFVIII-FS discontinued
1	1-19	Negative	2.2 ^b	2.2	Negative	De novo	Successful ITI
Recurrent or preexisting inhibitors							
2	1-19	2.0	2.0	2.0	2.0	Persistent low titre	NA
7	20-100	Missing	5.7	7.4	Negative	Recurrent ^c	NA
6	>100	11.0	13.6	13.6	3.0	Preexisting	Decreasing titre during ITI treatment
18	>100	1.5	154.0	315.0	250.0	Increase at start of ITI	rFVIII-FS discontinued

BU, Bethesda units; EDs, exposure days; ITI, immune tolerance induction; NA, not available. ^aDe novo inhibitors detected after 15 ED. ^bDe novo inhibitors detected after 9 ED. ^cPositive history of inhibitor.

Nine (4.1%) patients seroconverted from negative to positive after vaccination for hepatitis A or B during the study. There were no conversions for hepatitis C reported during the study.

Inhibitor formation

During the observation period, FVIII inhibitor assays were conducted in 175 (79.5%) patients. Between one and 20 inhibitor assays were conducted in each of these patients. Six patients (age range, 1-18 years) were found to have a positive inhibitor test during the course of the study, including three patients who had positive titres at the start of the study and one patient who had a positive inhibitor history but did not have a documented titre at the start of the observation period (Table 5). Of the six patients with inhibitors, two entered the study with >100 EDs, one with 20-100 EDs, two with 1-19 EDs, and one patient was previously untreated.

The six patients who presented with inhibitors during the study period included two cases of *de novo* inhibitors. The incidence of *de novo* inhibitors was 1/13 (7.7%, high-titre) in PUPs and 1/12 (8.3%, low-titre) in patients with 1-19 EDs prior to study entry. No *de novo* inhibitor was detected in patients with at least 20 previous treatments with FVIII (n = 195). Of the two patients with *de novo* inhibitors, the high-titre patient discontinued rFVIII-FS therapy altogether and the low-titre patient underwent successful ITI treatment. In addition, the latter patient reported a

recurrent episode of the inhibitor (1 BU) six months after resolution of the initial episode.

In the three patients who had documented positive titres for inhibitors at the start of the study, the titre remained unchanged for one patient who did not receive ITI (2.0 BU), decreased from 13.6 BU to 3.0 BU for one patient who underwent ITI, and surged to a peak of 315.0 BU for one patient who initiated ITI (Table 5). The latter patient discontinued rFVIII-FS therapy altogether. The fourth patient, who had a history of inhibitors but no documented inhibitor test at study entry, developed inhibitor titres of 5.7 BU and 7.4 BU during the study, and eventually converted to negative by the end of the study. This patient was the only one of 33 patients with a history of inhibitors who developed a recurrent inhibitor after switching to rFVIII-FS from another product (he had previously received a B-domain-deleted [BDD] product).

Of the patients who underwent surgical procedures with intensive treatment during the study, four had a prior history of inhibitor formation. None of these patients developed inhibitors during surgery.

Discussion

Recombinant FVIII formulated with sucrose (rFVIII-FS) has been available for the treatment of haemophilia A since 2000. The pres-

ent study, a 24-month-long, multinational, postmarketing surveillance study, was designed to evaluate the safety and efficacy of rFVIII-FS during its use in the clinical and home therapy settings.

The results of this study are consistent with the results of the pre-licensure clinical trials and indicate that rFVIII-FS is well tolerated and efficacious for the treatment and prevention of bleeding episodes. There were no reports of pathogen transmission during the study. The final assessment by the physicians of the efficacy of rFVIII-FS was "very good" or "good" in 98.7% of the cases treated. The efficacy results of this study are comparable to those obtained from the licensure clinical trials in terms of the mean number of bleeds per patient per month for patients on prophylaxis (0.4 in this study vs. 0.64 in an international study of PTPs) and the percentage of bleeding episodes successfully treated with one or two infusions (85.4% in this study vs. 93.5% and 89.0% in an international study of PTPs and a study of PUPs/MTPs, respectively) (3, 4). A recently published postmarketing surveillance study of a BDD rFVIII product observed 217 patients with mild to severe hemophilia A who were treated for a mean of 24.7 months in treatment centres in Germany (20). Although differences in study design and definitions make it difficult to compare between studies, in the BDD rFVIII postmarketing surveillance study the final overall physician assessment of efficacy was "very good" or "good" in 77.0% of cases treated.

The development of inhibitors against replacement FVIII is a major concern associated with the treatment of haemophilia A. Factors such as particular FVIII gene mutations, particular genetic features, racial background, familial history, limited prior exposure to FVIII products, and even variations in the FVIII manufacturing process have all been implicated as potential risk factors that can influence inhibitor development in patients (10, 21–23). Clinical studies of other rFVIII products in PUPs have documented *de novo* inhibitor rates of about 30% (24). In contrast, a recent phase III clinical study of rFVIII-FS in PUPs and MTPs (≤ 4 EDs prior to study) found a lower rate of *de novo* inhibitor formation (9/60, or 15.0%) (4). The rate of *de novo* inhibitor formation in high-risk patients (< 20 EDs at study entry) that was documented in this postmarketing surveillance study was 8.0% (2/25), and 7.7% (1/13) in PUPs.

Phase III evaluation of rFVIII-FS in PTPs with ≥ 100 EDs at study entry showed no *de novo* inhibitor formation among 71 patients studied (5). In the current observational study, *de novo* inhibitors were reported in 0.5% (1/207) of patients with ≥ 1 ED prior to entry. While inhibitor assays were performed in only 175/220 (79%) of all patients, this low incidence of *de novo* inhibitors may indicate a relatively low immunogenic potential for rFVIII-FS in PTPs, if confirmed in larger studies.

Because postmarketing surveillance studies evaluate "real-world" use of FVIII, inhibitor assays are not performed as fre-

quently as in clinical studies. Thus, occurrences of transient or low-titre inhibitors without clinical relevance might be missed in these types of studies. Nonetheless, the rate of *de novo* inhibitors found in this study of rFVIII-FS is low and consistent with the rates observed in the rFVIII-FS phase III program.

In summary, this observational study has found that the use of rFVIII-FS in the normal clinical setting was safe and well tolerated, with no clinical or laboratory evidence of pathogen transmission, and a low rate of inhibitor formation. Furthermore, rFVIII-FS was shown to be efficacious for the treatment of bleeding episodes and for haemostatic control during surgical procedures. This observational study provides safety and efficacy data on "real-world" use of rFVIII-FS, with no restrictions on patient enrollment and obtained data, which support the results of the rFVIII-FS clinical study program.

Acknowledgements

The authors thank Verena Haupt, PhD, for assistance in study coordination and data management, and Anna Lau, PhD, and Blesila Castro, PhD, for editorial support for the development of this manuscript. This study was funded by Bayer HealthCare (Leverkusen, Germany).

Participating investigators in this multicentre study are listed below by country and city.

Austria: Klaus Schmitt (Linz), Ingrid Pabinger (Vienna), Christoph Male (Vienna); **Belgium:** Cedric Hermans (Brussels), Philip Maes (Antwerp); **Denmark:** Jørgen Ingerslev (Aarhus); **France:** Jocelyne Dieval-Waterlot (Amiens), Philippe Beurrier (Angers), Marie-Anne Bertrand (Besançon), Abel Alain Hassoun (Montmorency), Brigitte Pautard (Amiens), Anne-Marie Ferrer (Bordeaux), Albert Faradji (Strasbourg), Pascale Schneider (Rouen), Jeanne Yvonne Borg (Rouen), Jocelyne Peynet (Le Chesnay), Claude Negrier (Lyon), Marc Trossaert (Nantes), Valerie Gay (Chambéry), Claude Guerois (Tours), Laurent Macchi (Poitiers), Catherine Béhar (Reims), Nathalie Hézard (Reims), Chantal Rothschild (Paris), Thierry Lambert (Le Kremlin-Bicêtre), Marie Elisabeth Briquel (Vandœuvre), Frédérick Sanderson (Nice), Brigitte Pan-Petes (Brest), Fabienne Volot (Dijon), Viviane Guerin (Bordeaux), Segolene Claeysens (Toulouse), Annie Borel-Derlon (Caen), Philippe Gautier (Caen); **Greece:** Sophie Aronis-Vournas (Athens), George Theodossiadis (Athens), Athanassiou-Metaxa (Thessaloniki), Anastasia Karafoulidou (Athens); **Italy:** Elena Santagostino (Milan), Roberto Musso (Catania), Alfonso Iorio (Perugia), Francesca Ferrante (Perugia), Mario Schiavoni (Bari), Maria Teresa Carloni (Macerata), Alfredo Dragani (Pescara); **Netherlands:** Marijke van den Berg (Utrecht), Willem Hofhuis (Eindhoven), Frank Leebeek (Rotterdam), W. B. J. Gerrits (The Hague), Jan van der Meer (Groningen), A. de Goede-Bolder (Rotterdam); **Spain:** Saturnino Haya Guaita (Valencia), Carmen Altisent Roca (Barcelona), José-Félix Lucia Cuesta (Zaragoza), Fernando Hernandez Navarro (Madrid); **Sweden:** Lennart Stigendal (Göteborg), Pia Petrini (Stockholm), Lilian Tengborn (Malmö); **Switzerland:** German Marbet (Basel), Hugo Ubieta (St. Gallen).

References

1. Pool JG, Gershgold EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihaemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. *Nature* 1964; 203: 312.
2. Lec DC, Miller JL, Petteway SR Jr. Pathogen safety of manufacturing processes for biological products: special emphasis on KOGENATE Bayer. *Haemophilia* 2002; 8 (Suppl 2): 6–9.
3. Aygoren-Pursun E, Scharrer I. A multicenter pharmacovigilance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. German Kogenate Study Group. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1352–1356.
4. Seremetis S, Lusher JM, Abildgaard CF, et al. Human recombinant DNA-derived antihaemophilic factor (factor VIII) in the treatment of haemophilia A: conclusions of a 5-year study of home therapy. The KOGENATE Study Group. *Haemophilia* 1999; 5: 9–16.
5. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of he-

- mophilia A in home therapy. International Kogenate-FS Study Group. *Thromb Haemost* 2000; 83: 811–816.
6. Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2005; 93: 457–467.
 7. Luboshitz A, Lubetsky A, Maas Enriquez M, et al. Clinical evaluation of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII during surgery. Poster presented at: Hemophilia 2006 World Congress; May 5–21, 2006; Vancouver, BC.
 8. Scharrer J, Brackmann HH, Sultan Y, et al. Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2000; 6: 614–618.
 9. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, et al. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 453–459.
 10. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, et al. Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1402–1406.
 11. Hay CR, Ollier W, Pepper L, et al. HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A. UKHCDO Inhibitor Working Party. *Thromb Haemost* 1997; 77: 234–237.
 12. Oldenburg J, Picard JK, Schwaab R, et al. HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII. *Thromb Haemost* 1997; 77: 238–242.
 13. Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, et al. Polymorphisms in the IL10 but not in the IL1beta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood* 2006; 107: 3167–3172.
 14. Astermark J, Oldenburg J, Escobar M, et al. The Malmo International Brother Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A. *Haematologica* 2005; 90: 924–931.
 15. Lusher JM. First and second generation recombinant factor VIII concentrates in previously untreated patients: recovery, safety, efficacy, and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 273–276.
 16. Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. *Haemophilia* 2006; 12: 579–590.
 17. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418–435.
 18. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0, August 2006. Available at: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>.
 19. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–1259.
 20. Pollmann H, Externest D, Ganser A, et al. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia* 2007; 13: 131–143.
 21. Mauser-Bunschoten EP, Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, et al. Clinical course of factor VIII inhibitors developed after exposure to a pasteurised Dutch concentrate compared to classic inhibitors in hemophilia A. *Thromb Haemost* 1994; 71: 703–706.
 22. Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, et al. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69: 115–118.
 23. Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, Van den Berg HM, et al. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in The Netherlands. Dutch Hemophilia Study Group. *Blood* 1993; 81: 2180–2186.
 24. Astermark J. Overview of inhibitors. *Semin Hematol* 2006; 43 (2 Suppl 4): S3–S7.

ORIGINAL ARTICLE *Inhibitors*

A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose

M. RUBINGER,* D. LILICRAP,† G. E. RIVARD,‡ J. TEITEL,§ M. CARCAO,¶ C. HENSMAN,† I. WALKER** and THE ASSOCIATION OF HEMOPHILIA CLINIC DIRECTORS OF CANADA (AHCDC)¹

*CancerCare Manitoba, Department of Medical Oncology and Haematology, University of Manitoba, Winnipeg, MB; †Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University, Kingston; ‡Hôpital Sainte-Justine, Department of Pediatrics, Université de Montréal, Montréal, QC; §St Michael's Hospital, University of Toronto; ¶Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto; and **McMaster University Medical Centre, Hamilton, ON, Canada

Summary. The introduction of new factor concentrates has, at times, resulted in an increase in inhibitor development; hence large systematic surveys of inhibitor development are necessary whenever new products are introduced. This study presents the results of a surveillance study conducted by the Inhibitor Subcommittee of the Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada that evaluated inhibitor development in patients with haemophilia A following the switch to a second generation recombinant FVIII product (rFVIII-FS; Kogenate[®] Bayer). Four hundred and sixty haemophilia A paediatric and adults patients from 17 Canadian Comprehensive Hemophilia Care Centers were enrolled in the study. Of these, 274 patients had evaluable data. Blood samples collected at baseline (prior to the switch to rFVIII-FS), and at 12 and 24 months following conversion were tested for

inhibitors by the Nijmegen-modified Bethesda assay. Four subjects had positive inhibitor titres at baseline, with values ranging from 3.3 to 160 BU. Of the 274 patients who had baseline samples collected, 225 had postswitch samples collected at 12 months and 189 subjects had samples collected at 24 months. Only patients with positive baseline inhibitor titres ($n = 4$) had positive inhibitor titres at either the 12- or 24-month postswitch time points; therefore no *de novo* inhibitors developed over the 2-year evaluation period in this patient population. The results of this surveillance study suggest that the altered formulation of this recombinant FVIII concentrate was not associated with an increased incidence of inhibitor formation.

Keywords: factor VIII, haemophilia, inhibitor, surveillance

¹Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC), Suite 2-008, 38 Shuter Street, Toronto, ON M5B 1A6, Canada. Tel.: +1 416 864 5042; fax: +1 416 864 5251; e-mail: ahcdc@smh.toronto.on.ca

Correspondence: Morel Rubinger, MD, CancerCare Manitoba, 675 McDermott Avenue, Winnipeg Room 2083, MB, R3E 0V9, Canada.

Tel.: +1 204 787 3594;

fax: +1 204 786 0196;

e-mail: morel.rubinger@cancercare.mb.ca

Accepted after revision 28 November 2007

Introduction

Haemophilia A is an inherited bleeding disorder caused by a deficiency of coagulation factor VIII (FVIII) that affects between 1/5000 to 1/10 000 males. The development of an inhibitor to FVIII (an antibody that neutralizes the coagulant activity of factor) following FVIII replacement therapy is the most serious treatment-related complication currently facing haemophilia patients; an inhibitor reduces the effectiveness of treatment, resulting in an increase in medical costs, and an increase in morbidity and

mortality [1]. Known or suspected risk factors for the development of inhibitors to FVIII include: the severity of disease, the genetic mutation responsible for haemophilia, family history of inhibitors, ethnicity, age of first exposure to FVIII, molecular modifications of the FVIII molecule and the number of exposure days to FVIII [2,3]. The incidence of inhibitors appears to vary among users of different FVIII concentrates, but there is no evidence to support the concern that switching from one product to another is itself a risk factor for inhibitor formation, independent of the FVIII product [4–8]. Recombinant FVIII products have the inherent safety benefit of eliminating the need for large pools of donor plasma, yet lingering concerns regarding the potential immunogenicity of recombinant products remain. That recombinant proteins can induce antibodies when given therapeutically is well illustrated by the occurrence of pure red cell aplasia induced by anti-erythropoietin antibodies following therapy with certain preparations of recombinant erythropoietin [9].

Formed in 1994, the Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC) provides a structure through which Canadian haemophilia treaters, blood system regulators and operators can exchange information regarding product tracking, utilization, monitoring and surveillance for product efficacy and safety. Such monitoring is particularly important with the introduction of any new coagulation products. As reported in the study by Giles *et al.* [10], this organization initiated an inhibitor surveillance programme designed to address the theoretical concern that highly purified plasma-derived or recombinant FVIII products might be more immunogenic than earlier plasma derived products (this coincided with the conversion of most Canadian haemophilia A patients to either recombinant or affinity-purified plasma-derived preparations in 1994). An important element of the surveillance study design was the establishment of a central laboratory for the tracking and monitoring of inhibitors. The use of a central laboratory helped to ensure consistent methodology and standardized measurement for inhibitor detection, allowing evaluation and pooling of results across participating centres. In the study by Giles *et al.*, 478 patients switched from plasma-derived products to a first generation rFVIII product (Kogenate® Bayer, Bayer Healthcare, Berkeley, CA, USA) and inhibitor formation was then monitored for 1–2 years. This study found no evidence of increased inhibitor formation in these patients following the switch.

Similar to many other recombinant proteins, first generation rFVIII products, as studied by Giles *et al.*

[10], were stabilized with human albumin in their final formulations. However, concerns regarding the therapeutic use of mammalian-derived protein, such as human albumin, prompted the Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation in the US to encourage manufacturers to remove albumin from products used in the treatment of haemophilia [11]. Subsequently, Bayer Inc. developed a full-length rFVIII (Kogenate® FS; Bayer) that contains sucrose rather than albumin in the final formulation (rFVIII-FS) [12].

We report here a continuation of the efforts of the Inhibitor Subcommittee of the AHCDC, specifically evaluating inhibitor development following the conversion of haemophilia A patients to rFVIII-FS.

Materials and methods

Eligible subjects were Canadian paediatric and adults patients with moderate or severe haemophilia A who were switched from FVIII to rFVIII-FS. The study was approved by the respective review board/ethics committees of participating centres. This study was funded by Canadian Blood Services and Héma-Quebec following a recommendation from the AHCDC. Participation in the study was not influenced by the factor VIII product used prior to the switch, or concentrate history over the year prior to conversion. In addition, patients were eligible irrespective of whether an inhibitor was detected at baseline. The characteristics of the 274 eligible patients are summarized in Table 1. Based on FVIII measurements at baseline, 72.3% of

Table 1. Patient characteristics*.

Age at switch to rFVIII-FS	
Mean age ± SD (years)	16.8 ± 10.2
Range (years)	0.9–40.8
Severity of haemophilia based on CRF data†	
Severe	220 (89)
Moderate	19 (8)
Mild	3 (1)
Severity not reported	4 (2)
Severity of haemophilia based on baseline FVIII measurement	
Severe (≤ 0.01 U mL ⁻¹)	198 (72)
Moderate (>0.01 – 0.05 U mL ⁻¹)	38 (14)
Mild (>0.05 U mL ⁻¹)	38 (14)
Family history of inhibitor‡	
Yes	24 (10)
No	203 (83)
Unknown	19 (8)

Not all patients had completed CRFs; however, lab analyses were conducted on all samples collected, unless otherwise noted. Values are given as *n* (%).

**n* = 274 evaluable patients.

†*n* = 246 evaluable patients with completed CRF.

patients were severe, 13.9% were moderate and 13.9% were mild. To be eligible for evaluation patients had to have baseline plasma samples collected within 3 months prior to the switch to rFVIII-FS and to have samples collected at 12 and 24 months following the switch to rFVIII-FS. All samples were drawn at least 48 h following any FVIII replacement therapy. Patients were withdrawn from the study if samples were not collected within 3 months of the 12- and 24-months postswitch time frame.

Blood samples were collected directly into vacuum-sealed tubes or indirectly via syringe and transferred into vacuum-sealed tubes. Platelet-poor plasma was obtained by centrifugation, and samples were frozen (-60°C or lower), and shipped to the Central Laboratory (Haemophilia Research Reference Laboratory, Kingston General Hospital, Kingston, ON) for analysis. All samples were tested for inhibitors by the Nijmegen-modification of the Bethesda method [13]. A positive inhibitor value was considered to be ≥ 0.5 BU.

Results

Four hundred and sixty haemophilia A patients from 17 Canadian comprehensive haemophilia care centres were enrolled. Of these, 274 met enrollment protocol requirements. During the time frame of this study, 28 August, 2000 until 28 September, 2003, an unanticipated disruption of rFVIII-FS production occurred (29 September 2001), and therefore some patients were switched from rFVIII-FS to other rFVIII products to manage the shortage. Data from such patients were included until the date they switched from rFVIII-FS to another product.

Study criteria were set out to include only moderate and severe haemophilia patients, but baseline factor measurements resulted in some patients being recategorized as mild ($\text{FVIII} > 0.05 \text{ U mL}^{-1}$), in contrast to information on the case report forms (CRF) that categorized these patients differently. This discrepancy between baseline laboratory factor levels and the CRF may be explained by patients having received factor VIII 48–96 h prior to the baseline sample being taken or by simple imprecision of results from local laboratories; patients with levels of factor of $0.05\text{--}0.07 \text{ U mL}^{-1}$ may at times be found to have levels of 0.03 or 0.04 U mL^{-1} . Because the goal of this study was an evaluation of inhibitor development (a safety endpoint), mild, moderate and severe haemophilia patients were included in the data analysis. For most patients (82.5%) there was no family history of a FVIII inhibitor.

Subjects were excluded from the study for the following: problems with obtaining baseline sample (sample not obtained, $n = 7$, sample obtained after switch to rFVIII-FS, $n = 9$, sample obtained more than 90 days prior to switch to rFVIII-FS, $n = 47$), and problems with obtaining postswitch samples (samples not obtained, $n = 137$). As well, two subjects were excluded as they did not switch to rFVIII-FS ($n = 2$). As some patients had more than one exclusion criteria the final number of eligible patients amounted to 274 (Fig. 1).

While the goal of the study was to follow all patients for at least 2 years following conversion to rFVIII-FS, data were not collected for all patients at each of the protocol designated sampling times, both for reasons of non-availability of rFVIII-FS and other reasons. Of the 274 patients who had baseline

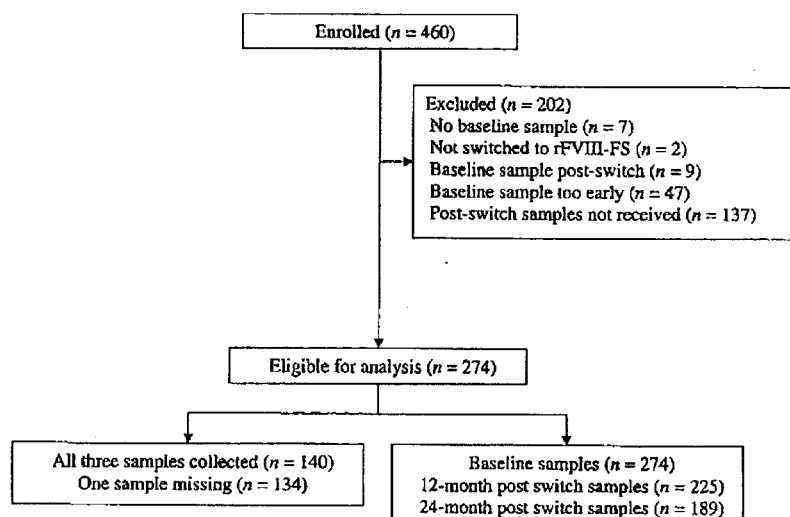


Fig. 1. Cohort of patients enrolled, excluded* and reason for exclusion, and patients eligible for analysis. *Patients have more than one exclusion criteria, which explains the discrepancy in the final number of patients eligible for analysis.

Table 2. Patients with positive inhibitor titres at baseline.

Patient	Baseline sample (BU)	12 months postswitch to rFVIII-FS (BU)	24 months postswitch to rFVIII-FS (BU)
1	3.3	1.2	NA
2	16	3.2	NA
3	160	33.8	27.7
4	4.5	4.6	5.8

BU, Bethesda units; NA, samples not collected for assay.

samples collected, 12-month postswitch samples were collected for 225 and 24-month postconversion samples were collected for 189 subjects. One hundred and forty patients completed all three samples; baseline, 12 and 24 months following conversion to rFVIII-FS. A slightly smaller group, 123 patients, completed all three samples, and used only rFVIII-FS replacement factor (without switching to another product) for the duration of the study period. Four subjects had positive inhibitor titres at baseline, with values ranging from 3.3 to 160 BU (Table 2). Of these, two patients had severe haemophilia, one had moderate haemophilia and for one patient the severity of haemophilia was unknown. Inhibitor assays for these four patients remained positive at 12 months following the switch to rFVIII-FS, with values ranging from 1.2 to 33.8 BU. At the 24-month postconversion time point, two of these patients tested positive for inhibitors (27.7 and 5.8 BU), while the remaining two subjects did not have 24-month samples collected. None of these patients received immune-tolerization.

Table 3 summarizes the inhibitor results from all valid patients for 12 and 24 months following

conversion to rFVIII-FS. Only patients with positive baseline inhibitor titres ($n = 4$) had positive inhibitor titres at either the 12- or 24-month postswitch time points; therefore, no *de novo* inhibitors developed over the 2-year evaluation period in this patient population. Specifically, in patients in whom all sequential samples were collected, there was no evidence of inhibitor development over the course of the study (Table 4). Similarly the 123 patients who received only rFVIII-FS during the study and had all the required samples collected did not show any evidence of inhibitor formation.

Discussion

The results of this surveillance study suggest that the formulation of recombinant FVIII with sucrose (Kogenate[®]-FS; Bayer) rather than albumin did not result in an increased risk of inhibitor formation in previously treated haemophilia A patients. The first surveillance study of the Canadian haemophilia A population showed that there was no increase in the incidence of FVIII inhibitors when previously treated patients (PTPs) were converted to either a first generation rFVIII or high purity affinity-purified plasma-derived FVIII [10].

It is important to emphasize that this surveillance study differed from a more structured clinical trial with regard to sampling frequency for inhibitor detection. Several clinical studies evaluating inhibitor formation in both previously untreated patients (PUPs) and PTPs collected samples at 3-month intervals for inhibitor titres [14–19]. In fact, in one study of PUPs and minimally treated patients, the

Table 3. Inhibitor summary following conversion to rFVIII-FS*.

Baseline samples (preswitch)	12 months postswitch to rFVIII-FS			24 months postswitch to rFVIII-FS		
	Negative	Positive	Missing	Negative	Positive	Missing
Negative for inhibitors ($n = 270$)	221 (81%)	0	49 (18%)	185 (68%)	0	85 (31%)
Positive for inhibitors ($n = 4$)	0	4 (1.5%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)†

*All samples, $n = 274$. A 'missing' sample can be a reflection of no sample collected at time point, or a patient switched to another product.

†Twenty-four month postswitch samples were collected for only two patients, with the other two being not evaluable due to 'missing' samples. A positive FVIII inhibitor had a value ≥ 0.5 BU.

Table 4. Inhibitor summary following conversion to rFVIII-FS – patients completing the full surveillance protocol*.

Baseline sample (preswitch)	12 months postswitch to rFVIII-FS			24 months postswitch to rFVIII-FS		
	Negative	Positive	Missing	Negative	Positive	Missing
Negative for inhibitors ($n = 138$)	138 (99%)	0	0	136 (97%)	0	2 (1.4%)
Positive for inhibitors ($n = 2$)	0	2 (1.4%)	0	0	2 (1.4%)	0

*Defined as subjects in whom all three samples (baseline, 12 and 24 months following conversion to rFVIII-FS) were obtained, $n = 140$. A 'missing' sample can be a reflection of no sample collected at specific time point, or a patient switched to another product. A positive FVIII inhibitor had a value ≥ 0.5 BU.

frequency of sampling for inhibitor detection was even higher during the high-risk period [16]. With the less frequent sampling of every 12 months in this surveillance study, detection of transient inhibitors might have been missed. In addition, the study was not designed to match clinical evidence of an inhibitor (using FVIII recovery values or other clinical parameters) with laboratory detection, nor was it developed to detect non-neutralizing antibodies to FVIII. However, it is reasonable to suggest that the switch to rFVIII-FS from other recombinant FVIII formulations does not appear to lead to the development of new inhibitors of important clinical significance.

The relationship between FVIII product type and inhibitor risk is clearly an important issue for haemophilia patients and care givers, and the subject of ongoing debate [4–6]. An association between modification of the FVIII production (plasma-derived, pasteurized FVIII concentrates with either prior controlled-pore silica adsorption or solvent detergent treatment) and an increased incidence of inhibitors in PTPs was documented by Peerlinck *et al.* and Rosendaal *et al.* [20,21]. The pasteurization process may have produced epitope alterations in these preparations that resulted in the increased development of inhibitors. A recent study in France compared inhibitor incidence in PUPs treated with either a single recombinant or a single plasma-derived FVIII product [22]. These investigators noted a lower incidence of inhibitors associated with the use of the plasma-derived FVIII product compared with rFVIII. However, review of several studies with either plasma-derived or rFVIII products suggests that the recombinant products are not more immunogenic than FVIII preparations when the comparisons take into consideration the details of study design (including the frequency of inhibitor testing) and risk factors influencing inhibitor development [7,8]. *In toto* these data suggest that individual FVIII molecules may possess different inhibitor-inducing profiles but that amongst the many risk factors known to affect inhibitor development any one factor may be difficult to isolate. Also relevant to a discussion of inhibitor incidence is the number of exposure days (EDs), as patients with <20 EDs are still at high risk for inhibitor formation [7]. While the number of EDs was not documented in the present surveillance study, most of the patients enrolled in this study had received many more than 20 EDs. Additionally, it is important to note the recommendation of the Scientific Subcommittee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis to use PTPs as the appropriate popu-

lation in which to evaluate product immunogenicity [23].

Differences in study design, numerous risk factors for inhibitor development (severity of haemophilia, genetic mutation type, ethnicity, number of EDs, etc.) and the heterogeneity of the patient population complicate direct comparison of inhibitor incidence between studies. While it is difficult to prospectively assess one specific host or treatment-related risk factor, it is important to continually monitor new and existing FVIII replacement products for inhibitor development, and to identify significant deviations from the very low frequency 'background' immunogenicity of these products.

Acknowledgements

In addition to the author, the following Canadian Hemophilia Clinic Directors participated: Dr Dorothy Barnard (Halifax); Dr Victor Blanchette (Toronto); Dr Mason Bond (Vancouver); Dr Josée Brossard (Sherbrooke); Dr Manuel Caracao (Toronto); Dr Robert Card (Saskatoon); Dr Anthony K.C. Chan (Hamilton); Dr Stephanie Cloutier (Quebec); Dr Jeffrey Davis (Vancouver); Dr Michael Delorme (Kelowna); Dr Christine Demers (Quebec); Dr Sean Dolan (St John's); Dr Nancy Dower (Edmonton); Dr Bernadette Garvey (Toronto); Dr Kulwant Gill (Sudbury); Dr Jack Hand (St John's); Dr Rosemary Henderson (Charlottetown); Dr Donald S. Houston (Winnipeg); Dr Sara Israels (Winnipeg); Dr Lawrence Jardine (London); Dr Paula James (Kingston); Dr Robert Klassen (Ottawa); Dr Mariette Lepine-Martin (Sherbrooke); Dr David Lillicrap (Kingston); Dr Reinhard Lohmann (London); Dr Patricia J. McCusker (Winnipeg); Dr Man-Chiu Poon (Calgary); Dr Victoria Price (Halifax); Dr Margaret L. Rand (Toronto); Dr Bruce Ritchie (Edmonton); Dr Georges Rivard (Montreal); Dr Sue Robinson (Halifax); Dr Sheldon Rubin (Moncton); Dr Mary France Scully (St John's); Dr Sam Schulman (Hamilton); Dr Mariana Silva (Kingston); Dr Jean St-Louis (Montreal); Dr Jerome Teitel (Toronto); Dr Alan Timmouth (Ottawa); Dr Dimitrios Vergidis (Thunder Bay); Dr Linda Vickars (Vancouver); Dr Irwin Walker (Hamilton); Dr Margaret Warner (Montreal); Dr Phillip Wells (Ottawa); Dr Blair Whittemore (Montreal); Dr Rochelle Winikoff (Montreal); Dr John W.Y. Wu (Calgary); Dr John K. M. Wu (Vancouver); Dr Margaret Yhap (Halifax). I wish to thank Wendy Scales, PhD, Scientific Norton, LLL, for editorial contribution and Pamela Johnston, RN, for her diligence in data collection.

Disclosures

Dr. Teitel has acted as a paid consultant for Baxter Healthcare, Wyeth and Novo Nordisk. He is a recipient of research grant support from the Bayer Partnership fund. All other authors stated that they had no interests which might be perceived as posing a conflict or bias.

References

- 1 Key NS. Inhibitors in congenital coagulation disorders. *Br J Haematol* 2004; 127: 379–91.
- 2 Lusher J. Natural History of inhibitor development in children with severe hemophilia A treated with factor VIII products. In: Lee Blackwell C, Berntorp E, Hoots W, eds. *Textbook of Hemophilia*. Malden, Massachusetts: Publishing Ltd., 2005: 34–9.
- 3 Dimichele D, Rivard G, Hay C, Antunes S. Inhibitors in haemophilia: clinical aspects. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl. 4): 140–5.
- 4 Aledort LM. Is the incidence and prevalence of inhibitors greater with recombinant products? Yes. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 861–2.
- 5 Hoots WK, Lusher J. High-titer inhibitor development in hemophilia A: lack of product specificity. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 358–9.
- 6 Lusher JM. Is the incidence and prevalence of inhibitors greater with recombinant products? No. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 863–5.
- 7 Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients – a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999; 5: 145–54.
- 8 Scharrer I, Ehrlich HJ. Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2001; 7: 346–8.
- 9 Boven K, Stryker S, Knight J *et al.* The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int* 2005; 67: 2346–53.
- 10 Giles AR, Rivard GE, Teitel J, Walker I. Surveillance for factor VIII inhibitor development in the Canadian Hemophilia A population following the widespread introduction of recombinant factor VIII replacement therapy. *Transfus Sci* 1998; 19: 139–48.
- 11 Medical Scientific and Advisory Council (MASAC). *Recommendation Regarding the Use of Recombinant Factor VIII in the Treatment of Hemophilia A*. New York: National Hemophilia Foundation, 1995, Medical Bulletin 232 (Chapter Advisory # 234).
- 12 Boedeker BG. Production processes of licensed recombinant factor VIII preparations. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 385–94.
- 13 Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995; 73: 247–51.
- 14 Abshire T, Brackmann H-H, Scharrer I *et al.* Sucrose-formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy: results of a multicenter, international, clinical investigation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 811–6.
- 15 Bray GL, Gomperts ED, Courter S *et al.* A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. *Blood* 1994; 83: 2428–35.
- 16 Kreuz W, Gill JC, Rothschild C *et al.* Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A. Results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2005; 93: 457–67.
- 17 Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9: 38–49.
- 18 Lusher J, Abildgaard C, Arkin S *et al.* Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 574–83.
- 19 White GC II, Courter S, Bray GL *et al.* A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thromb Haemost* 1997; 77: 660–7.
- 20 Peerlinck K, Arnout J, DiGiambattista M, Gilles J, Laub R, Jacquemin M. Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived Factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1997; 77: 80–6.
- 21 Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, van den Berg HM *et al.* A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in The Netherlands. Dutch Hemophilia Study Group. *Blood* 1993; 81: 2180–6.
- 22 Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V *et al.* Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; 107: 46–51.
- 23 White GC, DiMichele DM, Mertens K *et al.* 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. *Thromb Haemost* 1999; 81: 462.