

## 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 (Recombiant) 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 (Recombinant) 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ドは 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