

治療法選択に関する問題： 遺伝子組換え型製剤かヒト由来製剤か、あるいは併用療法か

Issues in making a therapeutic choice: recombinant and/or human-derived products

はじめに

分画法、分子技術などの開発や、ウイルス性感染疾患に関する知見・経験の蓄積とともに、血友病に対する治療選択肢はこの40年間で大幅に拡大した。選択肢が増えたということは、治療の幅が従来より広がったことを意味する反面、医師や患者はより複雑な決断を迫られる機会が多くなったということでもある。そしてその決断は、製剤入手の可否（世界的に顕著な差がある）のみならず、血友病ケアと製剤に関する科学的データが蓄積されているかどうかにかかっている。

2000年1月24～25日、ロンドンで2日間の会合が開かれた。この会合の目的は、血友病ケアにおいて治療法を選択する際に影響を及ぼす諸因子、特に遺伝子組換え型（以下、組換え型）製剤と血漿由来型製剤のどちらを使用するかについて検討することであった。会合は招待された血友病専門家による小グループで構成され、Louis Aledort博士が座長を務めた。グループのメンバーは、最近行われた研究から得られたデータに加え、現在行われている研究で得られているデータについて議論し、現在コンセンサスの得られている領域と将来研究を要する領域とを明確に区別しようと試みた。ちなみに今回の会合は、多くの製薬会社から寄せられた教育助成金により開催が実現した経緯もあり、各製薬会社の代表者らがオブザーバーとして招待された。本稿は、この会合にて発表・議論されたもののなかから特に重要と思われたものを抜粋したものであり、個々のプレゼンテーションは次号以降の *Haemophilia* に掲載予定である。

治療法選択への対処

会合は、治療法選択にあたり医師と患者の双方が果たす役割についての議論から始まった。最初の発表者として Riva Miller 博士は、治療法選択に関する最終合意には医師と患者（またはその家族）の双方が責任をもって臨むべきであることを強調した。両者の知識と視点には隔たりがあるため、両者間に摩擦が生じることがしばしばある。最終目標は、「懸念される問題」を明確化して対策を練ることにより摩擦を解消することである。メンバーが懸案事項として挙げたのは、未知の感染性病原体、インヒビター発生、濃縮製剤の不足、クロイツフェルト-ヤコブ病 (CJD)、治療費用であり、現在のところリスクのない治療法は存在せず、リスクの中には明らかになっていないものもあることを強調した。主要議題の1つとして、治療に伴う副作用やこれまでに認められていない新しい副作用を特定するための市販後調査の実施について、およびこれを実施する上での生産者と管理当局の役割について議論された。多くの治療法が提案されている今日にあって、患者（またはその家族）と医師の関係の中で不確定なリスクに対処することは非常に困難である。歴史的視点からも、治療法の進歩と知見の蓄積が、リスク対利益の比率を向上させ、HIV および C 型肝炎が流行したさなか、これらの患者に対する容易でない治療法決定に重要な役割を担ったことは明らかである。

血友病 A と血友病 B

Eveline Mauser-Bunschoten 博士は、血友病治療を受けたことがない血友病患者 (PUPs: previously untreated patients) に対して現在オランダで用いられている治療法について概説した。オランダでは、組換え型第 VIII 因子 (rFVIII) 製剤や FIX 濃縮製剤の

他、他のいくつかの製剤には医療費償還制度が適用されている。1995～1998年にかけて、rFVIII製剤の利用率は全患者の30%から50%に増加し、特に6歳未満の血友病A患者については、1998年には92%に達していた。ただし、rFIX製剤については、この調査の半年前に医療費償還制度該当製品リストに加えられたばかりであったことも考慮する必要がある。rFIX製剤がリストに加えられた背景には、FIX濃縮製剤の供給不足という問題があった。しかしながら、rFIX製剤により得られる効果には個人差があるため、これまでのところオランダではrFIX製剤はほとんど利用されていない。一方、英国とイタリアではPUP群に対して広く用いられている。ここで、rFIX製剤に関する「有効性 vs. 安全性」という問題が提起される。すでに効果に顕著な個人差があることが知られている血漿由来型FIX製剤⁽²⁾よりも、rFIX製剤は更に効果が劣るという結果が得られている⁽¹⁾。これは、明らかにrFIX製剤の費用対効果に疑問を投げかけるものである。したがって、rFIX製剤を利用するか否かの決定は、前述の要因と、組換え型製剤の全くないとはいえない安全性への懸念を医師と患者がどう評価するかによるのである。また、感情的要因（たとえば、「どうせなら、正体のわかっているウイルスに感染した方がまし」という考え方）、製剤入手の可否、公的機関からの資金援助の有無などの要因も製剤選択に影響を与える。また、製剤変更によるインヒビター発生の懸念は重大である。これに関しては、カナダですでに検討が行われており、その結果はrFVIII製剤への変更がインヒビターを劇的に増加させるという説を支持するものではなかった⁽³⁾。中純度FVIII濃縮製剤であるBPL 8Yに関する英国の検討では、この製剤の方が免疫原性が低いことが示唆された^(4, 5)。この2つの検討で相反する結果が得られた要因として、中純度濃縮製剤に含まれる von Willebrand 因子やエピトープ露出による効果、腫瘍抗原や免疫抑制成分が濃縮製剤中に含まれている可能性などが挙げられた^(6, 7)。これらの多くの疑問点について議論されたが、これらの疑問に答えるに十分な臨床試験が施行されていないことや、現在有効なデータには患者群のFVIII突然変異のタイプや民族的起源の違いがあったり、偏見が含まれていたりす

るため、注意深い解釈を要することなどが指摘された。

続いて、過去に治療を受けたことのある患者 (PTPs: previously treated patients) に関して議論され、Pier Mannucci 博士がイタリアの状況を報告した。安全性優先という考えから、イタリアでは組換え型製剤の使用に切り替えているが、コスト (医療費負担を軽減するため、段階的に導入している) と入手の困難さから、現在でも30%の患者しか組換え型製剤の投与を受けていないのが現状である。これは不公平を生じさせていると同時に、ウェールズ (PTPsの100%が組換え型製剤を利用)、イングランド (組換え型製剤の利用なし)、スコットランド (80%が組換え型製剤を利用) での方針の違いを反映している。これについては、他の多くの先進国においても類似の状況は存在し、製剤を変更する機会を与えられる患者もいれば、与えられない患者もおり、また医師が血漿由来FVIII製剤やFIX製剤の継続投与を好む場合もある。

von Willebrand 病

Bruce Ewenstein 博士と Mannucci 博士は von Willebrand 病 (vWD) の治療選択肢をまとめ、プレゼンテーションで vWD の診断法、治療法にはいくつかの選択肢があることを示した⁽⁸⁾。一般的には、デスマプレシン (DDAVP) は反復投与により効果が減弱するとされているが、Mannucci博士は異なる意見を述べている。また、DDAVPが妊娠中の患者で子宮収縮効果を示さなかったという個人的経験を付け加えた。イタリアでのHIV感染率は、軽症血友病A患者で2.1%、軽症血友病B患者で13.5%である。これは、早期のDDAVP療法がHIV感染予防に効果的であることを示している。国によってDDAVPの投与経路は様々であり (静脈内、鼻腔内、および皮下)、これはDDAVPの認可基準が国によってかなり異なっていることを反映している。カナダおよび米国で行われた研究では、重症出血症状の治療や術中出血に対するHaemate P/Humate Pの効果を検討しているが、95%以上の患者で極めて良好または良好な成績が得られた。これは、vWD患者に対して血漿由来型濃縮製剤を用いた治療での至適投与

法とモニタリングの方法に疑問を投げかけると同時に、濃縮製剤が過剰利用されている可能性を示唆するものである。このセッションでは多くの点でメンバーの見解が一致し、それらを以下に列記する。

1. vWD 治療に十分有効と考えられる製剤はいくつかある。
2. 手術をモニタリングする際は、FVIII値が30%以上になるよう注視すべきである。モニタリングにおける vWF : Ricof の役割は依然として不明であるが、出血時間を定期的にモニターすることは不要と思われる。
3. 補充療法の継続時間は、手術時間あるいは出血状況に応じて十分とるべきであるが、これについても今後明確にするべきである。また、ここで重要となるのは濃縮製剤療法後、FVIIIの半減期は vWF : Ricof に比べて延長することを考慮することである。
4. 補充療法後の止血困難な出血における血小板の役割については興味深く、さらなる研究を要する（可能であれば）。
5. vWF と FVIII 両者から成る組換え型製剤が望まれる。
6. DDAVP の適切な使用により血液製剤の利用を軽減できる。

予防投与と免疫寛容誘導

Pia Petrini 博士はスウェーデンで用いられている予防投与について概説し、例としてストックホルムで採用されているプロトコールについて述べた。ヨーロッパの重症血友病男性 800 人のうち 39% はすでに一次予防を受けている（生後 2 年以内または最初の関節出血後）。また、中心静脈ライン (CVL) の役割について議論され、合併症発生率が 60% に達していることが報告された。Aledort 博士は CVL 血栓性合併症関連の死亡例について述べ、ストックホルムにある血友病センターと Royal Free 病院血友病センターでの事例は類似しており、両施設で治療を受けた小児患者の約 10% では末梢静脈アクセスの失敗により、CVL 設置が必要になったことを報告した。Erik Berntorp 博士は、Malmö では多数の医師が CVL を用いる手法から末梢静脈アクセスを用いる手

法に切り替えているが、後者の手法を習得するためには長時間の集中トレーニングが必要なため、地理的条件が重要因子になると報告した。予防法の調整および現行の関節評価システムの変更に関連して、出血の重症度、ターゲット関節の認識（6 か月間に 1 つの関節から 3 回出血）および慢性滑膜炎（6 か月以上の浸出）でのモニタリングの重要性などが議論された。ストックホルムからの予備的データでは、予防的観点からは、FVIII 最低濃度を 1% 以上に保つことよりも、これらの臨床的徴候をチェックすることがより重要であることが示唆されている。Mannucci 博士は、血友病ケアにおける evidence-based therapy の確立という見地から、on-demand therapy と一次予防とを直接比較したイタリアと米国で行われた研究の重要性を指摘した。

John Penner 博士はインヒビター発生に影響する因子および出血発作に対する治療の選択肢を提示し、Berntorp 博士は免疫寛容誘導 (ITI) について概説した。遺伝子型や HLA 型がインヒビター発生の危険因子であることはよく知られているが、製剤の影響については未だ明らかとはいえない。特定の血漿由来型 FVIII 製剤への変更後に起きた新抗原の形成は、明らかに FVIII 製剤が関与した例である⁽⁷⁾。しかし、これに関して検討を行った無作為試験は未だ少ないことに加え、これまでの研究は経過観察期間や研究デザインがそれぞれ異なり、血漿由来型 FVIII 製剤と rFVIII 製剤の違いを明確化するには至っていない。ここで再び製剤の変更について議論されたが、これについては現在行われている Franco-American study がこの問題について有益な情報を与えてくれるものと期待された。インヒビター発生と手術の関連についても議論され、特に軽症血友病患者では手術がインヒビター発生につながる可能性が高いという認識で一致した⁽⁸⁾。同様に、ITI における組換え型製剤および血漿由来型製剤の役割についても今後議論する必要があり、推奨するに十分な知見は未だ得られていないという結論であった。インヒビターのエピトープ特異性も製剤選択に影響を及ぼす可能性があるが、この仮説を裏づけるデータは未だ不十分である。ITI に失敗した患者に rFVIII 製剤から血漿由来型 FVIII 製剤へ、またはその逆の製剤変更が有益かどうか

かを検討することがこの問題の解決に役立つであろうという認識でメンバーは一致した。血漿由来型製剤および組換え型製剤として数多くの製剤があり、これらはインヒビターを有する患者の出血の治療に利用可能であることは確かである。これらの製剤は臨床的に同様な効果をもたらすと考えられるが、製剤に対する反応は患者ごとに個人差がある。rFVIIa製剤とAPCC (activated prothrombin complex concentrate) 製剤の安全性 (血栓症に関して) と有効性に関する比較検討が必要であるとの見解であった。

ウイルスに対する安全性

Philip Minor 博士は、生物製剤の原料と感染症伝播リスクの関連について発表した。組換え型製剤については、動物・ヒト由来の製剤と違い、ウイルス伝播は報告されていない。しかし、組換え型製剤を生産するための培養ユニットがマウスの微小ウイルスなどの動物ウイルスに汚染されていたという報告はある。翻訳後の変化や分解産物など組換え型製剤が改変された結果については、安全性を評価するにあたり考慮する必要がある。Christopher Ludlam 博士は、ウイルスに対する安全性に関する医師達の見解について述べ、United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organisation (UKHCDO) がnvCJDに関する決定を下した際に果たした役割について説明した⁽¹⁰⁾。更に、血液および血液製剤中のプリオン蛋白の分布に関するデータを論じた⁽¹¹⁾。組換え型製剤のもつリスクはゼロではなく、前方視的な薬学的警戒が必要である。続いて、ヒトパルボウイルス B19 感染について議論された。これについては、臨床的に重要な多くの事例が報告されている^(12, 13)。妊婦や成人PTP群などのリスクグループではヒトパルボウイルスB19抗体を測定する必要があることをメンバー全員が感じていたようであった。この測定は、ヒトパルボウイルスB19陰性患者において組換え型製剤を利用すべきか否かという治療法選択に重要な情報をもたらすであろう。

開発途上国における濃縮製剤

Alok Srivatava 博士は、開発途上国における血友

病ケアの今後の展望について発表した。開発途上143か国における血友病ケアの状況は様々であるが、多くの国々では重大な問題を抱えている⁽¹⁴⁾。全血友病患者のうち10～60%しか確認されておらず、診断用設備は不足しており、濃縮製剤の供給も非常に乏しい。政府による経済的支援は血友病ケアの充実および精製濃縮製剤の確保・安定供給に必要な不可欠であるが、これらの国々のなかで政府がこれらの支援を実施しているのは南アメリカ、東南アジアおよび中東の数か国のみである。南アフリカやタイなどでは、\$0.10～0.20/IUの低～中純度の加熱不活化濃縮製剤をそれぞれの地域で生産している⁽¹⁵⁾。これらの国々では年間ベースで血友病患者1人当たり約6,000～12,000 IUの濃縮製剤が使用されている⁽¹⁶⁾。一方で、政府が支援を行っていない他の大多数の開発途上国では1人当たり2,000 IU以下である。更に、この2,000 IUには血液バンクにより供給されたクリオプレシピテートや新鮮凍結血漿、および\$0.03～0.05/IUの全血さえも含まれており、これは製剤の不足と高価格によるものである。

開発途上国での製剤選択では製剤入手の可否およびコストを第一に考慮せざるを得ず、安全性は二の次という状況にある⁽¹⁷⁾。純度の追求は贅沢とさえいわれる状態である。また、これらの国々の血友病患者は、製剤コストを全額自己負担することを強いられている。適正量の濃縮製剤を用いた効果的なケアプログラムを確立するためには、政府による経済的支援および健康保険が必要である。また、濃縮製剤生産のために必要とされる血漿の安定供給を可能とする質の高い輸血サービスシステムを確立することも重要である。その国の状況次第ではあるが、濃縮製剤の輸入や国内生産は実現可能と思われる。全血友病患者が、二重ウイルス不活化処理された血漿由来型あるいは組換え型製剤を用いた補充療法を受けることが望まれるが、開発途上国ではヒト由来製剤が継続使用されており、理想と現実とを区別せざるを得ない状況が続いている。これらの問題への対応策として、寄付された製剤をこれらの国々へ供給している世界血友病連合 (WFH) の役割とWFHが提供しているプログラムの1つである Operation Access について言及された。

測定法の標準化

Trevor Barrowcliffe 博士は、濃縮製剤の標示（ラベリング）、診断、および治療モニタリングに関連して、rFVIII 測定法規格化の重要性について述べた。最近、特にモニタリングにおける rFVIII 製剤測定法のバラツキが議論的になっている。この問題は、標準血漿ではなく濃縮製剤を使う必要性が認識されたため、すなわち、類似物を使って類似物を測定することで解決されている⁽¹⁸⁾。しかし、血漿由来型製剤では矛盾がみられている。すなわち、血漿由来 FVIII 濃縮製剤の力価評価では、検査施設によって異なる結果が得られているのである。International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) がこの問題を提起し⁽¹⁹⁾、同時に FVIII 濃縮製剤の力価評価について以下の推奨事項を発表した。

1. すべての測定用希釈液にはアルブミンを1%加える。
2. 重症血友病A患者の血漿を用いて濃縮製剤を事前に希釈する。
3. 発色性測定法を基準測定法とする。

この発表の中で、軽症血友病 A をもち 1 段法と 2 段法で測定した FVIII 値が異なる患者について議論された。この表現型をもつ患者は A1, A2 および A3 ドメインに突然変異があるといわれている。特に問題と思われるのは、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) と 1 段法で測定した FVIII 値がともに正常な場合である⁽²⁰⁾。このようなことから、出血歴はあるが精密検査で明らかな原因を特定できなかった患者では、2 段法または発色性測定法で測定した FVIII 値が正しい値であろうと本会のメンバーは推定した。B ドメイン欠損 rFVIII 濃縮製剤を用いて複数の測定法により FVIII 値を測定した際にバラツキがみられることがあるが、このバラツキの臨床的意義についても議論された。しかし、どの測定法を採用すると臨床的に意義のある結果が得られるかという疑問について（発色性測定法に比べて 1 段法では FVIII 値が 50% も低かった）、前述の検討で得られたデータが何らかの解答を与えるものかどうかは不明であった。これには注意深い FVIII 値の測定と止血反応に対する評価が必要である。検査室データ⁽²¹⁾ から、測定結果は 1 段法のリン脂質成分の影響を受けること

は明らかである。ただし、これは *in vivo* では起こらない

法的規制について

最後の発表は、Francoise Rossi 博士による法的規制に関するものであった。管理当局 [Rossi 博士の論文では European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)] が新規濃縮製剤に対して行っているリスク対利点の比の決定法がもつ問題点を指摘し、様々な指導要項の詳細に触れた。これらの指導要項（たとえば、CPMP/BPWG/198/95 rev.1：血漿由来型 FVIII 製剤および FIX 製剤の臨床試験など）は、インターネットを通して入手可能である (<http://www.eudra.org/emea.html>)。管理当局は、臨床試験の結果に基づいて治療選択を推奨することしかできない。たとえば、EU（欧州連合）諸国では持続輸注は認可されていない。米国でも状況はほぼ同じであるが、この治療法に関してはヨーロッパおよび米国は豊富な臨床経験をもっていることも事実で、これらの臨床経験は正式に発表される必要があるであろう。Rossi 博士の発表の中で、EU 諸国では初回 FIX 製剤投与は病院にて医師の監視下のもとで行わなければならないという法的規則について言及され、これがきっかけで FIX インヒビターについて議論された。FIX インヒビターをもつ患者に対する ITI 施行中に発症するネフローゼ症候群の病因については、腎臓・免疫の専門医および研究者を巻き込んで、補体仲介性および他の考え得る機序を今後検討する必要があるという見解で一致した。この合併症に関する問題は、FIX インヒビターをもつ患者が ITI を開始する際に抵抗となることが一般的に認識されたことによりクローズアップされた。

リスクのない治療法はなく、組換え型製剤は明らかにリスクを伴うということが会議終了時には明らかになった。アルブミンやウシ蛋白の製剤への混入懸念や nvCJD リスクを考えれば、今日の組換え型製剤は更に改良されるべきであろう。また、治療選択も不変ではなく、血漿由来型製剤および組換え型製剤は今後長期にわたり監視してゆく必要があり、これには業界のみならず公的機関の支援が必要であろう。また、血友病ケア提供者はこのように複雑な

治療法選択の根拠となる適切なデータを提供するため、厳格な研究を行い必要時には国内・国際的共同研究を施行する責任がある。研究者の注目はとかく新しく発見されたものに集まりがちであるが、ヒトパルボウイルスB19感染や、インヒビター発生と製剤選択など今日我々が抱えている問題についても更なる研究が必要である。この2日間の会合で血友病ケアのほぼすべての側面が議論されたが、多くの疑問点や検討されるべき課題を残した。

References

- White G, Shapiro A, Ragni M et al. Clinical evaluation of recombinant factor IX. *Semin Hematol* 35 (Suppl 2); 1988: 33–8.
- White GC, 2nd Shapiro AD, Kurczynski EM, Kim HC, Bergman GE. Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in patients with Haemophilia B. The Mononin study group. *Thromb Haemost* 1995; 73: 779–84.
- Blanchette VS. Recombinant factor VIII in Haemophilia A: the Canadian experience. *Blood Coag Fibrin* 1997; 8: S33–9.
- Yee TT, Williams MD, Hill FGH, Lee CA, Pasi KJ. Absence of inhibitors in previously untreated patients with severe Haemophilia A after exposure to a single intermediate purity factor VIII product. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1027–9.
- Brown SA, Dasani H, Collins PW. Long-term follow up of patients treated with intermediate FVIII concentrate BPL 8Y. *Haemophilia* 1998; 4: 89–93.
- Suzuki T, Arai M, Amano K, Kayawa K, Fukutake K. Factor VIII inhibitor antibodies with C2 domain specificity are less inhibitory to factor VIII complexed with von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1996; 76: 749–54.
- 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.
- Lusher JM. Clinical guidelines for treating von Willebrand disease patients who are not candidates for DDAVP – a survey of European physicians. *Haemophilia* 1998; 4 (Suppl. 3): 11–4.
- Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity Haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost* 1998; 79: 762–6.
- Ludlam CA. New-variant Creutzfeldt-Jakob disease and treatment of Haemophilia. Executive committee of the UKHCDO. United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organisation *Lancet* 1997; 350: 1704–1704.
- MacGregor I, Hope J, Barnard G et al. Application of a time-resolved fluoroimmunoassay for the analysis of normal prion protein in human blood and its components. *Vox Sang* 1999; 77: 88–96.
- Yee TT, Lee CA, Pasi KJ. Life threatening human parvovirus B19 infection in immunocompetent Haemophilia. *Lancet* 1995; 345: 794–5.
- 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 Haemophilia transfused with a plasma-derived, monoclonal antibody-purified factor VIII concentrate. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 74–6.
- Srivastava A. Delivery of Haemophilia care in the developing world. *Haemophilia* 1998; 4 (Suppl.2): 33–40.
- Bird A, Isarangkura P, Almagro D, Gonzaga A, Srivastava A. Factor concentrates in the developing world. *Haemophilia* 1998; 4: 481–485.
- Srivastava A, Chunasumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karabus C. Management of Haemophilia in the developing world. *Haemophilia* 1998; 4: 474–480.
- Srivastava A. Factor replacement for Haemophilia – Should cryoprecipitate be used? *Haemophilia* 1999; 5: 301–305.
- Lee CA, Owens D, Bray G et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (recombinate) using one-stage clotting and chromogenic factor VIII assay. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1644–7.
- Barrowcliffe TW. Factor VIII and factor IX sub-committee. Recommendations for the assay of high-purity factor VIII concentrates. *Thromb Haemost* 1993; 70: 876–7.
- Keeling DM, Sukhu K, Kembell-Cook G, Waseem N, Bagnall R, Lloyd JV. Diagnostic importance of the two stage factor FVIII. C assay demonstrated by a case of mild Haemophilia associated with His¹⁹⁵⁴Æ Leu substitution in the factor FVIII A3 domain. *Br J Haem* 1999; 105: 1123–6.
- Mikaelsson M, Oswaldsson U, Sandberg H. Influence of phospholipids on the assessment of factor VIII activity. *Haemophilia* 1998; 4: 646–50.