

## Review Article – Full Translation

# 血漿由来第 VIII 因子製剤から遺伝子組換え型第 VIII 因子製剤への切り替えがインヒビター発現率の増加につながることを示す証拠はない

## Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII

I. Scharrer and H. J. Ehrlich

Center of Internal Medicine, University Hospital, Frankfurt, Germany; and Baxter Hyland Immuno, Vienna, Austria

**要約:** 血漿由来第 VIII 因子 (FVIII) 製剤から遺伝子組換え型 FVIII (rFVIII) 製剤に切り替えた治療歴のある血友病患者 (PTPs) において *de novo* インヒビターの発生は稀である。これまでに発表されている

臨床試験データからは、FVIII 製剤の変更はインヒビター形成の原因とはならないと考えられる。

**Key words:** 血液凝固因子インヒビター, 臨床試験, 第 VIII 因子, 血友病 A, 発現率, 遺伝子組換え蛋白

インヒビター形成は、血友病 A の治療における最も重篤な合併症とみなされている。一般的に、インヒビターの発生は治療歴のない血友病患者 (PUPs) に限られ、特に重症血友病 A 患児で最も頻繁にみられ、外因性 FVIII に累積で 50 日以上曝露された後はめったにみられない。低力価インヒビターは多くの場合一過性で、めったに重篤な合併症につながることはないことが示されているが、高力価インヒビター [力価が 10 Bethesda units (BU) を超える場合] は FVIII 製剤への顕著な抵抗と止血困難と関連している。

インヒビターの形成および検出に影響を及ぼす様々な因子 (患者や治療, 定量法関連) が最近の論文で概説された<sup>(1)</sup>。治療関連の因子の 1 つとして、投与する FVIII 製剤のタイプが挙げられる。例えば、治療歴のある血友病患者 (PTPs) の治療に用いる製剤を、事前に孔径制御シリカ吸着<sup>(2,3)</sup> もしくは有機

溶媒/界面活性剤処理<sup>(4)</sup> され、低温殺菌法によりウイルス不活化処理された血漿由来 FVIII 製剤に切り替えると、インヒビターが突発的に発生することが報告されている。これらのウイルス不活化法は FVIII 分子の特性を変化させ、結果的に患者を新規抗原に曝露してしまう。このような分子変化がなければ、FVIII 製剤の切り替え自体が *de novo* インヒビター発生リスクを増大させるとは考えられない。単一施設において FVIII 製剤の投与を受けていた 73 例を対象としたある研究では、ある FVIII 製剤から他の FVIII 製剤に切り替えた患者におけるインヒビター発生頻度は、切り替えなかった患者における発生頻度よりも低かった (ただし、この差は統計学的に有意ではなく、オッズ比は 0.4, 95% 信頼区間は 0.1 ~ 2.1 であった)<sup>(5)</sup>。

血友病 A の治療において遺伝子組換え型 FVIII (rFVIII) 製剤が広く用いられるようになった。この製剤はヒト血漿由来ではないため、ウイルスに対する安全性が極めて高く、しかも入手しやすくなっている。インヒビターの形成や検出に影響を及ぼすことが知られているすべての因子を考慮すると、rFVIII 製剤の免疫原性は他の FVIII 製剤に比べて強いとはいえない<sup>(6,7)</sup>。

Correspondence: Professor Dr Inge Scharrer, University Hospital, Theodor-Stern-Kai 7, D-60596 Frankfurt am Main, Germany.  
Tel.: + 49 69 6301 5051; fax: + 49 69 6301 6738;  
e-mail: scharrer@em.uni-frankfurt.de

*Haemophilia* (2001), 7, 346–348  
©Blackwell Science Ltd.

一方で、他のいくつかの報告では、血漿由来 FVIII 製剤から rFVIII 製剤に切り替えた PTPs でのインヒビター発生リスクの増加が示唆されている。ある研究<sup>(8)</sup>では、8 か月間複数回の製剤投与を受けた血友病患者 62 例を 3 年間追跡した。この投与期間中に、5 例が rFVIII 製剤に切り替え、うち 3 例に *de novo* インヒビターが発生した。しかし、これら 3 例のインヒビター力価のピーク値は 1 BU 以下で、合併症はみられなかった。また、rFVIII 製剤ならびに 2 種類の高純度血漿由来 FVIII 濃縮製剤 (Replenate<sup>®</sup>; Bio Products Laboratory, Elstree, Hertfordshire, UK および Monoclate-P<sup>®</sup>; lAventis Behring L.L.C., Kankakee, Illinois, USA) を 4 か月間投与した PTP 1 例の症例報告でも、低力価インヒビター (抗ヒトで 2.1 BU, 抗ブタで 1.3 BU) の発生が報告されている<sup>(9)</sup>。この研究グループは、FVIII 製剤の変更と持続輸注の利用がインヒビターの発生に関与した可能性があるかと判断している。

他の症例報告<sup>(10)</sup>では、過去に複数回の製剤投与を受け、周術期に rFVIII 製剤の持続輸注を受けた重症血友病 A 患者について報告されている。術後この患者は手術前に使用していたものと同じ血漿由来 FVIII 製剤の在宅投与を再開した。術後 3 か月での定期検診時にインヒビター力価は 72 BU になっていた。しかし、この研究グループは FVIII 製剤の変更がこの原因である可能性は低いと結論している。さらに、他の症例報告では、術前に長期にわたり血漿由来 FVIII 製剤の投与を受けていた患者に周術期に rFVIII 製剤を輸注している<sup>(11)</sup>。この患者には 3 週後に足関節血腫が発生し、低力価インヒビター (1 BU) が認められた。後のプレドニゾロンでの治療の最中、

インヒビター力価は 87 BU に達した。この研究グループは、rFVIII 製剤への切り替えがインヒビター発生の原因である可能性を指摘している。

我々は、FVIII 製剤の変更がインヒビターの発生につながるというこれらのデータを適切に分析し、rFVIII 製剤の有効性と安全性を示すために、PTPs を対象に rFVIII 製剤での治療を行った文献データをインヒビター発生について系統的に蓄積した。これらの試験では、ほとんどの場合が血漿由来 FVIII 製剤からの切り替えであったため、これらのデータは rFVIII 製剤への切り換えの影響に関する現実的分析を可能とするものであった。

我々は、かつて血漿由来 FVIII 製剤による治療を受け、後に rFVIII 製剤による治療を受けた患者 307 例における *de novo* インヒビターの発生頻度に関する 5 編の研究データを抽出した<sup>(12-16)</sup> (Table 1)。これらの試験で使用された rFVIII 製剤は 4 種類であった。これら 5 編では血友病の重症度や曝露日数、投与法の詳細が一貫しているわけではなかった。重症度に関するデータが示されていた 3 編では、重症血友病患者の割合はそれぞれ 56%<sup>(13)</sup>、97%<sup>(15)</sup>、100%<sup>(16)</sup>であった。rFVIII 製剤への曝露日数の中央値は 2 編で示されており、それぞれ 68 日<sup>(13)</sup>、184 日<sup>(15)</sup>であった。輸注回数の中央値は 2 編で示され、それぞれ 61 回<sup>(12)</sup>、197 回<sup>(15)</sup>であった。

前述の 5 編で *de novo* インヒビターの発生が認められたのは 1 編 (1 例)<sup>(12)</sup> である。したがって、これら 5 編での *de novo* インヒビター発生率は 0.33% (95% 信頼区間: 0.01 ~ 1.80%) である。

他の研究<sup>(17)</sup>では、同一の rFVIII 濃縮製剤 (Kogenate<sup>®</sup>) へ切り替えたカナダ人血友病患者 478 例を対象に 1 ~

**Table 1.** Inhibitor development in patients switched from pdFVIII to rFVIII.

Clinical study	rFVIII product	Total Patients	Patients with <i>de novo</i> inhibitors
Schwartz <i>et al.</i> 1990 [12]	Kogenate <sup>®</sup> *	86	1
Aygören-Pürsün <i>et al.</i> 1997 [13]	Kogenate <sup>®</sup> *	39	0
Berntorp, 1997 [14]	ReFacto <sup>®</sup> †	87	0
White <i>et al.</i> 1997 [15]	Recombinate <sup>TM</sup> ‡	69	0
Abshire <i>et al.</i> 2000 [16]	Kogenate <sup>®</sup> FS*	26	0
Total		307	1

\*Bayer Corp., Elkharl, Indiana, USA; †Genetics Institute, Inc., Cambridge, Massachusetts, USA; ‡Baxter Hyland Immuno, Glendale, California, USA.

2年間のサーベイランスを行い、*de novo* インヒビター（0.5 BUを超えるもの）の発生率は1.9～3.0%であった<sup>(17)</sup>。この研究ではインヒビターの発生と有害事象との相関については検討されていない。患者の7.5～8.3%では、rFVIII製剤への切り替えの後にそれ以前に認められていたインヒビターが消失した。これらの結果からこの研究グループは、rFVIII製剤への切り替えがインヒビターの発生につながることを示す証拠はないと結論している。

本稿で我々が要約したデータからは、rFVIII製剤へ切り替えたPTPsにおいて*de novo* インヒビターの発生は極めて稀であることが示唆される。また、これらのデータは、FVIII製剤の変更はインヒビター形成の原因にはならないことを示した前述の研究結果と一致する。したがって、現在入手可能なデータからは、臨床的に適切と判断される限りPTPsに対するrFVIII製剤の使用は安全であるといえる。rFVIII製剤に切り替えた患者の中には、インヒビターが発生あるいは再現する例もあるかもしれないが、この頻度は極めて低く、FVIII製剤の変更を行わなかった場合に自然発生するインヒビターの発生頻度をを超えるものではないと考えられる。したがって、インヒビター発生に寄与する他の因子を注意深く調べる必要がある。

## References

- Scharer 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.
- Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy JM, Vermeylen J. 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: 115–8.
- 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. *Blood* 1993; 81: 2180–6.
- Peerlinck K, Arnout J, Di Giambattista M *et al.* 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.
- Baglin T, Beacham E. Is a change of factor VIII product a risk factor for the development of a factor VIII inhibitor? *Thromb Haemost* 1998; 80: 1036–7.
- Ehrlich HJ, Bray GL, Gomperts ED. Comparison of high responder inhibitor frequency in recent studies of previously untreated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1998; 79: 242–3.
- Scharer I, Neutzling O, Schwaab R, Oldenburg J, Ehrlich H. Experiences with recombinant factor VIII products: development of inhibitors and immune tolerance therapy. *Ann Hematol* 1998; 76 (Suppl. 1): A1–A6.
- Zanon E, Zerbini P, Girolami B, Bertomoro A, Girolami A. Frequent but low titre factor VIII inhibitors in haemophilia A patients treated with high purity concentrates. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 117–20.
- Yee TT, Lee CA. Is a change of factor VIII product a risk factor for the development of a factor VIII inhibitor? *Thromb Haemost* 1999; 81: 852.
- van den Berg HM, Rosendaal G, Voorberg J, Mauer-Bunschoten EP. Inhibitor development in a multitransfused patient with severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 1999; 82: 151–2.
- White B, Cotter M, Byrne M, O’Shea E, Smith OP. High responding factor VIII inhibitors in mild haemophilia – is there a link with recent changes in clinical practice? *Haemophilia* 2000; 6: 113–5.
- Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM *et al.* Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. *N Engl J Med* 1990; 323: 1800–5.
- Aygören-Pürsün E, Scharer I, the German Kogenate Study Group. A multicenter pharmacovigilance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1352–6.
- Berntorp E. Second generation, B-domain deleted recombinant factor VIII. *Thromb Haemost* 1997; 78: 256–60.
- White IIGC, Courter S, Bray GL, *et al.* A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate™) in previously treated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 77: 660–7.
- Abshire TC, Brackmann HH, Scharer 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.
- 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.