

会議報告

FDA ワークショップ — 第 VIII 因子インヒビターについて (2003 年 11 月 21 日 米国メリーランド州ベセスダ市の NIH にて)

Meeting report

FDA Workshop on factor VIII inhibitors held at the NIH, Bethesda, MA on 21 November 2003

J. Ingerslev

University Hospital Aarhus, Denmark

この一般公開の会議は、米国食品医薬品局 (FDA) により主催されたもので、血友病 A 患者におけるインヒビター形成、特に過去に治療を受けたことのある患者 (PTPs) において遺伝子組換え型第 VIII 因子 (rFVIII) 製剤の投与後に発生するインヒビターに関するデータの発表とそれらについて議論することを目的に開催された。本会議の全体の議事録は FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) のホームページ (<http://www.fda.gov/cber/minutes/work-shop-min.htm>) に掲載されているが、本稿はこの会議の要点を *Haemophilia* の読者にお伝えするために執筆されたものである。

会議の序盤では、これまでに明らかになっているインヒビターの性状 (J. Lozier 博士)、インヒビターの遺伝的・環境的背景 (J. Cox Gill 博士)、凝固因子製剤前臨床検査の実用性 (J.-M. Saint Marie 博士)、そしてこれまでに開発された機能性インヒビター定量アッセイの有用性とその仕組みに関する最新の情報 (B. Verbruggen 博士と S. Raut 博士) に関する一連の優れたプレゼンテーションが行われた。

続いて、新規に開発された FVIII 製剤の特異抗原性を調べる試験では、過去に治療を受けたことのない患者 (PUPs) を対象とするよりも、むしろ PTPs を対象とした方がより適切であるとするプレゼンテーション (G. C. White II 博士) が行われた。血漿由来製剤から rFVIII 製剤に切り替えた患者におけるインヒビターの発生に関するカナダのサーベイランス

プログラムからのデータ (M. Carcao 博士) と、U. S. Hemophilia Universal Data Collection で観察されたインヒビターの特徴に関するデータ (B. Ewatt 博士) が発表された。各研究における患者集団や観察方法、解析方法に相違はあるものの、いずれのデータからも多数回にわたり凝固因子製剤の投与を受けた血友病患者は生涯にわたりインヒビターの発生リスクを伴うことが示された。また、40 歳以降に初めて発生するインヒビターは、ほとんどの場合低力価であることが示された。

インヒビターに関する欧州連合の見解も発表された (R. Seitz 博士)。免疫原性に関する臨床試験のための FDA の新たな勧告は、PTPs を対象とした臨床試験における許容可能なインヒビター発生リスクとその信頼区間などの統計学的データに基づくものであった。この問題に対する欧州当局の姿勢と米国当局の姿勢には顕著な違いが認められた。FDA は市販後調査でインヒビター発生リスクが 6.8% 未満であることを義務づけている一方で、European Medicines Agency (EMA) の Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) は、インヒビター群の発生に、より注意を払っている。最近欧州では、特定の血漿由来凝固因子製剤の投与が原因でインヒビターが多発する事態が発生し、免疫原性プロフィールの著明な変化が認められている。

その後のセッションでは、研究過程において検出された FVIII インヒビターと治療を行っている医師により自発的に報告された FVIII インヒビターに関する一連のプレゼンテーションが行われ、製造者側

の見解が紹介された。

遺伝子組換え型ヒト FVIII (rFVIII) 製剤の使用に伴う FVIII インヒビターの発生について3題のプレゼンテーションが行われ、Recombinate (B. Ewenstein 博士), Kogenate™ (P. Larson 博士), ReFacto (J. Feingold 博士) の使用における PTPs でのインヒビター発生に関する未発表のデータが提示された。これらの試験は公式に当局にデータを提出する目的で行われたものであり、頻度は低かったが、これら3種のヒト FVIII 製剤においても明らかにインヒビターの発生が認められた。許容可能なインヒビター発生頻度に関する FDA の現在の基準がこれら3剤の当初の試験結果に適用されていたら、これら3剤のうち、承認が得られたのは1剤だけであったと考えられる。

rFVIII 製剤の使用後にインヒビターが発生し、治療していた医師により自発的に報告されたデータは、各データの比較が困難で、PTPs におけるインヒビター発生頻度の推定には適さない。このインヒビター発生に関する混乱の要因は、PTPs における新たなインヒビターの発生が正確に報告されているか否かが不明なこと、さらに、凝固因子製剤の投与を受けている患者の実数がかかめていないことに起因している。インヒビター発生頻度の推定を困難にしているもう1つの問題は、PTPs の定義が明確でない点である。これまでの研究では、PTPs の定義は凝固因子製剤への曝露日数に基づいて決定されているが、基準となる曝露日数が研究によりまちまちで、50～252日にわたっている。しかし、新たなインヒビ

ターが発生したとの製造業者からの自主報告数からは、前述の3種のいずれかの rFVIII 製剤の投与を受けた PTPs では、低力価ではあるが、有意に多数の症例に、ある時点でインヒビターが発生したと考えられた。製剤間での直接的な比較は、先に述べた理由で妥当ではない。PTPs におけるインヒビターの発生頻度は0.1%程度であるかもしれないが、1～2%あるいはそれ以上である可能性もある。発生頻度がどの程度であれ、血友病患者には常にインヒビター発生のリスクが伴うことは明らかであり、ハイリスクの PUP 期が過ぎ、長期が経過した患者においても例外ではない。

本会議では長時間にわたり活発な議論が繰り広げられ、インヒビターをめぐる問題の重大さが改めて示された。

個人的見解ではあるが、インヒビターの発生は血友病患者の安全を確保するという観点から今日最も関心を集めている問題であり、今後我々は PTPs におけるインヒビター形成に関する正確な疫学データを得る必要がある。そのためには、まず PTPs の正式な定義を明確にしなければならない。そして、PTPとして考慮される日数の閾値を超えた患者におけるインヒビターの発生は重篤な有害事象とみなされるべきであり、製造業者および当局へ報告することを法令で義務づけるべきである。この意味において、国家単位あるいは地域単位で全患者のデータを定期的に収集し、それらをデータベース化して使用することは極めて有用であると考えられる。