

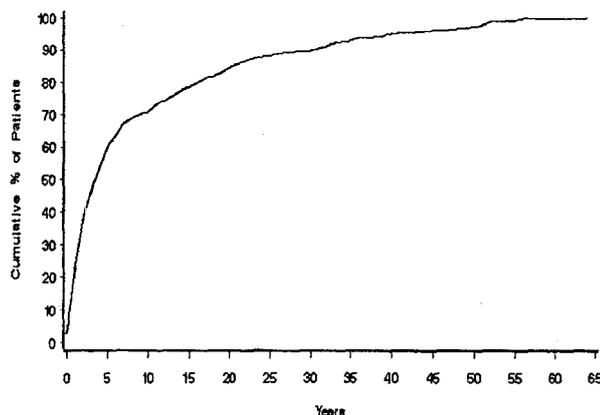
## 遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤におけるインヒビター発生について（続報）

※下線部は平成18年度第2回薬事食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会運営委員会配布資料からの変更点。

### 1. 血友病患者の治療とインヒビター

血友病A患者は、先天的に第Ⅷ因子が低下または欠損しており、第Ⅷ因子製剤を出血時または定期的に投与することにより、止血管理が行われる。一部の患者においては第Ⅷ因子の投与を繰り返すことにより、第Ⅷ因子に対する抗体（インヒビター）が産生され、止血管理が困難となることが報告されている<sup>1-2)</sup>。産生される抗体はIgG<sub>4</sub>が多く、ポリクローナル抗体であり、結合するエピトープはA2ドメイン及びC2ドメイン等数箇所が報告されている<sup>3)</sup>。これらインヒビターは、小児期において投与開始から10実投与日前後に多く発現する症例が多いことが報告されているが、150-200実投与日以降の成人でも60歳くらいまで発現することも報告されている<sup>4)</sup>。

図1. インヒビターの発現年齢<sup>4)</sup>



### 2. PUPs (Previously untreated patients) 及び PTPs (Previously treated patients) 研究

#### 2.1. PUPs

第Ⅷ因子製剤の治療歴のない患者（PUPs）における調査研究は、1980年代後半には、ウイルスに対する安全性を検討する研究として、その後、1990年前半頃からはインヒビターの発生を検討する研究として位置づけられ、この時期以降に臨床試験が行われた遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤において多くの知見が積み重ねられた<sup>5-17)</sup>。

結果として、インヒビターの測定頻度を高めることで一過性インヒビターの存在が確認され、投与開始後多くは10実投与日前後から約50実投与日までにインヒビターを発生するリスクが高い等、インヒビターの natural history に関する多くの貴重なデータが得られ

た。一過性のインヒビター患者の多くは、その抗体価は低く、第Ⅷ因子製剤による継続した治療が可能で、ほとんどの症例でインヒビターは消失していると考えられている。

現在まで報告されている研究報告は、対象血友病患者の遺伝的背景、重症度やインヒビターの測定頻度(間隔)、測定方法 (Nijmegen 法の導入前と後)、使用された第Ⅷ因子製剤、治療方法 (出血時または定期補充療法) 等さまざまであり、単純に比較することはできないが、インヒビター発生率は重症の血友病 A 症例 (一部中等症例 2% > も含む) で、一過性や低力価のインヒビターも含めて 20-50% である。

なお、血漿由来の第Ⅷ因子製剤においては、特定のプロトコールに従ったプロスペクティブな試験のデータは限られており、遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤との統計的な有意差は認められていない。

表 1. 第Ⅷ因子製剤によるインヒビターの発生報告(文献 No.5-17 から抜粋)

文献	製剤	試験期間	試験開始前 FM 値	インヒビター発生%			測定間隔	試験期間終了時の抗体保有率 (%)
				全体*	>10BU**	>5BU**		
Ehrenforth, 1992	various	1976-91	<1%	14/27 (52%)	11/27 (41%)	12/27 (44%)	20 投与 日毎	4/27 (15%)
Addiego 1992	PdFVIII (MoAb +rFVIII)	1988-92 (6ヶ月)	<1%	5/30 (17%)	2/30 (7%)	2/30 (7%)	3ヶ月毎	5/30 (17%)
Addiego, 1993	various	1975-85	<1%	25/89 (28%)	-	21/89 (24%)	-	-
De Biasi, 1994	various	1975-92	<1%	11/48 (23%)	8/48 (17%)	9/48 (19%)	年1回 以上	11/48 (23%)
Lusher, 1997	rFVIII	1989-96	<2%	18/64 (28%)	10/64 (16%)	15/64 (23%)	3ヶ月	11/64 (17%)
Rothschild 1998	rFVIII	1993-96	<1%	15/50 (29%)	4/50 (8%)	7/50 (14%)	3-6ヶ月	6/50 (12%)
Gruppo, 1998	rFVIII	1990-97	<2%	22/69 (32%)	7/69 (11%)	8/69 (13%)	3ヶ月	8/69 (13%)
Kreuz 2002	pdFVIII	1976-99	<1%	-	-	13/35 (37%)	-	-
	rFVIII					4/11 (36%)		
Goudemand 2006	Pd(vWF)	1988-99	<1%	7/62 (11%)	-	3/62 (5%)	年1回	-
	rFVIII	1991-02		27/86 (30%)		13/86 (15%)		

\*: 患者数は試験全体ではなく、重症例 (<1%) の患者数および重症例中でのインヒビター%を示す。

\*\* : BU (ベセスダ単位) インヒビター力価の単位

rFVIII: 遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤, pdFVIII: 血漿由来第Ⅷ因子製剤, various: 複数の第Ⅷ因子製剤による報告, pd(VWF): フォンヴィレブランド因子を含む血漿由来製剤, MoAb: モノクローナル抗体精製による製剤  
1991年 ISTH では 5BU 以上を高力価インヒビターと定義

Goudemand ら<sup>17)</sup> は、VWF(von Willebrand factor)を含む血漿由来第Ⅷ因子製剤と遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤をそれぞれ使用した PUPs についてフランスの 24 のセンターへ質問を送りおこなった調査において、後者のインヒビター値が高いと報告した。

一方、Mannucci<sup>18)</sup>は、インヒビター値の測定頻度は血漿由来製剤の13名23%では年1回の測定であるのに対し、遺伝子組換え製剤の84%では3ヶ月毎、残る16%も6ヶ月毎に測定と明らかに異なり、この測定頻度の違いにより、血漿由来製剤の結果には一過性や低力価のインヒビターが発生率に反映されていないリスクがあると指摘している。また、血漿由来製剤を使用した患者のうち10名16%は部分トロンボプラスチン時間（PTT）によってインヒビターの存在が疑われた時のみベセスダ法による測定を行っており、Goudemandらの指摘するインヒビター発生リスクは、血漿由来製剤に対して好意的なバイアスがかかっている可能性もあるとの指摘もある。

いくつかのプロスペクティブ及びレトロスペクティブな試験についての総説の中<sup>19-21)</sup>で、患者の遺伝子情報も含めた長期的な二重盲検無作為比較試験が望まれているが、試験症例数、試験期間、および被験者への倫理的な問題もあり、これまで実現してこなかった。

図1. PUPsにおけるインヒビター<sup>16)</sup>

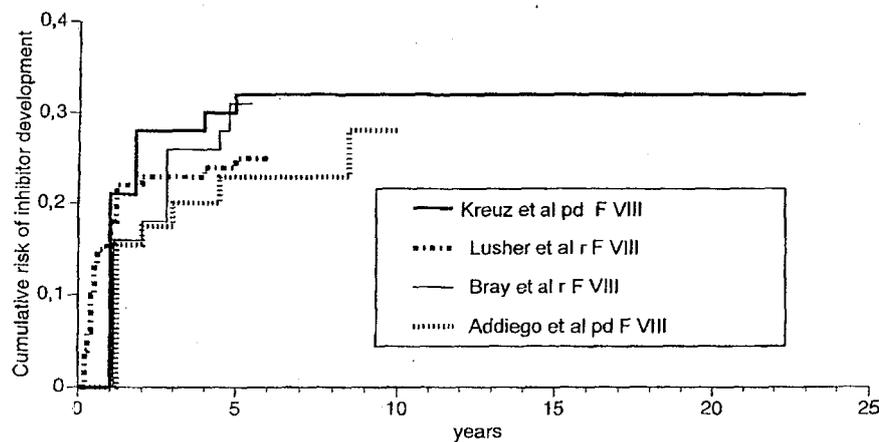


Figure 1 Cumulative risk of inhibitor development—comparison of different PUP studies.

## 2.2. PTPs

1999年国際血栓止血学会標準化検討委員会(ISTH SSC)及び2000年CPMP(Committee for Proprietary Medical Products)は、製剤による新たな免疫原性について150実投与日以上第Ⅷ因子製剤治療歴のある患者(PTPs)による検討をすべきであると推奨した<sup>22)-23)</sup>。

現在まで、この150実投与日のプロトコールに沿った試験のデータはAdvate(本邦においては承認申請中)におけるPTPs試験が実施されているのみであるが、従来のPTPsにおける試験(実投与日の規定なし)においても、新たなインヒビターの報告は低く<sup>24) 28)</sup>、遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤によってインヒビターの発生が高くなるとの見解は得られていない。

最近では、低力価のインヒビターを含めたPTPsにおけるインヒビターの発生率は、2-3年以上の治療を経験した症例ではおよそ1-3%と推定されている<sup>29)</sup>。

表2. PTPsにおけるインヒビターの発生報告<sup>22)</sup>

研究者	製剤	N	De Novo インヒビター (新たに発生したインヒビター)
Schwartz 1990	rFVIII	86	1
Aygoren-Pusun 1997	rFVIII	39	0
Berntorp 1997	rFVIII	87	0
White 1997	rFVIII	69	0
Abshire 2000	rFVIII	26	0
合計		307	1

### 2.3. 国内データ (小括)

国内においては、1990年代以降に開発された3つの製剤(血漿由来モノクローナル抗体精製製剤:クロスエイト M (未公表データ)、2つの遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤:コージネイト<sup>13)</sup>、コージネイト FS (PTPs<sup>13)</sup>、PUPs (未公表データ)、及びリコネイト<sup>14) 28)</sup>において、プロスペクティブな PUPs 試験及び遺伝子組換え製剤では PTPs 試験が実施されたが、ISTH や CPMP が指摘するような150実投与日以上 of PTPs での試験ではない。

表3 国内におけるインヒビター研究報告

		試験調査期間	評価症例数 (重症症例)	インヒビター発生%				測定間隔	試験終了後の抗体保有率(%)
				全体	重症	重症例中の インヒビター力価			
						>10BU	>5BU		
PTPs	リコネイト	1996- 2002	129 (<1% : 80)	0/129 (0%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)	3ヶ月 (2年目は 6ヶ月)	0/129 (0%)
	コージネイト FS	1997- 1998	20 (<1% : 15)	0/20 (0%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)	3ヶ月	0/20 (0%)
PUPs	コージネイト	1993- 1999	43 (<1% : 31)	15/43 (35%)	13/31 (42%)	5/31 (16%)	6/31 (19%)	3ヶ月 (2年目は 6ヶ月)	
	リコネイト	1996- 2002	22 (<1% : 13)	4/22 (18.2%)	3/13 (23.1%)	1/13 (8%)	2/13 (15%)	3ヶ月 (2年目は 6ヶ月)	3/22 (13.6%)
	コージネイト FS (未公表データ)	2003- 2005	17 (<1% : 15)	0/17 (0%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)	日常診療下 での検査	0/17 (0%)

クロスエイトM (未公表データ)	1993- 2000	24 (<1% : 10)	1/24 (4.2%)	1/10 (10%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	3ヶ月 (2年目は6 ヶ月)	0/24 (0%)
---------------------	---------------	------------------	----------------	---------------	--------------	--------------	----------------------	--------------

なお、日本での血漿由来製剤についての最近の調査においても、対象とした症例の中に占める重症例の割合が低いことや、それぞれ独立した試験であり、単純な比較は困難であるものの、PUPsの血友病患者において、遺伝子組換え製剤に比べてインヒビターの発生頻度は高いものではなかったという報告がある。

遺伝子組換え製剤と血漿由来製剤のインヒビター発生率のデータを見る際には、これら調査の例数で血友病患者の多様な背景因子の患者が十分網羅されているということはないことから、バイアスを排除しきれていないこと、また、両者を直接比較したデータもないため、差について統計学的にも検証できるものではないことを考慮しなければならない。

すなわち、これらのデータのみでは、両者の間に単純には差があるとはいいきれないものであり、その解明にはさらなる調査研究が必要である。

### 3. インヒビターの発生に影響を及ぼす要因について

#### 3.1. 患者側の要因<sup>2)16)21)30-32)</sup>

##### 3.1.1. 重症度

血友病のインヒビターの発生には、血友病重症例の方が中等症や軽症例より高いことが指摘されている。<sup>2)16)21)30)</sup>

Gill は、インヒビター患者の約 80%は重症 1%未満の患者（重症）で、15%が第Ⅷ因子 1-3%の症例に、5%が第Ⅷ因子 4%以上の患者であったと報告している。<sup>30)</sup>

表 4 1977 年から 1998 年までに UK で報告されたインヒビター症例(文献 31 から抜粋)

血友病 A	重症 (1%未満)	中等症 (1-5%未満)	軽症 (5%以上)	合計
インヒビターなし	857(81.0%)	1032(93.0%)	2682(99.1%)	5621(92.5%)
インヒビターあり	201(19.0%)	78(7.0%)	24(0.9%)	457(7.5%)
合計	1058(100.0%)	1110(100.0%)	2706(100%)	6078(100%)
治療歴	97.4%	94.5%	73.0%	86.5%

軽症や中等症で生じるインヒビター症例では、比較的年齢を経てから、外科的処置や外傷に対する集中的な治療後に生じることが報告されており、患者の第Ⅷ因子の特定の部位のミスセンス変異との関わりを指摘する報告もある。<sup>32)</sup>

##### 3.1.2. 人種

アフリカ系人種で FVIII インヒビターの保有率が高いことが示されている。

Gill<sup>30)</sup>は、アフリカ系米国人群のインヒビター保有率が21%(110例中23例)に対し、白人群のインヒビター保有率が14%(1330例中185例)であることを報告し、Addiegoは2つの遺伝子組換えFVIII製剤のPUPs試験においてアフリカ系アメリカ人のインヒビター発生率が高いことを指摘している。

表5 人種差に関する報告

	重症血友病A患者数	インヒビター発生数(%)	アフリカ系アメリカ人の患者数	インヒビターの発生数(%)	非アフリカ系アメリカ人の患者数	インヒビターの発生数(%)
米国レトロスペクティブ試験	89	25(28)	10	5(50)	79	20(25.3)
Recombinate PUPs 試験	69	17(24.6)	10	5(50)	59	12(20.3)
Kogenate PUPs 試験	63	17(26.9)	8	4(50)	55	13(23.6)
合計	221	59(26.7)	28	14(50)	193	45(23.3)

### 3.1.3. 家族歴

AstermarkらはMalmo International Brother Study (MIBS)において登録されている460家族の中で、インヒビターを認めた100家族のうち32家族(32%)が確認され、重症血友病A家族におけるインヒビターのタイプ(ローレスポンドーまたはハイレスポンドー)の一致率は78.3%、双生児における一致率は88.2%であった。<sup>34)</sup>

### 3.1.4. 第Ⅷ因子遺伝子変異のタイプ<sup>35)</sup>

大欠失やナンセンス変異、イントロン22逆位などにおいてインヒビター発生率の高い傾向が指摘され、ミスセンス変異や小欠失などでは、インヒビター発生率が低いことがHAMSTeRSやBonnのグループによって報告されている。

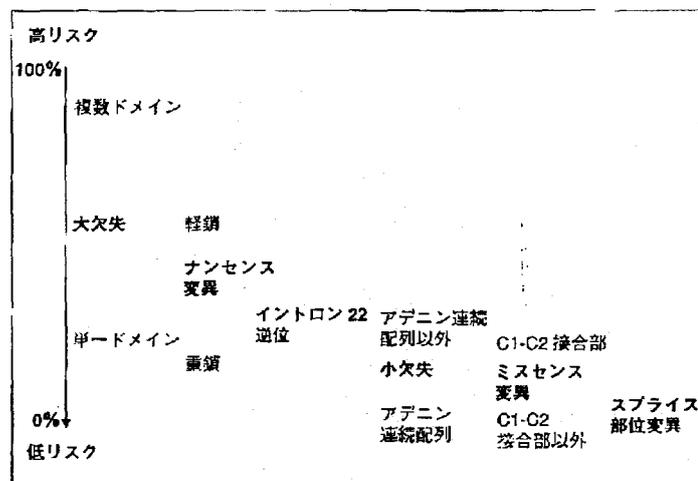


図10.2 血友病Aにおける変異タイプ/サブタイプとインヒビター保有率の関係(表10.1に示したデータに基づく)

表6 血友病 A 患者における変異タイプとインヒビター保有率

各変異のタイプ	Bonn(533 例)(%)	HAMSTeRS (1,022 例)(%)	計(1,555 例)(%)
大欠失	15(33)	86(42)	101(41)
複数ドメイン	3(100)	23(87)	26(88)
単一ドメイン	12(17)	63(25)	75(24)
ナンセンス変異	45(42)	131(34)	185(31)
重鎖	21(13)	61(18)	81(17)
軽鎖	24(33)	70(42)	104(40)
イントロン 22 逆位	179(21)	—	179(21)
小欠失/挿入	41(15)	115(16)	156(16)
アデニン連続配列以外	35(17)	88(19)	123(19)
アデニン連続配列	6(0)	27(4)	33(3)
ミスセンス変異	243(1.5)	669(6)	912(5)
C1/C2 ドメイン以外	187(1)	431(4)	618(3)
C1C2 ドメイン	56(4)	238(11)	294(10)
スプライス部位変異	10(0)	21(5)	31(3)

さらに Astermark<sup>34)</sup>は、患者の免疫反応遺伝子 IL-10 遺伝子 (allele134) のプロモーター領域とインヒビター発生との関連性を示唆した。

### 3.1.5. フォンビレブランド因子 (VWF)

第Ⅷ因子の VWF 結合部位に変異を有する患者においては、VWF の含有の有無によってインヒビターの発生に差がある可能性を指摘する報告もある。

VWF は 抗第Ⅷ因子抗体の結合部位である C2 ドメインに結合するが、このことが動物実験で認められた、VWF による第Ⅷ因子インヒビター発生の抑制効果を説明づけるものと考えられる。しかしながら、VWF は単独でインヒビター発生に影響を及ぼすとは考えられず、血漿由来製剤の中には VWF を含む製品があるものの、インヒビター発生に影響するかどうかは明らかではない。抑制効果があるという仮説の基となる機序については現在論議されている段階であり、解明するにはさらなる検討が必要であると考える(Goudemand<sup>16)</sup> et al. 2006 他)。

## 3.2. 治療に関する要因

### 3.2.1. 製剤

上記の PUPs および PTPs の項に示すように、いくつかのレトロスペクティブおよびプロスペクティブな試験が行われたが、EMEA は 2007 年 2 月の報告書の中で現在まで得られたデータでは、遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤と血漿由来第Ⅷ因子製剤の間でインヒビター発生の危険性を定量化したり比較したりすることは不可能であるとしている。

このため、第Ⅷ因子製剤及びインヒビターの発展に関する現在のデータ、第Ⅷ因子インヒビターの測定法、第Ⅷ因子インヒビター発生の臨床的関連性、臨床研究のデザイン、登録、リスク管理、ポストマーケティング研究及びファーマコビジランスに関する数多くの問題が議論された。<sup>36)</sup>

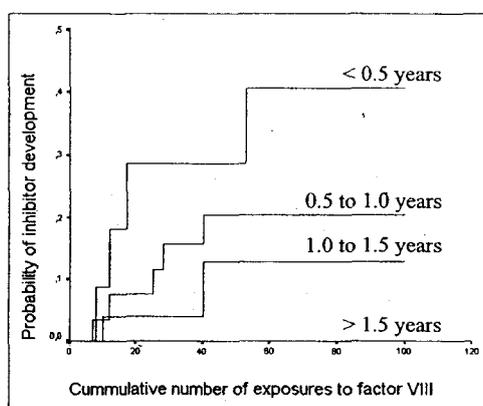
製剤によるリスクを証明するためには、被投与患者および治療に関連する条件について多因子解析を実施する必要があるが、血友病患者においては、同解析を実施するのに十分な症例数に達することは困難と考えられている。

### 3.2.2. 初回投与開始年齢

Van den Bom らは、初回投与年齢が 6 ヶ月未満、6~12 ヶ月、12~18 ヶ月の患者群に置けるインヒビターの発生率は、それぞれ、34%、20%、13%であり、初回投与年齢が 18 ヶ月以上であった症例 12 例ではインヒビターは検出されなかったことを報告している。<sup>37)</sup>

同様に、Lorenzo らも、6 ヶ月未満、6~12 ヶ月および 12 ヶ月以上の患者群におけるインヒビター発生率はそれぞれ 41%、29%、12%であったことを報告している。<sup>38)</sup>

Figure 1: Cumulative incidence of inhibitory antibodies against clotting factor VIII according to number of exposures to clotting factor VIII for four categories of age at which clotting factor VIII was first administered.



### 3.2.3. 手術時の大量投与や持続投与

Blanchette<sup>39)</sup>らは、軽症の血友病 A 小児患者に対して、手術中に高用量の第Ⅷ因子製剤の持続投与を 29 例に行い 4 例 (14%) にインヒビターが発生したことを報告している。これらインヒビターは高力価で手術後の出血を繰り返す結果となった。ドイツや日本においても同様な持続投与時におけるインヒビターの発生が報告されている。しかしながら、これら手術時の持続投与の症例では、同時に頭蓋内出血や、外科的な処置、炎症によるストレス、集中した治療などがあり、これらの影響もインヒビター発生に関与している可能性が考えられた。

### 3.2.4. 免疫系への影響

ワクチン接種や、授乳など、免疫系へ影響を及ぼす因子が関与する可能性もありうる。

### 3.2.5. 定期補充療法

Morado らは 50 名の血友病患者でその遺伝子変異のタイプと、治療開始年齢、出血時投与が定期補充療法かを検討し、定期補充療法群においてインヒビターの発生が抑制される傾向にあることを報告した。<sup>40)</sup> また、Santagostiano らも、同様に遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤を使用

した 108 例のケースコントロールスタディにおいて、出血時投与を行った症例に比較して定期補充療法を行っていた症例でインヒビターのリスクが低かったことを報告している。<sup>41)</sup>

### 3.2.6. インヒビターの測定方法・測定頻度

インヒビターの測定頻度は、一過性インヒビターの検出等に影響を与え、インヒビターの発生率の検討に影響を与える。また、現在実施されているインヒビター試験は、施設によってインヒビター陽性と判定する基準が異なっており、測定方法（ベセスダ法か Nijmegen 法か、各施設における測定か、集中ラボによる検査か）なども発生率を比較する際に考慮されなくてはならない。

### 参考文献

- 1) 血友病インヒビター 田中一郎他、日本血栓止血学会雑誌 11 : 559-571, 2000
- 2) Genetic basis of inhibitor development in severe haemophilia A and B. Oldenburg J. & Tuddenham E., Inhibitors in Patients with Haemophilia Rodriguez-Merchan E.C. & Lee C.A. chapter 4 pp21-26, 2002 Blackwell Science
- 3) 第Ⅷ因子インヒビター陽性血友病A 嶋 緑倫 臨床血液 44 : 90-101, 2003
- 4) Immune Tolerance Induction in Hemophilia A: A Review Mariani G., Siranusa S., Kroner B.L. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 29: 69-75, 2003
- 5) Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitor in haemophiliacs. Lancet, 339:594-598, 1992
- 6) Treatment of Hemophilia A with Highly Purified Factor VIII Concentrate Prepared by Anti-FVIIIc Immunoaffinity Chromatography. Addiego JE., et al., Thrombosis and Haemostasis 67:19-27, 1992
- 7) Recombinant Factor VIII for the Treatment of Previously Untreated Patients with Hemophilia A. Lusher J.M. et al., N Engl. J Med. 328:453-459, 1993
- 8) Incidence of Factor VIII Inhibitor Development in Hemophilia A patients Treated with Less Pure Plasma Derived Concentrate. R. de Biasi, et al., Thrombosis and Haemostasis 71:544-7, 1994
- 9) A Multicenter Study of Recombinant Factor VIII(Recombinant): Safety, Efficacy, and Inhibitor Rist in Previously Untreated Patients with Hemophilia A. Bray G.L. et al., Blood 83:2428-2435, 1994
- 10) Recombinant FVIII (Kogenate) treatment of previously untreated patients (PUPs) with hemophilia A: Updated of safety, efficacy and inhibitor development after seven study years. Lusher J., et al., Thrombosis and Haemostasis suppl 1. 162-3, 1997
- 11) Safety Immunogenicity of Recombinant Factor VIII (Recombinant) in Previously Untreated Patients (PUPs): A 7.3 Year Update. Gruppo. R., et al., Haemophilia 4:228, 1998
- 12) French Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A after Exposure to

- Recombinant Factor VIII: Incidence of Inhibitor and Evaluation of Immune Tolerance. Rothschild C., et al., *Thromb Haemost.* 80:779-83, 1998
- 13) Clinical Evaluation of A Recombinant Factor VIII Preparation (Kogenate) in Previously Untreated Patients with Hemophilia A. Yoshioka A., et al., *Int. J of Hematology* 78:467-474, 2003
  - 14) 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
  - 15) 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 Kreuz W., et al., *Thromb. Haemost.* 93:457-67, 2005
  - 16) Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitor in previously untreated patients with severe hemophilia A. Goudemand J., et al., *Blood* 107:46-51, 2006
  - 17) Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Hemophilia A: A prospective Long-Term Follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 28:287-290, 2002
  - 18) Assessing the risk of inhibitor formation with different factor VIII products. Mannucci P.M., *Blood* 107:3809-3810, 2006
  - 19) Incidence of Inhibitors in Haemophilia A Patients – A Review of Recent Studies of recombinant and plasma-derived Factor VIII Concentrates. Scharrer I. et al., *Haemophilia* 5:145-154, 1999
  - 20) The epidemiology on inhibitors in Haemophilia A: a systematic review. Wight J. et al., *Haemophilia* 9:418-435, 2003
  - 21) Inhibitors to factor VIII – Epidemiology and Treatment. Donna DiMichele, *Textbook of Hemophilia* Lee C.A. Berntorp E.. and Hoots W.K. pp64-70, Blackwell Publishing 2005
  - 22) 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 Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis White G.C., et al., *Thromb. Haemost* 81:462, 1999
  - 23) Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Plasma Derived Factor VIII and IX Products. CPMP/BPWG/198/95 19 October 2000
  - 24) Human Recombinant DNA-derived Antihemophilic Factor (Factor VIII) in the Treatment of Hemophilia A. Schwartz R.S., et al., *N. Engl. J. Med.* 323:1800-1805, 1990
  - 25) 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

- 26) Sucrose Formulated Recombinant Human Antihemophilic Factor VIII is Safe and Efficacious for Treatment of Hemophilia A in Home Therapy. Abshire T.C., et al., *Thromb Haemost.* 83:811-6, 2000
- 27) Lack of Evidence for Increased Inhibitor Incidence in Patients Swerched from Plasma-derived to Recombinant Factor VIII. Scharrer I., *Haemophilia* 7:346-348, 2001
- 28) 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
- 29) Inhibitor in congenital coagulation disorders. Key N.S., *Br. J. Haematol.* 127:379-91, 2004
- 30) Factor VIII Inhibitors Ed. Hoyer L.W. ALAN R. LISS. New York 1984
- 31) The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. UKHCDO、*J Thrombosis and Haemostasis* 2:1047-54, 2004
- 32) Inhibitor to Factor VIII- mild and moderate hemophilia. Peerlinck K., *Textbook of Hemophilia* Lee C.A. 71-73, 2005
- 33) Increased frequency of inhibitor in African American Hemophilia A patients. Addiego JE et al., *Blood Suppl* 1:239a, 1994
- 34) Why do inhibitors develop ? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia ? Astermark J., *Haemophilia* 12 *Suppl.*3 52-60, 2006
- 35) Inhibitors to factor VIII-molecule bias. Oldenburg J., *Textbook of Hemophilia* Lee C.A. 59-63, 2005
- 36) REPORT OF EXPERT MEETING ON FACTOR VIII PRODUCTS AND INHIBITOR DEVELOPMENT London, 22 February 2007 EMEA
- 37) Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. Van den Bom et. al., *Thrombosis and Haemostasis* 89:475-9, 2003
- 38) Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia the importance of patient age. Lorenzo JI et al., *Br. J. Haematol* 113:600-3, 2001
- 39) Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. Sharathkumar A., et al., *J of Thrombosis and Haemostasis* 1: 1228-1236, 2003
- 40) Prpphylactic treatment effects on inhibitor risk:experience in one centre. Morado M., et al., *Haemophilia* 11:79-83, 2005
- 41) Environmental risk factor for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *British J of Haematology* 130:422-427, 2005