

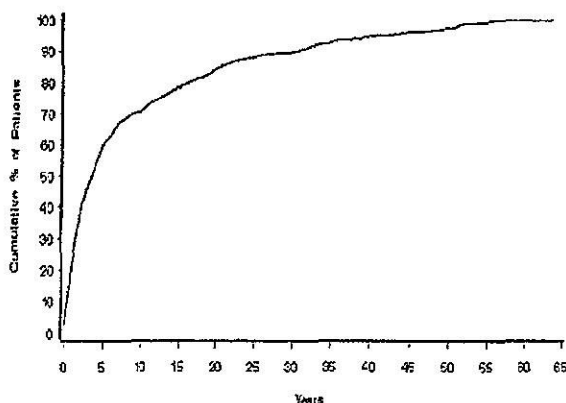
遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤におけるインヒビター発生について（続報）

※下線部は平成19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¹⁻²⁾。産生される抗体はIgG₄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³⁾。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⁴⁾。

図1. インヒビターの発現年齢⁴⁾



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⁵⁻¹⁷⁾。

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