

一方、Mannucci¹⁸⁾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に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のリスクは、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¹⁹⁻²¹⁾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¹⁶⁾

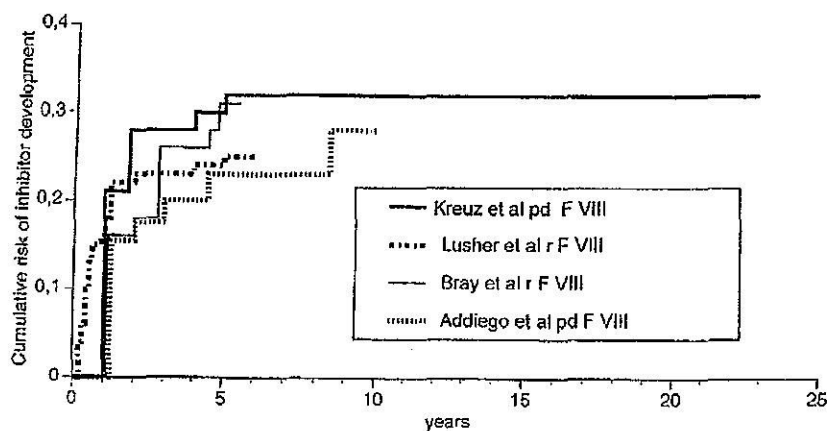


Figure 1 Cumulative risk of inhibitor development—comparison of different PUP studies

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^{22) 23)}。

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^{24) 28)}、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²⁹⁾。