

複数回受けて状態が安定している患者におけるインヒビターの産生は、個々の組換え型製剤の性質に依存する可能性があると報告している。

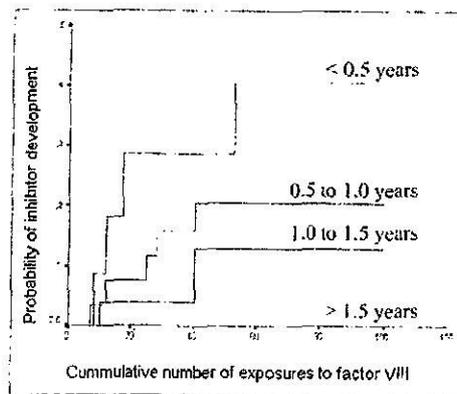
製剤によるリスクを証明するためには、被投与患者および治療に関連する条件について多因子解析を実施する必要があるが、血友病患者においては、同解析を実施するのに十分な症例数に達することは困難と考えられている。

### 3.2.2. 初回投与開始年齢

Van den Born 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連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