

編集部への手紙

PUP試験で報告されたFVIIIインヒビター発生率：リンゴとミカンの比較？

Reported inhibitor incidence in FVIII PUP studies: comparing apples with oranges?

I. Scharrer and H. J. Ehrlich

Center of Internal Medicine, University Hospital, Frankfurt, Germany; and Global Clinical R&D, Baxter BioScience, Vienna, Austria

我々は、昨年 *Haemophilia* に掲載された Wight と Paisley の “The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review”⁽¹⁾ を興味深く読んだ。現時点において、インヒビターの発生は血友病治療における最も重大な合併症であり、インヒビターの疫学を明確にすることは、患者に適切な治療を提供するうえで極めて重要である。しかしながら、Wight と Paisley の解析には方法論的にいくつかの欠点があり、彼らの結論に影響している。

過去 20 年間の研究を通じて、個々の患者におけるインヒビター発生リスクには多数の変数が大きな影響を及ぼすことが明らかになった。最も重要な因子をいくつか挙げると、血友病の重症度、遺伝子変異のタイプ、人種、初回治療時の年齢、第 VIII 因子 (FVIII) 製剤への曝露である⁽²⁾。さらに、患者血漿中の FVIII インヒビター定量検査の実施頻度および感度が、インヒビター検出に大きく影響する。Wight と Paisley の論文に関して我々が最も懸念することは、インヒビター検出率を対象が大きく異なる臨床試験で比較している点と、観察 (予測) されたインヒビター発現頻度の差が使用されている凝固因子製剤に関係するものであると解釈している点である。例

えば、著者らの結論の 1 つとして、単一の血漿由来 FVIII (pdFVIII) 製剤を使用した臨床試験では、複数の pdFVIII 製剤または単一の遺伝子組換え型 FVIII (rFVIII) 製剤を使用した試験よりも低いインヒビター発現頻度が報告されている、と述べられている。未治療患者 (PUPs) を対象に単一の pdFVIII 製剤を用いた研究⁽³⁾ がこの結論を裏づけるデータとなっているようであり、この試験では FVIII レベルが 3% 未満の患者 15 例が組み入れられ (これらの患者のうち何例が重症であるかといった具体的情報は提示されていない)、凝固因子製剤へ 8 日間 (中央値) 曝露された後のインヒビター発生率は 0% であったと報告されている。このような試験で得られた結果を、rFVIII 製剤を用いしっかりとデザインされた大規模試験^(4, 5) で得られた結果と比較するのは不適切である。このような比較が無意味であることは、次の点から明らかである。rFVIII 製剤を用いた PUP 試験 (評価可能 72 例) でのインヒビター発生評価を、pdFVIII 製剤の試験⁽³⁾ と同様に、製剤曝露日数平均値 8 日以内に限ると、インヒビター発生者は 22 例中 6 例のみであった [Baxter BioScience (オーストリア) のデータファイルから]。インヒビターのリスク評価には、95% 信頼区間 (95% CI) の上限値を用いたほうが点推定値を用いるよりも適切であることは明らかであり、この研究の場合、その上限値は、pdFVIII 製剤で 21.8%、rFVIII 製剤で 17.3% である。以前 *Thrombosis and Haemostasis* に掲載された Mannucci 博士の「編集部への手紙」⁽⁶⁾ の中で博士はこの研究について次のように指摘している — 「この試験そ

Correspondence: Inge Scharrer, University Hospital Frankfurt/Main, Hemostaseology, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/M, Germany.
Tel.: +49(0)69 6301 5051; fax: +49(0)69 6301 6738;
e-mail: scharrer@em.uni-frankfurt.de

してその著者らが引用している最近の他の試験は、凝固因子製剤の純度がインヒビターの発生に影響するのか否かという疑問に対して真の答えをもたらすものではない。同様の rFVIII 製剤を使用し、試験デザインも似ている他の 2 件の比較的大規模な試験で、重症血友病患者におけるインヒビター発生率がそれぞれ 15%、29%であったが^(5, 7)、これらは Mannucci 博士の見解が正しいことを示している。危険因子に関して研究間で患者集団を厳密にマッチさせることができたとしても、結果にこのような差が出るのは驚くべきことではない。例えば、60 例を対象とした試験でインヒビターが 15 例 (25%) に発生した場合、95% CI は 14.7~37.9% である。つまり、報告されている PUPs における FVIII インヒビターの発生率にかなりの幅があるのは、部分的には、研究間におけるいくつかの方法論的違いと、研究デザインそして評価の難しさによるものであり、意味のあるデータの比較はほとんど不可能であると我々は信じている⁽⁸⁾。

また、この見解は、国際血栓止血学会 (ISTH) の FVIII 製剤および FIX 製剤に関する小委員会の見解と一致するものである。1999 年にこの小委員会は、凝固因子製剤の免疫原性を評価するうえで PUPs は比較的有用ではないが、曝露日数が 150 日を超える既治療患者 (PTPs) は耐容性があるとともに、この目的に適した患者群であるとする勧告を発表した⁽⁹⁾。この見解の背景となっている主な論理は、FVIII 製剤が新しい抗原性をもつものであるならば、この FVIII 製剤は自己 FVIII に対して耐容性をもつ患者でインヒビターを誘発するであろうというものである^(10, 11)。これらの点を考慮しながら、最近我々は、pdFVIII 製剤から rFVIII 製剤に切り替えた PTPs におけるインヒビターの発生リスクに関するレビュー研究を行った⁽¹²⁾。その結果、5 編の臨床試験 (延べ 307 例) において新たなインヒビターが検出された症例は 1 例のみであった。したがって、rFVIII 製剤に切り替えた PTPs における *de novo* インヒビターの発生は極めて稀な事象であり、これは血漿由来製剤と遺伝子組換え型製剤の抗原性が類似しているという知見と一致するものである。

以上のように、Wight と Paisley の論文⁽¹⁾ はイン

ヒビターの疫学に関する興味深いレビューではあるが、導き出された結論は、これまでに得られているデータによって支持されるものではない。

References

- 1 Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418–35.
- 2 Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients – a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999; 5: 145–54.
- 3 Schimpf K, Schwarz HP, Kunschak M. Zero incidence of inhibitors in previously untreated patients who received intermediate purity factor VIII concentrate or factor IX complex. *Thromb Haemost* 1995; 73: 546–56.
- 4 Bray GL, Gomperts ED, Courter SG *et al.* A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients. *Blood* 1997; 83: 2428–35.
- 5 Lusher JM, Abildgaard CF, Arkin S *et al.* Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. *JTH*, in press.
- 6 Mannucci PM. Risk of inhibitor development after intermediate purity coagulation factor concentrates: is it truly low? *Thromb Haemost* 1995; 74: 990–7.
- 7 Auerswald G, Lusher J, Kreuz W *et al.* Outcome of a prospective, multinational clinical trial in children treated with a full-length, sucrose formulated rFVIII product. *Ann Hematol* 2003; 82 (Suppl. 1): 11.
- 8 Ehrlich HJ, Bray GL, Gomperts ED. Comparison of high responder inhibitor frequency in recent studies of previously untreated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1998; 79: 242–3.
- 9 White GC, DiMichele D, Mertens K *et al.* for the ISTH subcommittee. 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. *Thromb Haemost* 1999; 81: 462.
- 10 Rosendaal FR, Nieuwenhuis HK, van den Berg HM *et al.* A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in the Netherlands. Dutch Hemophilia Study Group. *Blood* 1993; 81: 2180–6.
- 11 Peerlinck K, Arnout J, Di Giambattista M *et al.* Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1997; 77: 80–6.
- 12 Scharrer I, Ehrlich HJ. Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2000; 7: 346–8.