

単ドメイン	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)
C1/C2 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( 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、EMA 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>

EMA は 2007 年 7 月に遺伝子組換え型第Ⅷ因子製剤とインヒビター産生に関するレビューを終了したと報告しており<sup>42)</sup>、過去に第Ⅷ因子による治療を受けたことがない患者におけるインヒビターの産生は、外来蛋白に対する免疫系の自然な反応であるが、第Ⅷ因子製剤の静注を