

血液凝固異常症に関する調査研究班 第2回班会議プログラム

日時：平成26年1月24日（金）午前10時～午後5時終了予定

場所：慶應義塾大学病院 新棟11階中会議室

（サブグループ研究総括：25分 各個人研究総括：10分 討論含む）

10：00～ 研究代表者 挨拶 村田 満

10：15～ ITP研究班 研究計画 富山 佳昭

サブグループリーダー：富山 佳昭 大阪大学医学部

班員： 藤村 欣吾 安田女子大学

桑名 正隆 慶應義塾大学医学部

倉田 義之 四天王寺大学

研究協力者：

降旗 謙一 株式会社エスアールエル／野村 昌作 関西医科大学 第一内科

官川 義隆 埼玉医科大学／柏木 浩和 大阪大学大学院医学系研究科

高蓋 寿朗 呉医療センター

10：40～ TMA研究班 研究計画 藤村 吉博

サブグループリーダー：藤村 吉博 奈良県立医科大学

班員： 和田 英夫 三重大学医学部

小亀 浩市 国立循環器病研究センター

研究協力者：

森木 隆典 慶應義塾大学医学部／日笠 聡 兵庫医科大学血液内科

松本 雅則 奈良県立医科大学／上田 恭典 倉敷中央病院

官川 義隆 埼玉医科大学

11：05～ 特発性血栓症研究班 研究計画 小嶋 哲人

サブグループリーダー：小嶋 哲人 名古屋大学医学部

班員： 坂田 洋一 自治医科大学

川崎 富夫 厚生会第一病院

宮田 敏行 国立循環器病研究センター

横山 健次 慶應義塾大学医学部

小林 隆夫 浜松医療センター

榛沢 和彦 新潟大学教育研究院

研究協力者：

中村 真潮 三重大学大学院／山田 典一 三重大学大学院

平井 久也 浜松医療センター／太田 覚史 三重大学医学部附属病院

尾島 俊之 浜松医科大学／杉浦 和子 浜松医科大学

11：30～12：30 昼休み

12 : 30 ~ 13 : 30

I T P 班研究報告 : 司会 富山 佳昭

藤村欣吾・高蓋寿朗 「エルトロンボパグ投与後、急性骨髄性白血病に移行した
血小板減少症の 1 例」

桑名正隆 「モデルマウスを用いた ITP の根治的治療法の開発」

倉田義之 「臨床個人調査票に基づく特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 疫学調査
平成 23 ~ 25 年度の研究のまとめ」

宮川義隆 「妊娠合併 ITP の診療参照ガイドの作成」

富山佳昭・柏木浩和 「ITP を中心とした血小板減少症の病因および病態に関する解析」

13 : 40 ~ 14 : 50

TMA 班研究報告 : 司会 藤村 吉博

藤村吉博・早川正樹 「造血幹細胞移植後の致死的合併症である
移植後 TMA と肝中心静脈閉塞症の病態解析」

宮川義隆 「血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験」

和田英夫 「H23 - 25 年度の研究報告」 TMA 診断ならびに診断マーカーの検討」

小亀浩市 「USS 患者の ADAMTS13 遺伝子解析における次世代シーケンサーの利用」

上田恭典 「当院における後天性 T T P の治療経験
倉敷中央病院 血液内科 血液治療センター 外来化学療法センター」

森木隆典・猪狩敦子 「後天性 TTP における抗 ADAMTS13 自己抗体の定量的測定」

14 : 50 ~ 15 : 10 休憩

15 : 10 ~ 16 : 40

特発性血栓症班研究報告 : 司会 小嶋 哲人

小嶋哲人 「日本人血栓症患者における血栓性素因の調査研究」

坂田洋一・窓岩清治 「特発性血栓症/静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法の
有効性と安全性に関する臨床研究」

川崎富夫 「平成 23 - 25 年度のまとめ」

宮田敏行 「日本人の血栓性遺伝素因を持つモデルマウスの樹立と解析」

横山健次 「多発性骨髄腫治療薬 Bortezomib (BOR) が巨核球分化に与える影響の解析」

太田覚史 「肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症 発症数の全国調査研究
- 肺血栓塞栓症治療の現状と変遷 - 」

小林隆夫 「女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究」

「入院患者における静脈血栓塞栓症 (VTE) 発症予知に関する研究」

榛沢和彦 「震災後の静脈血栓塞栓症に関する長期的観察研究」

終了

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

血液凝固異常症に関する調査研究班 研究代表者 : 村田 満

事務局 : 慶應義塾大学医学部臨床検査医学 富田ゆかり 村田教授室 Tel : 03-5363-3838

サブグループ研究

ITP サブグループ

グループリーダー：富山佳昭 大阪大学医学部附属病院 病院教授
班員：藤村欣吾 安田女子大学 教授
倉田義之 四天王寺大学 教授
桑名正隆 慶應義塾大学医学部 准教授
研究協力者：降旗謙一 株式会社エスアールエル
松原由美子 慶應義塾大学医学部
宮川義隆 慶應義塾大学医学部
高蓋寿朗 国立病院機構呉医療センター
柏木浩和 大阪大学大学院医学系研究科
野村昌作 関西医科大学 第一内科
特別協力者(疫学班)：杉田 稔 東邦大学医学部 衛生学
島田直樹 国際医療福祉大学

ITP 診療に関して本研究班では、従来の成果を継続、発展すべく、1) 疫学研究、2) 診断および治療の標準化、特に ITP 治療の参照ガイドの作成、3) 病態解析、を柱として ITP の解析を行なった。

1) 疫学研究の継続、発展

ITP に関して、厚労省より平成 21~23 年度の ITP 患者の臨床個人調査票ファイルの提供を受け解析。臨床調査個人票の改訂作業は終了。小児症例に関しての実態把握は困難であるため、成人に焦点を当てた解析を行った。さらには、治療内容、難治症例頻度を解析した。

2) ITP 治療の参照ガイド作成と公開

成人慢性 ITP の診療に関して海外のガイドを参照しつつ、H. Pylori 除菌療法、TPO 受容体作動薬を含めわが国のデータを加味し ITP 治療の参照ガイド 2012 年度を作成、公開した。リツキシマブの治療上の位置づけに関しては今後の検討課題である（医師主導型治験の成績も考慮）。現在、妊娠合併 ITP 治療の参照ガイドがほぼ完成。本班会議の枠にとらわれず、産婦人科、小児科、麻酔科など多くの診療領域からのエキスパートが参画。学術雑誌に投稿し公開予定。

ITP の診断基準案に関してその基盤となる検査法の一般化、標準化、保険収載が必要であるため、標準化にむけて検討する。

3) 病態解析

ITP における主要な抗体である抗 GPIIb-IIIa 抗体のエピトープ解析（ヒト）、血小板減少症の鑑別診断、血小板減少時の機能検査法の検討、ITP マウスモデルの開発とその病態解析、さらにそれを用いた新規治療法の開発、TPO 受容体作動薬による ITP 病態修飾など ITP 病態の解析を行った。

TMA サブグループ

研究分担者	藤村 吉博	奈良県立医科大学
	和田 英夫	三重大学
	小亀 浩市	国立循環器病研究センター
研究協力者	森木 隆典	慶応義塾大学
	日笠 聡	兵庫医科大学
	上田 恭典	倉敷中央病院
	宮田 敏行	国立循環器病研究センター
	宮川 義隆	慶応義塾大学
	松本 雅則	奈良県立医科大学

TTP (TMA) の病態解析と治療法の開発を基礎と臨床の両面から行うことを目標に3年間活動してきた。主たる成果を以下に示す。

1) 本邦TMA 1251例のデータベース

2013年12月までに日本国内の医療機関からADAMTS13解析を依頼されたTMA症例は1251例となった。この中からADAMTS13活性が遺伝的に著減するUpshaw-Schulman症候群(USS)を52例、aHUSの診断基準に合致する症例を78例同定した。

2) TTPの診断基準の作成

TTP診断基準案を作成した。この診断基準について国際的な基準との整合性を保つため、英国のTTP診断基準作成責任者Scully先生を日本にお招きし、当研究班の診断基準作成委員会と意見交換を行った。

3) Upshaw-Schulman症候群(USS)の遺伝子解析とgenotype-phenotype解析

現在までに46家系52例のUSSを日本国内で発見し、50例についてADAMTS13遺伝子解析を実施した。解析が終了した49例のうち、9例がホモ接合体変異、40例が複合ヘテロ接合体変異であった。これらの日本国内の症例で発見したADAMTS13遺伝子変異は、欧米のものとは全く異なることを明らかにした。

4) USS患者の妊娠時の管理

我々のデータベースの中で、USS患者15例で26回の妊娠を経験した。そのうち、12例が初回妊娠時にTTP発作でUSSと診断されている。これら12例で計20回の妊娠を認め、そのうち11例の胎児が死亡し、母体死亡も1例認めている。

5) 後天性TTPにおけるinhibitor boosting

後天性TTPで血漿交換治療中にADAMTS13インヒビターが急上昇するinhibitor boostingについて解析した。我々の集計では、この現象はADAMTS13著減例の42%に発生することを明らかにした。

6) 難治性、再発性TTPに対するリツキシマブの医師主導治験の開始

TTPに対するリツキシマブの保険適用取得のため、新たに厚生労働科研研究班を組織し、2016年1月より医師主導治験を開始した。

特発性血栓症サブグループ研究報告

研究分担者

小嶋哲人 名古屋大学医学系研究科
宮田敏行 国立循環器病研究センター
坂田洋一 自治医科大学
川崎富夫 大阪大学大学院医学系研究科
横山健次 慶應義塾大学医学部
小林隆夫 浜松医療センター
榛沢和彦 新潟大学大学院

研究協力者

窓岩清治 自治医科大学
中村真潮 三重大学大学院医学系研究科
山田典一 三重大学大学院医学系研究科
太田覚史 三重大学大学院医学系研究科
平井久也 浜松医療センター

目的

難治性疾患である先天性血栓性素因に伴う特発性血栓症／静脈血栓塞栓症の日本人での発症原因・メカニズムの解明やその予知・予防対策の確立は、我が国の医療行政上においても重要な課題である。本研究班の全国横断的調査研究は日本人での静脈血栓塞栓症発症のエビデンスを明らかにする貴重なデータであり、これまでに人種間の血栓性素因の違い、とくにプロテインS K196E変異が日本人に特有な血栓性素因であることを明らかにして来た。日本人での特発性血栓症／静脈血栓塞栓症のエビデンスの収集とともに、その原因・メカニズムを解明し、エコノミークラス症候群として国民からも注目される静脈血栓塞栓症の予知・予防対策の確立を本研究の目的とする。

方法・結果

特発性血栓症／静脈血栓塞栓症サブグループでの研究は、全国の医療施設を対象にしたアンケート調査研究と血栓症患者を対象とした研究などから構成され、今年度はそれぞれ以下の研究を行っており、その結果を報告する。

- 日本人血栓症患者における血栓性素因の調査研究
 - 日本人の血栓性遺伝素因を持つモデルマウスの樹立と解析
 - 特発性血栓症/静脈血栓塞栓症に対するワルファリン療法の有効性と安全性に関する臨床研究
 - ダビガトラン服用患者におけるPT-INR、およびAPTTの測定値について
 - 多発性骨髄腫治療薬Bortezomib(BOR)が巨核球分化に与える影響の解析
 - 女性ホルモン剤と血栓症に関する全国調査研究
 - 入院患者における静脈血栓塞栓症(VTE)発症予知に関する研究
 - 震災後の静脈血栓塞栓症に関する長期的観察研究
 - 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症発症数の全国調査研究 - 肺血栓塞栓症治療の変遷 -
- これらの調査・研究を通して、日本人における特発性血栓症／静脈血栓塞栓症の発症エビデンスの収集とその原因・メカニズムを明らかにし、予知・予防法の確立を目指す。
- 特発性血栓症／静脈血栓症サブグループ研究報告

個別研究

エルトロンボパグ投与後、急性骨髄性白血病に移行した 血小板減少症の1例

高蓋 寿朗¹⁾, 藤村 欣吾²⁾

1) 国立病院機構 呉医療センター 血液内科

2) 安田女子大学薬学部

【症例】70歳台，女性

【経過】20XX年7月血小板減少精査のため，当院紹介受診。WBC 4600/ μ l (St 3, Seg 54, Eo 1, Ly 37, Mo 5), RBC 459万/ μ l, Hb 12.7 g/dl, Ht 41.1%, Plt 1.7万/ μ l, 骨髄穿刺(腸骨)低形成で，顆粒球系の顆粒減少など軽度異型性あり。染色体異常なし。プレドニゾンへの反応悪く，出血傾向強い時期に血小板10単位輸血を行ったところ，1万から4万/ μ lに増加し，約5日間維持が可能であり，ITPよりも低形成性骨髄異形性症候群あるいは再生不良性貧血のような病態が疑われ，8月中旬よりプリモボラン+サイクロスポリンの投与を開始した。しかし，血小板数の増加はみられず，紫斑，眼底出血などをきたし，11月エルトロンボパグ12.5 mg内服を開始した。当初は血小板数の増加が緩徐であり，12月初旬に25 mg，12月中旬に37.5 mgに増量したところ，1月10万/ μ l，2月20万/ μ lと血小板数は増加し，出血症状も消失した。しかし，2月下旬の末梢血目視分類にて芽球3%を指摘され，骨髄検査を施行したところ，芽球が40%以上と増加しており，表面マーカー検査から急性骨髄性白血病(AML)と診断された。染色体検査では47, XX, +21を認めた。以後，家庭の事情で他県の病院にて白血病に対する治療を継続中である。

【考察】本例は当初から，ITPとしては非特異的であり，TRAsの使用は注意するべきであると考えていた。しかし，出血傾向が強く，頻回の通院ができない等の社会的な事情もあり，芽球が増加する危険性も説明の上，エルトロンボパグを開始した。血小板数は増加し，経過は良好かと思われたが，約3ヵ月後に芽球が出現し，AMLに移行していることが判明した。本例では，TRAs開始前に貧血はみられず，芽球の増加もとらえられていなかったが，エルトロンボパグが芽球増加に関与した可能性は高く，このような症例ではTRAsの使用は避けるべきであったと思われる。

モデルマウスを用いた ITP の根治的治療法の開発

桑名正隆、西本哲也 慶應義塾大学リウマチ内科

私たちは BALB/c スードマウスに同系マウス由来 CD4+CD25⁻細胞を移入することで作製した制御性 T 細胞 (Treg) 欠損マウスの約 35%が抗血小板自己抗体陽性の血小板減少症を自然発症することを報告した。Treg 欠損マウスでは、GPIb が抗血小板自己抗体の主な対応抗原で、Th1 免疫環境、GPIb 反応性 CD4+T 細胞活性化など ITP と同様の自己免疫応答がみられることから、ITP 病態を的確に反映したモデルマウスであることを示してきた。

今年度は ITP モデルマウスを用いて新規治療法の検討を行った。ITP を発症した Treg 欠損マウスにマウストロンボポエチン (TPO) 300ng を 5 日間連続投与したところ投与終了 1 週後に血小板数が上昇したが、溶解液のみの投与では血小板数に変化はなかった。予想に反して、TPO 投与マウスでは血小板はその後も増え続けて正常域まで回復し、その効果は 4 週間以上持続した。したがって、TPO 投与により血小板産生の促進だけでなく、ITP 病態を修飾する別のメカニズムが誘導された可能性が想定された。TPO 投与マウスの脾細胞中では対照マウスに比べて GPIb 刺激により誘導される CD4+T 細胞の増殖反応が抑制されており、免疫制御機構の存在が考えられた。TPO 投与マウスでは脾細胞中の CD4+Foxp3+Treg 比率が増加し、投与前と比較して血漿中の TGF- β 1 が増加していた。したがって、TPO 投与による血小板増加により放出された TGF- β 1 が末梢誘導性 Treg の分化を促進した可能性が想定された。

多くの ITP 患者で TPO 受容体作動薬の中止後速やかに血小板が減少するが、一部の症例で血小板高値が持続することが知られている。今回の ITP モデルマウスを用いた解析から、一過性の血小板数増加が Treg 分化誘導を介して血小板に対する免疫寛容を誘導する可能性が示された。

臨床個人調査票に基づく特発性血小板減少性紫斑病（ITP）疫学調査

平成 23～25 年度の研究のまとめ

分担研究者 倉田義之 四天王寺大学人文社会学部人間福祉学科 教授

1. 研究方法

厚労省より平成 21～23 年度の ITP 患者の臨床個人調査票入力ファイルの提供を受け、解析を行った。

2. 研究結果

1) 患者数（推計）

平成 23 年度の新規・急性型の患者数は 1,127 名、慢性型が 2,306 名であった。更新・急性型が 1,620 名、更新・慢性型が 17,040 名であった。

平成 21～23 年度の間、新規患者数は、3,075 名、2,933 名、3,567 名、更新患者数も 17,966 名、18,407 名、19,201 名と増加の傾向であった。

2) 年齢分布

新規・急性型では男女とも 71～75 歳、新規・慢性型では、男は 76～80 歳、女は 71～75 歳にピークがあった。女では新規・急性型で 31～35 歳、新規・慢性型では 26～30 歳に第二のピークを認めた。更新・慢性型では、男で 76～80 歳、女では 61～65 歳にピークを認めた。

3) 特殊検査（新規症例のみ）実施状況

骨髄検査は急性型で 90%、慢性型で 87%と多くの症例で施行されていた。PAIgG も急性型で 56%、慢性型で 65%と過半数の症例で施行されていた。一方、血小板自己抗原検査は急性型で 6%、慢性型で 5%、網状血小板測定は、急性型で 14%、慢性型で 11%と骨髄検査等に比べ低率であった。

この 3 年間に自己抗原検査は、6%前後と変化はなかったが、網状血小板は、急性型で 7.6→14.3%、慢性型で 6.7→11.1%と上昇を認めた。

4) 治療

新規・急性型、慢性型ともにプレドニゾン投与が最多で 84%、62%、次いで急性型では大量 IgG で 31%、慢性型では平成 22 年度より保険適応となったピロリ除菌が 35%であった。平成 22 年 12 月に発売が開始された TPO アゴニストは平成 23 年度にはレボレード 665 名、ロミプレート 117 名で投与されていた。

ピロリ除菌は、この 3 年間、急性型、慢性型とも 30%台で変化はなかった。

5) 難治症例頻度

更新・慢性型 14,992 症例中、摘脾済み、プレドニゾン維持療法中であるが、血小板数 2 万未満、出血症状を認める難治症例を 420 例（2.8%）に認めた。

妊娠合併 ITP の診療参照ガイドの作成

宮川義隆、柏木浩和、高蓋寿朗、藤村欣吾、倉田義之、桑名正隆、
村田満、富山佳昭

妊娠合併 ITP 診療参照ガイドの作成にあたり、平成 25 年第 1 回班会議において名称、作成の手順、委員会構成員について承認を受けた。同年 7 月に第 1 回編集委員会を開催し、名称、執筆、パブリックコメントの求め方、外部公表の在り方、診療科横断的な課題について意見交換を行った。日本血液学会、日本産科婦人科学会、日本小児科学会、日本麻酔科学会を通じて、9 月にパブリックコメントを集めた。11 月に各領域の委員長が集まり、パブリックコメントへの対応について協議を行った。今後、日本血液学会誌「臨床血液」へ投稿し、各領域の医学専門家に広く活用していただくことを目標にしている。

ITPを中心とした血小板減少症の病因および病態に関する解析

大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

柏木 浩和、清水 一亘

大阪大学医学部附属病院 輸血部

富山 佳昭

我々はこの3年間にITPを中心に血小板減少症の病因および病態に関する検討を行い、以下のような結果を得た。

1. 血小板関連 (PA) anti- α IIb β 3 抗体はITPの病因に重要な役割を果たしているが、そのepitopeの詳細は明らかでない。我々は本抗体がマウス α IIb β 3にはほとんど結合しなかったことを利用して、ヒト・マウスのキメラ α IIb β 3を用いて本抗体のepitopeの解析を行った。78名のprimary ITP患者中PA anti- α IIb β 3抗体を有し、かつ十分なサンプルの得られた15名について、エーテル法にてPA anti- α IIb β 3抗体を解離させ、293T細胞に発現させたヒト・マウスキメラ α IIb β 3との反応をフローサイトメトリー(FCM)にて解析した。その結果、これらの抗体の大部分は α IIb : β -プロペラ領域のN端側(W4:4-1 loop まで)内の主に3つの領域を認識すること、またこれらの患者のPA anti- α IIb β 3抗体の大部分において、 κ/λ 鎖の偏りがあることが明らかとなった (Kiyomizu et al. *Blood*2012; 120: 1499-1509)。
2. 慢性の血小板減少例の中に、稀に遺伝性(家族性)血小板減少例が存在し、ITPと誤診され無効な治療を受けることがある。我々は、本邦における遺伝性巨大血小板減少症の解析からインテグリン α IIb β 3変異を複数見だし、これらの変異の特徴を明らかにした(Kashiwagi et al. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 2013; 1(2): 77-86)。
3. 遺伝性血小板減少症やITP患者における出血傾向は、血小板減少だけではなく血小板機能異常が関与している可能性があるが、従来の血小板凝集能検査で血小板減少患者の血小板機能を正確に評価できない。我々はFCMを用いることにより血小板減少患者における血小板機能を解析する方法を確立した。各種アゴニストに対する α IIb β 3の活性化はPAC1結合、 α 顆粒放出はCD62P発現、 δ 顆粒放出はメパクリン染色にて評価した。またアゴニスト刺激後の血小板凝集塊の産生をFCMで検出することにより経時的な血小板の活性化の検討も可能となった。これらの方法を用いてITP症例や遺伝性血小板減少症例における血小板機能解析を行った結果を紹介する。

造血幹細胞移植後の致死的合併症である 移植後 TMA と肝中心静脈閉塞症の病態解析

奈良県立医科大学 輸血部 早川正樹、松本雅則、藤村吉博

造血幹細胞移植後の TMA (移植後 TMA) や肝中心静脈閉塞症 (肝 VOD) では、定型的 TTP と異なり ADAMTS13 活性は著減していないことが報告されている。一方で、血管内皮細胞障害により超高分子量 von Willebrand 因子マルチマー (UL-VWFM) が著増することが知られている。移植後 TMA では、血漿交換の有効性は低く、免疫抑制剤の減量や中止などが行われるのみであり、現状では致死率が 0-100% (中央値 75%) と予後不良の疾患である。移植後 TMA の類縁疾患として、移植後早期に肝限局性の臓器障害から多臓器不全へ移行する肝 VOD が存在する。いずれの疾患も予後不良であるが、早期診断、早期治療が予後改善に重要である。

今回我々は、2012 年と 2013 年の 2 年間に当院で行われた同種造血幹細胞移植後に肝 VOD を発症した 6 症例と移植後 TMA 1 例において、ADAMTS13 活性、VWF 抗原量、VWF マルチマー解析を行い、臨床経過と照合した。特に、UL-VWFM の推移と、血小板輸血後の効果判定の基準として広く活用されている補正血小板増加数 (corrected count increment : CCI) に注目して解析した。

肝 VOD では、全症例で発症前に UL-VWFM の出現を認め、3 症例で肝機能障害時に高分子 VWF マルチマーの欠損を認めた。ADAMTS13 については、6 症例すべてで活性の軽度低下を認めたが著明な低下は認めず、インヒビターも認めなかった。TMA の重要な指標となる血小板減少について、移植後早期であるため発症前より低値であり、発症に伴う急激な低下は認めなかった。しかし、経過中に出血予防として頻回の血小板輸血が行われていたが、CCI は肝 VOD 発症前に低下していた。また、移植後 TMA についても同様に発症前に UL-VWFM の出現し、ADAMTS13 活性は軽度の低下しか認めず、発症時に CCI が低下していた。

造血幹細胞移植後には、移植前処置や GVHD などによって、高サイトカイン血症となり、血管内皮細胞が障害される。それによって、UL-VWFM が血液中に放出され、血栓傾向となる。また、移植早期のこの時期は、血小板数は低値で血小板が輸血されるが、移植後 TMA や肝 VOD を発症すると血栓へ消費されるため血小板数は増加せず CCI は低値となる。さらに、VWF も血栓へ消費されるため高分子量 VWFM が欠損する。この血栓形成が、全身で発生すれば TMA、肝臓に限局すれば肝 VOD が発症すると考えられる。以上より、造血幹細胞移植後には、血小板輸血の効果確認を行うことが重要で、CCI などで客観的に評価することで移植後 TMA や肝 VOD の早期診断が可能であると考えられる。

血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの 第II 相医師主導治験

宮川義隆、松本雅則、上田恭典、藤村吉博

再発・難治性の血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に対するリツキシマブは、英国ガイドラインにおいて高いエビデンスレベルで推奨されている。リツキシマブ治療を受けた約100名のTTP患者を対象にした系統的レビューにおいても有効率は約100%と高い。欧米では約10年前からリツキシマブが保険適用されており、ドラッグラグ解消のため医師主導治験を行うことにした。平成25年度から2ヶ年計画で、新たな難治性疾患克服研究事業として同治験を計画した。平成25年9月に機構相談を行い、再発・難治性の6名を対象とするシングルアーム試験を承認申請資料とすることで合意した。平成26年1月より全国11施設で治験を開始予定である。治験の対象である再発・難治例の国内患者数は約100～200名と著しく少ない。同治験を成功させるため、本研究班から被験者候補を集める支援を予定している。

添付資料：

1. 治験実施施設一覧
2. 治験実施計画書（概要版）

治験施設

慶應義塾大学病院(事務局)

奈良県立医科大学附属病院

札幌北榆病院

近畿大学医学部奈良病院

群馬大学医学部附属病院

兵庫医科大学病院

金沢大学附属病院

倉敷中央病院

関西医科大学附属枚方病院

広島大学病院

三重大学病院

治験実施計画骨子（案）

1 治験課題名

血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura、以下 TTP）に対するリツキシマブの医師主導治験

2 治験の目的

再発又は難治性の TTP 患者を対象として、リツキシマブの有効性と安全性を検討する。

3 対象

3.1 対象

再発又は難治性の TTP 患者

3.2 選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者。

- (1) 血液凝固異常症に関する調査研究班（厚生労働省）の診断ガイドライン（案）に基づき確定例又は疑い例と診断された日本人の後天性 TTP 患者。
- (2) 特発性 TTP のみを対象とする。薬剤、造血幹細胞移植、臓器移植、膠原病、がん、妊娠に伴う続発性 TTP は除外する。

【診断ガイドライン（案）】

- ①確定例:ADAMTS13 活性<5%かつ ADAMTS13 インヒビター陽性、又は ADAMTS13 活性にかかわらず 5 徴候*すべてを認める。
- ②疑い例:ADAMTS13 活性にかかわらず 5 徴候*のうち血小板減少と細血管障害性溶血性貧血を認める。

*: 血小板減少、細血管障害性溶血性貧血（破碎赤血球の出現を伴う溶血性貧血）、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経症状

- (3) 20 歳以上 79 歳以下の患者。
- (4) 以下の難治例又は再発例の基準を満たす患者。
 - 1) 難治例の定義
以下の①又は②を満たす患者
 - ① 血漿交換を 5 回以上施行しても血小板数が 5 万/ μ L を超えない。
 - ② ADAMTS13 インヒビターが 2 bethesda unit (BU)/mL 以上
 - 2) 再発例の定義
 - ① 前回の発症から少なくとも 30 日以上経過して再発した患者
- (5) 本治験への参加について、本人又は代諾者から文書同意が得られた患者。

3.3 除外基準

以下の除外基準に1つでも該当する患者は対象から除外する。

- (1) 薬剤性、膠原病、造血幹細胞移植、臓器移植、妊娠が原因と考えられる TTP
- (2) HIV 抗体を有することが判明している患者
- (3) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体及び HCV 抗体の1つ以上で陽性が確認された患者
(ただし、B型肝炎検査が陽性の場合で、ワクチン接種によることが明らかな場合は、本規定による除外の対象とはしない。)
- (4) 悪性腫瘍に罹患している患者
- (5) 重大な疾患を合併している患者
- (6) 過去にリツキシマブの投与を受けた患者
- (7) 治験期間中、避妊することに同意が得られない男性患者又は妊娠を希望する女性患者
- (8) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある女性患者
- (9) 同意取得前12週以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者
- (10) その他、治験責任(分担)医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者

4 治験のデザイン

非対照、オープンラベル、多施設共同試験

5 治験薬、投与量及び投与方法

5.1 治験薬の名称

名称 : IDEC-C2B8
一般名 : リツキシマブ(遺伝子組換え)
剤形及び含量 :

- 1バイアル(10mL)中にリツキシマブを100mg/10mLを含有する注射剤。
- 1バイアル(50mL)中にリツキシマブを500mg/50mLを含有する注射剤。

5.2 投与量、投与方法及び投与期間

観察期間中に測定した各被験者の身長及び体重に基づき、治験薬 375 mg/m² 体表面積を登録当日、7日後、14日後、21日後に点滴静注する。治験薬は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調整して使用する。

また、治験薬の輸注に伴う infusion reaction の予防目的として、治験薬の各投与30分前にアセトアミノフェン 500mg とジフェンヒドラミン 30mg を内服する。経口投与が不可能な場合、又は治験責任(分担)医師の判断でヒドロコルチゾン 50mg を静注する。

6 併用薬剤・療法

6.1 併用禁止薬剤・療法

以下に示す薬剤・療法は、治験期間を通じて併用を禁止する。

- (1) 血小板輸血（但し、致死的な出血を合併した場合は、治験責任医師の判断で血小板輸血を可能とする）
- (2) シクロホスファミド
- (3) ビンクリスチン、ビンブラスチンなどのビンカアルカロイド製剤
- (4) シクロスポリン
- (5) 脾臓摘出術

6.2 併用可能薬剤・療法

- (1) 血漿交換療法（施設の治療基準を優先するが、参考として最初は血小板数が5万/ μ Lを超えるまで連続して行い、以後は血小板数が2日間連続して15万/ μ Lを超えるまで隔日で行う。血漿交換に用いる新鮮凍結血漿の用量は、最初の3日間は循環血漿量の1.5倍、4日目以降は同1倍を目安とする。抗凝固薬はメシル酸ナファモスタットを用いる）。血小板が2日間連続して15万/ μ Lを超えた後は、血漿交換を中止してよい。
- (2) ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1,000mg/日を3日間）を併用する。ステロイドパルス療法後のプレドニゾン後療法は、プレドニゾン1mg/kg/日を2週間内服、その後1週間毎に10mg減量。10mgから1週間毎に1mgずつ減量し中止を目標とする。なお、ステロイドパルス療法の忍容性に問題がありプレドニゾン1mg/kg/日を開始した場合、同用量を2~4週間継続し、治療経過に応じて適宜減量し中止を目指す。
- (3) 赤血球輸血

7 評価項目

7.1 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

治験薬投与開始4週後（後観察期間）に以下の全てを満たした場合に有効と判定する。

- 1) 血小板数の正常化：15万/ μ L以上（又は施設正常値の下限を上回る）
- 2) 血漿交換の中止：血小板数が2日間連続して \geq 15万/ μ Lに達し、血漿交換を中止した場合
- 3) 臨床症状の改善：貧血の改善（血清ヘモグロビン値の正常化又は2g/dL以上の改善）、精神神経症状（Coma（昏睡）スケールの軽減）

(2) 副次評価項目

- 1) 血中 B 細胞 (CD20 陽性細胞、CD19 陽性細胞)、T 細胞 (CD3 陽性細胞) の推移
- 2) 血小板数のベースラインからの変化率 (%)
- 3) 血小板数の正常化: 15 万/ μ L 以上 (又は施設正常値の下限を上回る)
- 4) 血漿交換の中止: 血小板数が 2 日間連続して \geq 15 万/ μ L に達し、血漿交換を中止した場合
- 5) 臨床症状の改善: 貧血の改善 (血清ヘモグロビン値の正常化又は 2 g/dL 以上の改善)、精神神経症状 (Coma (昏睡) スケールの軽減)

7.2 安全性評価項目

有害事象及び副作用

7.3 探索的評価項目

- 1) 治療に要した血漿交換療法の回数
- 2) 初回の血漿交換から血小板数が 15 万/ μ L 以上 (又は施設正常値の下限を上回る) に至るまでの治療日数
- 3) 血中 IgG、IgM、IgA の推移
- 4) 治療に要した新鮮凍結血漿の用量 (入院時の体重 Kg あたり)
- 5) ADAMTS13 インヒビター力価
- 6) ADAMTS13 活性

8 目標症例数

評価可能症例として 6 例

9 治験実施期間

2014 年 1 月～2015 年 1 月 (登録期限: 2014 年 12 月を予定)

10 検査・観察スケジュール

観察項目	前観察期間		治療期間				後観察期間	中止時
	—	1	2	3	4	5		
Visit	—	1	2	3	4	5	6	
(週)	—	-1	0	1	2	3	4	
来院許容範囲 (日)	—	+7	0	±1	±1	±1	±2	
同意取得	●							
登録			●					
選択/除外基準確認	●		●					
既往歴・合併症		●						
前治療薬		●						
一般症状 (ECOG)		●						
身長・体重測定		●						
身体的検査		●						
バイタルサイン		●		●	●	●	●	●
意識障害の評価 (Coma Scale)		●		●	●	●	●	●
血液学的検査		●		●	●	●	●	●
血液生化学的検査		●		●	●	●	●	●
ADAMTS13 検査		●		●	●	●	●	●
免疫学的検査		●					●	●
尿検査		●		●	●	●	●	●
心電図検査		●						
妊娠検査		●						
併用薬・併用療法		●	●	●	●	●	●	●
治験薬投与				●	●	●	●	
有害事象				←—————→				