

201324140A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

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

平成 25 年度
総括・分担研究報告書

研究代表者
慶應義塾大学 宮川義隆

平成 26 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成 25 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者

慶應義塾大学 宮川義隆

平成 26 年 3 月

目 次

1. 総括研究報告 宮川義隆 (慶應義塾大学)	5
2. 分担報告	
(ア) 藤村吉博 (奈良県立医科大学)	9
(イ) 松本雅則 (同上)	15
(ウ) 上田恭典 (倉敷中央病院)	19
(エ) 村田 満 (慶應義塾大学)	21
(オ) 三宅真二 (同上)	23
(カ) 阿部貴行 (同上)	25
(キ) 菊地佳代子 (同上)	27
(ク) 岡本真一郎 (同上)	29
(ケ) 太田秀一 (札幌北楡病院)	31
(コ) 半田 寛 (群馬大学)	33
(サ) 朝倉英策 (金沢大学)	35
(シ) 和田英夫 (三重大学)	37
(ス) 西尾健治 (奈良県立医科大学)	39
(セ) 椿 和央 (近畿大学)	41
(ソ) 日笠 聡 (兵庫医科大学)	43
(タ) 野村昌作 (関西医科大学)	45
(チ) 一戸辰夫 (広島大学)	47
3. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
4. 研究成果の刊行物・別刷	53

1. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成 25 年度 総括研究報告書

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

研究代表者 宮川義隆 慶應義塾大学医学部 講師

【研究要旨】

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、溶血性貧血、血小板減少、腎障害、発熱、精神神経症状の古典的 5 徴候を特徴とする難治性で致死的な疾患である。我が国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患のひとつであり、国内患者数は約 500 名と推定される希少疾病である。初発例の標準的治療は血漿交換療法であるが、致死率の高い再発・難治例に対して有効な治療法は確立していない。海外では約 10 年前から再発・難治例に対して抗体医薬リツキシマブが広く使われている。その有効率は約 100%と非常に高く、英国 TTP ガイドラインでも強く推奨されているが、国内では未承認である。難治例の救済のため、国内ではリツキシマブが適応外使用されている実態がある。適応外使用を解消することで、保険収載をして全国の難治例を救命するため、再発・難治性の TTP に対する第Ⅱ相医師主導治験を計画した。平成 25 年度は医薬品医療機器総合機構と対面助言を行い、被験者 6 名のシングルアーム試験とする治験実施計画書を作成した。また、治験を行う国内 11 の医療機関を選定し、平成 26 年 1 月から治験を開始した。

A) 研究目的

再発・難治性の血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に対する抗体医薬リツキシマブの効果と安全性を評価し、適応拡大の承認申請を目的とする。

B) 研究方法

(ア) 治験実施計画書の作成

治験実施計画書の作成は、医薬品医療機器総合機構との薬事戦

略相談を受けて行う。

(イ) 治験実施体制の確立

薬事対応、モニタリング、監査、メディカルライティング、および治験調整事務局の業務補佐等を CRO に業務委託する。治験を行う医療機関については、日本医師会治験促進センターを通じた公募と、研究班からの推薦を受け、患者数と治験の実施体制をもとに選定する。

(ウ)特殊検査について
適格基準に含まれるvWF切断酵素 ADAMTS13 酵素の活性とインヒビター検査は保険収載されていない。三菱化学メディエンス(株)など、外部の検査会社に業務委託する。

C) 研究成果

(ア)研究実施計画書の作成

平成25年9月に医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談を受けた。その結果、再発・難治性のTTP患者6名に対するシングルアーム試験を行うこと、さらに本試験のみで治験薬リツキシマブのTTPに対する適応拡大の承認申請パッケージとすることで合意した。なお、難治性の定義として、血漿交換を5日以上行っても血小板数が5万/ μ Lを超えない、もしくはADAMTS13インヒビターが2BU/mL以上とすることで合意した。なお、治験の対象は、成人の日本人で後天性のTTP患者とする。

(イ)治験実施体制の確立

① 治験実施施設

日本医師会治験促進センターを通じた公募と研究班からの推薦をもとに、患者数と治験実施体制を踏まえ、以下の11施設を選定した。各施設のIRB承認を得てから、治験変更届をPMDAに順次

提出して治験薬を搬入後、治験開始をした。施設名は、慶應義塾大学病院、札幌北榆病院、群馬大学医学部附属病院、金沢大学附属病院、関西医科大学附属枚方病院、三重大学病院、奈良県立医科大学附属病院、近畿大学医学部奈良病院、倉敷中央病院、広島大学病院である。

② CRO

医師主導治験は薬事法と省令GCPを準拠するのはもちろん、限られた予算と時間で治験を進捗させる必要がある。高度な知識と経験を有する複数のCRO業者と面接、業務計画書と見積書などを比較して、最終的に医師主導治験の受託実績が豊富な、DOTインターナショナル社とCTD社と契約した。当局対応、モニタリング業務、メディカルライティング、データマネジメント、監査業務等をDOTインターナショナル社、治験調整事務局の業務補佐等をCTD社に委託する。なお、生物統計は慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンターに依頼することにした。

③ 班会議

平成25年1月に第1回班

会議を慶應義塾大学で開催した。治験を行う 11 施設の医師、治験コーディネーター、事務局担当者に加え、治験薬提供者、CRO など約 60 名が参加して、治験の実施計画について確認、情報交換を行った。

④ 分担研究者の変更

治験実施施設が確定後、各施設の治験責任医師を分担研究者として追加登録した。本研究に関して迅速に情報を共有できる研究体制に変更した。

(ウ) 特殊検査について

本治験の適格基準に、vWF 切断酵素 ADAMTS13 活性とインヒビター値がある。同検査の受託実績がある三菱化学メディエンス (株) に、治験に必要な検査業務を依頼した。

(エ) 治験の進捗状況について

平成 26 年 1 月 6 日に治験開始届を PMDA に提出し、1 月 20 日から倉敷中央病院で治験を開始した。IRB 承認を得た施設について順次、治験変更届けを提出し、3 月 31 日現在、計 11 施設で治験が開始されている。本年 2 月に三重大学病院で TTP 患者の仮登録があったが、標準的治療の血漿交換で軽快して、適格基

準を満たさず本登録されなかった。本年 12 月 31 日まで被験者の登録を続ける。希少疾病であり被験者集めが難しいため、今後は関係学会を通じて被験者を広く募集する予定である。

D) 考察

本研究を通じて、再発・難治例の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 相医師主導治験の治験デザインと治験実施施設が確定した。各施設には TTP の診療に明るい血液専門医がおり、治験を安全に遂行できると期待する。なお、PMDA から本治験と並行して、TTP の補助診断として有効な ADAMTS13 検査の臨床開発を行うよう打診をされた。本件については、PMDA との薬事戦略相談を通じて、同検査の開発権を保有する (株) カイノスと、保険収載を目指した臨床性能試験の準備を進めている。

E) 結論

本研究により再発・難治性の TTP に対するリツキシマブの第 II 相医師主導治験の治験実施計画書が作成され、全国 11 の治験実施施設が選定された。平成 26 年 1 月から治験が既に開始されており、本年 12 月までに被験者 6 名の本登録を目標とし、来年以降の承認申請につなげたい。本研究により、欧米と比べて 10 年もあるドラッグラグの解消と、血液難病である TTP に悩む患者と家族、医療者

を早期に支援したい。

F) 健康危険情報

なし

G) 研究発表

なし

H) 知的財産権の出願・登録状況

なし

2. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成 25 年度

分担研究報告書

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

分担研究者 藤村 吉博 奈良県立医科大学 輸血部 教授

研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、無治療の場合は 90%以上の患者が死亡する予後不良な疾患である。血漿交換を早期に行うことで、致死率は 20%未満に低下したが、約 1/3 の症例が 1 年以内に再発することが報告されている。さらに、血漿交換に不応の難治例も経験するが、このような症例に有効な治療法は確立されていない。最近、国内外から再発例、難治例の TTP に CD20 に対するモノクローナル抗体リツキシマブが有効であることが報告されている。現在、日本国内では TTP に対するリツキシマブの使用は保健適用外使用であり、自費や病院負担で実施されているものと考えられる。本研究では、TTP に対するリツキシマブの保険適用取得のため、医師主導治験を行う計画を立案し、平成 26 年 1 月から全国 11 施設で治験を開始した。

A. 研究の目的

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の効果と安全性を評価し、適応拡大の承認申請を目的とする。

酵素（ADAMTS13）活性著減により診断されることもある。後天性 TTP では、ADAMTS13 に対する自己抗体（インヒビター）が産生され、同活性が著減する。本研究のためには、まず、TTP の診断基準を確定することが必要である。

B. 研究方法

TTP は、従来は血小板減少、溶血性貧血、腎障害、発熱、精神神経症状の古典的 5 徴候で診断されてきた。しかし、この 5 徴候は溶血性尿毒症症候群（HUS）や播種性血管相凝固症候群（DIC）などでも認められることから、鑑別診断が困難な場合が多く、特異的な診断基準が必要である。最近では、von Willebrand 因子切断

次に、再発と難治を定義する必要がある。TTP で効果が明らかな治療法は、血漿交換のみであるが、多くの症例で血漿交換にステロイド治療が併用されることがある。しかし、上記の治療に反応せず、寛解に至らない難治例が存在する。このような症例で、インヒビターが治療開始後数日で急上昇している場合がある（inhibitor boosting）。これが、難治例

の1つの原因であることが明らかとなった。Inhibitor boosting症例では、血漿交換をそのまま継続するより、リツキシマブで自己抗体の産生を抑制することが理論上有効と考えられ、実際の症例でも証明されている。

C. 研究成果

TTPの診断基準として、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」(主任研究者 村田満 慶応義塾大学 教授)で作成したTTP診断基準案を使用することに決定した。基礎疾患を持たない特発性のみを対象とし、1) ADAMTS13活性が5%未満、かつ同インヒビター陽性、2) ADAMTS13活性にかかわらず5徴候すべてを認める、のいずれかを満たした場合にTTPと診断する。

次に、難治例の定義として、1) 血漿交換を5回以上施行しても血小板が5万/uLを超えない、2) ADAMTS13インヒビターが2 Bethesda単位(BU)/mL以上のいずれかを満たす症例とした。また、再発例の定義として、前回の発症から少なくとも30日以上経過して再発した症例とした。

以上のような後天性TTPで、難治例、もしくは再発例の定義を満たした症例を平成26年12月末までに6例登録する計画で、本年1月6日より治験を開始した。

D. 考察

リツキシマブは、CD20 陽性の悪性リンパ腫に対する抗体療法として開発された。CD20 陽性リンパ球はB細胞であり、抗体産生に深く関与している。そのため、

自己免疫疾患に有効である可能性が示され、適応拡大が進められている。後天性TTP では、ADAMTS13 に対する自己抗体によって同活性が著減することが報告された。そのため、理論的にもリツキシマブが効果的であり、実際臨床的にも高い有効率が報告されている。

今回、難治例の基準として血漿交換が5回以上で無効な例と、インヒビターが2 BU/mL 以上としたが、インヒビターが2以上となれば予後が悪い事が報告され、再発率も高いことが予想されたことによる。また、我々の検討ではインヒビター力価が高い方が、Inhibitor boostingを起しやすい傾向がある。

なお、ADAMTS13 非活性著減例は、自己免疫疾患であることが証明されていないが、リツキシマブが有効である症例が報告されている。このような症例も未知の分子に対する自己抗体が産生され、発症している可能性がある。しかし、リツキシマブの適応としては、インヒビターによるADAMTS13 活性著減例が作用機序も明らかであり、今回の治験の対象として最もふさわしいと考えられる。

E. 結論

TTP の診断基準と今回の治験対象基準を策定した。この基準に従って、後天性TTP 症例を6例エントリーする予定である。後天性TTP はもともと症例数が少なく、さらに中小病院でも血漿交換が実施できれば治療で可能であるので、症例が分散している。そのため、多数例を集積するのは難しいため、今後も医療機関への協力依頼を続けていく計画である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. **Mol Immunol** 2013;54:238-246.
2. Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, Morio T, Imai K, Mitsuiki N, Ohara O, Komada Y. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. **Eur J Haematol.** 2013; 90:164-168.
3. Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, McKoy JM, Magwood JS, Bandarenko N, Winters JL, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Ablin R, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y. Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: A Report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). **Br J Haematol.** 2013;161:896-898.
4. Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment. **Transfusion.** 2013; 53 :3192-3202
5. Tanaka H, Tenkumo C, Mori N, Kokame K, Fujimura Y, Hata T. A case of maternal and fetal deaths due to severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) during pregnancy. **J Obstet Gynaecol Res.** 2013;(Epub ahead of print).
6. Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Tachibana I, Fujimura Y, Kumanogoh A. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. **Intern Med.** 2013 ;52:1111-1114.
7. Fukushima H, Nishio K, Asai H, Watanabe T, Seki T, Matsui H, Sugimoto M, Matsumoto M, Fujimura Y, Okuchi K. Ratio of von Willebrand Factor propeptide to ADAMTS13 is associated with severity of sepsis. **Shock.** 2013; 39: 409-414.
8. Morioka M, Matsumoto M, Saito M, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y. The first bout of TTP triggered by herpes simplex infection in a 45-year-old nonparous female with Upshaw-Schulman syndrome. **Blood Transfusion.** 2013; (Epub ahead of print).
9. Kawano N, Yokota-Ikeda N, Sugio Y, Yoshida S, Ono N, Kuriyama T, Yamashita K, Makino S, Inoue Y,

- Himeji D, Kodama K, Uezono S, Shimao Y, Matsumoto M, Iino H, Fujimura Y. Therapeutic modality of 11 patients with TTP: Experience in a single institution in Miyazaki during 2000-2011. *Internal Medicine*. 2013; 52: 1883-1891.
10. Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T. Limited renal prophylaxis in regular plasmatherapy for heritable ADAMTS13 deficiency. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013; 60: 1557-1558.
 11. Sawai T, Nangaku M, Ashida A, Fujimaru R, Hataya H, Hidaka Y, Kaname S, Okada H, Sato W, Yasuda T, Yoshida Y, Fujimura Y, Hattori M, Kagami S. Diagnostic criteria for atypical hemolytic uremic syndrome proposed by the joint committee of the Japanese society of nephrology and the Japan pediatric society. *Clin Exp Nephrol*. (in press)
 12. Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T.: Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. (in press).
 13. Muroi C, Fujioka M, Mishima K, Irie K, Okuchi K, Fujimura Y, Nakano T, Fandino J, Keller E, Iwasaki K, Fujiwara M.: Effect of ADAMTS13 on cerebrovascular microthrombosis and neuronal injury after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Thromb Hemostasis*. (in press)
 14. Mansouri MT, von Krogh AS, Fujimura Y, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, Quist-Paulsen P, Schneppenheim R, Lämmle B, Kremer-Hovinga JA. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) and the hereditary TTP registry. *Hämostaseologie*. 2013 ; 33 : 138-143.
 15. Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japanese subjects. *Hämostaseologie*. 2013 ; 33 : 131-137.
 16. Mise K, Ubara Y, Matsumoto M, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Ohashi K, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y, Takaichi K. Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years. *BMC Nephrol* 14; 156 :2013
 17. 岡政史、大塚泰史、稲田由紀子、佐藤忠司、吉田瑤子、藤村吉博、Fan Xiping、宮田敏行、濱崎雄平。抗CFH抗体陽性およびCFHRI遺伝子欠失を伴うDEAP-HUSの1例。日本小児腎臓病学会雑誌。2013 ; 26 (2) : 109-115.
 18. 吉井由美、松村弥生、朴将源、上辻由里、安田考志、川瀬義夫、松本雅則、藤村吉博、魚嶋伸彦。リツキシマが奏効した標準治療抵抗性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の1例—リツキシマブ投与のタイミングについての考察—。日本内科学会雑誌。2013
 19. 松本雅則、藤村吉博。後天性TTPに対するリツキシマブ療法 Annual Review 血液。中外医学社 2013
 20. 植村正人、高濟峯、藤村吉博。症例

- から学ぶ血栓症 肝移植後 TMA/ADAMTS13 診断と治療のポイントとは? Thrombosis Medicine. 2013; 3: 81-86. 先端医学社.
21. 吉田瑤子、藤村吉博. 補体制御異常症関連 HUS の診断. 腎と透析. 2013; 74: 1103-1108
 22. 八木秀男、藤村吉博、宮田敏行. TMA: 最新の病態. 腎と透析. 2013; 74: 1050-1054.
 23. 藤村吉博. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) と Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) ~病態解明と診断確定のための新たなマーカー~. 日本血栓止血学会誌; 2013; 24: 680-684
 24. 芦田明、吉田瑤子、範新萍、松本雅則、服部元史、宮田敏行、藤村吉博. Atypical HUS における補体制御異常症診断システムの構築と腎移植. 日本臨床腎移植学会雑誌. 2013; 1(1): 39-44.
 25. 藤村吉博、吉田瑤子、宮田敏行. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS). 臨床血液. 2013; 54(10): 1001-1010.
 26. 藤村吉博. TMA 病態に対する新鮮凍結血漿由来 ADAMTS13 の治療効果. 平成 24 年度石川県合同輸血療法委員会研究報告書. 2013; 61-82.
 27. 八木秀男、藤村吉博. TTP の発症機構 -ADAMTS13, von Willebrand factor, 血小板の相互関係の新展開. Thrombosis Medicine. 2013; 3 (4): 352-356.
 28. 藤村吉博、松本雅則、石西綾美、八木秀男、小亀浩市、宮田敏行. 血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液. 2013; 55: 93-104
 29. 吉田瑤子、藤村吉博. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) -病態・診断およびエクリズマブの効果-. Medical Practice. 2014; 31: 100-103
- Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Fujimaru R, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Genetic analysis of five patients with aHUS. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2013. 10. 21
2. 加藤誠司、藤村吉博. 完全自動化 ADAMTS13 活性測定法の開発: 金コロイド凝集法と汎用全自動分析樹を用いた high-throughput 測定法. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2013. 10. 21
 3. 門池真弓、西田幸世、前田美和、長谷川真弓、馬場由美、下村志帆、辻内智美、越智智子、内池敬男、早川正樹、松本雅則、藤村吉博. 奈良県立医科大学付属病院における輸血用血液製剤の廃棄状況の推移と今後の課題. 第 57 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会. 2013. 11. 16. 奈良県新公会堂
 4. 藤村吉博. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS). 第 75 回日本血液学会学術集会 (教育講演). 2013. 10. 11, 札幌
 5. Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T. Outcome of renal prophylaxis in long-term regular plasmapheresis for heritable ADAMTS13 deficiency. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 2013. 10. 11-13. Royton Sapporo, Sapporo Education and Culture Hall.
 6. 安部涼平、宮川義隆、山田悠史、吉田瑤子、藤村吉博、岡野裕、野崎博之. 当施設で最近 2 年間に経験した TTP と補体制御 H 因子関連異常による非典型 HUS の 5 症例の検討. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 2013. 10. 11-13. ロイトン札幌・札幌
- ## 2. 学会発表
1. Fan X, Yoshida Y, Honda S,

- 市教育文化会館.
7. Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Katayama N, Miyata T, Fujimura Y. Atypical hemolytic uremic syndrome in patients treated at Mie University. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 2013.10.11-13. Royton Sapporo, Sapporo Education and Culture Hall.
 8. Senoo N, Nishina S, Ito T, Sekiguchi N, Sakai H, Matsumoto M, Fujimura Y, Maeda T, Miyata S, Ishida F. Heparin-induced thrombocytopenia during treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 2013.10.11-13. Royton Sapporo, Sapporo Education and Culture Hall.
 9. Shimura H, Kodama S, Yoshinaga K, Matsumoto M, Fujimura Y, Enomoto Y, Imai Y, Shiseki M, Mori N, Teramura M, Motoji T. Thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosed after a twenty-year history of thrombocytopenia. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 2013.10.11-13. Royton Sapporo, Sapporo Education and Culture Hall.
 10. Noji H, Isonishi A, Fujimura Y, Takeishi Y, Shichishima T. Acquired von Willebrand disease (vWD) in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 2013.10.11-13. Royton Sapporo, Sapporo Education and Culture Hall.
 11. Fujimura Y, Yoshii Y, Matsumoto M, Isonishi A, Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Kokame K, Miyata T. A long-term phenotype analysis of 51 patients with Upshaw -Schulman Syndrome in Japan, with special references to pregnancy and renal failure that requires hemodialysis. **The 55th Annual Meeting of American Society of Hematology.** New Orleans (USA), 2013.12.7
 12. Hayakawa M, Matsumoto M, Yoshii Y, Yagi H, Kimura H, Fujimura Y. HSCT-associated hepatic VOD is initiated with preceding appearance of unusually large von Willebrand factor multimers in patient plasmas. The 55th Annual Meeting of American Society of Hematology. New Orleans (USA), 2013.12.9
 13. Yoshida Y, Xinping F, Ohyama Y, Kokubo T, Matsumoto M, Yagi H, Shirohani-Ikejima H, Miyata T, Fujimura Y. Atypical hemolytic uremic syndrome in Japan characterized by the inhibitory antibody-based hemolytic assay and the gene analysis. The 55th Annual Meeting of American Society of Hematology. New Orleans (USA), 2013.12.8
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究報告書

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

研究分担者 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部 准教授

研究要旨

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、血小板減少、溶血性貧血、腎機能障害、発熱、精神神経症状の古典的 5 徴候で有名な疾患である。海外からの報告によれば、100 万人あたり 3.7 人が 1 年間に発症するとされている希少疾患である。有効性が示されている治療法は血漿交換のみであるが、血漿交換は中小病院でも実施可能であるため、TTP 症例は少数の専門病院に集積しているのではなく、多くの病院に分散している。そのため、今回の医師主導治験を遂行するためには、どのようにして後天性 TTP 症例を治験参加施設へ集積するかが一つのポイントとなる。奈良医大輸血部では、1998 年から日本全国の医療機関からの依頼により TTP の診断を行うため、von Willebrand 因子切断酵素である ADAMTS13 活性の測定を行ってきた。2013 年 12 月までに解析した血栓性微小血管障害症（TMA）症例は 1251 例となった。そのうち、後天性特発性 TTP と診断された症例は 383 例であった。このように TMA 解析センターに登録される症例の中から、本治験選択基準を満たす症例を発見し、治験参加施設へ橋渡しを行う予定である。

A. 研究目的

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、無治療の場合は 90%以上の患者が死亡する予後不良な疾患である。血漿交換を早期に行うことで、致死率は 20%未満に低下したが、約 1/3 の症例が 1 年以内に再発することが報告されている。さらに、血漿交換に不応の難治例も経験するが、このような症例に有効な治療法は確立されていない。最近、国内外から再発例、難治例の TTP に CD20 に対するモノクローナル抗体リツキシマブが有効であることが報告されている。現在、日本国内では TTP に対するリツキシマブの使用は保険適用外使用であり、自費や病院負担で実施されているものと考えられる。本研究では、再発・難治性の TTP に対するリツキシマブの効果と安全性を評価し、適応拡大の承認申請を目的とする。

B. 研究方法

本研究では、TTP に対するリツキシマブの保険適用取得のため、医師主導治験を行う計画を立案し、平成 26 年 1 月から全国 11 施設で治験を開始した。

TTP は、海外からの報告によれば、100 万

人あたり 3.7 人が 1 年間に発症するとされている希少疾患であり、最も効果があるとされている血漿交換が中小病院でも実施可能であることから、TTP 症例は多くの病院に分散している。そのため、今回の医師主導治験では、どのようにして後天性 TTP 症例を治験参加施設へ集積するかが一つのポイントとなる。奈良医大輸血部では、日本全国の医療機関からの依頼により TTP の診断を行うため、von Willebrand 因子切断酵素である ADAMTS13 活性の測定を行ってきた。後天性 TTP では、ADAMTS13 に対する自己抗体（インヒビター）によって同酵素活性が著減する事が報告されている。この血栓性微小血管障害症（TMA）解析センターに登録された症例の中から、本治験の選択基準に合致した症例を発見して、治験参加施設へ誘導することを行う。

（倫理面への配慮）

TMA解析センターとしての活動である全国の医療施設から依頼された症例のADAMTS13解析を行い、データベース化することに関しては、奈良医大の倫理委員会の許可を得て、実施している。

C. 研究結果

TTPの診断基準として、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」(主任研究者 村田満慶 慶応義塾大学 教授)で作成したTTP診断基準案を使用することに決定した。基礎疾患を持たない特発性のみを対象とし、1) ADAMTS13活性が5%未満、かつ同インヒビター陽性、2) ADAMTS13活性にかかわらず5徴候すべてを認める、のいずれかを満たした場合にTTPと診断する。また、難治例の定義として、1) 血漿交換を5回以上施行しても血小板が5万/uLを超えない、2) ADAMTS13インヒビターが2 Bethesda単位(BU)/mL以上のいずれかを満たす症例とした。また、再発例の定義として、前回の発症から少なくとも30日以上経過して再発した症例とした。以上のような後天性TTPで、難治例、もしくは再発例の定義を満たした症例を平成26年12月末までに6例登録する計画で、本年1月6日より治験を開始した。

奈良医大輸血部は、1998年からADAMTS13解析を中心としたTMA解析センターとして活動している。日本国内では唯一のセンターであることから、2013年12月までに解析したTMA症例は、1251例と世界でも類を見ない症例数となっている。そのうち、後天性特発性TTPと診断された症例は383例であった。このようにTMA解析センターに登録される症例について、本治験選択基準を満たす症例を発見し、治験参加施設へ誘導することを行う予定である。ただし、ADAMTS13活性測定は、外注検査として実施可能となり、奈良医大に紹介される症例数は減少傾向にある。特に、今回の登録症例となる基礎疾患のない特発性の診断は、臨床医にとって自信が持てないため、外注検査に回る可能性が高いと考えられる。実際、2013年1年間に登録された後天性特発性TTP症例は12例にしか過ぎず、登録症例を確保する事は容易ではない事が予想される。

D. 考察

本年度は、本研究の治験デザインと治験実施施設が確定した。それに基づき、2014年1月から治験がスタートした。

本研究で一つの問題は、TTPの診断基準の作成と登録基準の決定である。幸い「血液凝固異常症に関する調査研究」班が、TTP診断基準案を昨年公表しており、それに基づいて診断を行う事に決定した。この診断基準は、ADAMTS13活性を取り入れている世界に先駆けた画期的なものであるが、ADAMTS13活性測定も保険適応となっ

ていない。そのため、本治験と平行して、ADAMTS13検査の臨床開発を行い、保険収載を目指して、臨床性能試験の準備を進める計画である。

本研究の登録数の目標は、本年12月までに6例である。TTPは、大病院に集中する疾患ではないので、治験参加施設にどのようにして、患者を集積するかが、もう一つの問題である。我々は、本邦のTMA解析センターとしての活動を続けており、多くの症例が把握可能である。ただし、ADAMTS13検査は保険収載されていないものの、外注検査で測定可能となっている事から、TMA解析センターへの登録数が減少傾向である。TMAセンターへの解析依頼の症例の中から、本治験へどれほど導入できるかが、本治験の成功のポイントと考えている。

本研究への登録は、ADAMTS13活性非著減例でも、古典的5徴候が揃っていれば可能である。しかし、インヒビターが存在し、ADAMTS13活性が著減する症例は、自己免疫疾患でありリツキシマブの有効性が高いと考えられる。ただし、ADAMTS13活性が著減せず、インヒビターが存在しない症例においても、リツキシマブが有効であった症例が報告されており、ADAMTS13以外が関連した自己免疫疾患である可能性が予想される。本研究では、リツキシマブの有効性を考慮して、インヒビター陽性でADAMTS13活性著減例を積極的に登録していきたいと考えている。

E. 結論

TTPの診断基準と治験参加基準を決定し、2014年1月より治験を開始した。後天性TTPは希少疾患である上に、専門病院に集中する疾患ではないため、目標症例数6例であっても、症例の集積が困難である可能性がある。奈良医大輸血部では、1998年以来ADAMTS13解析を通じて、TMA解析センターとしての活動を継続している。登録された症例の中から、治験登録基準に合致する症例を選択して、治験参加施設に紹介することを行う予定である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y,

- Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013;54:238-246.
2. Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, McKoy JM, Magwood JS, Bandarenko N, Winters JL, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Ablin R, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y. : Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: A Report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Br J Haematol*. 2013;161:896-898.
 3. Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment. *Transfusion*. 2013; 53 : 3192-3202.
 4. Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Tachibana I, Fujimura Y, Kumanogoh A. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. *Intern Med*. 2013 ;52:1111-1114.
 5. Fukushima H, Nishio K, Asai H, Watanabe T, Seki T, Matsui H, Sugimoto M, Matsumoto M, Fujimura Y, Okuchi K. Ratio of von Willebrand Factor propeptide to ADAMTS13 is associated with severity of sepsis. *Shock*. 2013; 39: 409-414.
 6. Morioka M, Matsumoto M, Saito M, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y. The first bout of TTP triggered by herpes simplex infection in a 45-year-old nonparous female with Upshaw-Schulman syndrome. *Blood Transfusion*. 2013; (Epub ahead of print).
 7. Kawano N, Yokota-Ikeda N, Sugio Y, Yoshida S, Ono N, Kuriyama T, Yamashita K, Makino S, Inoue Y, Himeji D, Kodama K, Uezono S, Shima Y, Matsumoto M, Iino H, Fujimura Y. Therapeutic modality of 11 patients with TTP: Experience in a single institution in Miyazaki during 2000-2011. *Internal Medicine*. 2013; 52: 1883-1891.
 8. Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T. Limited renal prophylaxis in regular plasmatherapy for heritable ADAMTS13 deficiency. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013; 60: 1557-1558.
 9. Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. : Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. (in press).
 10. Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japanese subjects. *Hämostaseologie*. 2013 ; 33 : 131-137.
 11. Mise K, Ubara Y, Matsumoto M, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Ohashi K, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y, Takaichi K. Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years. *BMC Nephrol* 2013 ; 14; 156.
 12. Sorvillo N, Kaijen PH, Matsumoto M, Fujimura Y, van der Zwaan C, Verbij FC, Pos W, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer AB. Identification of N-linked glycosylation and putative O-fucosylation, C-mannosylation sites in plasma derived ADAMTS13. *J Thromb Haemost*. (In press)
 13. 吉井由美、松村弥生、朴将源、上辻由里、安田考志、川瀬義夫、松本雅則、藤村吉博、魚嶋伸彦. リツキシマが奏効した標準治療抵抗性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の1例—リツキシマブ投与のタイミングについての考察—。日本内科学会雑誌. 2013;102:147-149.
 14. 松本雅則, 藤村吉博. 後天性 TTP に対する

- リツキシマブ療法 Annual Review 血液. 中外医学社 2013. 201-208
15. 芦田明、吉田瑤子、範新萍、松本雅則、服部元史、宮田敏行、藤村吉博. Atypical HUS における補体制御異常症診断システムの構築と腎移植. 日本臨床腎移植学会雑誌. 2013 ;1(1):39-44.
 16. 松本雅則. 抗ADAMTS13自己抗体と血栓性血小板減少性紫斑病. 日本臨床免疫学会雑誌. 2013 ; 36 : 95-103.
 17. 松本雅則. 移植後TMAの病態と治療. 臨床血液 2013 ; 54:1958-1965.
 18. 藤村吉博、松本雅則、石西綾美、八木秀男、小亀浩市、宮田敏行. 血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液. 2014 ; 55:93-104
- 2. 学会発表**
1. 松本雅則. 移植後TMAの病態と治療. 第75回日本血液学会学術集会(教育講演). 札幌, 2013.10.11,
 2. Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Fujimaru R, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Genetic analysis of five patients with aHUS. 第75回日本血液学会学術集会. 札幌, 2013.10.11,
 3. Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T. Outcome of renal prophylaxis in long-term regular plasmatherapy for heritable ADAMTS13 deficiency. 第75回日本血液学会学術集会. 札幌, 2013.10.11,
 4. Senoo N, Nishina S, Ito T, Sekiguchi N, Sakai H, Matsumoto M, Fujimura Y, Maeda T, Miyata S, Ishida F. Heparin-induced thrombocytopenia during treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. 第75回日本血液学会学術集会. 2013.10.11, 札幌
 5. Shimura H, Kodama S, Yoshinaga K, Matsumoto M, Fujimura Y, Enomoto Y, Imai Y, Shiseki M, Mori N, Teramura M, Motoji T. Thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosed after a twenty-year history of thrombocytopenia. 第75回日本血液学会学術集会. 2013.10.11, 札幌
 6. 松本雅則. ADAMTS13 解析による血漿製剤の選択. 第20回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム(シンポジウム) 2013.10.22.、札幌コンベンションセンター
 7. 門池真弓、西田幸世、前田美和、長谷川真弓、馬場由美、下村志帆、辻内智美、越智智子、内池敬男、早川正樹、松本雅則、藤村吉博. 奈良県立医科大学付属病院における輸血用血液製剤の廃棄状況の推移と今後の課題. 第57回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会. 奈良県新公会堂, 2013.11.16.
 8. Fujimura Y, Yoshii Y, Matsumoto M, Isonishi A, Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Kokame K, Miyata T. A long-term phenotype analysis of 51 patients with Upshaw-Schulman Syndrome in Japan, with special references to pregnancy and renal failure that requires hemodialysis. **The 55th Annual Meeting of American Society of Hematology.** New Orleans (USA), 2013.12.7
 9. Hayakawa M, Matsumoto M, Yoshii Y, Yagi H, Kimura H, Fujimura Y. HSCT-associated hepatic VOD is initiated with preceding appearance of unusually large von Willebrand factor multimers in patient plasmas. The 55th Annual Meeting of American Society of Hematology. New Orleans (USA), 2013.12.9
 10. Yoshida Y, Xinping F, Ohyama Y, Kokubo T, Matsumoto M, Yagi H, Shirotani-Ikejima H, Miyata T, Fujimura Y. Atypical hemolytic uremic syndrome in Japan characterized by the inhibitory antibody-based hemolytic assay and the gene analysis. The 55th Annual Meeting of American Society of Hematology. New Orleans (USA), 2013.12.8
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成 25 年度 分担研究報告書

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

研究分担者 上田 恭典

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院

血液内科 主任部長

【研究要旨】

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、溶血性貧血、血小板減少、腎障害、発熱、精神神経症状の古典的 5 徴候を特徴とする難治性で致死的な疾患である。我が国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患のひとつであり、国内患者数は約 500 名と推定される希少疾病である。TTP に対する抗体医薬リツキシマブの効果と安全性を評価するため、第Ⅱ相医師主導治験を開始した。

A) 研究目的

再発・難治性の血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に対する抗体医薬リツキシマブの効果と安全性を評価し、適応拡大の承認申請を目的とする。

B) 研究方法

(ア)治験実施計画書の作成：医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談により、治験実施計画書を作成する。

(イ)治験実施体制の確立：第 1 回班会議に参加して、他の 10 施設とのネットワークを形成する。院内の治験審査委員会への申請と治験開始前のセットアップミーティングを行う。

C) 研究成果

(ア)研究実施計画書の作成

平成 25 年 9 月の医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談の結果を受け、再発・難治性の TTP 患者 6 名に対するシングルアーム試験をデザインした。なお、治験の対象は、成人日本人で後天性の TTP 患者とする。

(イ)治験実施体制の確立

平成 25 年 12 月当院の治験審査委員会で承認後、平成 26 年 1 月 6 日に治験開始届が PMDA に提出された。平成 26 年 1 月に慶應大学で開催した第 1 回班会議に、当施設から治験責任医師、治験コーディネーターが参加した。