

201415032A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）

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 26 年度 総括研究報告書

研究代表者

埼玉医科大学 宮川義隆

平成 27 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）

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 26 年度 総括研究報告書

研究代表者

埼玉医科大学 宮川義隆

平成 27 年 5 月

目 次

1. 総括研究報告	5
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	
2. 研究成果の刊行に関する一覧表	11
3. 研究成果の刊行物・別刷	13

1. 総括研究報告

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 埼玉医科大学・教授 宮川義隆

【研究要旨】

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、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。国内患者数は約 400 名と推定される。平成 27 年 1 月、新たな法律により正式に国の難病として指定された。未治療では発症から 2 週間以内に約 9 割が死亡する血液難病である。標準的治療は血漿交換療法であるが、再発・難治例に対する国内の治療は確立されていない。海外では約 10 年前から抗体医薬リツキシマブが広く使用されており、英国 TTP ガイドラインにおいて強く推奨されている。平成 26 年度は再発・難治性 TTP 患者に対する医師主導治験を国内 13 施設において行い、被験者 7 名に治験薬を予定通り投与して、新たな重篤な有害事象もなく無事に終了した。平成 27 年度中に、適応拡大に向けた申請手続きを開始する予定である。

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

治験実施計画書は、医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談（平成 25 年 9 月）をもとに作成したものを使用した。

(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 に業務委託した。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、治療実績、治験の実施体制をもとに 13 施設を選定した。

(ウ) 特殊検査について

適格基準に含まれ 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。外部の検査会社に業務委託し、本治験に必要な検査搬送と検査実施体制を新たに構築した。

(エ) 被験者募集の促進

治験の実施について、日本血液学会、日本血栓止血学会、日本輸血・細胞治療学会ホームページの協力を得て掲載した。上半期は被験者の組入に非常に苦労した。このため、IRB承認を得て平成27年10月、全国紙に治験広告を掲載、治験に関するホームページとフリーダイアルを開設して、疾患の啓発活動と被験者募集を促進した。

(オ) 希少疾病用医薬品指定適応拡大の承認申請後、迅速審査を受けられるよう希少疾病用医薬品指定の手続きを行った。

(カ) 倫理面については薬事法、GCPを準拠し、研究代表者と分担者は研究実施にあたり所属機関の倫理・COI関連の委員会の承認を受けた。

C) 研究成果

(ア) 研究実施計画書

再発・難治性のTTP患者6名に対するシングルアーム試験とした。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。いずれもPMDAとの対面助言にもとづくプロトコールデザインである。

(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13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。

【治験施設、13ヶ所】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、兵庫医科大学病院、倉敷中央病院、広島大学病院、埼玉医科大学病院、小倉記念病院。

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

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 社に委託した。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した。

③班会議

治験終了後の平成 26 年 2 月に第 2 回班会議（東京）を開催した。治験調整医師、各施設の責任医師、分担医師、治験事務局、CRC、治験薬提供者、CRO などが参加した。各施設から治験成績について説明し、治験調整事務局から治験全体の成果と今後の申請予定などについて発表した。

(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 LSI メディエンス(株)に、治験に必要な検査業務を依頼した。検査体制はこれまで週に 3 回であったところ、治験に合わせて連日に変更した。治験を通じて検体搬送と検査は予定

通り実施できた

(エ)被験者募集の促進

治験の実施について、日本血液学会、日本血栓止血学会、日本輸血・細胞治療学会ホームページに公示した。さらに、平成 27 年 10 月 IRB 承認後、読売新聞(全国版)に治験広告を掲載し、治験に関するホームページとフリーダイヤルを開設した。学会と治験案内のホームページ、フリーダイヤルから得た情報をもとに、治験調整医師、治験実施施設と連携を取り、最終的に被験者は目標の 6 名を超える 7 名が本登録した。

(オ)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。最終的に、埼玉医科大学病院 1 名、小倉記念病院 3 名、慶應義塾大学病院 1 名、奈良県立医科大学病院 1 名、広島大学病院 1 名の合計 7 名が治験薬の投与を受けた。なお、これとは別に 6 名が仮登録したが、適格基準を満たさない、または除外基準に抵触するため本登録されなかった。新たな重篤な有害事象はなく、同年 12 月 28 日に最終症例の観察を終了した。

(カ)治験成績について

治験薬投与を受けた評価対象可能な6名のうち、3名が女性、年齢中央値は41.5歳であった。治験薬リツキシマブ 375 mg/m²を週1回、4週間点滴静注した。その結果、6名全員が血漿交換療法の中止に成功し、治験薬投与開始4週時点の血小板数は、5名が10万/μL以上、2名が15万/μL以上となった。平成27年4月時点でTTP再燃を認めていない。新たな重篤な有害事象を認めていない。詳細は総合研究報告書（別冊）内の治験総括報告書を参照いただきたい。

(キ) 希少疾病用医薬品指定

平成26年8月21日付けで希少疾病用医薬品指定を受けた（指定番号（26薬）第343号）。

D) 考察

本研究を通じて国内初となる血栓性血小板減少性紫斑病の医師主導治験に成功した。過去の医師主導治験の多くは慢性疾患を対象にしており、本疾患のように急性かつ致死的な超稀少疾病を対象にした医師主導治験は過去に国内の成功例がないと思われる。本治験の成功は被験者と家族の協力、欧米を参考に被験者を限られた治験施設に遠方からでも救急搬送し、治験の集約化を行ったことである。実際、本治験に参加するため救急車で治験施設まで約4時間搬送したケースは稀ではない。

さらに、希少疾病であるため患者と医療者双方の認知度が低く、治験実施期間中に啓蒙活動が必要とされた。日本医師会と関係3学会の協力に加えて、治験を案内するホームページ、新聞とネットを通じた治験広告が啓蒙活動と被験者の募集に有効であることが確認された。

また、治験薬の投与を受けた再発、難治例のTTP患者全員が血漿交換の離脱に成功して社会復帰している点は意義深い。日本人の後天性TTPに対するリツキシマブの高い有効性と安全性は、欧米と同様であることが確認された。

E) 結論

本研究を通じて、新たに国の難病に指定されたTTPに対する抗体医薬リツキシマブの医師主導治験を予定通り、1年間で無事に終えることができた。有効性と安全性も高く、欧米と同等であることが確認された。既に希少疾病用医薬品の指定を受けており、平成27年度中に適応拡大に向けた申請手続きを開始予定である。

F) 健康危険情報

なし

G) 研究発表

①第76回日本血液学会学術集会
(2014年11月、大阪府)

口演発表：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

②第 35 回 日本臨床薬理学会学術集会 (2014 年 12 月、愛媛県)
シンポジウム：医師主導治験の企画から承認申請まで～達成したチームから学ぶ成功体験～「医師主導治験で救える命がある！」宮川義隆

③第 9 回 日本血栓止血学会 学術標準化委員会シンポジウム (2015 年 2 月、東京都)
シンポジウム：再発・難治性血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブの医師主導治験、宮川義隆

メディア

④読売新聞 (2014 年 6 月 29 日、全国版)
血液の難病 新薬開発進まず：血栓性血小板減少性紫斑病 治験が難航

⑤Medical Tribune (2014 年 11 月 27 日)
12 月 26 日までに「あと 3 例」募集：TTP に対するリツキシマブの医師主導治験

⑥読売新聞 (2014 年 10 月 19 日、全国版)
医師主導治験により救える命がある (治験広告)

⑦薬事ニュース (2015 年 5 月 15 日)
医師主導治験で助かるはずの患者を救いたい：希少疾患「血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)」の事例から

H) 知的財産権の出願・登録状況
なし

2. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

なし

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宮川義隆	ITP と TTP に対するリツキシマブ	日本内科学会誌	103	1654-1659	2014
宮川義隆	TTP と非典型 HUS の最新治療	医学のあゆみ	251	149-156	2014
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医師主導治験	血液内科	69	688-692	2014

【メディア】

タイトル	掲載紙	日時
血液の難病 新薬開発進まず：血栓性血小板減少性紫斑病 治験が難航	読売新聞（全国版）	2014. 6. 29
12月26日までに「あと3例」募集：TTP に対するリツキシマブの医師主導治験	Medical Tribune	2014. 11. 27
医師主導治験により救える命がある	読売新聞（全国版）	2014. 10. 19
医師主導治験で助かるはずの患者を救いたい：希少疾患「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）」の事例から	薬事ニュース	2015. 5. 15

3. 研究成果の刊行物・別刷

トピックス

IV. 最近の話題

2. ITPとTTPに対するリツキシマブ

宮川 義隆

要 旨

抗体医薬リツキシマブは、Bリンパ球に対する分子標的治療薬である。国内では永らくB細胞性の悪性リンパ腫に対する抗がん剤として使われてきたが、海外では約10年前から難治性の自己免疫性疾患に対する免疫抑制剤としても広く使われている。本稿では、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診療ガイドライン、リツキシマブの海外臨床試験と国内の医師主導治験について解説する。

[日内会誌 103:1654~1659, 2014]

Key words 特発性血小板減少性紫斑病, 血栓性血小板減少性紫斑病, リツキシマブ, ADAMTS13

はじめに

自己免疫疾患に対する標準的治療である副腎皮質ステロイドには高い有効率が期待できるが、糖尿病、感染症、精神神経症状、骨粗鬆症など、副作用が多いのが問題である。欧米ではBリンパ球に対する抗体医薬リツキシマブが、自己免疫性疾患に対して約10年前から広く使われている¹⁾。リツキシマブには副腎皮質ステロイドと同等の治療効果を期待でき、ステロイド特有の副作用がないことが特徴である。本稿では、血液難病の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診療ガイドラインにおけるリツキシマブの臨床的位置づけと、国内外の臨床試験などについて紹介する。

1. 特発性血小板減少性紫斑病

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は血小板が10万/ μ l以下に減少する血液難病であり、国内に約2万人の患者がいる²⁾。病態は自己抗体による血小板の破壊亢進と、巨核球の造血不全である。標準的治療は自己免疫異常を抑えるための副腎皮質ステロイドである。ステロイド製剤が無効な患者には、血小板破壊臓器である脾臓の摘出術が根治療法として検討される²⁾。約3年前に巨核球造血を刺激して血小板を増やすトロンボポエチン受容体作動薬が臨床応用され、再発・難治例に対する治療は大きく進歩した²⁾。国内では約6割の患者に安定した治療効果を期待できる脾臓摘出術 (脾摘) が広く行われているが、欧

埼玉医科大学総合診療内科

Recent Progress of Diagnosis and Treatment for Immune-mediated Hematological Diseases. Topics: IV. Recent Topics; 2. Rituximab for ITP and TTP.

Yoshitaka Miyakawa: Department of General Internal Medicine, Saitama Medical School, Japan.

表 1. 成人ITPに対する治療

	日本	米国
1 次治療	副腎皮質ステロイド	副腎皮質ステロイド, 免疫グロブリン大量療法
2 次治療	脾臓摘出術	脾臓摘出術, トロンボポエチン受容体作動薬, リツキシマブ
3 次治療	トロンボポエチン受容体作動薬, ダナゾール, アザチオプリン, シクロホスファミド, ビンカルカロイド, デキサメタゾン大量療法, ステロイドパルス療法, シクロスポリン, リツキシマブ	

参考：成人ITP治療の参照ガイド 2012 年版（国内）、アメリカ血液学会によるITP診療ガイドライン 2011 年版

米では約 10 年前から脾摘に代わる治療法として、リツキシマブが積極的に使われている^{2,3)}。一方、我が国ではITPに対してリツキシマブは承認されていない。

2. ITPの診療ガイドライン

厚生労働省の研究班が 2012 年に発表した成人ITP治療の参照ガイドでは、リツキシマブは副腎皮質ステロイドと脾摘が無効、または脾摘の適応がない症例に推奨されている（保険適用外）（表 1）³⁾。アメリカ血液学会は最新の診療ガイドラインにおいて、副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン大量療法、脾摘のうち 1 種類以上の治療が無効な患者に、リツキシマブを推奨している（表 1）³⁾。脾摘はITPに対する根治療法として約 100 年前から確立した治療法であり、特に妊娠・出産を控えた若い女性患者に国内では推奨されている。但し、脾摘の有効率は約 6 割であることから欧米では手術を回避する傾向が本邦より強く、リツキシマブが選択されることが多い³⁾。

再発・難治例に対してトロンボポエチン受容体作動薬として、経口薬エルトロンボバグと注射薬ロミプロスチムがあり、両者の有効率は約 8 割と高い。長期間にわたり安定した治療効果と、約 6 割にステロイドを減量できる効果を期待できる。一方、これらの新薬は薬剤費が年間約 300 万円と高く、根治を期待できる脾摘との使い分

けが必要である。

3. ITPに対するリツキシマブの海外臨床試験

海外から難治例と未治療例に対するリツキシマブの臨床試験の成績が発表された。フランスのGodeauらは、血小板数 3 万/ μ l未満で脾摘を受けていない慢性型ITP患者 60 名を対象に、リツキシマブの第II相臨床試験を行った⁴⁾。リツキシマブ投与 1 年後に血小板数が 5 万/ μ l以上かつ治療前値の 2 倍以上に増加した患者の割合は 40% であった⁴⁾。有効例における血小板数の推移を見ると、約 4 週間で血小板数が 5 万/ μ l以上に増えており（図 1）⁴⁾、アザチオプリン、ダナゾールなど他の免疫抑制剤より効果発現までの期間が短い。

がんと同様、自己免疫性疾患においても再発・難治例の治療反応性は、未治療例と比べて低いことが多い。そこで、イタリアのZajaらは、血小板数 2 万/ μ l以下の未治療ITP患者 103 名を対象に、副腎皮質ステロイドのデキサメタゾンに対するリツキシマブの上乗せ効果を無作為化比較試験（第III相）で検討した⁵⁾。治療開始 6 カ月後に血小板数が 5 万/ μ l以上に増えた割合は、デキサメタゾン群 36% に対して、デキサメタゾンとリツキシマブ併用群では 63% となり、リツキシマブの有効性が確認された（表 2）⁵⁾。なお、デキ

トピックス

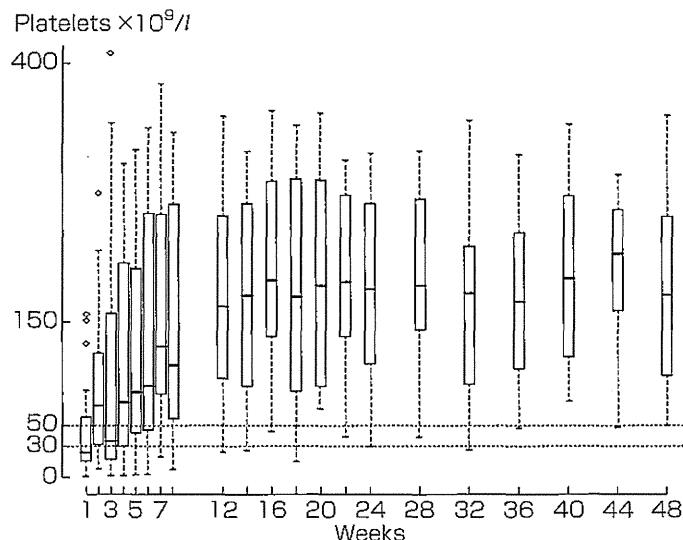


図 1. 慢性型ITPに対するリツキシマブの第II相臨床試験（海外）有効例における血小板数の変化を示す。血小板数が5万/μlを超えるまでの期間は、約4週間であった。

表 2. 未治療の成人ITPに対するデキサメタゾン単剤療法とデキサメタゾン+リツキシマブ併用療法の無作為化比較試験（第III相）

	デキサメタゾン (52 例)	デキサメタゾンとリツキシマブ併用 (49 例)	
有効例	19 例 (36%)	31 例 (63%)	P=0.004

治療開始6カ月後に血小板が5万/μlを超えた被験者を有効と判定した。

サメタゾン群が無効な患者に、デキサメタゾンとリツキシマブの併用療法を行うと56%に治療効果を認めた⁵⁾。新たな重篤な有害事象はなく、未治療例に対しても高い治療効果と安全性が期待される。

4. ITPに対するリツキシマブの医師主導試験

海外の動向を受け、国内でも慢性型ITPに対するリツキシマブの適応拡大を目標に、再発・難治例のITP患者を対象にしたリツキシマブの第II相臨床試験を平成23年10月～平成25年7月に

かけて、日本医師会治験促進センターの治験推進研究事業として行った（研究代表者：埼玉医科大学 宮川義隆）^{1,2)}。発症から1年以上経過し、標準的な前治療が無効かつ血小板数3万/μl以下の患者26名が治験に参加した。リツキシマブ375 mg/m²は週1回、連続4週間、点滴静注をした。罹病期間が約6年と長く、前治療が多い難治例の被験者が多く参加したにもかかわらず、海外の臨床試験と同様の治療効果を認めた。現在、ITPに対する適応拡大の承認申請に向けた準備を医薬品医療機器総合機構と相談しながら進めている。

5. 血栓性血小板減少性紫斑病

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、止血に必要なフォンビルブランド因子を切断するADAMTS13酵素活性の低下により発症する血液難病である⁶⁾。国内の患者数は約400名と推定される。後天性TTPは、ADAMTS13酵素に対する自己抗体が原因である。未治療では発症から2週間以内に9割が死亡するが、早期に診断して血漿交換療法を行えば死亡率は2割に低下する⁶⁾。一方、再発・難治例に対する血漿交換療法と副腎皮質ステロイドの治療効果は限定的で、これまで免疫抑制作用をもつシクロホスファミド、ビンクリスチン、アザチオプリンが経験的に用いられてきた。しかし、抗がん剤であるシクロホスファミドとビンクリスチンの副作用は強く、有効率も約3割と低いことから、約10年前から海外ではリツキシマブが使われている⁶⁾。一方、本邦ではTTPに対するリツキシマブの適応はない。

6. TTPの診療ガイドライン

英国血液学会が2012年に発表した診療ガイドラインによれば、後天性TTPは致死性疾患であることから診断後速やかに、可能であれば4～8時間以内に血漿交換療法を開始することが推奨されている⁷⁾。また、血漿交換は血小板数が15万/ μ l以上に増加して、少なくとも2日以上安定してから中止することを勧めている⁷⁾。血漿交換で寛解に到達しても、約3～5割が再発する。再発または難治例に対して血漿交換療法と副腎皮質ステロイドの有効性は低く、リツキシマブが強く推奨されている⁷⁾。同ガイドラインにおける難治例の定義は、血漿交換を7日以上行っても血小板数が正常化しない、あるいは血漿交換療法中に臨床症状の悪化を示すものとされる。

なお、初発例であっても精神神経症状または心疾患を合併する場合は死亡する危険性が高いため、血漿交換療法とステロイドにリツキシマブを併用すること、さらに治療で病勢が安定してもADAMTS13活性が5%未満に低下した場合、再発予防のためにリツキシマブ投与を推奨している⁷⁾。国内では、厚生労働省の研究班が診断基準（案）を作成しており、今後は治療ガイドラインを整備する予定である。

7. 後天性TTPに対するリツキシマブの海外臨床試験

英国のScullyらは、再発・難治例の後天性TTP患者25名に対してリツキシマブを投与する第II相臨床試験を行い、全例が完全寛解に到達したことを報告した⁸⁾。再発・難治例に対する既存の治療法の有効率が約3割であることを考えると、非常に高い有効率である。同試験では、治療開始11日で臨床症状が消失し、検査値も正常化した⁸⁾。また、感染症の合併もなく、リツキシマブの安全性が確認されている。

米国ニューヨークのTunらは、リツキシマブ治療を受けた後天性TTPの再発・難治例100名の系統的レビューを行い、98%において血小板数が正常化し、治療効果を認めるまでの日数が14日であること、治療後の再発率が9%であることを報告している⁹⁾。

さらに、Scullyらは後天性TTP患者の急性期におけるリツキシマブの有効性を第II相臨床試験で検討した¹⁰⁾。40名の急性期患者を対象に、入院3日以内に従来の治療法である血漿交換と副腎皮質ステロイドにリツキシマブを加えた。同様の患者背景をもつ過去の臨床試験成績と比較したところ、リツキシマブ投与により再発率が57%から10%に低下しており、再発の予防効果が高いことが注目されている¹⁰⁾。薬理機序は、リツキシマブが自己抗体を産生させるBリンパ球を破壊

トピックス

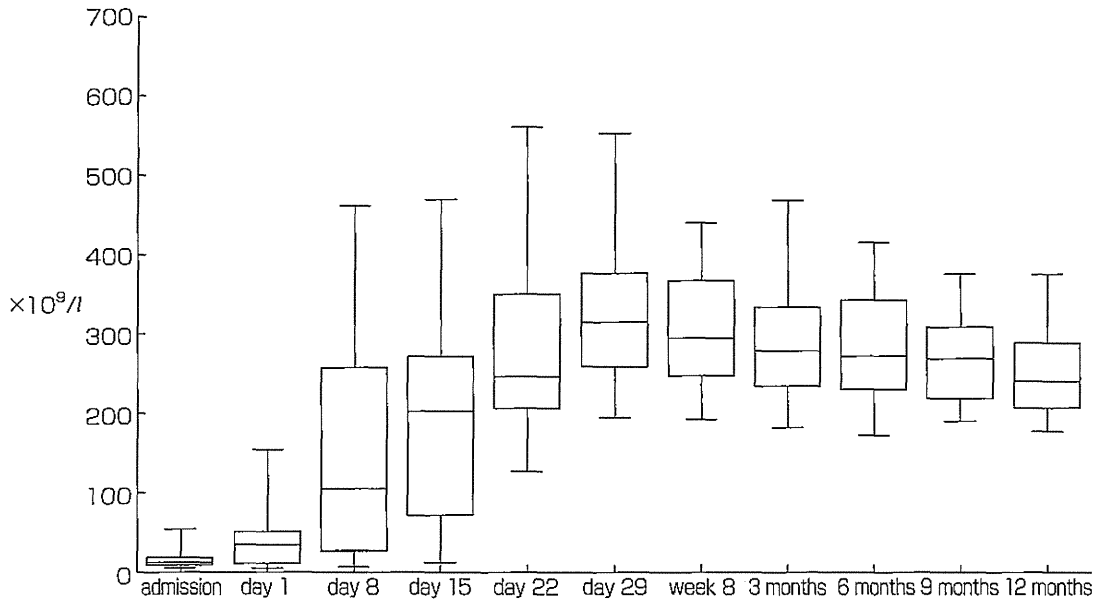


図2. 後天性TTPの急性期に対するリツキシマブの第II相臨床試験（海外）
 診断後3日以内に血漿交換とリツキシマブの併用療法が40名に対して行われた。血小板数が正常化するまでの中央値は12日であった。観察期間12カ月における血小板数の変化を示す。

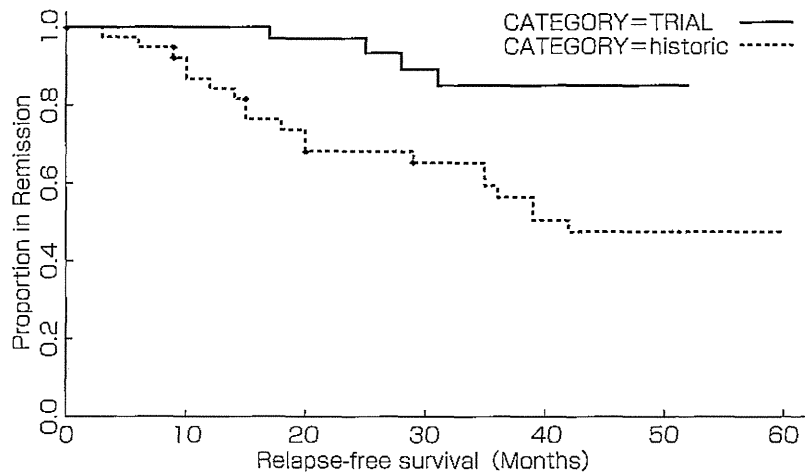


図3. 後天性TTPの急性期に対するリツキシマブの第II相臨床試験（海外）
 リツキシマブ治療群（40名）では10%が再発した。一方、同様の患者背景をもつヒストリカルコントロール群（40名）の再発率は57%であった。このことから急性期にリツキシマブを投与すると、再発を予防できることがあきらかにされた。

してADAMTS13インヒビターを減らし、の血栓傾向が緩和される⁹⁾。
 ADAMTS13活性を正常化することにより、体内

8. 後天性TTPに対するリツキシマブの医師主導治験

国内でも後天性TTPの再発・難治例の救命目的にリツキシマブ投与が適応外使用され、治療の成功例について研究報告がされている⁶⁾。この適応外使用の問題を解決するため、厚生労働科学研究「難治性疾患克服研究事業」として、再発・難治例に対するリツキシマブの第II相医師主導治験を平成26年1月から開始した。再発例、または血漿交換が無効あるいはADAMTS13インヒビター活性が高い難治例を対象にした前向きオープンラベル試験である。治験の対象となる再発・難治例の国内患者数は約100～200名と推定され、被験者を集めるのに苦労が予想される。TTPの医師主導治験は平成26年12月まで被験者の参加を全国11施設の治験施設で募集している。TTP患者が入院したら、研究代表者の埼玉医科大学病院 宮川義隆（電話：049-276-1111）まで御連絡いただければ、近隣の治験施設をご紹介します。

おわりに

本稿では、自己免疫性血液疾患であるITPとTTPの病態、診療ガイドライン、リツキシマブの海外臨床試験と、国内で進められている医師主導治験について解説した。従来の治療法と比較して効果と安全性が高いリツキシマブが、国内でも速やかにITPとTTPに適応拡大され、再発・難治例の救命につながることを切に願う。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：宮川義隆：報酬（協和発酵キリン）、講演料（協和発酵キリン、グラクソ・スミスクライン）

文 献

- 1) 宮川義隆：特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法。血液・腫瘍科 61:714-718, 2010.
- 2) 宮川義隆：本邦における特発性血小板減少性紫斑病の診療。臨床血液 54:350-356, 2013.
- 3) 宮川義隆：国内外のITPガイドラインの特徴と課題。Annual Review血液 2013. 高久史磨, 他編, 初版, 中外医薬社, 東京, 2013, 195-200.
- 4) Godeau B, et al: Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 112: 999-1004, 2008.
- 5) Zaja F, et al: Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. Blood 115: 2755-2762, 2010.
- 6) 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 2013. 高久史磨, 他編, 初版, 中外医薬社, 東京, 2013, 201-208.
- 7) Scully M, et al: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol 158: 323-335, 2012.
- 8) Scully M, et al: Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS13. Br J Haematol 136: 451-461, 2006.
- 9) Tun NM, Villani GM: Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. J Thromb Thrombolysis 34: 347-359, 2012.
- 10) Scully M, et al: A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 118: 1746-1753, 2011.

- cells. *Exper. Hemat.*, **27**(2) : 293-301, 1999.
- 3) Takahashi, K. et al. : Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, **131**(5) : 861-872, 2007.
 - 4) van der Meer, P. F. and Pietersz, R. N. I. : Gamma irradiation does not affect 7-day storage of platelet concentrates. *Vox Sanguinis*, **89**(2) : 97-99, 2005.
 - 5) Takayama, N. et al. : Generation of functional platelets from human embryonic stem cells *in vitro* via ES-sacs, V. E. GF-promoted structures that concentrate hematopoietic progenitors. *Blood*, **111**(11) : 5298-5306, 2008.
 - 6) Takayama, N. et al. : Transient activation of c-MYC expression is critical for efficient platelet generation from human induced pluripotent stem cells. *J. Exp. Med.*, **207**(13) : 2817-2830, 2010.
 - 7) Banaszynski, L. A. et al. : A rapid, reversible, and tunable method to regulate protein function in living cells using synthetic small molecules. *Cell*, **126**(5) : 995-1004, 2006.
 - 8) Takizawa, H. et al. : 2Lnk regulates integrin α IIb β 3 outside-in signaling in mouse platelets, leading to stabilization of thrombus development *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, **120**(1) : 179-190, 2010.

* * *

TTPと非典型HUSの最新治療

Current therapies for TTP and atypical HUS



宮川 義隆

Yoshitaka MIYAKAWA

埼玉医科大学総合診療内科

◎血栓性微小血管障害症(TMA)は、破碎赤血球の出現を伴う溶血性貧血、血小板減少、血栓による臓器障害を特徴とする。TMAを起こす代表的な疾患として血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)と非典型HUS(aHUS)がある。子供に多いHUSは腸管出血性大腸菌(O157など)の感染がおもな原因であり、予後良好である。一方、TTPは未治療では致死的であるが、正しく診断して血漿交換を行えば救命率は8割に達する。TTPの再発・難治例に対して海外では抗体医薬リツキシマブが広く使われている。あいにく国内では適応外使用されており、ドラッグラグ解消のため厚生労働省の研究班を立ちあげ、医師主導治験を進めている。aHUSは病気そのものが広く知られておらず、これまでTTPまたはHUSの亜型として血漿療法が行われ、死亡率が約1割、末期の腎不全に至る割合が約5割と予後不良であった。aHUSの新規治療薬として補体第5因子(C5)に対する抗体医薬エクリズマブが2013年に登場し、aHUSの治療が大きく進歩した。本稿では、TTPとaHUSの最新治療について解説する。



血栓性血小板減少性紫斑病、非典型溶血性尿毒症症候群、ADAMTS13、エクリズマブ、リツキシマブ

約10年前まで、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、非典型HUS(aHUS)は病理組織学的に同じ血栓性微小血管障害症(TMA)であることから、ひとつの疾患群と扱われていた。医学の進歩により分子病態が解明され、新しい分子標的治療薬が登場することにより疾患概念、さらに診断と治療法が大きく変わった。

HUSは腸管出血性大腸菌(O157など)の感染が原因となり、血便と急性腎不全を特徴とし、おもに小児に発症する¹⁾。9割以上は保存的治療で対応が可能であり、基本的に予後良好である¹⁾。一方、TTPは未治療では全身に血栓ができて、2週間以内に9割が死亡する致死的疾患である。近年、TTPは血漿交換と免疫抑制療法の併用により死亡率が2割に低下している¹⁾。海外ではTTPの再

発・難治例に対して抗体医薬リツキシマブが約10年前から広く使われており、イギリスのTTPガイドラインにおいてもリツキシマブの処方強く推奨されている¹⁾。一方、国内では再発・難治例のTTPに対してリツキシマブが適応外使用されており²⁾、平成26年1月から厚生労働省の研究班として医師主導治験による臨床開発を全国13箇所の医療機関で進めている。

aHUSは従来、腎障害が強いTTPまたは下痢を伴わないHUSの亜型と診断されていた^{3,4)}。血漿療法(血漿輸注、血漿交換)を行っても効果は乏しく、約1割が死亡、約5割が末期腎不全になっていた。また、aHUSの患者に腎移植を行っても過半数がTMAの再燃により移植腎を喪失していた。約10年前にaHUSの原因が補体経路の恒常的な活性化であることが明らかになった。補体第