

## ITP 診療ガイド、ITP 診断基準の改定

研究分担者：柏木 浩和 大阪大学医学部附属病院 輸血部

研究協力者：加藤 恒 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

富山 佳昭 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

### 研究要旨

当研究班より国内外に発表した「成人 ITP 治療の参照ガイド 2019 年版」は、副腎皮質ステロイド不応例/不耐例時のセカンドライン治療へのトロンボポエチン受容体作動薬およびリツキシマブ推奨により現在の実臨床に即した指針として普及が進んでいる。しかし、セカンドライン不応例への対応は定まっておらず、サードライン治療に関するエビデンス、開発が進行している多数の新規治療薬についての情報収集を行った。また ITP 診療には診断にも解決すべき多くの課題が残っており、今後の診断基準改訂に向けての課題を検討した。

#### A. 研究目的

本研究班より発表した「ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版」（臨床血液 2019;60:877-896, Int J Hematol 2020;111:329-351）では、主にファーストライン治療としての副腎皮質ステロイド不応/不耐時のセカンドライン治療におけるトロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RA) およびリツキシマブの推奨を行い、これまでにを行った普及・啓発により広く臨床の場で活用されている。しかし、サードライン治療に関するスタディ、エビデンスがなく、難治性 ITP 症例に対する治療指針が大きな課題として残っている。また現在、既存治療薬とは異なる機序を持つ新規 ITP 治療薬の開発が多数進行しており、今後のこれら薬剤の活用も検討すべき大きな課題となる。

また現在除外診断が基本となる ITP

診断に関しても、ITP 診断をより確実なものとし、かつ一般臨床で利用しやすい診断基準を目指した改定が重要となる。

#### B. 研究方法

ITP に対するサードライン治療に関するエビデンスの収集、および新規治療薬の臨床試験について最新の情報の収集、検討を行った。

ITP 診断基準については、既存の検査項目の課題を検討するとともに、一般臨床で使用可能となりつつある検査項目を用いた新規診断基準案の検討を行った。

#### C. 研究結果

##### ITP 治療の参照ガイド改定に向けた検討課題

現在使用の治療参照ガイドでは、以下に挙げる点が改善すべき課題として考えられる。

##### 1) ファーストライン治療

2019年版参照ガイドでは、副腎皮質ステロイド剤の長期多量投与を避けるため、早期のセカンドライン治療移行が推奨されている。しかし、具体的な減療法、投与期間などに関するエビデンスは乏しい。またプレドニゾロン内服投与とメチルプレドニゾロン大量療法の優劣、選択に関するエビデンスも求められている。

## 2) セカンドライン治療

TP0 受容体作動薬、リツキシマブ、脾摘の症例毎の選択、不応/不耐用時の次治療の選択に関するエビデンスの集積が必要である。また TP0 受容体作動薬として、今後 Avatrombopag の使用も可能となり、TP0 受容体作動薬間での薬剤選択も重要な課題となってくる。

## 3) サードライン治療

現在サードライン治療に対するエビデンスは増加しつつある。他疾患に対する既存治療薬の ITP への適応拡大、新規作用機序による ITP 新規治療薬開発が活発に行われている。

### 3-1 Fostamatinib

Syk の阻害によりマクロファージでは Fc $\gamma$  受容体シグナル、B リンパ球では BCR シグナルの抑制により、血小板貪食と自己抗体産生が抑えられ血小板増加が期待される。Fostamatinib の血小板数改善効果は臨床試験 (FIT-1、FIT-2) で示され、すでに欧米では難治性 ITP に対する治療薬として承認されている (Bussel J, et al. Am J Hematol 2018;93:921-930)。現在本邦でも臨床試験が進行中である。

### 3-2 FcRn 阻害薬

血管内皮細胞の FcRn は細胞内に取り込んだ血中 IgG の分解からの保護、リサイクリングを行い、IgG が長い半減期を保っている。FcRn 阻害剤 (efgartigimod、rozanolixizumab) により、ITP 発症の原因となる抗血小板自己抗体のクリアランスが亢進し、血小板増加効果が期待される。それぞれ臨床試験が進行中で既存治療薬に難治性の ITP 症例における効果が期待される (Robak T, et al. Blood Adv 2020;4:4136-4146, Newland AC et al. Am J Hematol 2020;95: 178-187、国際血栓止血学会 2021 年, Philadelphia, USA)。

### 3-3 Sutimlimab

古典補体経路で C1s を阻害する sutimulimab は、Broome らの 2019 年アメリカ血液学会における第 1 相試験結果の報告にあるように平均血小板数が投与前の 2.79 万/ $\mu$ l から 8.13 万/ $\mu$ l へと速やかな改善が得られることが特徴である。しかし、古典的補体経路を継続的に阻害した場合の免疫反応、感染症増加の有無など今後の検討がまだ必要であり、臨床試験の進行が注目される。

### 3-4 Rilzabrutinib

BTK 阻害剤 Rilzabrutinib は、B リンパ球の分化、成熟、抗体産生とともに、マクロファージの Fc 受容体依存性貪食抑制により ITP での血小板増加が期待される。2021 年国際血栓止血学会で第 I/II 相試験の進捗が報告され、投与開始 1 週間で難治性 ITP 症例の約半数で血小板 3 万/ $\mu$ l 異常への増加が得られ、安全性の点でも大きな問題が生じていない。既存 BTK 阻害剤 Ibrutinib と異な

り、血小板機能への影響がなく、高い安全性も期待される。

#### ITP 診断基準改定に向けた検討

ITP の診断は除外診断が基本とされ、本邦では主に 2007 年に発表された ITP 診断基準試案が利用されている。ここでは検査項目として、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞の増加、血小板関連 GPIIb/IIIa 抗体の増加、網血小板比率の増加、血漿トロンボポエチン濃度測定が挙げられている。しかし、現在までこれらは一般臨床の場における測定は実現しておらず、幅広く臨床の場で利用可能な診断基準への改定が必要である。また ITP 診断により高い診断特異性を有する検査法も必要である。

こういった状況の中で、幅広く一般臨床で使用されることを考え、現在測定可能となっている幼若血小板比率、測定可能となりつつある血漿トロンボポエチン濃度測定を組み入れたより簡便な ITP 診断基準案 2021 を今回作成した。また、フローチャートを用いた診断の流れも提示している。

#### D. 考察

ITP の治療は、2019 年の参照ガイド改訂版にあるようにセカンドライン治療の充実により大きな改善が得られている。しかし、依然としてセカンドライン治療に抵抗性の難治性症例も見られ、これらに対する治療指針、エビデンスはほぼ存在していない。

最近では既存薬の適応外使用として、免疫抑制剤ミコフェノール酸モフエチ

ル、抗インフルエンザ薬オセルタミビルなどを ITP 治療へ用いた臨床試験の報告も見られ、難治性症例の治療成績向上がきたされている。さらに、既存の治療薬と異なる作用機序を持つ新規治療薬の開発も進行している。Fostamatinib は本邦での臨床試験が進行中であるが、FcRn 阻害剤、補体 C1s 阻害剤 Sutimlimab、BTK 阻害剤 Rilzabrutinib は現在海外における臨床試験が主であり、今後も情報収集を継続しながら本邦における ITP 治療指針改定に向けて治療効果、安全性に注目していきたい。

一方で副腎皮質ステロイドが中心のファーストライン治療、さらにセカンドライン治療においても課題は残っている。

ステロイドの使用については、海外と比較し本邦では長期投与になる傾向があること、デキサメサゾン大量療法の意義と安全性に関する点について、今後エビデンスの蓄積により治療指針の改善検討が必要となると考えられる。

セカンドライン治療では 3 つの治療が併記されており、それぞれの治療に適した症例が明らかとなっていない。脾摘、TPO-RA、リツキシマブそれぞれの治療が特徴を有しており、最適な治療選択を行うための検討が今後の大きな課題である。

今後の目覚ましい改善が期待される ITP 治療に対し、ITP の診断に関しては依然 2007 年に発表した ITP 診断基準案が使用される状況にある。除外診断が中心となっているが、用いられる検査の一部は現在でも一般臨床で利用可能とな

っていない。今回より高い一般臨床での活用を念頭に、診断基準案、フローチャートの提示を行った。しかし、実用までにさらなる検討と改善が必要であり、継続して議論を行っていく。

## E. 結論

改定された ITP 治療参照ガイドの普及が進んでいるが、治療薬の大きな進歩も期待され将来のさらなる改定にむけ、今後も研究、情報収集が重要である。さらに診断基準に関しても、より特異性の高い、一般臨床で活用しやすいものへの改訂を目指した検討が引き続き重要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kuwana M. Development of an Automated Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Measuring Thrombopoietin in Human Plasma. *Diagnostics* (Basel). 2022 Jan 26;12(2):313.
- 2) Akuta K, Fukushima K, Nakata K, Hayashi S, Toda J, Shingai Y, Tsutsumi K, Machida T, Hino A, Kusakabe S, Doi Y, Fujita J, Kato H, Maeda T, Yokota T, Tomiyama Y, Hosen N, Kashiwagi H. Autoimmune-mediated thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation:

significance of detecting reticulated platelets and glycoprotein-specific platelet autoantibodies. *Int J Hematol*. 2022 Mar;115(3):322-328.

- 3) 柏木浩和. 特発性血小板減少性紫斑病 今日の治療指針 2021. 医学書院、東京、2021、pp728-730
- 4) 柏木浩和. 血小板減少症. *medicina* 58(13): 2158-2162, 2021
- 5) 芥田敬吾、柏木浩和、富山佳昭. 血栓による血小板機能の評価法. モデル動物の作製と利用. 循環器疾患 2021. 堀内久徳編 エル・アイ・シー、東京、2021. 9. 9. pp425-429.

## 2. 学会発表

- 1) **International Society of Thrombosis and Haemostasis 2021 Congress** (July 17-21, 2021, virtual congress). Kubo M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amono I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased Cleavage of VWF by ADAMTS13 Might Reduce High-molecular-weight VWF Multimers, Leading to Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Essential Thrombocythemia. (ポスター発表)
- 2) 柏木浩和. 成人 ITP 治療参照ガイド 2019 年版～ASH および ICR ガイドラインとの比較. 第 15 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シ

ンポジウム（2021. 2. 27-3. 31 オンデマンド）

- 3) 芥田敬吾、柏木浩和、林 悟、中田継一、加藤 恒、保仙直毅、富山佳昭。トロンボポエチン受容体作動薬の切り替えが著効し寛解となった慢性 ITP。第 43 回日本血栓止血学会学術集会（2021. 5. 28-31 発表日 5. 29）口頭発表
- 4) 柏木浩和。教育講演「ITP の病態、診断と治療」。第 43 回日本血栓止血学会学術集会（2021. 5. 28-31 オンデマンド配信）
- 5) 加藤 恒、小関正博、岡田健志、吉田全宏、柏木浩和、芥田敬吾、中田継一、保仙直毅、富山佳昭。巨大血小板減少を契機に診断したシトステロール血症の一例。第 43 回日本血栓止血学会学術集会（2021. 5. 29. web 開催）

### 3. 一般向け講演会

#### 2) 吹田市保健所主催難病広域講演会

柏木浩和。特発性血小板減少性紫斑病の最新治療と日常生活について」  
2021. 12. 15-21（オンデマンド）

### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし