

## 日本人後天性 TTP 患者ではカプラシズマブ使用症例で ADAMTS13 活性の回復が遅延している

研究分担者：松本雅則 奈良県立医科大学 血液内科・輸血部

研究協力者：齋藤健貴、酒井和哉 奈良県立医科大学輸血部

### 研究要旨

VWF A1 ドメインに対する抗体製剤であるカプラシズマブが、2022 年 12 月より日本においても使用できるようになった。海外治験データでは後天性 TTP 患者で血漿交換に加えてカプラシズマブを使用することにより、死亡率を低下させることが報告されたことから、TTP 診療ガイド 2023 では推奨度 1A として、急性期でカプラシズマブを使用することを推奨した。日本での実臨床で使用経験が増えたことより、後天性 TTP 症例をカプラシズマブ使用例 (n=14) と非使用例 (n=16) の二群に分けて解析した。血小板数、ADAMTS13 活性、および抗 ADAMTS13 インヒビター・抗 ADAMTS13 IgG 力価を比較した。発症時および血漿交換開始から 28 日後までの期間に ADAMTS13 関連項目を週 1 回以上測定可能であった症例を解析した。血小板数が 15 万/ $\mu$ L に到達するまでの日数は、カプラシズマブ群で有意に短縮した (6 日 vs 14.5 日、 $p=0.002$ )。血漿交換開始後 14 日、21 日、28 日目の ADAMTS13 活性中央値はカプラシズマブ群で有意に低く、同日の抗 ADAMTS13 インヒビター・抗 ADAMTS13 IgG 抗体力価の中央値は、カプラシズマブ群で有意に高値であった。さらに、血漿交換初日から ADAMTS13 活性が 10%以上に達するまでの期間中央値は、カプラシズマブ群で有意に延長した (42 日 vs 23 日、 $p=0.014$ )。カプラシズマブ使用例で ADAMTS13 活性の回復が遅れた原因としては、血漿交換の回数が有意に減少したことや、急性期に保険適用が無いことからリツキシマブの使用開始時期が遅いことなどで、抗 ADAMTS13 抗体が十分低下せず、ADAMTS13 活性に影響を与えたことが推察された。

#### A. 研究目的

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は、全身の微小血管に血小板血栓を形成することで虚血性臓器障害を引き起こす致死病的疾患で、未治療の場合は 90%以上の症例が死亡するとされている。TTP の主病態はフォンウィルブランド因子 (VWF) 切断酵素である ADAMTS13 酵素の活性著減であり、全体 95%以上が抗 ADAMTS13 自己抗体による後天性である。後天性 TTP は血漿交換の

導入により致死率は大幅に低下し、多くの症例で副腎皮質ステロイドが併用されている。ただし、日本では抗 CD20 抗体リツキシマブは、急性期では未だ保険適用外であることが問題である。2018 年以降欧米で、後天性 TTP に対する新規治療薬カプラシズマブが使用可能となり、本邦でも 2022 年 12 月に使用可能となった。実臨床の使用経験から、カプラシズマブ投与患者の一部で ADAMTS13 活性の回復遅延がみら

れることが 2023 年に英国のグループより報告されている。他の欧米諸国では回復遅延は認めないと報告されており、結論が得られていない。本年度我々は、日本国内でのカプラシズマブの実臨床での使用例が増えてきたことから、カプラシズマブ投与患者における ADAMTS13 関連項目の推移をヒストリカルコントロールと比較した。

## B. 研究方法

奈良県立医科大学 TMA レジストリに登録されている患者のうち、2019 年 1 月以降に発症した原発性後天性 TTP 患者が 68 例存在した。このうち血漿交換開始後 28 日まで週 1 回以上 ADAMTS13 活性とインヒビターを測定した 30 例を解析対象とした。カプラシズマブ治療例(カプラシズマブ群、n=14)、カプラシズマブ非治療例(非カプラシズマブ群、n=16)であった。後天性 TTP の診断は、原因不明の溶血性貧血と血小板減少を呈した患者のうち ADAMTS13 活性の著減 (<10%) が確認され、ADAMTS13 インヒビターが陽性 ( $\geq 0.5$  BU/mL) であることで行った。ADAMTS13 活性とインヒビターは ADAMTS13-act ELISA 「カイノス」を用いて測定し、抗 ADAMTS13 IgG 抗体力価は TECHNOZYM ADAMTS13 INH ELISA (Technoclone, Vienna, Austria) を使用した。両群の ADAMTS13 関連項目は、TTP 発症日、血漿交換開始 7 日目、14 日目、21 日目、28 日目で比較した。連続データは Mann-Whitney U 検定を用いて比較し、 $p < 0.05$  を統計学的有意と判断した。本研究は本学 IRB によって承認されている。

## C. 研究結果

解析患者の初発時の背景を表 1 に示す。解析対象症例全例において ADAMTS13 活性

が著減しており、インヒビター陽性であった。両群間で抗 ADAMTS13 インヒビター力価に有意差はみられなかったものの、カプラシズマブ群で力価が高い傾向にあった ( $p=0.058$ )。ただし、抗 ADAMTS13 IgG 抗体力価の中央値は両群で有意な差を認めなかった。

表 2 で患者群間での治療内容を比較したが、血漿交換とステロイド治療は全例で行われていた。カプラシズマブ群でのカプラシズマブ投与期間の中央値は 49 日であった。表には記載されていないが、血小板数が  $15$  万/ $\mu$ L に到達するまでの日数の中央値は、カプラシズマブ群で有意に短縮していた(カプラシズマブ群: 6 日 vs. 非カプラシズマブ群: 14.5 日、 $p=0.002$ )。それに従って、カプラシズマブ群での血漿交換日数の中央値は非カプラシズマブ群と比較し有意に短縮した (8 日 vs. 15 日、 $p=0.025$ )。一方で、血漿交換初日からリツキシマブ投与初回投与までの日数の中央値や、リツキシマブ投与の割合は 2 群間で同等であった。

図 1 に ADAMTS13 関連パラメーターの推移を示す。血漿交換初日から ADAMTS13 活性が 10%以上に達するまでの期間の中央値は、カプラシズマブ群で有意に延長した(カプラシズマブ群: 42 日 vs. 非カプラシズマブ群: 23 日、 $p=0.014$ )。カプラシズマブ群における ADAMTS13 活性および同抗原量の中央値は、血漿交換開始 14、21、28 日目では非カプラシズマブ群に比較して有意に低値であった。一方、同じ血漿交換開始 14、21、28 日目での抗 ADAMTS13 インヒビターと抗 ADAMTS13 IgG 力価の中央値に関して、カプラシズマブ群は非カプラシ

ズマブ群に比較して、有意に高値であった。

#### D. 考察

日本国内の実臨床においても治験の結果と同様に、カプラシズマブ治療を受けた後天性 TTP 急性期例において、血小板数の速やかな改善と血漿交換の回数および血漿必要量の有意な減少が観察された。一方で、英国からの報告と同様に、カプラシズマブ群で ADAMTS13 活性の回復遅延がみられた。この遅延の一因として、カプラシズマブ群では血漿交換回数の減少によって ADAMTS13 の補充やインヒビターの除去が不十分であったことが考えられた。加えて、カプラシズマブ投与群において初発時の抗 ADAMTS13 インヒビターおよび抗 ADAMTS13 IgG 抗体力価と、ADAMTS13 活性の回復に要する期間との間に有意な相関関係が確認された。カプラシズマブ投与群が非投与群に比べて、初発時のインヒビターが高いことが活性回復遅延に影響した可能性もある。

さらに、諸外国と比較してリツキシマブの治療開始の時期が遅れていることが ADAMTS13 活性回復遅延に繋がっている可能性が考えられた。英国やフランスからは血漿交換、免疫抑制療法（ステロイド、リツキシマブ）、カプラシズマブの併用によって ADAMTS13 活性が速やかに回復することが観察されている。日本ではリツキシマブの保険での使用が再発・難治例に限定されているため、急性期での使用は躊躇されている状況である。このため、血漿交換で投与される ADAMTS13 抗原がトリガーとなる ADAMTS13 インヒビターboosting の回避ができずに、ADAMTS13 活性の回復遅延につながった可能性もある。我々は、早期の

免疫抑制のために公知申請によるリツキシマブの急性期への適用拡大を目指して、日本血液学会を通じて厚生労働省への申請をすでに行った。

本研究の限界としては小規模で後ろ向きの観察研究であること、また臨床情報が検査を依頼してきた病院からの検査依頼書の範囲に限定されている点が挙げられる。加えて疾患の希少性から、ADAMTS13 関連項目の頻回のモニタリングが困難であるため、今後は前向きな症例研究が望まれる。本研究は日本人患者を対象としているため、ほかの人種においても同様の結果かどうかは、今後の報告の結果を待ちたい。

#### E. 結論

本研究では、カプラシズマブ治療を受けた後天性 TTP 急性期例における ADAMTS13 活性の回復遅延が認められた。このことは、抗 ADAMTS13 インヒビターや抗 ADAMTS13 IgG 抗体が低下することが遅れていることに起因する可能性が高いと思われる。このような所見はカプラシズマブ使用例において ADAMTS13 関連項目を密にフォローアップすることの重要性を強く示唆している。さらに、後天性 TTP における急性期治療では、早期の免疫抑制が重要と考えられるため、今後リツキシマブの急性期への保険適用の拡大が必要と考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

英語論文

20. Sakai K, Miyadera H, Kubo M, Nakajima F, Matsumoto M. Overlapping ADAMTS13 peptide binding profiles of DRB1\*08:03 and

- DRB1\*11:01 suggest a common etiology of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 21(3) 616-628 2023. doi.10.1016/j.jtha.2022.09.002
21. Takaya H, Namisaki T, Enomoto M, Kubo T, Tsuji Y, Fujinaga Y, Nishimura N, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Matsumoto M, Yoshiji H. The Ratio of von Willebrand Factor Antigen to ADAMTS13 Activity: Usefulness as a Prognostic Biomarker in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Biology*. 12(2) 2023. doi.10.3390/biology12020164
  22. Yamada S, Asakura H, Kubo M, Sakai K, Miyamoto T, Matsumoto M. Distinguishing immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura from septic disseminated intravascular coagulation using plasma levels of haptoglobin and factor XIII activity. *Res Pract Thromb Hae*. 7(2) 100076-100076, 2023. doi.10.1016/j.rpth.2023.100076
  23. Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Ogawa Y, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Murakami H, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M. The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol*. 117(3) 366-377, 2023. doi.10.1007/s12185-022-03495-6
  24. Tadokoro T, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Sugiyama M, Katano H, Hatakeyama K, Matsumoto M, Tashiro H. COVID-19-associated myocardial injury: A case report. *ESC heart fail*. 10(2) 1461-1466, 2023. doi.10.1002/ehf2.14295
  25. Wada H, Teranishi H, Shimono A, Kato N, Maruyama S, Matsumoto M. Application of a scoring system in Japanese patients diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome to assess the relationship between the score and clinical responses to eculizumab. *Thromb J*. 21(1) 43-43 2023. doi.10.1186/s12959-023-00489-0
  26. Harada Y, Sato A, Nishioka A, Ogusu S, Matsumoto M, Sueoka E, Kawaguchi A, Kimura S, Sueoka-Aragane N. Usefulness of blood biomarkers for predicting venous thromboembolism in Japanese patients with cancer. *Oncol Lett*. 25(5) 180-180 2023. doi.10.3892/ol.2023.13766
  27. Suzuki M, Shimozawa K, Yagasaki H, Ueno M, Hirai M, Matsumoto M, Morioka I. A robust response to high-dose plasma, prednisolone, and rituximab in an infant with

- acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. e30416, 2023. doi.10.1002/pbc.30416.
28. Takeyama M, Ozu N, Kasama S, Kasahara M, Matsumoto M, Shima M, Nogami K. Study protocol for assessment of the coagulation potential of concomitantly used factor VIII concentrates in patients with haemophilia A with emicizumab prophylaxis (CAGUYAMA Study): a multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2023 Jul 10;13(7):e072565. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072565. PMID: 37429679 Free PMC article. *Clinical Trial*.
29. Uchida A, Tanimura K, Sasagawa Y, Yamada H, Katayama Y, Matsumoto M. Two pregnant women with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *J Obstet Gynaecol Re*. 49(12) 2969-2974, 2023. doi.10.1111/jog.15793
30. Nishimura N, Yoshimoto K, Yada N, Kakiwaki A, Sawa A, Senzaki S, Kawashima H, Yoneima R, Ono S, Sakai K, Matsumoto M, Fukushima H, Nishio K. The combination of the Lactate dehydrogenase/hemoglobin ratio with the PLASMIC score facilitates differentiation of TTP from septic DIC. *Clin Appl Thromb Hemost*. 29:1-8, 2023.
31. Sakai K, Matsumoto M, De Waele L, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv*. 7(1) 131-140, 2023. doi.10.1182/bloodadvances.2022008885
32. Saito K, Sakai K, Kubo M, Azumi H, Hamamura A, Ochi S, Amagase H, Kunieda H, Ogawa Y, Yagi H, Matsumoto M. Persistent ADAMTS13 Inhibitor Delays Recovery of ADAMTS13 activity in Caplacizumab-Treated Japanese iTTP Patients. *Blood Adv*. 2023012451. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012451.
33. Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 117(3) 331-340, 2023
34. Sakai K, Matsumoto M. Clinical Manifestations, Current and Future Therapy, and Long-Term Outcomes in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med*. 12(10) 2023. doi.10.3390/jcm12103365
35. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, Yagi H, Ogawa Y, Sakai K, Miyata T, Morishita E, Fujimura Y; For TTP

group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. Int J Hematol. 118(5):529-546, 2023. doi: 10.1007/s12185-023-03657-0.

#### 日本語論文

8. 山田 真也, 松本 雅則. 「ADAMTS13 活性/ADAMTS13 インヒビター」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1005-1008, 2023
  9. 山田 真也, 松本 雅則. 「溶血性尿毒症症候群(HUS)」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1121-1124, 2023
  10. 山田 真也, 松本 雅則. 「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1125-1129, 2023
  11. 山田 真也, 松本 雅則. 「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)」病因・病態生理から読み解く腎・泌尿器疾患のすべて. 腎と透析. 2023年95巻増刊号, 294-299.
  12. 齋藤 健貴, 松本 雅則. 【血栓・止血の異常を理解する-広くて深い基礎知識】 [Chapter 2] 血栓止血に関連する疾患 B. 血小板が減少する血栓性疾患 血栓性血小板減少性紫斑病. 内科. 132: 752-755, 2023
  13. 齋藤 健貴, 松本 雅則. 【出血性疾患と血栓性疾患 実地医家が見落とさないためのポイント】 血栓性疾患 (先天性・後天性) 後天性血栓性疾患 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 溶血性尿毒症症候群 (HUS), 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS). Medical Practice. 40: 928-932, 2023
  14. 酒井 和哉, 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP). 日本臨床 (0047-1852) 別冊血液症候群 III 44-48, 2023
  15. 安積 秀一, 酒井 和哉, 松本 雅則. TMA の診断と治療. 日本血栓止血学会誌 (0915-7441) 34(6) 641-653, 2023
  16. 濱村 貴史, 酒井 和哉, 松本 雅則. TTP/HUS の発症メカニズム. Thrombosis Medicine(2186-0327) 13(4) 259-263, 2023
  17. 中村 恵理子, 酒井 和哉, 松本 雅則. COVID-19 ワクチンと TTP (新規発症と再燃). Thrombosis Medicine(2186-0327) 13(3) 180-184, 2023
  18. 齋藤 健貴, 酒井 和哉, 松本 雅則. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床検査. 68(2)134-143, 2024
- #### 学会発表
25. 松本 雅則 後天性 TTP は血漿交換無しで治療が可能か? 第 71 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2023年5月11日
  26. 石田 明, 田中 朝志, 松岡 佐保子,

- 岡崎 仁, 奥田 誠, 松本 雅則. 多施設共同研究による待機手術患者の術前貧血の実態調査 第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2023年5月11日
27. 舘野 友紀, 日高 陽子, 奥田 誠, 高橋 浩之, 塩野 則次, 遠藤 輝夫, 松浦 秀哲, 岡崎 仁, 紀野 修一, 田中 朝志, 松下 正, 松本 雅則. 各種保冷庫の保管場所による庫内温度および血液製剤内温度の比較検討、第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2023年5月12日
28. 石田 明, 田中 朝志, 松岡 佐保子, 岡崎 仁, 奥田 誠, 松本 雅則. 手術前貧血と周術期赤血球輸血に関する多施設調査研究～周術期赤血球輸血の検討、第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2023年5月13日
29. 松本 雅則. 国内の血栓性血小板減少性紫斑病の診断と治療の現状、第45回日本血栓止血学会学術集会. 2023年6月15日
30. 松本 雅則. aHUS の診断と治療を再確認する —aHUS 診療ガイド2023をもとに、第45回日本血栓止血学会学術集会、2023年6月17日
31. Masayuki Kubo, Kazuyasu Konko, Emi Kinoshita, Satoshi Uemae, Katsushi Kobayashi, Yoshihiro Fujimura, Masanori Matsumoto. Evaluation of a novel ADAMTS13 activity reagent using fully automated analyzer. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2023年6月25日
32. Paul Coppo, Parth Patwari, Björn Mellgård, Hong Li, Marie Scully, Masanori Matsumoto, Jerzy Windyga, Thomas L Ortel, Spero Cataland, Paul Knoebl, Ziqiang Yu, Linda T Wang. Recombinant ADAMTS13 prophylaxis in patients with congenital thrombotic thrombo-cytopenic purpura: interim analysis from phase 3b continuation study. The 31st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2023年6月25日
33. Shinya Kobayash, Masami Yamamoto, Atsushi Otani, Shinichi Ochi, Hideo Yagi, Fumihiko Nakamura, Kenki Saito, Masayuki Kubo, Masanori Matsumoto. The experiences of three patients with immunemediated TTP treated with caplacizumab in our hospital, 第85回日本血液学会学術集会” 2023年10月13日
34. Kazunori Imada, Yoshitaka Miyakawa, Satoshi Ichikawa, Hitoji Uchiyama, Yasunori Ueda, Yasuhiro Hashimoto, Masashi Nishim, Sayaka Tahara, Masanori Matsumoto ADAMTS13 activity in a phase 2/3 study in Japanese patients with iTTP treated with caplacizumab, 第85回日本血液学会学術集会, 2023年10月15日
35. Kenki Saito, Masayuki Kubo, Kazuya

- Sakai, Shinichi Ochi, Shinya Kobayashi, Hideo Yagi, Masanori Matsumoto. Caplacizumab might delay the recovery of ADAMTS13 activity levels in Japanese patients with iTTP, 第85回日本血液学会学術集会, 2023年10月15日
36. Naoki Akashi, Yuri Miyazawa, Yoshiyuki Ogawa, Genya Yoshida, Shuhei Kanay, Yohei Osaki, Masanori Matsumoto, Angioimmunoblastic T-cell lymphoma complicated by thrombotic thrombocytopenic purpura during relaps, 第85回日本血液学会学術集会, 2023年10月15日
37. 長谷川真弓、谷山歩、田中宏明、大前和人、田邊雅世、酒井和哉、松本雅則. 抗D免疫グロブリンを投与されたRhD陰性妊婦の抗体価測定、第67回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会、2023年11月18日
38. 松本雅則、明日から活かせる後天性TTP治療戦略～TTP診療ガイド2023の改定のポイント～第67回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会、2023年11月18日
39. Kenki Saito, Kazuya Sakai, Masayuki Kubo, Hidekazu Azumi, Atsushi Hamamura, Shinichi Ochi, Shinya Kobayashi, Hideo Yagi, Masanori Matsumoto. 695 Persistent ADAMTS13 Inhibitor May Lead to Delayed ADAMTS13 Recovery in Japanese Patients with Caplacizumab-Treated Immune-Mediated Thrombotic Thrombo-cytopenic Purpura The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023年12月11日
40. Paul Coppo, Michaël Bubenheim, Ygal Benhamou, Linus A. Voelker, Paul T. Brinkkoetter, Lucas Kühne, Paul N. Knoebl, Maria Eva Mingot, Maria Cristina Pascual Izquierdo, Javier De La Rubi, Julio Del Rio Garma, Shruti Chaturvedi, Camila Masias, Marshall Mazepa, X. Long Zheng Gyorgy Sinkovits, Marienn Reti Christopher J. Patriquin, Katerina Pavenski, Tiago Boechat, Joao Farias, Eduardo Flavio Oliveira Ribeiro, Michaela Larissa Lobo de Andrade, Agnès Veyradier, Bérange Joly Sr., Pharm D, Raïda Bouzi, Kazuya Sakai, Masanori Matsumoto, Ilaria Mancini, Pasquale Agosti, Flora Peyvandi, Matthew James Stubbs, Amjad Hmaid, Sobia Sharif, Sharif, Tina Dutt, Spero Cataland, Bernhard Lammle, Marie Scully. Caplacizumab Front-line Added to Therapeutic Plasma Exchange and Immunosuppression Prevents Unfavorable Outcomes in Immune-Mediated TTP: An International Real-World Study of the TTP-IWG (The Capla 500 Project). The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023年12月10日
41. Marissa Schraner, Erika Tarasco,

Odile Stalder, Kenneth D. Friedman, James N. George, Ingrid Hrachovinova, Paul N. Knöbl, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne-Sophie Von Krogh, Zuzana Cermakova, Magdalena Górská-Kosicka, Kazuya Sakai, György Sinkovits, Yasmine El Chazli, Carlo R. Largiadèr Oleg Pikovsky, Jerzy Windyga, Bernhard Lämmle, Johanna A. Kremer Hovinga. Insight into the Natural History of Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Short- and Long-Term Outcomes in a Longitudinally Followed Large Patient Cohort of the International Hereditary TTP Registry. The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023年12月11日

42. Marissa Schraner, Erika Tarasco, Odile Stalder Kenneth D. Friedman, James N. George, Ingrid Hrachovinova, Paul N. Knöbl, Masanori Matsumoto, Reinhard Schneppenheim, Anne-Sophie Von Krogh, Zuzana Cermakova, Magdalena Górská-Kosicka, Kazuya Sakai, György Sinkovits, Yasmine El Chazli, Carlo R. Largiadèr, Oleg Pikovsky, Jerzy Windyga, Bernhard Lämmle, Johanna A. Kremer Hovinga. Value of Prophylactic Plasma Treatment and Incidence of Acute Episodes in Patients Enrolled in the International Hereditary Thrombotic

Thrombocytopenic Purpura Registry. The 66th ASH Annual Meeting and Exposition. 2023年12月11日

43. 久保 政之、松本 雅則. 化学発光酵素免疫測定装置を用いた新規ADAMTS13 活性迅速検査の有用性、第18回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム、2024年2月17日

#### H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他  
該当なし

表1 患者背景

	カブラシズマブ群 (n=14)	非カブラシズマブ群 (n=16)	P value
フォローアップ期間(日)	55.0 (49.3-72.8)	44 (23.3-61.3)	0.197
年齢(歳)	71 (62.8-80.0)	66.5 (52.0-84.3)	0.983
女性, n/n total (%)	6/14 (42.9%)	9/16 (56.3%)	0.715
初発割合, n/n total (%)	13/14 (92.9%)	15/16 (93.8%)	1
初発時ヘモグロビン, g/dL	8.1 (7.5-9.1)	7.9 (6.7-10.0)	0.901
初発時血小板数, $\times 10^9/L$	11 (8-12)	11 (7-13)	0.754
初発時LDH, IU/L	1086 (931-1282)	1038 (857-1272)	0.854
初発時血清クレアチニン, mg/dL	1.01 (0.68-1.51)	1.15 (0.82-1.39)	0.739
初発時T-Bil, mg/dL	3.9 (2.6-4.8)	3.1 (2.5-4.2)	0.394
初発時精神神経症状, n/n total (%)	11/14 (78.6%)	9/16 (56.3%)	0.26
初発時ADAMTS13活性 <0.5%の割合 n/n total (%)	14/14 (100%)	16/16 (100%)	-
初発時ADAMTS13 定量 (%)	<1.5 (<1.5-6.2)	<1.5 (<1.5-3.7)	0.077
初発時ADAMTS13インヒビター, BU/mL	8.0 (4.6-12.7)	3.3 (1.2-6.4)	0.058
初発時抗ADAMTS13 IgG抗体, U/mL	100.7 (59.6-215.9)	65.1 (24.6-76.0)	0.43

表2 治療内容の比較

	カブラシズマブ群 (n=14)	非カブラシズマブ群 (n=16)	P value
血漿交換施行割合, n/n total (%)	14/14 (100%)	16/16 (100%)	-
<b>血漿交換回数, n</b>	<b>8 (7-8.8)</b>	<b>15 (8-20)</b>	<b>0.025</b>
<b>血漿交換終了日 (日)</b>	<b>8 (7-16.5)</b>	<b>22 (9-27.3)</b>	<b>0.049</b>
ステロイド治療, n/n total (%)	14/14 (100%)	16/16 (100%)	-
リツキシマブ投与患者割合, n/n total (%)	11/14 (78.6%)	13/16 (81.4%)	1
リツキシマブ初回投与日 (日)	12 (4.5-15.5)	10 (7-13)	0.954
カブラシズマブ投与期間 (日)	49 (39.5-59.5)	-	-

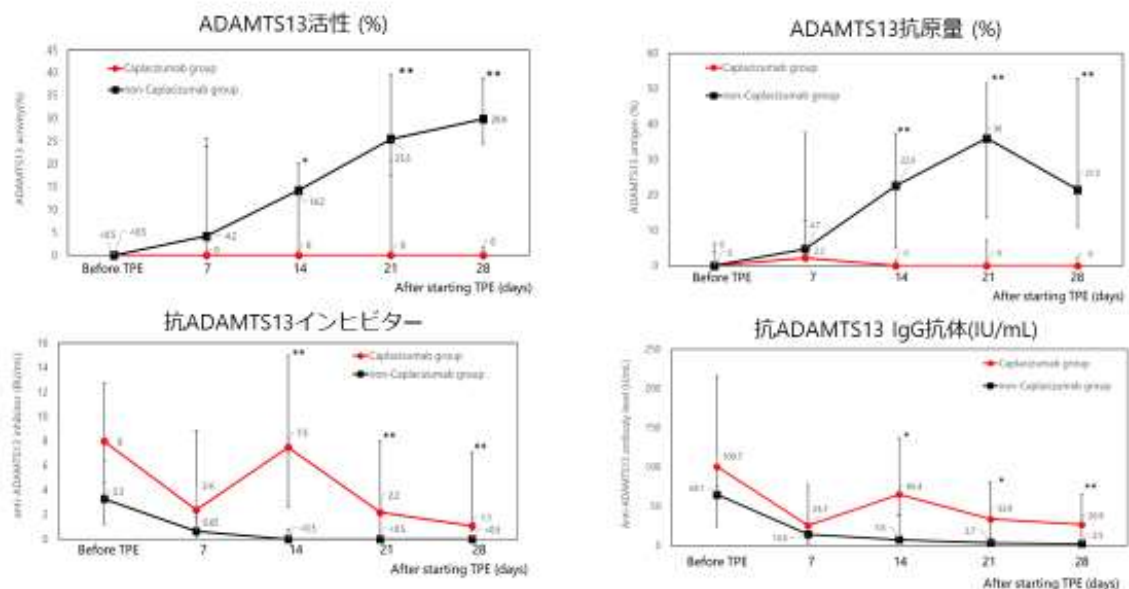


図1 カブラシズマブ使用群と非使用群のADAMTS13活性等の推移