



## 【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)
- ・ [1\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（前編）](#)  
2018年29巻6号 p. 537-764, 2018.
  - ・ オーバービュー 1編
  - ・ 検査 14編
  - ・ 血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
  - ・ 凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
  - ・ 出血性疾患の治療（血液製剤など） 8編
- ・ [2\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（後編）](#)  
2019年30巻1号 p. 3-247, 2019.
  - ・ 血栓性疾患 17編
  - ・ 血栓性疾患の治療薬 13編
  - ・ 血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

本編は次ページより掲載しております。

# 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) に対する分子標的治療

宮川義隆\*

## Molecular targeted therapy for TTP

Yoshitaka MIYAKAWA

**要約：**血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) の標準的治療は、永らく血漿療法であった。後天性 TTP に対する抗体医薬リツキシマブが、Phase 2 医師主導治験の成績をもとに、2018 年 8 月に保険収載された。海外のシステマティック・レビューによれば、リツキシマブは再発・難治例の 9 割に有効性を示す。欧米では、後天性 TTP にカブラシズマブが承認された。カブラシズマブは、フォンビルブランド因子に対する低分子抗体である。カブラシズマブは、重篤な血栓症、死亡リスク、血漿交換の回数を減らす効果がある。先天性 TTP を対象に、遺伝子組換え ADAMTS13 製剤の臨床試験が進められている。本稿では、TTP に対する分子標的治療の幕開けを中心に紹介する。

**Key words:** TTP, ADAMTS13, rituximab, plasma exchange

### 1. はじめに

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) に対する分子標的治療の開発が進み、専門家の注目を集めている<sup>1,2)</sup>。永らく先天性 TTP の治療は、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) 製剤の定期輸注であった<sup>3,4)</sup>。現在、遺伝子組換え ADAMTS13 酵素製剤の Phase 2 試験が進められており<sup>5)</sup>、数年後には血友病治療のように、遺伝子組換え製剤が標準になることが予想される<sup>3)</sup>。後天性 TTP の治療は、我が国では週 3 回の血漿交換療法と副腎皮質ステロイドが、標準的治療であった<sup>4,6)</sup>。2019 年 4 月より、血漿交換療法は血小板数が 2 日間連続して正常化するまで保険適応となり、2019 年 8 月には抗体医薬リツキシマブが保険収載された<sup>7)</sup>。さらに、急性期の死亡と重篤な血栓症を合併するリスクを下げる、抗フォンビルブランド因子抗体カブラシズマブが欧米で承認され<sup>8)</sup>、本邦でも

開発が進められている。本稿では TTP の標準的治療に加えて、これから大きく発展が期待される分子標的治療薬についても紹介する。

### 2. 疾患登録

希少疾病である TTP の病態、検査と治療法が確立したのは、奈良医科大学 輸血部の功績が世界的に高く評価されている<sup>4)</sup>。900 名を超える血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) の疾患登録<sup>9)</sup> を通じて、ADAMTS13 活性とインヒビター (中和抗体) 検査法と、標準的治療を確立した<sup>10)</sup>。先天性 TTP について国際的な疾患登録<sup>11)</sup> もあり、約半数が日本からのデータ提供である。先天性 TTP の女性患者は初回妊娠時に発症しやすいことも、疫学調査からあきらかにされている<sup>12)</sup>。

### 3. 疫学

先天性 TTP の国内患者数は、約 60 名と少ない<sup>9)</sup>。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。後天性 TTP は年間約 400 名発症していると推測される<sup>6)</sup>。2015 年に国の難病に指定されており、今後、臨床個人調査

\*責任者連絡先：  
埼玉医科大学病院  
〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38  
Tel: 049-276-1111, Fax: 049-276-1667  
E-mail: miyakawa@saitama-med.ac.jp

表1 TTPの臨床症状と検査所見（文献13）

	頻度
臨床症状	
微小血管障害性溶血性貧血+血小板減少	100%
神経症状	39~80%
発熱	10~72%
消化器症状	35~39%
腎障害	10~75%
古典的5徴候	7%
検査所見	
血小板数（中央値）	1万~1.7万/ $\mu$ L
血清クレアチニン（中央値）	0.96~1.42 $\mu$ mol/L
LDH（中央値）	1,107~1,750 U/L
ヘマトクリット（中央値）	20~27%

票をもとにした疫学データが公開されることが期待される。

#### 4. 臨床症状（表1）

先天性TTPは、新生児期に黄疸と溶血性貧血で発症することが多い<sup>3,4)</sup>。女性患者の場合、初回妊娠時に原因不明の溶血性貧血、黄疸で診断が付くこともある<sup>3,4,12)</sup>。但し、稀な疾患であるため、免疫性血小板減少症、クームス試験陰性の温式自己免疫性溶血性貧血と誤診されることもあり、注意を要する<sup>3,4)</sup>。かつて、TTPの診断には、発熱、溶血性貧血、血小板減少、腎障害、動揺する精神神経症状のMoshcowitz

の5徴候が重視された<sup>4)</sup>。現在では、このうち溶血性貧血と血小板減少の2徴候に重きが置かれている<sup>6)</sup>。原因不明の溶血性貧血と血小板減少を診たらTTPを疑う。

#### 5. TTPの基礎疾患

ADAMTS13酵素の遺伝子異常で発症する先天性TTPは、TTP総患者の5%と稀である<sup>13)</sup>。後天性TTPは、ADAMTS13酵素に対するインヒビターが原因で発症する。基礎疾患がないものを原発性と呼び、約60%を占める（図1）。二次性的原因として、自己免疫疾患（10%）、感染症（9%）、悪性新生物（5%）、妊娠（4%）、薬剤（3%）、臓器移植（2%）が知られている（図1）<sup>13)</sup>。なお、後天性TTPの治療後、数年経過してから膠原病を発症することもある<sup>14)</sup>。

#### 6. TTPの診断

原因不明の溶血性貧血と血小板減少を診たら、TTPを疑う<sup>6)</sup>。直接クームス試験が陰性、LDH高値、間接ビリルビン高値、血清ハプトグロビン低値の確認が鑑別診断に役立つ。一部の症例に破碎赤血球が出現して、参考になる<sup>6,13)</sup>。なお、播種性血管内凝固異常症（disseminated intravascular coagulation: DIC）と異なり、APTTとPTは延長しないが、D-dimerは高値を示す。ADAMTS13活性<10%であればTTPと診断が確定するが、あいにく外注検査の場合、結果が判明するまで約5営業日かかる。臨床的

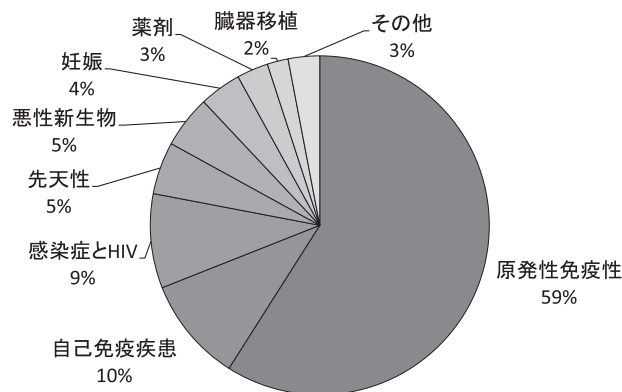


図1 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の基礎疾患（文献13）

表2 ADAMTS13 低値の予測指標 (文献 13)

	PLASMIC スコア, 点	French スコア, 点
血小板数	< 3 万/ $\mu$ L, 1 点	< 3 万/ $\mu$ L, 1 点
腎障害	< 2 mg/dL, 1 点	< 2.26 mg/dL, 1 点
溶血の指標	網状赤血球 > 2.5%, ハプトグロビン検出以下, 間接ビリルビン > 2 mg/dL, 1 点	—
がん	過去 1 年に既往なし, 1 点	—
移植	臓器移植と造血幹細胞移植の治療歴なし, 1 点	—
MCV	< 90 fL, 1 点	—
INR	< 1.5, 1 点	—
評価		
低リスク	0~4 点	0 点
中間リスク	5 点	1 点
高リスク	6~7 点	2 点

備考：評価点が多いほど，ADAMTS13 活性 < 10% である可能性が高い。

診断で速やかに，血漿交換療法を開始する必要がある。医学部で習った Moshkowitz の 5 徴候の感度と特異度は低く，最近では PLASMIC スコア<sup>15,16)</sup>と French スコア<sup>17)</sup> が推奨されている (表 2)。

## 7. PLASMIC スコアと French スコア

TMA 患者を診察した場合，ADAMTS13 検査結果を待たずとも，臨床的に ADAMTS13 低下を予測できる指標がある。米国のハーバード大学を中心とする PLASMIC スコア<sup>15,16)</sup>と，フランス TMA センターの French スコア<sup>17)</sup> が，国際的に活用されている。

French スコアにおいて，血小板数 < 3 万/ $\mu$ L かつ血清クレアチニン < 2.26 mg/dL であれば，ADAMTS13 活性 < 10% の TTP である可能性が高い<sup>13,17)</sup> (表 2)。病原性大腸菌の感染で発症する溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) の多くは，急性腎不全を合併して，血清クレアチニン > 2.26 mg/dL となり，容易に鑑別診断を付けられる<sup>13,17)</sup>。

なお，French スコアと比べて，PLASMIC スコアの項目数は多く，少し複雑に見えるが，スコアの点数が高い程，ADAMTS13 活性が低値で TTP である可能性が高くなる<sup>13,15,16)</sup>。このようなスコアが開発さ

れた背景は，欧米でも院内で ADAMTS13 検査を行える医療機関は少なく，一般検査で ADAMTS13 低値を予測して，血漿交換療法を速やかに開始することが目的である (図 2)<sup>13)</sup>。

## 8. TTP ガイドライン

2017 年，日本血液学会誌「臨床血液」に，国内初となる TTP 診療ガイド 2017 が掲載された<sup>6)</sup>。海外では国際コンセンサス報告書<sup>18)</sup> が発表されている。今後，国際血栓止血学会より，TTP ガイドラインが公開される予定である。

## 9. 標準的治療

後天性 TTP の治療は，ADAMTS13 酵素の検査結果を待たず，臨床的診断に基づき速やかに血漿交換療法を開始する必要がある<sup>13)</sup> (図 2)。未治療では 2 週間以下に 9 割が死亡するため，適切かつ速やかな診断が求められる<sup>4)</sup>。血漿交換に用いる FFP 用量は，50~75 mL/kg を目安とする<sup>6)</sup>。血小板数が 2 日連続して正常化するまで，血漿交換を連日行う<sup>6)</sup>。なお，インヒビター力価を下げるため，副腎皮質ステロイ

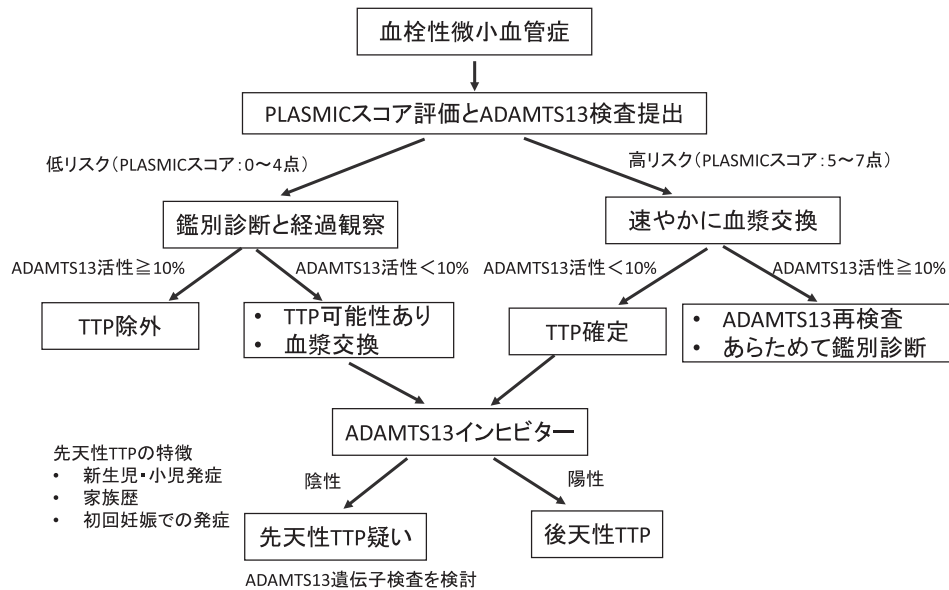


図2 TTPの診断と治療（著者作図）

ドを併用する。ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1回1g、1日1回、3日間）と、高用量プレドニゾロン（1mg/kg）には優劣が付けられていない<sup>6)</sup>。血漿交換を行っても約3割が再発、約1割が死亡することから、抗体医薬リツキシマブとカブラズマブが開発された<sup>1,2)</sup>。

## 10. 後天性TTPに対するリツキシマブ医師主導治験

約10年前から欧米では、後天性TTPの再発・難治例に、抗体医薬リツキシマブが投与され、血漿交換療法との併用で9割を超える高い有効性が報告されていた<sup>19-21)</sup>。

国内における適応拡大を目標に、2014年再発・難治性の7名を対象に、国内の13医療機関で、Phase 2医師主導治験（厚生労働科学研究、難治性疾患克服研究事業）を行った<sup>21,22)</sup>。治験では、血漿交換療法を5回受けても血小板数<5万 $\mu$ L、またはADAMTS13インヒビター>2 Bethesda unit (BU)/mL以上を難治例と定義した<sup>22)</sup>。標準的治療である血漿交換療法と副腎皮質ステロイドに、リツキシマブ375 mg/m<sup>2</sup>を週1回、4週間の点滴を併用した（図3）。リツキシマブ投与開始から4週間以内に、治療効果

の判定対象とした6名全員が血漿交換療法を中止できた<sup>22)</sup>。6名中5名（83%）において、治療開始4週後の血小板数が10万/ $\mu$ Lを超えた（図3A）。ヘモグロビン値は、治療経過とともに全例改善した（図3B）。ADAMTS13活性は6名中4名で回復し（図3C）、ADAMTS13インヒビターは治療開始2週後に全例陰性化した（図3D）。有害事象は軽症で、全て既知のものであった<sup>22)</sup>。

医学上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議において、この医師主導治験の成績とガイドラインを元に公知性が認められ、2019年8月に保険収載された。2020年初頭に適応拡大が期待される。

## 11. サードライン治療

1990年代、血漿交換療法と副腎皮質ステロイドが無効な難治例、再発例に対して、抗がん剤（シクロホスファミド、ビンクリスチン）、脾臓摘出術、免疫抑制剤（シクロスポリンなど）が選ばれていた<sup>1,6)</sup>。脾臓摘出術の有効性は8割と高いが、血小板が減少している難治例に対する手術は、出血と血栓のリスクがあり実際に行うのは難しい<sup>1,2)</sup>。リツキシマブの保険収載により、これらのサードライン治療が選ばれる機会は、さらに少なくなる。



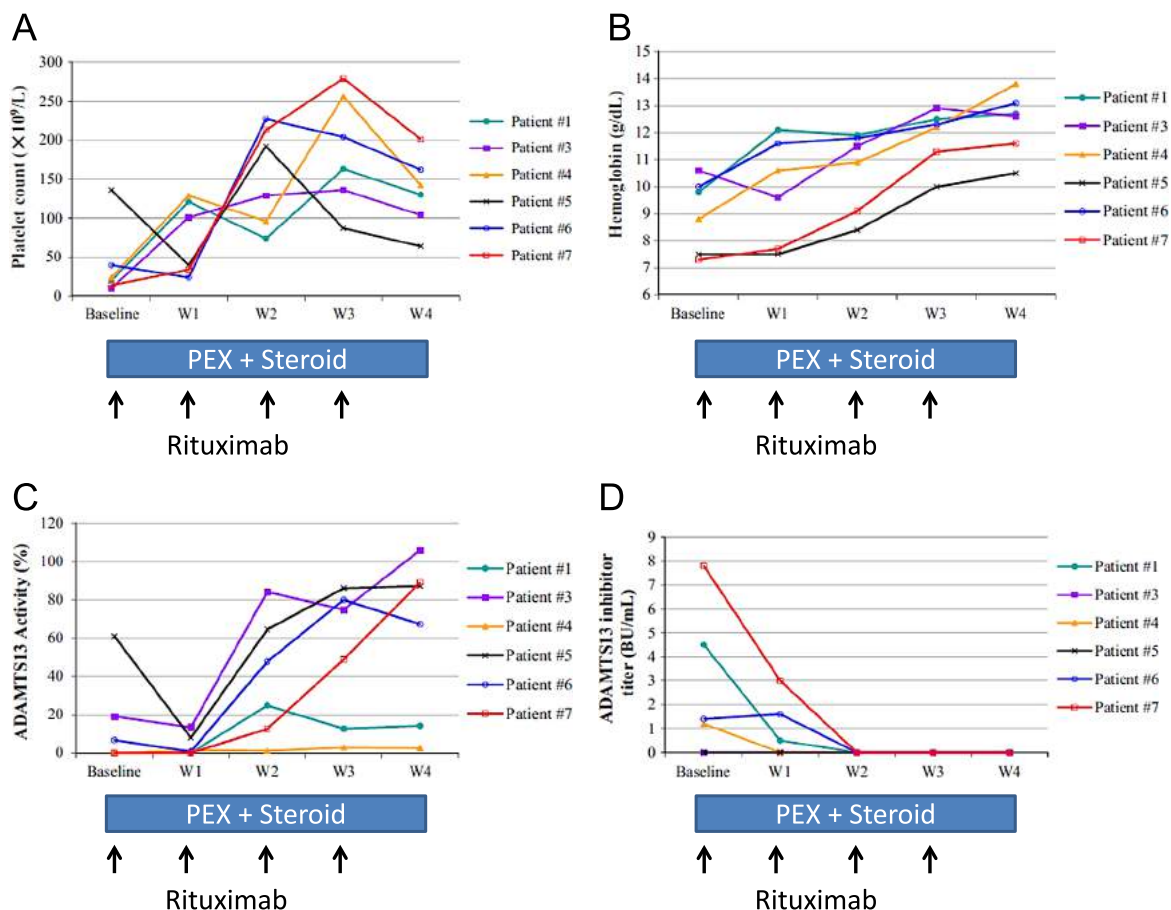


図3 後天性 TTP の日本人に対するリツキシマブの Phase 2 医師主導治験 (文献 22)

(A) 血小板数, (B) 血清ヘモグロビン値, (C) ADAMTS13 活性, (D) ADAMTS13 インヒビター力価.

## 12. 後天性 TTP の急性期に対するリツキシマブ

欧米で, 急性期にリツキシマブを投与すると, 血漿交換の回数を減らし, 入院期間を短縮できること, さらに再発率が下がることが報告されている (図 4)<sup>23</sup>. 英国とフランスのように, 急性期の全例にリツキシマブを投与する施設もあるが, 救急搬送時に, 心臓の虚血所見 (心電図異常, 血清トロポニン I 高値), 精神神経症状があるなど, 死亡リスクが高い症例に, 対象を絞る医療機関もある<sup>1, 2</sup>. 経験的に, ADAMTS13 インヒビター  $> 2$  BU/mL の症例は前述の臓器虚血を合併することが多く, リツキシマブ投与対象になりえる<sup>7, 22</sup>. 英国はリツキシマブ 1 回  $375 \text{ mg/m}^2$  を週 1 回, 4 週間<sup>19</sup>. フランスは同用量を週 2 回投与しているが<sup>20</sup>, 有効性に大きな差はない.

## 13. 後天性 TTP 再発予防のリツキシマブ

血漿交換療法で寛解した症例において, ADAMTS13 活性が  $< 20 \sim 30\%$  に低下すると再発しやすい<sup>24</sup>. このことから, 血小板数と血清 LDH 値が正常な寛解例において, ADAMTS13 インヒビターの上昇と同酵素活性低下があれば, 再発を予防するためリツキシマブを投与して有効性を確認した海外試験がある (図 5)<sup>1, 25</sup>. 論理的に正しい治療法ではあるが, 費用対効果, 安全性などは今後の臨床試験により検証する必要がある. なお, 自験例として, これから妊娠を予定するにあたり, 妊娠中の TTP 再発を予防するため, リツキシマブを投与した症例がある.

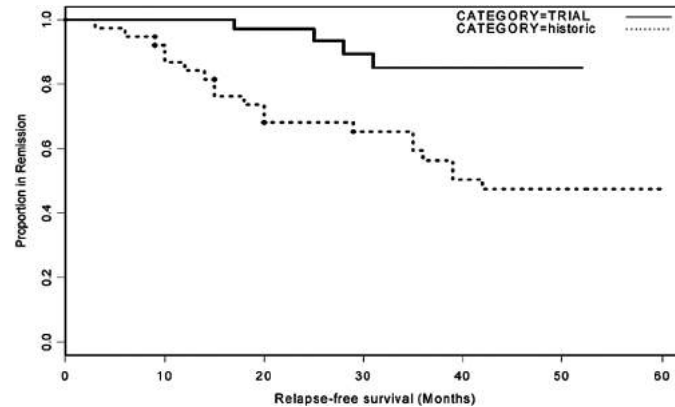


図4 後天性 TTP の急性期に対するリツキシマブの効果 (文献 23)  
ヒストリカルコントロール群と比べ、リツキシマブ群は再発率が低い。

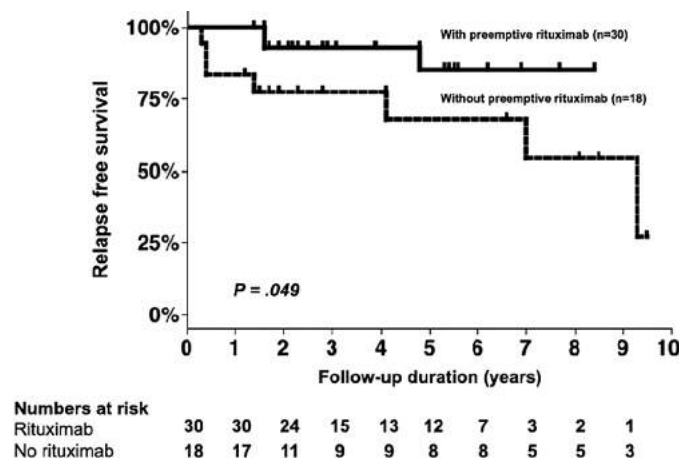


図5 後天性 TTP 寛解例に対するリツキシマブの再発予防効果 (文献 25)  
寛解例のうち、ADAMTS13 活性が低下した症例に、リツキシマブを投与すると非投与群と比べて、再発率が低下した。

#### 14. 抗 VWF 因子低分子抗体カプラシズマブ

これまでの血漿交換療法、副腎皮質ステロイド、リツキシマブの組み合わせでも解決できない問題は、急性期の血栓症による死亡例 (10%) である<sup>1)</sup>。カプラシズマブは、ベルギーにあるベンチャー企業 Ablynx 社が開発したフォンビルブランド因子 (VWF) に対する低分子抗体である<sup>8)</sup>。標準的治療に併用することで、血小板数が正常化するまでの日数を短縮し (図 6)、死亡の回避、重篤な血栓症の合併を予防する効果が、プラセボ対照比較試験で検証され、N Engl J Med 誌に掲載されている<sup>8)</sup>。すでに欧米で承認され、現在、国内でも臨床開発が進められている。

薬剤の副作用は軽く、フォンビルブランド病に似た、鼻血、口腔内出血、紫斑を認めることがある。なお、カプラシズマブは血栓症を予防するが、ADAMTS13 インヒビターを減らさない<sup>1)</sup>。カプラシズマブは血漿交換を終了してから少なくとも 30 日間は、1 日 1 回皮下注射をする<sup>1,8)</sup>。その間に、副腎皮質ステロイドまたはリツキシマブで十分に免疫抑制をかけ、ADAMTS13 活性を回復させないと、カプラシズマブの中止後早期に TTP が再発することが知られている<sup>1,2,8)</sup>。

カプラシズマブの薬価は 1 ヶ月あたり、海外で約 3,000 万円と高額である<sup>1,2)</sup>。このため欧州では、急性期の死亡リスクが高い症例に適応を絞る、あるい

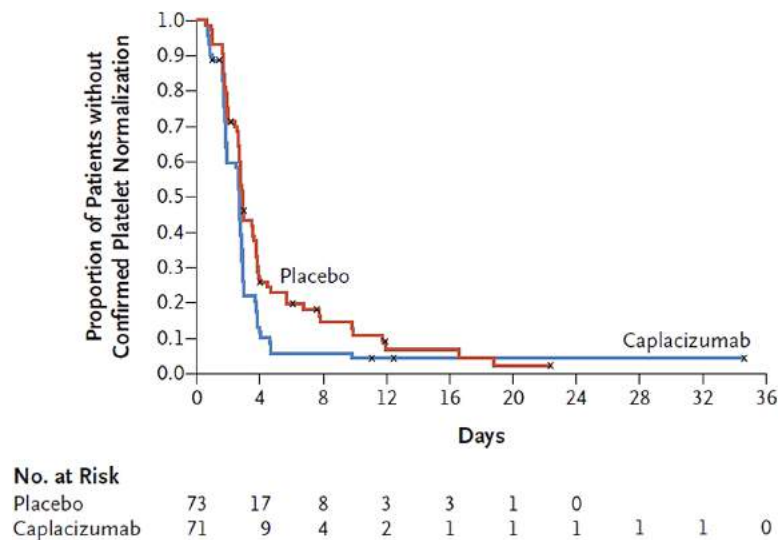


図6 後天性 TTP に対するカブラシズマブ Phase 3 試験 (文献 8)

血漿交換療法と副腎皮質ステロイドに、カブラシズマブを併用すると、プラセボ群と比べて、血小板数が正常化するまでの日数を短縮できた。カブラシズマブは、フォンビルブランド因子に対する低分子抗体。

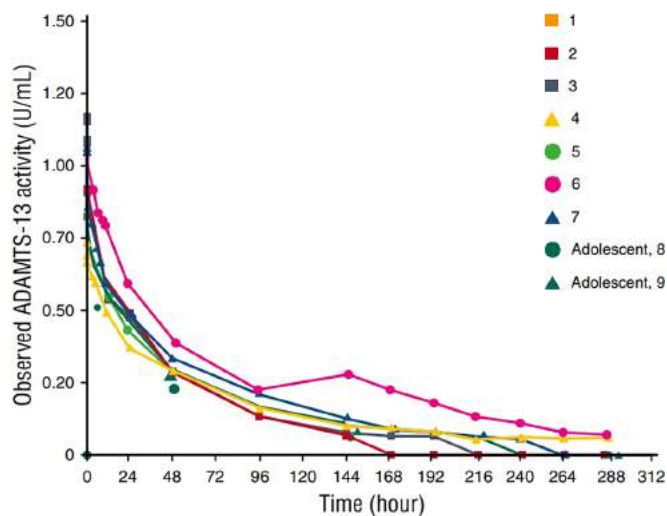


図7 先天性 TTP に対する遺伝子組換え ADAMTS13 製剤の薬物動態試験 (文献 5)  
血漿由来 ADAMTS13 と同等の薬物動態を示した。

はリツキシマブを早期に併用することで、カブラシズマブの投与期間を短くする提案が海外の総説に掲載されている<sup>1,2)</sup>。

## 15. 遺伝子組換え ADAMTS13

先天性 TTP 患者は、これまで黄疸あるいは血小板減少時に FFP の輸注を受けていた<sup>3)</sup>。再発を繰り返

す症例、あるいは妊婦は定期輸注を行っていた<sup>3,4)</sup>。先天性 TTP に対する FFP 製剤の有効性は高いが、発熱、じんま疹、血圧低下などのアレルギー症状と感染症合併のリスクが、課題とされる<sup>3,6)</sup>。先天性 TTP 患者を対象にした遺伝子組換え ADAMTS13 製剤の Phase 1 試験では薬物動態が調べられ、FFP との同等性が確認された (図 7)<sup>8)</sup>。現在、標準的治療を対象群とした、国際共同試験が進められている。試験が



成功すれば、FFPに代わる標準的治療になることが強く予想される。

## 16. その他の新薬

リツキシマブを投与するとBリンパ球は消失するが、自己抗体を産生する形質細胞は体内に残る。このことから、プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブが、難治性の後天性TTPに対して試され、少数例であるが有効性が確認されている<sup>1)</sup>。なお、非臨床試験の成績として、過剰量の遺伝子組換えADAMTS13製剤を投与すると、後天性TTPの治療に有効な可能性がある<sup>1)</sup>。また、自己抗体が結合できない変異型ADAMTS13を投与すると、血漿交換療法が不要になることも期待される<sup>1,2)</sup>。

## 17. おわりに

後天性TTPは1990年代に、血漿交換療法により死亡率が9割から1割に低下した。2010年代はリツキシマブの臨床応用により、再発・難治例が救済された。今後、遺伝子組換えADAMTS13、カプラシマブ、ボルテゾミブなど、分子標的治療薬の登場により、患者の生活の質(QOL)が改善されることが、大いに期待される。

著者の利益相反(COI)の開示：

役員・顧問職・社員など(全薬工業)、臨床研究(治療)(サノフィ)

## 文献

- Mazepa MA, Masias C, Chaturvedi S: How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: The risks, benefits and unknowns. *Blood* **134**: 415–420, 2019.
- Dane K, Chaturvedi S: Beyond plasma exchange: Novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2018**: 539–547, 2018.
- Hovinga JAK, George JN: Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **381**: 1653–1662, 2019.
- 松本雅則：血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断と治療。 *血栓止血誌* **30**: 155–159, 2019.
- Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, Kremer Hovinga JA, Kajiwara M, Fujimura Y, Maggiore C, Doralt J, Hibbard C, Martell L, Ewenstein B: Recombinant ADAMTS-13: First in human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **130**: 2055–2063, 2017.
- 難治性疾患等政策研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」TTPグループ；松本雅則，藤村吉博，和田英夫，小亀浩市，宮川義隆，上田恭典，日笠聡，森木隆典，八木秀男，宮田敏行，村田満：血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)診療ガイド2017。 *臨床血液* **58**: 271–281, 2017.
- 宮川義隆：免疫性血小板減少症と血栓性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ。 *臨床血液* **60**: 480–487, 2019.
- Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK: Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **380**: 335–346, 2019.
- Fujimura Y, Matsumoto M: Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998–2008. *Inter Med* **49**: 7–15, 2010.
- Matsumoto M, Bennett CL, Isonishi A, Qureshi Z, Hori Y, Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Fujimura Y: Acquired idiopathic ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in a population from Japan. *PLoS One* **7**: e33029, 2012.
- van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, von Krogh AS, Schneppenheim R, Aebi-Huber I, Büttikofer L, Largiadèr CR, Cermakova Z, Kokame K, Miyata T, Yagi H, Terrell DR, Vesely SK, Matsumoto M, Lämmle B, Fujimura Y, Kremer Hovinga JA; Hereditary TTP Registry: The international hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura registry: Key findings at enrollment until 2017. *Haematologica* **104**: 2107–2116, 2019.
- Fujimura Y, Matsumoto M, Kokame K, Isonishi A, Soejima K, Akiyama N, Tomiyama J, Natori K, Kuranishi Y, Imamura Y, Inoue N, Higasa S, Seike M, Kozuka T, Hara M, Wada H, Murata M, Ikeda Y, Miyata T, George JN: Pregnancy-induced thrombocytopenia and TTP, and the risk of fetal death, in Uphaw-Shulman syndrome: A series of 15 pregnancies in 9 genotyped patients. *Brit J Haematol* **144**: 742–754, 2008.
- Chiasakul T, Cuker A: Clinical and laboratory diagnosis of TTP: An integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2018**: 530–538, 2018.
- George JN: TTP: Long term outcomes following recovery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2018**: 548–552, 2018.
- Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, Sun L, Upadhyay V, Hamdan A, Brunner AM, Gansner JM, Viswanathan S, Kaufman RM, Uhl L, Stowell CP, Dzik WH, Makar RS: Derivation and external validation of the PLAMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: A cohort study. *Lancet Hematol* **4**: e157–e164, 2017.
- Upadhyay VA, Geisler BP, Sun L, Uhl L, Kaufman RM, Stowell C, Makar RS, Bendapudi PK: Utilizing PASMIC score-based approach in the management of suspected immune thrombotic thrombocytopenic purpura: A cost minimization analysis within the Harvard TMA research collaborative. *Br J Haematol* **186**: 490–498, 2019.
- Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K,

- Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridet C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies: Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The France TMA reference center experience. *PLoS One* **5**: e10208, 2010.
- 18) Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Throm Haemost* **15**: 312–322, 2017.
- 19) Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ: Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* **136**: 451–461, 2006.
- 20) Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, Schwarzwinger M, Galicier L, Vanhille P, Vernant JP, Bordessoule D, Guidet B, Azoulay E, Mariotte E, Rondeau E, Mira JP, Wynckel A, Clabault K, Choukroun G, Presne C, Pourrat J, Hamidou M, Coppo P; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center: Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Crit Care Med* **40**: 104–111, 2012.
- 21) 宮川義隆：白熱！医師主導治験の現場。 *臨床血液* **57**: 2145–2150, 2016.
- 22) Miyakawa Y, Imada K, Ichinohe T, Nishio K, Abe T, Murata M, Ueda Y, Fujimura Y, Matsumoto M, Okamoto S: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura refractory to conventional therapy. *Int J Hematol* **104**: 228–235, 2016.
- 23) Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ: A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **118**: 1756–1753, 2011.
- 24) Peyvandi F, Lavoretano S, Palla R, Feys HB, Vanhoorelbeke K, Battaglioli T, Valsecchi C, Canciani MT, Fabris F, Zver S, Réti M, Mikovic D, Karimi M, Giuffrida G, Laurenti L, Mannucci PM: ADAMTS13 and anti-ADAMTS13 antibodies as markers for recurrence of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during remission. *Haematologica* **93**: 232–239, 2008.
- 25) Hie M, Gay J, Galicier L, Provôt F, Presne C, Poullin P, Bonmarchand G, Wynckel A, Benhamou Y, Vanhille P, Servais A, Bordessoule D, Coindre JP, Hamidou M, Vernant JP, Veyradier A, Coppo P; French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre: Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **124**: 204–210, 2014.