2.2 緒言

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）は、血小板膜糖蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板や巨核球に結合する結果、主として脾臓の網内系細胞における血小板破壊の亢進が起こり、また、骨髄における血小板産生が抑制されることにより、血小板減少を来す後天性の自己免疫性疾患である。血小板産生の抑制よりも、産生された血小板の破壊の亢進により血小板減少を来すことが主な病態と考えられる。主たる血小板破壊機序は、血小板に対する自己抗体を介した免疫反応によるものと考えられる。ITP では網内系マクロファージが抗血小板自己抗体によりオプソニン化された血小板を大量に貪食することで、自己反応性 T 細胞が活性化され、B 細胞からの抗血小板自己抗体産生を刺激する。マクロファージ、T 細胞及び B 細胞による病的ループが成立し、抗血小板自己抗体の過剰な産生が維持されることが、ITP の病態の維持機構であると考えられる。また、抗血小板自己抗体は血小板のみならず骨髄巨核球にも結合することから、抗血小板自己抗体が巨核球の成熟障害や細胞傷害を誘発し、血小板産生を抑制することも明らかにされている。

ITP の治療では、First line 治療として副腎皮質ステロイド投与、Second line 治療としてトロンボポエチン受容体作動薬又はリツキシマブの投与、若しくは脾臓摘出術が施行される。効果不十分例に対しては、保険適応外のアザチオプリンなどの免疫抑制剤が Third line 治療として用いられる。

R788（ホスタマチニブナトリウム水和物）は、米国 Rigel Pharmaceuticals 社が創製した経口の脾臓チロシンキナーゼ（Syk）阻害剤である。活性本体である R406 がマクロファージに発現する Fcγ 受容体を介したシグナル伝達を抑制し、抗血小板自己抗体と結合した血小板のマクロファージによる破壊を抑制する。また、B 細胞は、活性化することで、高い抗体産生能を有する形質細胞に分化するが、Syk 阻害により、B 細胞の活性化が低下することが報告されている。さらに、R406 が B 細胞に発現する B 細胞受容体のシグナル伝達を抑制することが *in vitro* 試験により確認されていることからも（2.6.2.2.1.5 及び 2.6.2.2.1.6 参照）、R406 は、B 細胞における抗血小板自己抗体の産生を直接的に抑制する可能性がある。

R788 は、自己抗体を介した血小板破壊のメカニズムを直接標的とし、既存療法とは異なる作用機序を示す治療薬として開発された。R788 は、副腎皮質ステロイドをはじめとする既存療法で効果不十分な ITP 患者に対する新たな治療選択肢として重要な治療薬となると期待される。

R788 は米国で「既存療法で効果が不十分であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療」の効能・効果、「100 mg 1 日 2 回（150 mg 1 日 2 回に増量可）」の用法・用量で 2018 年 5 月に販売が開始され、その後、欧州を含む各国で販売されている。

本邦では、慢性 ITP 患者を適応とした開発を 2019 年より開始し、2020 年 2 月に ITP 治療薬として希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（R2 薬）第 455 号）を取得した。国内第 III 相臨床試験では、プラセボを上回る有効性が認められ、長期投与における安全性及び有効性も確認された。また海外第 III 相臨床試験及び海外第 III 相継続投与試験と同様の成績が認められたことから、日本人の慢性 ITP 患者における有効性及び安全性は確認されたと考えられる。これより、慢性 ITP の効能・効果を有する治療薬として、R788 の製造販売承認申請を行うこととした。