

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：60箇月

微小血栓形成阻害剤**一本鎖ヒト化抗von Willebrand因子モノクローナル抗体
カブラシズマブ（遺伝子組換え）製剤**

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

カブリビ® 注射用10mg**Cablivi® Injection**

承認番号	30400AMX00437
販売開始	—

CBLIeL01

**Cablivi®
sanofi****1. 警告**

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
[8.1-8.3、10.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者〔出血を助長するおそれがある。〕[9.1.1 参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

成 分		1バイアル中の分量 ^{注1)}
有効成分	カブラシズマブ(遺伝子組換え)	12.5mg
添 加 剤	無水クエン酸	0.21mg
	クエン酸ナトリウム水和物	5.58mg
	精製白糖	70mg
	ポリソルベート80	0.11mg
添付溶解液	1シリンジ中 日局注射用水	1mL

本剤は大腸菌を用いて製造される。

注1) 本品は調製時の損失を考慮し、カブラシズマブ（遺伝子組換え）10mgが投与できるよう、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色の固体（凍結乾燥製剤）
pH	6.3～6.7 ^{注2)}
浸透圧比 ^{注3)}	約1 ^{注2)}

注2) 1バイアルを水1mLで溶解した時

注3) 生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

6. 用法及び用量

成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、本剤の投与初日は、血漿交換前に10mgを静脈内投与し、血漿交換終了後に10mgを皮下投与する。その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後に1日1回10mgを皮下投与する。血漿交換期間後は、1日1回10mgを30日間皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、血漿交換期間後30日間を超えて本剤の投与を継続することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤による治療は血漿交換及び適切な免疫抑制薬による標準療法と併用すること。
- 7.2 本剤による治療は可能な限り血漿交換療法の開始と同時期に開始すること。本剤の初回投与は血漿交換開始の15分前までに完了すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

- 7.3 血漿交換期間に本剤の投与を忘れた場合は、気付いた時点で速やかに投与すること。なお、血漿交換期間後に本剤の投与を忘れた場合には、投与予定時刻から12時間以内であれば投与することができる。12時間を超えた場合は、投与を1回省略し、通常の投与スケジュールに従い、次回分から投与すること。
- 7.4 血漿交換期間後30日間終了時点で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の症状又は徴候（ADAMTS13活性の低下持続等）が認められる場合は、免疫抑制療法の最適化を実施した上で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の症状又は徴候（ADAMTS13活性の低下持続等）が消失するまで本剤の投与を継続することができる。ただし、本剤の投与期間は症例ごとの後天性血栓性血小板減少性紫斑病の再発リスク及び出血リスクを考慮して決定し、血漿交換期間後30日間を超えて本剤を投与する場合は4週間までを目安として漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 7.5 本剤投与期間中に2回以上後天性血栓性血小板減少性紫斑病の再発が認められた場合は、2回目の再発に対する再投与は行わず、本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は出血の危険性を増大させる。本剤の投与により、生命を脅かす致死的な出血を含む大出血が報告されているため、出血等の徴候を注意深く観察すること。臨床的に重大な出血が生じた場合は、本剤の投与を中断し、必要に応じて血液専門医とも相談のうえ、迅速に止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行うこと。本剤の投与を再開する場合は、出血の徴候がないか、注意深く観察すること。[1.、8.2、8.3、10.2、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与により、挫傷や出血が生じやすいこと、鼻血や歯茎からの出血が起こる可能性があること、通常よりも止血に時間がかかる可能性があることを患者に説明すること。通常とは異なる又は過度の挫傷、出血又は大出血の症状（頭痛、呼吸困難、疲労、低血圧、失神等を伴う）があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者に指導すること。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を投与している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。[1.、8.1、8.3、11.1.1 参照]
- 8.3 待機的手術、侵襲的な歯科処置又は他の侵襲的処置の7日前には本剤の投与を中止すること。手術による出血の危険性が消失し、本剤の投与を再開した後は、出血の徴候がないか注意深く観察すること。緊急手術が必要な場合には、血液専門医とも相談のうえ、止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行うこと。[1.、8.1、8.2、11.1.1 参照]
- 8.4 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
 - ・本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
 - ・自己投与は血漿交換期間後の1日1回10mg皮下投与の場合のみとすること。

- ・自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- ・自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は医療機関へ連絡するよう患者に指導すること。
- ・使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 活動性の出血を呈する患者（臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者を除く）又は出血リスクの高い患者

活動性の出血（臨床的に重大な出血を除く）又は基礎疾患に凝固障害（例えば血友病や他の血液凝固因子欠乏症）のある患者では治療上の有益性と危険性について検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与する場合は、観察を十分に行うこと。出血を助長する又は出血の危険性が増大する可能性がある。[2.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

治療上の有益性と危険性について検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与する場合は、観察を十分に行うこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。出血の危険性が増大するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠モルモットで胎児へ移行することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬（ビタミンK拮抗薬、経口ロソピテン阻害薬、凝固第X因子阻害薬、高用量ヘパリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等） [1.、8.1 参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるため、治療上の有益性と危険性を評価して慎重に判断すること。投与中は観察を十分に行い、出血の発現に注意すること。	本剤は止血及び凝固に影響を及ぼす薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤（チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、アセチルサリチル酸等） [1.、8.1 参照]		本剤及び抗血小板薬の薬理作用のため、これら薬剤との併用により出血の危険性が増大するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

脳出血（頻度不明）、消化管出血（頻度不明）等の生命を脅かす致死的な出血を含む大出血、鼻出血（18.6%）、歯肉出血（10.2%）等があらわれることがある。[1.、8.1-8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害		直腸出血、腹壁血腫、下痢
腎および尿路障害		血尿
生殖系および乳房障害		陰茎出血、月経過多
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応、発熱	カテーテル留置部位出血、注射部位出血、疲労
傷害、中毒および処置合併症		挫傷
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛
神経系障害		頭痛
皮膚および皮下組織障害		蕁麻疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤のバイアルと添付溶解液のシリンジが室温に戻っていることを確認すること。

14.1.2 単回投与用の溶解液を得るために、シリンジ中の日局注射用水1mLを用いて本剤を溶解すること。

14.1.3 ケーキ状の塊又は粉末が完全に溶解するまで、バイアルを穏やかに揺り動かすこと。振とうしないこと。

14.1.4 溶解した薬剤が無色澄明であることを目視により確認すること。溶解した薬剤はすべてバイアルからシリンジに移すこと。

14.1.5 溶解した薬剤はすぐに投与すること。すぐに投与できない場合、冷蔵保存（2℃～8℃）し、溶解後4時間以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 初日の初回投与は、静脈内投与すること。その後の投与は、へその周囲を避けて腹部の適切な部位に皮下注射すること。腹部の同一部位に連続して皮下注射しないこと。

14.2.2 他の製剤と混合しないこと。

14.2.3 静脈内投与の際、静脈ラインを使用する場合は、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液のいずれかでラインをフラッシュすること。

14.2.4 投与前の溶解液に異物や変色が見られた場合は使用しないこと。

14.2.5 シリンジ内の溶解液は全量投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 患者が家庭で保存する場合には、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で2ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。

14.3.2 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外第Ⅲ相試験（ALX0681-C301/HERCULES試験）では、本剤投与下で産生された抗薬物抗体が本剤投与患者の3.1%に認められ、その全例で中和抗体が認められた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202試験）では、本剤投与下で産生された抗薬物抗体が本剤投与患者の14.3%に認められ、その全例で中和抗体が認められた。抗体発現と臨床効果及び安全性との関連は明らかではない。

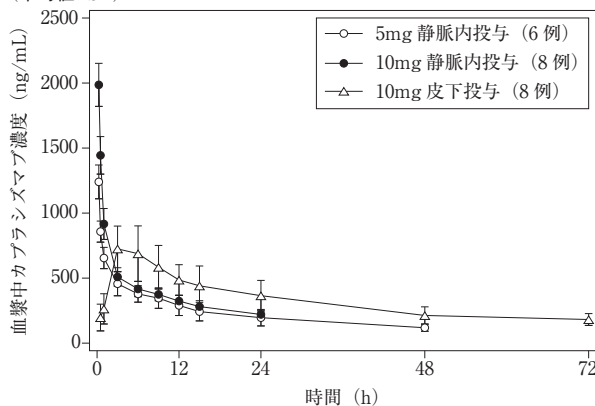
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（第Ⅰ相試験）

日本人健康被験者に本剤5mg^{注1)}及び10mgを単回静脈内投与、並びに本剤10mgを単回皮下投与したときの本剤の血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。
注1) 本剤の承認された用量は1回10mgである。

日本人健康被験者に本剤を単回投与したときの本剤の血漿中濃度推移（平均値±SD）



日本人健康被験者に本剤を単回投与したときの本剤の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注2)} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	CL (mL/h)	V _z (mL)
5 mg iv	6	1240±129.9	0.25 (0.25-0.25)	21.29±4.866	14740±4419	310.3±104.6	8952±1060
10mg iv	8	1986±165.5	0.25 (0.25-0.3)	21.06±5.433	17020±3837	569.8±123.6	16630±1986
10mg sc	8	749.8±205.3	3.020 (2.97-6)	36.88±9.943	31850±10380	326.1±137.9	16190±5023

平均値±SD iv：静脈内投与 sc：皮下投与

注2) 中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与（第Ⅰ相試験）

日本人健康被験者に本剤10mgを1日1回7日間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

日本人健康被験者に本剤を反復投与したときの本剤の薬物動態パラメータ

投与日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注3)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (h·ng/mL)	R _{AUC} ^{注4)}
1日目	9	679.2±275.9	3.00 (3-9)	11360±4273	
7日目	9	468.3±150.8	3.00 (2.95-3.02)	8439±1836	0.7862±0.1545

平均値±SD

注3) 中央値（最小値-最大値）

注4) R_{AUC}=7日目のAUC₀₋₂₄/1日目のAUC₀₋₂₄

16.1.3 後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）患者における血漿中濃度

母集団薬物動態/薬力学（PK/PD）モデルを用いて、後天性TTP患者に本剤10mgを初回静脈内投与後、血漿交換を実施せずに本剤10mgを1日1回反復皮下投与したときの曝露量をシミュレーションした結果、定常状態におけるC_{max}（中央値）は609.4ng/mL、トラフ血漿中濃度（中央値）は435.5ng/mL、AUC₀₋₂₄（中央値）は12473ng·h/mLであった²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

後天性TTP患者における母集団薬物動態/薬力学（PK/PD）解析の結果、軽度（クレアチニンクリアランス60mL/min以上90mL/min未満）、中等度（クレアチニンクリアランス30mL/min以上60mL/min未満）又は重度（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）の腎機能障害を有する患者と健康被験者（クレアチニンクリアランス90mL/min以上）との間で、本剤の薬物動態に差は認められなかった²⁾。

16.6.2 小児

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。成人被験者（18歳以上）を対象とした臨床試験で得られた併合データを基に、本剤の曝露量と全von Willebrand因子抗原（VWF:Ag）との相互作用を検討した母集団薬物動態/薬力学（PK/PD）モデルを構築した。母集団PK/PDモデルを用いて、本剤の曝露量を予測してシミュレーションした結果、体重40kg以上の小児に本剤10mg/日を投与した場合、本剤の薬物動態は成人と同様であると予測された²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ALX0681-C202

後天性TTPの被験者を対象に、標準治療（血漿交換、免疫抑制療法）に追加して本剤を投与する単群、非盲検試験を実施した。

有効性解析は、PP集団^{注1)}（n=15）を対象として行った。

注) 治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除き、治験実施計画書に従って投与及び追跡調査を完了するか、治験実施計画書に従ってTTPの再発が認められた評価可能な被験者

安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された全ての被験者とした。

本試験では、登録前に最大1回血漿交換を受けた被験者が組み入れられた。用法及び用量は、登録後最初の血漿交換前に、本剤10mgを静脈内への急速注射により1回投与することとされた。その後の連日血漿交換期間及び30日間の連日血漿交換後期間は、血漿交換終了後2時間以内に本剤10mgを皮下注射により1日1回投与することとされた。

30日間の連日血漿交換後期間以後の治験薬投与の延長については、後天性TTPの症状又は徴候（ADAMTS13活性低下持続等）を示す場合には、治験薬の投与を1週間ずつ追加し、最長で8週間とした。同時に、免疫抑制療法の最適化を行った。治験薬が1回以上投与された被験者では、全治験期間における投与期間の中央値は35日であり、最大の投与期間は69日であった。

本剤の有効性は、全治験期間（治験薬の最終投与後28日間の追跡調査期間を含む）におけるTTP再発割合で評価した（PP集団）。TTP再発は、最初の血小板数の正常化（連日血漿交換を中止しても血小板数が150,000/μL以上になり、かつその後5日以内に連日血漿交換を中止した場合）後に再発した血小板減少症で連日血漿交換の再開を要するものと定義した。

PP集団において、全治験期間中に1名（6.7%）の被験者でTTPの再発が認められ、事前に規定された成功基準（20%以下）を満たした。TTP関連死又は治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントを有する被験者は認められなかった³⁾。

安全性解析対象集団において、12名（57.1%）の被験者で副作用が認められた。高頻度で認められた副作用は、ALT増加2名（9.5%）、鼻出血2名（9.5%）及び胃腸出血2名（9.5%）であった⁴⁾。[7.2、7.4 参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 ALX0681-C301（HERCULES試験）

後天性TTPの被験者145名を対象に、標準治療（血漿交換、免疫抑制療法）に追加して本剤（72名）又はプラセボ（73名）を投与する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。本試験では、ランダム化前に1回血漿交換を受けた

被験者が組み入れられた。ランダム化後最初の血漿交換実施前に、本剤10mg又はプラセボを静脈内への急速注射により1回投与することとされた。その後の連日血漿交換期間及び30日間の連日血漿交換後期間は、血漿交換終了後2時間以内に本剤10mg又はプラセボを皮下注射により1日1回投与することとされた。

30日間の連日血漿交換後期間以後の治験薬の投与延長については、後天性TTPの症状又は徴候（ADAMTS13活性低下持続等）を示す場合には、治験薬の投与を1週間ずつ追加し、最长で4週間とした。同時に、免疫抑制治療の最適化を行った。二重盲検期間における投与期間の中央値は、本剤群で35日であり、本剤の最大の投与期間は65日であった。

本剤の有効性は、血小板数の正常化までの期間（最初に血小板数が $150 \times 10^9/L$ 以上となった後5日以内に連日血漿交換を中止した場合と定義）で検証され、本剤群で、2.69 [1.89, 2.83]日、プラセボ群で2.88 [2.68, 3.56]日（中央値 [95%信頼区間]）と統計的に有意な短縮を示した（ $p=0.0099$ 、神経症状の重症度（GCS 12以下又は13～15）で層別した両側log-rank検定）。血小板数正常化達成確率に関する本剤群のプラセボ群に対するハザード比は1.55であった。

治験薬投与期間におけるTTP関連死、TTP再発、又は1件以上の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントを発現した被験者は、本剤群で9名（12.7%）、プラセボ群で36名（49.3%）であった。

全治験期間（治験薬の最終投与後28日間の追跡調査を含む）におけるTTP再発割合は、本剤群で9名（12.7%）、プラセボ群で28名（38.4%）であった⁵⁾。

難治性TTP（4日間の標準治療後に血小板数の倍増が見られず、LDHが基準値上限を超える場合と定義）は、プラセボ群では3名（4.2%）に認められ、本剤群では認められなかった。本剤群では、臓器障害マーカー（LDH、cTnI及び血清クレアチニン）が正常化するまでの期間が短縮する傾向が観察された。本剤群では、血漿交換日数の短縮、血漿交換量の減少等が認められた⁵⁾。

副作用は、全治験期間を通して本剤群では57.7%（41/71名）に認められた。主な副作用は、鼻出血23.9%（17/71名）、歯肉出血11.3%（8/71名）及び挫傷7.0%（5/71名）であった⁶⁾。[7.2, 7.4 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カブラシズマブはvon Willebrand因子（VWF）のA1ドメインを標的とする遺伝子組換え一本鎖二価ヒト化モノクローナル抗体で、VWFと血小板間の相互作用を阻害することにより、後天性TTPの特徴である超高分子量VWF媒介血小板凝集を抑制する。またVWFの動態へ影響し、本剤が結合したVWFの消失を促進する⁷⁾。

18.2 血小板に対する作用

本剤の*in vitro*での薬理学的特性を、ヒト及び各動物種の血漿検体並びに遺伝子組換えVWF断片を用いて評価したところ、本剤はVWFのA1ドメインに結合することにより、VWFに対する血小板の結合を阻害することが示された⁸⁾。

18.3 後天性TTPモデルに対する作用

ヒト後天性TTPモデルにおいて、本剤はTTPの急性期エピソードである血小板減少、血管内溶血及び赤血球断片化に対して予防効果及び治療効果を示した。また、カブラシズマブの反復投与により、VWF:Ag濃度と血液凝固第Ⅷ因子活性が低下した^{7, 8)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カブラシズマブ（遺伝子組換え）

Caplacizumab (Genetical Recombination) (JAN)

本質：カブラシズマブは、遺伝子組換え一本鎖二価モノクローナル抗体（VH-VH）であり、1～128番目及び132～259番目は、それぞれヒト化抗ヒト von Willebrand因子（VWF）抗体の変領域からなり、相補性決定領域はいずれもラマH鎖抗体に由来する。カブラシズマブは、259個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

20. 取扱い上の注意

薬剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル [プレフィルドシリンジ(日本薬局方注射用水 1 mL) × 1 シリンジ付き]

23. 主要文献

- 社内資料：日本人被験者対象単回及び反復投与第Ⅰ相臨床試験（承認年月日：2022年9月26日、CTD2.7.2.2）
- 社内資料：母集団薬物動態/薬力学解析（承認年月日：2022年9月26日、CTD2.7.2.3）
- 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（承認年月日：2022年9月26日、CTD2.7.3.2）
- 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験ALX0681-C202（承認年月日：2022年9月26日、CTD2.7.6.2）
- 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（承認年月日：2022年9月26日、CTD2.7.3.2）
- 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験ALX0681-C301（承認年月日：2022年9月26日、CTD2.7.6.2）
- 社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2022年9月26日、CTD2.6.2.5）
- 社内資料：非臨床試験の概括評価（承認年月日：2022年9月26日、CTD2.4.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号