

市販直後調査

販売開始後 6 ヶ月

2022 年 9 月作成 (第 1 版)

日本標準商品分類番号

873399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 (2019 年更新版) に準拠して作成

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
カプラシズマブ (遺伝子組換え) 製剤

カブリビ[®] 注射用 10mg
Cablivi[®] Injection

剤形	注射剤 (凍結乾燥製剤)
製剤の規制区分	処方箋医薬品: 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中にカプラシズマブ (遺伝子組換え) を 12.5 mg 含有する。
一般名	和名: カプラシズマブ (遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Caplacizumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2022年 9月 26日 薬価基準収載年月日: 薬価基準未収載 販売開始年月日:
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売: サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連: くすり相談室(平日9:00~17:00) TEL: 0120-109-905 FAX: (03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト: サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本 IF は 2022 年 9 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名(命名法)…………… 4
 - (2) 洋名(命名法)…………… 4
 - (3) ステム(stem)…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 5
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
 - (1) 外観・性状…………… 6
 - (2) 溶解性…………… 6
 - (3) 吸湿性…………… 6
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 8
 - (2) 電解質等の濃度…………… 8
 - (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 10
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 10
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 10
 - (2) 包装…………… 10
 - (3) 予備容量…………… 10
 - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 11
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 14
5. 臨床成績…………… 15
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 15
 - (2) 臨床薬理試験…………… 16
 - (3) 用量反応探索試験…………… 20
 - (4) 検証的試験…………… 38
 - 1) 有効性検証試験…………… 38
 - 2) 安全性試験…………… 54
 - (5) 患者・病態別試験…………… 59
 - (6) 治療的使用…………… 59
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 59
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 59
 - (7) その他…………… 59

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 60
2. 薬理作用…………… 60
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 60
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 61
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 65

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 66
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 66
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 66
 - (3) 中毒域…………… 67
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 67
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 68
 - (1) 解析方法…………… 68

(2) 吸収速度定数	68
(3) 消失速度定数	68
(4) クリアランス	68
(5) 分布容積	68
(6) その他	68
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	68
(1) 解析方法	68
(2) パラメータ変動要因	69
4. 吸収	69
5. 分布	69
(1) 血液-脳関門通過性	69
(2) 血液-胎盤関門通過性	69
(3) 乳汁への移行性	69
(4) 髄液への移行性	69
(5) その他の組織への移行性	69
(6) 血漿蛋白結合率	70
6. 代謝	70
(1) 代謝部位及び代謝経路	70
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	70
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	70
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	70
7. 排泄	70
8. トランスポーターに関する情報	70
9. 透析等による除去率	71
10. 特定の背景を有する患者	71
11. その他	72

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	73
2. 禁忌内容とその理由	73
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	73
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	73
5. 重要な基本的注意とその理由	73
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	75
(1) 合併症・既往歴等のある患者	75
(2) 腎機能障害患者	75
(3) 肝機能障害患者	75
(4) 生殖能を有する者	75
(5) 妊婦	75
(6) 授乳婦	76
(7) 小児等	76
(8) 高齢者	76
7. 相互作用	76
(1) 併用禁忌とその理由	76
(2) 併用注意とその理由	76
8. 副作用	77
(1) 重大な副作用と初期症状	77
(2) その他の副作用	77
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	77
10. 過量投与	77

11. 適用上の注意	78
12. その他の注意	79
(1) 臨床使用に基づく情報	79
(2) 非臨床試験に基づく情報	79

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	80
(1) 薬効薬理試験	80
(2) 安全性薬理試験	80
(3) その他の薬理試験	80
2. 毒性試験	81
(1) 単回投与毒性試験	81
(2) 反復投与毒性試験	81
(3) 遺伝毒性試験	82
(4) がん原性試験	82
(5) 生殖発生毒性試験	83
(6) 局所刺激性試験	84
(7) その他の特殊毒性	84

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	86
2. 有効期間	86
3. 包装状態での貯法	86
4. 取扱い上の注意	86
5. 患者向け資材	86
6. 同一成分・同効薬	86
7. 国際誕生年月日	86
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	87
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	87
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	87
11. 再審査期間	87
12. 投薬期間制限に関する情報	87
13. 各種コード	87
14. 保険給付上の注意	87

XI. 文献

1. 引用文献	88
2. その他の参考文献	89

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	90
2. 海外における臨床支援情報	91

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	93
(1) 粉碎	93
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	93
2. その他の関連資料	93

略語表

略語	英語	略語内容（日本語）
ACT	activated clotting time	活性化凝固時間
ADA	anti-caplacizumab antibody	抗カプラシズマブ抗体
ADAMTS13	a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13	
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALX-0081	caplacizumab	カプラシズマブ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{SS}	area under the curve at steady state	定常状態の曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL	Clearance	クリアランス
CRCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
cTnI	cardiac troponin I	心筋トロポニン I
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
FU	Follow up	追跡調査
FVIII	coagulation factor VIII	凝固第 VIII 因子
FVIII:C	FVIII procoagulant activity	凝固第 VIII 因子活性
GCS	Glasgow coma scale	
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
GP	glycoprotein	糖タンパク質
INR	international normalized ratio	国際標準比
ITO	intention-to-observe	
ITT	intent-to-treat	
IV	intravenous	静脈内
KM	Kaplan-Meier	
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MD	multiple dose	反復投与
mITT	modified intent-to-treat	

略語	英語	略語内容（日本語）
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PE	plasma exchange	血漿交換
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PP	per protocol	
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
pre-Ab	pre-existing antibody	既存抗体
RICO	ristocetin cofactor activity	リストセチン・コファクター活性
RIPA	ristocetin-induced platelet aggregation	リストセチン誘導血小板凝集
SAD	single ascending dose	用量漸増単回投与
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SC	subcutaneous	皮下
SMMSE	standardized mini mental state examination	標準化ミニメンタルステート検査
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach peak concentration	最高血漿中濃度到達時間
TE-ADA	treatment-emergent anti-drug antibody	治験薬投与下で産生された抗カプラシズマブ抗体
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下での有害事象
TE-NAb	treatment-emergent neutralizing antibody	治験薬投与下で産生された中和抗体
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限
UL-VWF	ultra-large von Willebrand factor	超高分子量 von Willebrand 因子
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子
VWF:Ag	von Willebrand factor antigen	von Willebrand 因子抗原

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

カブリビ注射用 10mg (以下、本剤) は、カブラシズマブの凍結乾燥注射剤で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の新規治療薬としてサノフィと Ablynx 社によって開発された。

後天性 TTP の臨床現場では、血漿交換 (PE) と免疫抑制薬 (ステロイド薬、リツキシマブなど) を組み合わせた標準治療により、疾患関連死亡率は大幅に減少したが、重大な合併症や急性期死亡率の更なる低減のため、依然として新たな治療薬が求められている。

カブラシズマブは、止血における重要なタンパク質である von Willebrand 因子 (VWF) の A1 ドメインに結合する新規作用機序を有し、VWF を介した血小板の接着及び凝集を迅速かつ直接的に阻害することにより、後天性 TTP 患者における微小血栓形成を予防する。

後天性 TTP 患者血漿を用いた *in vitro* 試験において、カブラシズマブの VWF 結合特異性が示され、またヒヒの後天性 TTP モデルによる *in vivo* 試験により TTP 初期症状に対する予防及び治療効果が示唆された。後天性 TTP 患者を対象とした海外第Ⅲ相プラセボ対象試験において、本剤は血小板数の正常化までの期間を短縮し、再発を抑制することが示された。また TTP 関連死や TTP 再発を含む TTP 関連事象の発現が減少することが確認された。更に、血小板数の正常化及び再発抑制に対する効果により、PE の必要性を低減し、入院日数及び ICU 入室日数の減少も示された。以上のとおり、後天性 TTP 患者を対象とした臨床試験において有効性及び安全性が確認されたことから、海外では米国及び欧州をはじめ 40 カ国以上 (2022 年 9 月現在) で後天性 TTP 患者の治療薬として承認されている。

本邦においては、日本人後天性 TTP 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験により、海外第Ⅲ相試験成績と同様の有効性及び安全性が確認されたことから、新医薬品の承認申請を行い、2022 年 9 月に「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」の適応で承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 標準治療 (血漿交換及び免疫抑制薬) との併用で、初回は静脈内投与、2 回目以降は 1 日 1 回皮下投与する。
(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
- 2) 後天性 TTP と診断され、血漿交換が必要で無作為化前に血漿交換を 1 回受けた患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (HERCULES 試験/ALX0681-C301 試験) において、プラセボ群に対して本剤群で血小板数の正常化までの期間を有意に短縮することが検証された (層別 log-rank 検定、 $p=0.01$)。中央値は本剤群で 2.69 日 (95%CI : 1.89, 2.83)、プラセボ群で 2.88 日 (95%CI : 2.68, 3.56) であり、本剤群のプラセボ群に対するハザード比は 1.55 (95%CI : 1.09, 2.19) である。
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
- 3) 後天性 TTP と診断され、血漿交換が必要で本試験登録前に血漿交換を最大 1 回受けた日本人患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ALX0681-C202 試験) において、全治験期間中の TTP 再発は 1 例 (6.7%) であり、本剤の有効性が示された (成功基準 : 再発率 20% 以下)。
(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
- 4) 重大な副作用として、出血が報告されている。主な副作用 (発現率 10% 以上) は、鼻出血、歯肉出血、注射部位反応、発熱である。

詳細については、添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 本剤は、血小板とVWFの相互作用による微小血栓の形成を直接的に阻害する、世界初のナノボディ®による治療薬である。 (「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：カブリビを適正にご使用いただくために ・患者向け資料：患者向け冊子（カブリビによる治療を始める患者さんへ）、患者安全性カード（医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/ 参照）
最適使用推進ガイドライン		
保険適用上の留意事項通知		

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。
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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
出血	重篤な過敏症反応 抗血栓薬との併用時の出血	肝機能障害のある患者への使用 再投与時の安全性 12歳以上かつ体重40kg以上の小児への使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析による安全対策の検討		通常のリスク最小化活動： 添付文書・患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査 一般使用成績調査		追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成、提供 患者向け資材の作成、提供
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

カブリビ®注射用 10mg

(2) 洋名

CABLIVI® injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

カプラシズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Caplacizumab (Genetical Recombination) (JAN)

caplacizumab (INN)

(3) ステム（stem）

-mab：モノクローナル抗体

-zumab：ヒト化モノクローナル抗体

3. 構造式又は示性式

カプラシズマブは、トリアラニンリンカーによって遺伝的に連結されている 2 つの同一のヒト化構成単位（PMP12A2h1）からなる、大腸菌で産生される配列最適化二価ナノボディ®である。カプラシズマブは 259 個のアミノ酸残基からなり、分子量は 27876 Da である。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGRFTS YNPMGWFRQA PGKGRELVAA
ISRTGGSTYY PDSVEGRFTI SRDNAKRMVY LQMNSLRAED TAVYYCAAAG
VRAEDGRVRT LPSEYTFWGQ GTQVTVSSAA AEVQLVESGG GLVQPGGSLR
LSCAASGRTF SYNPMGWFRQ APGKGRELVA AISRTGGSTY YPDSVEGRFT
ISRNAKRMV YLQMNSLRAE DTAVYYCAA GVRAEDGRVR TLPSEYTFWG
QGTQVTVSS
```

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂₁₃H₁₈₉₁N₃₅₇O₃₈₀S₁₀

分子量：27876 Da

5. 化学名(命名法)又は本質

本質：カプラシズマブは、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）抗体の可変領域からなり、相補性決定領域はいずれもラマ H 鎖抗体に由来する。カプラシズマブは、259 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ALX-0081（開発コード）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明の液

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

浸透圧：240～360 mOsm/kg

等電点：10.36 ± 0.10

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：SDS キャピラリーゲル電気泳動法、ペプチドマップ法、イオン交換クロマトグラフィー、表面プラズモン共鳴法

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

<凍結乾燥注射剤>

外観	ゴム栓で施栓された無色澄明のガラスバイアル（単回使用）
性状	白色の固体（凍結乾燥製剤）

<添付溶解液>^{注)}

外観	ゴム栓で施栓されたプレフィルドシリンジ 
性状	無色澄明の液で、においはない

注) 日本薬局方各条「注射用水（容器入り）」に適合する

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.3～6.7（1 バイアルを水 1 mL で溶解した時）

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

バイアル

特殊な気体（窒素置換等）の有無：有（窒素）

バイアル内は常圧である

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	成 分	1 バイアル中の分量 ^{注)}
有効成分	カブラシズマブ（遺伝子組換え）	12.5 mg
添加剤	無水クエン酸	0.21 mg
	クエン酸ナトリウム水和物	5.58 mg
	精製白糖	70 mg
	ポリソルベート 80	0.11 mg

本剤は大腸菌を用いて製造される。

注) 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）10 mg が投与できるよう過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

日局注射用水：1 シリンジ中 1 mL

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質関連物質、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

カブリビ注射用凍結乾燥製剤の安定性試験の概要

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5°C ± 3°C	60 ヶ月	ガラスバイアル及びブチルゴム栓	規格内
加速試験	25°C ± 2°C/ 60%RH ± 5% RH	60 ヶ月		規格内
苛酷試験	40°C ± 2°C/ 75%RH ± 5% RH	24 ヶ月		12 ヶ月時点では規格内。18 ヶ月時点で水分含量が規格外となった。
光安定性	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上			規格内：光による影響は認められなかった。

試験項目：性状、pH、浸透圧、純度、含量 等

IV. 製剤に関する項目

添付溶解液の安定性試験の概要

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2°C~8°C/ 成り行き RH	60 ヶ月	プレフィ ルドシリ ンジ	規格内
	30°C±2°C/ 65%RH±5% RH	60 ヶ月		規格内
加速試験	40°C±2°C/ 75%RH±5% RH	6 ヶ月		規格内

試験項目：性状、pH、不溶性異物 等

室温での追加保存における安定性：

本剤を室温で最大 2 ヶ月間追加保存した場合の安定性について評価した。

製剤の保存条件 (5°C±3°C) で少なくとも 48 ヶ月間保存した後、30°C±2°C/75% RH±5% RH で 6 ヶ月間及び 40°C±2°C/75% RH±5% RH で 3 ヶ月間保存したとき、安定性データは規格内であった。

温度サイクリング試験：

本剤の品質に対する製造、保存及び／又は配送中における潜在的な温度変動の影響について、温度サイクリング試験により評価した。

25°C±2°C/60% RH±5% RH から 5°C±3°Cへ、5 及び 10 サイクルした後の安定性データは全て規格内であった。さらに 40°C±2°C/75% RH±5% RH から 5°C±3°Cへ、3 サイクル後の安定性データも規格内であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤を注射用水 1 mL で溶解し、用量 10 mg/mL の単回投与用の注射液を調製する。

臨床使用時の投与器具及び手順を用いて溶液を調製した後の品質について、以下の使用時安定性試験により評価した。

ポリプロピレン製シリンジを用いた使用時安定性：

注射用水での溶液調製、シリンジ及び針による調製液の吸引など、通常の臨床現場での手順を再現した。溶解した製剤をポリプロピレン製シリンジに入れ、25°C±2°C/60% RH±5% RH で 24 時間保存した後、30G の針から圧出したときの安定性データは全て規格内であった。

5°C±3°Cで 0、12 及び 36 ヶ月保存した後の使用時安定性：

製剤を 5°C±3°Cで 0、12 及び 36 ヶ月保存した後、それぞれの調製液をシリンジ内で、25°C及び 40°Cで 24 時間保存したとき、製造直後の出荷時データと比較して溶液の品質に影響は認められなかった。

使用時カテーテル試験：

静脈カテーテルによる製剤の急速静脈内 (IV) 投与の妥当性について、一般的に使用される静脈カテーテル (ポリエチレン及びポリ塩化ビニル製の灌流ライン) 及び洗浄液 (生理食塩液又は 5% グルコース溶液) を用いた追加の使用時安定性試験により評価した結果、全て規格内であった。

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

12.5 mg×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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

凍結乾燥注射剤：

無色澄明ガラスバイアル及びブチルゴム栓、並びにポリプロピレン製の開封防止用フリップオフキャップを備えたアルミニウムクrimpシール

添付溶解液：

ガラス製シリンジ、ブチルゴム栓、並びにポリカーボネート製ルアーロック式先端キャップ及びポリプロピレン製タンパーエビデントシール

11. 別途提供される資材類

インジェクションセット [調整器具（ツートック）、注射針（セイフティニードル）、消毒綿]

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人 TTP 患者における有効性及び安全性を評価した第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202 試験）で用いた本剤の用法及び用量は、健康被験者、後天性 TTP 患者及び経皮的冠動脈形成術（PCI）患者に本剤を IV 投与及び皮下（SC）投与した様々な海外臨床試験で得られた薬物動態（PK）と薬力学（PD）関係を検討したデータセットに基づき構築した PK/PD モデルを基に設定した。

<静脈内投与>

健康被験者及び経皮的冠動脈形成術を受けた安定狭心症患者を対象に実施した第Ⅰ相試験（ALX-0081-01/06 試験、ALX-0081-1.2/08 試験）において、2～12 mg の用量範囲内で単回静脈内投与することで von Willebrand 因子（VWF）の標的飽和が起こることが示され、また後天性 TTP 患者の VWF 濃度は健康成人よりも高いと考えられることから、VWF 活性の「可能な限り迅速な」阻害を確実に達成し、かつ安全性が示された静脈内投与量である、10 mg を用量として選択した。

<1日1回10 mg の30日間 SC 投与>

本剤の推奨用法及び用量については、血小板の VWF への結合を安全かつ完全に阻害するように設計された。標的である VWF 阻害はリストセチン・コファクター（RICO）活性を指標として評価し、RICO の完全阻害の閾値を 20%未満とした。希少疾患で迅速処置が必要な後天性 TTP 患者を対象とした忍容性試験には限界があることから、先ず健康被験者を対象に異なる用法・用量を投与した第Ⅰ相試験（ALX-0681-1.1/08 試験）により、TTP 患者に使用可能な用量を検討した。健康被験者に本剤 2～16mg を単回 SC 投与した結果、10 mg 以上で完全に安定した RICO 20%未満の VWF 阻害が 24 時間観察された。また 1 日 1 回 10mg を連日 7 日間又は 14 日間 SC 投与した結果、試験期間中安定した RICO の阻害効果が見られ、本剤投与中止により完全に回復した。いずれも評価した用量における忍容性は良好であった。

V. 治療に関する項目

健康被験者での試験成績に基づき、18歳以上の後天性 TTP 患者を対象とした第Ⅱ相試験（ALX0681-2.1/10 [TITAN] 試験）では、VWF 活性の可能な限り迅速な阻害を確実に達成するため、安全性が示されている 1 日 1 回 10 mg の用量を選択し、標準治療（血漿交換及び免疫抑制薬）に追加した本剤の用法及び用量の妥当性を評価した。その後の第Ⅲ相試験（ALX0681-C301 [HERCULES] 試験）においても同用量を適用した。これらの試験では、VWF の速やかな阻害を達成するため、後天性 TTP 患者に対し最初の血漿交換（PE）前に本剤 10 mg を 1 回 IV ボーラス投与した。その後、VWF の阻害を維持し、血小板数をより速やかに正常値に戻すため毎回の PE 後に本剤 10 mg を連日 SC 投与した。この投与レジメンにより、本剤の投与を受けたすべての被験者において、目標とした完全な VWF の阻害が観察されたことから、評価した用法及び用量は、血小板/VWF の相互作用を完全に阻害するうえで十分な用量であることが示された。

後天性 TTP 患者が最初の TTP 発症から回復後、次の 30 日間で TTP が悪化する可能性が 50%、将来再発する可能性が 30～50%、TTP の再発が死亡リスクを増大させることが報告されている¹⁾。標準治療に含まれるステロイドは連日 PE 期間中に開始/継続し、連日 PE 終了後は中止を目的として漸減することで効果が消失すると考えられるため、連日 PE 終了後の TTP の再発リスクを抑制する治療の必要性が高い。したがって、連日 PE 期間終了後 30 日間は TTP の再発や臓器障害につながる新たな微小血管内における血小板血栓が発生するリスクが高く、本剤の投与継続が必要な期間と考え、国内外の臨床試験において、連日 PE 期間に加えて連日 PE 終了後 30 日間は本剤を投与することとした。

<投与期間の延長>

後天性 TTP 患者の場合、投与期間は VWF 切断プロテアーゼである ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13) 活性等、後天性 TTP の症状・徴候の回復状況により異なる。ADAMTS13 活性値が利用可能であった多くの被験者で再発時付近の ADAMTS13 活性が 10%未満であったが、TTP の再発の認められなかった被験者では、多くが治験薬投与終了日付近の ADAMTS13 活性が 10%を超えていた。これらの結果を踏まえ、ALX0681-14 C301 試験及び ALX0681-C202 試験では、連日 PE 後期間終了後、TTP の再発の危険因子を基に、それぞれ最長 4 及び 8 週間まで本剤の継続投与を可能とした。これら臨床試験の結果に従い、連日 PE 後期間終了後の本剤の継続の要否は、ADAMTS13 活性が 10%未満を主な目安とし、これに加えて ADAMTS13 に対する自己抗体の存在及び後天性 TTP の症状・徴候の持続状況等の患者の状態を総合的に考慮して、医師が個々の患者毎に判断すべきと考えることから設定した。

<日本人 TTP 患者における用法及び用量>

日本人及び外国人健康被験者を対象に、本剤を単回 IV/SC 投与、又は反復 SC 投与した第Ⅰ相試験（ALX0681-C103 試験）において、日本人と外国人の間に本剤の忍容性、PK 及び PD プロファイルに臨床上意味のある相違はないことが示されたことから、日本人 TTP 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202 試験）では、海外第Ⅲ相試験と同じ用法及び用量を適用した。その結果、日本人後天性 TTP 患者で観察された血漿中カプラシズマブ濃度は、海外後天性 TTP 患者で観察された濃度の幅広い範囲内に収まっているものの、平均的には海外患者で観察された濃度よりも高値を示した。海外後天性 TTP 患者を曝露量の四分位で層別化したところ、日本人後天性 TTP 患者で認められた血漿中カプラシズマブ濃度は、海外後天性 TTP 患者の第

V. 治療に関する項目

4 四分位で観察された血漿中濃度と同程度であった。海外後天性 TTP 患者において、曝露量の 4 つの四分位で有効性と安全性のプロファイルと比較したところ同程度であることが示されており、日本人後天性 TTP 患者においても有害事象の発現割合が高い傾向は認められず、同様の安全性プロファイルが示された。RICO 活性及び VWF:Ag 値から判断して、日本人後天性 TTP 患者においても迅速かつ完全な VWF 活性の阻害が認められており、海外第 II 相及び第 III 相試験で観察されたものと同様の PD プロファイルが示された。国内外の後天性 TTP 患者で同様の PD 及び安全性プロファイルが認められたことを踏まえると、日本人患者で曝露量の平均値が高かったことに臨床的な意義はなく、日本人患者において用量調整は必要ないと考えられる。以上の結果から、国内第 II/III 相試験で用いた投与レジメン及び用量は、日本人後天性 TTP 患者においても適切であることが示された。

<12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児への投与>

ALX-0681-2.1/10 試験及び ALX0681-C301 試験では小児患者の登録を可能としたが、実際に 18 歳未満の患者を組み入れることはできなかった。

そこで、2 歳以上の小児及び青年患者の適切な用法及び用量を確立するため、成人で得られたデータセットから構築した PK/PD モデルを用いたシミュレーション解析を実施し、後天性 TTP 患者における PK 及び PD 反応を予測した。シミュレーションでは、対応する年齢に応じて体重を個別に設定したランダムな症例を複数の年齢区分により分けることで複数の集団を定義し、小児の母集団平均パラメータは、PK/PD モデル解析により得られた成人の母集団平均パラメータからアロメトリックスケールリングにより推定した。これらの集団を対象に、本剤 10 mg を 1 日 1 回連日 SC 投与したときの PK パラメータについてシミュレーションし、成人で予測された曝露量と比較した結果、12 歳未満の集団では曝露量が高くなることが推定された。次に、体重 40 kg 未満の小児集団（18 歳未満）に本剤 5 mg を連日 SC 投与、または 40 kg 以上の小児集団及び成人集団に本剤 10 mg を連日 SC 投与したときの曝露量についてシミュレーションした結果、年齢や体重の異なるいずれの集団においても同程度の曝露量となることが示唆された。

この PK/PD モデルを用いたシミュレーション結果から、12 歳以上かつ体重が 40 kg 以上の小児後天性 TTP 患者では、成人後天性 TTP 患者と比較して、本剤投与後の PK 及び PD に臨床的に重要な影響は認められないと考えられる。

なお、2 歳以上の小児については、シミュレーション解析の結果、12 歳未満の低体重小児で曝露量が高く、低体重小児患者では用量調整が必要であることが示唆された。成人と同程度の曝露量を得るための推奨用量は、体重 40 kg 以上かつ年齢 12 歳以上の小児では 10 mg、体重が 40 kg 未満の場合は 5 mg と考えられる。年齢の違いによる差はないと考えられるため、2 歳以上 12 歳未満の小児にも同じ推奨用量が適用され、体重 40 kg 以上の場合は 10 mg、40 kg 未満の場合は 5 mg が推奨される。

以上により、本剤の日本における用法及び用量を設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

(解説)

7.1 本剤による治療の対象となる後天性 TTP に対する標準治療は、PE と免疫抑制薬の併用である。後天性 TTP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ALX0681-C301 試験）及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202 試験）においても、標準治療に上乘せした本剤の有効性と安全性を評価し、本剤投与開始時は標準療法と併用する必要があることから、臨床試験での投与方法に基づき設定した。

7.2 7.1 と同様、本剤の後天性 TTP 患者を対象とした ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験で実際に評価された投与方法に基づき設定した。TITAN 試験（海外第Ⅱ相、ALX-0681-2.1/10 試験）にて、投与後 5 分～10 分で目的の薬物濃度及び RICO の抑制が認められ、15 分の妥当性が確認されたことから、設定した。

7.3 本剤の後天性 TTP 患者を対象とした ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験で実際に評価された投与方法に基づき設定した。第Ⅰ相試験（ALX-0681-1.1/08 試験）の結果から、本薬の単回投与時の消失半減期が 52.8 時間であったため、蓄積による有害事象の発現リスクを考慮して、反復投与の間隔を 12 時間以上空けることとした。

7.4 本剤の後天性 TTP 患者を対象とした ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験での投与方法に基づき設定した。血漿交換期間後 30 日間を超えて本剤を投与する期間については、臨床試験での実績に基づき、目安となる期間を設定した。

7.5 本剤の後天性 TTP 患者を対象とした ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験では、2 回目の TTP 再発に対する本剤の再投与（投与レジメンの再開）は実施されなかった。治験治療期間中に 2 回目の TTP の増悪又は再燃が認められた場合、治験薬の投与を中止し、連日 PE 及

V. 治療に関する項目

適切な免疫抑制薬による標準治療を開始することが治験実施計画書で規定されていたため、臨床試験から 2 回目以降の TTP 再発に対して本剤を再投与した場合のデータは得られていない。よって、2 回目以降の TTP 再発に対して本剤を再投与した場合、本剤の効果が認められない可能性があることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料 3 試験及び参考資料 7 試験の計 10 試験に基づき評価した。

評価資料の 3 試験は、日本人及び外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験、日本人 TTP 患者を対象とした国内第 II/III 相試験及び外国人 TTP 患者を対象とした第 III 相試験であった。

また、外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相 3 試験、外国人 TTP 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験の他、PCI を受けている患者^{注)}を対象とした第 I 相及び第 II 相試験を含む計 7 試験を参考資料とした。

注) 承認対象外適応：本適応の開発は中止された。

臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
評価資料：			
ALX0681-C103 米国	第 I 相 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、 パート 1：単回投与、用量漸増 パート 2：反復投与	健康被験者 (60/40)： パート 1 (48/28)：本剤 (38/22) plc (10/6) パート 2 (12/12)： 本剤 (9)、plc (3)	本剤 5 mg 単回 IV 投与、10 mg 単回 IV 又は SC 投与(パート 1)、さらに 10 mg 反復 SC 投与 7 日間 (パート 2) での安全性、忍容性、PK 及び PD の評価
ALX0681-C202 (EFC16297) 国内	第 II/III 相 単群、非盲検	日本人後天性 TTP 患者 (21)：	日本人 TTP 患者における有効性及び安全性の評価、並びに ALX0681-C301 試験成績との類似性の確認
ALX0681-C301 (HERCULES) 海外 15 ヶ国	第 III 相 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	小児・青年期を含む後天性 TTP 患者 (144)： 本剤 (72)、plc (73)	本剤 10mg を初回 IV 投与後 SC 連日投与したときの有効性及び安全性の評価
参考資料			
ALX-0081-01/06 ドイツ	第 I 相 ランダム化、二重盲検、用量漸増、プラセボ対照、並行群間比較	外国人健康男性被験者 (40)： 本剤 (21)、plc (19) コホート 1～5 (各 6) コホート 6 (10)	本剤 0.5～12 mg を単回 IV 投与したときの安全性及び忍容性 (DLT/MTD)、PK、PD の評価
ALX-0681-1.1/08 オランダ	第 I 相 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較： パート 1：単回投与、用量漸増 パート 2：反復投与	外国人健康被験者 (36)： パート 1 (20：各 4/コホート) 本剤 (15)、plc (5) パート 2 (16) 本剤 (12)、plc (4)	本剤 2～16mg を単回及び 10mg を反復 SC 投与したときの安全性及び忍容性、PK、PD の評価
ALX0681-C102 英国	第 I 相 ランダム化、非盲検、単回投与、クロスオーバー	外国人健康男性被験者 (24)： 凍結乾燥製剤→液剤 (12) 液剤→凍結乾燥製剤 (12)	液体製剤 (初期臨床試験製剤) と凍結乾燥製剤 (市販予定製剤) との生物学的同等性の評価

V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
ALX-0681-2.1/10 (TITAN) 海外 11 カ国	第 II 相 ランダム化、単盲検、プラセボ対照、並行群間比較	PE 実施が必要な小児・青年期を含む外国人後天性 TTP 患者 (72) : 本剤 (35)、plc (37)	本剤 10mg を初回 IV 投与後 SC 連日投与したときの有効性及び安全性の評価
ALX0681-C302/LTS16371 (Post-HERCULES) 海外 13 カ国	第 III 相 非盲検、前向き追跡調査	ALX0681-C301 試験を完了した外国人後天性 TTP 患者 (104)	長期的な安全性及び有効性、TTP の再発に対する本剤の再使用における安全性及び有効性の評価
ALX-0081-1.2/08 ベルギー	第 I 相 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 ステージ A: 単回投与、用量漸増 ステージ B: 反復投与 → 非盲検延長期に移行	PCI を受けた安定狭心症患者 (46) : 二重盲検期 ; 本剤単回投与 (12) 本剤反復投与 (26) plc (8)	本剤 2~9mg を単回 IV 投与又は開始用量 6mg の後 4mg を 6 時間毎に反復投与した時の安全性、忍容性及び推奨用量の評価
ALX-0081-2.1/09 海外 7 カ国	第 II 相 ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間比較	標準的な抗血栓治療を受けている高リスク PCI 患者 (364) : 本剤 (181) 対照薬 (183)	本剤を追加接種したときの安全性及び免疫原性の評価

IV : 静脈内 SC : 皮下 plc : プラセボ

DLT = 用量制限毒性、MTD : 最大耐用量、PCI = 経皮的冠動脈形成術、PE = 血漿交換、TTP = 血栓性血小板減少性紫斑病

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 外国人健康被験者に単回投与したときの忍容性 (ALX-0081-01/06)²⁾

外国人健康男性被験者 40 例を対象とした第 I 相、二重盲検、ランダム化、用量漸増、プラセボ対照、並行群間比較試験において、本剤 0.5~12mg を 1 時間かけて単回 IV 投与したとき、評価した用量範囲において死亡、重篤な有害事象 (SAE) 及び用量制限毒性 (DLT) はみられず、最大耐用量 (MTD) に達しなかった。本剤群 21 例中 14 例 (約 67%) に 24 件、プラセボ群 19 例中 5 例 (約 26%) に 5 件の治験薬投与下での有害事象 (TEAE) が発現した。本剤群で見られた TEAE の大半は血液検査項目の変化 (VWF:Ag/凝固第 VIII 因子活性 [FVIII:C]) の減少、活性化部分トロンボプラスチン時間 [aPTT] の増加) に関するもので、ほとんどが軽度であったが、治験薬との因果関係は否定できない TEAE (副作用) と評価された。

TEAE の発現割合、重症度及び持続期間に明らかな用量相関性は認められず、上記健康被験者 40 例における安全性データから、本剤 0.5~12 mg の 1 時間 IV 単回投与の忍容性は良好であると考えられた。

② 日本人健康被験者に単回及び反復投与したときの忍容性 (ALX0681-C103)³⁾

日本人健康被験者を対象とした第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験において、本剤 5mg 及び 10 mg を単回 IV 投与、10mg を単回 SC 投与した。更に 10 mg を 1 日 1 回、7 日間連日反復 SC 投与した。

本試験全体で死亡、SAE、投与中止に至った TEAE、並びに重篤又は重大な過敏症の TEAE の発現はみられなかった。本剤単回投与では、5 mg 単回 IV 投与の 6 例中 2 例 (33.3%)、10 mg 単回 IV 投与の 8 例中 1 例 (12.5%) に、また 7 日間 反復 SC 投与では 9 例中 4 例 (44.4%) に TEAE が発現した。10mg 単回 SC 投与及びプラセボ反復 SC 投与の被験者では TEAE は

V. 治療に関する項目

発現しなかった。10 mg 反復 SC 投与の1例 (11.1%) に発現した中等度の TEAE (吐き気及び嘔吐) を除き、重症度は全て軽度であると判断され、全ての TEAE が試験終了時までには消失、又は軽快したと判断された。本剤による副作用と判断されたのは、5mg 単回 IV 投与1例 (16.7%) 及び10mg 連日 SC 投与2例 (22.2%) で報告された悪心、5mg 単回 IV 投与1例 (16.7%) で報告された発熱、5mg 単回 IV 投与1例 (16.7%) 及び10mg 連日 SC 投与1例 (11.1%) で報告された頭痛、10mg 単回 IV 投与1例 (12.5%) 及び10mg 連日 SC 投与1例 (11.1%) で報告された傾眠、10mg 反復 SC 投与2例 (22.2%) で報告された疲労、10mg 反復 SC 投与で報告された斑状出血2例 (22.2%) の他、10mg 反復 SC 投与で報告された鼻出血、下痢、嘔吐、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、浮動性めまい、そう痒性皮疹が各1例 (11.1%) であった。

2) 薬力学 (PD) 的試験

本剤の標的阻害の薬理効果について、VWF 活性のバイオマーカーであるリストセチン誘導血小板凝集 (RIPA) 及び ALX-0081-1.2/08 試験以降の試験では RICO を用いて評価した。カプラシズマブによる VWF を介した血小板凝集の完全な阻害とは、RIPA 及び RICO レベルがそれぞれ10%及び20%未満に低下することを指標とした。また、標的分子である VWF の体内動態に対する効果のバイオマーカーとして、VWF 抗原 (VWF:Ag) と凝固第 VIII 因子活性 (FVIII:C) を用いて評価した。

日本人及び外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (ALX0681-C103試験) において、本剤10 mg を単回 IV 又は SC 投与したとき、RICO の抑制は日本人及び外国人被験者で同等で、それぞれ投与後24 及び48 時間まで RICO 活性の完全な抑制 (20%未満) が認められた。また、10 mg SC 投与では、日本人と外国人で VWF:Ag 値の低下は同様であった。

後天性 TTP 患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (ALX0681-C202) 及び海外第 III 相試験 (ALX0681-C301 [HERCULES] 試験) で観察された PD プロファイルは、日本人患者において本剤の平均曝露量は外国人患者に比べてやや高かったが、RICO 活性及び VWF:Ag 値の時間推移から類似していると考えられた。

日本人 TTP 患者における PD (ALX0681-C202 [EFC16297] 試験) ⁴⁾

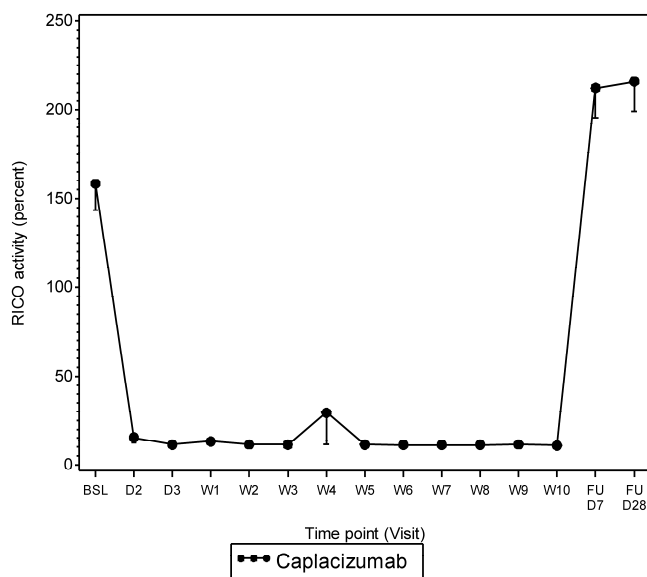
後天性 TTP の急性発症を伴う18歳以上の日本人被験者21例を対象とした国内第 II/III 相非盲検試験において、標準治療に追加して本剤1日1回10mg を初回は IV、その後連日 SC 投与したときの PD マーカーを評価した。

RICO

ベースライン時の RICO 平均値±標準偏差は158±67.8%であった。本剤投与後最初の評価時点 (連日 PE の Day 2) には、本剤の薬理活性の閾値を示す20%未満まで低下し、RICO 平均値は、投与期間中 Week 4 (W4) を除き20%未満で推移した。追跡調査 (FU) 期間中に RICO レベルはベースラインレベルに戻った (最終投与後の FU 期間の Day 7 : 208%、Day 28 : 213%)。Week 4の RICO 平均値は20%の閾値を僅かに上回った (29.2%) が、これは治験責任医師により、本剤投与を中止した1例の被験者での異常値 (280%) が原因であると判断された。

TTP 再発例では、再発1日目の RICO は101%で、2 回目の投与後の最初の評価時点までに20%未満まで低下し、その後の治験薬投与期間を通して20%未満で推移した。FU 期間中にはベースラインに戻った (最終投与後の FU 期間の Day 7 : 300%、Day 28 : 278%)。

V. 治療に関する項目

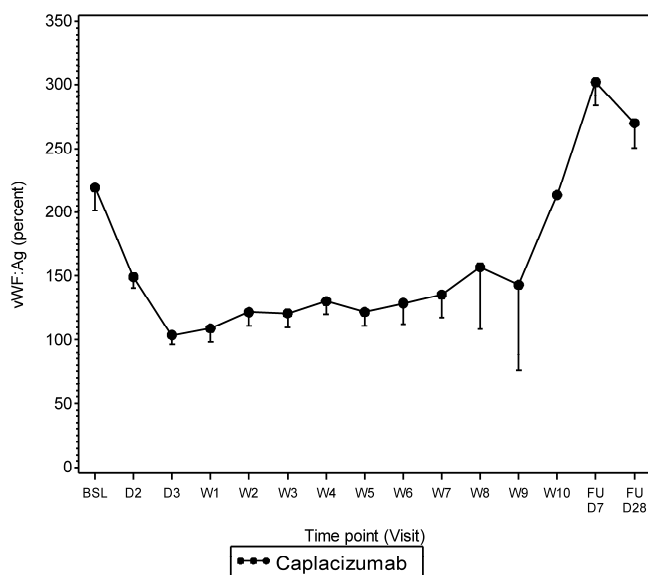


平均血漿中 RICO の経時変化 (平均値±標準偏差)

VWF:Ag

ベースライン時の VWF:Ag 平均値±標準偏差は220±85.1%で、本剤投与後の平均 VWF:Ag 濃度は連日 PE 期間中に急速に減少し、投与3日目 (Day 3 : D3) にはベースラインからの平均低下率は約53%となった。その後、連日 PE 後の治験薬投与期間中に VWF:Ag 値は僅かに上昇したが、TTP 再発例を除き、ベースライン値以下で推移した。FU 期間中の VWF:Ag 濃度はベースラインレベルまで急速に回復した (最終投与後の FU 期間の Day 7 : 296%、Day 28 : 267%)。

TTP 再発例では、再発1日目の VWF:Ag は233%で、2回目の投与後連日 PE 期間中に VWF:Ag 値は急速に低下し、Day 3には159%となった。その後、VWF:Ag 値は、連日 PE 後期間にわずかに増加したが、ベースライン以下のレベル (135%~191%) を維持していた。FU 期間に VWF:Ag レベルはベースラインレベルまで急速に上昇した (最終投与後の FU 期間の Day 7 : 412%、Day 28 : 320%)。

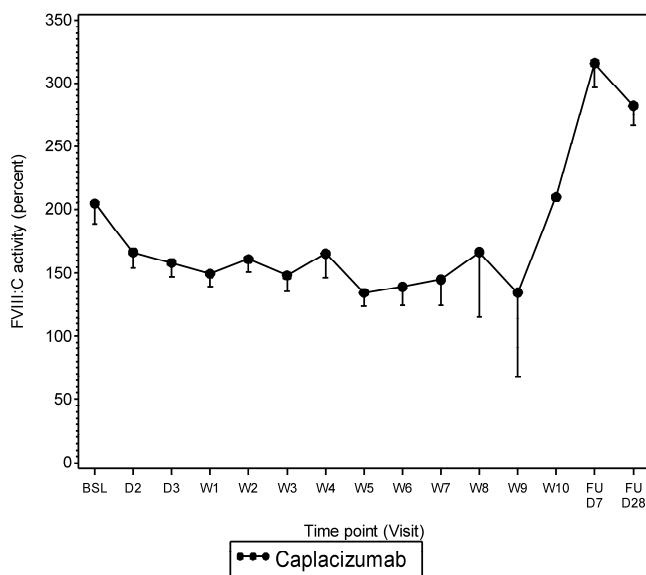


平均血漿中 VWF:Ag の経時変化 (平均値±標準偏差)

V. 治療に関する項目

FVIII:C

ベースライン時の FVIII:C 平均値±標準偏差は205±72.4%であった。投与後平均 FVIII:C レベルは連日 PE 期間中に急速に低下し、Day 3 には158%±51.1となった。その後は、TTP 再発の1例を除き、平均 FVIII:C レベルは連日 PE 後期間の終了時まで、ベースライン以下あるいはわずかに上回るレベル (134%~210%) で推移した。FU 期間中の FVIII:C レベルはベースラインレベルまで急速に上昇した(最終投与後の FU 期間の Day 7:307%、Day 28:279%)。TTP 再発例の再発1日目における FVIII:C 値は220%で、2回目の投与中、連日 PE 期間中に FVIII:C 値は急速に低下し、2日目の Day 2には186%となった。その後、連日 PE 後期間の終了時まで、ベースライン以下あるいはわずかに上回るレベル (159%~262%) で推移した。FU 期間中にベースラインレベルまで急速に上昇した(最終投与後の FU 期間の Day 7:473%、Day 28:356%)。



平均血漿中 FVIII:C の経時変化 (平均値±標準偏差)

3) QT/QTc

カプラシズマブの分子構造と大きさ、標的特異性、非臨床試験で心電図や心臓血管への影響が見られなかったこと、臨床試験で臨床的に関連する心電図所見が見られなかったことから、本剤は QT 間隔を延長しないと考えられる。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

本剤の用法及び用量について、健康被験者に単回及び反復投与した第 I 相試験、さらに TTP 患者における臨床推奨用量を検討する第 II 相試験を実施した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照

1) 健康被験者を対照とした第 I 相試験

① 外国人男性被験者における単回 IV 投与試験 (ALX-0081-01/06)²⁾

目的：

主要目的：健康男性被験者に本剤を用量漸増で単回 IV 投与したときの安全性及び忍容性の評価

副次目的：

- 本剤単回 IV 投与時の PK の評価
 - 免疫原性作用の可能性の評価
 - 出血性素因及びその他の凝固系パラメータ（凝固因子）における効果の評価
-

試験デザイン：第 I 相、ランダム化、二重盲検、用量漸増単回投与、プラセボ対照、並行群間比較

対象：健康成人男性

主な選択基準：

- 年齢が18～45歳の者
 - スクリーニング時及び Day -1 での凝固・出血性素因に関する評価指数が正常範囲内にある者
-

主な除外基準：

- 止血機構の異常若しくは血液疾患を示す徴候又は症状の既往歴を有する者（好中球減少症、血小板減少症、血小板症、血小板無力症、血友病、von Willebrand (vW) 病、血管性紫斑病、歯肉出血及び頻繁に起こる鼻出血、容易又は自然にできる挫傷、消化管出血又は髭剃りのような小さな創傷後の出血過多の既往歴 等）
 - 先天性血管奇形（マルファン症候群など）及び/または出血性疾患（血友病、vW 病、クリスマス病など）の家族歴、及び/または薬物感受性の既往歴のある者
-

試験方法：

試験に組入れた被験者 40 例を 6 コホート（コホート 1～5：各 6 例、コホート 6：10 例）内で本剤又はプラセボにランダム割付した。本剤対プラセボの比率は、コホート 1～5 及びコホート 6 の最初の 6 例は 1：1 の比率で、コホート 6 の最後の 4 例は 3：1 とした。

投与は用量漸増法によりコホート 1（本剤 0.5mg 又はプラセボ）から開始し、その後コホート 2～6 でそれぞれ本剤 1、2、4、8 及び 12 mg 又はプラセボを、60 分かけて単回 IV 投与した。

投与期間：60 分単回投与

観察期間：スクリーニング期間 (Day -21～Day -2)、入院期間 (Day-1～Day4)、追跡調査期間 (Day14～21)

評価項目：

<安全性>

TEAE、DLT、MTD、臨床検査値（凝固系パラメータを含む）、便潜血、心電図、テレメトリー、バイタルサイン、身体所見、免疫原性（治験薬投与下で産生された抗カプラシズマブ抗体 [TE-ADA]）

<薬物動態 (PK) >

最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{0-t})、消失半減期 ($t_{1/2}$)、クリアランス (CL)、最終相分布容積 (V_z) 等

V. 治療に関する項目

<薬力学 (PD) >

- RIPA^{注)}、VWF:Ag
- テンプレート出血時間

注) RIPA の完全阻害は最大凝集率が 10%未満と定義した。

統計解析：仮説の検証を目的としていないため、記述統計量で要約し、投与群間で比較した。

試験成績：

<対象集団>

試験に組み入れた 40 例（本剤群 21 例、プラセボ 19 例）がそれぞれの投与を受けた。

コホート 1～5：各 6 例（本剤又はプラセボ各 3 例）

コホート 6：本剤 6 例、プラセボ 4 例

<安全性>

全コホート 40 例中 19 例に 29 件の TEAE が発現し、そのうち本剤群 21 例中 14 例（約 67%）に 24 件、プラセボ群 19 例中 5 例（約 26%）に 5 件であった。TEAE の大半は、凝固系パラメータに関連する事象（VWF /FVIII:C の減少、aPTT の延長）で、ほとんどが治験薬との因果関係は否定できないと評価された。凝固系パラメータについては、本剤の用量群を通して、投与前と比較して FVIII:C 及び VWF:Ag は 20～50%低下し、本剤群 21 例中 9 例で FVIII:C の 50%（基準範囲下限値）未満への低下が認められた。関連する症状として主に血腫及び頭痛が見られた。プロトロンビン時間（PT）に対する本剤の明らかな影響はなかったが、複数の被験者で本剤投与に関連すると思われる aPTT の延長が認められた。これら所見は軽度かつ一過性で用量依存性はみられず、出血リスクに関しては臨床的に重要な変化ではなかった。

検討した最高用量の 12 mg まで、死亡、SAE 及び DLT はみられず、MTD に達しなかった。

血液学的検査、生化学検査及び尿検査に本剤に関連した影響は認められなかった。

便潜血は陰性であった。心血管系（心電図、テレメトリー、バイタルサイン、身体所見）に異常は認められなかった。

今回単回投与では、TE-ADA を発現した被験者はいなかった。

<PK>

本剤の体内動態は二相性を示し、急速な分布相に続いて緩徐で持続的な最終相における消失相が認められ、高用量でより顕著であった。C_{max} 及び AUC は用量とともに増加した。CL 及び V_z も増加した。t_{1/2} は 8.2～40.6 時間と算出された。

<PD>

RIPA：

最初のコホートの 1 例を除き全てのプラセボ群では RIPA に変化はみられず、検査法の正常な変動範囲内であった。

コホート 1（0.5 mg）及び 2（1 mg）では、本剤群で RIPA の明らかな減少は認められなかった。コホート 3 以降（2mg 以上）では、本剤群全ての被験者で 10%未満を下回る阻害が見られ、この阻害は投与後 1 時間の IV 投与終了時点で観察され、投与開始後 1 時間から 6 時間まで持続した。高用量のコホート（8 及び 12 mg）では、回復までの時間が長くなる傾向が見られ、コホート 3 では 6 時間から 24 時間の時点、コホート 4～6 では 1 時間から 12 時間の各時点及び 8 時間から 36 時間の各時点で 50%超に回復した。

PD 効果は血中標的濃度の個体差によると考えられる個体間変動が大きいですが、コホート 3（2 mg）で明らかな PD 活性用量（RIPA が 10%未満で定義）に達し、コホート 4～6（4～12mg）でこの効果の持続が延長したと考えられる。

VWF:Ag：

本剤投与群では、投与後に VWF:Ag 濃度の一時的な低下が認められ、投与後 6 から 12 時間の間に

V. 治療に関する項目

最も低下した（ベースラインから約 20～40%）。VWF:Ag 濃度は投与後 24 から 48 時間でベースラインレベルまで回復した。プラセボ投与群では、VWF:Ag 濃度の大幅な変化は認められなかった。

テンプレート出血時間：

コホート 1 で出血時間の延長は見られなかった。コホート 2～5 では 2 例で投与 1 時間後に 10 分超の延長が認められ、コホート 2 では 2 時間後に、コホート 3 では 6 時間後に回復した。コホート 4 の 2 例では圧迫包帯とテープの使用によってそれぞれ 6 時間後と 12 時間後に、コホート 5 では圧迫包帯とテープの使用によって 12 時間後には両者とも正常に回復した。コホート 6 では全ての被験者で投与 1 時間後に 10 分超の延長が認められたが、12 時間後には全例が正常に回復した。3 人の被験者に圧迫包帯とテープを使用した。

<結論>

ヒトに最初に IV 投与した本試験において DLT は見られず、FVIII 及び VWF の血漿中濃度の低下に伴う軽度で一過性の TEAE のみが発現し、評価した最高 12 mg までの用量で本剤は安全と考えられた。

バイオマーカーとしての RIPA で測定した薬理活性は 2 mg から認められ、総投与量 12 mg で最大持続時間 12 時間に達した。確認された PK プロファイルは非線形性を示し、速やかな一次消失相とその後の長時間の二次消失相による 2 コンパートメントを示した。免疫原性反応は認められなかった。以上の結果、第 II 相試験への移行を妨げる所見は認められなかった。

② 外国人健康被験者における単回及び反復 SC 投与試験（ALX-0681-1.1/08試験）⁵⁾

目的：

- 本剤の MTD、バイオマーカーによる生物学的有効性及び第 II 相試験の推奨用量の検討
 - 本剤 SC 投与時の安全性及び忍容性の評価
 - 本剤 SC 投与時の PK 及び PD の評価
 - 本剤 SC 投与時の免疫原性の評価
-

試験デザイン： 第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増単回、反復投与

対象： 年齢 18～55 歳の健康成人男女被験者

主な選択基準：

- 既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査で臨床的に重要な異常が認められない者
 - 体重 55～100 kg 及び体格指数（BMI）18.5～29.9 kg/m² の者
 - スクリーニング時の凝固・出血性素因の評価指標変数（VWF、FVIII、RICO、活性化凝固時間 [ACT]、PT、aPTT）が基準範囲内で、PT、aPTT は Day -1 でも基準範囲内である者
 - 口腔体温が 38℃未満の者
 - 妊娠可能な女性については、治験期間中にマイクロジノン（Microgynon）30 の使用を準備すること
 - 父親になる可能性のある男性及び妊娠可能な女性については、治験期間中及び最終投与後 3 ヶ月間は二重バリア法による避妊をしなければならない
 - 追跡調査可能な者
-

主な除外基準：

- 止血機構の異常若しくは血液疾患を示す徴候又は症状の既往歴を有する者（好中球減少症、血小板減少症、血小板症、血小板無力症、血友病、vW 病、血管性紫斑病、歯肉出血及び頻繁に起こる鼻出血、男性における容易又は自然にできる挫傷、消化管出血又は髭剃りのような小さな創傷後の出血過多の既往歴 等）
 - 先天性血管奇形（マルファン症候群など）及び/または出血性疾患（血友病、vW 病、クリスマス病など）の家族歴、及び/または薬物感受性の既往歴のある者
-

V. 治療に関する項目

試験方法：

本試験は、用量漸増単回投与（SAD）のパート1及び反復投与（MD）のパート2で構成され、それぞれの cohorts に本剤又はプラセボに3：1の割合でランダム割付された。パート1では、本剤2 mgより開始し、その後4 mg、8 mg又はプラセボを単回SC投与、若しくは総用量10又は16 mg（分割2回投与）をSC投与した。パート2では総用量10 mg（分割2回投与）の本剤又はプラセボを1日1回、7日間又は14日間SC投与した。

パート1（各4例）： cohort 1（本剤2 mg又はプラセボ）～ cohort 5（本剤16 mg又はプラセボ）

パート2（各8例）：7日間 cohort 又は14日間 cohort（いずれも本剤10 mg又はプラセボ）

投与期間：最長14日間

観察期間：スクリーニング期間（Day -21～Day -2）、投与期間及び追跡調査期間（パート1：Day 22 ±2、パート2：Day 30 ±2）

評価項目：

<安全性>

TEAE、臨床検査値（凝固系パラメータを含む）、便潜血、心電図、テレメトリー、バイタルサイン、身体所見、MTD、TE-ADA

<PK>

C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $t_{1/2}$ 、CL、 V_z 等

<PD>

aPTT、PT、VWF、FVIII:C、ACT 及び RICO^{注)}

注) RICOの完全阻害の閾値は20%未満とした。

統計解析：正式な統計検定は行わず、記述統計量で要約し、投与群間で比較した。用量漸増単回投与パートでは回帰分析を行った。

Per protocol (PP) 集団：治験薬を少なくとも1回投与され、治験実施計画書違反のみられなかった被験者

安全性解析対象集団：治験薬を少なくとも1回投与された全ての被験者

試験成績：

<対象集団>

パート1では cohort 1～5（各4例）の計20例（本剤15例、プラセボ5例）に治験薬が投与され、全例（100%）が試験を完了した。重大な治験実施計画書違反は認められず、安全性解析対象集団はPP集団と同一であった。

パート2では7日間 cohort 又は14日間 cohort に各8例（本剤各6例、プラセボ各2例）が参加し、治験薬が投与された。全例（100%）が試験を完了し、同様に重大な治験実施計画書違反は認められなかった（安全性解析対象集団かつPP集団）。

<安全性>

本試験ではMTDに達しなかった。

パート1（SAD）の安全性解析対象20例において、本剤を投与された15例中10例（66.7%）、プラセボを投与された5例中3例（60.0%）にTEAEが発現した。ほとんどは軽度で、発生率や重症度に関して観察可能な用量関係は認められなかった。本剤投与群で発現頻度の高かったTEAEは挫傷、頭痛、カテーテル留置部位関連反応で、5例に発現した13件のTEAE（歯肉出血、挫傷及び鼻出血）は副作用と判断された。いずれの用量でも2例以上に発現した副作用はみられなかった。

パート2の7及び14日間反復SC投与では、プラセボ投与例を含む全被験者にTEAEが発現した。大部分は軽度と判断され、重度のTEAEはなかった。発現頻度の高かったTEAEは、鼻出血、挫傷、鼻咽頭炎、歯肉出血、頭痛であった。副作用は7日間投与において、本剤投与の6例中5例（83.0%）に13件（歯肉出血、挫傷及び鼻出血）、プラセボ投与の2例中2例（100.0%）に2件（歯肉出血及び挫傷）みられた。14日間投与では、本剤群6例全例（100.0%）に46件（挫傷、血管穿刺部位血腫、鼻出血、歯肉出血、頭痛、膿出血及び適用部位疼痛）、プラセボ群2例中1例（50.0%）に1件

V. 治療に関する項目

(鼻出血)の副作用がみられた。用量依存性は認められなかったが、MDパートでは投与期間が長くなるにつれて軽度ながら挫傷や出血などの副作用が多く発現する傾向がみられた。

7日間投与群の1例にSAE(右膝内側半月板病変)1件が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

凝固系パラメータ(aPTT及びACT)については、本剤投与後プラセボと比較して意義のある差は認められなかった。本剤を投与された被験者ではVWF:Ag値及びFVIII:C値のベースライン値からの低下(それぞれ50~70%、50~65%)が認められたが、これらの低下は突発性出血を招く程度には至らず、全体として臨床的に意義がないものと考えられた。

血液学的検査、生化学検査及び尿検査に本剤に関連した影響は認められず、便潜血検査は陰性であった。バイタルサインの推移に重要な変化は認められず、心電図及びテレメトリーモニタリングのいずれでも臨床的に重要な所見は認められなかった。

本試験ではTE-ADAを発現した被験者はいなかった。

<PK>

単回SC投与後、全投与群において、血漿中カプラシズマブ濃度の上昇が認められ、投与後 t_{max} は平均4~10時間であった。平均 C_{max} は2mg、4mg、8mg、10mg及び16mgでそれぞれ219.7ng/ml、385.7ng/ml、443.7ng/ml、528.0ng/ml及び611.0ng/mlで用量に応じて上昇したが、用量比を下回っていた。 $t_{1/2}$ は4~16mgの用量範囲内で同程度であった。

本剤10mgを1日1回反復SC投与では、初回投与後速やかに定常状態に達し、7日間又は14日間反復投与した後の定常状態でのPKパラメータは同様に、蓄積性は認められなかった。

本剤10mgの7日間又は14日間SC投与したときのトラフ血漿中濃度-時間曲線から、パート2の全投与期間においてトラフ値には反復投与に関連する変化は見られず、初回投与後速やかに定常状態に達していたことを示している。

<PD>

プラセボ投与例ではRICOの変化は見られなかったが、本剤投与では全例でRICOのベースラインからの急速な低下が見られた。本剤全用量(2~16mg)群でRICOの完全阻害の閾値を下回る減少が認められ、かつ可逆的であった。パート1(SAD)の各群では、投与後4~12時間でRICOの完全な抑制が認められ、投与後約72時間でベースラインまで回復した。パート2(MD)でも同様に、RICOの完全阻害の閾値を下回る急速かつ持続的な減少が見られ、7日間投与ではDay1からDay8まで、14日間投与ではDay1からDay16まで維持された。Day15(7日間投与)及びDay22(14日間投与)のフォローアップ測定では、いずれもベースライン時のレベルに回復していた。

本剤投与による効果はFVIII:C及びVWFでも認められたが、RICOほど顕著ではなく、より大きい変動が認められた。

<結論>

本剤を用量漸増単回SC投与又は最長14日間の反復SC投与したときの忍容性は良好で、TEAEの発現頻度及び重症度については差が認められなかった。全ての注射部位反応及び穿刺部位反応は軽度であり、臨床的に重要でないと判断された。バイオマーカーであるRICOは、10mg投与後24時間以上にわたって全ての被験者で完全に阻害された。10mgを反復投与したとき全期間で完全阻害が継続し、生物学的有効性は14日間を超えて継続していることが示された。投与終了後45日間以上の免疫原性試験の結果、本剤を1日1回、最長14日間反復SC投与しても免疫原性反応は認められなかった。

③ 日本人及び外国人被験者における単回及び反復投与試験(ALX0681-C103試験)³⁾

目的:

主要目的:日本人健康被験者に本剤を用量漸増単回IV及びSC投与、並びに反復SC投与したときの安全性及び忍容性の評価

V. 治療に関する項目

副次目的：

- 日本人及び外国人健康被験者に本剤の IV 投与又は SC 投与後の PK、PD プロファイルの比較
- 日本人健康被験者における免疫原性 (TE-ADA) の評価

試験デザイン：第 I 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照

対象：年齢 18 歳以上 65 歳以下の日本人及び外国人健康男女被験者

主な選択基準：

- 既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査で臨床的に意義のある又は問題となる異常が認められず、治験責任医師が医学的評価で良好と判断した者
- スクリーニング時の体重 45 kg 以上 100 kg 未満で BMI が 18.5 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満の者
- ベースライン時の VWF:Ag が 60% 以上 170% 未満 (0.6~1.7 IU/mL) である者
- 妊娠可能な女性 (最後の月経から 1 年以上経過した閉経後の女性、不妊手術、卵巣摘除術、子宮摘出術を受けた女性を除く) は、外来のスクリーニング来院時 (Day -28~Day -2) 及び Day -1 スクリーニング来院時の妊娠検査が陰性で、一般的に容認された適切な避妊法をスクリーニング時から少なくとも最終投与後 2 ヶ月まで使用することに同意した者。
- 以下の要件を満たす者
日本人被験者：国外での居住期間が 10 年を超えず、両親及び祖父母が日本で出生した民族的に日本人
外国人被験者：その起源がヨーロッパ、中東又は北米にあり、両親及び祖父母が白人

主な除外基準：

- 止血機構の異常若しくは血液疾患を示す徴候又は症状の既往歴を有する者 (血小板減少症、血小板症、血小板無力症、血友病、vW 病、血管性紫斑病、歯肉出血及び頻繁に起こる鼻出血、容易又は自然にできる挫傷、月経過多又は不正子宮出血、消化管出血又は髭剃りのような小さな創傷後の出血過多の既往歴 等)
- 先天性血管奇形 (マルファン症候群など) 及び出血性疾患 (血友病、vW 病、クリスマス病など) の家族歴を有する者
- スクリーニング前 4 週間以内のいかなる外科的介入 (抜歯を含む) 若しくは外傷、又は治験参加中に予定されている外科的介入を受けた者
- スクリーニング前 2 週間以内のビタミン K 拮抗薬 (ワルファリンなど)、直接経口抗凝固薬 (DOAC) 及び高用量ヘパリン投与を受けた者
- スクリーニング前 3 ヶ月以内の献血 (400 mL 超) 若しくは血液製剤の使用、又はスクリーニング前 4 週間以内に血漿交換を受けた者若しくは治験期間中に予定されている者
- スクリーニング前 30 日以内に他の臨床試験に参加した者
- 本治験薬の成分に対する過敏症又はアレルギーの既往歴を有する者
- 生物学的製剤の投与歴 (少なくともスクリーニング前 3 ヶ月、又は生物学的製剤の半減期の 5 倍のいずれか長い方) を有する者
- 治験期間中又は最終投与後 2 ヶ月以内に妊娠を計画していた女性
- 妊娠中又は授乳中の女性

試験方法：

本試験は単回 IV 及び SC 投与のパート 1 及び反復 SC 投与のパート 2 で構成された。試験に組み入れられた健康被験者を、以下のとおりそれぞれの投与群にランダム割付した。

パート 1：単回投与用量漸増パート

コホート	投与群	被験者	総例数 / 本剤群	本剤対プラセボの割付比
C1	G1 : 5mg IV	日本人	8 / 6	3 : 1
C2	G2 : 10mg IV	日本人	10 / 8	4 : 1
		外国人	10 / 8	
	G3 : 10mg SC	日本人	10 / 8	4 : 1
		外国人	10 / 8	

V. 治療に関する項目

パート 2 (C3/G4) : 反復 SC 投与パート

日本人被験者 12 例を本剤 10 mg 又はプラセボに 3 : 1 の割合でランダム割付し、それぞれ 1 日 1 回 7 日間反復 SC 投与した。

用量漸増又は反復投与において、次の投与への移行は安全性に関するモニタリング評価 (SMR) が完了したのちに行われた。G1 (5mg IV 投与群) の被験者から得られた安全性評価 (SMR1) は、G1 の全例が Day 14 に達してから行われ、C2 (10mg IV) の日本人被験者の最初の治験薬投与は、SMR 1 での肯定的な結果に基づき行われた。同様に C2 の日本人被験者から得られた安全性評価 (SMR2) は、C2 の日本人被験者全例が Day 14 に達してから行われた。

反復投与 (G4) の最初の治験薬投与開始は、SMR 2 での肯定的な結果に基づいて行われた。

投与期間 :

パート 1 : 全評価完了 (Day 4)、投与後 96 時間 (Day 5)、投与後 120 時間 (Day 6)、及び Day 14 ±1

パート 2 : 全評価完了 (Day -1~2、Day7~8)、投与期間 (Day 3~6、Day9~12) 及び Day 20±1

観察期間 : スクリーニング期間 (Day -28~Day -1)、投与期間及び 4 週間 (Day 34±3) の追跡調査期間

パート 1 : 最長 55 日

パート 2 : 最長 57 日

評価項目 :

<安全性>

TEAE、バイタルサイン、心電図、身体所見、臨床検査値

<PK>

C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $t_{1/2}$ 、測定可能な濃度が得られた最終時点 (t_{last})、見かけの全身クリアランス (CL/F)、見かけの最終相分布容積 (V_z/F)、蓄積係数 (R) 等

<PD>

血漿中総 VWF:Ag 濃度、血小板を用いる RICO^{注)}、FVIII:C

<免疫原性>

TE-ADA、既存抗体 (Pre-Ab)

注) RICO の完全阻害の閾値は 20%未満とした。

統計解析 :

解析対象集団

安全性解析対象集団 : 治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者

PK 解析対象集団 : 治験薬の投与を受け、十分かつ解釈可能な PK データを有する全ての被験者

安全性 (安全性解析対象集団)

各安全性パラメータについて被験者ごとの一覧表を作成した。

TEAE は因果関係別及び重症度別に要約し、心電図測定値は記述統計を用いて用量のコホートごとに要約した。各臨床検査パラメータについては、連続値はそれぞれの検査基準範囲に基づき、低値、正常値、高値に分類し、ベースラインから変化がみられた被験者の発現数及び割合について用量群別及び民族別に示した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図実測値の実測値及びベースラインからの経時的な変化は、用量群別及び民族別に記述的に要約した。

PK (PK 解析対象集団)

PK パラメータはノンコンパートメント解析より算出し、算術平均、標準偏差、中央値及び範囲を含む記述統計量を用いて要約した。

V. 治療に関する項目

パート1のG2 (IV投与) 及びG3 (SC投与) において、外国人被験者から得られたデータを比較対象とし、分散分析 (ANOVA) モデルを用いて本剤のPKパラメータ ($AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 C_{max}) の対数変換値及びその90%信頼区間を日本人被験者と比較した。

パート2ではトラフ濃度を経時的にプロットし、定常状態を視覚的に確認した。

PD

PDパラメータについて算術平均、標準偏差、中央値及び範囲を含む記述統計量を用いて要約した。

PK/PD (VWF:Ag) 関係について、パラメータへの民族的要因を分析する非線形混合効果モデルにより検討した。

免疫原性の評価

被験者ごとの個別の結果の一覧表及び要約表により評価した。

試験成績：

<対象集団>

全体で予定された計60例 (日本人40例、外国人20例) がランダム割付され、治験薬を投与された。治験を完了した被験者は59例で、本剤10 mg IV投与群の日本人被験者1例は追跡不能により脱落した。

<安全性>

安全性解析対象集団60例 (本剤群47例、プラセボ群13例) において、死亡、SAE、投与中止に至ったTEAE、並びに重篤又は重大な過敏症のTEAEの発現はなかった。各パートのAE発現状況 (発現例数及び発現割合%) について下表に要約した。

パート1：単回IV及びSC投与

	5mg IV	10mg IV		10mg SC		プラセボ合計	
	Jp (6)	Jp (8)	W (8)	Jp (8)	W (8)	Jp (6)	W (4)
TEAE	2 (33.3)	1 (12.5)	5 (62.5)	0	2 (25.0)	1 (16.7)	1 (25.0)
副作用	1 (16.7)	1 (12.5)	3 (37.5)	0	2 (25.0)	1 (16.7)	0

Jp：日本人被験者 (例数) W：外国人被験者 (例数)

パート2：7日間反復SC投与

	10mg SC (9)	プラセボ (3)
TEAE	4 (44.4)	0
副作用	4 (44.4)	0

全体で16例 (本剤投与14例、プラセボ投与2例) にTEAEが1件以上発現したが、10 mg 単回SC投与の日本人被験者及びプラセボ反復連日投与の日本人被験者ではTEAEは報告されなかった。

副作用は12例 (本剤投与11例、プラセボ投与1例) でみられ、出血障害の副作用が7件 (鼻出血3件、歯肉出血1件、挫傷1件及び斑状出血2件) 報告され、重症度はいずれも全て軽度であった。各投与群2例以上で報告された副作用は、単回投与のパート1では10mg IV投与の外国人で鼻出血2例、パート2の10mgSC反復投与の日本人被験者で悪心、疲労及び斑状出血各2例であった。

凝固系パラメータに投与群間で特筆すべき差異はなく、臨床的に重要と判断されたTEAEはなかった。血液学的検査、生化学検査及び尿検査についても、本剤に関連した影響は認められず、臨床的に重要と判断されたTEAEはなかった。バイタルサインには治験薬投与に関連した傾向及び安全性上の徴候は認められず、心電図パラメータにも投与群間に臨床的に意義のある差異は認められなかった。

<PK>

パート1

本剤5及び10 mgを単回IV投与したところ、非線形性のPKを示した。日本人被験者は外国人被験者と比較して薬物曝露パラメータである C_{max} 及び AUC_{0-inf} が平均32及び27%高いことが示された。この曝露量の差は日本人及び外国人被験者の体重及びベースラインのVWF:Ag濃度の偏りに起

V. 治療に関する項目

因するものと考えた。日本人及び外国人被験者の $t_{1/2}$ の平均値は約 20 時間で類似していた。同様に、日本人及び外国人被験者に 10 mg を単回 SC 投与した時、日本人被験者は外国人被験者と比較して C_{max} 及び AUC_{0-inf} が平均 28 及び 23% 高かった。両被験者の $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ約 37 及び 39 時間で、 CL/F 及び V_z/F の平均値も同程度であった。相対的なバイオアベイラビリティも同程度で、 $F AUC_{0-inf}$ は日本人被験者で 1.871、外国人被験者で 1.838 であった。SC 投与では吸収・分布速度が排泄速度よりも遅いため、flip-flop 現象が観察された。

パート 2

本剤 10mg の 7 日間の反復 SC 投与後、薬物曝露量が減少した。Day1 の AUC_{0-24} は 11360 ± 4273 (平均 \pm 標準偏差) $ng \cdot h/mL$ 、Day 7 の AUC_{0-24} は 8439 ± 1836 $ng \cdot h/mL$ であった。この Day 7 の減少は、標的 VWF 量の減少に関連していた。

<PD>

RICO

単回 IV 投与した日本人及び外国人被験者では、RICO の阻害は同程度で、投与後 24 時間までに完全に阻害された (20%未満)。ベースライン値への回復は 5 mg 単回 IV 投与群では投与後 48 時間、10 mg 単回 IV 群では 72~96 時間後に見られた。プラセボ群では意義のある RICO 阻害は認められなかった。

10 mg 単回 SC 投与では、日本人及び外国人被験者で同程度の RICO 阻害効果が 48 時間まで認められた。ベースライン値までの回復は日本人、外国人被験者ともに 96 時間であった。プラセボ群では RICO 阻害は認められなかった。

日本人被験者に 10mg 反復 SC 投与した場合、Day 8 (192 時間) まで RICO を完全に阻害した。ベースライン値への回復は、7 日目の最終投与後 96 時間に見られ、単回 SC 投与と同様であった。プラセボ反復 SC 投与では阻害効果は認められなかった。

VWF:Ag

10 mg 単回 IV 群の外国人被験者で最も大きい低下がみられたが、この投与群のベースライン値は他の投与群より低かった。ベースラインからの最大変化量の平均値 \pm 標準偏差は、外国人被験者 10 mg 単回 IV 群で -37.43 ± 21.97 、日本人被験者では -18.34 ± 29.03 であった。ベースライン値までの回復時間は、日本人被験者では 5 mg 単回 IV 投与で 24 時間、10 mg 単回 IV 投与した場合は日本人及び外国人とも 48 時間であった。プラセボ群では、VWF:Ag 値の意義のある低下は認められなかった。

10 mg 単回 SC 投与では、日本人及び外国人被験者で VWF:Ag 値の低下は同程度であった。ベースラインからの変化率も同程度で、投与後 24 時間に最大の減少が見られた。ベースラインからの変化率の平均値 \pm 標準偏差は、日本人では -49.88 ± 23.48 、外国人では -43.08 ± 14.74 であった。ベースライン値への回復は、両者ともに 72 時間であった。プラセボには変化がみられず、VWF:Ag 値は安定していた。

10mg 反復 SC 投与では、本剤及びプラセボ群ともに VWF:Ag 値の低下がみられた。ベースラインでは、プラセボ群の平均 VWF:Ag 変化率 \pm 標準偏差 ($81.27 \pm 17.13\%$) は、本剤群の平均値 ($98.20 \pm 29.87\%$) よりも低く、投与期間中ほぼ一定に保たれた。ベースラインからの変化率の最大値 \pm 標準偏差は、本剤群では 7 日目投与後 1 時間で $-58.96 \pm 23.12\%$ 、プラセボ群では投与後 120 時間で $-25.37 \pm 17.92\%$ であった。ベースライン値への回復は、7 日目の最終投与後 72 時間に見られ、単回 SC 投与と同様であった。

FVIII:C

本剤投与の全て被験者で FVIII:C レベルの低下が認められたが、プラセボ群では低下は認められなかった。

ベースライン値までの回復時間は 5 mg 単回 IV 投与の日本人被験者で 24 時間、10 mg 単回 IV 投与では日本人及び外国人ともに 48 時間であった。

10mg 単回 SC 投与における低下は一時的なもので、日本人及び外国人被験者で同様のパターンが見られた。ベースライン値までの回復は両者ともに 72 時間であった。

10mg 反復投与群におけるベースラインからの変化率 \pm 標準偏差の最大値は、7 日目投与前 (本剤群 :

V. 治療に関する項目

-51.53±17.40%) 及び 5 日目 (プラセボ群 : -10.80±4.713%) に認められた。ベースライン値への回復は、7 日目の最終投与後 72 時間に見られ、これは単回 SC 投与と同様であった。

<免疫原性>

本剤群全体における Pre-Ab 保有率は、日本人及び外国人被験者でそれぞれ 16.1% (5/31 例) 及び約 12.5% (2/16 例) で、単回 IV 投与、単回 SC 投与及び反復 SC 投与群別の保有率は、それぞれ約 9.1% (2/22 例)、約 6.3% (1/16 例) 及び約 44.4% (4/9 例) であった。「Pre-Ab 陽性 (疑い)」は、単回 IV 投与、単回 SC 投与及び反復 SC 投与で、それぞれ約 4.5% (1/22 例)、約 6.3% (1/16 例) 及び約 22.2% (2/9 例) であった。Pre-Ab 陽性又は「Pre-Ab 陽性 (疑い)」の被験者で TE-ADA 反応を発現した被験者はいなかった。全体として、本剤群又はプラセボ群で、TE-ADA が認められた被験者はいなかった。

<結論>

全ての投与群で忍容性は良好で、安全性プロファイルは作用機序と一致していた。

本剤単回 IV 投与後に非線形性の薬物動態が認められ、曝露量は用量比を下回って増加した。7 日間反復 SC 投与後の薬物曝露量は減少したが、Day 7 の減少は、本剤との結合が可能な VWF 量の減少に関連していた。日本人被験者と外国人被験者の相対的バイオアベイラビリティは同程度で、PD パラメータ (RICO、VWF:Ag 及び FVIII:C) にも両者で意義のある差は認められなかった。PD パラメータの全ての回復までの時間は、本剤の単回及び反復皮下投与で同程度であった。

本試験では、生物学的同等性を示す統計学的な検出力には不十分であるが、全体的なデータから日本人及び外国人被験者間の重要な薬物動態学的な差は示されず、PK に基づく民族間の用量調整は不要と考えられた。

2) TTP 患者を対象とした海外第 II 相試験 (ALX-0681-2. 1/10 [TITAN] 試験)^{6, 7)}

目的: 標準治療 (PE 及び免疫抑制薬) の補助療法としての本剤の有効性及び安全性の評価

主要目的: 血小板数の正常化までの期間短縮に基づく有効性の評価

副次目的:

- 疾患関連の他の副次評価項目に基づく有効性の評価
- 本剤による補助療法の安全性及び免疫原性の評価
- PK 及び PD プロファイルの評価

試験デザイン: 第 II 相、ランダム化、単盲検^{注)}、プラセボ対照、並行群間比較

注) 実施医療機関の担当者に対し非盲検とした。

対象: PE 治療を必要とする成人又は青年後天性 TTP 患者

主な選択基準:

- 年齢が 18 歳以上 (成人) 又は 12~18 歳未満 (青年) の男女
- 許容可能な避妊方法を受け入れる意思がある者
- TTP の臨床診断を有する患者
- PE を必要とする (治験のランダム化前に 1 回の PE 実施は許容される)
- 追跡調査が可能な患者
- 同意説明文書及びアセント文書 (青年で該当する場合) に署名及び日付が得られた者

主な除外基準:

- 血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上
- 敗血症により示される重症の活動性感染症を有する者 (血液培養陽性有無にかかわらず昇圧薬が必要となる者)
- 大腸菌 O157 又はそれに類する微生物による腸管感染症の臨床所見を有する者

V. 治療に関する項目

- 抗リン脂質症候群患者
- 播種性血管内凝固症候群と診断された者
- 妊婦又は授乳婦
- 造血幹細胞、骨髄移植に関連する血栓性微小血管症を有する者
- 既知の先天性 TTP 患者
- 活動性出血又は出血のリスクが高い状態にある者
- 悪性動脈性高血圧患者
- 安全性上、中止（中断）することができない抗凝固剤による継続中の慢性治療（ビタミン K 拮抗薬、ヘパリン又は低分子ヘパリン、アセチルサリチル酸以外の非ステロイド性抗炎症剤等）を受けている者
- 重症の肝機能障害又は重症の慢性腎障害患者
- 治験薬の有効成分又は添加剤に対する既知の過敏症を有する者
- TTP 以外で、重症の又は生命を脅かす臨床的な状態にある者
- スクリーニング前の 30 日以内に別の治験薬又は治験機器を使用した者

試験方法：

試験に組入れた成人被験者を、本剤又は対照（本剤と識別不能なプラセボ）群に 1 : 1 の比率でランダム割付し、標準治療（連日 PE 及び補助的な免疫抑制薬 [ステロイド薬、リツキシマブなど]）に加え、PE 期間中及び最後の PE 後 30 日間は連日、本剤又はプラセボを投与した。

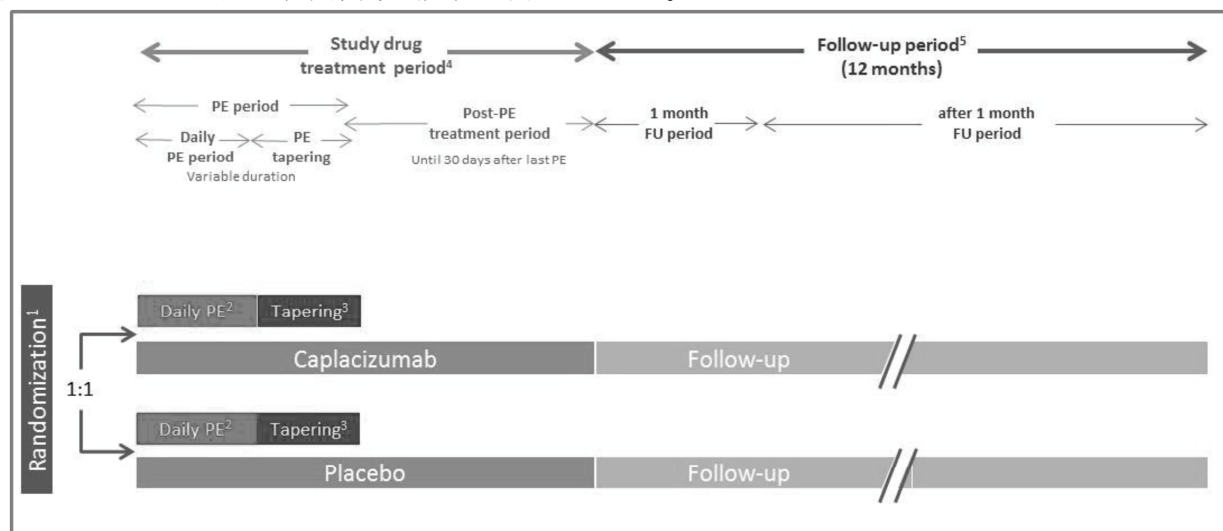
投与方法

初回投与は、治験中の最初の PE（初回 PE）の 6 時間前から 15 分前までの間に本剤 10 mg 又はプラセボを急速注射により単回 IV 投与した。初回 PE とは、後天性 TTP の現発作のための 1 回目の PE 実施（PE 開始前にランダム割付された場合）又は 2 回目の PE 実施（被験者が 1 回目の PE 実施後にランダム割付された場合）のいずれかとした（被験者の大部分は 1 回目の PE が初回 PE であった）。初回 PE 実施後 30 分以内に本剤 10 mg 又はプラセボを SC 投与した。

その後、本剤 10 mg 又はプラセボの連日 SC 投与を PE 期間中（漸減及び増悪のための PE を含む）、PE 終了後 30 分以内に行い、最後の PE 終了後 30 日間継続投与した。

治験薬 1 日用量の合計は、PE と併用投与した場合 10 mg 及び最後の PE 後の期間の場合 10 mg とした。治験責任医師の判断により 1 日あたり 1 回以上の PE を行うことができることとした。1 日 2 回の PE 実施が予定された場合、治験薬は PE 終了後 30 分以内に投与し、1 日用量は 20 mg とした。PE が 1 日 1 回未満の場合（漸減中）、治験薬は 1 日 1 回投与した。治験薬投与は TTP 増悪による PE 再開の場合、最長合計投与期間が初回治験薬投与後 90 日までを限度として継続した。

投与スケジュール及び治験期間の概略を下図に示した。



1:ランダム化前の PE 実施は、治験計画書 ver.12.0 より可能とした。

2:連日 PE 期間

3:PE Tapering（PE 漸減期間）では PE を 1 日 1 回未満に減らすことを可能とした。

V. 治療に関する項目

青年被験者の組入れ

治験責任医師が合意した施設では適格性基準に合致した 12～18 歳未満の青年被験者の組入れを可能とした。青年被験者はランダム割付せず本剤のみを投与することとし、成人と同じ投与スケジュールで体重に基づいた用量（65 kg 以下の場合は体重に応じて調整した投与量、65 kg を超える場合は成人用量の 10 mg）を投与することとした。

投与期間：最長 90 日（連日 PE との併用期間、最後の連日 PE 後 1 日目、該当する場合は PE 漸減との併用期間及び PE 後 30 日間）

観察期間：1 ヶ月追跡調査及び追跡調査来院後最長 12 ヶ月の継続追跡調査期間

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

血小板数正常化（ $150,000/\mu\text{L}$ [$150\times 10^9/\text{L}$] 以上の回復）^{注1)}までの期間

注1) 正常化は、血小板数 $150\times 10^9/\text{L}$ 以上の回復の最初の報告の 48 時間後に新たな測定により血小板数 $150\times 10^9/\text{L}$ 以上及び乳酸脱水素酵素（LDH）が基準範囲上限（ULN）の 2 倍以下であることを確認することとした。

副次評価項目：ランダム割付から治験薬投与終了後 30 日以内の評価

- 完全寛解（血小板数の正常化が確認され増悪がない）に達した被験者数及び割合
- TTP 増悪（血小板数の最初の正常化後の再発で、連日 PE の再開を必要とし、最初の 30 日間の連日 PE 後期間中に発現するもの）の被験者数及び割合並びに最初の TTP 増悪までの期間
- TTP 再燃（血小板数の最初の正常化後の再発で、連日 PE の再開を必要とし、30 日間の連日 PE 後期間を超えて発現するもの）の被験者数及び割合
- 連日 PE 実施数、使用した総血漿量及び連日 PE 日数
- PE 治療期間内及びその後の治験薬投与期間（漸減を含む）内の総死亡率等

<安全性及び免疫原性>

TEAE、身体所見、AE として確認された TTP 関連所見、PE 治療関連 AE（カテーテル挿入による出血、敗血症、カテーテル関連血栓症、気胸、水分過負荷、低酸素症、低血圧、アナフィラキシー様反応及び輸血関連急性肺障害 等）、TE-ADA

<PK>

血漿中カプラシズマブ濃度

<PD>

RICO^{注2)}、VWF:Ag、FVIII:C

注2) RICO の完全阻害の閾値は 20%未満とした。

<事後解析項目>

- 連日 PE 期間、連日 PE 後期間、及び全治験薬投与期間中の PE 日数
 - 増悪と再燃に関連する ADAMTS13 活性
 - 臓器障害マーカーであるトロポニン（TnT 又は TnI）、クレアチニン及び LDH 値の正常化までの期間の探索的 Kaplan Meier（KM）解析
 - 出血及び免疫関連の TEAE 等
-

統計解析：

<解析対象集団>

ITT 集団：ランダム割付された全ての被験者

V. 治療に関する項目

PP 集団：治験薬を少なくとも 1 回投与され、治験実施計画書違反のみられなかった被験者

安全性解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者

全データは投与群別に要約し、適切な場合は全被験者の要約として全投与群を含めた。

別途規定した場合を除き全ての仮説検定は両側とし、有意水準 5%で実施した。別途規定した場合を除き、欠測データの補完は実施しなかった。

<有効性>

主要評価項目

主要評価項目である血小板数の正常化までの期間は ITT 集団に基づいて行い、主要有効性解析では、投与群を独立変数とし、ランダム化前の 1 回の PE 実施の有無で層別した KM 解析を行った。何らかの理由による追跡不能（死亡を含む）、又は評価項目を未達成のため最初の治験薬投与後 30 日の規定評価期間を満たしていなかった場合は観察打ち切りとした。プラセボに対する本剤の優越性評価には有意水準 2.5%で片側 Log-rank 検定を用いた。

副次評価項目

ITT 集団を対象とし、多重性の調整は行わなかった。

最初の増悪までの期間、TTP の最初の再燃までの期間、及び最初の悪化又は再燃までの期間については、主要評価項目と同じ解析方法に従った。

<安全性及び PD>

全ての安全性パラメータは投与群別に記述的に要約した。臨床検査の連続変数は、実測結果、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率として全ての利用可能な来院について投与群別に要約した。

PD パラメータの被験者特性並びにパラメータ及び投与別の要約統計量は安全性解析対象集団について示した。

<事後解析>

試験結果に対する理解を深め進展し続ける臨床的知見を説明するために、事後解析を実施した。

KM 解析を行い、TnT 値が正常化するまでの期間又は TnI 値が正常化するまでの期間を比較した。

LDH 及びクレアチニンについても同様の解析を行った。

PE の日数は、安全性解析対象集団を基に、実際の投与ごとに要約した。

ADAMTS13 活性解析には安全性解析対象集団を使用し、スクリーニング及び 1 ヶ月追跡調査来院までの他の来院で ADAMTS13 活性が 10%以上である被験者、又はデータ欠測の被験者（早期中止やサンプル欠損など）は解析から除外した。

試験成績：

<対象集団>

全体で 75 例（本剤群 36 例、プラセボ群 39 例）の被験者がランダム割付され（ITT 集団）、そのうち 72 例（本剤群 35 例及びプラセボ群 37 例）が 1 回以上の治験薬の投与を受けた（安全性解析対象集団）。青年被験者の組入れはなかった。

年齢の平均値は 41.6 歳（範囲：19～72 歳）で、男女比は本剤群で女性が 66.7%、プラセボ群では 51.3%であった。被験者の約 3 分の 2 は、今回の後天性 TTP 発作が初発であった。後天性 TTP のベースライン疾患特性には意味のある群間差は見られなかった。

本剤による治療期間の中央値は 36 日（3～77 日）であった。

治験薬投与期間中に使用された全ての併用薬で最も頻繁に使用された薬剤は全身性ステロイド薬（本剤群 33 例 [91.7%]、プラセボ群 36 例 [92.3%]）であった。治験薬投与期間中に本剤群 9 例（25.0%）及びプラセボ群 14 例（35.9%）が併用薬としてリツキシマブを使用し、全治験期間中（追跡調査を含む）、本剤群 19 例（52.8%）及びプラセボ群 15 例（38.5%）がリツキシマブを使用した。

<有効性>

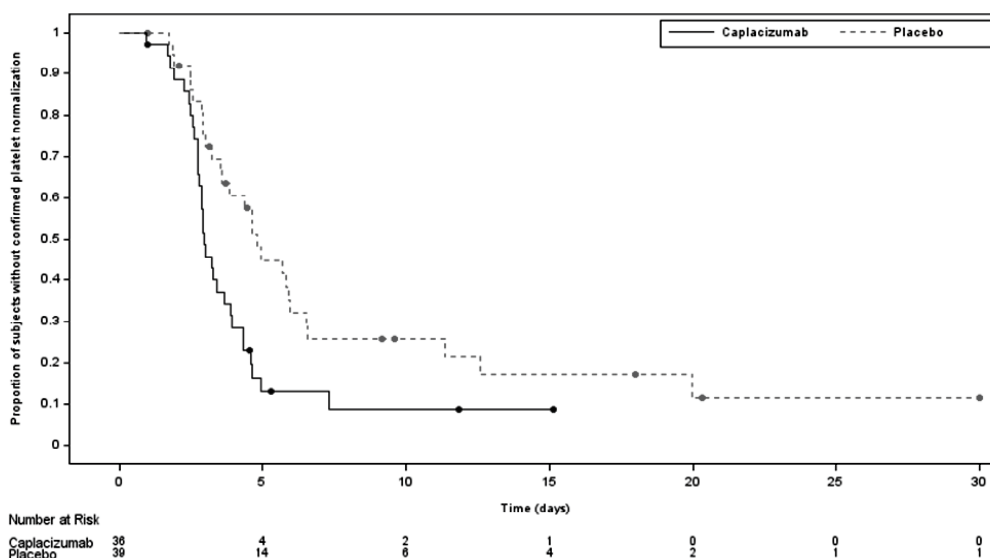
主要評価項目

血小板数の正常化確認までの期間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった（ $p=0.005$ 、層

V. 治療に関する項目

別 Log-rank 検定)。プラセボ群との比較において、本剤群では任意の時点で血小板数の正常化を達成する可能性は約 2.2 倍高かった（ハザード比：2.197、95%信頼区間 [CI]：1.278, 3.778）。

ITT 集団における血小板数の正常化確認までの時間曲線を下図に示した。



血小板数の正常化までの時間曲線（ITT 集団）

副次評価項目

● TTP の完全寛解、増悪及び再燃

初回連日 PE 後完全寛解に達した被験者数及び割合は、本剤群で 29/36 例（80.6%）、プラセボ群では 18/39 例（46.2%）であった。

増悪は、本剤群 3 例（8.3%）に対しプラセボ群では 11 例（28.2%）でみられた。

治験薬の最終投与後 12 ヶ月の追跡調査期間内に、本剤群では 11 例（30.6%）に再燃が見られ、そのうち 8 例（22.2%）は 1 ヶ月の追跡調査期間内に発現した。一方、プラセボ群では 3 例（7.7%）に再燃が認められた。再発と基礎免疫疾患の活動性との関係については、事後解析を行った。

● PE 治療期間内及びその後の治験薬投与期間内の総死亡率

治験薬投与期間中に死亡は認められなかった。最終投与後 1 ヶ月の追跡調査期間中にプラセボ群 2 例（5.1%）の死亡が認められ、このうち 1 例は治験薬投与期間中に致死的な転帰を伴う SAE を発現していた。

事後解析

● 増悪と再燃に関連する ADAMTS13 活性

増悪又は再燃を認めなかった被験者については、治療終了日に最も近い ADAMTS13 活性の測定値を使用した。再発を認めた被験者については、再発日又は最も近い日の ADAMTS13 活性の測定値を使用した。

増悪を認めた被験者において、本剤群では 3 例に増悪が見られ、そのうち 2 例は増悪時付近（増悪の 0～8 日前）の ADAMTS13 活性は 10%未満、1 例は増悪当日の ADAMTS13 活性が 39%であった。プラセボ群では、11 例に増悪が見られ、データが利用可能であった被験者の大半で ADAMTS13 活性は 10%未満で、後天性 TTP 発作が十分に改善していなかったことが示された。

再燃を認めた被験者では、本剤群で追跡調査期間中に 11 例に再燃を認めた。そのうちの 7 例は治験薬の最終投与から 10 日以内に再燃した。これらの「早期再燃」した被験者のうちのほとんどは、ベースラインから治験薬投与中の最後の測定まで ADAMTS13 活性が 10%未満であった。本剤の最終投与から 10 日より後に再燃した 4 例は治験薬投与期間中及び／又は治験薬投与終了時付近での ADAMTS13 活性が 10%以上であった。プラセボ群では 3 例が再燃し、全ての再燃は 1 ヶ月

V. 治療に関する項目

追跡調査期間以降（試験治療中止後 161～356 日）に発生した。そのうち 2 例は治療期間終了時に ADAMTS13 活性が 10%以上であった。他の 1 例は治療期間中及び 1 ヶ月追跡調査期間時の ADAMTS13 活性は 10%未満であった。以上のデータは、免疫抑制の強度を増加して基礎免疫疾患が改善するまで本剤の投与を延長するべきという仮説を支持するものであった。

- 重大な血栓塞栓性イベント

本剤の投与が、治験薬投与期間中、臨床的に意味のある重大な血栓塞栓性イベント（塞栓及び血栓）の発現割合に及ぼす影響について評価した。本試験では 24 件の重大な血栓塞栓性イベントが特定され、治験薬投与期間中における 1 件以上の重大な血栓塞栓性イベントは、本剤群で 4/35 例（11.4%）に、プラセボ群で 14/37 例（37.8%）に認められた。

- 難治性 TTP

後天性 TTP 患者の生存に対する予後不良の指標である難治性 TTP の発生について、異なる 2 つの定義（「7 日間の連日 PE 後の血小板数正常化未達」又は「4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が見られず、LDH が基準範囲上限 [ULN] を超える」）に基づいて解析した結果、難治性 TTP の割合は本剤群でそれぞれ 2/35（5.7%）及び 0/35 例であった。一方プラセボ群では 8/37 例（21.6%）及び 4/37 例（10.8%）で、定義にかかわらず、本剤群の難治性 TTP の被験者の割合はプラセボ群と比較して低かった。

- 臓器障害マーカー

LDH、TnT 又は TnI、並びにクレアチニンの正常化までの期間に関する事後解析を行った結果、本剤群では臓器障害マーカーがより迅速に正常化する傾向が示された。

- PE

連日 PE 期間中、投与中の PE 日数（平均値±標準偏差）は、本剤群では 5.9±2.43 日、プラセボ群では 7.9±6.43 日であった。また、ITT 集団における PE 量（平均値±標準偏差）は、本剤群 22,481.8±15,914.85 mL、プラセボ群 28,358.4±21,344.16 mL であった。全治験薬投与期間では、治験薬投与中の PE 日数（平均値±標準偏差）は、本剤群 7.7±4.68 日、プラセボ群 11.7±8.45 日で、本剤投与中に PE の必要性が低減されたことが示された。

<安全性>

安全性解析対象 72 例（本剤群 35 例、プラセボ群 37 例）において、本剤群で 34 例（97.1%）で 574 件、プラセボ群で 37 例全例（100%）で 545 件の TEAE が認められ、ほとんどが軽度であった。AE 発現状況について下表に要約した。

AE の発現例数/件数及び発現頻度 (%)

	本剤群：35 例		プラセボ群：37	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
TEAE	574	34 (97.1)	545	37 (100)
副作用	72	20 (57.1)	15	5 (13.5)
SAE	44	20 (57.1)	36	19 (51.4)
SADR	12	7 (20.0)	0	0
死亡に至った TEAE	0	0	2	2 (5.4)
投与中止/中断に至った TEAE	15	7 (20.0)	7	6 (16.2)

SADR：治験薬との因果関係が否定できない SAE

V. 治療に関する項目

全投与期間におけるいずれかの群で5例以上に発現した有害事象

例数 (%)	本剤群：35 例	プラセボ群：37 例
TEAE	34 (97.1)	37 (100)
血液およびリンパ系障害	7 (20.0)	12 (32.4)
貧血	3 (8.6)	8 (21.6)
心臓障害	9 (25.7)	8 (21.6)
眼障害	7 (20.0)	5 (13.5)
胃腸障害	22 (62.9)	25 (67.6)
悪心	10 (28.6)	11 (29.7)
嘔吐	7 (20.0)	8 (21.6)
下痢	6 (17.1)	3 (8.1)
便秘	7 (20.0)	10 (27.0)
歯肉出血	5 (14.3)	2 (5.4)
腹痛	2 (5.7)	5 (13.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (60.0)	22 (59.5)
疲労	6 (17.1)	5 (13.5)
発熱	6 (17.1)	6 (16.2)
無力症	1 (2.9)	6 (16.2)
感染症および寄生虫症	16 (45.7)	13 (35.1)
尿路感染	5 (14.3)	0
傷害、中毒および処置合併	7 (20.0)	7 (18.9)
臨床検査	11 (31.4)	14 (37.8)
代謝および栄養障害	15 (42.9)	16 (43.2)
低カリウム血症	9 (25.7)	8 (21.6)
高血糖	2 (5.7)	5 (13.5)
筋骨格系および結合組織障害	17 (48.6)	16 (43.2)
筋肉痛	7 (20.0)	1 (2.7)
四肢痛	5 (14.3)	8 (21.6)
筋痙縮	4 (11.4)	5 (13.5)
関節痛	3 (8.6)	8 (21.6)
神経系障害	21 (60.0)	23 (62.2)
頭痛	12 (34.3)	10 (27.0)
錯感覚	8 (22.9)	8 (21.6)
浮動性めまい	8 (22.9)	3 (8.1)
精神障害	14 (40.0)	17 (45.9)
不眠症	5 (14.3)	5 (13.5)
不安	4 (11.4)	5 (13.5)
激越	3 (8.6)	5 (13.5)
生殖系および乳房障害	5 (14.3)	3 (8.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (51.4)	15 (40.5)
鼻出血	11 (31.4)	4 (10.8)
呼吸困難	5 (14.3)	4 (10.8)
咳嗽	5 (14.3)	2 (5.4)
皮膚および皮下組織障害	15 (42.9)	9 (24.3)
血管障害	13 (37.1)	15 (40.5)
高血圧	5 (14.3)	6 (16.2)

MedDRA/J ver.16.1

V. 治療に関する項目

本剤群でみられた発現割合の高い副作用は、鼻出血 8 例 (22.9%)、挫傷 4 例 (11.4%) であった。2 例以上に認められた SAE は、本剤群では TTP 13 例 (37.1%) 16 件及び浮動性めまい 2 例 (5.7%) 2 件で、プラセボ群では TTP の 13 例 (35.1%) 17 件であった。本剤投与との因果関係が否定できないと判断された主な SAE は 3 例で発現した TTP で、いずれも消失した。その他に 2 例以上に発現したものはなかった。

本剤群で死亡例は報告されなかった。プラセボ群で報告された 2 例は、治験薬の最終投与後 1 ヶ月の追跡調査期間中の死亡で、1 例は重度の難治性 TTP により、1 例は脳出血により死亡した。脳出血による死亡例は、10 日間の連日 PE にもかかわらず血小板数は 35,000/ μ L ($35 \times 10^9/L$) を超える増加がみられず、難治性 TTP を有していたと考えられた。

投与中止に至った TEAE は本剤群の 4 例 (11.4%) 及びプラセボ群の 2 例 (5.4%) に発現し、主に「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される事象であった。また投与中断に至った TEAE は本剤群の 3 例 (8.6%) 及びプラセボ群の 4 例 (10.8%) に発現し、主に「神経系障害」に分類される事象であった。

凝固系検査パラメータである VWF:Ag 及び FVIII:C は、治験薬投与期間中に低下が認められ、投与期間を通じてプラセボ群と比較して本剤群で低く、最終投与後、追跡調査期間の Day 7 までにベースライン値に戻った。フィブリノーゲン、aPTT、INR (国際標準比) の平均値は正常で、両投与群で同様であった。

血小板数は治験薬投与期間中に増加し、プラセボ群と比較して本剤群の増加が速かった。その他の血液学的検査項目については、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

バイタルサイン及び身体所見に特筆すべき所見又は投与群間の違いは認められず、心電図のいずれのパラメータでも、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

事後解析

出血関連の TEAE を有する被験者数及び割合は、本剤群では 19 例 (54.3%)、プラセボ群で 14 例 (37.8%) であった。多くの出血関連の TEAE の重症度は、軽度又は中等度であった。

プラセボ群と比較して本剤群で発現割合の高い (群間差 5%超) 出血関連の TEAE は、鼻出血 (本剤群 31.4%、プラセボ群 10.8%)、歯肉出血 (本剤群 14.3%、プラセボ群 5.4%)、挫傷 (本剤群 11.4%、プラセボ群 5.4%)、点状出血 (本剤群 11.4%、プラセボ群 0%)、注射部位出血 (本剤群 8.6%、プラセボ群 2.7%)、月経過多 (本剤群 5.7%、プラセボ群 0%) であった。一方、プラセボ群 (5.4%) でみられた注射部位内出血は本剤群ではみられなかった。

重篤な出血関連の TEAE は、いずれの投与群でも 2 例に認められ、本剤群ではくも膜下出血及び不正子宮出血が認められた。くも膜下出血と治験薬との関連は、ベースラインにおける合併症の可能性があったため不明確であった。本事象は処置なしで改善した。不正子宮出血は、治験責任医師によっておそらく治験薬との関連性ありと評価された。本事象は、数日間持続し、その間被験者は赤血球輸血を受けた。治験薬の投与は中止され、本事象は改善した。

プラセボ群の 1 例で死亡に至った重篤な出血関連の TEAE (脳出血) が認められ、また、重篤な出血関連の TEAE として、血尿も 1 例に認められた。

免疫原性

投与前に pre-Ab は被験者の 13%に検出された。TE-ADA は本剤群の 9%で検出され、プラセボ群では検出されなかった。本剤群の免疫原性 (pre-Ab、TE-ADA) の PK/PD パラメータへの影響は明らかではなかった。また、pre-Ab 又は TE-ADA と安全性所見の間に相関は見られなかった。

<PK>

血漿中カプラズマブ濃度は初回 IV 投与後 5~10 分に最高濃度に達した (C_{max} 平均 \pm 標準偏差: 1819.7 ± 1018.19 ng/mL)。平均血漿中濃度は、連日 PE 実施の最終日に 358.8 ± 188.5 ng/mL となり、本剤 SC 投与による治療期間中に定常状態に達した (連日 PE 後期間中の平均値は $508.4 \sim 744.0$ ng/mL)。本剤投与中止後、平均血漿中濃度は低下し、1 ヶ月後の追跡調査では定量下限未満となった。

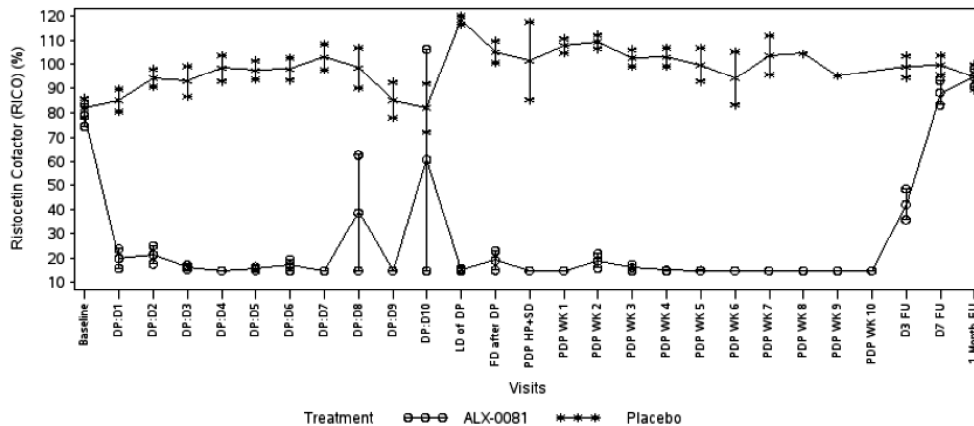
V. 治療に関する項目

<PD>

RICO

平均血漿中 RICO の経時変化推移を図に示した。

ベースライン値は両群とも平均で約 80% で、本剤群では、連日 PE 実施の Day 1 でほぼ 20% 未満に低下した。RICO の平均値は治験薬投与期間を通し、連日 PE 期間後も 20% 未満に維持され、追跡調査期間の Day 3 までに約 40% まで上昇した。プラセボ群では、連日 PE 期間中はベースラインからの変化は見られず、連日 PE 後期間中にベースラインから僅かに上昇し、追跡調査期間中に再び僅かに低下した。



Number of Subjects:

ALX-0081 32 16 31 24 20 17 14 7 3 3 2 9 24 1 30 31 31 28 13 4 3 1 1 1 30 29 29

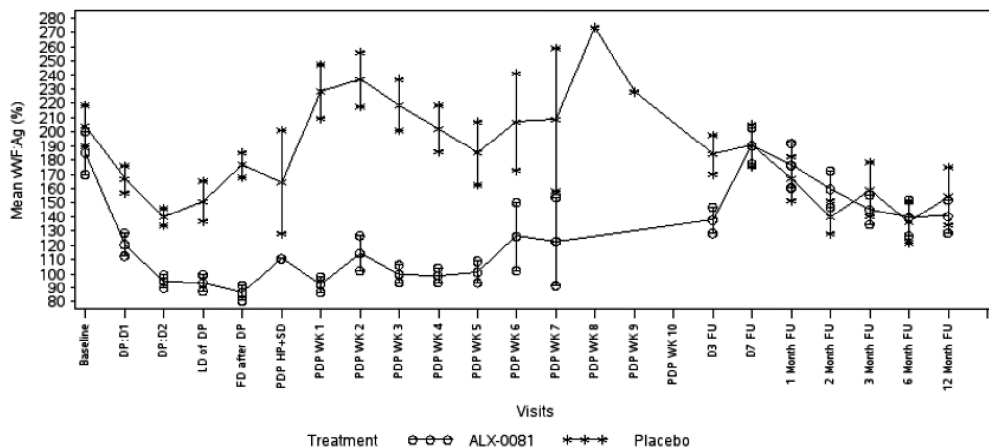
Placebo 36 15 35 23 22 21 18 12 6 4 5 6 22 2 28 27 28 25 9 4 3 1 1 0 26 29 29

平均血漿中 RICO の経時変化推移 (平均値±標準誤差)

VWF:Ag

平均 VWF:Ag 濃度推移を図に示した。

平均 VWF:Ag 濃度のベースライン値は、健康被験者で見られた平均 VWF:Ag 濃度と比較して高かった。本剤群では、連日 PE の Day 1 で低下が見られ、連日 PE 実施の Day 2 にはベースラインから約 46% 低下し、連日 PE 後 1 日目まで同程度のレベルに維持された。その後、連日 PE 実施後期間中に僅かに上昇したが、投与期間中はベースラインレベルを大きく下回っていた。本剤投与終了後追跡調査期間 Day 7 までに速やかにベースラインレベルに回復した。プラセボ群では、最初に僅かに低下した後、ベースラインを上回るレベルまで上昇し、連日 PE 後期間終了時までベースラインを上回るか、その前後のレベルで推移し、追跡調査期間の Day 3 と Day 7 にはベースラインレベルまで回復した。追跡調査期間の 7 日目から 12 ヶ月間の追跡調査では、両群で同程度に低下した。



Number of Subjects:

ALX-0081 33 34 34 25 24 1 29 32 31 28 14 3 2 0 0 0 30 29 31 29 25 22 21

Placebo 34 35 35 22 23 2 26 29 28 25 9 4 3 1 1 0 27 28 30 24 22 21 21

平均 VWF:Ag 濃度推移 (平均値±標準誤差)

V. 治療に関する項目

FVIII:C

本剤群の FVIII:C 濃度は治験薬投与期間中に全体的に減少し、投与期間を通してプラセボ群より低かった。投与終了後 FVIII:C 濃度は増加し、遅くとも 1 か月追跡調査までにプラセボ群の濃度と同様となった。

<結論>

標準治療を受けている後天性 TTP 患者に本剤 10mg を連日 SC 投与したとき、主要評価項目である血小板数の正常化までの期間について臨床的に意義のある治療効果が示された。主要評価項目においてプラセボ群に対する本剤群の統計的優越性 ($p=0.005$) が示され、さらに主な副次評価項目（完全寛解率、増悪数、PE の量及び日数の減少）についても治療効果が示唆された。本剤の安全性プロファイルは全体的に TTP を有する被験者に見られるものであり、受け入れ可能なものであった。今回試験の結果は、後天性 TTP の治療のための本剤のさらなる臨床開発を支持するものであった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ALX0681-C202 [EFC16297] 試験)⁴⁾

目的：後天性 TTP の急性期症状を伴う日本人患者を対象に、本剤を標準治療に追加したときの有効性及び安全性の評価

主要目的：TTP 再発防止効果の評価

副次目的：

- 疾患関連の他の副次評価項目に基づく有効性の評価
 - 安全性の評価
 - PK 及び PD プロファイルの評価
 - 免疫原性の評価
-

試験デザイン：第Ⅱ/Ⅲ相、単群、非盲検

対象：年齢 18 歳以上の日本人後天性 TTP 患者

主な選択基準：

- 以下の所見により臨床的に後天性 TTP と診断された成人男女：
血小板減少症（血小板数 $100,000/\mu\text{L}$ 未満）、微小血管障害性溶血性貧血（赤血球断片化 [例：破碎赤血球]）及び LDH 濃度の上昇 等
 - 連日 PE の開始を必要とし、本治験への登録前に PE を最大 1 回受けたことがある者
-

主な除外基準：

- 血小板数 $100 \times 10^9/\text{L}$ 以上の者
- 血小板数が $30 \times 10^9/\text{L}$ 超の場合で、血清クレアチニン値が 2.3 mg/dL 超の者（非典型溶血性尿毒症症候群の可能性のある症例を除くため）
- 血小板減少症の既知の原因がある者（大腸菌 O157 又はそれに類する微生物による腸管感染症の臨床所見、非典型溶血性尿毒症症候群、造血幹細胞、骨髄又は臓器移植に関連する血栓性微小血管症、既知の敗血症又は敗血症の疑い、播種性血管内凝固症候群の診断 等）
- 先天性の TTP（治験登録時に明らかな場合）
- 妊婦又は授乳婦
- 臨床的に重大な活動性出血又は出血のリスクが高い状態（血小板減少症を除く）にある者
- 安全性上、中止（中断）することができない、抗凝固剤を用いた既知の慢性治療（ビタミン K 拮抗薬、直接経口抗凝固薬、ヘパリン又は低分子量ヘパリン 等）を受けている者
- 悪性動脈性高血圧患者
- 末期の悪性腫瘍等、TTP と関連するものを除き、余命が 6 ヶ月未満の臨床状態にある者

V. 治療に関する項目

- 過去にカプラシズマブの臨床試験に参加し、カプラシズマブが投与された被験者、又は割り付けられた投与群が不明な被験者

試験方法：

試験に組入れた被験者に、標準治療（連日 PE、ステロイド薬及びリツキシマブなどの免疫抑制剤）に追加して本剤を 30 日間連日投与した。

標準治療

PE：推定血漿量の 1~1.5 倍で連日 PE 実施。各医療機関の検査で血小板が 150,000/ μ L 以上になってから、連日 PE を少なくとも 2 日間続けることとし、PE を漸減することはできないこととした。ステロイド薬：メチルプレドニゾロン 1g/日 IV を 3 日間、又はプレドニゾロン 1mg/kg/日（IV 又は経口）を連日 PE 期間中及びその期間終了後の最初の 1 週間投与することとし、その後、連日 PE 終了後の Day 30 までにステロイド薬を離脱するために、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、ステロイド薬を漸減することができることとした。30 日間の連日 PE 後期間の Week 3 に、過去 2 回の来院時の ADAMTS13 活性値が重度に抑制されている場合（ADAMTS13 活性値 10% 未満）、ステロイド薬漸減について再評価することとした。

その他の免疫抑制薬：リツキシマブ等を治験責任医師又は治験分担医師に指示に従い投与した。

治験薬の投与方法

連日 PE 期間（入院）：

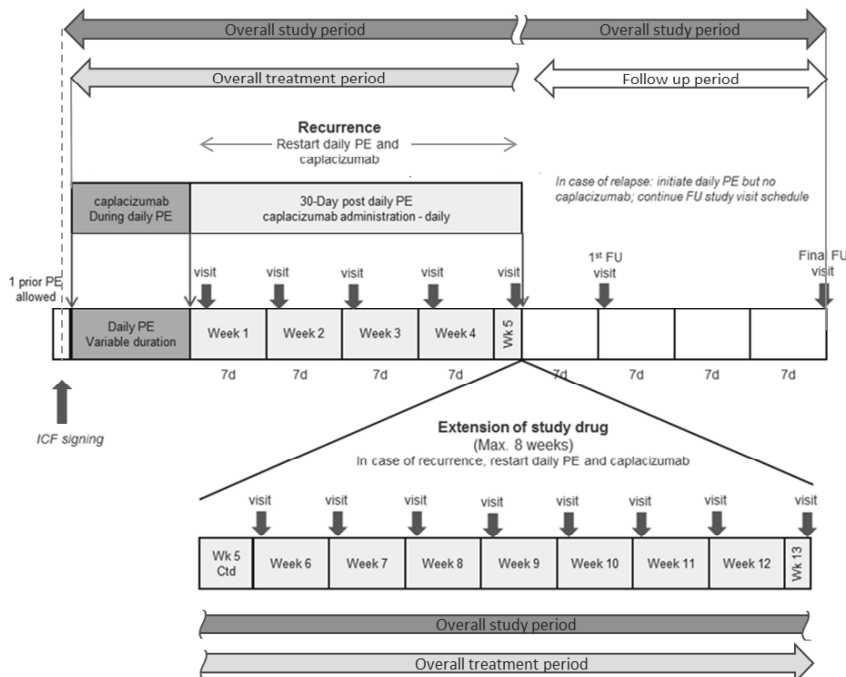
初日、最初の PE の 6 時間前から 15 分前以内に本剤 10 mg を急速注射により 1 回 IV 投与した。次に PE 実施の全期間を通し、PE 終了から 2 時間以内に本剤 10 mg を 1 日 1 回 SC 投与した。

30 日間の連日 PE 後期間：連日 PE の終了後 30 日間、PE 終了から 2 時間以内に本剤 10 mg の 1 日 1 回 SC 投与を継続した。退院後、治験薬の調製及び皮下投与の方法についての指導を受けた後、被験者及び介護者による自己投与を可能とした。

投与延長期間：

30 日間の連日 PE 後期間以後の治験薬の投与延長については、ADAMTS13 活性など TTP 再燃の危険因子により判断し、最適化した免疫抑制療法を併用することとした。ADAMTS13 活性が 10% 未満又はその他の基礎免疫疾患の臨床的徴候を示す場合には治験薬の投与を 1 週間ずつ延長し、延長期間は最長 8 週間とした。

投与スケジュール及び治験期間の概略を下図に示した。



全治験期間 overall study period：前日 prior PE + 全投与期間 overall treatment period（連日 Daily PE + PE 後 30 日間 30-post daily PE + 最長 8 週間延長投与 extention）+ 追跡調査期間 follow-up period

V. 治療に関する項目

初回 TTP 再発^{注1)}の場合、本剤は当初の投与期間、投与方法及び来院スケジュールで投与されることとした。次に TTP が再発した場合、TTP 診療ガイド 2017 に従い、連日 PE 及び適切な免疫抑制薬による標準治療を開始し、本剤の投与は中止することとした。

治験薬の投与終了後の追跡調査期間中に TTP が再発した場合、連日 PE 及び適切な免疫抑制薬による標準治療を開始し、本剤の投与は再開しないこととした。

注 1) 最初の血小板数の正常化（連日 PE を中止しても血小板数が $150 \times 10^9/L$ 以上になり、かつその後 5 日以内に連日 PE を中止した場合）後に再発した血小板減少症で、連日 PE の再開を必要とするもの

投与期間：連日 PE 期間、30 日間の連日 PE 後期間、投与延長期間（最長 8 週間）

観察期間：スクリーニング期間、全治験期間（全治験薬投与期間及び 4 週間追跡調査期間）

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

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 を再発した被験者の割合

主な副次評価項目

- 延長期間を含む全治験薬投与期間及び追跡調査期間の TTP 再発数
- 延長期間を含む全治験薬投与期間中に 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（例：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症）が認められた被験者の割合
- 血小板数正常化^{注2)}までの期間
- Day 1、2、3、4、5 及び Day 10 並びに治験薬投与終了時（全治験薬投与期間中の最後の週 1 回の来院時）に、血小板数が $150,000 /\mu L$ 以上であった被験者の割合
- 難治性 TTP^{注3)}の被験者の割合
- 全ての臓器障害マーカー（LDH、心筋トロポニン I [cTnI] 並びに血清クレアチニン）が正常化（ $1 \times$ 基準範囲上限 [ULN] 以下）するまでの期間、及びそれぞれが正常化するまでの期間
- 連日の PE を中止するまでの期間
- 4 期間^{注4)}中の集中治療室（ICU）入室日数及び入院日数
- 標準化ミニメンタルステート検査（SMMSE）総スコアのベースラインからの変化量
- 治験薬投与下で発現した血栓塞栓性イベントが 1 件以上認められた被験者の割合

注 2) 血小板数 $150 \times 10^9/L$ 以上となった後、5 日以内に連日 PE を中止した場合

注 3) 5 回の PE 及びステロイド治療にもかかわらず、持続性血小板減少症、持続する血小板数の増加不足又は血小板数が $50,000 /\mu L$ 未満かつ持続する LDH の上昇（ULN の 1.5 倍超）の場合

注 4) 連日 PE 期間（初回の連日 PE 期間のみ）、全治験薬投与期間、追跡調査期間（治験薬投与終了後 4 週間）及び全治験期間

<安全性及び免疫原性>

TEAE（出血 TEAE、治験薬投与下で発現した血栓塞栓症を含む）、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、身体所見、pre-Ab、TE-ADA、治験薬投与下で産生された中和抗体（TE-Nab）

<PK>

血漿中カプラシズマブ濃度（トラフ値）

<PD>

VWF:RICO^{注5)}、VWF:Ag、FVIII:C

注 5) RICO の完全阻害の閾値は 20%未満とした。

V. 治療に関する項目

統計解析：

<解析対象集団>

modified intent-to-treat (mITT) 集団：少なくとも1回の治験薬を投与された全ての被験者
PP 集団：mITT 集団のうち、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：少なくとも1回の治験薬を投与された全ての被験者

全ての有効性解析は PP 集団に基づいて行い、また主な評価項目（「TTP を再発した被験者の割合」、「TTP 関連死、TTP 再発、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が認められた被験者の割合」、「血小板数の正常化までの期間」、「難治性 TTP の被験者の割合」、「臓器障害マーカーの値がすべて正常化するまでの期間」）では、mITT 集団を対象として補足的な解析も行った。

<有効性>

主要評価項目

主要評価項目の主解析は PP 集団に基づいて行い、成功基準は、全治験期間において TTP を再発した評価可能な被験者の割合が 20%以下であった場合とした。

副次評価項目

副次評価項目については記述統計量（観察数、平均、標準偏差及び割合等）を用いて要約した。

<安全性・PD>

全ての評価項目は標準統計量を用いて要約した。

試験成績：

<対象集団>

試験に組み入れられた日本人 TTP 患者 21 例全例が治験薬を 1 回以上投与された（mITT 集団及び安全性解析対象集団）。そのうち 6 例（28.6%）が投与及び試験を中止し、15 例が PP 集団に含まれた。

中止理由は TEAE（肺胞出血及び肝機能異常）による中止 2 例（9.5%）及び医師の判断による中止 4 例（19.0%）であった。

mITT 集団 21 例のうち男性は 11 例（52.4%）、女性は 10 例（47.6%）で、年齢の中央値は 59.0 歳、BMI の中央値は 24.74 kg/m² であった。TTP 診断からの罹病期間の中央値は 2.0 日であり、初回の発作であった被験者は 16 例（76.2%）、再発は 5 例（23.8%）で、入院時/ベースライン時の ADAMTS13 活性が 10%未満の被験者は 18 例（85.7%）であった。PP 集団では男性 6 例（40.0%）、女性 9 例（60.0%）で、年齢の中央値は 52.0 歳であった。

PP 集団 15 例における人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は、全例が入院時/ベースライン ADAMTS13 活性が 10%未満であったこと以外、mITT 集団とおおむね同様であった。

本剤投与期間の中央値は 35 日（7～69 日）で、治験薬が投与された 21 例中 7 例が 1 週間以上投与を延長した。治験薬投与遵守の割合（中央値）は、初回の治験薬投与期間では 97.06%、連日 PE 期間では 100%及び連日 PE 後期間では 96.67%であった。

全投与期間中 21 例全例が免疫抑制薬を使用し、そのうち 21 例（100%）がステロイド薬を使用した。10 例（47.6%）がリツキシマブを、4 例（19.0%）はシクロホスファミド及びリツキシマブのバイオシミラー等他の免疫抑制剤を使用した。

全治験期間中、9 例（42.9%）が抗血栓薬を併用した。4 例（19.0%）アセチルサリチル酸を、2 例（9.5%）がムコ多糖体多硫酸エステル、1 例（4.8%）がアピキサバン、クロピドグレル硫酸塩、ヘパリン類似物質、ワルファリンカリウム等の抗血栓薬を使用した。

V. 治療に関する項目

<有効性>

主要評価項目

PP 集団 15 例において、全治験期間中に 1 例 (6.7%) で TTP の再発が認められ、事前に規定した主要評価の成功基準 (全治験期間中に TTP を再発した被験者の割合が 20%以下) を達成した。mITT 集団 21 例における補足的な解析結果も PP 集団と同様で、全治験期間中で 1 例 (4.8%) に TTP の再発が認められた。

主な副次評価項目

PP 集団15例において、延長期間を含む全治験薬投与期間中に1例(6.7%)でTTPの再発が認められたが、投与終了後の追跡調査期間でTTPを再発した被験者はいなかった。

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が認められた被験者はいなかった。mITT 集団21例における補足的な解析では、TTP 再発が1例(4.8%)、治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベントが2例(9.5%)に認められた。

血小板数の正常化は PP 集団の 15 例全例 (100%) で認められ、血小板数の正常化までの期間の中央値は、2.79日 (95%CI : 1.758, 3.588日) であった。mITT 集団では21例中17例(81.0%)に認められ、正常化までの期間の中央値は3.49日 (95% CI : 2.417, 3.982日) であった。

本治験では難治性 TTP はいなかった。

PP 集団15例中14例(93.3%)で臓器障害マーカー全ての値が正常化し、正常化までの期間の中央値は2.65日(95%CI:0.977, 4.980日)であった。mITT 集団21例における正常化は18例(85.7%)で認められ、正常化までの期間の中央値は3.57日(95%CI:1.765, 10.778日)であった。

PP 集団において血小板数が 150,000 / μ L 以上に達したのは、Day 5 に評価可能な 11 例全例、治験薬投与終了時には 15 例中 13 例 (86.7%) であった。TTP の再発が認められた被験者において、2 回目の治験薬投与期間の連日 PE 期間の Day 4 に、血小板数が $150 \times 10^9/L$ 以上に達し、治験薬投与終了時まで維持された。mITT 集団 21 例では、初回の治験薬投与期間の治験薬投与終了時に 15 例 (71.4%) で認められた。

PP 集団において、連日 PE を中止するまでの期間の中央値は4.37日(95%CI:3.421, 5.194日)で、PEの日数の中央値(最小値~最大値)は、初回の連日PE期間中で5日(3~7日)で、全治験薬投与期間中では5日(3~11日)であった。

PP 集団で計7例がICUに入室した。各期間でのICU入室日数の中央値(最大値~最小値)は、初回の連日PE期間で4.0日(2~6日)、全治験薬投与期間及び全治験期間では5.0日(2~8日)であった。PP 集団で計15例が入院した。各期間での入院日数の中央値(最大値~最小値)は、初回の連日PE期間で5.0日(3~7日)、全治験薬投与期間で34.0日(10~44日)、全治験期間で37.0日(10~56日)であった。

PP 集団での初回の治験薬投与期間中、SMMSE スコアは増加し改善が認められた。ベースラインの SMMSE スコア中央値(最小値~最大値)は26.0(0~30)で、初回の連日PE期間のDay5では29.0(0~30)、連日PE後期間のWeek5は30.0(27~30)となった。最後の追跡調査来院時では30.0(29~30)であった。

<安全性>

安全性解析対象集団 21 例全例 (100%) で 130 件の TEAE が認められ、そのうち副作用と判断されたのは 12 例 (57.1%) 20 件であった。AE の発現状況について下表に要約した。

V. 治療に関する項目

全治験期間における TEAE の発現例数/件数及び発現頻度 (%)

	本剤投与例：21 例	
	発現例数 (%)	発現件数
TEAE	21 (100)	130
副作用	12 (57.1)	20
SAE	5 (23.8)	9
SADR	1 (4.8)	1
死亡に至った TEAE	0	0
投与中断に至った TEAE	5 (23.8)	6
投与中止に至った TEAE	2 (9.5)	2
出血 TEAE ^{注1}	7 (33.3)	13
血栓塞栓性イベント	2 (9.5)	2
過敏性反応	12 (57.1)	16

注1：SMQ の「出血（検査用語を除く）」に基づく。PT「TTP」は除外

全治験期間における 5%以上に発現した有害事象

例数 (%)	本剤群：21 例
TEAE	21 (100)
胃腸障害	13 (61.9)
便秘	9 (42.9)
肛門紅斑	2 (9.5)
胃腸出血	2 (9.5)
悪心	2 (9.5)
皮膚および皮下組織障害	12 (57.1)
蕁麻疹	4 (19.0)
発疹	3 (14.3)
感染症および寄生虫症	9 (42.9)
医療機器関連感染	2 (9.5)
口腔カンジダ症	2 (9.5)
臨床検査	9 (42.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (14.3)
心電図 QT 延長	2 (9.5)
代謝および栄養障害	8 (38.1)
低カリウム血症	4 (19.0)
低マグネシウム血症	2 (9.5)
精神障害	7 (33.3)
不眠症	6 (28.6)
傷害、中毒および処置合併症	6 (28.6)
アレルギー性輸血反応	4 (19.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (23.8)
鼻出血	2 (9.5)
肝胆道系障害	4 (19.0)
肝機能異常	2 (9.5)

MedDRA/J ver.24.0

V. 治療に関する項目

発現頻度の高い副作用は、ALT 増加 2 例 (9.5%)、鼻出血 2 例 (9.5%) 及び胃腸出血 2 例 (9.5%) であった。

全治験期間において、死亡に至った TEAE は認められなかった。試験終了後に下部消化管出血による死亡が 1 例に認められたが、治験責任医師によりステロイド薬との因果関係が否定できないと判断され、本剤投与との因果関係は否定された。

全治験期間において 5 例 (23.8%) に認められた 9 件の SAE (急性胆嚢炎、肝機能異常、C 型肝炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、誤嚥性肺炎、肺胞出血、TTP 及び消化管穿孔：各 1 例 [4.8%]) のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された SAE は肺胞出血 1 例 (4.8%) で、本症例は治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与中止に至った TEAE は肝機能異常及び肺胞出血 (SAE) の各 1 例 (4.8%) で、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

全治験期間中に 7 例 (33.3%) で報告された出血 TEAE の内訳は、鼻出血及び胃腸出血が各 2 例 (9.5%)、肺胞出血、挫傷、創傷出血、皮下出血、紫斑及び注射部位出血が各 1 例 (4.8%) で、このうち鼻出血、胃腸出血、注射部位出血、肺胞出血 (SAE)、創傷出血、皮下出血については、本剤との因果関係が否定できないと判断された。

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図では、概して特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。初回の治験薬投与期間で、ベースラインにおける aPTT が高値であった 2 例では、いずれも追跡調査期間 Day28 には基準範囲内となった。ベースライン値が基準範囲内であった 4 例では、追跡調査期間 Day28 に 2 例が高値に、他の 2 例では低値となった。

免疫原性：

安全性解析対象の 21 例中 8 例 (38.1%) で pre-Ab が検出され、3 例 (14.3%) は TE-ADA 陽性に分類された TE-Nab は、本剤を投与された被験者の 3 例 (14.3%) で検出された (Nab エピトープ解析法)。薬理活性の阻害に基づく Nab 測定法では 0%であった。過敏症反応と pre-Ab 及び薬物誘発性の治験薬投与下で産生された TE-ADA との関連は見られなかった。

<PK>

連日 PE 期間の終了時の平均トラフ血漿中濃度±標準偏差は、630 ±153 ng/mL、それ以降の連日 PE 後期間中では、611~785 ng/mL の範囲であった。

<PD>

おおむね、カプラシズマブ投与後最初の評価時点 (Day2) で、評価可能なデータを有する被験者は RICO が 20%を下回り、治験薬投与期間を通して維持された。これはカプラシズマブが投与された全被験者において目標薬物濃度が達成され、維持されたことを示している。本治験で使用した投与方法 (1 日 10 mg) は後天性 TTP 患者において期待した RICO 抑制に到達し、結果的に (超高分子量) VWF の血小板結合能の抑制に十分であると考えられる。

カプラシズマブの投与後、RICO の平均値は追跡調査 Day 7 までにベースライン値に戻り、VWF:Ag 及び FVIII:C の平均値は増加した。

「V. 治療に関する項目 5. (2)臨床薬理試験」の項参照

V. 治療に関する項目

② 海外第Ⅲ相試験 (ALX0681-C301 [HERCULES] 試験)^{8,9)}

目的：後天性 TTP 患者を対象に本剤を標準治療に上乗せしたときの有効性及び安全性の評価

主要目的：更なる微小血管血栓症予防措置として、血小板数の正常化に対する有効性の評価

副次目的：

- 疾患関連の他の副次評価項目に基づく効果の評価
- 安全性の評価
- PK 及び PD プロファイルの評価
- 免疫原性の評価

試験デザイン：第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較

対象：後天性 TTP の急性発症を有する男女

主な選択基準：

- 年齢 18 歳以上の成人男女
一部の承認が得られた施設のみ、2 歳以上 18 歳未満の組入れを可能とした。
- 血小板減少症及び赤血球断片化 (例：破碎赤血球) の顕微鏡的所見を含む臨床所見により、後天性 TTP (初発又は再発) と診断された者
- 連日 PE の開始が必要で、ランダム化前に PE を 1 回受けた者

主な除外基準：

- 血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上の者
- 血小板数が $30 \times 10^9/L$ 超の場合、血清クレアチニン濃度が $200 \mu\text{mol/L}$ 超である者 (非典型溶血性尿毒症症候群の可能性のある場合を除く)
- 血小板減少症の他の原因がある者 (例：大腸菌 O157 又はそれに類する微生物による腸管感染症の臨床所見、非典型溶血性尿毒症症候群、造血幹細胞、骨髄又は臓器移植に関連する血栓性微小血管症、既知の敗血症又は敗血症の疑い、播種性血管内凝固症候群の診断、治験組入れ時に既知の先天性 TTP 等)
- 妊婦又は授乳婦
- 臨床的に重大な活動性出血又は出血のリスクが高い状態 (血小板減少症を除く) にある者
- 安全性上、中止 (中断) することができない、抗凝固剤を用いた既知の慢性治療 (ビタミン K 拮抗薬、ヘパリン又は低分子量ヘパリン、アセチルサリチル酸以外の非ステロイド性炎症剤 等) を受けている者
- 悪性動脈性高血圧患者
- 末期の悪性腫瘍等、TTP と関連するものを除き、余命が 6 ヶ月未満の臨床状態にある者
- 過去に本剤の臨床試験に組入れられ、本剤を投与された又は割り付けられた投与群が不明の患者

試験方法：

試験に組入れた被験者を、PE 療法開始後に、本剤又は対照 (本剤と識別不能なプラセボ) 群に二重盲検下で 1 : 1 の比率でランダム割付し、標準治療 (連日 PE 及び補助的な免疫抑制薬 [ステロイド薬、リツキシマブなど]) に追加して本剤 10mg/日又はプラセボを投与した。ランダム割付に際しては神経学的合併症の重症度^{注1)}を層別因子とした。

ランダム化前の最初の PE 開始からランダム化後最初の PE 開始 (治験中の最初の PE) までの最長期間は 24 時間とした。

注 1) GCS (Glasgow coma scale) による層別因子 : GCS12 以下、又は 13 以上 15 以下

標準治療

PE : ランダム化時の推定血漿量の 1~1.5 倍の血漿を用いて PE を 1 日 1 回実施。ランダム化前の PE は治験責任医師の裁量で行った。血小板数が $150 \times 10^9/L$ 以上となってから、連日 PE を 2 日以上継続することとした。血小板数の正常化後の PE 漸減は、その頻度を 1 日 1 回未満に減らすことと定義し、できるだけ推奨しないが、考慮する場合、Medical Monitor と検討することとした。

V. 治療に関する項目

ステロイド薬：連日 PE 期間中（メチル）プレドニゾン又は（メチル）プレドニゾンを 1 mg/kg/日以上 IV 又は経口の用法・用量で開始／継続し、連日 PE の終了後最初の 1 週間継続投与することとし、その後、臨床適用として連日 PE の中止後 Day 30 までにステロイド薬を中止する目的で、ステロイド薬を治験責任医師の判断で漸減可能とした。30 日間の連日 PE 後期間の Week 3 来院時に、前 2 回の来院時の ADAMTS13 活性データ及び基礎疾患の他の臨床所見に基づきステロイド薬の漸減を再評価することとした。

その他の免疫抑制薬：他の免疫抑制薬（例：リツキシマブ）の使用は施設での標準的な診療に従って使用可能としたが、治験実施計画書でステロイド治療が必要とされていることを考慮することとした。

治験薬の投与方法

初回 IV 投与：

ランダム化後最初の PE の 6 時間前から 15 分前以内に本剤 10 mg 又はプラセボを急速注射により単回 IV 投与した。10 mg の IV 急速投与は最初の再発（増悪又は再燃）^{注2)}の治療のために実施する最初の PE 実施前にも実施することとした。

連日 SC 投与：

PE 実施の全期間を通し、各連日の PE 終了後 2 時間以内に、本剤 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 SC 投与した。

30 日間の連日 PE 後 SC 投与：

連日 PE の終了後 30 日間 SC 投与した。この期間の PE 漸減の調整はしないこととした。退院後、治験薬の調製及び SC 投与方法の指導を受けた被験者については、自己投与を可能とした。

再発（増悪）の場合、最初のランダム割付にかかわらず、連日 PE と併用して非盲検で本剤を投与し、最初の割付けの盲検性は維持することとした。再度増悪が見られた場合、実施医療機関の診療に従い、連日 PE 及び適切な免疫抑制薬による標準治療を開始することとした。2 回目以降の増悪に対する治験薬投与の再開はしないこととした。

注 2) TTP の再発

増悪：血小板数の最初の回復（血小板数 $150 \times 10^9/L$ 以上で 5 日以内に連日 PE を中止）後の血小板減少症の再発で、連日 PE の再開を必要とし、30 日間の連日 PE 後期間中に発現するもの

再燃：血小板数の最初の回復後の血小板減少症の再発で、連日 PE の再開を必要とし、最初の 30 日間の連日 PE 後期間以後に発現するもの

投与延長：

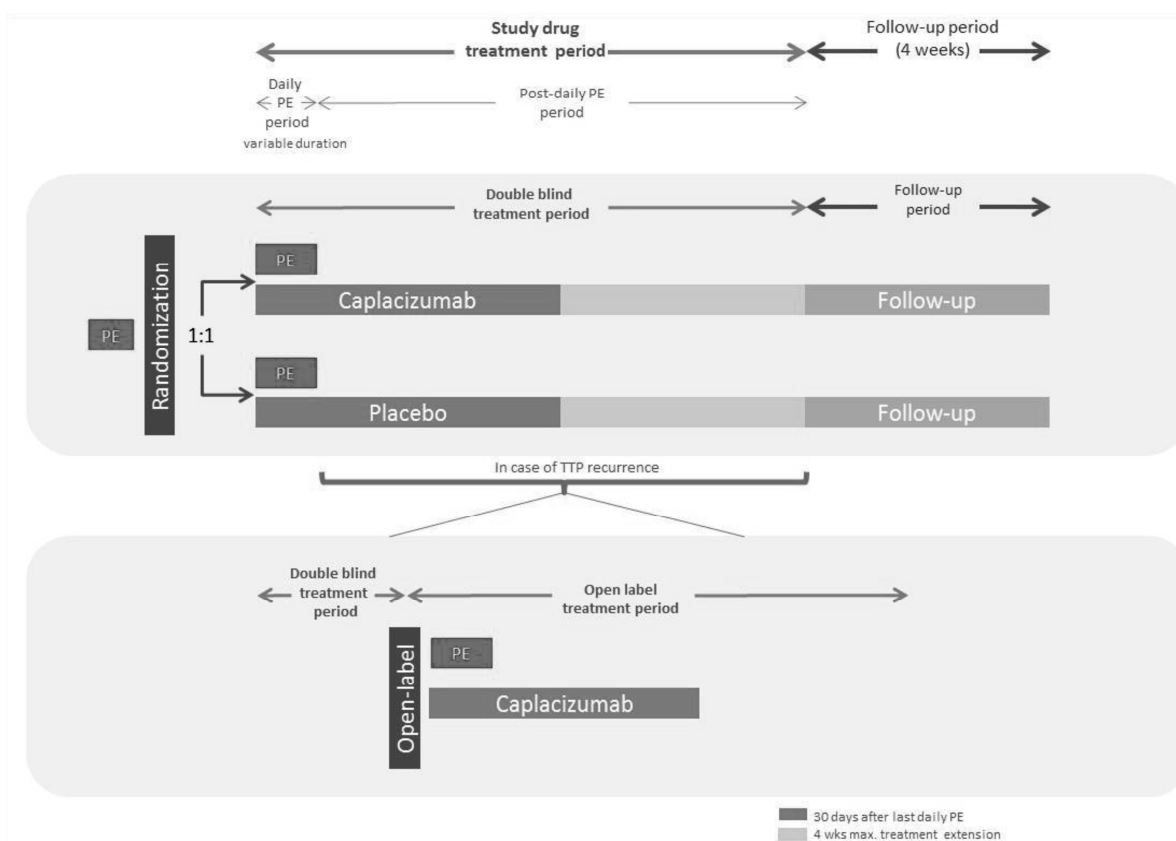
30 日間の連日 PE 後期間以後の治験薬の投与延長は可能とした。治験薬投与延長は複数の TTP 再発の危険因子により決定し、免疫抑制治療を最適化して実施した。ADAMTS13 活性抑制など継続的な基礎免疫疾患活性を有する被験者では、連日 PE 終了後 30 日を超えて投与を継続することとし、1 週間単位で追加して最長 4 週間まで延長した。同時に、30 日間の連日 PE 後期間の Week 3 来院時に免疫抑制薬の開始を検討することとした。Day28 までに ADAMTS13 活性が 10%を超える状態が持続又は他の基礎免疫疾患活動が改善の所見を示した場合、治験薬投与延長は中止することとした。投与延長期間中に最初の TTP 再発（再燃）が見られた場合、標準治療の一部として適切な免疫抑制治療と併せて連日 PE を開始することとした。最初のランダム割付にかかわらず、非盲検で本剤を投与し、最初の割付けの盲検性は維持することとした。再度再燃が見られた場合、標準治療の連日 PE 及び適切な免疫抑制治療を施設の診療に従って開始することとした。2 回目以降の再燃では治験薬投与の再開はしないこととした。

4 週間追跡調査期間中の再燃：

TTP 再燃が見られた場合、標準治療の連日 PE 及び適切な免疫抑制治療を施設の診療に従って開始することとした。治験薬投与の再開はしないこととした。増悪又は再燃を 2 回以上経験した被験者には治験薬投与の再開はしないこととした。

投与スケジュール及び治験期間の概略を下図に示した。

V. 治療に関する項目



PE:血漿交換

投与期間：治験薬投与期間、投与延長期間及び非盲検投与期間

観察期間：2～6 ヶ月（スクリーニング期間、治験薬投与期間、非盲検投与期間及び4週間追跡調査期間）

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

血小板数正常化（ $150 \times 10^9/L$ 以上となった後、5日以内に連日 PE を中止した場合）までの期間

主な副次評価項目

- 延長を含む治験薬投与期間中に 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（例：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症）を発現した被験者の割合
- 4週間の追跡期間を含む全治験期間で TTP が再発した被験者の割合
- 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 が基準範囲上限 [ULN] を超える）の被験者の割合
- 全ての臓器障害マーカー（LDH、cTnI、血清クレアチニン）の正常化（ $1 \times [ULN]$ 以下）までの期間

その他の副次評価項目

- 延長を含む治験薬投与期間及び治験薬投与終了後に TTP 再発が認められた被験者の割合、並びに当該事象の数
- 4週間の追跡調査期間を含む全治験期間に治験薬投与下で、臨床的に重要な TTP 関連事象が認められた被験者の割合及び当該事象の数
- Day 5 までの血小板数の曲線下面積（血小板数が $150 \times 10^9/L$ 以上の場合は、 $150 \times 10^9/L$ 時まで）
- 各期間（最初の連日 PE 期間、全治験薬投与期間、追跡調査期間 [治験薬投与中止後4週間] 及び全治験期間）中の死亡率

V. 治療に関する項目

- 臓器障害マーカー（LDH、cTnI、血清クレアチニン）それぞれの正常化までの期間
- 各期間において臓器障害マーカー（cTnI 及び血清クレアチニン）が 1×ULN を超えて増加した被験者の割合
- 連日 PE 中止までの期間、PE パラメータ
- 各期間における ICU 滞在日数及び入院日数等

<安全性及び免疫原性>

TEAE（出血 TEAE、血栓塞栓症を含む）、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、身体所見、TE-Nab、TE-ADA

<PK>

血漿中カプラシズマブ濃度（トラフ値）

<PD>

RICO^{注3)}、VWF:Ag、FVIII:C

注3) RICO の完全阻害の閾値は 20%未満とした。

統計解析：

<解析対象集団>

ITT 集団：ランダム割付された全ての被験者（有効性の主解析）

非盲検での集団は、非盲検期間を分けて解析する場合に用いた。

PP 集団：mITT 集団のうち、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及び mITT 集団：少なくとも 1 回の治験薬を受けた被験者

主要評価項目の感度分析は mITT 集団及び PP 集団を用いた。

<有効性>

主要評価項目

主要評価項目（血小板数の正常化までの期間）の解析は ITT 集団に基づいて行い、二重盲検での連日 PE 期間からデータカットオフ時点^{注4)}までデータのみを使用した。

本剤群及びプラセボ群における血小板数の正常化までの期間は、神経学的合併症の重症度（GCS による、ランダム化で使用した層別因子：12 以下または 13～15）を層別因子とし、KM 解析に基づく両側層別 Log-rank 検定を行った。P 値は有意水準 5%で比較した。

注4) データカットオフ時点は、連日 PE の中止、治験薬投与の中止あるいは連日 PE の治験薬投与開始後 45 日のうち、最初に発現した事象により定義した。

副次評価項目

主な副次評価項目については、検証的な仮説検定を実施した。5%の family-wise error rate で偽陽性の結論に至る割合を制御するために、固定順序法を適用し、特定の評価項目で検定が統計的に有意でなかった場合、すなわち順序が中断された場合、残りのより下位の評価項目の検証的な検定は実施しないこととした。

最初の 3 項目（「TTP 関連死、TTP 再発、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の割合」、「全治験期間で TTP 再発した被験者の割合」、「難治性 TTP の被験者の割合」）については、GCS で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて比較した。また、「臓器障害マーカーが正常化するまでの期間」については、GCS 及びベースラインの LDH 異常値の有無で定義される追加因子で調整した KM 解析に基づく層別 Log-rank 検定を用いて比較した。

V. 治療に関する項目

その他の評価項目は標準統計量又は KM 解析を用いて要約した。

<安全性・PD>

標準統計量又は KM 解析を用いて要約した。

試験成績：

<対象集団>

全体で 145 例（本剤群 72 例、プラセボ群 73 例）の被験者がランダム割付され（ITT 集団）、そのうち本剤群の 1 例が最初の治験薬投与前に同意を撤回し、144 例（本剤群 71 例及びプラセボ群 73 例）が 1 回以上の治験薬の投与を受けた（安全性解析対象集団及び mITT 集団）。18 歳未満の青年被験者の組入れはなかった。PP 集団は重大な治験実施計画書逸脱がない被験者 81 例（カプラシズマブ群 41 例、プラセボ群 40 例）であった。

全体で 37 例（本剤群 14 例 [19.4%]、プラセボ群 23 例 [31.5%]）が治験を中止し、最も多い中止理由は TEAE による中止 11 例（本剤群 6 例 [8.3%]、プラセボ群 5 例 [6.8%]）であった。

被験者全体の 69.0% が女性で、年齢の平均値は 46 歳（範囲：18～79 歳）、BMI の平均値は 30.0 kg/m² であった。ランダム割付時の ADAMTS13 活性検査では 86.0% が 10% 未満であった。後天性 TTP のベースライン疾患特性には投与群間でおおむね不均衡は認められなかったが、本剤群ではプラセボ群と比較して再発例が少なく、組入れ時点で重度の疾患を有する被験者が多かった。また cTnI 及び LDH 中央値は本剤群のほうが高かった。

二重盲検期間の本剤治療期間の中央値は 35 日（1～65 日）で、非盲検期間では 36.5 日（3～65 日）であった。

全投与期間中、本剤群 70/72 例（97.2%）及びプラセボ群 71/73 例（97.3%）が免疫抑制薬を使用し、そのうち本剤群の 69/70 例（98.6%）、プラセボ群全例（100%）がステロイド薬を使用した。本剤群 28 例（40.0%）及びプラセボ群 35 例（49.3%）がリツキシマブを使用した。全治験期間中、本剤群 35/72 例（48.6%）及びプラセボ群の 42/73 例（57.5%）が血栓治療を受けた。抗血栓治療は主に血栓予防薬として、あるいは重大な血栓塞栓性イベントの治療として使用された。

<有効性>

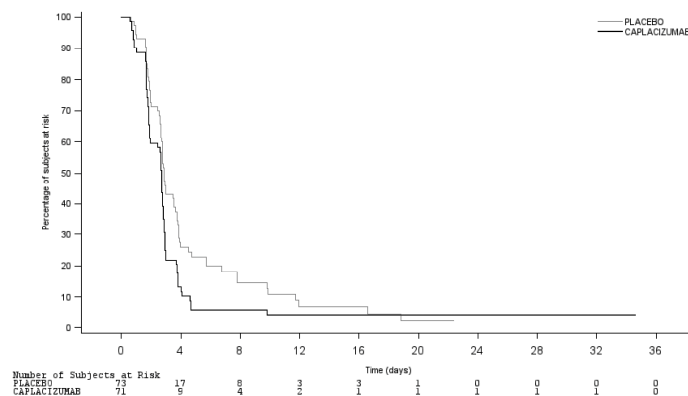
主要評価項目

ITT 集団における二重盲検期での血小板数の正常化までの期間の中央値（日 [95%CI]）は、プラセボ群（2.88 [2.68, 3.56] 日）と比較して本剤群（2.69 [1.89, 2.83] 日）で統計的に有意な減少を示した（ $p=0.0099$ 、GCS で層別した両側 log-rank 検定）。任意の時点で血小板数の正常化を達成する確率は、プラセボ群と比較して本剤群では 1.55 倍高かった（ハザード比= 1.55 [95%CI: 1.095, 2.195]）。本剤及びプラセボ群での血小板正常化期間（日）の KM 解析結果を下表に、また正常化までの時間曲線を示した。

	本剤群 (n=72)	プラセボ群 (n=73)
25 パーセンタイル (95% CI)	1.75 (1.65; 1.87)	1.94 (1.70; 2.64)
50 パーセンタイル (95% CI)	2.69 (1.89; 2.83)	2.88 (2.68; 3.56)
75 パーセンタイル (95% CI)	2.95 (2.85; 3.81)	4.50 (3.78; 7.79)
p 値	0.0099	
ハザード比 (95%CI) *	1.55 (1.095; 2.195)	

※Cox 比例ハザードモデル

V. 治療に関する項目



血小板数の正常化までの時間曲線（ITT 集団）

感度分析から得られた結果は、主要解析の結果を裏付けるものであった。任意の時点で血小板数の正常化を達成する確率は、mITT 集団ではプラセボ群と比較して本剤群では 1.55 倍、PP 集団では 1.62 倍であった。

主な副次評価項目

二重盲検期：

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の割合は、本剤群ではプラセボ群と比較して約 74 %減少した ($p < 0.0001$)。

TTP 関連死、TTP 再発及び重大な血栓塞栓性イベントの発現例数及び割合 (%)

	本剤群 (n=72)	プラセボ群 (n=73)
評価例数	71	73
TTP 関連死	0	3 (4.1)
TTP 再発	3 (4.2)	28 (38.4)
重大な血栓塞栓性イベント	6 (8.5)	6 (8.2)
合計 (1 件以上の上記イベント発現例)	9 (12.7)	36 (49.3)
p 値*	<0.0001	

※GCS で調整した CMH 検定

TTP 関連死はプラセボ群では 3 例に認められたが、本剤群では認められなかった。

TTP 再発被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で約 89%減少した。本剤群で 3 例 (4.2%)、プラセボ群では 28 例 (38.4%) で TTP 再発が認められ、本剤群 3 例のうち 2 例は感染により血小板減少症が引き起こされた可能性があり、他の 1 例は ADAMTS13 活性が低く治療方法も遵守されていなかったことにより再発の危険があった。プラセボ群で増悪時の ADAMTS13 データが得られた 23 例は ADAMTS13 活性が 10%未満で、そのうち 1 例の ADAMTS13 活性は 66.3%で、薬物誘発性/感染関連 TTP 増悪の疑いが認められ、感染誘発性血小板減少症が示唆された。

重大な血栓塞栓性イベントは本剤群の 6 例 (8.5%)、プラセボ群の 6 例 (8.2%) に認められた。二重盲検投与期間中に TTP 再発・増悪が認められた場合、連日 PE 期間中及びその後 30 日間は非盲検での本剤投与に切り替えられた (最初の割付の盲検性は維持) ことから、プラセボ群における治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントの発現に影響を与えた可能性がある。

難治性 TTP はプラセボ群では 3 例 (4.2 %) に認められたが、本剤群では認められなかった ($p=0.0572$)。さらに、国際的に合意された定義^{注 5)}においても、難治性 TTP はプラセボ群で 5 例 (7.0%) に認められたが、本剤群では認められなかった ($p=0.0178$)。

注 5) 5 日間の PE 及びステロイドによる治療にもかかわらず持続する血小板数の増加不足又は血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ ($50 \times 10^9/\text{L}$) 未満でかつ持続的な LDH の上昇 (ULN の 1.5 倍超)

V. 治療に関する項目

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）：

全治験期間における TTP を再発（増悪又は再燃）した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、本剤群で約 67%低かった（ $p=0.0004$ ）。TTP 再発は本剤群で 9 例（12.7%）、プラセボ群で 28 例（38.4%）に認められた。

追跡調査期間中に TTP の再発（再燃）が認められた本剤群の 6 例（9.1%）では、治験薬投与終了時に、ADAMTS13 活性レベルが 10%未満であったことから、基礎免疫疾患の活動性が続いていたことが示唆された。

本剤群では、臓器障害マーカーである LDH、cTnI 及び血清クレアチニンの全てが正常化するまでの期間の中央値は、本剤群 2.86 日、プラセボ群 3.36 日で、正常化するまでの期間が短縮する傾向が観察された。

その他の副次項目：

治験薬投与期間中において、PE 日数（平均値±標準誤差）は、本剤群では 5.8 ± 0.51 日、プラセボ群では 9.4 ± 0.81 日、PE 量（平均値±標準誤差）は本剤群では $21.33 \pm 1.619L$ 、プラセボ群では $35.93 \pm 4.169L$ で、プラセボ群と比較して、本剤群での PE 日数の平均値は約 38%短縮（3.6 日短縮）、総 PE 量の平均値を約 41%減少（14.6 L 減少）させた。また、ICU 入室日数（平均値±標準誤差）は、本剤群では 3.4 ± 0.40 日、プラセボ群では 9.7 ± 2.12 日、入院日数（平均値±標準誤差）は、本剤群では 9.9 ± 0.70 日、プラセボ群では 14.4 ± 1.22 日で、プラセボ群と比較して、本剤群での ICU 入室日数の平均値を約 65%短縮（6.3 日短縮）、入院日数の平均値を約 31%短縮（4.5 日短縮）させた。

<安全性>

主に非盲検期間のない被験者については、二重盲検期間中又は追跡調査期間中に発現した事象、非盲検期間のある被験者については二重盲検期間中に発現した事象について述べる。

安全性解析対象 144 例（本剤群 71 例、プラセボ群 73 例）において、本剤群で 69 例（97.2%）571 件、プラセボ群で 71 例（97.3%）532 件の TEAE が認められ、そのうち本剤群の 41 例（57.7%）に 101 件、プラセボ群では 32 例（43.8%）に 64 件の副作用が認められた。全投与期間中における AE の発現状況を下表に要約した。

全投与期間における AE の発現例数及び発現頻度（%）

	本剤群：71 例		プラセボ群：73 例	
	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）	発現件数
TEAE	69 (97.2)	571	71 (97.3)	532
副作用	41 (57.7)	101	32 (43.8)	64
SAE*	28 (39.4)	40	39 (53.4)	50
SADR	10 (14.1)	11	4 (5.5)	4
死亡に至った TEAE	1 (1.4)	1	3 (4.1)	4
投与中止に至った TEAE	5 (7.0)	5	9 (12.3)	9
出血 TEAE	49 (69.0)	130	49 (67.1)	92

※TTP の再発は SAE として報告

V. 治療に関する項目

全投与期間における 10%以上（いずれかの群）に発現した有害事象

例数 (%)	本剤群：71 例	プラセボ群：73 例
TEAE	69 (97.2)	71 (97.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (52.1)	36 (49.3)
疲労	10 (14.1)	6 (8.2)
発熱	10 (14.1)	6 (8.2)
胃腸障害	36 (50.7)	27 (37.0)
歯肉出血	13 (18.3)	1 (1.4)
悪心	10 (14.1)	7 (9.6)
神経系障害	32 (45.1)	27 (37.0)
頭痛	16 (22.5)	6 (8.2)
浮動性めまい	7 (9.9)	8 (11.0)
錯感覚	8 (11.3)	6 (8.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (45.1)	14 (19.2)
鼻出血	23 (32.4)	2 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	23 (32.4)	28 (38.4)
蕁麻疹	12 (16.9)	5 (6.8)
発疹	5 (7.0)	9 (12.3)
血液およびリンパ系障害	15 (21.1)	35 (47.9)
血栓性血小板減少性紫斑病	9 (12.7)	29 (39.7)
血管障害	15 (21.1)	14 (19.2)
高血圧	4 (5.6)	8 (11.0)
代謝および栄養障害	15 (21.1)	26 (35.6)
低カリウム血症	6 (8.5)	14 (19.2)
精神障害	16 (22.5)	22 (30.1)
不眠症	6 (8.5)	8 (11.0)
傷害、中毒および処置合併症	11 (15.5)	18 (24.7)
挫傷	5 (7.0)	10 (13.7)
臨床検査	10 (14.1)	12 (16.4)

MedDRA/J ver.20.0

本剤群でみられた発現頻度の高い副作用は、鼻出血 23.9% (17/71 例)、歯肉出血 11.3% (8/71 例) 及び挫傷 7.0% (5/71 例) であった。

発現頻度の高い SAE は、TTP (TTP の増悪、再燃、再発、薬物誘発性又は感染性 TTP 増悪の疑い、昏睡及び死亡を伴う TTP 悪化など) で、本剤群の 9 例 (12.7%)、プラセボ群の 29 例 (39.7%) で認められた。その他に 2 例以上に認められた SAE は頭痛 (本剤群 2 例)、鼻出血 (本剤群 4 例)、敗血症性ショック (プラセボ群 2 例) 及びアナフィラキシー性輸血反応 (プラセボ群 3 例) であった。本剤との因果関係が否定できないと判断された SAE のうち最も発現頻度の高いものは鼻出血 4 例 (5.6%) で、その他は歯肉出血、上部消化管出血、吐血、四肢痛、心室細動、くも膜下出血及び月経過多が各 1 例であった。

本剤群 1 例及びプラセボ群 3 例に死亡が認められた。本剤群の 1 例は脳虚血による死亡で、治験薬を使用していない追跡調査期間中に認められ、治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された。プラセボ群 3 例はいずれも治験薬投与期間中 (二重盲検連日 PE 期間中) の死亡で、有害事象判定委員会によって TTP と関連ありと評価された。

治験薬の投与中止に至った主な TEAE は TTP (本剤群 1 例、プラセボ群 2 例) であった。

本剤との因果関係が否定できない主な出血 TEAE は鼻出血 17 例 (23.9%) 及び歯肉出血 8 例 (11.3%) で、鼻出血発現例のほとんど及び歯肉出血はいずれも処置なしで改善した。プラセボ群では主にカテ

V. 治療に関する項目

ーテル留置部位出血及び挫傷が各 3 例で、鼻出血は 1 例 (1.4%)、歯肉出血はみられなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な出血 TEAE は 8 例 (11.3%) に認められ、主に鼻出血 4 例 (5.6%) で、その他には歯肉出血、上部消化管出血、吐血、くも膜下出血、及び月経過多各 1 例 (1.4%) で認められた。これらの重篤な出血 TEAE は、被験者の試験終了時までには改善した。プラセボ群では 3 例 (4.1%) に認められ、鼻出血は認められなかった。

本剤との因果関係が否定できない過敏性反応は、4 例 (5.6%) にみられ、注射部位発疹 2 例、注射部位蕁麻疹及び注射部位過敏反応が各 1 例であった。蕁麻疹の多くが連日 PE 期間中に発現し、ほとんどが軽度で試験終了時点で消失していた。

本剤群でよく見られた血栓塞栓性イベントは、TTP が 9 例 (12.7%) の他、深部静脈血栓症 3 例 (4.2%) 及び心筋梗塞 1 例 (1.4%) であった。プラセボ群ではそれぞれ 29 例 (39.7%)、1 例 (1.4%) 及び 3 例 (4.1%) であった。

血小板数は両投与群ともベースラインでは低値であったが、治験薬投与期間中に増加し、プラセボ群と比較して本剤群の増加が速かった。その他の血液学的検査項目及び血液生化学検査項目には投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

凝固系検査値 (VWF:Ag 及び FVIII:C 値) は、本剤群で治験薬投与期間を通じて低下が認められたが、最終投与後、追跡調査の Day 7 までにベースライン値に戻った。プラセボ群では治験薬投与期間を通じて検査値の上昇が認められ、追跡調査時にベースライン値に戻った。

バイタルサイン平均値は両投与群ともに安定していた。身体所見では投与群間の特筆すべき違いは認められなかった。心電図に関する臨床的に重要な異常は両投与群で同程度に認められ、大半は関連する TEAE を有していた。

免疫原性：

Pre-Ab の発現割合は本剤群 56.7% (55/97 例) 及びプラセボ群 (二重盲検期間) 63% (46/73 例) で、両群で同様であった。

TE-ADA 反応は本剤群の 3.1% (3/97 例) 及びプラセボ群の 1.4% (1/73 例) で認められた。

また本剤群の TE-Nab は、中和抗体エピトープ解析法では 4.1% (4/97 例)、機能性 Nab 解析では 2.1% (2/97 例) に検出された。プラセボ群ではそれぞれ 1.4% (1/73 例) 及び 0% (0/73 例) であった。

<PK>

連日 PE 期間の終了時の血漿中カプラシズマブの平均トラフ濃度±標準偏差は 441±136 ng/mL で、その後、二重盲検の連日 PE 後期間中のトラフ値は 443～529 ng/mL の範囲であった。非盲検での本剤投与後でも同様の結果が得られた。

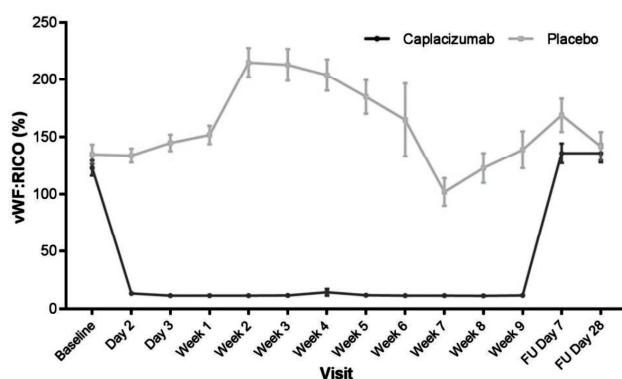
<PD>

RICO

二重盲検投与期間中の各時点における RICO を下図に示した。

ベースライン時の RICO (平均値±標準偏差) は、本剤群で 123±53.4%、プラセボ群で 135±68.4% であった。本剤群では、投与後の最初の評価時点 (連日 PE Day 2) までに、平均 RICO が 20%未満のレベルに低下した。平均 RICO は二重盲検投与期間中 20%未満を維持し、最終投与後 7 及び 28 日目の追跡調査来院時には、ベースラインと同程度のレベルに回復した。非盲検での本剤投与後の RICO は、二重盲検投与後の観察結果と同様で、本剤投与 2 日目 (すなわち、最初の治験薬投与後の最初の評価) の時点において 26 例中 25 例、3 日目の時点において 26 例中全ての被験者で 20%未満であった。プラセボ群では、平均 RICO は投与期間中に緩やかに増加し、28 日目の観察期間にはベースラインに近い値に戻った。この結果は、VWF:Ag で観察された増加と一致していた。

V. 治療に関する項目



平均血漿中 RICO の経時変化推移（平均値±標準偏差）

VWF:Ag

ベースラインの平均 VWF:Ag 濃度は、健康被験者で観察された平均 VWF:Ag 濃度に比べて高かった。本剤群における平均 VWF:Ag 濃度は二重盲検連日 PE 期間中に急速に低下し、投与 3 日目にはベースラインからの平均低下率が約 48%に達した。その後、二重盲検連日 PE 後期間中に僅かに上昇したが、ベースラインレベル以下を推移し、追跡調査期間中にベースラインレベルまで急速に回復した。非盲検カプラシズマブ投与後では、二重盲検本剤投与後の観察結果と同様であった。

プラセボ群では、二重盲検連日 PE 期間中に僅かに低下し、投与 2 日目にはベースラインからの平均低下率は約 14%となった。その後、連日 PE 後の二重盲検期間中にベースラインを超えて増加し、3 週目にはベースラインからの平均増加率が約 53%に達した。この結果は、RICO の結果と一致した。その後、平均 VWF:Ag 濃度は徐々に低下し、追跡調査期間中の 28 日目にベースラインに戻った。

FVIII:C

二重盲検期間での PE 期間中は、Day 3 での本剤群の FVIII:C の平均値はベースラインから約 42%減少した。追跡調査期間中は FVIII:C の平均値は急速に増加してベースライン値まで回復した。全治療薬投与期間を通してプラセボ群より低かった。

2) 安全性試験

外国人 TTP 患者を対象とした長期継続投与試験 (ALX0681-C302 [LTS16371] 試験)¹⁰⁾

目的：

- 本剤の長期安全性及び有効性の評価
- TTP を再発した被験者における本剤再投与の安全性及び有効性の評価
- 後天性 TTP の長期的影響の評価

試験デザイン：非盲検、前向き追跡調査

対象：ALX0681-C301 (HERCULES) 試験を完了した後天性 TTP 患者

主な選択基準：

- HERCULES 試験の最終追跡調査来院 (Day 28) を完了し、本治療実施計画書に定められた検査・手順等を開始する前に同意した 18 歳以上の成人男女

主な除外基準：

- 妊娠中又は近い将来妊娠を予定している者
- HERCULES 試験で治療薬に対する重度又は重篤な過敏症反応の既往歴がある者

試験方法：

本試験は、HERCULES 試験の最終追跡調査来院日 (Day 28) と同時又はその後 1 ヶ月以内に予定し

V. 治療に関する項目

たベースライン評価より開始し、以降3年間は年2回の来院により評価した。被験者はこの3年間、後天性TTP再発の治療として非盲検で本剤を投与された。

標準治療として、連日PE及び補助的な免疫抑制薬（ステロイド薬、リツキシマブなど）を含めた。

投与方法

連日PE実施前6時間から15分前に、本剤10mgを急速注射により単回IV投与した。

その後はPE実施期間中を通し、各連日PE終了から2時間以内に本剤10mgをSC投与し、連日PE終了後も30日間10mgのSC投与を継続した。この30日間連日投与は、複数のTTP再発危険因子により判断し、最適化した免疫抑制薬による治療も併用した。治験責任医師が持続性かつ活動性の基礎疾患を有すると判断した被験者では、本剤の投与を7日間単位で最長28日間まで延長可能とした。

投与期間：連日PE期間、30日間の連日PE後期間（追加で7日間、最長28日間の延長）期間

観察期間：3年

評価項目：

<有効性>

- 重大な血栓塞栓性イベント及び後天性TTP再発を含む後天性TTP関連事象
- RBANS（現地語での利用可能な地域）による認知評価
- 生活の質（QOL）：HIT-6、SF-36

<安全性及び免疫原性>

TEAE（重大な血栓塞栓性イベント、過敏症反応、出血イベント〔明確な出血、内出血、点状出血のような症状が現れる出血傾向を示す事象〕を含む）^{注1)}、臨床検査値、疾患関連マーカー（ADAMTS13、cTnI）、免疫原性（TE-ADA）

注1) 後天性TTPの悪化及び再発はSAEとして報告した。

<PK>

PKパラメータ：血漿中カプラシズマブ濃度

<PD>

RICO^{注2)}、VWF:Ag、FVIII:C

注2) RICOの完全阻害の閾値は20%未満とした。

統計解析：

<解析対象集団>

Overall intention-to-observe（全ITO）集団：本試験に組み入れられた被験者で、HERCULES試験（ALX0681-C301試験）中にランダム割付又は非盲検により本剤を投与された被験者（301本剤群）及び本試験組入れ前に本剤が投与されなかった被験者（本試験で初めて本剤が投与された者：301プラセボ群）に分けられる。

有効性ITO集団：全ITO集団のうち、HERCULES試験中又は本試験開始前にTTP再発がみられなかった被験者で、本試験でTTPが再発した時点までの被験者を解析対象とした。

再発集団：全ITO集団のうち、本試験中に1回以上の再発が認められた被験者で、再発期間中本剤が投与された被験者（本剤投与群）及び一度も投与されなかった被験者（未投与群）に分けられる。

再投与集団：2回以上治験薬が投与された被験者（HERCULES試験で治験薬が投与され本試験中に1回以上再投与された被験者、又は本試験で再発に対し2回以上治験薬が再投与された被験者）

全ITO集団は、安全性、免疫原性、疾患関連マーカー及びPDの解析に用いた。

有効性ITO集団は、全ての有効性評価項目の解析に用いた。

再発集団は、再発期間での評価に関連する全ての有効性評価項目解析に用いた。

V. 治療に関する項目

<有効性>

有効性 ITO 集団を解析対象とし、全体の試験集団及び解析グループごとに要約した。グループごとの解析では、HERCULES 試験で本剤群に割付されたグループ (G1) 及び HERCULES 試験でプラセボ群に割り付けられたグループ (G2) 別に示した。

HERCULES 試験中又は HERCULES 試験の最終追跡調査来院から本試験のスクリーニング/ベースラインの間に再発した被験者については、群別の解析としては検討しなかった。

再発期間での全ての有効性評価項目について、再発集団により解析し、これら評価項目における本剤再投与の効果は記述統計量で評価した。グループごとの解析は、本試験で再発に対し本剤が投与されたグループ (投与群) と投与されなかったグループ (未投与群) 別に示した。

<安全性・免疫原性>

全 ITO 集団を解析対象とし、投与群ごとに要約した。グループごとの解析では HERCULES 試験で本剤が投与されたグループ (301 本剤群) 及び HERCULES 試験で一度も本剤が投与されなかったグループ (301 プラセボ群) 別に示した。

再発集団では、本剤投与群と未投与群別に TEAE を示した。

再発期間中の免疫原性データは、再発集団で、本試験での本剤投与群と未投与群別に解析した。

<PK・PD>

PK、PD 及び疾患関連バイオマーカーの解析について記述的に要約した。

試験成績：

<対象集団>

全 ITO 集団：HERCULES 試験より 104 例 (301 本剤群：75 例、301 プラセボ群：29 例) が本試験に組み入れられた。このうち女性は 74 例 (71.2%) で、全体の平均年齢は 47.5 歳 (23~80 歳)、体重の平均値±SD は 86.2±23.6 kg であった。ベースラインの人口統計学的特性及び被験者の疾患特性で両群間の不均衡は認められなかった。

301 本剤群 75 例には、二重盲検期間中に初めて本剤を投与した被験者 55 例、非盲検期間中に初めて本剤を投与された被験者 20 例が含まれる。

有効性 ITO 集団：78 例

再発集団：19 例 (本剤投与群 13 例)

再投与集団：9 例 (本剤再投与 6 例)

<有効性>

有効性 ITO 集団 78 例において、36 ヶ月間の追跡調査を通し、先行試験でのプラセボに割付られた被験者 (G2) と比較して、本剤に割付られた被験者 (G1) では後天性 TTP の再発を含む後天性 TTP 関連事象が少ない傾向が見られた。今回試験中、本剤が再投与された被験者も含め、再発に対して本剤が投与された全ての被験者で後天性 TTP が改善した。

認知機能について、RBANS スコアの平均値及び中央値は、両群で同程度であり、36 ヶ月の追跡調査期間にわたって僅かに改善した。

SF-36 スコアは、特に G1 の被験者で持続的に安定していたが、G2 の被験者では時間に伴って両方向 (改善及び悪化) のスコアにばらつきがみられ、HIT-6 でもばらつきがみられた。

再発集団についてはサンプル数が少ないためデータ収集数が限られ、評価不能であった。

<安全性>

全 ITO 集団 104 例において、先行試験で本剤群に割付られた 301 本剤群の 75 例中 68 例 (90.7%) 及びプラセボ群に割付られた 301 プラセボ群の 29 例中 26 例 (89.7%) に TEAE が認められ、発現割合は両群で同様であった。AE の発現状況について下表に要約した。

V. 治療に関する項目

全 ITO 集団における AE の発現例数及び発現頻度 (%)

	301 本剤群：75 例		301 プラセボ群：29 例	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
TEAE	68 (90.7)	506	26 (89.7)	222
SAE	28 (37.3)	55	16 (55.2)	27
死亡に至った TEAE	0	0	1 (3.4)	1
出血イベント	16 (21.3)	27	9 (31.0)	14
血栓塞栓性イベント	2 (2.7)	3	3 (10.3)	3

全投与期間における 10%以上 (いずれかの群) に発現した有害事象

例数 (%)	301 本剤群：75 例	301 プラセボ群：29 例
TEAE	68 (90.7)	26 (89.7)
感染症および寄生虫症	7 (9.3)	3 (10.3)
上気道感染	7 (9.3)	4 (13.8)
上咽頭炎	6 (8.0)	6 (20.7)
尿路感染	5 (6.7)	3 (10.3)
血液およびリンパ系障害	16 (21.3)	10 (34.5)
血栓性血小板減少性紫斑病	11 (14.7)	8 (27.6)
神経系障害	35 (46.7)	14 (48.3)
頭痛	16 (21.3)	9 (31.0)
浮動性めまい	10 (13.3)	2 (6.9)
錯感覚	4 (5.3)	5 (17.2)
血管障害	6 (8.0)	4 (13.8)
高血圧	1 (1.3)	3 (10.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (20.0)	10 (34.5)
咳嗽	7 (9.3)	3 (10.3)
胃腸障害	24 (32.0)	12 (41.4)
下痢	5 (6.7)	5 (17.2)
上腹部痛	4 (5.3)	3 (10.3)
筋骨格系および結合組織障害	18 (24.0)	6 (20.7)
関節痛	8 (10.7)	2 (6.9)
背部痛	4 (5.3)	3 (10.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (21.3)	8 (27.6)
発熱	3 (4.0)	3 (10.3)
臨床検査	21 (28.0)	1 (3.4)
ADAMTS13 活性低下	13 (17.3)	0

MedDRA/J ver.22.0

発現頻度 10%以上の SAE は TTP (再発) で、301 本剤群の 75 例中 11 例 (14.7%)、301 プラセボ群の 29 例中 8 例 (27.6%) で報告された。

TEAE (TTP 再発) により死亡した 301 プラセボ群の 1 例は、後天性 TTP の再発と長期間の神経症状の後遺症を伴う一過性脳虚血発作の既往歴を有していた。

全 ITO 集団全体では、301 本剤群の 75 例中 16 例 (21.3%) 及び 301 プラセボ群の 29 例中 9 例 (31.0%) に出血イベントが発現した。いずれかの群で被験者の 4%以上に発現した事象は、挫傷及びカテーテル留置部位出血であった。

301 本剤群 75 例中 2 例 (2.7%) 及び 301 プラセボ群の 29 例中 3 例 (10.3%) に血栓塞栓性イベントが発現した。いずれも 2 例以上に発現した事象はなかった。

V. 治療に関する項目

再発期間中における AE 発現状況：

再発集団 19 例では、最初の再発期間中に本剤投与を受けた 13 例中 12 例 (92.3%) に 70 件の TEAE が発現し、TTP の再発が認められた被験者は再発当日に本剤の投与を受けた。2 回目の再発に対し本剤が再投与された 6 例では 5 例 (83.3%) に TEAE が発現した。未投与群 4 例では全例に TEAE (いずれも TTP) が発現した。

副作用は最初の再発に対して本剤の投与を受けた 13 例中 7 例 (53.8%) に見られ、主に鼻出血及び注射部位疼痛各 2 例 (15.4%) 2 件、血尿及び注射部位過敏反応 1 例 (7.7%) 2 件であった。

再発期間中、本剤投与を受けた 13 例中 5 例 (38.5%)、未投与群では全例に SAE が発現し、主な SAE は TTP (本剤投与群 3 例 [23.1%]、未投与群全例) であった。2 回目の再発に対して本剤投与を受けた再投与群 6 例中 1 例 (TTP 及び胃腸出血が各 1 件) に、未投与群では 4 例全例に SAE (全て TTP) が発現した。このうち本剤との因果関係が否定できないと判断された SAE は、初回の再発で本剤を投与された 1 例に発現した血尿及び尿路出血各 1 件と、2 回目の再発に対して投与を受けた 1 例に発現した胃腸出血の合計 3 件であった。

本剤投与群の 1 例 (7.7%) は、血尿により投与を中止したが、この被験者は基礎疾患の治療を受けていたことが血尿のリスクを高めたと考えられた。

再発期間中では本剤投与群 13 例中 7 例 (53.8%) の初回の再発中に出血イベントが発現し、主に鼻出血及びカテーテル留置部位出血が各 2 例 (15.4%) であった。本剤の再投与を受けた 6 例では 2 例 (33.3%) に胃腸出血及びカテーテル留置部位出血各 1 件が発現した。未投与群では出血イベントは見られなかった。

過敏性反応は 13 例中 3 例 (23.1%) に発現し、このうち最初の再発期間 1 例 (7.7%) に発現した 2 件の過敏性反応 (2 日連続で発現した軽度の注射部位過敏性反応) については、本剤による副作用と判断された。

再発集団では重大な血栓塞栓性イベントが発現した被験者はいなかった。

臨床検査値、バイタルサインの推移に傾向は認められなかった。

免疫原性：

Pre-Ab、TE-ADA 又は TE-Nab が、RICO 及び VWF:Ag 濃度のベースラインからの変化率に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

<PK>

再発のために治験薬を投与した 9 例の被験者では、治療中の薬物濃度は、後天性 TTP 患者を対象とした過去の研究で観察されたものと同じ範囲であった。

<PD>

RICO：

再発のために本剤を投与した被験者では、投与期間中、RICO の中央値が 20%未満に阻害され、投与中止後、ベースラインレベルまで回復した。

VWF:Ag：

再発のために本剤を投与した被験者では、VWF:Ag 濃度は、投与開始後の最初の日 (連日 PE 期間) に低下し、その後の投与期間中の各時点でも低い値を維持した。投与中止後、平均 VWF:Ag 濃度は上昇し、ベースラインレベルと同程度になった。

<結論>

本試験の結果より、TTP 再発に対する再投与を含む本剤の長期安全性及び有効性が裏付けられた。また、耐薬性 (経時的な効果の減弱) を示唆する結果は認められなかった。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「(6)-2」 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

試験の目的	後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者に対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として全例調査を実施する。 (1) 医薬品の使用実態下における出血、重篤な過敏症反応、抗血栓薬との併用時の出血、肝機能障害のある患者への使用、再投与時の安全性、12歳以上かつ体重40kg以上の小児への使用及びその他の副作用の発現状況の把握 (2) 安全性に影響を及ぼすと考えられる要因 (3) 有効性
調査方式	中央登録方式
症例数	本剤が投与される全症例として100例(安全性解析対象集団として)登録期間8年間に本剤が投与される小児の全症例
調査期間等	販売開始から8年間に登録された最終症例の観察期間終了まで
主な評価項目	安全性及び有効性、小児(12歳以上かつ体重40kg以上)における薬物動態、薬力学

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

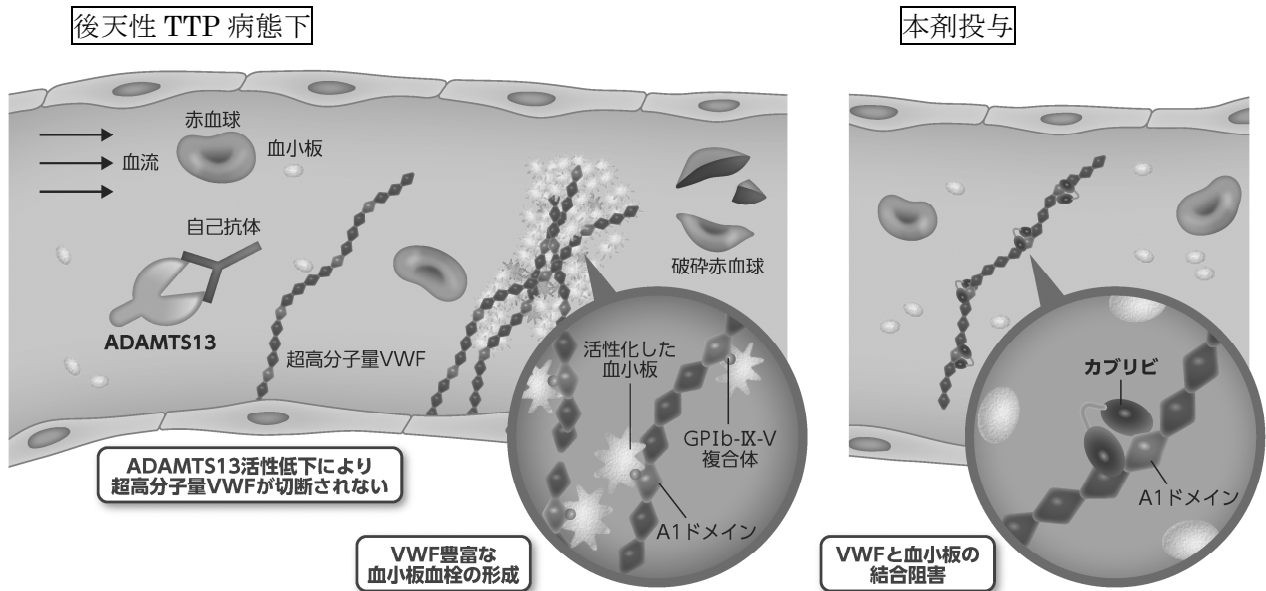
(1) 作用部位・作用機序

後天性 TTP は生命を脅かす可能性のある血栓性微小血管症であり、全身の微小血管に血栓が生じ、顕著な血小板減少、溶血性貧血及び様々な重症度の臓器不全に至る¹⁾。後天性 TTP は、主として阻害性自己抗体による ADAMTS13 の重度の欠乏 (<10%) により発症する¹²⁾。

ADAMTS13 は VWF 切断酵素 (メタロプロテイナーゼ) で、VWF を適度な大きさに切断し血栓形成を制御するが、ADAMTS13 活性が低下すると、VWF の正常なプロセッシングが行われず超高分子量 VWF 多量体 (超高分子量 VWF、UL-VWF) が蓄積する。

超高分子量 VWF は、球状で立体構造が柔軟な形態で存在するが、高ずり応力の発生する微小血管内では細長い構造に展開し、血小板結合部位である A1 ドメインが露出する。A1 ドメインと血小板膜タンパク GPIb-IX-V 受容体が結合し、超高分子量 VWF を土台とした血小板血栓を形成する。

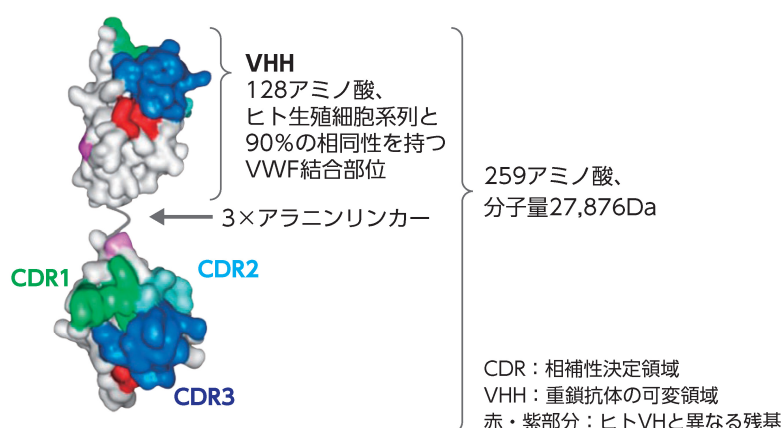
本剤は VWF の A1 ドメインと結合し、VWF を介した血小板の接着及び凝集を抑制することで、血栓の更なる形成を妨げ、全身の微小血管における血栓症の進行を抑制する。



後天性 TTP におけるカプリズマブの作用機序

本剤は分子量約 28kDa のナノボディで、同一の 2 つのヒト免疫グロブリンの構造タンパクが、3 個のアラニンからなるリンカーによって結合されている。ナノボディは、ラクダ科の動物で天然に産生される、重鎖のみからなる免疫グロブリンの重鎖可変領域から作製される治療用タンパク質の一種で、ヒト免疫グロブリン重鎖可変領域との配列及び構造に関する相同性が高いという特徴をもっている。

VI. 薬効薬理に関する項目



カプラシズマブの構造

(2) 薬効を裏付ける試験成績

カプラシズマブの薬力学的特性について、健康被験者及び後天性又は先天性 TTP 患者から採取した血液検体を用いた *in vitro* 試験により評価した結果、カプラシズマブは VWF の A1 ドメインに結合することにより、VWF 多量体に対する血小板の結合を阻害することが示された。またヒヒ TTP モデルを用いた *in vivo* 試験により薬理活性及び安全性を評価した結果、カプラシズマブは後天性 TTP の急性期症状に特徴的な初期徴候に対する予防及び治療効果が示唆された。

1) 健康被験者及び後天性又は先天性 TTP 患者検体における *in vitro* 活性¹³⁾

標準分子量の VWF 多量体を含む健康被験者由来の血液又は血漿、PCI 実施予定患者由来検体、更に UL-VWF を含むと予想される後天性 TTP 患者由来血漿について、*in vitro* アッセイ (RIPA 試験、灌流ずり応力試験及び標的中和試験) によりカプラシズマブの薬理学的特性を検討した。

カプラシズマブは標的である VWF 多量体に結合することにより、標準分子量又は UL-VWF 多量体と血小板糖タンパク Ib-IX-V (GPIb-IX-V) 受容体との相互作用を濃度依存的かつ完全に阻害することが示された (表)。*In vitro* 標的中和に必要なカプラシズマブの濃度は標的の濃度と直接相関しており、標的占有率が高いと標的中和率は相関して高くなり、RICO は低値を示した。カプラシズマブと VWF との相互作用は特異的で、カプラシズマブはヒトの血液細胞及び血小板とは相互作用しなかった。ヒト組織パネルの免疫組織化学染色では、カプラシズマブは予想されたとおり VWF 発現細胞 (巨核球及び内皮細胞) のみに結合した。

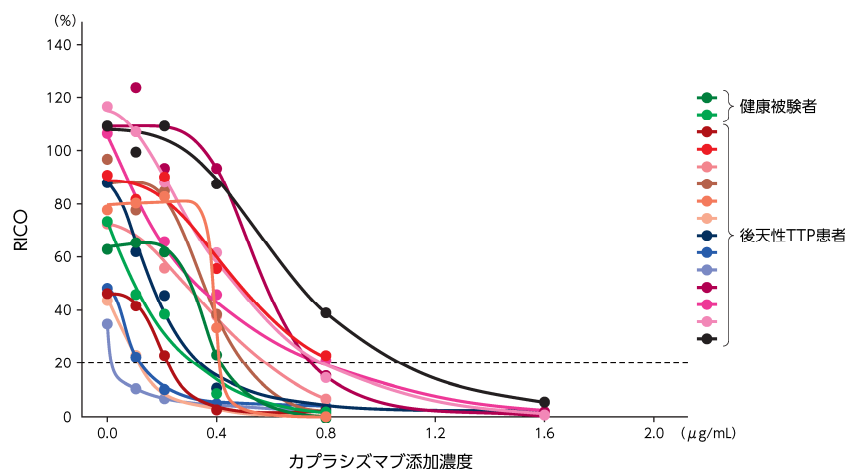
カプラシズマブの *in vitro* 活性

試験系	VWF (nmol/L、単量体) ^a	IC ₁₀₀ (nmol/L) ^b
RIPA 試験	40 ^c	14
灌流ずり応力試験 ^{注)}	40 ^c	14
標的中和試験	4	1.4

注) 灌流ずり応力試験—動脈ずり応力速度での線維性コラーゲンに対する血小板の結合
a : VWF の濃度は、単量体1 個当たりの分子量250 kDa を用いて単量体の濃度で表す。
B : カプラシズマブ結合単位の1 モル濃度は、VWF 結合単位の2 モル濃度に相当する。
C : 健康被験者集団での平均濃度

VI. 薬効薬理に関する項目

カプラシズマブは、標準分子量又は UL-VWF 多量体を中和することが示された (図)。



健康被験者 (HV : n=2) 又は TTP 患者 (Patient : n=13) の血漿にカプラシズマブを添加し、RIPA 活性アッセイで残存 VWF 活性を測定した。破線：完全中和とみなす閾値 (20%)

健康被験者 (標準分子量) 又は TTP 患者 (ULVWF) の血漿検体における RICO 活性

また、*in vivo* により近い流動条件下で、GPIb-IX-V 結合部位が構成的に活性化されている UL-VWF の血小板結合能に対するカプラシズマブの阻害作用について確認した。正常血漿の存在下では、UL-VWF ストリングは ADAMTS13 のプロテアーゼ活性により速やかに切断されたが、TTP 患者由来血漿の存在下では、VWF への血小板の接着が持続した。カプラシズマブを TTP 患者由来血漿に添加すると血小板の接着が完全に阻害され、カプラシズマブは内皮細胞により放出された ULVWF の血小板結合能を阻害することが示された。しかし、カプラシズマブ添加前に血小板がストリング (血小板が UL-VWF ストリングに結合したもの) を形成していた場合は、カプラシズマブがその血小板を分離させることはできなかった。

2) ヒヒ後天性 TTP モデルにおける *in vivo* 薬理活性¹⁴⁾

ヒヒ TTP モデルを作成し、予防的デザインと治療的デザインを組み合わせさせた試験により、カプラシズマブの薬理活性及び安全性を評価した。TTP モデルは、後天性 TTP の発症早期を模倣したもので、TTP 誘導抗体として阻害性モノクローナル抗体 (3H9) を投与して ADAMTS13 を機能的に阻害することにより、重度の血小板減少症及び分裂赤血球を伴う溶血性貧血が引き起こされ、疾患が誘導される。

予防的投与群では、ヒヒに TTP 誘導抗体を 48 時間間隔で 3 日間 (2 回) 投与し、同時にカプラシズマブ 2.5 mg/kg を 5 日間連日 SC 投与した。治療的投与群では、TTP 誘導抗体を 48 時間間隔で 9 日間 (5 回) 投与することにより TTP を誘発し (発症は血小板数及びハプトグロビン値の重度の減少により確認)、試験 5 日目から 11 日目までカプラシズマブ 2.5 mg/kg を連日 SC 投与した。

本試験により、後天性 TTP の初期急性症状の予防及び治療におけるカプラシズマブの薬理学的効果が示された (図 A~D)。

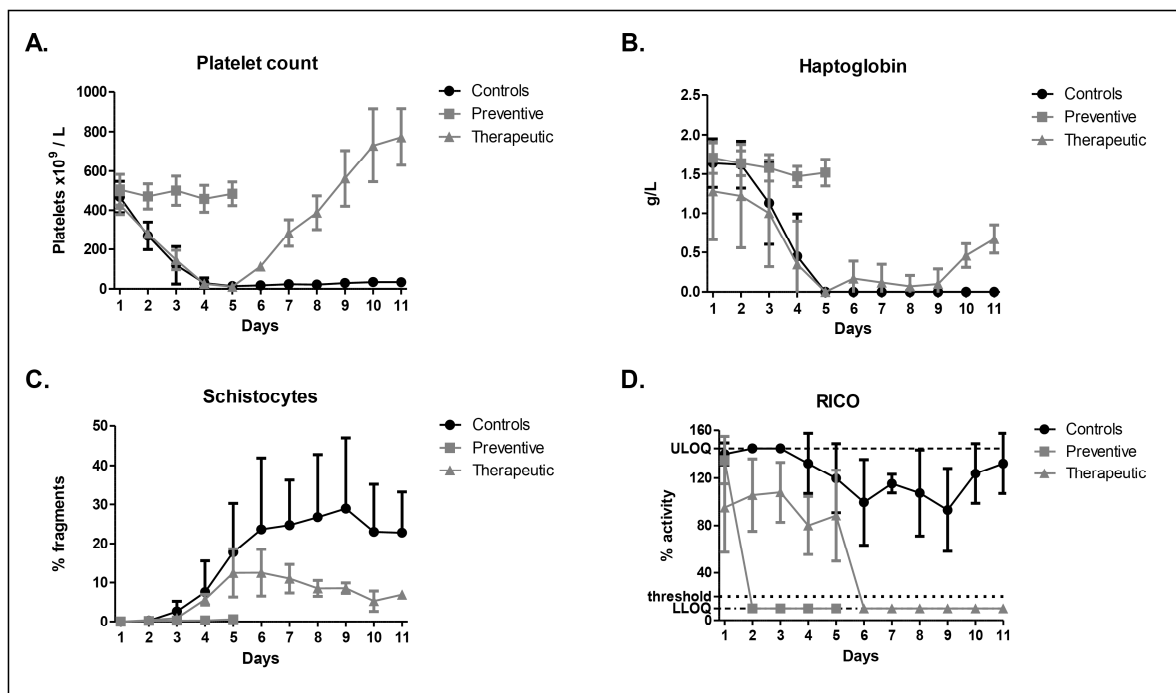
VI. 薬効薬理に関する項目

予防効果

3H9投与後速やかに発現した血小板減少症は、カプラシズマブにより完全に予防された（図 A）。また、血管内容血（ハプトグロビン値）及び赤血球断片化（分裂赤血球数）も完全に予防された（図 B、C）。TTP 発症が予防されたことに関連し、PD マーカーである RICO 値の抑制が認められた（図 D）。

治療効果

治療的投与群において、3H9投与5日目に TTP の発症が確認された（図 A～C）。カプラシズマブ投与期間中に、血小板数はベースライン値を上回る値まで速やかに回復した（図 A）。これは、PD マーカーである RICO 値の完全な中和が6日目から認められた（図 D）ことにより裏付けられた。ハプトグロビン値の回復は9日目からみられ（図 B）、分裂赤血球数の正常化及び部分的な回復が認められた（図 C）ことから示されるように、分裂赤血球を伴う溶血性貧血からの回復が認められた。



(●Controls) 対照群 (n = 4) : 急性 TTP を誘発した動物 / (■Preventive) 予防的投与群 (n = 4) : 急性 TTP 誘発前にカプラシズマブの予防的投与を行った動物 / (▲Therapeutic) 治療的投与群 (n = 4) : 急性 TTP 発症後にカプラシズマブの治療的投与を行った動物

RICO : ULOQ (定量上限 : 破線) = 145%、LLOQ (下限 : 一点鎖線) = 10%、薬理的閾値 (点線) = 20%

ヒヒ後天性 TTP モデルにおけるカプラシズマブの効果 (平均値 \pm SD)

A : 血小板数、B : ハプトグロビン値、C : 分裂赤血球数、D : RICO 抑制

3) 動物試験における PD マーカーの評価¹⁵⁾

カプラシズマブの薬理学的特徴は、第一に VWF の A1ドメインと結合し、VWF と血小板との相互作用を特異的に阻害すること、第二にカプラシズマブは VWF の体内動態に影響を与え、結果的に投与期間中に VWF:Ag 及び FVIII:C が一過性に低下することである。

VI. 薬効薬理に関する項目

前記非臨床薬理試験及び毒性試験（「IX. 2. 毒性試験」の項参照）におけるこれら PD マーカーの評価により、カプラシズマブの薬理学的特性が示された。

標的中和の PD マーカー：

リストセチンを制御因子として VWF を介した血小板凝集を測定する RIPA、及びそれと同様の RICO を、カプラシズマブによる標的中和の PD マーカーとして特定した。

ヒヒ後天性 TTP モデル試験において、カプラシズマブの有効性は RICO の完全抑制と関連していた。

非臨床毒性試験において RICO 検査を行ったところ、血漿中 VWF 活性の用量及び濃度依存的な阻害が認められた。モルモット及びカニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験並びにカニクイザルを用いた26 週間反復投与慢性毒性試験では、RICO の持続的な抑制が投与期間を通して認められたことから、カプラシズマブの薬理活性の持続が示された。*In vitro* 試験に一致して、ヒヒ又はカニクイザルの *in vivo* 試験でも VWF:Ag と RICO の完全中和に必要な血漿中カプラシズマブ濃度との間に良好な相関が認められた。

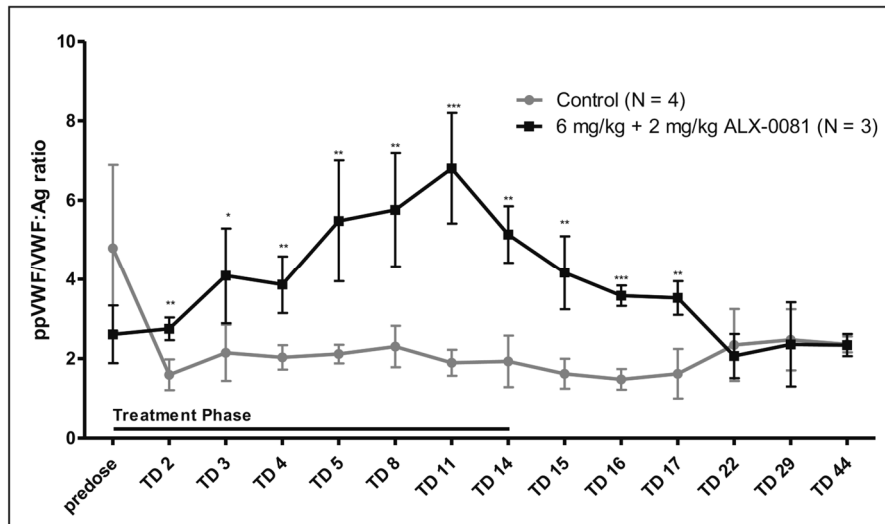
カニクイザルに単回 SC 投与した試験では、同じ用量の IV 投与に比べて RICO 反応は長く抑制された。これは、投与経路によって PK プロファイルが異なること、すなわち SC のような血管外経路では吸収相が比較的長い (t_{max} : 6~16 時間) ことによって説明できる。その結果、最大効果に到達するのに必要な時間 (t_{onset}) は SC 投与では0.5 時間超と算出されたのに対し、IV 投与では高用量の2 群で5 分未満であった。同様に、当該試験の SC 投与群で PD 効果が消失し始める時間 (t_{offset}) は27時間以上であった。

標的の PK に関連する PD マーカー：

カニクイザルを用いた毒性試験において、カプラシズマブの反復 IV 又は SC 投与により VWF:Ag 及び FVIII:C の両方が低下した。VWF は FVIII の担体であり、FVIII をタンパク質分解から保護しているため、両因子が同時に減少することは予想される。モルモットでは FVIII:C の低下はカニクイザルよりも小さく、また VWF:Ag の明らかな低下は認められなかった。臨床試験において観察された VWF:Ag 及び FVIII:C の個々のベースラインからの変化は、カニクイザルを用いた毒性試験でみられた低下と同程度か又はそれよりも軽度であった。VWF は、VWF の細胞内プロセシングに重要な超高分子量のプロペプチド (VWFpp) とともに合成される。ゴルジ体でフェリリンによって VWFpp と成熟 VWF とが切り離され、VWFpp 及び成熟 VWF の両方がバイベル・パラデー小体に貯蔵される。カニクイザルを用いた13 週間及び26 週間反復投与毒性試験の血漿検体を用いた *ex vivo* 試験において、合成又は消失における変化の指標として VWFpp/成熟 VWF (VWF:Ag) 比を検討したところ、カプラシズマブの投与により VWFpp の増加ではなく成熟 VWF の減少が認められ、VWFpp/成熟 VWF 比の変化が示された (図)。このことから、カニクイザルでみられた VWF:Ag 値の低下は、合成速度の変化ではなく、カプラシズマブが結合することによる VWF の消失速度の変化に起因すると考えられた。これはカプラシズマブ投与時に VWF の速やかな減少がみられたことと一致しており、そのことから VWF の合成又は放出の変化に起因するものではないことが示唆される (図)。26週間反復投与毒性試験において、カプラシズマブを1ヵ月間反復投与した高用量群で VWF:Ag 値の増加傾向が認められ、この傾向は13 週間反復投与毒性試験に

VI. 薬効薬理に関する項目

おけるすべての用量群の一部の動物でも認められた。ヒトの場合と同様、カプラシズマブ投与により初期に標的濃度が低下したことにより、ヒト PK/PD モデルで記述されるような、標的発現増加のフィードバックメカニズムが誘導されたと考えられる。



カニクイザル毒性試験（対照あるいはカプラシズマブ6 mg/kg の IV 投与後、2 mg/kg を4 時間間隔で6 回の2 週間連日 IV 投与）で採取した血漿検体における新規合成プロペプチド VWF（VWFpp）及び VWF:Ag（成熟 VWF）の濃度を測定した結果、合成又は消失における変化の指標である VWFpp/VWF:Ag 比の有意な増加が認められた。これは VWFpp 濃度が変化せず VWF:Ag 値が低下したこと起因したことから、VWF がカプラシズマブに結合すると消失が変化することが示された。

■：カプラシズマブ投与群（n=3） ●：対照群（n=4）

* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001（対応のない t 検定）

カニクイザルにおける VWFpp/VWF:Ag 比（平均値±SD）

後天性 TTP の有効性マーカー：

TTP の急性期症状の確認及び治療時の寛解のモニタリングには血小板数を使用した。

ヒヒ後天性 TTP モデル試験において、カプラシズマブは抗 ADAMTS13 中和抗体により誘導される UL-VWF を阻害することで血小板数を変化させた。当該試験の予防的投与群において、カプラシズマブは TTP の発症を抑制し、これに伴い PD マーカー RICO の抑制、循環血中 VWF:Ag の低下及び血小板減少の抑制が認められた。同様に、試験の治療的投与群において、カプラシズマブは血小板数を初期の減少から回復させ、この変化に伴いこれら PD マーカーにも同様の変化が認められた。

ヒヒ後天性 TTP モデルにおける PK、VWF:Ag 及び血小板のデータを用い、曝露量、VWF:Ag 及び血小板数の間の関連性を説明する連続的 PK/PD モデルを構築して検討を行ったところ、カプラシズマブの薬理作用と TTP に対する有効性との間に関連性が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の各臨床試験 PD パート参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康被験者における血中濃度 (ALX0681-C103 試験)³⁾

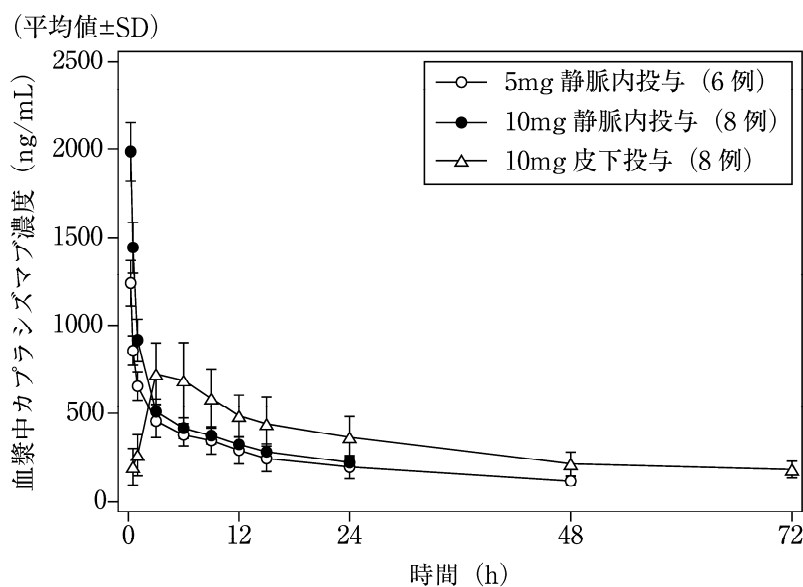
① 単回投与試験

日本人健康被験者に本剤5 mg 及び10 mg を単回 IV 投与、並びに本剤10 mg を単回 SC 投与したときの本剤の血漿中カプラシズマブ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。

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1)} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (h・ng/mL)	CL ^{注2)} (mL/h)	V _z ^{注3)} (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
10 mg 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 注1)中央値 (最小値-最大値) 注2)皮下投与時は CL/F 注3)皮下投与時は Vz/F



本剤を単回投与したときの血漿中カプラシズマブ濃度推移 (平均値±SD)

注) 本剤の承認された用量は1回10 mg である。

② 反復投与試験

日本人健康被験者9例に本剤10 mg を1日1回、7日間反復 SC 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。7日間の反復投与後、薬物曝露量 (AUC) は減少した。

VII. 薬物動態に関する項目

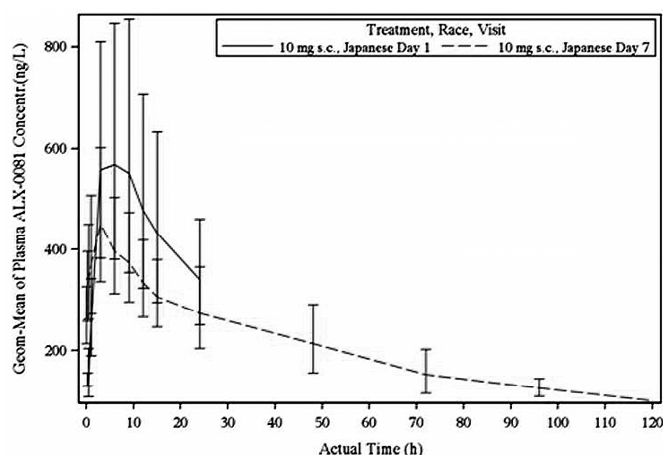
日本人健康被験者に本剤を反復投与したときの本剤の薬物動態パラメータ

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

平均値±SD ※中央値（最小値-最大値） R : accumulation index

注 : R_{AUC} = 7日目の AUC₀₋₂₄ / 1日目の AUC₀₋₂₄

また、本剤10mg の反復 SC 投与後の平均血漿中カプラシズマブ濃度の推移（1日目及び7日目）は以下のとおりであった。



本剤を反復 SC 投与したときの血漿中カプラシズマブ濃度推移（幾何平均値±SD）

2) TTP 患者における血中濃度¹⁶⁾

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 10 mg を初回静脈内投与後、血漿交換を実施せずに本剤 10 mg 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 609.4 ng/mL、トラフ血漿中濃度（中央値）は 435.5 ng/mL、AUC_{0-24h}（中央値）は 12473 ng・h/mL であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 併用薬の影響

該当資料なし

ナノボディであるカプラシズマブは、通常のタンパク質分解酵素によって異化されると考えられ、シトクロム P450 (P450) やその他の薬物代謝酵素、トランスポーターとは直接相互作用しないため、*in vitro* の薬物相互作用試験は実施しなかった。

後天性 TTP の治療には、通常ステロイド薬とリツキシマブが使用され、血栓予防にはアスピリンと低分子ヘパリンが使用される。更に、稀に難治性の疾患にビンクリスチン、シクロホ

VII. 薬物動態に関する項目

スファミド又はシクロスポリンが使用されている。リツキシマブを除き、これらの化合物は全て P450 を介して肝臓で迅速に代謝消失されることが知られているが、腎臓でのクリアランス経路は僅かである。これらの薬物と本剤との併用を開始しても、薬物・ナノボディ相互作用は起きないと考えられる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

各試験の PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人健康被験者に本剤 5 mg 及び 10 mg を単回 IV 投与、並びに本剤 10 mg を単回 SC 投与したときのクリアランス (算術平均値±標準偏差) は、 $310.3 \pm 104.6 \text{ mL/h}$ 、 $569.8 \pm 123.6 \text{ mL/h}$ 、 $326.1 \pm 137.9 \text{ mL/h}$ であった。

(5) 分布容積

日本人健康被験者に本剤 5 mg 及び 10 mg を単回 IV 投与、並びに本剤 10 mg を単回 SC 投与したときの分布容積 (算術平均値±標準偏差) は、 $8952 \pm 1060 \text{ mL}$ 、 $16630 \pm 1986 \text{ mL}$ 、 $16190 \pm 5023 \text{ mL}$ であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

カプラシズマブは標的分子を介した PK 特性を示し、その PK は薬力学的効果による影響を受けることから、本剤による利用可能な臨床データに基づき PK/PD モデルを構築した。

健康被験者における IV 及び SC 投与試験で開発した PK/PD モデルを最適化し、本剤の適応対象となる後天性 TTP 患者集団における薬物動態及び関連する薬力学的効果に影響を及ぼす要因を組み込んだ。最終 PK/PD モデルの構築には、健康被験者、PCI 及び後天性 TTP 患者を対象に実施された様々な臨床試験から得られたデータを併合したデータセットを用いた。

母集団 PK/PD モデルは、これら複数の臨床試験から得られた併合データセットにより、NONMEM 7.3 を用いた非線形混合効果モデルにより構築した。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因¹⁶⁾

特定の背景を有する患者に対する本剤の薬物動態について、後天性 TTP 患者集団の併合データに対する母集団 PK 解析を行った結果、性別、年齢 (18 歳～79 歳)、人種、血液型、併用薬 (抗凝固薬、免疫抑制薬、抗生物質)、TE-ADA の種類は本剤の PK に影響を及ぼさないことが示された。体重は体内動態パラメータに影響を及ぼしたが、体重 50～150 kg の範囲内では、想定される曝露量は PD に有意な差が生じないと考えられた。

4. 吸収

日本人健康被験者に本剤 10mg を単回 SC 投与した時、本剤は、皮下投与後、速やか (t_{max} : 3.0 h) かつほぼ完全に吸収される (バイオアベイラビリティ: 0.901)。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠モルモットを用いたトキシコキネティック (TK) 試験において、胎児曝露が定性的に示されたことから、カプラシズマブがモルモットの胎盤を通過することが示唆されたが、正確な濃度を測定することはできなかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>¹⁷⁾

カプラシズマブは速やかに、かつほぼ完全に吸収され、標的分子である VWF に結合し、血液量の多い臓器に分布する。

¹²⁵I 標識カプラシズマブを用いたマウスでの体内分布試験により、組織分布及び体内からの消失について評価した。2 群のマウスを用い、一方の群には遊離形カプラシズマブを、もう一方の群にはヒト VWF 結合形カプラシズマブを IV 投与した結果、投与後 3 分で遊離形カプラシズマブの大部分は血液、腎臓及び肝臓中に認められ、その他の臓器ではほとんど検出されなかった。投与後 15 分の時点で、血中放射エネルギーは 16% に減少したが、腎臓中放射エネルギーは 41% に増加した。一

VII. 薬物動態に関する項目

方、VWF 結合形カプラシズマブは、投与後 30 分の時点で大部分は肝臓 (20%) 及び血中 (63%) に認められ、少量が腎臓 (3%) に検出された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

カプラシズマブはタンパク質であるため、他のタンパク質と同様に異化経路により小さなペプチド又はアミノ酸に分解されると推察される¹⁷⁾。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

<参考>¹⁷⁾

カプラシズマブの排泄を調べるための特別な試験は実施していないが、¹²⁵I 標識カプラシズマブの IV 投与によるマウス体内分布試験において、遊離形カプラシズマブが腎臓で糸球体濾過により排泄されると推定された。一方、VWF 結合形カプラシズマブは主に肝臓で検出され、VWF の主要な移行臓器である肝臓で VWF とともに分解されると推定された。

また、カニクイザルを用いた 2 週間毒性試験において、尿試料をウェスタンブロット法により分析したところ、尿中の遊離形カプラシズマブが定性的に検出された。

これらの結果は定量的なものではなかったが、VWF に結合していない大部分の遊離型カプラシズマブは尿中に排泄されるという推定が裏付けられた。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者¹⁶⁾

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 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満)、中等度 (クレアチニンクリアランス 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満) 又は重度 (クレアチニンクリアランス 30 mL/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 90 mL/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) 肝機能障害患者

該当資料なし

「Ⅷ. 6 (3) 肝機能障害患者」の項参照

<参考>

重度の肝障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

ヒト VWF に結合した ¹²⁵I-カプラシズマブをマウスに IV 投与した分布試験において、放射能は主に肝臓で検出された。VWF:Ag 濃度は、Child-Pugh スコアによる肝硬変のステージが上がるにつれて増加するが^{18,19)}、相対的なコラーゲン結合及び RICO は対照と比較して有意に低下しており、何らかの機能が失われていることを示している¹⁹⁾。

肝硬変患者では、肝硬変の重症度の増加に伴い ADAMTS13 活性が低下することから、微小血栓が形成されやすい状態にあると考えられ²⁰⁾、出血のリスクが高まる可能性がある。従って、重度の肝機能患者に本剤を使用する場合は、ベネフィット/リスクの評価と綿密な臨床モニタリングが必要となる。

(3) 小児¹⁶⁾

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 vonWillebrand 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 40 kg 以上の小児に本剤 10 mg/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。

VII. 薬物動態に関する項目

11. その他

(1) 曝露-反応関係¹⁶⁾

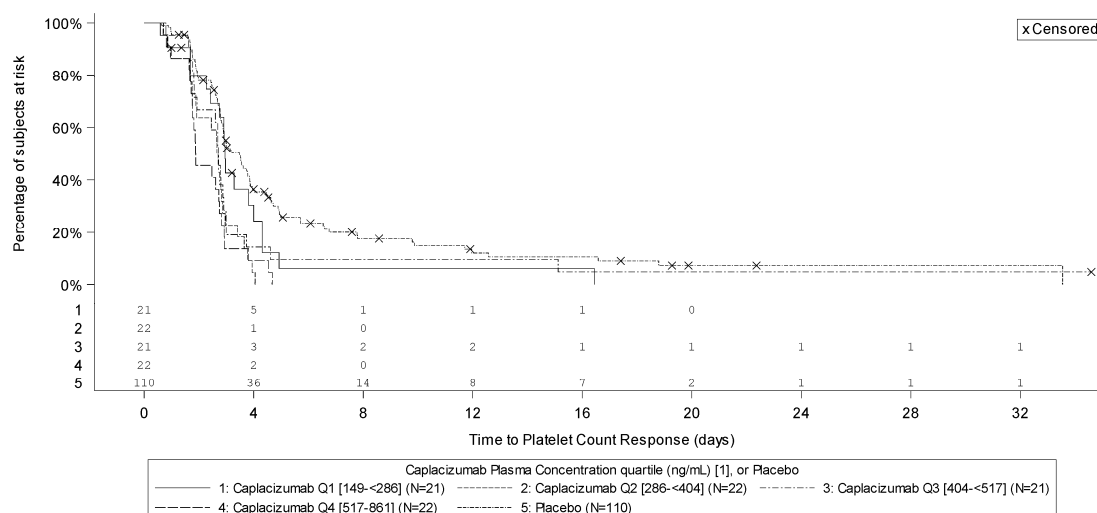
後天性 TTP 患者を対象とした海外第 II 相試験 (ALX-0681-2.1/10 [TITAN] 試験) 及び第 III 相試験 (ALX0681-C301 [HERCULES] 試験) の併合データを用い、PE 終了時及び PE 後の最終来院時の血漿中カプラシズマブ濃度レベル (四分位値) により被験者を層別化し、本剤の有効性及び安全性プロファイルを比較した。

PE 終了時のカプラシズマブ濃度は、第 4 四分位 (625.5 ± 87.3 ng/mL) が第 1 四分位 (220.3 ± 38.8 ng/mL) の 2.7 倍であった。また、投与期間における最終来院時のカプラシズマブ濃度は第 4 四分位 (750.4 ± 157.3 ng/mL) が第 1 四分位 (257.4 ± 74.1 ng/mL) の 2.7 倍であった。血小板数の正常化までの期間は全四分位群でほぼ同じであり、曝露量が曝露-反応曲線のプラトーにあることを示唆している。

また、PE 期間終了時及び治験薬投与期間終了時のいずれにおいても、曝露量が高くなるほど TEAE や出血イベントの発生率が高くなるという傾向は見られなかった。

PE 終了時及び PE 後の最終来院時の血漿中薬物濃度で層別化した TTP 患者における有効性

PE 終了時	第 1 四分位 (149-<286) N=21	第 2 四分位 (286-<404) N=22	第 3 四分位 (404-<517) N=21	第 4 四分位 (517-861) N=22
血漿中薬物濃度 (ng/mL)	220.3 ± 38.8	348.7 ± 39.7	445.7 ± 24.4	625.5 ± 87.3
イベント数	18	22	20	22
血小板正常化までの期間 (日)				
25 パーセンタイル (95%CI)	2.27 (0.59; 2.92)	1.75 (0.70; 2.64)	1.82 (0.69; 2.68)	1.72 (0.79; 1.86)
50 パーセンタイル (95%CI)	2.95 (2.27; 4.00)	2.68 (1.75; 2.86)	2.72 (1.82; 2.90)	1.88 (1.71; 2.74)
75 パーセンタイル (95%CI)	4 (2.95; 4.92)	2.96 (2.70; 3.94)	2.99 (2.72; 15.11)	2.83 (1.88; 4.54)



TTP 患者における曝露-反応曲線

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]。

(解説)

本剤の海外製造販売後において、本剤との因果関係の否定できない致死的な出血を含む大出血の発現が複数例報告されている。また、本剤の対象疾患は血小板減少症による出血リスクの高い状態であるが、本剤の対象疾患が急性かつ生命を脅かす疾患であることから、活動性の出血を呈する患者に対しても使用されうる。以上を踏まえ、本剤の投与による出血の危険性を十分考慮し、個々の患者に対して投与の適否を判断する必要があるため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

- 2.1 医薬品の一般的な注意として設定した（本剤の成分については、「IV. 2. 製剤の組成」の項を参照）。
- 2.2 本剤の作用により、出血リスクが高まる恐れがあり、本剤の海外製造販売後において、本剤との因果関係の否定できない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、治療を行う医師により臨床的に重大と判断される活動性の出血を呈する患者に対して、本剤の投与を禁忌とする必要があるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）が現れた場合には、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。

（解説）

8.1 本剤の海外の市販後副作用報告において、本剤の投与を受けている患者において輸血を必要とする出血事象、重要な部位または臓器における出血又は死亡が報告された。本剤の投与による主なリスクは出血である。出血は、カプラシズマブの作用機序に基づき想定されるものであり、vW病で見られる出血イベントの種類と同様である。本剤の投与により、出血のリスクが増大することから、注意を設定した。

8.2 本剤の作用機序により出血傾向が高まるリスクがあることから、患者が注意すべき出血症状に対する注意を設定した。

8.3 本剤の作用機序により出血傾向が高まるリスクがあることから、出血のリスクを伴う侵襲的手術や処置を行う際の注意事項として設定した。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験においてRICO活性が最終投与後のDay7にはベースラインまで回復していることから7日前と設定した。

8.4 本剤は在宅自己投与により使用される可能性があることから、患者に対する在宅自己投与時の注意喚起を設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

（解説）

9.1.1 本剤の作用機序により出血傾向が高まるリスクがあることから、特に活動性の出血を呈する患者や出血リスクの高い患者に対しては、治療上の有益性と危険性を検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与中も観察を十分に行う必要があるため注意を設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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。

（解説）

重症の肝疾患では出血傾向がみられ、時には致死的になることもある。本剤の作用機序により出血傾向が高まるリスクがあることから、注意を設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

（解説）

妊娠モルモットを用いたトキシコキネティクス試験において、胎児で本剤の暴露が認められていることを情報提供するとともに、本剤の一般的注意として設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

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。

(解説)

本剤の一般的注意として設定した。

(7) 小児等

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。

(解説)

本剤の一般的注意として設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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、経口トロンビン阻害薬、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、アルテプラナーゼ等） [1.、8.1 項参照]	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ので、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 項参照]		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。

(解説)

本剤の作用機序により出血傾向が高まるリスクがあることから、血液凝固系に作用するこれらの薬剤との併用に関する注意事項を設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(解説)

本剤投与による主なりスクは出血である。出血は、カプラシズマブの作用機序に基づき想定されるものであり、vW 病で見られる出血イベントの種類と同様である。本剤の後天性 TTP 被験者を対象とした臨床試験における副作用発現及び市販後データに基づき設定した。

(2) その他の副作用

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

(解説)

本剤の後天性 TTP 被験者を対象とした臨床試験における副作用発現及び市販後データに基づき、設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

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 1 mL 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おいては、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。

（解説）

- 14.1.1、14.1.2、14.1.4/14.2.4-2.5 本剤の製剤的特性を考慮し、海外添付文書を参照し設定した。
- 14.1.3 タンパク質製剤の一般的な注意として設定した。
- 14.1.5 安全に使用していただくため、溶解後の安定性結果に基づき設定した。
- 14.2.1 臨床試験の用法に基づき具体的な投与方法について設定した。
- 14.2.2、14.2.3 他の薬剤との配合変化試験は実施されていないため、他剤との混合を避けるため設定した。
- 14.3 本剤は在宅自己投与により使用される可能性があることから、患者や介護者に対する注意として設定した。
TTP患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験では、退院後、治験薬の調製及び皮下投与の方法についての指導を受けた被験者及び介護者について、自己投与を可能とした。
- 14.3.1 安全に使用していただくため、安定性試験の結果に基づき設定した。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

（解説）

臨床試験結果より、本剤の有効性及び安全性と TE-ADA の発現との関連性は認められていないものの、中和抗体が検出されていることから、潜在的なリスクと考えて注意を設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²¹⁾

安全性薬理（中枢神経系、呼吸系及び心血管系）については、カニクイザル及びモルモットを用いた反復投与毒性の一部として評価した。いずれの試験においても、安全性薬理パラメータに関する所見は 40 mg/kg/日までの用量で報告されなかった。

カニクイザルにおいては、被験物質に関連する血圧、心拍数及び心電図測定も行ったが、これらのパラメータの変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験²²⁾

1) 結合特異性試験

カプラシズマブと VWF との相互作用は特異的で、ヒト組織パネルの免疫組織化学染色では、カプラシズマブは VWF 発現細胞である巨核球及び内皮細胞のみに結合した。カプラシズマブはヒトの血液細胞及び血小板とは相互作用しなかった。

カプラシズマブは、不活性又は活性化 VWF A1 ドメインへの結合を介して、血小板 GPIb-IX-V と VWF との相互作用を選択的に阻害したが、VWF の線維性コラーゲン及び VI 型コラーゲンに対する相互作用、ADAMTS13 と VWF の相互作用、さらに ADAMTS13 酵素活性に影響を及ぼさなかった。また、VWF に対する FVIII の結合に対する影響もみられなかった。

マウス、ラット及びウサギ、モルモット、カニクイザル並びにヒトの組織を用いた一連の組織交差反応性試験を実施した。最初の試験でオフターゲット陽性染色がみられたのは、ウサギの胃、精巣及び胸腺組織のみで、ヒトを含む種の交差反応性試験では、カプラシズマブは VWF 発現組織、特に血管内皮細胞及び骨髄巨核球に特異的に結合することが示された。モルモット、カニクイザル及びヒトの組織において、オフターゲット結合は認められなかった。

2) 出血リスクの検討

カプラシズマブ投与に伴う出血リスクの有無を、出血モデル及び毒性試験の血液凝固検査の解析により評価した。

カプラシズマブは、ヒヒ出血モデルにおいて、治療用量（完全な RICO 阻害を示す用量）のカプラシズマブ投与により出血時間が延長し、これに伴って外科的創傷部位からの失血がごくわずかに増加したが、PT 及び aPTT の変化は認められなかった。

ヒヒの後天性 TTP モデルでは、治療的投与群の脳 CT スキャンで頭蓋内出血の徴候は認められず、また予防的投与群と合わせて肉眼検査及び病理組織学的検査で特発性出血及び内出血の徴候は認められなかった。

カニクイザル 26 週間反復投与毒性試験において aPTT の変化が認められ、中用量群で対照と比較して aPTT が最大 27.7% 延長した。この変化は完全に回復した。13 及び 26 週間反復投与毒性試験でより高用量を投与したとき、肉眼検査で出血（鼻、歯肉、月経過多など）が散見され、サル 26 週間反復投与毒性試験の高用量群の 1 匹は出血による瀕死状態から安楽死に至った。これは臨床の 84.2 倍の曝露量で生じたものであった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²³⁾

モルモット及びカニクイザルに IV あるいは SC 単回投与した試験では、毒性徴候は見られなかった。

単回投与毒性試験の概要

動物種 (数/群)	投与量 (mg/kg) 投与方法	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
モルモット (雌雄各 5)	0、2、20 IV	20	毒性徴候は見られなかった。
カニクイザル (雌雄各 2)	0、0.0075、0.0747、0.747 (用量漸増) IV	0.747	毒性徴候は見られなかった。
カニクイザル (雌雄各 3)	0、0.02、0.4、8 SC 又は IV	8	死亡、局所刺激性及び全身性反応はみられなかった。 用量依存性の FVIII:C 値の減少、8mg/kg 投与群 (雌) での VWF:Ag 値の減少がみられた。

0：プラセボ

(2) 反復投与毒性試験²⁴⁾

カプラシズマブの IV あるいは SC 反復投与により、薬理作用に関連すると考えられる出血傾向 (散発的鼻出血、月経過多又は注射部位の皮下組織出血など) の増加がみられたが、これら所見の重症度は低く、回復性が認められた。カニクイザルを用いた全試験において、投与期間中にベースラインからの VWF:Ag 及び FVIII:C の減少が認められ、回復期間内にベースライン値への復帰がみられた。

反復投与毒性試験の概要

試験系 (数/群)	投与量 (mg/kg/日) 投与期間・投与方法	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
モルモット (雌雄各 5)	0、0.4、4、40 13 週間 SC 8 週間回復	40	全用量群で、用量依存性の注射部位の皮下組織出血、凝固系パラメータの変化がみられた。死亡、局所刺激反応、その他の毒性変化はみられなかった。全用量群で、対照群と比較して VWF:Ag 及び FVIII:C 値の減少がみられた。
カニクイザル (雌雄各 3)	0、0.006/0.0015、 0.6/0.2、6/2 ^{注)} 2 週間 IV 4 週間回復	12	毒性徴候はみられなかった。 投与期間中、雌で月経がみられたが、異常出血はみられなかった。 全用量群で VWF:Ag 及び FVIII:C 値のベースラインからの減少がみられた。
カニクイザル (雌雄各 3)	0、0.12、2.4、12 (SC) 0、12 (IV) 2 週間 SC 又は IV		
カニクイザル (雌雄各 3)	0、0.4、4、40 13 週間 SC 8 週間回復	40	全用量群で、注射部位に用量依存性のごく軽度から重度の血腫及び腫脹が、また 4mg (雄：注射部位、雌：注射部位及び過度の月経出血) 及び 40mg 群雌 (注射部位、鼻及び歯肉) でカプラシズマブの抗血栓作用に起因する異常な出血がみられた。死亡、病理組織学的変化及びその他の毒性変化はみられなかった。 全用量群で、対照群と比較して VWF:Ag 及び FVIII:C 値の減少がみられた。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

試験系 (数/群)	投与量 (mg/kg/日) 投与期間・投与方法	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル (雌雄各 4)	0、0.4、4、40 26 週間 SC 13 週間回復	4	対照群の 1 匹が呼吸停止により、40mg 群の 1 匹が貧血の持続的徴候及び出血傾向増加により、安楽殺とした。 全用量群で長期投与後に注射部位の硬結及び浮腫がみられ、関連する急性及び慢性炎症性の病理組織学的変化が観察された。 4、40mg 群で注射部位の出血又は血痕がみられた。 全用量群で対照群と比較して赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、網状赤血球数など）の顕著な変化が、40mg 群で血小板数減少が、全用量群の雄及び 4、40mg 群の雌で aPTT の延長がみられたが、回復期間終了時に回復した。 全用量群で、対照群と比較して VWF:Ag 及び FVIII:C 値の減少がみられた。

注) 負荷用量 (LD) / 維持用量 (MD)

0 : 対照群

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

医薬品規制調和国際会議 (ICH) の S6 (R1) ガイドライン (バイオ医薬品の非臨床安全性評価) に従い、カプラシズマブの遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験²⁵⁾

該当資料なし

カプラシズマブは特異性の高い生物学的製剤であり、VWF の A1 ドメインに対する阻害作用あるいは循環血中 VWF:Ag の減少ががん発生のリスク要因であるとのエビデンスは、これまでのところ得られていないことから、がん原性を検討するための独立した試験は計画していない。生物学的製剤における長期がん原性試験は、試験動物種で最終的に抗薬物抗体が発現し、それが曝露量及び作用を妨害する可能性があるため、限定的である。

カプラシズマブの *in vitro* 及び *in vivo* 安全性試験において、オフターゲット反応性はみられていないため、カプラシズマブには直接的な発がん作用はないと予想される。カプラシズマブの薬理作用、すなわち VWF の A1 ドメインを標的とする血栓形成抑制及び循環血中 VWF:Ag の減少が、免疫系調節、細胞増殖、細胞遊走又は突然変異形成に関与しているとの報告はない。

カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、免疫系への影響は認められず、重篤な感染症及び悪性腫瘍の徴候もみられなかった。さらに前腫瘍性病変及び腫瘍性病変のエビデンスは認められなかった。モルモットを用いた 13 週間反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験においても、感染症、免疫及び腫瘍性病変に関して被験物質関連の所見は認められず、催奇形性は示されなかった。

安全性臨床データベースを用いて臨床試験における 2018 年 12 月 31 日までの累積データを検索した結果、本剤投与を受けた患者において、大腸癌、胆嚢癌及び形質細胞骨髄腫 (骨髄腫悪化) の 3 例が特定された。プラセボ群では甲状腺癌、前立腺癌、骨及び肝臓への癌転移 (患者の病歴に腎臓癌を含む)、並びに大腸癌の 4 例が特定された。本剤投与との関連が特定された悪性腫瘍の症例はなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験²⁶⁾

受胎能に対するカブラシズマブの影響について、雌雄カニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験の一貫として評価した結果、機能評価を含む受胎能パラメータにカブラシズマブ投与関連の所見は認められなかった。

妊娠可能な女性に対する臨床使用を考慮して実施したモルモット胚・胎児発生試験において、生殖毒性及び催奇形性は認められなかった。補助的 TK 試験において、母動物及び胎児への曝露が確認された。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄カニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験において、0～40mg/kg のカブラシズマブを SC 投与した。試験期間終了時に、雄動物において精巣及び精巣上体の病理組織学的検査に加え、超音波による精巣サイズの測定及びスペルミオグラムによる精子機能の評価を実施した。雌動物では、生殖器官の病理組織学的検査に加え、28日ごとの膣細胞検査による性周期の観察を、35日目以降に実施した（初回投与日を0日目とする）。

検討した雌雄の受胎能パラメータにおいて、カブラシズマブ投与に関連する変化は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

1群30匹の雌モルモットに、カブラシズマブを0、0.05、1又は20 mg/kg/日の用量で、妊娠6～41日に1日1回筋肉内投与した。

途中死亡例はなかった。母動物には全身毒性の徴候はみられず、体重、体重増加量、妊娠6日以降の正味の体重変化、摂餌量及び摂水量には、投与関連の影響は認められなかった。黄体数、着床数、吸収胚数、性比、胎児体重、胎盤重量、出生時の生存胎児数並びに着床前及び着床後胚・胎児死亡率に、対照と比較して投与関連の影響は認められなかった。胎児の外表／内臓肉眼検査及び胎児頭部の軟組織検査において、投与関連の奇形及び変異は認められなかった。骨格検査において投与関連の奇形、変異及び遅延は認められなかった。

本試験では、カブラシズマブ投与に関連した奇形、変異及び遅延の発現頻度増加はみられず、NOAEL は試験の最高用量である20 mg/kg/日であった。

胚・胎児発生試験で母動物毒性及び胎盤機能障害は認められなかったが、カブラシズマブの胎盤通過性は評価しなかったため、妊娠モルモットを用いた TK 試験により胎児曝露を評価した。雌モルモットに、カブラシズマブを0、20 又は40 mg/kg/日の用量で、妊娠6～41日又は妊娠6～61日の期間、1日1回筋肉内投与した結果、正確な濃度は測定不能であったが、胎児での低い曝露が認められ、カブラシズマブがモルモットの胎盤を通過することが示唆された。母動物の曝露による胎児発生への影響は認められず、NOAEL は試験の最高用量である40 mg/kg/日であった。モルモットにおける胎盤通過性はヒトを含む霊長類よりも高い可能性があることを考慮する必要がある。

なお、上記の結果とともに、カブラシズマブ投与時と類似の VWF 及び FVIII 血漿中濃度の低下を示す VWD1型の女性において、それらが胚・胎児発生に影響を与えることは示唆されていないこと^{27,28)}を考慮し、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験²⁹⁾

ウサギ（非交差反応性動物種）を用いた局所刺激性試験において、カプラシズマブを 1.2 mg/kg までの用量（投与容量 0.5 mL/kg）で、IV、SC、筋肉内、動脈内及び静脈周囲投与した結果、投与関連の変化はみられなかった。

また、反復投与後の局所刺激性についてモルモット 13 週間反復投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 13～26 週間の反復投与毒性試験において評価した。これらの試験で注射部位の浮腫、硬結、紅斑、腫脹、血腫あるいは出血が散見された（「Ⅶ. 2 (2) 反復投与毒性試験」の項参照）が、発現頻度は対照動物及びカプラシズマブ投与動物において同程度で、カプラシズマブの薬理作用に関連する出血を除き用量依存性は認められなかった。

結論として、非臨床試験におけるカプラシズマブの局所刺激性は許容可能なものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性³⁰⁾

1) 免疫原性試験

抗体応答は曝露量に影響を及ぼし、その結果、PK/PD 及び毒性評価に影響を及ぼす可能性もあるため、これらの試験で得られたデータについては、免疫原性を考慮に入れて解釈する必要がある。カプラシズマブの免疫原性について、カニクイザル及びモルモットを用いた PK 及び TK 試験の一環として評価した。

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験における免疫原性

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験において、8 mg/kg のカプラシズマブを IV 又は SC 投与後 12 日目以降に ADA 応答が検出された。PK/PD 解析の結果、試験期間を通して活性カプラシズマブに曝露されたが、PK プロファイルに影響を及ぼす ADA 応答の徴候は認められなかった。ADA 陽性動物において、免疫応答により誘発された毒性変化は報告されなかった。

カニクイザルを用いた 2 週間反復投与毒性試験における免疫原性

カニクイザルを用いた 2 週間（4 週間回復）反復 IV 投与毒性試験において、中用量群（負荷用量は 600 µg/kg、維持用量は 200 µg/kg）の 1 匹で 17 日目（初回投与日を 1 日目とする）に、最高用量群（負荷用量は 6000 µg/kg、維持用量は 2000 µg/kg）の 2 匹で、42 日目に ADA が検出された。

カニクイザルに SC 又は IV 投与した 2 週間反復投与毒性試験において、ADA は検出されなかったが、この試験では回復期間をおかなかったため、検体中における高濃度の薬物の存在により、抗体応答がマスクされた可能性がある。

RICO を指標とする PD 効果には、すべての投与群で試験期間を通して変化はみられなかったことから、持続的な薬物曝露が確認され、問題となる中和作用は認められなかった。すべての動物を対象とした毒性評価において、免疫原性に関連する可能性がある毒性の徴候は検出されなかった。

カニクイザル及びモルモットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における免疫原性

カニクイザル及びモルモットを用いた 13 週間（8 週間の回復）反復 SC 投与毒性試験では、全例について 92 日目（投与初日を 1 日目とする）に、回復試験例について 8 週間のウォッシュアウト期間中に、免疫原性を評価した。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

主試験中における ADA の高感度検出は、薬物の存在のため実施できなかった。回復性試験群のいずれの動物においても、ADA 陽性は確認されなかった。試験期間を通して RICO を指標とする PD 効果を測定したところ、カプラシズマブの薬理活性が確認された。これらは PK データと相関しており、活性カプラシズマブが定量化された。

全例を対象とした毒性評価において、免疫原性に関連する可能性がある毒性の徴候は検出されなかった。

カニクイザルを用いた26 週間反復投与毒性試験における免疫原性

カニクイザルを用いた26 週間（13週間回復）反復投与毒性試験では、全例について10 日目（投与初日を0 日目とする）以降2 週間ごとに、回復性試験例について13 週間の休薬期間中に、免疫原性を評価した。0.4mg/kg 群の1 匹で63 日目以降に、4mg/kg 群の1 匹で202 日目以降に、40mg/kg 群の2 匹でそれぞれ202 及び244 日目以降に ADA が検出された。最高用量群での主試験中における ADA の高感度検出は、薬物の存在のため実施できなかった。0.4mg/kg 群1 匹では、投与下で発現した抗体応答によりカプラシズマブ曝露量が干渉された。3.2 µg/mL 以下の濃度のカプラシズマブ存在下で、63 日目以降（投与初日を0 日目とする）に抗体が検出された。この動物における PD パラメータ（RICO）の測定により、35 日目以降の効果喪失が示され、VWF:Ag 及び FVIII:C は、それぞれ試験77 及び91 日目にベースライン値に到達した。この動物は毒性評価及び PD 評価から除外した。

他の 3 匹の ADA 陽性動物では抗体応答による PK プロファイル及び PD パラメータへの影響はみられず、投与期間を通して活性薬物に曝露された。40mg/kg 群の1 匹（202日目以降に検出可能な ADA）では、血小板減少症が認められた（「Ⅶ. 2 (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

モルモットを用いた胚・胎児発生に関する試験における免疫原性

胚・胎児発生に関する試験では、1 群20 匹の妊娠モルモットについて、試験期間を通して免疫原性試験を実施した。

カプラシズマブを0.05～20 mg/kg の用量で35 日間筋肉内投与したとき、ADA は検出されなかったが、本試験には回復期間をおかなかったため、干渉的薬物濃度により検出が妨害された可能性がある。全例について PK 評価を実施し、総活性 PK アッセイを用いて得られた PK データにより、動物における活性カプラシズマブへの曝露が示されたことから、いずれの動物においても高親和性中和抗体は発現しなかったことが確認された。

妊娠モルモットを用いた反復筋肉内投与による TK 及び PD 試験における免疫原性

妊娠モルモットを用いた TK 試験では、免疫原性試験を実施しなかった。PK 及び PD データにより母動物における明らかなカプラシズマブへの曝露が確認され、総活性薬物を検出する PK アッセイ（遊離型及び標的結合型カプラシズマブの両方を測定）により、胎児においても活性カプラシズマブへの曝露が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：カプラシズマブ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期間：製造日から 60 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

（「X. 4. 取り扱い上の注意」の項参照）

4. 取り扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

薬剤は外箱に入れた状態で保存すること。

（解説）

バイアルと添付溶解液をセットで安全に保管するため設定した。外箱から出した後は、遮光で保存する必要はない。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有（作成中）

患者向医薬品ガイド：有

その他の患者向け資材：患者向け冊子（カブリビによる治療を始める患者さんへ）、
患者安全性カード

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：リツキシマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2018年8月31日（欧州）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カブリビ注射用 10mg	2022年9月26日	30400AMX00437000	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2022年9月26日～2032年9月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
カブリビ注射用 10mg				

14. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

[資料請求番号]

- 1) Masias C, et al. Am J Hematol 2018; 93(3): E73-5 (PMID : 29226481)
- 2) 社内資料：外国人被験者対象単回静脈内投与第 I 相臨床試験 ALX-0081-01/06
(承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.7.2.2) [CBL-01]
- 3) 社内資料：日本人及び外国人被験者対象単回及び反復投与第 I 相臨床試験 ALX-0681-C103
(承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.7.2.2) [CBL-02]
- 4) 社内資料：国内第 II/III 相臨床試験 ALX0681-C202(承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.7.6.2)
[CBL-03]
- 5) 社内資料：外国人被験者対象単回及び反復皮下投与第 I 相臨床試験 ALX-0681-1.1/08
(承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.7.6.2) [CBL-04]
- 6) 社内資料：海外第 II 相臨床試験 ALX-0681-2.1/10(承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.7.6.2)
[CBL-05]
- 7) Peyvandi F, et al. N Engl J Med. 2016; 374: 511-522 (PMID : 26863353)
- 8) 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、CTD2.7.3.2)
[CBL-06]
- 9) Scully M, et al. N Engl J Med. 2019; 380: 335-346 (PMID : 30625070)
- 10) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 LTS16371 (承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.7.6.2)
[CBL-07]
- 11) Scully M, et al.: Br J Haematol. 2012; 158: 323-335 (PMID : 22624596)
- 12) Sadler JE : Blood. 2008; 112: 11-18 (PMID : 18574040)
- 13) 社内資料：健康被験者又は後天性 TTP 患者の血漿における in vitro 活性 (CTD2.6.2)
[CBL-08]
- 14) 社内資料：ヒト後天性 TTP モデルでの薬理作用 (承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.6.2)
[CBL-09]
- 15) 社内資料：標的中和に関連する薬力学マーカー (承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.6.2)
[CBL-10]
- 16) 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、CTD 2.7.2.3)
[CBL-11]
- 17) 社内資料：カプラシズマブの分布・代謝・排泄 (承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.6.4.4)
[CBL-12]
- 18) Yilmaz, V. T., et al. 2015; 47(1):21-25 (PMID : 25745341)
- 19) Lisman, T, et al. 2006; 44(1):53-61 (PMID : 16799972)
- 20) Uemura, M, et al. 2008; 99(6):1019-29 (PMID : 18521503)
- 21) 社内資料：安全性薬理試験 (承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.6.2) [CBL-13]
- 22) 社内資料：副次的薬理試験 (承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.6.2.3) [CBL-14]
- 23) 社内資料：単回投与毒性試験 (承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.6.6) [CBL-15]
- 24) 社内資料：反復投与毒性試験 (承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.6.6) [CBL-16]
- 25) 社内資料：がん原性試験 (承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.6.6) [CBL-17]
- 26) 社内資料：生殖発生毒性試験 (承認年月日：2022 年 9 月 26 日、CTD2.6.6) [CBL-18]

XI. 文献

- 27) Kujovich, JL, et al. : J Thromb Haemost 2005 ;3 :246-253 (PMID : 15670029)
- 28) Lee, CA, et al. : Semin Hematol 2005 ;42 :42-48 (PMID : 15662615)
- 29) 社内資料：局所刺激性試験（承認年月日：2022年9月26日、CTD2.6.6） [CBL-19]
- 30) 社内資料：免疫原性試験（承認年月日：2022年9月26日、CTD2.6.6） [CBL-20]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国における添付文書の概要

効能又は効果	CABLIVIは、VWF 指向性の抗体フラグメントであり、血漿交換および免疫抑制療法との併用により、後天性 TTP 成人患者の治療に用いられる。
用法及び用量	CABLIVIは、血漿交換療法開始時に投与すること。CABLIVIの推奨用量を下記に示す： ・ 投与初日：血漿交換の15分以上前に11 mgを静脈内ボラス注射し、その後、同日の血漿交換終了後に11 mgを皮下注射する。 ・ 血漿交換連日実施期間中の初回投与以降の投与：血漿交換終了後に11 mgを1日1回、毎日皮下注射する。 ・ 血漿交換連日実施期間後の投与：最後の血漿交換後30日間にわたり11 mgを1日1回、毎日皮下注射する。 ・ 上記の初回投与コース後に、ADAMTS13 活性レベルの抑制など、基礎疾患がなお活動性であることを示す徴候が認められる場合には、本剤の投与を最長28日間延長できる。 ・ CABLIVI投与中に、後天性 TTP が2回以上再発した患者では CABLIVI の投与を中止する。 初回投与は、医療従事者が静脈内ボラス注射として行うこと。その後は、腹部に皮下投与する。

(2022年2月)

欧州における添付文書の概要

効能又は効果	Cabliviは、後天性TTPエピソードを経験した成人及び12歳以上で体重40kg以上の青年の治療に、血漿交換及び免疫抑制療法との併用により用いられる。
用法及び用量	<u>初回投与量</u> 血漿交換前に10 mg のcaplacizumab を静脈内注射する。 <u>初回投与以降の用量</u> 血漿交換連日実施期間中は、毎日、血漿交換終了後に10 mg のcaplacizumab を皮下投与する。その後は、血漿交換連日実施期間後30日間にわたって、10 mg のcaplacizumab を皮下注射する。 上記の投与期間終了後に、免疫疾患がなお活動性であることを示すエビデンスが得られた場合には、基礎免疫疾患の活動性を示す徴候が消失する（たとえば、ADAMTS13 活性レベルの持続的正常化）まで免疫抑制療法のレジメンを最適化し、かつ、10 mg のcaplacizumab を毎日皮下投与し続けることを推奨する。 <u>投与を忘れた場合の対応</u> Cablivi の投与を忘れた場合、12 時間以内であればその投与を行うことができる。本来投与すべきであった時点から12 時間以上経過した場合には、その投与は行わないこととし、通常の投与スケジュールに従って次の投与を行うこと。

(2022年7月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果	用法及び用量
後天性血栓性血小板減少性紫斑病	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10 mgを静脈内投与し、血漿交換終了後に10 mg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10 mgを皮下投与する。血漿交換期間後は、1日1回10 mg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。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1（2021年12月添付文書）
---	------------------

<参考>

オーストラリア分類：

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

米国における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on CABLIVI use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. However, there are potential risks of hemorrhage in the mother and fetus associated with use of CABLIVI (see Clinical Considerations). In animal reproduction studies, there was no evidence of adverse developmental outcomes with intramuscular administration of caplacizumab-yhdp during organogenesis in guinea pigs at exposures approximately 30 times the AUC in humans at the recommended subcutaneous injection dose of 11 mg (see Data).

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background rate of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/neonatal adverse reactions:

CABLIVI may increase the risk of bleeding in the fetus and neonate. Monitor neonates for bleeding [see Warnings and Precautions (5.1)].

Maternal adverse reactions

All patients receiving CABLIVI, including pregnant women, are at risk for bleeding. Pregnant women receiving CABLIVI should be carefully monitored for evidence of excessive bleeding [see Warnings and Precautions (5.1)].

Data

Animal data:

Two separate reproduction studies were conducted in pregnant guinea pigs with administration of caplacizumab-yhdp during the organogenesis period.

In an embryo-fetal development study, caplacizumab-yhdp was administered intramuscularly at doses up to 20 mg/kg/day from gestational day (GD) 6 to GD 41 in guinea pigs. No maternal toxicity or adverse developmental outcomes were observed.

In a toxicokinetic study assessing the exposure of caplacizumab-yhdp in the dams and fetuses, caplacizumab-yhdp was administered once daily to female guinea pigs at doses up to 40 mg/kg/day (corresponding to a drug exposure of approximately 30 times the AUC in humans at the recommended dose of 11 mg) by intramuscular injection from GD 6 to GD 41 or GD 61.

Exposure to caplacizumab-yhdp was observed in the dams and fetuses, with no effects on embryo-fetal development.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of caplacizumab-yhdp in human milk, the effects on the breastfed child or the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CABLIVI and any potential adverse effects on the breastfed child from CABLIVI, or from the underlying maternal condition.

(2022年2月)

XII. 参考資料

< 欧州 SPC >

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of caplacizumab in pregnant women. Studies in guinea pigs showed no effect of caplacizumab on the dams or foetuses (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Cablivi during pregnancy.

Breastfeeding

There are no data on the use of caplacizumab in breastfeeding women. It is unknown whether caplacizumab is excreted in human milk. A risk to the child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to abstain/discontinue from therapy, taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

The effects of caplacizumab on fertility in humans are unknown. In animal toxicology studies, no impact of caplacizumab on male and female fertility parameters was observed (see section 5.3).

(2022年7月)

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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。

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国の添付文書 (2022年2月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of CABLIVI in pediatric patients have not been established
欧州の添付文書 (2022年7月)	The safety and efficacy of caplacizumab in the paediatric population have not been established in clinical trials. The posology of Cablivi in adolescents of 12 years of age and older weighing at least 40kg is the same as in adults (see section 5.2). No recommendations can be made on the posology of Cablivi for paediatric patients below 40 kg of body weight.

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

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。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材については、患者向け資材と同様、医療関係者向け情報サイト：
サノフィ e-MR : <https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

