

医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号 873399

総合製品情報概要

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

薬価基準収載

カブリビ[®] 注射用10mg

Cablivi[®] Injection カプラシズマブ(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

カブリビ、注射用10mgの
製品ページはこちら



サノフィ株式会社

sanofi

目次

開発の経緯	3	安全性薬理試験及び毒性試験	
特徴	4	安全性薬理試験	57
製品情報 (ドラッグインフォメーション)		毒性試験	57
警告・禁忌	5	有効成分に関する理化学的知見	61
組成・性状	5	製剤学的事項	
効能又は効果	5	製剤の安定性	61
用法及び用量	5	取扱い上の注意	62
用法及び用量に関連する注意	6	包装	62
重要な基本的注意	6	関連情報	63
特定の背景を有する患者に関する注意	7	主要文献	64
相互作用	7	製造販売業者の氏名又は名称及び住所	65
副作用	8	参考：後天性TTPの診断と治療	66
適用上の注意	9	血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	
その他の注意	9	診療ガイド2023のフローチャート・推奨度	66
		国際血栓止血学会 (ISTH) のフローチャート	67
臨床成績			
海外第Ⅲ相試験 (HERCULES 試験)	10		
海外第Ⅱ相試験 (TITAN 試験)	18		
併合解析 (TITAN/HERCULES 試験)	26		
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験	34		
リアルワールドエビデンス			
ドイツ	39		
フランス	43		
薬物動態			
血中濃度	47		
参考：人種の影響	49		
吸収	50		
分布	50		
代謝	50		
排泄	50		
特定の背景を有する患者	51		
薬効薬理			
作用機序	52		
非臨床試験	53		

開発の経緯

カブリビ®注射用10mg[一般名:カプラシズマブ(遺伝子組換え)]は、血小板とvon Willebrand因子(以下、VWF)のA1ドメインと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す。後天性血栓性血小板減少性紫斑病(以下、後天性TTP)における微小血栓形成阻害を目的に、サノフィとAblynx社によって開発されました。

後天性TTPは、重度の血小板減少、溶血性貧血、及び臓器障害を特徴とし、生命を脅かす免疫介在性の血栓性微小血管症(TMA)です。VWFのプロセッシングに関与する切断酵素ADAMTS13を阻害する自己抗体が原因で生じ、血小板の凝集及び微小血栓の形成を引き起こします。現在、血漿交換と免疫抑制薬の組み合わせが後天性TTPの標準治療とされています。しかし、後天性TTPにおける死亡や重大な合併症¹⁾の主な要因となる、微小血栓形成を直接阻害する薬剤はこれまでありませんでした。

2016年海外第Ⅱ相無作為化単盲検比較試験(TITAN試験/ALX0681-2.1/10試験)、2019年海外第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験(HERCULES試験/ALX0681-C301試験)において、後天性TTPの標準治療にカブリビを併用することの有効性と安全性が報告されました。また、2021年国内第Ⅱ/Ⅲ相非盲検単群試験(ALX0681-C202試験)において、日本人の後天性TTPの標準治療にカブリビを併用することの有効性と安全性が報告されました。

カブリビは米国及び欧州では2009年4月に後天性TTPを対象とした希少疾病用医薬品の指定を受け、2018年8月に欧州、2019年2月に米国で承認を取得しました。これまでに40カ国以上で後天性TTPの治療薬として承認されています(2022年9月時点)。

本邦では、2020年6月に希少疾病用医薬品の指定を受け、後天性TTPに対する治療薬として2022年9月に承認を取得しました。

TTP: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意・包装関連情報・
主要文献製造販売者の氏名
又は名称及び住所

参考

特徴

- 1** カブリビは、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す。
(P.52 参照)
- 2** 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回皮下投与します。
(P.5~6 参照)
- 3** 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カブリビ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ました（層別log-rank検定、 $p=0.01$ ）。中央値はカブリビ群で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、カブリビ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）でした。
(P.13 参照)
- 4** 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、全試験期間中のTTP再発は1例（6.7%）であり、カブリビの有効性が示されました（成功基準：再発率20%以下）。
(P.35 参照)
- 5** **安全性**
重大な副作用として、出血が報告されています。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、発熱でした。
詳細については、電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

2022年12月改訂の電子化された添付文書 (第2版) に準じて作成

1. 警告

1. 警告

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

2. 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤は大腸菌を用いて製造される。

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

3.2 製剤の性状

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

注2) 1バイアルを水1mLで溶解した時

注3) 生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

6. 用法及び用量

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

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

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

参考

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤による治療は血漿交換及び適切な免疫抑制薬による標準療法と併用すること。
- 7.2 本剤による治療は可能な限り血漿交換療法の開始と同時期に開始すること。本剤の初回投与は血漿交換開始の15分前までに完了すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 7.3 血漿交換期間に本剤の投与を忘れた場合は、気付いた時点で速やかに投与すること。なお、血漿交換期間後に本剤の投与を忘れた場合には、投与予定時刻から12時間以内であれば投与することができる。12時間を超えた場合は、投与を1回省略し、通常の投与スケジュールに従い、次回分から投与すること。
- 7.4 血漿交換期間後30日間終了時点で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の症状又は徴候（ADAMTS13活性の低下持続等）が認められる場合は、免疫抑制療法の最適化を実施した上で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の症状又は徴候（ADAMTS13活性の低下持続等）が消失するまで本剤の投与を継続することができる。ただし、本剤の投与期間は症例ごとの後天性血栓性血小板減少性紫斑病の再発リスク及び出血リスクを考慮して決定し、血漿交換期間後30日間を超えて本剤を投与する場合は4週間までを目安として漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1、17.1.2参照]
- 7.5 本剤投与期間中に2回以上後天性血栓性血小板減少性紫斑病の再発が認められた場合は、2回目の再発に対する再投与は行わず、本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は出血の危険性を増大させる。本剤の投与により、生命を脅かす致死的な出血を含む大出血が報告されているため、出血等の徴候を注意深く観察すること。臨床的に重大な出血が生じた場合は、本剤の投与を中断し、必要に応じて血液専門医とも相談のうえ、迅速に止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行うこと。本剤の投与を再開する場合は、出血の徴候がないか、注意深く観察すること。[1.、8.2、8.3、10.2、11.1.1参照]
- 8.2 本剤の投与により、挫傷や出血が生じやすいこと、鼻血や歯茎からの出血が起こる可能性があること、通常よりも止血に時間がかかる可能性があることを患者に説明すること。通常とは異なる又は過度の挫傷、出血又は大出血の症状（頭痛、呼吸困難、疲労、低血圧、失神等を伴う）があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者に指導すること。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を投与している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。[1.、8.1、8.3、11.1.1参照]
- 8.3 待機的手術、侵襲的な歯科処置又は他の侵襲的処置の7日前には本剤の投与を中止すること。手術による出血の危険性が消失し、本剤の投与を再開した後は、出血の徴候がないか注意深く観察すること。緊急手術が必要な場合には、血液専門医とも相談のうえ、止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行うこと。[1.、8.1、8.2、11.1.1参照]
- 8.4 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
 - ・本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
 - ・自己投与は血漿交換期間後の1日1回10mg皮下投与の場合のみとすること。
 - ・自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性に対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - ・自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は医療機関へ連絡するよう患者に指導すること。
 - ・使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬（ビタミンK拮抗薬、経口トロンビン阻害薬、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、アルテプラゼ等） [1.、8.1 参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、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 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。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤のバイアルと添付溶解液のシリンジが室温に戻っていることを確認すること。
- 14.1.2 単回投与用の溶解液を得るために、シリンジ中の日局注射用水 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°C~8°C) し、溶解後 4 時間以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 初日の初回投与は、静脈内投与すること。その後の投与は、へその周囲を避けて腹部の適切な部位に皮下注射すること。腹部の同一部位に連続して皮下注射しないこと。
- 14.2.2 他の製剤と混合しないこと。
- 14.2.3 静脈内投与の際、静脈ラインを使用する場合は、日局生理食塩液又は日局 5% ブドウ糖注射液のいずれかでラインをフラッシュすること。
- 14.2.4 投与前の溶解液に異物や変色が見られた場合は使用しないこと。
- 14.2.5 シリンジ内の溶解液は全量投与すること。

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.1 患者が家庭で保存する場合には、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温 (30°C 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 か月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
- 14.3.2 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

開発
経緯

特徴

製品
情報臨床
成績薬物
動態薬効
薬理安全性
薬理試験
及び
毒性試験有効成分
に関する
理化学的
知見製剤学
的事項取扱い
上の
注意・
包装関連
情報・
文献製造
販売者の
氏名
又は
名称及び
住所

参考

海外第Ⅲ相試験

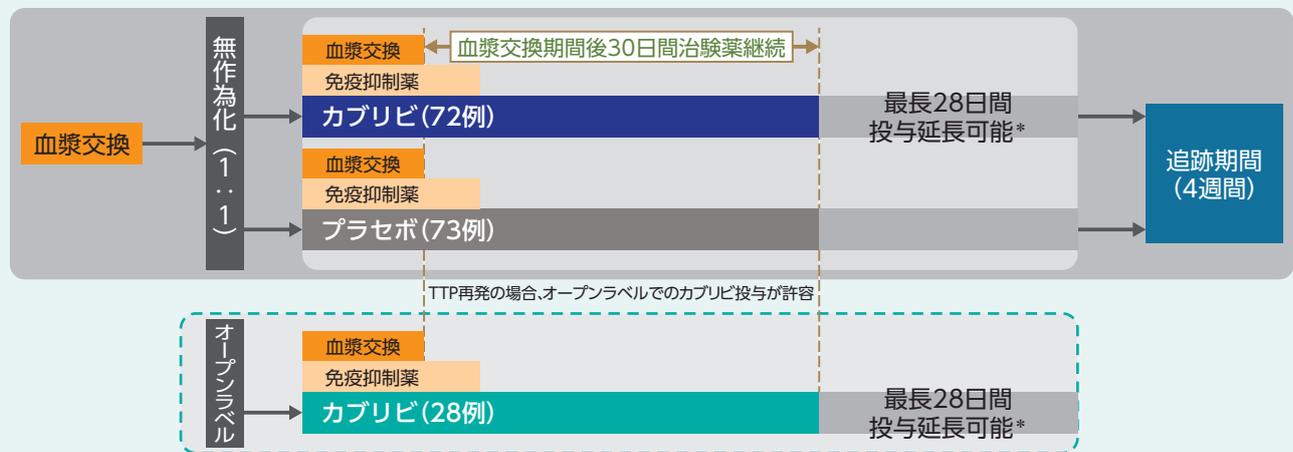
(HERCULES試験 / ALX0681-C301試験) (海外データ) ²⁻³⁾

2) Scully M, et al. N Engl J Med. 2019; 380: 335-346. [利益相反：本試験はAblynx社の支援により行われた。]

3) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (HERCULES試験 / ALX0681-C301試験) (承認時評価資料)

試験概要

目的：後天性TTPの標準治療(血漿交換等^{*})にカプリビを追加投与したときの有効性及び安全性の評価
対象：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145例
試験デザイン：海外、第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験(プラセボ対照)



<投与方法>

初回：治験薬10mgを血漿交換開始6時間から15分前に急速静脈内投与、2回目以降：治験薬10mgを連日皮下投与(血漿交換期間中は血漿交換後)

※：血漿交換は血小板数が15万/ μ L以上になってから、少なくとも2日間継続。標準治療として血漿交換の他、免疫抑制薬[(メチル)プレドニゾン[†]又は(メチル)プレドニゾン(本邦承認)を1mg/kg/日以上静脈内又は経口投与し、血漿交換中止後1週間継続投与。その後漸減・中止。]の投与が必須とされた。

*：後天性TTPの症状又は徴候(ADAMTS13活性低下持続等)を示す場合

†：本邦ではTTP保険適用外

層別因子：神経学的合併症の重症度(Glasgow coma scale：GCS12以下又はGCS13～15)

プレドニゾンの本邦における用法及び用量：通常、成人にはプレドニゾンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1日量として100mg/m²(体表面積)まで投与できる。川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾンとして1日2mg/kg(最大60mg)を3回に分割経口投与する。

メチルプレドニゾンの本邦における用法及び用量(抜粋)：(急性循環不全)出血性ショック：通常、メチルプレドニゾンとして1回125～2000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。感染性ショック：通常、成人にはメチルプレドニゾンとして1回1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

主要評価項目：血小板数の正常化までの期間

副次評価項目：◆ 治験薬投与期間中の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割合

◆ 全治験期間のTTP再発の割合、難治性TTPの割合、全ての又は各臓器障害マーカー正常化までの期間、各期間死亡率、血漿交換日数及び総血漿量、各期間の入院日数及びICU入室日数、PK及びPD、安全性など

主な選択基準：◆ 同意説明文書の署名時に18歳以上の成人男性又は女性

◆ 後天性TTP(初発又は再発)の臨床診断、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

◆ 連日血漿交換の開始が必要で、無作為化前に血漿交換を1回受けた

最初の血漿交換開始(すなわち、無作為化前の血漿交換)から無作為化後の最初の血漿交換開始(すなわち、治験中の最初の血漿交換)までの最長期間は24時間とした

主な除外基準：◆ 血小板数10万/ μ L以上

◆ 血小板数が3万/ μ L超かつ血清クレアチニン濃度が200 μ mol/L超(非典型溶血性尿毒症症候群の可能性を除外するため)

- ◆ 血小板減少症の他の原因がある (ただし、以下に限定しない)
 - ・ 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
 - ・ 造血幹細胞又は骨髄あるい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
 - ・ 先天性 TTP (治験組み入れ時に既知)
- ◆ 妊婦又は授乳中
- ◆ 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)
- ◆ 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疾患治療 (ただし、以下に限定しない)
 - ・ 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抗炎症剤
- ◆ 悪性動脈性高血圧
- ◆ 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
- ◆ 過去にカブリビの臨床試験に組み入れられ、カブリビを投与された又は割り付けられた投与群が不明

解析計画: ◆ 無作為化された全ての患者 (intent-to-treat: ITT 集団) を、主な有効性解析に用いた。安全性解析対象集団は治験薬を少なくとも 1 回投与された患者で構成された。

- ◆ 主要評価項目である血小板数の正常化までの期間は、最初に血小板数が 15 万 / μL 以上となった後 5 日以内に血漿交換を中止するまでの期間と定義した。
- ◆ 必要なサンプルサイズは、有意水準 5% で両側 log-rank 検定を用いて血小板数の正常化までの期間の有意な短縮を検出するため 80% 以上の検出力が得られるように、132 例と算出された。組み入れ期間を 2.5 年間とし、血小板数の正常化が発現するまでの期間を 45 日間と設定した。
- ◆ 二重盲検の血漿交換期間からカットオフポイントまでのデータのみを、主要評価項目の解析に使用した。データのカットオフポイントは、連日血漿交換の中止、治験薬投与の中止又は治験薬投与開始後の連日血漿交換 45 日のうち最初に発現した事象によって定義した。
- ◆ カブリビ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について、Kaplan-Meier 法に基づく両側層別 log-rank 検定によって比較した。層別因子として神経学的合併症の重症度 (GCS: Glasgow coma scale) を用いた。結果の p 値を有意水準 5% と比較した。また、血小板数の正常化までの期間を従属変数、治療群及び GCS のカテゴリーを独立変数とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。
- ◆ 検証的な仮説検定は主な副次評価項目を階層的に順序付け実施した。これにより、より高位の評価項目に対して検定された全ての帰無仮説が棄却される場合、これらの評価項目について調整なしで同一の名目有意水準 5% で統計的に検定することができる。
- ◆ 主な副次評価項目の①～④までを階層的に順序付けた。最初の 3 つの副次評価項目である、① 治験薬投与期間中の 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割合、② 全治験期間中の TTP 再発の割合、③ 難治性 TTP の割合について、GCS 分類で調整した Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて比較した。④ 全ての臓器障害マーカー [乳酸脱水素酵素 (LDH)、心筋トロポニン I (cTnl)、血清クレアチニン] 正常化までの期間については、GCS 分類及び LDH がベースラインで異常値を有する患者かどうかで定義した追加因子で調整した Kaplan-Meier 法に基づく層別 log-rank 検定を用いて比較した。
- ◆ 他の全ての副次評価項目は標準統計量 (必要に応じて、観察数、平均値、標準偏差、及び割合)、又は Kaplan-Meier 法を用いて要約した。主な副次評価項目を構成する個々の項目も「他の副次評価項目」として別々に解析した。

治療反応の定義: ◆ **増悪:** 血小板数の初回復 (血小板数 15 万 / μL 以上で 5 日以内に血漿交換を中止) 後の血小板減少症の再発で、血漿交換の再開を必要とし、血漿交換終了後 30 日以内に発現するもの

◆ **再燃:** 血小板数の初回復後の血小板減少症の再発で、血漿交換の再開を必要とし、血漿交換終了後 30 日を超過して発現するもの

◆ **難治性 TTP:** 4 日間の標準治療後に血小板数の倍増がみられず、LDH が基準値上限を超えるもの

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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]

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売者の氏名又は名称及び住所

参考

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

		カブリビ群* (n=72)	プラセボ群* (n=73)
年齢平均値 (歳) [範囲]		45歳 [18-77]	47歳 [21-79]
女性、例数 (%)		49 (68)	51 (70)
BMI平均値 (kg/m ²) [範囲]		30 [18-53]	30 [19-59]
人種、例数 (%)	白人	47 (65)	50 (68)
	黒人	15 (21)	13 (18)
	アジア人	4 (6)	0
	その他	3 (4)	1 (1)
	不明	3 (4)	9 (12)
TTP発症、例数 (%)	初発	48 (67)	34 (47)
	再発	24 (33)	39 (53)
血小板数中央値 (万/μL) [範囲]		2.40 [0.3-11.9]	2.50 [0.9-13.3]
LDH中央値 (U/L) [範囲]		449 [120-2,525]	403 [151-3,343]
cTnI中央値 (μg/L) [範囲]		0.09 [0.01-75.96]	0.07 [0.01-7.28]
血清クレアチニン中央値 (mg/dL) [範囲]		0.87 [0.40-8.11]	0.93 [0.59-5.45]
ADAMTS13活性、例数 (%)	< 10%	58 (81)	65 (89)
	≥ 10%	13 (18)	7 (10)
	不明	1 (<1)	1 (<1)
GCS、例数 (%)	≤ 12	6 (8)	5 (7)
	13-15	65 (90)	67 (92)
	不明	1 (<1)	1 (<1)
全治験期間中 免疫抑制薬投与例、例数 (%)	ステロイド薬 [†]	69 (96)	71 (97)
	リツキシマブ ^{††}	28 (39)	35 (48)
	その他	13 (18)	4 (5)

cTnI: 心筋トロポニンI, GCS: Glasgow coma scale

[†]: 本邦ではTTP保険適用外

^{††}: 本邦において再発又は難治の場合にのみ使用を考慮することとされている

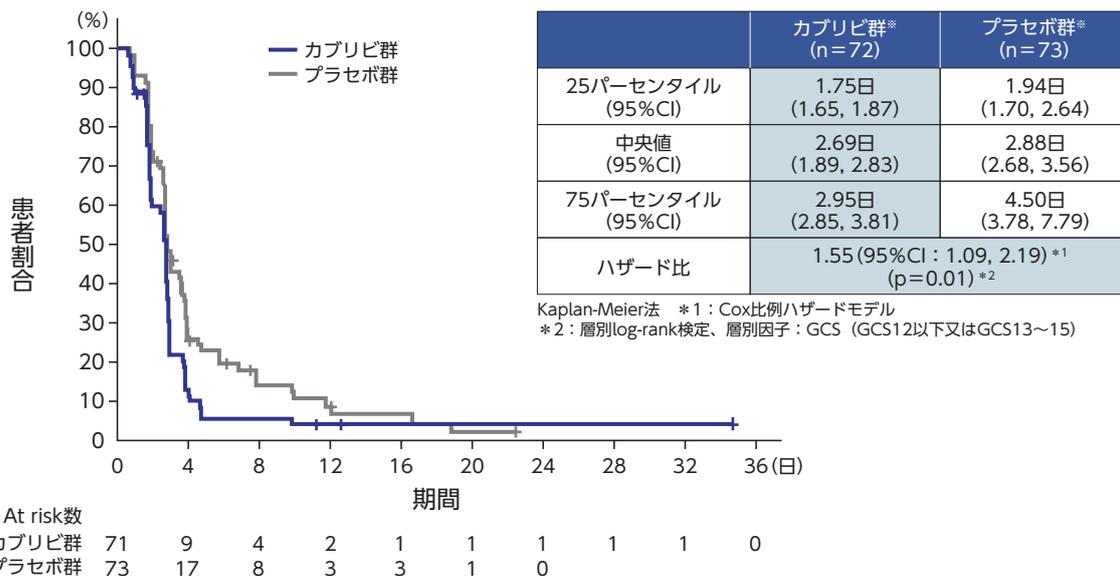
※: 両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

有効性

● 血小板数の正常化までの期間 (主要評価項目) (検証的解析結果)

血小板数の正常化までの期間は、プラセボ群に対してカブリビ群で有意に短縮することが検証されました (層別 log-rank 検定、 $p=0.01$)。中央値はカブリビ群で 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、カブリビ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) でした。

血小板数の正常化までの時間曲線 (ITT 集団)



血小板数の正常化: 最初に血小板数が15万/μL以上となった後5日以内に血漿交換を中止

● TTP関連死、TTP再発、重大な血栓塞栓性イベント、難治性TTP、死亡の割合 (副次評価項目)

治験薬投与期間中における、TTP関連死、TTP再発又は1件以上の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントを発現した割合は、カブリビ群で12% (9例)、プラセボ群で49% (36例) であり、プラセボ群に対してカブリビ群で有意に低いことが示されました (CMH検定、 $p<0.001$)。

全治験期間中 (治験薬投与期間及び追跡期間) におけるTTP再発の割合は、カブリビ群で12% (9例)、プラセボ群で38% (28例) であり、プラセボ群に対してカブリビ群で有意に低いことが示されました (CMH検定、 $p<0.001$)。

	例数 (%)	カブリビ群* (n=72)	プラセボ群* (n=73)	p値* ¹
治験薬投与期間中 (ITT 集団)				
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 (副次評価項目)		9 (12)	36 (49)	<0.001
TTP関連死 (副次評価項目)		0	3 (4)	—
TTP再発 (副次評価項目)		3 (4)	28 (38)	—
重大な血栓塞栓性イベント (副次評価項目)		6 (8)	6 (8)	—
難治性TTP (副次評価項目)		0	3 (4)	0.06
全治験期間中 (ITT 集団)				
死亡* ² (副次評価項目)		1 (1.4)	3 (4.1)	—
TTP再発 (副次評価項目)		9 (12)	28 (38)	<0.001

*1: GCS分類で調整したCMH検定、*2: 治験責任医師により全てTTP関連死と判定された。カブリビ群で追跡期間中に認められたTTP関連死1例について、治験責任医師によりカブリビとの因果関係は否定された。

※: 両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

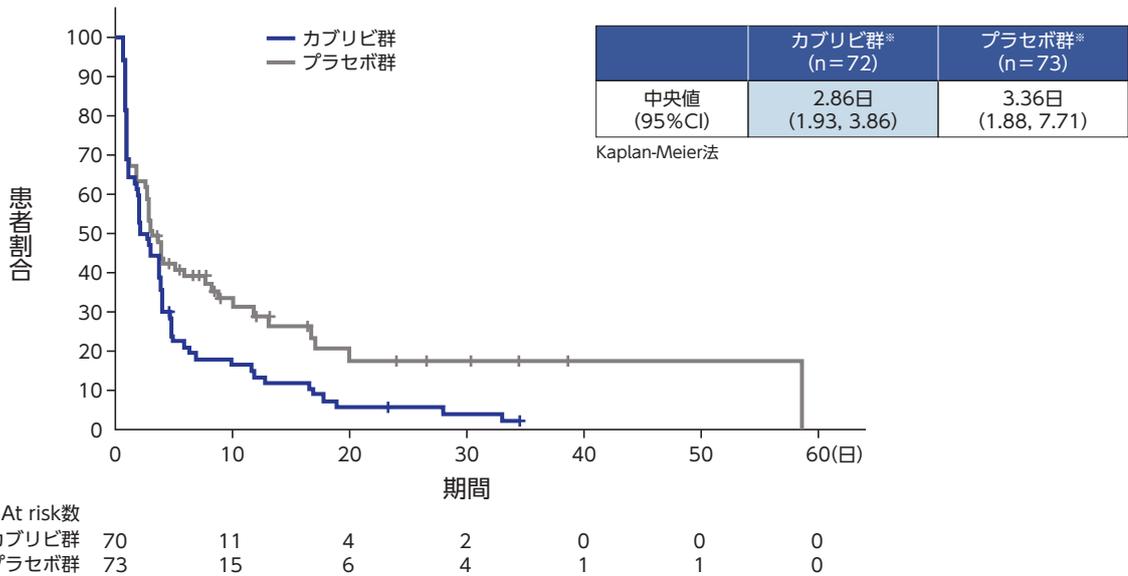
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

参考

● 臓器障害マーカー正常化までの期間 (副次評価項目)

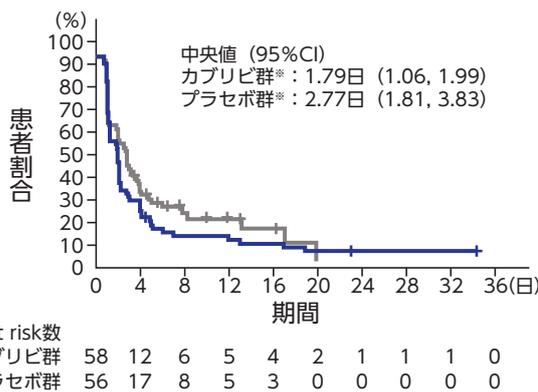
臓器障害マーカー正常化までの期間の中央値は、カプリビ群で2.86日 (95%CI:1.93, 3.86)、プラセボ群で3.36日 (95%CI: 1.88, 7.71) でした。

臓器障害マーカー (LDH、cTnl、血清クレアチニン) 正常化までの時間曲線 (ITT 集団)

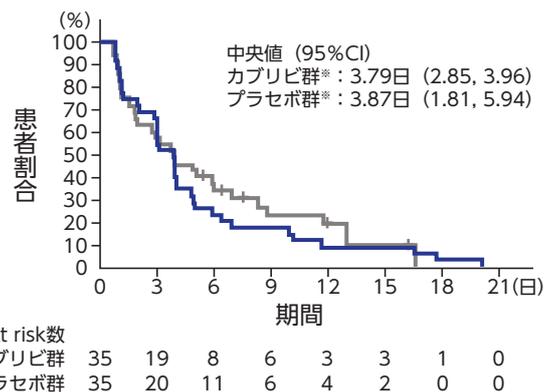


各臓器障害マーカー正常化までの期間の中央値は、LDH:カプリビ群 1.79日 (95%CI: 1.06, 1.99)、プラセボ群 2.77日 (95%CI: 1.81, 3.83)、cTnl:カプリビ群 3.79日 (95%CI: 2.85, 3.96)、プラセボ群 3.87日 (95%CI: 1.81, 5.94)、血清クレアチニン:カプリビ群 1.93日 (95%CI: 0.77, 13.97)、プラセボ群 6.99日 (95%CI: 0.87, 51.72) でした。

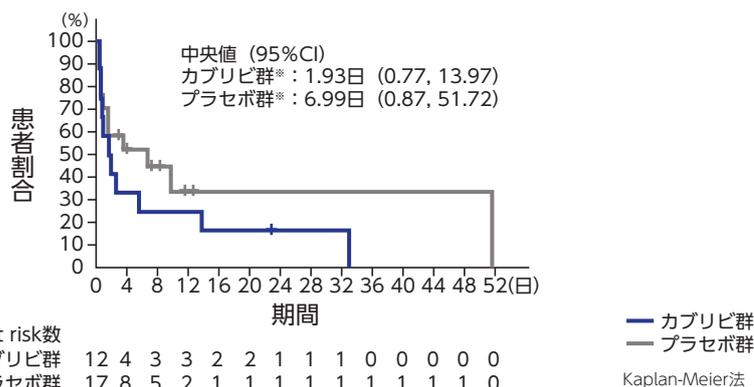
LDH 正常化までの時間曲線 (ITT 集団)



cTnl 正常化までの時間曲線 (ITT 集団)



血清クレアチニン正常化までの時間曲線 (ITT 集団)



※:両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

● 血漿交換日数及び総血漿量 (副次評価項目)

血漿交換日数平均値 (95%CI) は、カブリビ群で5.8日 (4.8, 6.8)、プラセボ群で9.4日 (7.8, 11.0) でした。総血漿量平均値 (95%CI) は、カブリビ群で21.3L (18.1, 24.6)、プラセボ群で35.9L (27.6, 44.2) でした。

	カブリビ群* (n=72)	プラセボ群* (n=73)
治験薬投与期間中 (ITT 集団)		
血漿交換日数平均値 (95%CI)	5.8日 (4.8, 6.8)	9.4日 (7.8, 11.0)
総血漿量平均値 (95%CI)	21.3L (18.1, 24.6)	35.9L (27.6, 44.2)

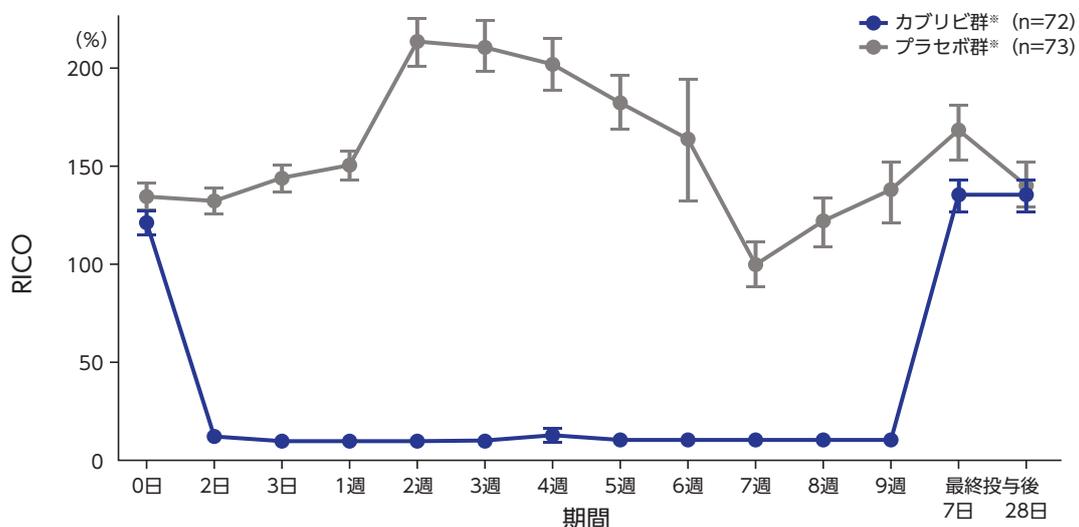
● 入院日数及びICU入室日数 (副次評価項目)

入院日数平均値 (95%CI) は、カブリビ群で9.9日 (8.5, 11.3)、プラセボ群で14.4日 (12.0, 16.9) でした。ICU入室日数平均値 (95%CI) は、カブリビ群で3.4日 (2.6, 4.2)、プラセボ群で9.7日 (5.3, 14.1) でした。

	カブリビ群* (n=72)	プラセボ群* (n=73)
治験薬投与期間中 (ITT 集団)		
入院日数平均値 (95%CI)	9.9日 (8.5, 11.3)	14.4日 (12.0, 16.9)
ICU入室患者数	28例	27例
ICU入室日数平均値 (95%CI)	3.4日 (2.6, 4.2)	9.7日 (5.3, 14.1)

● 薬力学 : RICO (副次評価項目)

カブリビ投与による血小板凝集能の変化について、RICOにより評価しました。RICOの平均値 (SD) は、カブリビ群では投与2日目から治験薬投与期間を通じて完全阻害の閾値である20%未満でした。



RICO : リストセチン・コファクター活性
SD : 標準偏差

※ : 両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

安全性

安全性解析対象集団において、全治験期間中の有害事象は、カブリビ群で68例(95.8%)、プラセボ群で66例(90.3%)に認められました。

主な全治験期間中の重篤な有害事象*¹(2%以上)は、カブリビ群で鼻出血4例(5.6%)及び頭痛2例(2.8%)、プラセボ群でアナフィラキシー性輸血反応3例(4.1%)及び敗血症性ショック2例(2.7%)でした。

全治験期間中の投与中止に至った有害事象は、カブリビ群で上部消化管出血、鼻出血、TTP、心筋梗塞、心室細動各1例(1.4%)、プラセボ群でTTP 2例(2.7%)、卒中の出血性変化、低酸素症、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、心筋梗塞、アナフィラキシー性輸血反応及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各1例(1.4%)でした。

全治験期間中の死亡に至った有害事象は、カブリビ群で追跡期間中に脳虚血1例(1.4%)が認められましたが、カブリビとの因果関係は否定されました。プラセボ群では、卒中の出血性変化、TTP及び低酸素症各1例(1.4%)による死亡が認められました。

安全性の概要(全治験期間中)

例数 (%)	カブリビ群* (n=71)	プラセボ群* (n=73)
全有害事象* ¹	68 (95.8)	66 (90.3)
重篤な有害事象* ¹	23 (32.4)	12 (16.4)
投与中止に至った有害事象	5 (7.0)	9 (12.3)
死亡に至った有害事象	1 (1.4)	3 (4.1)
出血性有害事象* ²	46 (64.8)	35 (47.9)
重篤な出血性有害事象* ²	8 (11.3)	1 (1.4)

*¹: TTPを除く、*²: TTP及びTMAを除く

有害事象名はMedDRA/J ver.20.0を用いて読み替えた。

※: 両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

海外第Ⅲ相試験 (HERCULES試験/ALX0681-C301試験) (海外データ)

いずれかの群で5%以上に発現した有害事象 (全治験期間中)

例数 (%)	カブリビ群※ (n=71)	プラセボ群※ (n=73)
全有害事象 (TTPを除く)	68 (95.8)	66 (90.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態	37 (52.1)	36 (49.3)
カテーテル留置部位出血	5 (7.0)	5 (6.8)
疲労	10 (14.1)	6 (8.2)
発熱	10 (14.1)	6 (8.2)
末梢性浮腫	4 (5.6)	7 (9.6)
無力症	3 (4.2)	4 (5.5)
胸痛	1 (1.4)	5 (6.8)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1.4)	5 (6.8)
注射部位疼痛	1 (1.4)	4 (5.5)
疼痛	4 (5.6)	1 (1.4)
胃腸障害	36 (50.7)	27 (37.0)
悪心	10 (14.1)	7 (9.6)
歯肉出血	13 (18.3)	1 (1.4)
便秘	7 (9.9)	5 (6.8)
下痢	7 (9.9)	5 (6.8)
腹痛	5 (7.0)	4 (5.5)
嘔吐	3 (4.2)	4 (5.5)
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)
皮膚及び皮下組織障害	23 (32.4)	28 (38.4)
蕁麻疹	12 (16.9)	5 (6.8)
発疹	5 (7.0)	9 (12.3)
そう痒症	5 (7.0)	6 (8.2)
点状出血	4 (5.6)	5 (6.8)
斑状出血	2 (2.8)	4 (5.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	32 (45.1)	14 (19.2)
鼻出血	23 (32.4)	2 (2.7)
呼吸困難	7 (9.9)	2 (2.7)
血液及びリンパ系障害	6 (8.5)	8 (11.0)
貧血	4 (5.6)	6 (8.2)

例数 (%)	カブリビ群※ (n=71)	プラセボ群※ (n=73)
感染症及び寄生虫症	25 (35.2)	16 (21.9)
尿路感染	4 (5.6)	4 (5.5)
ウイルス性上気道感染	4 (5.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害	20 (28.2)	20 (27.4)
四肢痛	4 (5.6)	6 (8.2)
関節痛	4 (5.6)	3 (4.1)
背部痛	5 (7.0)	3 (4.1)
筋力低下	4 (5.6)	2 (2.7)
代謝及び栄養障害	15 (21.1)	26 (35.6)
低カリウム血症	6 (8.5)	14 (19.2)
高血糖	4 (5.6)	4 (5.5)
低カルシウム血症	1 (1.4)	5 (6.8)
精神障害	16 (22.5)	22 (30.1)
不眠症	6 (8.5)	8 (11.0)
不安	4 (5.6)	6 (8.2)
激越	5 (7.0)	4 (5.5)
傷害、中毒及び処置合併症	11 (15.5)	18 (24.7)
挫傷	5 (7.0)	10 (13.7)
血管障害	15 (21.1)	14 (19.2)
高血圧	4 (5.6)	8 (11.0)
低血圧	4 (5.6)	2 (2.7)
心臓障害	16 (22.5)	14 (19.2)
洞性頻脈	4 (5.6)	3 (4.1)
頻脈	2 (2.8)	4 (5.5)
臨床検査	10 (14.1)	12 (16.4)
腎及び尿路障害	8 (11.3)	11 (15.1)
血尿	5 (7.0)	2 (2.7)
生殖系及び乳房障害	12 (16.9)	4 (5.5)
膣出血	4 (5.6)	2 (2.7)
眼障害	8 (11.3)	7 (9.6)
霧視	5 (6.8)	5 (7.0)

有害事象名はMedDRA/J ver.20.0を用いて読み替えた。
※：両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

開発の
経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意・包装

関連情報・
主要文献

製造販薬者の氏名
又は名称及び住所

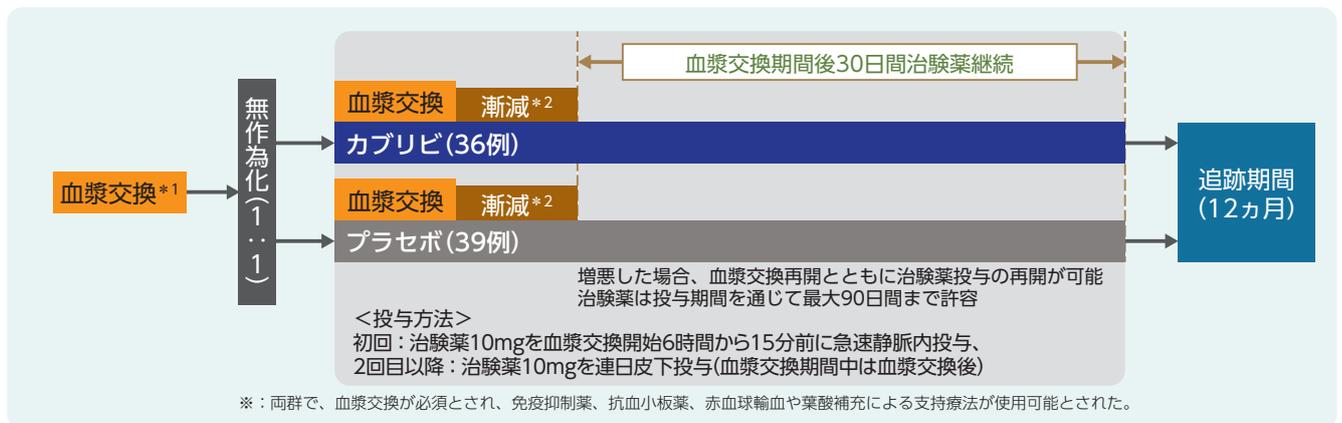
参考

海外第Ⅱ相試験 (TITAN試験/ALX0681-2.1/10試験) (海外データ) 4-5)

4) Peyvandi F, et al. N Engl J Med. 2016; 374: 511-522. [利益相反：本試験はAblynx社の支援により行われた。]
5) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (TITAN試験/ALX0681-2.1/10試験) (承認時参考資料)

試験概要

目的：後天性TTPの標準治療(血漿交換等^{*})にカブリビを追加投与したときの有効性及び安全性の評価
対象：後天性TTPと診断され、血漿交換が必要とされる成人患者75例
試験デザイン：海外、第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、単盲検、並行群間比較試験(プラセボ対照)



層別因子：無作為化前の1回の血漿交換実施の有無

*1：無作為化前の血漿交換の実施は、治験実施計画書第12.0版より可能となった。
*2：血漿交換を1日1回未満に減らすことを可能とした。治験薬は1日1回投与した。

主要評価項目：血小板数の正常化までの期間

副次評価項目：1ヵ月の追跡期間中(治験薬終了後30日以内)の完全寛解の割合、12ヵ月の追跡期間中の増悪/再燃の割合、PK及びPD、安全性など

事後解析項目：1ヵ月の追跡期間中の増悪/再燃の割合、増悪及び再燃例におけるADAMTS13活性、各臓器障害マーカー正常化までの期間、安全性解析対象集団における治験期間別の血漿交換日数及び総血漿量など

主な選択基準：◆18歳以上(成人)又は12~18歳未満(青年)

- ◆男性又は女性、許容可能な避妊方法を受け入れる意思がある
- ◆TTPの臨床診断を有する患者
- ◆血漿交換を必要とする(治験の無作為化前に1回の血漿交換実施は許容される)
- ◆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

主な除外基準：◆血小板数10万/ μ L以上

- ◆敗血症を呈す重度の活動性感染症(血液培養陽性の有無にかかわらず昇圧薬を必要とする)
- ◆大腸菌O157又は類する微生物による腸管感染症の臨床所見、抗リン脂質症候群、播種性血管内凝固症候群(DIC)の診断、既知の先天性TTP
- ◆妊婦又は授乳中
- ◆造血幹細胞又は骨髄移植に関連する血栓性微小血管症
- ◆活動性出血又は出血のリスクが高い状態
- ◆悪性動脈性高血圧
- ◆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疾患治療(ただし以下に限定しない)
・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抗炎症剤
- ◆TTP以外の重度又は生命を脅かす臨床状態にあり、本試験への参加に支障をきたす
- ◆悪性腫瘍のため、余命が3ヵ月未満
- ◆既知の骨髄癌又は骨髄癌の疑い

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

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]

海外第Ⅱ相試験 (TITAN試験 / ALX0681-2.1/10試験) (海外データ)

- 解析計画:**
- ◆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く)。
 - ◆主要及び副次評価項目は利用可能なデータに基づき解析した。安全性解析対象集団は治験薬を少なくとも1回投与された患者で構成された。
 - ◆主要評価項目である血小板数の正常化までの期間は、無作為化された全患者 (ITT 集団) を対象として、投与群を独立変数とし、無作為化前の1回の血漿交換実施の有無で層別したKaplan-Meier法によって評価した。片側 log-rank 検定を用いて有意水準2.5%でカブリビ群のプラセボ群に対する優越性を検証した。観察は治験薬初回投与から30日後に打ち切った。
 - ◆カブリビ群及びプラセボ群のハザード比及びハザード比の95%信頼区間を推定するため、ベースライン時の疾患特性及び投与期間を通じたRICO20%未満の有無に対応するCox比例ハザードモデルを用いた。
 - ◆全副次評価項目は1ヵ月追跡調査時(治験薬終了後30日)まで評価された。ただし、増悪/再燃の評価は12ヵ月追跡調査時までで報告された。
- 事後解析:**
- ◆本事後解析は事前に規定された。
 - ◆1ヵ月追跡調査時までに報告された増悪/再燃の評価が行われた。
 - ◆臓器障害マーカー [LDH値、トロポニンT/トロポニンI (TnT/TnI) 値、血清クレアチニン値] の正常化までの期間は、施設基準値内に最初に達するまでの期間と定義し、Kaplan-Meier法で両群間を比較した。
 - ◆血漿交換の日数及び総血漿量は安全性解析対象集団に基づき治験期間ごとに要約した。
 - ◆安全性解析対象集団を対象として、ADAMTS13活性を増悪及び再燃例ごとに評価した。ADAMTS13活性が10%未満であった場合は、基礎免疫疾患が継続しているとみなした。
- 治療反応の定義:**
- ◆**血小板数の正常化:**最初に血小板数が15万/ μ L以上に回復した48時間後の検査結果が血小板数15万/ μ L以上及びLDHが基準値上限の2倍以下
 - ◆**完全寛解:**血小板数の正常化が確認され、連日血漿交換最終日から30日間増悪がない
 - ◆**増悪:**血小板数の初回復後の血小板減少症の再発で、連日血漿交換の再開を必要とし、血漿交換終了後30日以内に発現するもの
 - ◆**再燃:**血小板数の初回復後の血小板減少症の再発で、連日血漿交換の再開を必要とし、血漿交換終了後30日を超過して発現するもの

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売者の氏名又は名称及び住所

参考

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

		カプリビ群* (n=36)	プラセボ群* (n=39)
年齢平均値(歳) [範囲]		40.6歳 [19-72]	42.5歳 [21-67]
女性、例数 (%)		24 (66.7)	20 (51.3)
人種、例数 (%)	白人	32 (88.9)	34 (87.2)
	黒人	4 (11.1)	5 (12.8)
BMI平均値 (kg/m ²) [範囲]		28.7 [16.2-50.7] (n=25)	29.3 [19.4-45.7] (n=37)
血小板数平均値 (万/μL) [範囲]		2.1 [0.2-7.0] (n=35)	2.8 [0.5-8.4] (n=37)
TTP発症*、例数 (%)	初発	24 (66.7)	27 (69.2)
	再発	12 (33.3)	12 (30.8)
ADAMTS13活性(事後解析)、例数 (%)	<10%	28 (77.8)	30 (76.9)
	≥10%	2 (5.6)	6 (15.4)
	不明	6 (16.7)	3 (7.7)
LDH平均値 (U/L) [範囲]		1,277 [239.5-3,874.0] (n=34)	1,270 [247.0-4,703.0] (n=35)
血漿交換漸減例、例数 (%)		11 (30.6)	11 (28.2)
連日血漿交換中 ステロイド薬†投与例、例数 (%)		32 (88.9)	36 (92.3)
連日血漿交換中 リツキシマブ††投与例、例数 (%)		2 (5.6)	9 (23.1)

*：最初の投薬の前月までにTTP発症の病歴データがあった場合、再発とした。

†：本邦ではTTP保険適用外

††：本邦において再発又は難治の場合にのみ使用を考慮することとされている

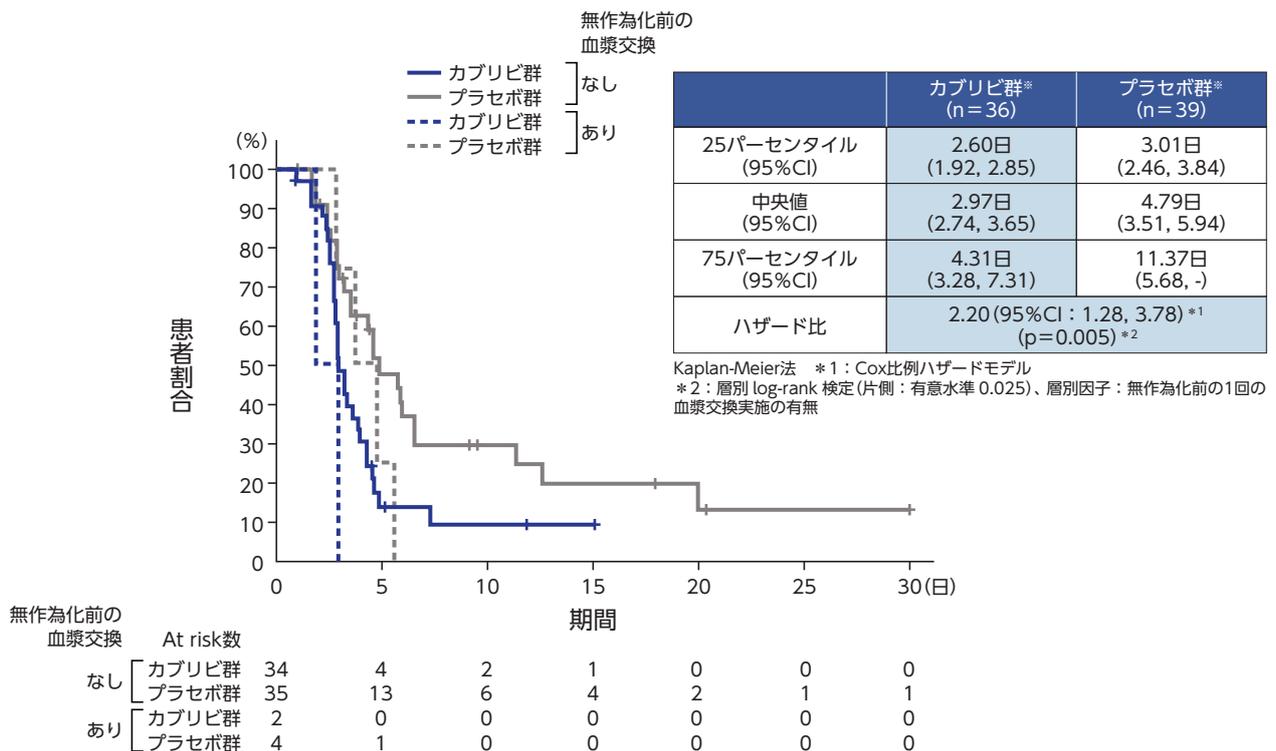
※：両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や葉酸補充による支持療法が使用可能とされた。

有効性

● 血小板数の正常化までの期間 (主要評価項目) (検証的解析結果)

血小板数の正常化までの期間は、プラセボ群に対してカブリビ群で有意に短縮することが検証されました (層別 log-rank 検定、 $p=0.005$ 、片側：有意水準 0.025)。中央値はカブリビ群で 2.97日 (95%CI：2.74, 3.65)、プラセボ群で 4.79日 (95%CI：3.51, 5.94) であり、カブリビ群のプラセボ群に対するハザード比は 2.20 (95%CI：1.28, 3.78) でした。

血小板数の正常化までの時間曲線 (ITT 集団)



血小板数の正常化：最初に血小板数が 15 万 / μL 以上に回復した 48 時間後の検査結果が血小板数 15 万 / μL 以上及び LDH が基準値上限の 2 倍以下

● 血漿交換日数及び総血漿量 (事後解析)

連日血漿交換期間中の血漿交換日数平均値 (SD) は、カブリビ群で 5.9日 (2.4)、プラセボ群で 7.9日 (6.4) でした。総血漿量平均値 (SD) は、カブリビ群で 19.9L (8.2)、プラセボ群で 28.3L (21.4) でした。

	カブリビ群* (n=36)	プラセボ群* (n=39)
連日血漿交換期間中		
血漿交換日数平均値 (SD) [範囲]	5.9日 (2.4) [3-15]	7.9日 (6.4) [2-35]
総血漿量平均値 (SD) [範囲]	19.9L (8.2) [5.0-44.8]	28.3L (21.4) [7.1-103.8]
治験薬投与期間中		
血漿交換日数平均値 (SD) [範囲]	7.7日 (4.7) [3-21]	11.7日 (8.5) [2-43]

SD：標準偏差

*：両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や薬酸補充による支持療法が使用可能とされた。

臨床成績

● 完全寛解、増悪、12ヵ月の追跡期間中の再燃の割合 (副次評価項目)、1ヵ月の追跡期間中の再燃の割合 (事後解析)

完全寛解の割合は、カブリビ群で80.6% (29例)、プラセボ群で46.2% (18例) でした。

例数 (%)		カブリビ群* (n=36)	プラセボ群* (n=39)
完全寛解 (副次評価項目)		29 (80.6)	18 (46.2)
増悪 (副次評価項目)		3 (8.3)	11 (28.2)
再燃	1ヵ月の追跡期間中 (事後解析)	8 (22.2)	0
	12ヵ月の追跡期間中 (副次評価項目)	11 (30.6)	3 (7.7)

● 増悪及び再燃例における ADAMTS13 活性 (事後解析)

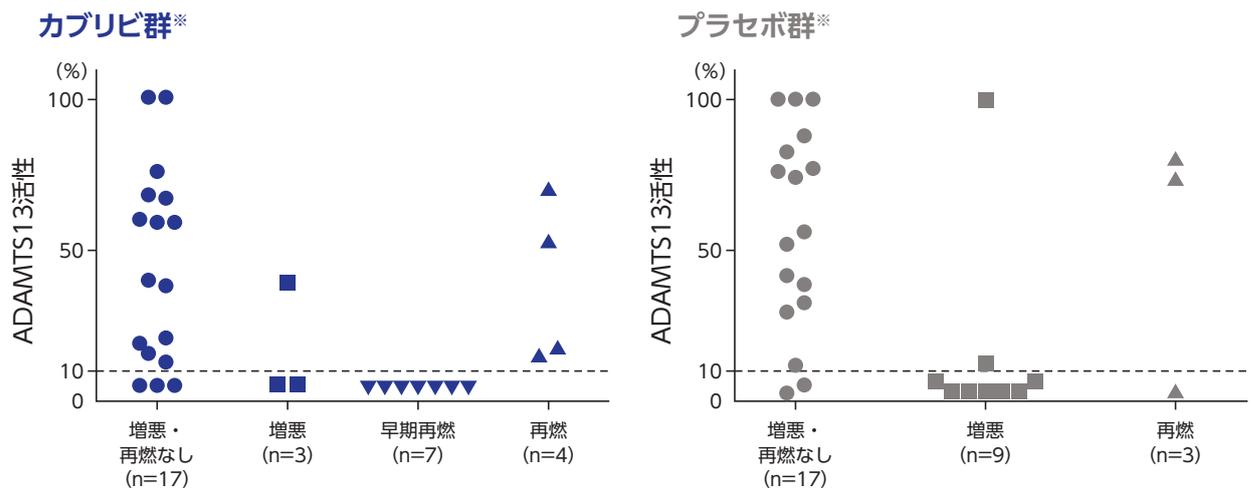
ADAMTS13 活性の測定値は、再発 (増悪又は再燃) を認めなかった患者については治験薬終了日に最も近い値、再発を認めた患者については再発日又は再燃日に最も近い値を使用しました。

増悪例における ADAMTS13 活性

カブリビ群では3例が増悪し、2例は増悪時の ADAMTS13 活性が10%未満、1例は39%でした。プラセボ投与群では11例が増悪し、増悪時の ADAMTS13 活性は、10%未満が7例、11%が1例、100%が1例、不明が2例でした。

再燃例における ADAMTS13 活性

カブリビ群では、12ヵ月の追跡期間中に11例が再燃しました。そのうち7例は、治験薬最終投与後10日以内の再燃であり、治験薬最終投与の直前まで ADAMTS13 活性が10%未満でした。その他の4例は、治験薬投与終了間際まで ADAMTS13 活性が10%以上でした。プラセボ群では、1ヵ月の追跡期間以降に3例が再燃し、治験薬投与終了間際の ADAMTS13 活性は、10%未満、74%、81%が各1例でした。



早期再燃：治験薬投与終了から10日以内の再燃

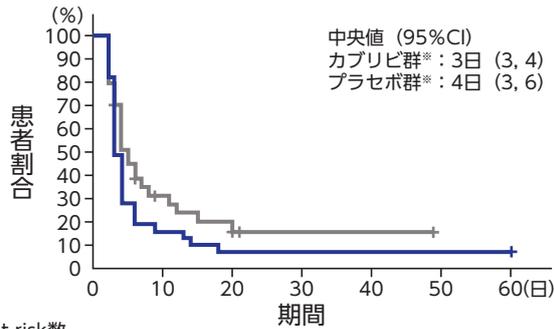
※：両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や葉酸補充による支持療法が使用可能とされた。

海外第II相試験 (TITAN試験 / ALX0681-2.1/10 試験) (海外データ)

● 各臓器障害マーカー正常化までの期間 (事後解析)

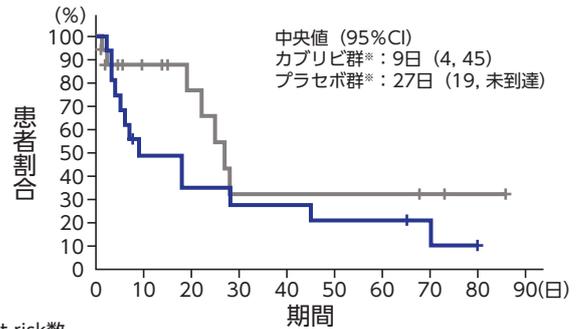
各臓器障害マーカー正常化までの期間中央値 (95%CI) は、LDHでカブリビ群3日 (3, 4)、プラセボ群4日 (3, 6)、TnT/Tnlでカブリビ群9日 (4, 45)、プラセボ群27日 (19, 未到達)、血清クレアチニンでカブリビ群4日 (3, 6)、プラセボ群6日 (3, 未到達) でした。

LDH正常化までの時間曲線 (ITT集団)



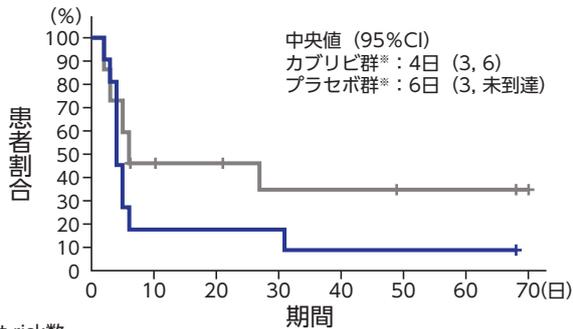
At risk数							
カブリビ群	32	4	1	1	1	1	1
プラセボ群	32	7	4	1	1	0	0

TnT/Tnl正常化までの時間曲線 (ITT集団)



At risk数										
カブリビ群	19	7	5	4	4	3	3	2	1	0
プラセボ群	17	11	7	3	3	3	3	2	1	0

血清クレアチニン正常化までの時間曲線 (ITT集団)



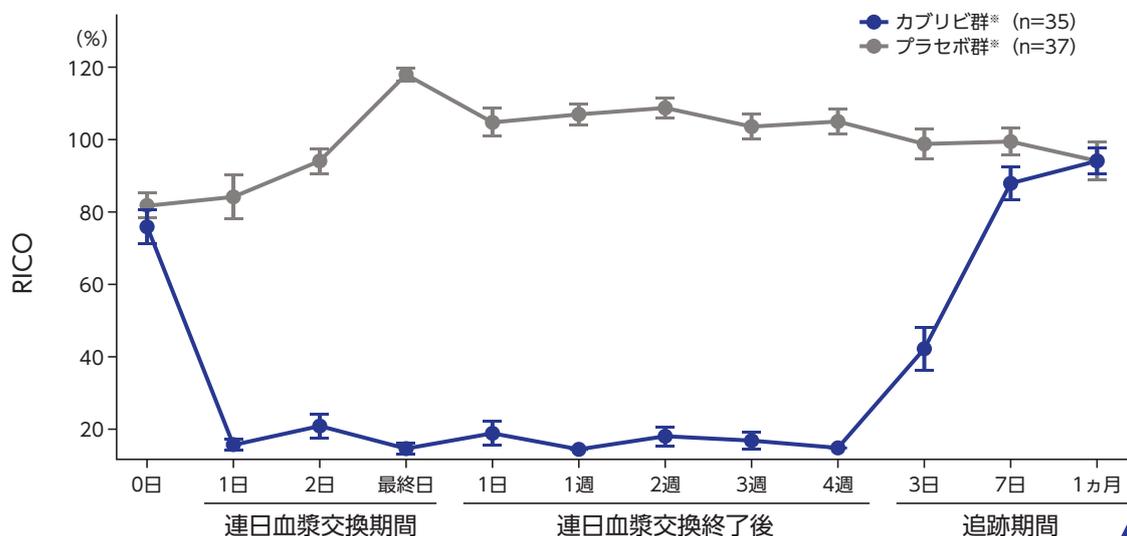
At risk数							
カブリビ群	11	2	2	2	1	1	0
プラセボ群	15	6	5	3	3	2	1

— カブリビ群
— プラセボ群

Kaplan-Meier法
臓器障害マーカー: LDH, TnT/Tnl, 血清クレアチニン

● 薬力学: RICO (副次評価項目)

カブリビ投与による血小板凝集能の変化について、RICOにより評価しました。RICOの平均値 (SD) は以下の通りでした。



RICO: リストセチン・コファクター活性
SD: 標準偏差

※: 両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や薬酸補充による支持療法が使用可能とされた。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の
注意・包装

関連情報・
主要文献

製造販売者の氏名
又は名称及び住所

参考

安全性

安全性解析対象集団において、全治験期間中の有害事象は、カブリビ群で34例(97.1%)、プラセボ群で37例(100.0%)に認められました。

全治験期間中の投与中止に至った有害事象は、カブリビ群で貧血、高トランスアミナーゼ血症、不正子宮出血、鼻出血、歯肉出血、斑状出血及び血腫の併発1例(2.9%)、敗血症、肺塞栓症、トランスアミナーゼ上昇各1例(2.9%)、プラセボ群でうつ病及び脳出血各1例(2.7%)でした。

全治験期間中の死亡に至った有害事象は、カブリビ群では認められませんでした。プラセボ群では、TTP及び脳出血各1例(2.7%)による死亡が認められました。

出血性有害事象のうち重度のものは、カブリビ群で不正子宮出血1例(2.9%)、プラセボ群で脳出血1例(2.7%)でした。

免疫関連有害事象のうち重篤なものは、カブリビ群でアレルギー性皮膚炎1例(2.9%)でした。

安全性の概要(全治験期間中)

例数 (%)	カブリビ群* (n=35)	プラセボ群* (n=37)
全有害事象	34 (97.1)	37 (100.0)
重篤な有害事象*	13 (37)	12 (32)
投与中止に至った有害事象	4 (11)	2 (5)
死亡に至った有害事象	0	2 (5)
出血性有害事象	19 (54)	14 (38)
免疫関連有害事象	17 (49)	12 (32)

*: TTPは重度の難治性TTPについて集計した

いずれかの群で5例以上に発現した有害事象(全治験期間中)

例数 (%)	カブリビ群* (n=35)	プラセボ群* (n=37)	例数 (%)	カブリビ群* (n=35)	プラセボ群* (n=37)
全有害事象	34 (97.1)	37 (100.0)	高血糖	2 (5.7)	5 (13.5)
血液及びリンパ系障害	7 (20.0)	12 (32.4)	筋骨格系及び結合組織障害	17 (48.6)	16 (43.2)
貧血	3 (8.6)	8 (21.6)	筋肉痛	7 (20.0)	1 (2.7)
心臓障害	9 (25.7)	8 (21.6)	四肢痛	5 (14.3)	8 (21.6)
眼障害	7 (20.0)	5 (13.5)	筋痙縮	4 (11.4)	5 (13.5)
胃腸障害	22 (62.9)	25 (67.6)	関節痛	3 (8.6)	8 (21.6)
悪心	10 (28.6)	11 (29.7)	神経系障害	21 (60.0)	23 (62.2)
嘔吐	7 (20.0)	8 (21.6)	頭痛	12 (34.3)	10 (27.0)
下痢	6 (17.1)	3 (8.1)	錯感覚	8 (22.9)	8 (21.6)
便秘	7 (20.0)	10 (27.0)	浮動性めまい	8 (22.9)	3 (8.1)
歯肉出血	5 (14.3)	2 (5.4)	精神障害	14 (40.0)	17 (45.9)
腹痛	2 (5.7)	5 (13.5)	不眠症	5 (14.3)	5 (13.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態	21 (60.0)	22 (59.5)	不安	4 (11.4)	5 (13.5)
疲労	6 (17.1)	5 (13.5)	激越	3 (8.6)	5 (13.5)
発熱	6 (17.1)	6 (16.2)	生殖系及び乳房障害	5 (14.3)	3 (8.1)
無力症	1 (2.9)	6 (16.2)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	18 (51.4)	15 (40.5)
感染症及び寄生虫症	16 (45.7)	13 (35.1)	鼻出血	11 (31.4)	4 (10.8)
尿路感染	5 (14.3)	0	呼吸困難	5 (14.3)	4 (10.8)
傷害、中毒及び処置合併症	7 (20.0)	7 (18.9)	咳嗽	5 (14.3)	2 (5.4)
臨床検査	11 (31.4)	14 (37.8)	皮膚及び皮下組織障害	15 (42.9)	9 (24.3)
代謝及び栄養障害	15 (42.9)	16 (43.2)	血管障害	13 (37.1)	15 (40.5)
低カリウム血症	9 (25.7)	8 (21.6)	高血圧	5 (14.3)	6 (16.2)

*: 両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や薬酸補充による支持療法が使用可能とされた。

海外第II相試験 (TITAN試験 / ALX0681-2.1/10試験) (海外データ)

重篤な有害事象 (全治験期間中)

例数 (%)	カブリビ群* (n=35)	プラセボ群** (n=37)
重篤な有害事象	13 (37)	12 (32)
血液及びリンパ系障害	1 (3)	1 (3)
TTP*	0	1 (3)
貧血	1 (3)	0
心臓障害	0	1 (3)
心房細動	0	1 (3)
心房粗動	0	1 (3)
眼障害	1 (3)	0
網膜出血	1 (3)	0
胃腸障害	0	3 (8)
腹痛	0	1 (3)
上腹部痛	0	1 (3)
嚥下障害	0	1 (3)
悪心	0	1 (3)
嘔吐	0	1 (3)
肝胆道系障害	1 (3)	0
肝酵素増加	1 (3)	0
感染症及び寄生虫症	3 (9)	1 (3)
細菌感染	1 (3)	0
筋膿瘍	1 (3)	0
敗血症	1 (3)	0
尿路感染	1 (3)	0
医療機器関連敗血症	0	1 (3)
傷害、中毒及び処置合併症	0	1 (3)
外傷性骨折	0	1 (3)
臨床検査	3 (9)	1 (3)
アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6)	0
自己抗体検査	1 (3)	0
肝機能検査異常	0	1 (3)

*: 重度の難治性 TTP

有害事象名は MedDRA ver.15.0 以上を用いて読み替えた。

** : 両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や葉酸補充による支持療法が使用可能とされた。

例数 (%)	カブリビ群* (n=35)	プラセボ群** (n=37)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (3)	1 (3)
筋痙縮	1 (3)	0
四肢痛	0	1 (3)
神経系障害	5 (14)	3 (8)
浮動性めまい	2 (6)	0
頭痛	1 (3)	1 (3)
一過性脳虚血発作	1 (3)	1 (3)
構語障害	1 (3)	0
錯感覚	1 (3)	0
くも膜下出血	1 (3)	0
脳出血	0	1 (3)
顔面不全麻痺	0	1 (3)
精神障害	2 (6)	0
精神状態変化	1 (3)	0
物質誘発性精神病性障害	1 (3)	0
腎及び尿路障害	0	1 (3)
血尿	0	1 (3)
生殖系及び乳房障害	1 (3)	1 (3)
不正子宮出血	1 (3)	0
前立腺炎	0	1 (3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (6)	1 (3)
肺塞栓症	1 (3)	1 (3)
呼吸困難	1 (3)	0
皮膚及び皮下組織障害	2 (6)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (3)	0
多汗症	1 (3)	0
血管障害	0	1 (3)
深部静脈血栓症	0	1 (3)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の
注意・包装

関連情報・
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

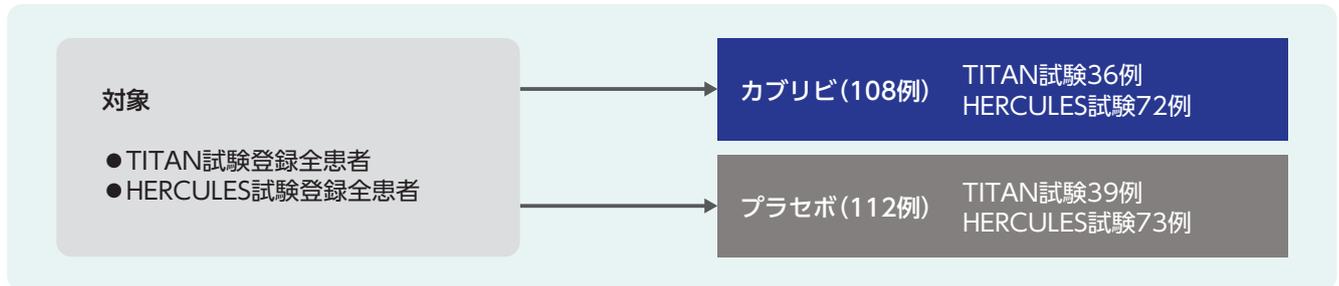
参考

併合解析 (TITAN/HERCULES 試験) (海外データ) ⁶⁾

6) Peyvandi F, et al. Blood Adv. 2021; 5: 2137-2141. [利益相反：本試験はサノフィの支援により行われた。]

試験概要

目的：後天性TTPの標準治療(血漿交換等^{*})にカブリビを追加投与したときの有効性及び安全性の評価
対象：海外第II相試験(TITAN試験)又は海外第III相試験(HERCULES試験)に登録された患者220例
試験デザイン：海外第II相無作為化単盲検・海外第III相無作為化二重盲検試験の併合解析



^{*}：TITAN試験：両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や葉酸補充による支持療法が使用可能とされた。
 HERCULES試験：両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

主要評価項目：血小板数の正常化までの期間(盲検期間中)

副次評価項目：特に指定のない限り、盲検期間中に評価した

- ◆各臓器障害マーカー(LDH、cTnl、血清クレアチニン)正常化までの期間、血漿交換日数、難治性TTPの割合
- ◆盲検・治験薬投与期間中におけるTTP関連死、TTP増悪又は重大な血栓塞栓性イベントいずれか1回以上の発現率
- ◆盲検・治験薬投与期間中、追跡期間中又は全治験期間中におけるTTP再発(増悪又は再燃)の割合
- ◆盲検・治験薬投与期間中又は全治験期間中における死亡の割合 など

解析計画：いずれかの試験に登録された全患者(ITT集団)を対象に、血小板数及び各臓器障害マーカーの正常化までの期間は、Kaplan-Meier法に基づき試験で層別化した両側log-rank検定により比較した。ハザード比及び95%CIは、血小板数の正常化までの期間を従属変数、治療群を独立変数、試験を無作為化効果としたCox比例ハザードモデルを用いて算出した。副次評価項目の評価について、Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を用いて層別化因子の妥当性を確認した。安全性解析対象集団は、両試験に登録された治験薬を少なくとも1回投与された患者で構成された。

治療反応の定義：◆**血小板数の正常化：**各試験に準ずる

- ◆**増悪：**血小板数の初回復後の血小板減少症の再発で、血漿交換の再開を必要とし、血漿交換終了後30日以内に発現するもの
- ◆**再燃：**血小板数の初回復後の血小板減少症の再発で、血漿交換の再開を必要とし、血漿交換終了後30日を超過して発現するもの
- ◆**難治性TTP：**5回の血漿交換及びステロイド治療にもかかわらず、血小板数の増加不足又は血小板数減少(5万/ μ L未満)かつLDHの上昇(基準値上限の1.5倍を超える)が持続するもの

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

		カブリビ群* (n=108)	プラセボ群* (n=112)
年齢平均値 (歳) [範囲]		43.5 歳 [18-77]	45.6 歳 [21-79]
女性、例数 (%)		73 (67.6)	71 (63.4)
BMI 平均値 (kg/m ²) [範囲]		29.4 [16.2-53.5]	29.9 [18.9-59.3]
人種、例数 (%)	白人	79 (73.1)	84 (75.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	19 (17.6)	18 (16.1)
	アジア人	4 (3.7)	0
	ハワイ原住民又は太平洋諸島民	1 (0.9)	0
	その他	2 (1.9)	1 (0.9)
	不明	3 (2.8)	9 (8.0)
TTP 発症、例数 (%)	初発	72 (66.7)	61 (54.5)
	再発	36 (33.3)	51 (45.5)
血小板数平均値 (万/μL) [範囲]		2.8 [0.3-11.9]	3.5 [0.5-13.3]
LDH > 基準値上限、例数 (%)		91 (84.3)	88 (78.6)
Tn > 基準値上限、例数 (%)		53 (49.1)	52 (46.4)
血清クレアチニン > 基準値上限、例数 (%)		24 (22.2)	32 (28.6)
ADAMTS13 活性、 例数 (%)	< 10%	86 (79.6)	96 (85.7)
	≥ 10%	15 (13.9)	13 (11.6)
	不明	7 (6.5)	3 (2.7)
無作為化前の血漿交換、 例数 (%)	あり	71 (65.7)	77 (68.8)
	なし	37 (34.3)	35 (31.3)

Tn: トロポニン

※: TITAN 試験: 両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や葉酸補充による支持療法が使用可能とされた。

HERCULES 試験: 両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の
注意・包装

関連情報・
主要文献

製造販売者の氏名
又は名称及び住所

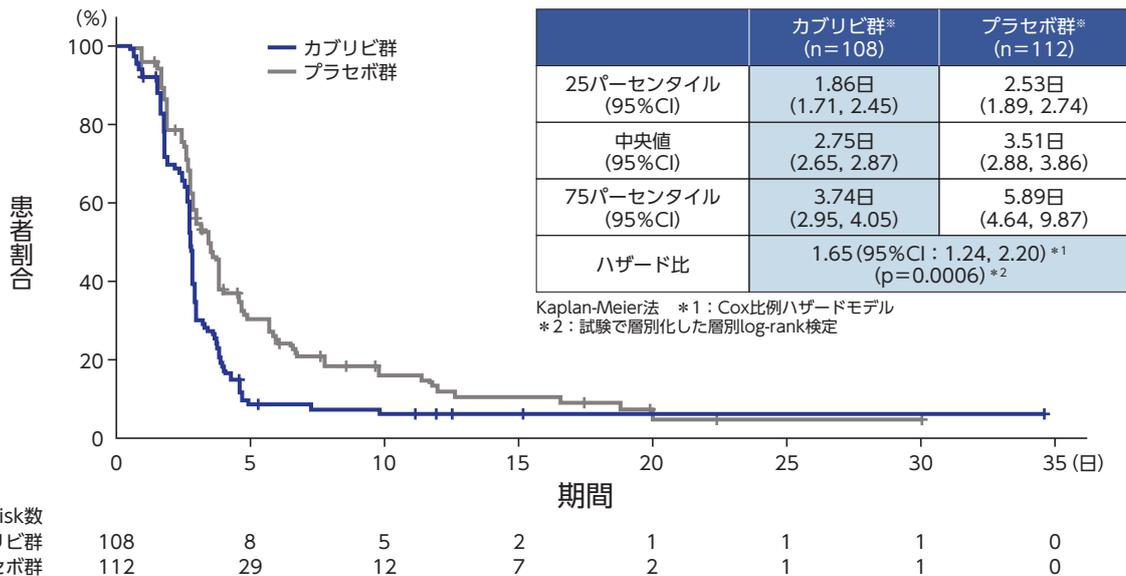
参考

有効性

● 血小板数の正常化までの期間 (主要評価項目) (ITT 集団)

血小板数の正常化までの期間は、プラセボ群に対してカブリビ群で有意に短縮しました (層別 log-rank 検定、 $p=0.0006$)。中央値はカブリビ群で 2.75 日 (95%CI: 2.65, 2.87)、プラセボ群で 3.51 日 (95%CI: 2.88, 3.86) であり、カブリビ群のプラセボ群に対するハザード比は 1.65 (95%CI: 1.24, 2.20) でした。

血小板数の正常化までの時間曲線 (ITT 集団)



血小板数の正常化: 各試験に準じた定義で評価された

● TTP 関連死、TTP 再発、重大な血栓塞栓性イベント、難治性 TTP、死亡の割合 (副次評価項目) (ITT 集団)

盲検・治験薬投与期間中における、TTP 関連死、TTP 増悪又は重大な血栓塞栓性イベントいずれか 1 回以上の発現率は、カブリビ群で 13.0% (14 例)、プラセボ群で 47.3% (53 例) であり、プラセボ群に対してカブリビ群で有意に低いことが示されました (CMH 検定、 $p<0.001$)。

TTP 再発について、盲検・治験薬投与期間中における増悪の割合は、カブリビ群で 5.6% (6 例)、プラセボ群で 34.8% (39 例) (CMH 検定、 $p<0.001$)、全治験期間中の再発の割合は、カブリビ群で 17.6% (19 例)、プラセボ群で 34.8% (39 例) (CMH 検定、 $p=0.0040$) であり、いずれもプラセボ群に対してカブリビ群で有意に低いことが示されました。

難治性 TTP の割合は、カブリビ群で 0% (0 例)、プラセボ群で 7.1% (8 例) であり、プラセボ群に対してカブリビ群で有意に低いことが示されました (CMH 検定、 $p<0.01$)。

盲検・治験薬投与期間中の死亡の割合は、カブリビ群で 0% (0 例)、プラセボ群で 3.6% (4 例) であり、プラセボ群に対してカブリビ群で有意に低いことが示されました (CMH 検定、 $p=0.0477$)。

例数 (%)	カブリビ群* (n=108)	プラセボ群* (n=112)	p 値*
1 回以上の以下いずれかのイベント発現: (盲検・治験薬投与期間中) (副次評価項目)	14 (13.0)	53 (47.3)	<0.001
TTP 関連死	0	4 (3.6)	-
TTP 増悪	6 (5.6)	39 (34.8)	-
重大な血栓塞栓性イベント	8 (7.4)	14 (12.5)	-
TTP 再発 (増悪・再燃)			
増悪 (盲検・治験薬投与期間中) (副次評価項目)	6 (5.6)	39 (34.8)	<0.001
再燃 (追跡期間中) (副次評価項目)	14 (13.0)	0	n/s
再発 (全治験期間中) (副次評価項目)	19 (17.6)	39 (34.8)	0.0040
難治性 TTP (副次評価項目)	0	8 (7.1)	<0.01
死亡			
盲検・治験薬投与期間中 (副次評価項目)	0	4 (3.6)	0.0477
全治験期間中 (副次評価項目)	1 (0.9)	5 (4.5)	n/s

*: CMH 検定、層別因子: 試験 (TITAN 試験、HERCULES 試験)、n/s: 統計学的有意差なし

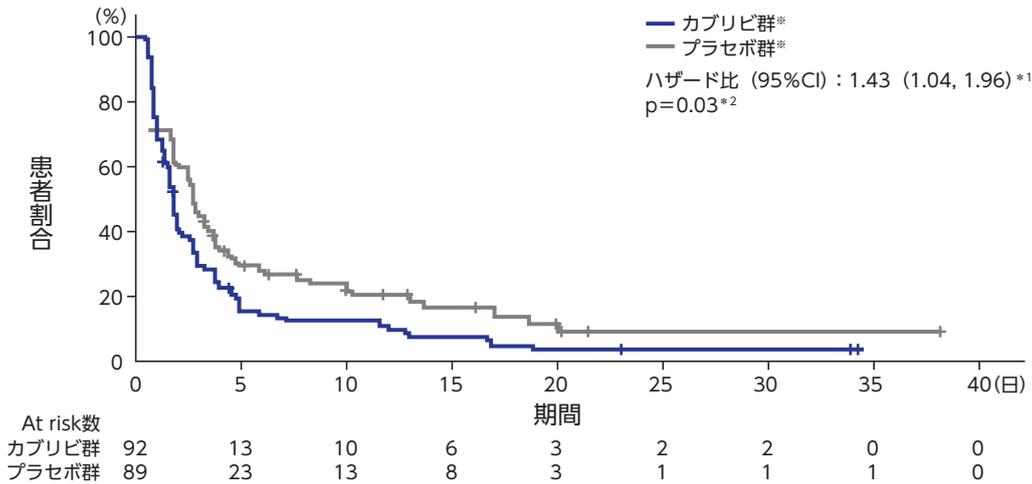
※: TITAN 試験: 両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や薬物補充による支持療法が使用可能とされた。
HERCULES 試験: 両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

併合解析 (TITAN/HERCULES 試験) (海外データ)

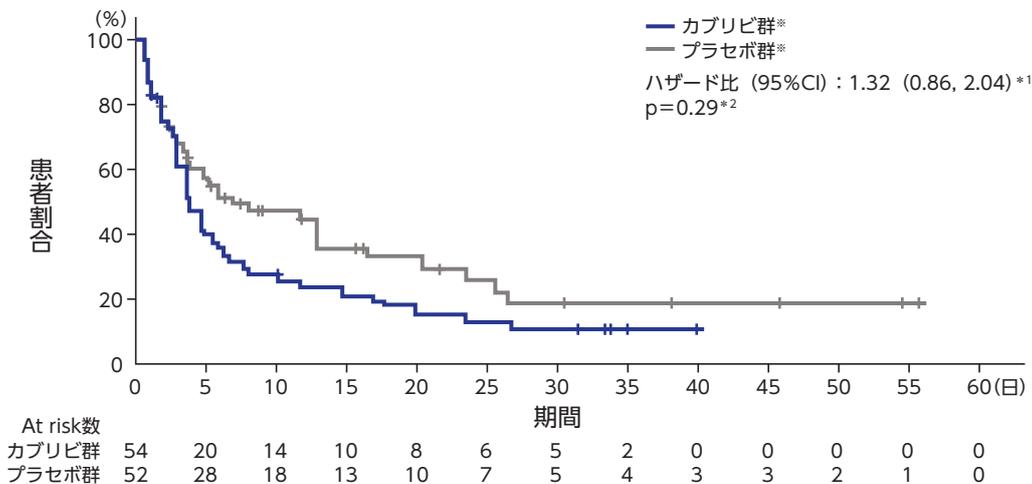
● 各臓器障害マーカー正常化までの期間 (副次評価項目)

LDH正常化までの期間は、プラセボ群に対してカブリビ群で有意に短縮しました (層別 log-rank 検定、 $p=0.03$)。カブリビ群のプラセボ群に対するハザード比は、LDHで 1.43 (95%CI: 1.04, 1.96)、cTnIで 1.32 (95%CI: 0.86, 2.04)、血清クレアチニンで 1.68 (95%CI: 0.89, 3.15) でした。

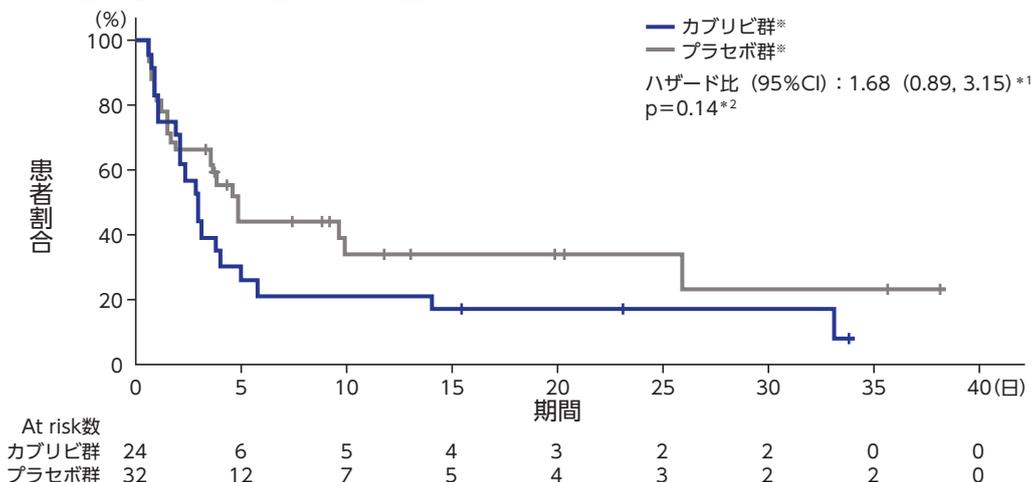
LDH正常化までの時間曲線 (ITT集団)



cTnI正常化までの時間曲線 (ITT集団)



血清クレアチニン正常化までの時間曲線 (ITT集団)



* : TITAN試験 : 両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や薬酸補充による支持療法が使用可能とされた。
HERCULES試験 : 両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

Kaplan-Meier 法
* 1 : Cox比例ハザードモデル
* 2 : 試験で層別化した層別 log-rank 検定

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の
注意・包装

関連情報・
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

参考

安全性

安全性解析対象集団における、併合解析での、盲検期間中の有害事象は、カブリビ群で102例(96.2%)、プラセボ群で105例(95.5%)に認められました⁶⁾。

併合解析における、盲検期間中の主な有害事象についてはp.30表2をご参照ください。

併合解析における、盲検期間中の重篤な有害事象のうち主なもの(1%以上)は、カブリビ群でTTP 6例(5.7%)、鼻出血4例(3.8%)、肺塞栓症、頭痛、くも膜下出血各2例(1.9%)、プラセボ群でTTP 38例(34.5%)、アナフィラキシー性輸血反応3例(2.7%)、敗血症性ショック2例(1.8%)でした⁷⁾。

併合解析における、盲検期間中の投与中止に至った有害事象は、カブリビ群で貧血、TTP、心筋梗塞、心室細動、上部消化管出血、高トランスアミナーゼ血症、鼻出血及び肺塞栓症各1例、プラセボ群でTTP 2例、心筋梗塞、アナフィラキシー性輸血反応、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、脳出血、卒中の出血性変化、うつ病、低酸素症、深部静脈血栓症及び頸静脈血栓症各1例でした⁶⁾。併合解析における、盲検期間中の死亡に至った有害事象は、カブリビ群では認められませんでした。プラセボ群では、TTP関連死4例(3.6%)が認められました⁶⁾。

表1：併合解析における安全性の概要(盲検期間中)⁶⁾

有害事象	カブリビ群 [*] (n=106)	プラセボ群 [*] (n=110)
例数 (%)	102 (96.2)	105 (95.5)
重篤な有害事象	31 (29.2)	54 (49.1)
投与中止に至った有害事象	7 (6.6)	11 (10.0)
死亡に至った有害事象	0	4 (3.6)
出血性有害事象*	62 (58.5)	47 (42.7)
重篤な出血性有害事象*	12 (11.3)	2 (1.8)

*：TTPを除く。

表2：併合解析におけるいずれかの群で10%以上に発現した有害事象(盲検期間中)⁶⁾

有害事象	カブリビ群 [*] (n=106)	プラセボ群 [*] (n=110)
例数 (%)	102 (96.2)	105 (95.5)
鼻出血	31 (29.2)	6 (5.5)
頭痛	22 (20.8)	15 (13.6)
歯肉出血	17 (16.0)	3 (2.7)
悪心	16 (15.1)	16 (14.5)
疲労	16 (15.1)	10 (9.1)
蕁麻疹	15 (14.2)	7 (6.4)
発熱	14 (13.2)	12 (10.9)
低カリウム血症	13 (12.3)	22 (20.0)

有害事象	カブリビ群 [*] (n=106)	プラセボ群 [*] (n=110)
例数 (%)	13 (12.3)	11 (10.0)
錯感覚	13 (12.3)	14 (12.7)
便秘	11 (10.4)	13 (11.8)
不眠症	9 (8.5)	12 (10.9)
挫傷	7 (6.6)	11 (10.0)
不安	6 (5.7)	39 (35.5)
TTP	5 (4.7)	14 (12.7)
高血圧	5 (4.7)	12 (10.9)

表3：併合解析における重篤な出血性有害事象(盲検期間中)⁶⁾

有害事象	カブリビ群 [*] (n=106)	プラセボ群 [*] (n=110)
例数 (%)	12 (11.3)	2 (1.8)
重篤な出血性有害事象	4 (3.8)	0
鼻出血	2 (1.9)	0
くも膜下出血	1 (0.9)	0
歯肉出血	1 (0.9)	0
出血性胃潰瘍	1 (0.9)	0
吐血	1 (0.9)	0
上部消化管出血	1 (0.9)	0

有害事象	カブリビ群 [*] (n=106)	プラセボ群 [*] (n=110)
例数 (%)	1 (0.9)	0
網膜出血	1 (0.9)	0
不正子宮出血	1 (0.9)	0
月経過多	1 (0.9)	0
出血性卵巣嚢胞	0	1 (0.9)
脳出血	0	1 (0.9)
卒中の出血性変化	0	1 (0.9)

*：TITAN試験：両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や薬酸補充による支持療法が使用可能とされた
HERCULES試験：両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた

併合解析 (TITAN/HERCULES 試験) (海外データ)

安全性解析対象集団における、併合解析での、全治験期間中の有害事象は、カブリビ群で126例 (95.5%)、プラセボ群で107例 (97.3%) に認められました⁸⁾。

併合解析における、全治験期間中の主な有害事象についてはp.31 表5をご参照ください。

併合解析における、全治験期間中の重篤な有害事象のうち主なもの (1%以上) は、カブリビ群でTTP 22例 (16.7%)、鼻出血4例 (3.0%)、頭痛3例 (2.3%)、上部消化管出血、くも膜下出血、肺塞栓症各2例 (1.5%)、プラセボ群でTTP 39例 (35.5%)、アナフィラキシー性輸血反応3例 (2.7%)、敗血症性ショック2例 (1.8%) でした⁸⁾。

併合解析における、全治験期間中の投与中止に至った有害事象は、カブリビ群でTTP及び鼻出血各2例 (1.5%)、貧血、心筋梗塞、心室細動、歯肉出血、上部消化管出血、高トランスアミナーゼ血症、敗血症、トランスアミナーゼ上昇、不正子宮出血、肺塞栓症、斑状出血、血腫各1例 (0.8%)、プラセボ群でTTP 2例 (1.8%)、心筋梗塞、アナフィラキシー性輸血反応、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、脳出血、卒中の出血性変化、うつ病、低酸素症、深部静脈血栓症及び頸静脈血栓症各1例 (0.9%) でした⁸⁾。併合解析における、全治験期間中の死亡に至った有害事象は、カブリビ群で脳虚血1例 (0.8%)、プラセボ群でTTP 2例 (1.8%)、敗血症性ショック、脳出血、卒中の出血性変化及び低酸素症各1例 (0.9%) が認められました⁸⁾。

表4：併合解析における安全性の概要 (全治験期間中)⁸⁾

例数 (%)	カブリビ群 ^{2, *} (n=132)	プラセボ群 ^{3, **} (n=110)
有害事象¹	126 (95.5)	107 (97.3)
重篤な有害事象	51 (38.6)	56 (50.9)
投与中止に至った有害事象	10 (7.6)	11 (10.0)
死亡に至った有害事象	1 (0.8)	5 (4.5)

表5：併合解析におけるいずれかの群で10%以上に発現した有害事象 (全治験期間中)⁸⁾

例数 (%)	カブリビ群 ^{2, *} (n=132)	プラセボ群 ^{3, **} (n=110)	例数 (%)	カブリビ群 ^{2, *} (n=132)	プラセボ群 ^{3, **} (n=110)
有害事象¹	126 (95.5)	107 (97.3)	錯感覚	14 (10.6)	12 (10.9)
鼻出血	39 (29.5)	6 (5.5)	浮動性めまい	14 (10.6)	11 (10.0)
頭痛	33 (25.0)	16 (14.5)	カテーテル 留置部位出血	14 (10.6)	5 (4.5)
TTP	22 (16.7)	40 (36.4)	発疹	12 (9.1)	12 (10.9)
悪心	22 (16.7)	17 (15.5)	嘔吐	12 (9.1)	11 (10.0)
歯肉出血	21 (15.9)	3 (2.7)	貧血	11 (8.3)	13 (11.8)
疲労	18 (13.6)	10 (9.1)	不眠症	11 (8.3)	13 (11.8)
便秘	17 (12.9)	14 (12.7)	挫傷	11 (8.3)	12 (10.9)
蕁麻疹	17 (12.9)	7 (6.4)	不安	8 (6.1)	11 (10.0)
低カリウム血症	16 (12.1)	22 (20.0)	高血圧	7 (5.3)	14 (12.7)
発熱	16 (12.1)	12 (10.9)	四肢痛	7 (5.3)	13 (11.8)
下痢	16 (12.1)	8 (7.3)			

有害事象名はMedDRA ver20.0以上を用いて読み替えた。

*1：治験薬の初回投与から最終投与後30日以内に発現した事象と定義された。

*2：HERCULES試験でプラセボ群に無作為化後、オープンラベルに移行しカブリビが投与された患者の、カブリビ投与後に発現した事象を含む。

*3：HERCULES試験のオープンラベル期間がない患者の盲検期間又は追跡期間中に発現した事象、又はTITAN試験の盲検期間又は追跡期間中に発現した事象を含む。HERCULES試験のオープンラベル期間がある患者については、盲検期間中に発現した事象のみ含む。

※：TITAN試験：両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や葉酸補充による支持療法が使用可能とされた
HERCULES試験：両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた

開発の
経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意・包装

関連情報・
主要文献

製造販売業者の氏名
又は
名称及び住所

参考

臨床成績

安全性解析対象集団における、TITAN試験での、盲検期間中の有害事象は、カブリビ群で34例(97.1%)、プラセボ群で35例(94.6%)に認められました⁸⁾。

TITAN試験における、盲検期間中の主な有害事象(15%以上)は、カブリビ群で鼻出血11例(31.4%)、頭痛9例(25.7%)、悪心、低カリウム血症各8例(22.9%)、便秘、疲労、錯感覚各6例(17.1%)、プラセボ群でTTP 11例(29.7%)、頭痛10例(27.0%)、悪心及び便秘各9例(24.3%)、低カリウム血症8例(21.6%)、貧血7例(18.9%)、嘔吐、発熱及び高血圧各6例(16.2%)でした⁸⁾。

TITAN試験における、盲検期間中の重篤な有害事象は、カブリビ群でTTP 3例(8.6%)、貧血、網膜出血、高トランスアミナーゼ血症、細菌感染、尿路感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、自己抗体検査、筋痙攣、浮動性めまい、頭痛、くも膜下出血、精神状態変化、不正子宮出血、肺塞栓症、アレルギー性皮膚炎及び多汗症各1例(2.9%)、プラセボ群でTTP 10例(27.0%)、心房細動、心房粗動、医療機器関連敗血症、肝機能検査異常、頭痛、脳出血、顔面不全麻痺、一過性脳虚血発作、前立腺炎、肺塞栓症各1例(2.7%)でした⁸⁾。

TITAN試験における、盲検期間中の投与中止に至った有害事象は、カブリビ群で貧血、歯肉出血、高トランスアミナーゼ血症、不正子宮出血、鼻出血、肺塞栓症、斑状出血及び血腫各1例(2.9%)、プラセボ群で脳出血、うつ病各1例(2.7%)でした⁸⁾。

TITAN試験における、盲検期間中の死亡に至った有害事象は、カブリビ群では認められませんでした。プラセボ群では、脳出血による死亡が1例(2.7%)認められました⁸⁾。

表6：TITAN試験における安全性の概要(盲検期間中)⁸⁾

有害事象	カブリビ群* (n=35)	プラセボ群* (n=37)
有害事象	34 (97.1)	35 (94.6)
重篤な有害事象	12 (34.3)	15 (40.5)
投与中止に至った有害事象	2 (5.7)	2 (5.4)
死亡に至った有害事象	0	1 (2.7)

有害事象名はMedDRA/J ver16.1を用いて読み替えた。

安全性解析対象集団における、TITAN試験での、全治験期間中の有害事象は、カブリビ群で34例(97.1%)、プラセボ群で37例(100.0%)に認められました⁴⁾。

TITAN試験における、全治験期間中の主な有害事象(15%以上)は、カブリビ群で頭痛12例(34.3%)、鼻出血11例(31.4%)、悪心10例(28.6%)、低カリウム血症9例(25.7%)、錯感覚及び浮動性めまい各8例(22.9%)、嘔吐、便秘及び筋肉痛各7例(20.0%)、下痢、疲労及び発熱各6例(17.1%)、プラセボ群で悪心11例(29.7%)、便秘及び頭痛各10例(27.0%)、貧血、嘔吐、低カリウム血症、四肢痛、関節痛及び錯感覚各8例(21.6%)、発熱、無力症及び高血圧各6例(16.2%)でした⁴⁾。

TITAN試験における、全治験期間中の重篤な有害事象のうち主なもの(5%以上)は、カブリビ群でアミノトランスフェラーゼ増加2例(6%)、浮動性めまい2例(6%)、プラセボ群では5%以上の事象は認められず、器官別大分類での主なもの(5%以上)は、胃腸障害3例(8%)、神経系障害3例(8%)でした⁴⁾。

TITAN試験における、全治験期間中の投与中止に至った有害事象は、カブリビ群で貧血、高トランスアミナーゼ血症、不正子宮出血、鼻出血、歯肉出血、斑状出血及び血腫の併発1例(2.9%)、敗血症、肺塞栓症、トランスアミナーゼ上昇各1例(2.9%)、プラセボ群でうつ病及び脳出血各1例(2.7%)でした⁵⁾。

TITAN試験における、全治験期間中の死亡に至った有害事象は、カブリビ群では認められませんでした。プラセボ群では、計2例の死亡に至った有害事象が認められ、その内訳はTTP及び脳出血各1例(2.7%)でした⁵⁾。

表7：TITAN試験における安全性の概要(全治験期間中)⁴⁾

有害事象	カブリビ群* (n=35)	プラセボ群* (n=37)
有害事象	34 (97.1)	37 (100.0)
重篤な有害事象*	13 (37)	12 (32)
投与中止に至った有害事象	4 (11)	2 (5)
死亡に至った有害事象	0	2 (5)
出血性有害事象	19 (54)	14 (38)
免疫関連有害事象	17 (49)	12 (32)

*：TTPは重度の難治性TTPについて集計した。

有害事象名はMedDRA ver15.0以上を用いて読み替えた。

※：TITAN試験：両群で、血漿交換が必須とされ、免疫抑制薬、抗血小板薬、赤血球輸血や薬物補充による支持療法が使用可能とされた

併合解析 (TITAN/HERCULES 試験) (海外データ)

安全性解析対象集団における、HERCULES 試験での、盲検期間中の有害事象は、カブリビ群で68例 (95.8%)、プラセボ群で70例 (95.9%) に認められました⁸⁾。

HERCULES 試験における、盲検期間中の主な有害事象 (10%以上) は、カブリビ群で鼻出血21例 (29.6%)、頭痛14例 (19.7%)、歯肉出血12例 (16.9%)、蕁麻疹11例 (15.5%)、疲労及び発熱各10例 (14.1%)、悪心8例 (11.3%)、プラセボ群でTTP 29例 (39.7%)、低カリウム血症14例 (19.2%)、挫傷10例 (13.7%)、発疹、高血圧及び不眠症各8例 (11.0%) でした⁸⁾。HERCULES 試験における、盲検期間中の重篤な有害事象のうち主なもの (2%以上) は、カブリビ群で鼻出血4例 (5.6%)、TTP 3例 (4.2%)、プラセボ群でTTP 29例 (39.7%)、アナフィラキシー性輸血反応3例 (4.1%)、敗血症性ショック2例 (2.7%) でした⁸⁾。

HERCULES 試験における、盲検期間中の投与中止に至った有害事象は、カブリビ群で上部消化管出血、鼻出血、TTP、心筋梗塞、心室細動各1例 (1.4%)、プラセボ群でTTP 2例 (2.7%)、卒中の出血性変化、低酸素症、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、心筋梗塞、アナフィラキシー性輸血反応及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各1例 (1.4%) でした⁸⁾。

HERCULES 試験における、盲検期間中の死亡に至った有害事象は、カブリビ群では認められませんでした。プラセボ群では、計3例の死亡に至った有害事象が認められ、その内訳は卒中の出血性変化、低酸素症、敗血症性ショック及びTTP各1例 (1.4%) でした⁸⁾。

表8：HERCULES 試験における安全性の概要 (盲検期間中)⁸⁾

例数 (%)	カブリビ群* (n=71)	プラセボ群* (n=73)
有害事象	68 (95.8)	70 (95.9)
重篤な有害事象	19 (26.8)	39 (53.4)
投与中止に至った有害事象	5 (7.0)	9 (12.3)
死亡に至った有害事象	0	3 (4.1)

有害事象名はMedDRA/J ver20.0を用いて読み替えた。

安全性解析対象集団における、HERCULES 試験での、全治験期間中の有害事象は、カブリビ群で68例 (95.8%)、プラセボ群で66例 (90.3%) に認められました²⁾。

HERCULES 試験における、全治験期間中の主な有害事象 (10%以上) は、カブリビ群で鼻出血23例 (32.4%)、頭痛16例 (22.5%)、歯肉出血13例 (18.3%)、蕁麻疹12例 (16.9%)、疲労、発熱及び悪心各10例 (14.1%)、錯感覚8例 (11.3%)、プラセボ群で低カリウム血症14例 (19.2%)、挫傷10例 (13.7%)、発疹9例 (12.3%)、浮動性めまい、不眠症及び高血圧8例 (11.0%) でした²⁾。

HERCULES 試験における、全治験期間中の重篤な有害事象のうち主なもの (2%以上) は、カブリビ群で鼻出血4例 (5.6%) 及び頭痛2例 (2.8%)、プラセボ群でアナフィラキシー性輸血反応3例 (4.1%) 及び敗血症性ショック2例 (2.7%) でした²⁾。

HERCULES 試験における、全治験期間中の投与中止に至った有害事象は、カブリビ群で上部消化管出血、鼻出血、TTP、心筋梗塞、心室細動各1例 (1.4%)、プラセボ群でTTP 2例 (2.7%)、卒中の出血性変化、低酸素症、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、心筋梗塞、アナフィラキシー性輸血反応及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各1例 (1.4%) でした³⁾。

HERCULES 試験における、全治験期間中の死亡に至った有害事象は、カブリビ群で追跡期間中に脳虚血1例 (1.4%) が認められましたが、カブリビとの因果関係は否定されました。プラセボ群では、計3例の死亡に至った有害事象が認められ、その内訳は卒中の出血性変化、TTP及び低酸素症各1例 (1.4%) でした³⁾。

表9：HERCULES 試験における安全性の概要 (全治験期間中)²⁾

例数 (%)	カブリビ群* (n=71)	プラセボ群* (n=73)
有害事象*1	68 (95.8)	66 (90.3)
重篤な有害事象*1	23 (32.4)	12 (16.4)
投与中止に至った有害事象	5 (7.0)	9 (12.3)
死亡に至った有害事象	1 (1.4)	3 (4.1)
出血性有害事象*2	46 (64.8)	35 (47.9)
重篤な出血性有害事象*2	8 (11.3)	1 (1.4)

*1：TTPを除く。

*2：TTP及びTMAを除く。

有害事象名はMedDRA/J ver20.0を用いて読み替えた。

※：HERCULES 試験；両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた

開発の
経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意・包装

関連情報・
主要文献

製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

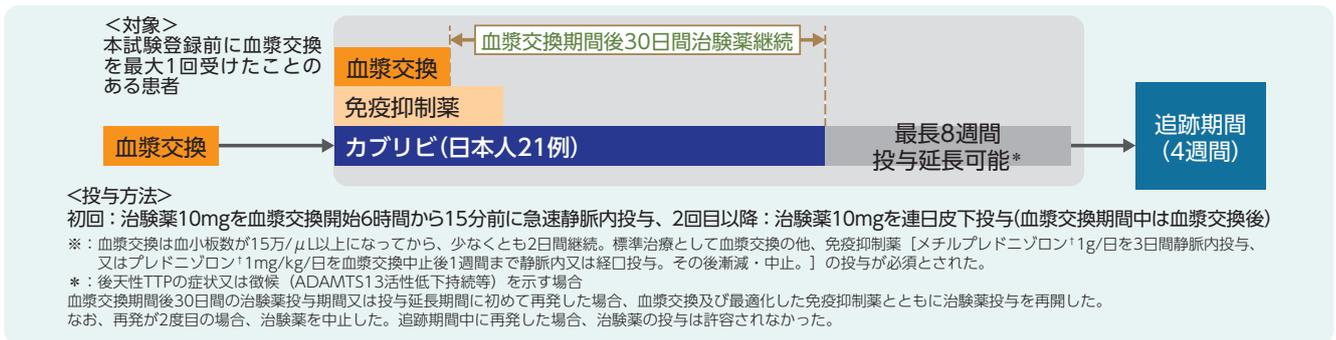
参考

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ALX0681-C202 試験)⁹⁾

9) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ALX0681-C202 試験) (承認時評価資料)

試験概要

目的：後天性TTPの標準治療(血漿交換等^{*})にカブリビを追加投与したときの有効性及び安全性の評価
対象：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21例
試験デザイン：国内、第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、非盲検、単群試験



[†]：本邦ではTTP保険適用外
 プレドニゾンの本邦における用法及び用量：通常、成人にはプレドニゾンとして1日5~60mgを1~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1日量として100mg/m²(体表面積)まで投与できる。川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾンとして1日2mg/kg(最大60mg)を3回に分割経口投与する。
 メチルプレドニゾンの本邦における用法及び用量(抜粋)：(急性循環不全)出血性ショック：通常、メチルプレドニゾンとして1回125~2000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。感染性ショック：通常、成人にはメチルプレドニゾンとして1回1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

主要評価項目：全試験期間におけるTTP再発の割合

副次評価項目：◆ 治験薬投与期間中又は追跡期間中のTTP再発の割合

- ◆ 治験薬投与期間中のTTP関連死の割合、1件以上の重大な血栓塞栓性イベント発生率、難治性TTPの割合
- ◆ 血小板数の正常化までの期間、全ての又は各臓器障害マーカー正常化までの期間、PK及びPD、安全性 など

主な選択基準：◆ 18歳以上の日本人成人男性又は女性

- ◆ 血小板減少症(血小板数10万/ μ L未満と定義)、微小血管障害性溶血性貧血[赤血球断片化(例:破碎赤血球)をエビデンスとする]及びLDH値の上昇を含め、臨床的に後天性TTP(初発又は再発)と診断された患者
- ◆ 連日血漿交換療法を開始する必要がある、本試験への登録前に血漿交換を最大1回受けたことがある患者

主な除外基準：◆ 血小板数10万/ μ L以上

- ◆ 血小板数3万/ μ L超かつ血清クレアチニン値2.3mg/dL超(aHUS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(ただし以下に限定しない)
 - ・ 大腸菌O157又は類する微生物による腸管感染症の臨床所見
 - ・ aHUS
 - ・ 造血幹細胞又は骨髄あるい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
- ◆ 既知の先天性TTP
- ◆ 妊婦又は授乳中
- ◆ 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)
- ◆ 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疾患治療(ただし以下に限定しない)
 - ・ ビタミンK拮抗薬
 - ・ 直接経口抗凝固剤
 - ・ ヘパリン又は低分子ヘパリン
- ◆ 悪性動脈性高血圧
- ◆ 悪性腫瘍等のため(TTPと関連するものを除く)、余命が6ヵ月未満
- ◆ 過去にカブリビの臨床試験に参加し、カブリビが投与された患者、又は割り付けられた投与群が不明な患者

解析計画：主要評価項目において、全試験期間における評価可能な患者(per-protocol: PP集団、試験実施計画書に従って治験薬投与期間及び後観察期間を終えた患者、又はTTPの再発が認められた患者)でTTP再発の割合が20%以下だった場合を、本試験の成功基準とした。副次評価項目は、PP集団並びに治験薬が1回以上投与された患者(modified intent-to-treat: mlTT集団)を対象とし、観察数、平均、標準偏差及び割合等の記述統計量を用いて要約した。血小板数の正常化は、血小板数が初めて15万/ μ L以上になり、かつその後5日以内に連日の血漿交換を中止した場合と定義した。血小板数及び全ての又は各臓器障害マーカーの正常化までの期間は、Kaplan-Meier法により評価した。安全性解析対象集団は治験薬を少なくとも1回投与された患者で構成された。

治療反応の定義：◆ **再発：**血小板数の初回回復(血小板数15万/ μ L以上で血漿交換を中止)後の血小板減少症の再発で、血漿交換の再開を必要とするもの

- ◆ **難治性TTP：**5回の血漿交換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、血小板数の増加不足又は血小板数減少(5万/ μ L未満)かつLDHの上昇(基準値上限の1.5倍を超える)が持続するもの

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

		カブリビ群* (n=21)
年齢中央値 (歳) [範囲]		59.0歳 [22-86]
性別、例数 (%)	男性	11 (52.4)
	女性	10 (47.6)
BMI 中央値 (kg/m ²) [範囲]		24.74 [17.3-36.2]
TTP 診断からの期間中央値 [範囲]		2.0日 [1-299]
TTP 発症、例数 (%)	初発	16 (76.2)
	再発	5 (23.8)
過去の TTP 発症数、例数 (%)	0	16 (76.2)
	1	5 (23.8)
	≥ 2	0
ADAMTS13 活性、 例数 (%)	< 10%	18 (85.7)
	≥ 10%	3 (14.3)

		カブリビ群* (n=21)
血小板数中央値 (万/μL) [範囲]		2.15 [0.8-7.8]
LDH 中央値 (U/L) [範囲]		581 [227-1,929]
cTnl 中央値 (μg/L) [範囲]		0.12 [0.03-7.47]
血清クレアチニン値中央値 (mg/dL) [範囲]		0.9 [0.55-3.33]
GCS、例数 (%)	≤ 12	3 (14.3)
	13-15	18 (85.7)
重症度、例数 (%)	重症*	13 (61.9)
	軽症	8 (38.1)
全治験期間中 免疫抑制薬投与例、例数 (%)	ステロイド薬†	21 (100)
	リツキシマブ††	10 (47.6)
	その他	4 (19.0)

cTnl: 心筋トロポニンI, GCS: Glasgow coma scale

*: 重症の基準: French重症度スコア≥3、もしくは重度神経障害あり (例: 昏睡、痙攣、局所障害) 又は心臓障害 (cTnl>2.5×基準値上限)、
†: 本邦ではTTP保険適用外、††: 本邦において再発又は難治の場合にのみ使用を考慮することとされている

French重症度スコア¹⁰⁾

神経症状あり【1】、LDH≥10×基準値上限【1】、年齢>60歳【2】、年齢>40~≤60歳【1】

有効性

● TTP再発の割合 (全治験期間中) (主要評価項目)

PP集団において全治験期間中のTTP再発の割合は6.7% (1例) であり、事前に規定した本試験の成功基準である20%を下回りました。

● TTP再発の割合 (PP集団: 治験薬投与期間中、追跡期間中、mITT集団: 全治験期間中) (副次評価項目)

PP集団において、治験薬投与期間中のTTP再発の割合は6.7% (1例) であり、追跡期間中にはTTP再発は認められませんでした。mITT集団において、全治験期間中のTTP再発の割合は4.8% (1例) でした。

TTP再発の割合

例数 (%)	カブリビ群* (PP集団) (n=15)	カブリビ群* (mITT集団) (n=21)
TTP再発		
全治験期間中	1 (6.7)	1 (4.8)
治験薬投与期間中	1 (6.7)	—
追跡期間中	0	—

※: カブリビ群において、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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]

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

参考

● TTP関連死、難治性TTP、重大な血栓塞栓性イベントの割合 (副次評価項目)

PP集団において、治験薬投与期間中に、TTP関連死、難治性TTP、重大な血栓塞栓性イベントは認められませんでした。
 mITT集団において、治験薬投与期間中に、重大な血栓塞栓性イベントが2例(9.5%)に認められました。

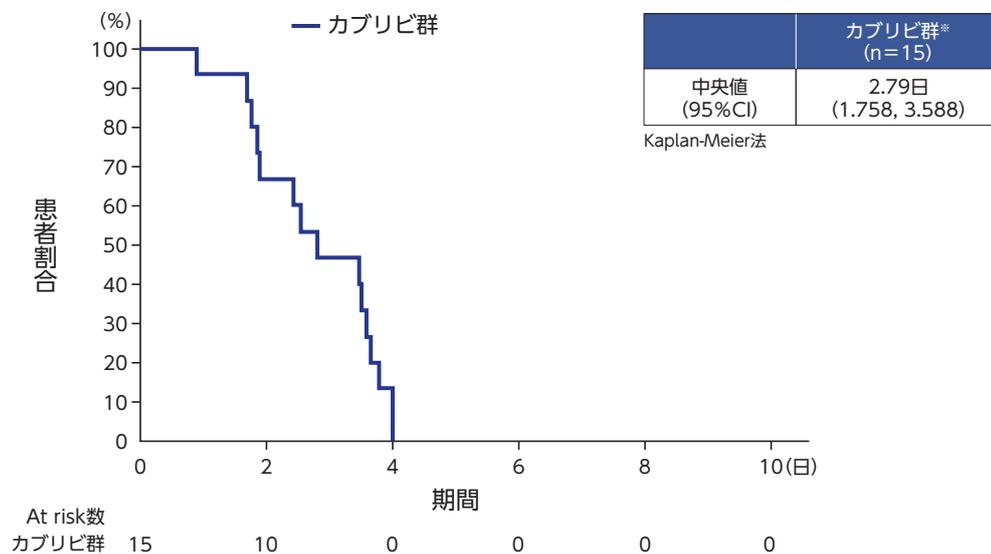
TTP関連死、難治性TTP、重大な血栓塞栓性イベントの割合

例数 (%)	カブリビ群※ (PP集団) (n=15)	カブリビ群※ (mITT集団) (n=21)
治験薬投与期間中		
TTP関連死	0	0
難治性TTP	0	0
重大な血栓塞栓性イベント	0	2 (9.5)

● 血小板数の正常化までの期間 (副次評価項目)

PP集団において、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)でした。
 mITT集団では、血小板数の正常化は17例(81.0%)で認められ、その期間の中央値は3.49日(95%CI: 2.417, 3.982)でした。

血小板数の正常化までの時間曲線 (PP集団)



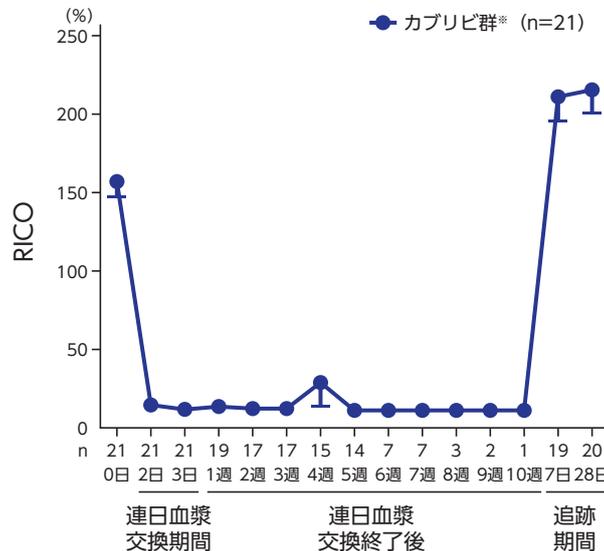
血小板数の正常化: 血小板数が初めて15万/ μ L以上になり、かつその後5日以内に連日の血漿交換を中止

※: カブリビ群において、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ALX0681-C202 試験)

● 薬力学：RICO (副次評価項目) (mITT 集団)

mITT 集団における、RICO の平均値 (SD) は以下の通りでした。

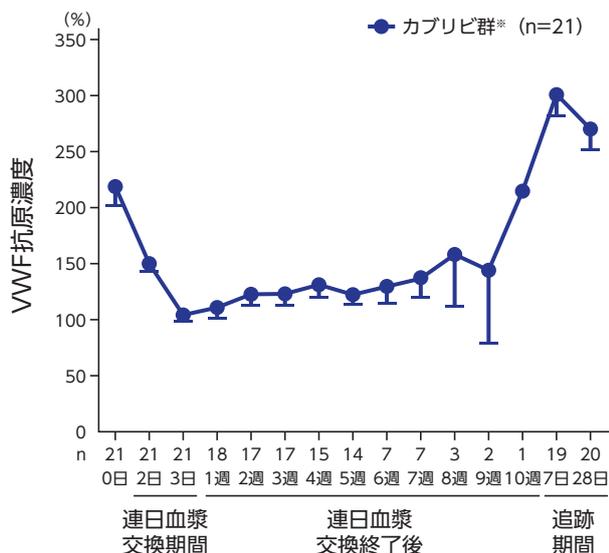


RICO: リストセチン・コファクター活性

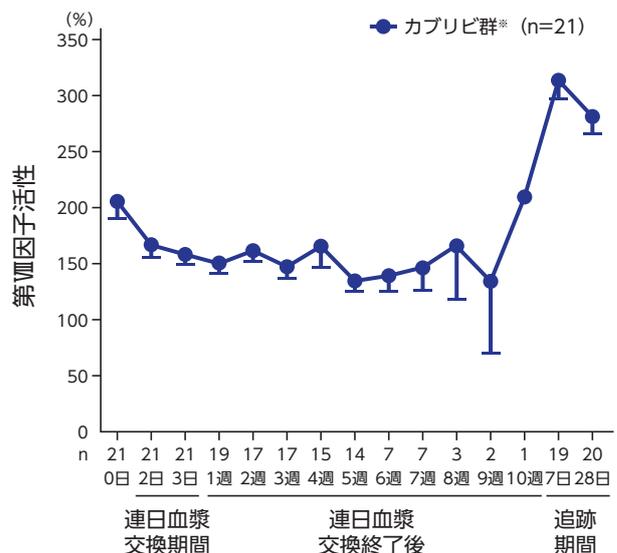
● 薬力学：VWF 抗原、第Ⅳ因子 (副次評価項目)

mITT 集団における、VWF 抗原濃度及び第Ⅳ因子活性の平均値 (SD) は以下の通りでした。

VWF 抗原 (mITT 集団)



第Ⅳ因子 (mITT 集団)



SD: 標準偏差

※: カプリビ群において、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

参考

安全性

安全性解析対象集団において、全治験期間中の有害事象は21例(100%)に認められました。

全治験期間中の重篤な有害事象は、急性胆嚢炎・肺胞出血、肝機能異常・TTP、C型肝炎・誤嚥性肺炎、消化管穿孔、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各1例(4.8%)でした。

全治験期間中に投与中止に至った有害事象は、肝機能異常及び肺胞出血が各1例(4.8%)でした。

全治験期間中に死亡に至った有害事象はありませんでしたが、治験薬投与終了後33日目に下部消化管出血による死亡が1例認められました。治験責任医師によりカブリビとの因果関係は否定されました。

出血性有害事象は7例(33.3%)で発現し、その内訳は、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%)でした。そのうちカブリビとの因果関係が否定できない重篤な出血性有害事象は、肺胞出血1例(4.8%)でした。

安全性の概要 (全治験期間中)

例数 (%)	カブリビ群※ (n=21)
全有害事象	21 (100)
重篤な有害事象	5 (23.8)
投与中止に至った有害事象	2 (9.5)
死亡に至った有害事象	0
出血性有害事象*	7 (33.3)
血栓塞栓性イベント	2 (9.5)
過敏性反応	12 (57.1)

*: TTPを除くMedDRA標準検索式「出血(検査項目を除く)」(狭義)に基づく

5%以上に発現した有害事象 (全治験期間中)

例数 (%)	カブリビ群※ (n=21)	例数 (%)	カブリビ群※ (n=21)
全有害事象	21 (100)	代謝及び栄養障害	8 (38.1)
胃腸障害	13 (61.9)	低カリウム血症	4 (19.0)
便秘	9 (42.9)	低マグネシウム血症	2 (9.5)
肛門紅斑	2 (9.5)	精神障害	7 (33.3)
胃腸出血	2 (9.5)	不眠症	6 (28.6)
悪心	2 (9.5)	傷害、中毒及び処置合併症	6 (28.6)
皮膚及び皮下組織障害	12 (57.1)	アレルギー性輸血反応	4 (19.0)
蕁麻疹	4 (19.0)	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5 (23.8)
発疹	3 (14.3)	鼻出血	2 (9.5)
感染症及び寄生虫症	9 (42.9)	肝胆道系障害	4 (19.0)
医療機器関連感染	2 (9.5)	肝機能異常	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)		

有害事象名はMedDRA/J ver.24.0を用いて読み替えた。

※: カブリビ群において、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

リアルワールドエビデンス (ドイツ) (海外データ) ¹¹⁾

11) Völker LA, et al. Blood Adv. 2020; 4: 3085-3092. [利益相反：本論文の著者らにはサノフィから資金提供を受けた者を含む。]

試験概要

目的：リアルワールドデータを用いた、後天性TTPに対するカブリビの有効性及び安全性の評価
対象：2018年6月～2019年12月に後天性TTPと診断され、カブリビを投与されたドイツ人患者60例
試験デザイン：海外、多施設共同、後方視的研究(29施設)

対象
 カブリビを投与された後天性TTP患者(60例)

追跡開始

以下いずれかの日に追跡開始

- 医師による診断日
- 後天性TTPの治療開始日
- ADAMTS13活性<10%と報告された日

追跡期間中央値[範囲]
 108.5日 [5-330]

<投与方法>

初回：カブリビ10mgを血漿交換開始前に静脈内投与、2回目以降：カブリビ10mgを連日皮下投与(血漿交換期間中は血漿交換後)、血漿交換期間後30日間継続

血漿交換及び免疫抑制薬による治療が併用された。

評価項目：カブリビ投与状況、臨床的奏効、難治性TTP、増悪又は再燃の割合、カブリビ投与後の血小板数の推移、血小板数の正常化までの期間、血漿交換日数、入院日数及びICU入室日数など

解析計画：中央値(範囲)又は平均値、95%CI、標準誤差(SE)を算出した。血小板数の正常化までの期間は、Kaplan-Meier法により評価した。

研究の限界：患者は29の各施設から1～8例であり、ドイツにおける全後天性TTP患者の25～30%に過ぎない。そのため重症度やカブリビの使用に関してバイアスがかかっている可能性がある。発症から診断までの期間や、その間に患者が専門の医療機関に連絡した頻度など、詳細な情報は得られていない。治療レジメンは不均一で、個々の患者の特徴に基づくものであった。

治療反応の定義：
 ◆**臨床的奏効：**血漿交換終了後の血小板数が15万/ μ L超かつLDHが基準値上限の1.5倍未満で推移するもの
 ◆**増悪：**臨床的奏効後、血漿交換終了後30日以内に血小板数が15万/ μ L未満に減少かつLDHが上昇するもの
 ◆**再燃：**臨床的奏効後、血漿交換終了後30日を超えて血小板数が15万/ μ L未満に減少するもの
 ◆**難治性TTP：**5回の血漿交換及びステロイド治療にもかかわらず、血小板数5万/ μ L未満及びLDH上昇(基準値上限の1.5倍を超える)が持続するもの

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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]

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

参考

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

		ドイツデータ* (n=60)	HERCULES 試験* (n=145)
年齢平均値 (歳) [範囲]		45.7 歳 [22-83]	46 歳 [18-79]
女性、例数 (%)		42 (70)	100 (69)
白人、例数 (%)		59 (98.3)	97 (71.0) *1
BMI 中央値 (kg/m ²) [範囲]		27*2 [16.0-42.6]	30 [18-59]
ADAMTS13 活性 < 10%、例数 (%)		60 (100)	123 (85)
TTP 初発、例数 (%)		46 (76.7)	82 (57)
血小板数中央値 (万/μL) [範囲]		1.3 [0.3-8.5]	2.4 [0.3-13.3]
LDH 中央値 (U/L) [範囲]		985 [316-2,588]	422 [120-3,343]
Tn > 基準値上限、例数 (%)		27 (84.4) *3	71 (49.0) *4
血清クレアチニン中央値 (mg/dL) [範囲]		1.09 [0.59-5.32]	0.9 [0.40-8.11]
GCS、 例数 (%)	< 13	8 (13.3)	11 (8)
	13-15	50 (83.3)	132 (91)
PLASMIC スコア、 例数 (%)	0-4	1 (1.7)	—
	5-6	22 (36.7)	—
	7	36 (60.0)	—
免疫抑制薬投与例、例数 (%)	ステロイド薬†	59 (98.3)	140 (97)
	リツキシマブ††	48 (80)	63 (43)

Tn: トロポニン、GCS: Glasgow coma scale

*1: n=137

*2: n=59

*3: 追跡期間中任意の時点の TnT/TnI (n=32)

*4: ベースラインの TnI (心筋トロポニン)

†: 本邦では TTP 保険適用外

††: 本邦において再発又は難治の場合にのみ使用を考慮することとされている

※: 血漿交換及び免疫抑制薬による治療が併用された。

有効性

● カブリビ投与状況

カブリビを投与された60例のうち35例(58.3%)にカブリビを初期治療として投与し、投与期間中央値[範囲]は34日[2-211]でした。

	ドイツデータ* (n=60)
血漿交換併用日数平均値(95%CI)	5.3日(4.2, 6.4)
カブリビ投与期間中央値[範囲]	34日[2-211]
初期治療*1、例数(%)	35(58.3)
発症から投与開始までの期間中央値[範囲]	3日[0-27]
HERCULES試験のプロトコルに従った治療*2、例数(%)	8(13.3)

*1: 診断後72時間以内にカブリビを初期治療として投与した例数。

*2: 最初の血漿交換の前後にカブリビを開始し、血漿交換終了後最低30日間投与(最大58日間継続投与)した場合。

● 治療反応

臨床的奏効の割合は93.3%(56例)、難治性TTPの割合は31.7%(19例)でした。

	例数(%)	ドイツデータ* (n=60)
臨床的奏効		56(93.3)
難治性TTP*3		19(31.7)
増悪		23(38.3)
カブリビ投与中の増悪		2(3.3)
再燃		2(3.3)

*3: 本研究における難治性TTP患者19例は、カブリビを使用しない初期治療に不応の患者であった。

● 入院日数、ICU入室日数

	ドイツデータ* (n=60)
入院日数平均値(95%CI)(n=59)	21.6日(18.0, 25.2)
ICU入室日数平均値(95%CI)(n=54)	5.8日(3.8, 7.7)

※: 血漿交換及び免疫抑制薬による治療が併用された。

開発
経緯

特徴

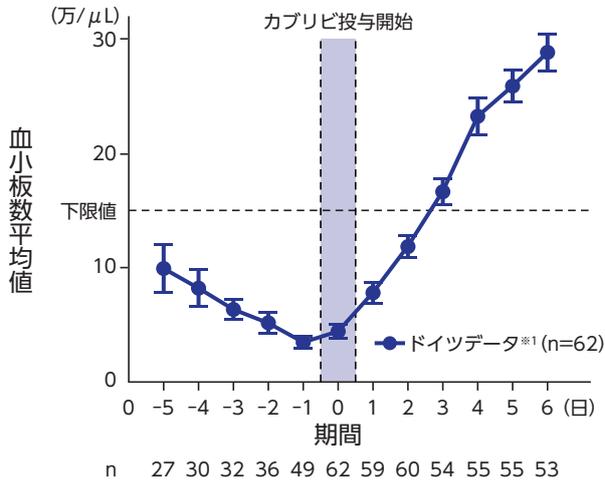
製品
情報臨床
成績薬物
動態薬効
薬理安全性
薬理試験
及び
毒性試験有効成分
に関する
理化学的
知見製剤
学的
事項取扱い
上の
注意・
包装関連
情報・
主要
文献製造
販売
業者の
氏名
又は
名称
及び
住所

参考

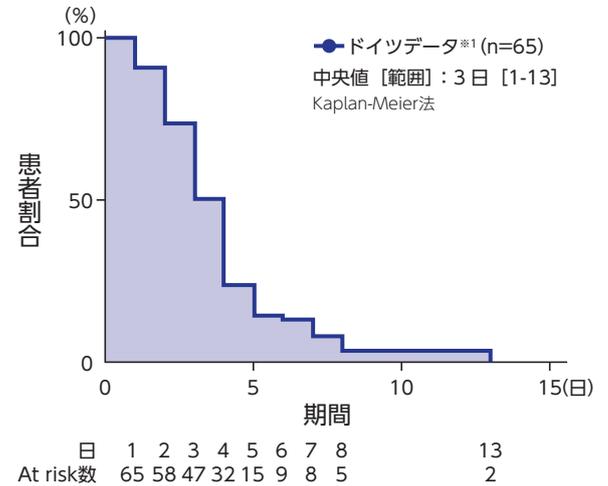
● 血小板数の推移

カプリビ投与開始から血小板数の正常化までの期間中央値 [範囲] は3日 [1-13] でした。

カプリビ投与後の血小板数の推移



血小板数の正常化までの時間曲線



※ 1 : 血漿交換及び免疫抑制薬による治療が併用された (再開を含む例数)

安全性

死亡は1例 (1.7%) で、後天性TTP合併症 (敗血症及び多臓器不全) によるものと判断されました。投与中止に至った出血性有害事象は、分娩2週間後の再発腔出血1例 (1.7%) でした。

例数 (%)	ドイツデータ※2 (n=60)
投与中止に至った出血性有害事象	1 (1.7)
死亡に至った有害事象	1 (1.7)
注射部位反応	6 (10.0)

※ 2 : 血漿交換及び免疫抑制薬による治療が併用された。

リアルワールドエビデンス (フランス) (海外データ) ¹²⁾

12) Coppo P, et al. Blood. 2021; 137: 733-742. [利益相反: 本論文の著者らにはサノフィから資金提供を受けた者を含む。]

試験概要

- 目的:** 後天性 TTP に対する血漿交換、免疫抑制薬 (ステロイド薬[†] 及びリツキシマブ^{††}) 及びカブリビ併用療法の有効性及び安全性の評価
- 対象:** (トリプレットレジメン群) 2018年9月~2019年12月に後天性 TTP と診断されたフランス人患者 90 例 (ヒストリカルコントロール群) 2015年6月~2018年9月にフランスレジストリに登録された後天性 TTP 患者 180 例
- 試験デザイン:** 海外、多施設共同、前向き研究 (32 施設)

トリプレットレジメン群 (90例)

- カブリビ
- 血漿交換
- ステロイド薬[†]
- リツキシマブ^{*,††}

追跡期間中央値 [範囲]
127日 [47-200]

ヒストリカルコントロール群 (180例)

- 血漿交換
- ステロイド薬[†]
- リツキシマブ^{††} (救援療法)

<投与方法>

初回: カブリビ 10mg を血漿交換開始前に静脈内投与、2回目以降: カブリビ 10mg を連日皮下投与 (血漿交換期間中は血漿交換後)、血漿交換期間後 30日間継続

*: Frenchスコア=2の場合: 1回375mg/m²を1、4、8、15日に投与
Frenchスコア=1、ADAMTS13活性<10%の場合: 1回375mg/m²を4、8、11、18日に投与

†: 本邦では TTP 保険適用外、††: 本邦において再発又は難治の場合にのみ使用を考慮することとされている
ステロイド薬のうちプレドニゾンの本邦における用法及び用量: 通常、成人にはプレドニゾンとして 1日5~60mg を1~4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1日量として 100mg/m² (体表面積) まで投与できる。川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾンとして 1日2mg/kg (最大60mg) を3回に分割経口投与する。

リツキシマブの本邦における後天性 TTP に対する用法及び用量: 通常、成人には、リツキシマブ (遺伝子組換え) として 1回量 375mg/m² を1週間間隔で4回点滴静注する。

主要評価項目: 診断後 30日以内の死亡又は難治性 TTP の割合

副次評価項目: 難治性 TTP、増悪、死亡の割合、血小板数の正常化までの期間、連日血漿交換日数、総血漿量、ADAMTS13 活性回復 (> 20%) までの期間、入院日数、安全性

解析計画: 各変数の割合及び中央値 (四分位範囲: IQR) を算出した。順序変数は Mann-Whitney-Wilcoxon 検定、その他は Freeman-Halton's 検定を用い、有意水準は 5% とした。ADAMTS13 活性は血漿交換終了後、毎週評価した。サブグループ解析として、主要評価項目の French 重症度スコア別による評価を行った。

研究の限界: リツキシマブは、トリプレットレジメン群では初期治療^{††} として、ヒストリカルコントロール群では救援療法として用いられたため、ADAMTS13 活性回復までの期間に影響を与えた可能性がある。

††: 本邦において再発又は難治の場合にのみ使用を考慮することとされている

治療反応の定義: ◆**増悪:** 初期治療には反応したが、持続的寛解 [血小板数の正常化 (15万/μL 超) 初日から 30日を超えて血小板減少症、腎不全、臨床的悪化なし] 前に臨床症状や血小板減少症 (10万/μL 未満が少なくとも 2日間持続) が発現するもの

◆**難治性 TTP:** 4日間の標準治療後に血小板数の倍増がみられず、LDH 上昇が持続するもの

Frenchスコア¹³⁾

血小板数 < 3万 / μL [1]、血清クレアチニン < 2.25mg/dL [1]

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

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]

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売者の氏名又は名称及び住所

参考

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

		トリプレット レジメン群* (n=90)	ヒストリカル コントロール群* (n=180)
年齢中央値(歳) [IQR]		45歳 [34-57]	43歳 [30-57]
女性、例数 (%)		63 (70)	127 (70)
人種、例数 (%)	白人	74 (82)	149 (83)
	アフリカ系 西インド諸島人	10 (11)	25 (14)
	アジア人	6 (7)	6 (3)
BMI中央値 (kg/m ²) [IQR]		27.2 [22.7-32.2]	26.6 [23-31.7]
ADAMTS13活性中央値		<10%	<10%
抗ADAMTS13自己抗体中央値 (U/mL) [IQR]		78 [39-91]	80 [36-100]
再燃、例数 (%)		12 (13.3)	21 (11.7)
神経症状あり、例数 (%)		55 (61)	111 (62)
血小板数中央値 (万/μL) [IQR]		1.2 [1.0-2.0]	1.2 [0.8-2.3]
LDH中央値×N (U/L) [IQR]		5.1 [4.0-6.5]	3.7 [2.4-5.6]
心臓障害* ¹ 、例数 (%)		51 (56)	86 (47)
血清クレアチニン中央値 (mg/dL) [IQR]		1.04 [0.80-1.36]	0.97 [0.77-1.50]
French重症度スコア、 例数 (%)	0-2	72 (81) * ²	145 (87) * ³
	3-4	17 (19) * ²	21 (13) * ³

IQR：四分位範囲、N：基準値上限

*1：Tn(トロポニン)の上昇又は心電図異常、*2：89例、*3：166例

French重症度スコア¹⁰⁾

神経症状あり【1】、LDH \geq 10×基準値上限【1】、年齢>60歳【2】、年齢>40~ \leq 60歳【1】

有効性

診断後30日以内の死亡又は難治性TTPの割合は、トリプレットレジメン群で2.2% (2例)、ヒストリカルコントロール群で12.2% (22例) でした。

主要評価項目	例数 (%)		トリプレット レジメン群* (n=90)	ヒストリカル コントロール群* (n=180)	p値*1
	診断後30日以内の 死亡又は難治性TTP	全患者		2 (2.2)	22*2 (12.2)
	French重症度スコア別 (サブグループ解析)	0-2	2 (2.8)	15 (8.3)	<0.01
		3-4	0	7 (33)	—
副次評価項目	死亡		1 (1.1)	12 (6.7)	0.06
	難治性TTP		1 (1.1)	16*3 (18)	0.01
	増悪		3 (3.4)	70 (44)	<0.01
	血小板数の正常化までの期間中央値 [IQR]		5日 [4-6]	12日 [6-17]	<0.01
	連日血漿交換日数中央値 [IQR]		5日 [4-7]	10日 [6-16]	<0.01
	総血漿量中央値 [IQR]		24.2L [18.3-30.2]	44.4L [26.3-74.3]	<0.01
	ADAMTS13 活性回復 (>20%) までの期間中央値 [IQR]		28日 [14-42]	48日 [24-83]	<0.01
	入院日数中央値 [IQR]		13日 [9-19]	22日 [15-30]	0.01

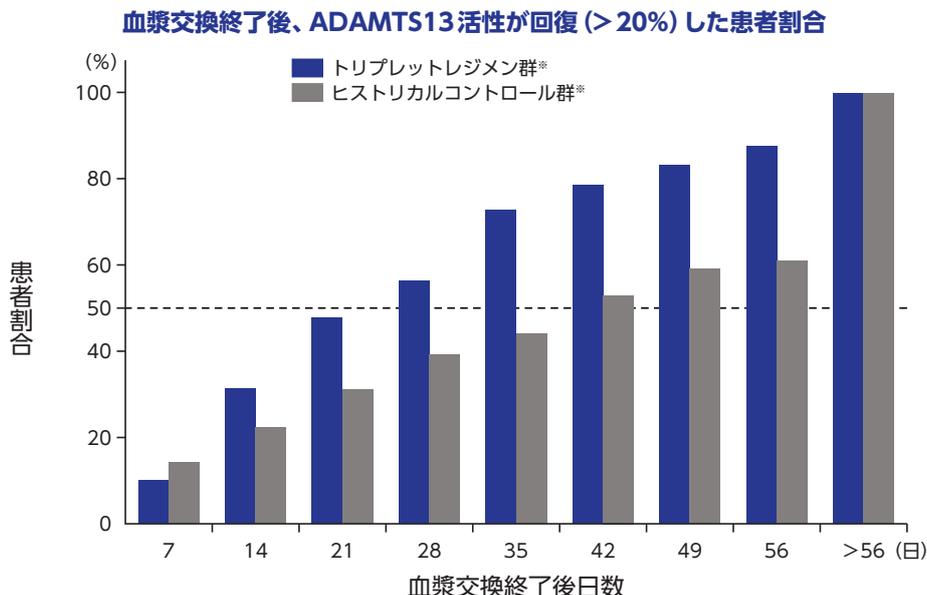
IQR: 四分位範囲

*1: Mann-Whitney-Wilcoxon 検定又は Freeman-Halton's 検定、*2: 生存した難治性TTP10例を含む、*3: 死亡した6例を含む

※: 血漿交換、ステロイド薬 (本邦ではTTP保険適用外) 及びリツキシマブが併用された。

● ADAMTS13 活性回復 (>20%) までの期間 (副次評価項目)

ADAMTS13 活性回復 (>20%) までの期間中央値 [IQR] は、トリプレットレジメン群で28日 [14-42]、ヒストリカルコントロール群で48日 [24-83] でした。



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意・包装

関連情報・
主要文献

製造販売者の氏名
又は名称及び住所

参考

安全性

全副作用は46例(51%)に認められました。主なもの(5%以上)は血小板増加症19例(21.1%)、斑状出血又は血腫9例(10.0%)、鼻出血7例(7.8%)、歯肉出血、注射部位の炎症性反応各6例(6.7%)でした。トリプレットレジメン群で大出血は2例認められ、そのうち下部消化管出血1例ではカブリビの投与が中止されました。トリプレットレジメン群でカブリビとの因果関係が不明の肺塞栓症による死亡が1例認められました。

副作用一覧

		例数 (%)	トリプレットレジメン群* (n=90)
全副作用			46 (51)
出血性副作用			30 (33)
大出血			2 (2.2)
下部消化管出血			1 (1.1)
月経過多			1 (1.1)
非大出血	臨床的意義あり		11 (12.2)
	消化管出血		3 (3.3)
	鼻出血		7 (7.8)
	血腫		1 (1.1)
	臨床的意義なし		17 (18.9)
	斑状出血又は血腫		9 (10.0)
	歯肉出血		6 (6.7)
	カテーテル部位出血		2 (2.2)
注射部位の炎症性反応			6 (6.7)
血小板増加症			19 (21.1)

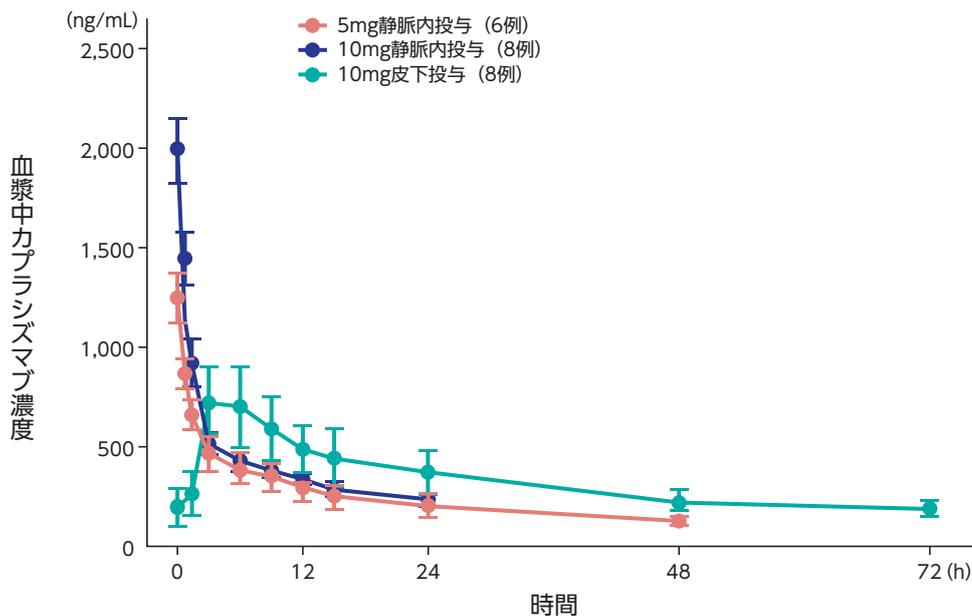
*：血漿交換、ステロイド薬（本邦ではTTP保険適用外）及びリツキシマブが併用された。

血中濃度

単回投与 (日本人データ) ¹⁴⁾

日本人健康被験者に本剤5mg及び10mgを単回静脈内投与、並びに本剤10mgを単回皮下投与したときのカプラシズマブの血漿中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りでした。

日本人健康被験者に本剤を単回投与したときのカプラシズマブの血漿中濃度推移 (平均値±SD)



日本人健康被験者に本剤を単回投与したときのカプラシズマブ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-∞} (ng·h/mL)	CL ^{注2)} (mL/h)	V _z ^{注3)} (mL)
5mg iv	6	1,240±129.9	0.25 (0.25-0.25)	21.29±4.866	14,740±4,419	310.3±104.6	8,952±1,060
10mg iv	8	1,986±165.5	0.25 (0.25-0.3)	21.06±5.433	17,020±3,837	569.8±123.6	16,630±1,986
10mg sc	8	749.8±205.3	3.02 (2.97-6)	36.88±9.943	31,850±10,380	326.1±137.9	16,190±5,023

平均値±SD
 iv: 静脈内投与 sc: 皮下投与
 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 V_z/F

4. 効能又は効果 後天性血栓性血小板減少性紫斑病

6. 用法及び用量

成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、本剤の投与初日は、血漿交換前に10mgを静脈内投与し、血漿交換終了後に10mgを皮下投与する。その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後に1日1回10mgを皮下投与する。血漿交換期間後は、1日1回10mgを30日間皮下投与する。
 なお、患者の状態に応じて、血漿交換期間後30日間を超えて本剤の投与を継続することができる。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売者の氏名又は名称及び住所

参考

反復投与 (日本人データ) ¹⁴⁾

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

日本人健康被験者に本剤を反復投与したときのカプラシズマブの薬物動態パラメータ

投与日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{注1)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng · h/mL)	R _{AUC} ^{注2)}
1日目	9	679.2 ± 275.9	3 (3-9)	11,360 ± 4,273	
7日目	9	468.3 ± 150.8	3 (2.95-3.02)	8,439 ± 1,836	0.7862 ± 0.1545

平均値 ± SD

注1) 中央値 (最小値 - 最大値)

注2) R_{AUC} = 7日目の AUC₀₋₂₄ / 1日目の AUC₀₋₂₄

後天性 TTP 患者における血漿中濃度 ¹⁵⁾

母集団薬物動態 / 薬力学 (PK/PD) モデルを用いて、後天性 TTP 患者に本剤 10mg を初回静脈内投与後、血漿交換を実施せずに本剤 10mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの曝露量をシミュレーションした結果、定常状態における C_{max} (中央値) は 609.4ng/mL、トラフ血漿中濃度 (中央値) は 435.5ng/mL、AUC₀₋₂₄ (中央値) は 12,473ng · h/mL でした。

参考：人種の影響

日本人及び白人健康被験者における薬物曝露量の比較 (外国人データ含む) ¹⁶⁾

日本人及び白人健康被験者に本剤 10mg を単回静脈内投与又は単回皮下投与したとき、日本人被験者の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は白人被験者と比較して高く、CL 及び V_z は低いことが示されました。この差は、日本人と白人被験者のベースラインの VWF 抗原濃度及び体重の差に起因するものと考えられました。

単回静脈内投与したときの薬物曝露量

	幾何平均値		幾何平均比 (90%CI)
	日本人 (n=8)	白人 (n=8)	
C_{max} (ng/mL)	1,980	1,501	1.319 (0.983, 1.769)
AUC_{0-24} (ng · h/mL)	11,560	9,468	1.221 (0.855, 1.744)
AUC_{0-inf}	16,660	13,070	1.274 (0.915, 1.774)

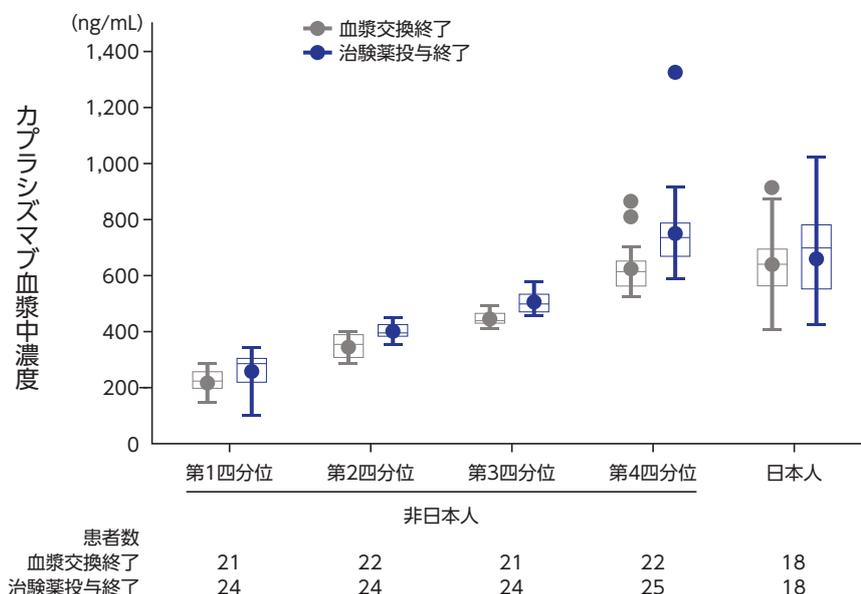
単回皮下投与したときの薬物曝露量

	幾何平均値		幾何平均比 (90%CI)
	日本人 (n=8)	白人 (n=8)	
C_{max} (ng/mL)	723.5	563.7	1.283 (1.026, 1.606)
AUC_{0-24} (ng · h/mL)	22,990	16,870	1.363 (0.918, 2.023)
AUC_{0-inf}	30,340	24,750	1.226 (0.874, 1.719)

日本人と非日本人の本剤 10mg 投与時の総曝露量の比較 (外国人データ含む) ¹⁷⁾

日本人の後天性 TTP 患者で観察された血漿中カプラシズマブ濃度は、非日本人の後天性 TTP 患者の第 4 四分位での血漿中濃度と同程度であることが示されました。

日本人 (ALX0681-C202 試験) と非日本人 (HERCULES 試験及び TITAN 試験) の後天性 TTP 患者における、本剤 10mg 投与時の総曝露量の比較



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

参考

吸収 (カニクイザル、モルモット) 18-19)

カプラシズマブを皮下投与したときの見かけのバイオアベイラビリティは、カニクイザルで82%~97%、モルモットで79%~約200%の範囲でした。

分布 (マウス) 20)

カプラシズマブを¹²⁵Iで標識し、C57BL/6Jマウスの尾静脈に、遊離型カプラシズマブ又はヒトVWF結合型カプラシズマブとして投与したところ、静脈内投与後3分の放射性標識カプラシズマブは、遊離型カプラシズマブ投与時とヒトVWF結合型カプラシズマブ投与時の双方で回収されました。

遊離型カプラシズマブを投与したとき、放射能の大部分は血液、腎臓及び肝臓中に認められ、その他の臓器ではほとんど放射能は検出されませんでした。投与後15分の時点で、血中放射エネルギーは16%に減少しましたが、腎臓中放射エネルギーは41%に増加しました。投与後24時間の時点で血中放射エネルギーは0.2%、腎臓中放射エネルギーは0.1%に減少しました。

ヒトVWF結合型カプラシズマブをマウスに投与したとき、投与後30分の時点で、放射能の大部分は肝臓(20%)及び血中(63%)に認められ、少量が腎臓(3%)で検出されました。

代謝 21)

カプラシズマブの代謝を評価する試験は実施していません。カプラシズマブはタンパク質であるため、標的分子との結合型カプラシズマブは最終的に他のタンパク質と同様の異化経路により、ペプチド又はアミノ酸に分解されると推定されました。

排泄 (マウス) 20)

カプラシズマブの排泄を評価する試験は実施していませんが、¹²⁵Iで標識したカプラシズマブを用いたマウス分布試験で得られたデータから、遊離型カプラシズマブが腎臓で糸球体濾過を受ける一方、VWF結合型カプラシズマブはVWFの主要な移行臓器である肝臓で異化される可能性が示唆されました。

特定の背景を有する患者¹⁵⁾

腎機能障害患者における薬物動態 (外国人データを含む)

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

小児における薬物動態 (外国人データを含む)

小児等を対象とした臨床試験は実施していません。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から本剤の曝露量とVWF抗原濃度の関係を明らかにするPK/PDモデルを構築しました。このPK/PDモデルを利用して18歳未満の後天性TTP患者における本剤の曝露量及び反応性をシミュレーションした結果、本剤10mgを1日1回反復皮下投与したとき、定常状態において18歳未満かつ体重40kg以上の後天性TTP患者の集団では成人の後天性TTP患者と同程度の曝露量が得られることが示唆されました。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売者の氏名又は名称及び住所

参考

6. 用法及び用量

成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、本剤の投与初日は、血漿交換前に10mgを静脈内投与し、血漿交換終了後に10mgを皮下投与する。その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後に1日1回10mgを皮下投与する。血漿交換期間後は、1日1回10mgを30日間皮下投与する。
なお、患者の状態に応じて、血漿交換期間後30日間を超えて本剤の投与を継続することができる。

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ります²²⁾。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%)により発症します²³⁾。

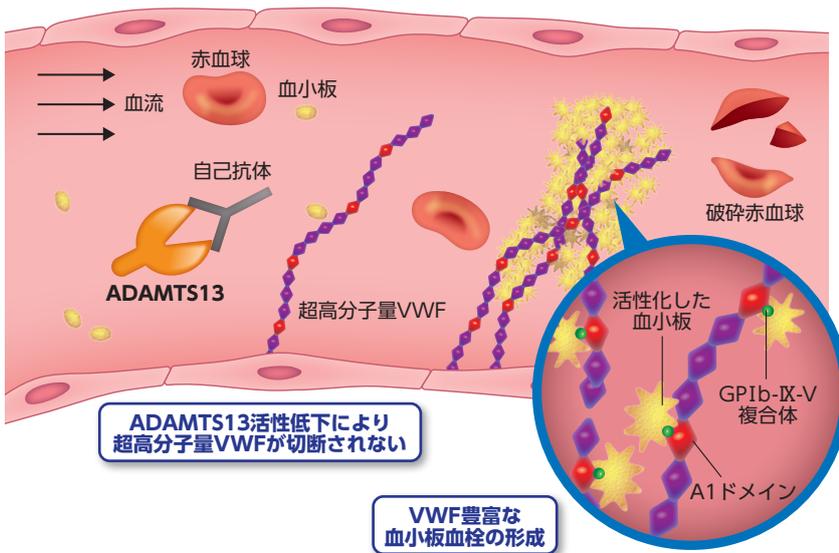
ADAMTS13はVWF切断酵素(メタロプロテイナーゼ)で、VWFを適度な大きさに切断し血栓形成を制御していますが、ADAMTS13活性が低下すると、VWFの正常なプロセッシングが行われず超高分子量VWF多量体(超高分子量VWF、UL-VWF)が蓄積します。

超高分子量VWFは、球状で立体構造が柔軟な形態で存在しますが、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ドメインが露出します。A1ドメインと血小板膜タンパクGPIb-IX-V複合体が結合し、VWFが豊富な血小板血栓を形成します。

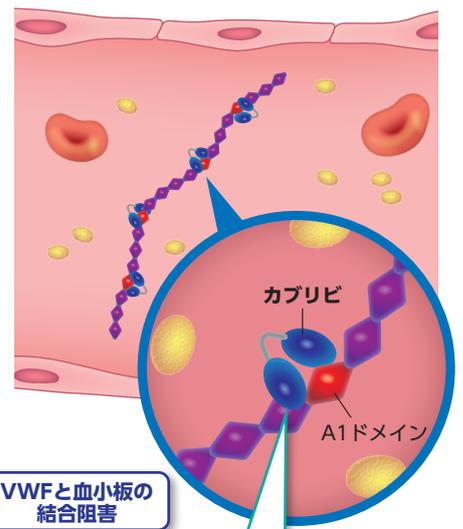
カブリビはVWFのA1ドメインと結合し、VWFを介した血小板の接着及び凝集を抑制することで、血栓の更なる形成を妨げ、全身の微小血管における血栓症の進行を抑制します。

【高ずり応力の発生する微小血管内】

後天性TTP病態下

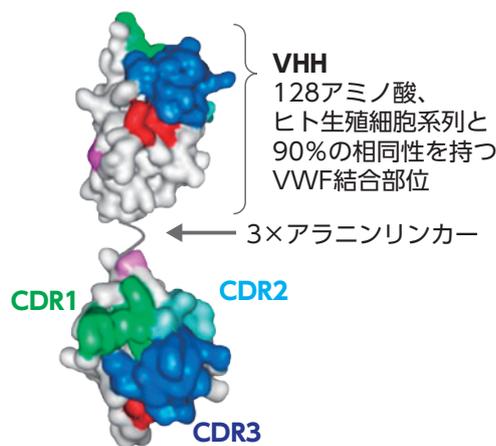


カブリビ投与



カブリビの構造²⁴⁾

カブリビは分子量約28kDaのナノボディで、同一の2つのヒト化免疫グロブリンの構成タンパクが、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ます。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持っています。



259アミノ酸、分子量27,876Da

CDR：相補性決定領域
VHH：重鎖抗体の可変領域
赤・紫部分：ヒトVHと異なる残基

非臨床試験

カプラシズマブは、活性化状態（すなわち GPIIb-IX-V 複合体との相互作用に機能的な状態）及び非活性化状態の両方の VWF と相互作用します。カプラシズマブは VWF とアビディティ結合（2つのサブユニットが VWF の A1 ドメインに結合）しますが、この高アビディティ結合による技術的な問題のため、カプラシズマブの A1 ドメインに対する見かけの親和性を表面プラズモン共鳴法で測定することはできませんでした。カプラシズマブの一価サブユニットである PMP12A2hum1 のヒト VWF A1 ドメインに対する親和性 (K_D) は 1nmol/L と算出されました。溶液内での標的親和性定数を用いたカプラシズマブの VWF 多量体に対する見かけの K_D は 3.76pmol/L でした。カプラシズマブと VWF A1 ドメインの複合体の結晶構造解析を行ったところ、カプラシズマブは A1 ドメインと相互作用し、GPIIb-IX-V 複合体の結合領域とは重複しないエピトープに結合することが示されたことから、カプラシズマブはアロステリック阻害剤であると考えられました²⁵⁾。

● カプラシズマブの *in vitro* 活性²⁵⁾

カプラシズマブの *in vitro* 活性を標準分子量の VWF 多量体、すなわち健康被験者由来の血液又は血漿、経皮的冠動脈形成術実施予定患者由来検体及び超高分子量 VWF が含まれていると予想される後天性 TTP 患者由来血漿で検討しました。*in vitro* アッセイ [リストセチン誘導血小板凝集試験 (RIPA)、灌流試験、標的中和試験] で得られた結果から、カプラシズマブはその標的である VWF 多量体にアビディティ結合することにより、標準分子量又は超高分子量 VWF 多量体と GPIIb-IX-V 複合体との相互作用を完全に阻害することが示されました (IC_{100} はそれぞれ 14nmol/L、1.4nmol/L でした)。

試験系	VWF (nmol/L, 単量体) *1	IC_{100} (nmol/L) *2
リストセチン誘導血小板凝集試験 (RIPA)	40*3	14
灌流試験—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	40*3	14
標的中和試験	4	1.4

*1: VWF の濃度は、単量体 1 個当たりの分子量 250kDa を用いて単量体の濃度で表す。

*2: カプラシズマブ結合単位の 1mol 濃度は、VWF 結合単位の 2mol 濃度に相当する。

*3: 健康被験者集団での平均濃度

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 は低値を示しました。カプラシズマブと VWF との相互作用は高度に特異的であり、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ませんでした。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 VWF 発現細胞（巨核球及び内皮細胞）のみに結合しました。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売者の氏名又は名称及び住所

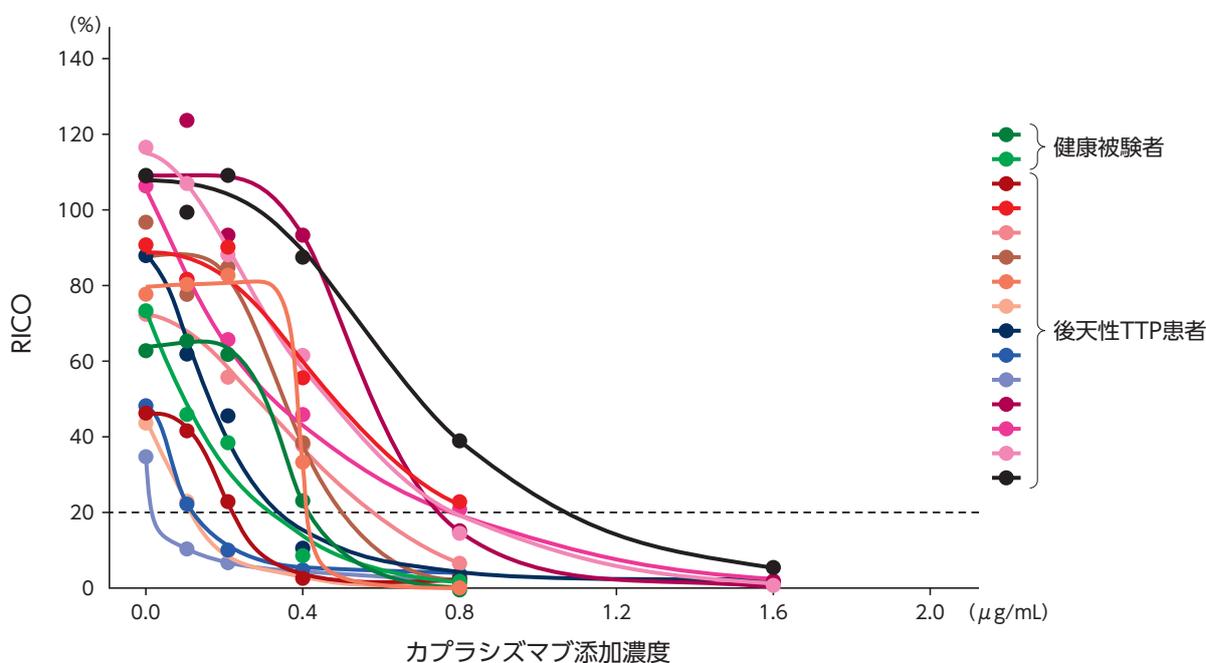
参考

● 超高分子量VWFへの血小板接着に対するカプラシズマブの作用 (*in vitro*)²⁶⁾

フローチャンバー内で内皮細胞を刺激して、その表面にひも状の超高分子量VWF (UL-VWFストリング) を分泌させ、低ずり応力 ($300s^{-1}$) 条件下で灌流したときの血小板をリアルタイム顕微鏡撮影画像で捕捉しました。UL-VWFストリングは、静的状態及び低ずり応力条件下でも血小板を接着しました。正常血漿の存在下では、UL-VWFストリングはADAMTS13のプロテイナーゼ活性により速やかに切断されましたが、後天性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ました。一方、カプラシズマブを後天性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たことから、カプラシズマブは内皮細胞により放出された超高分子量VWFの血小板結合能を阻害することが示されました。

● 健康被験者又は後天性TTP患者の血漿におけるRICO (*in vitro*)²⁷⁾

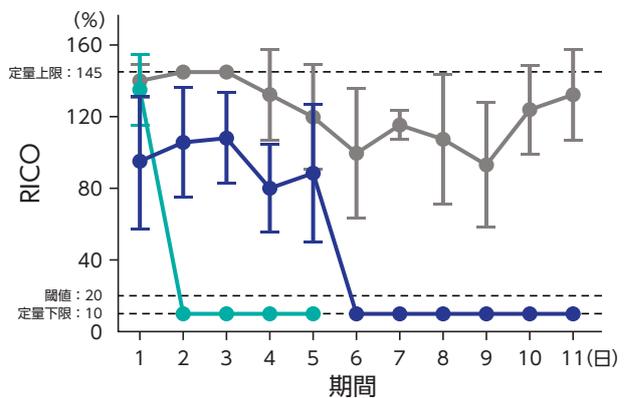
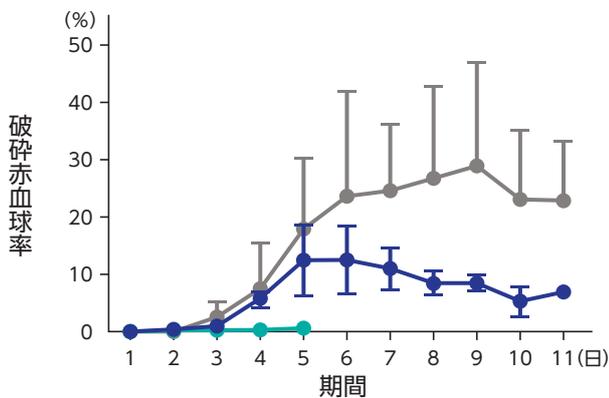
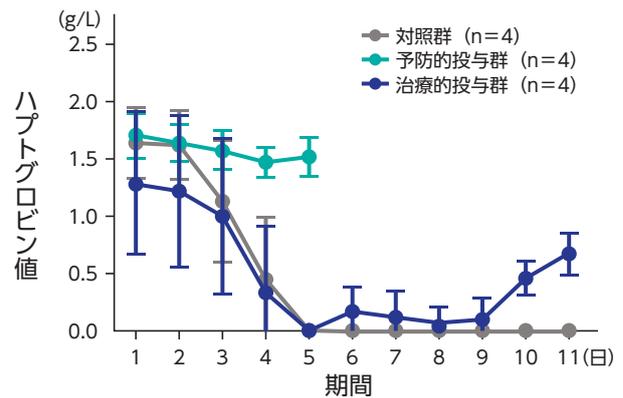
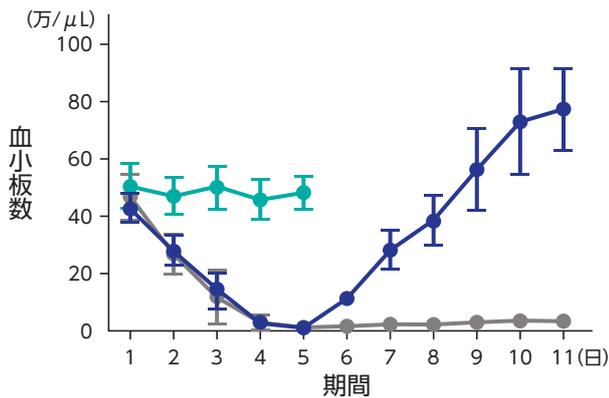
健康被験者又は後天性TTP患者の血漿にカプラシズマブを添加し、RICOにより残存VWF活性を評価しました。その結果、カプラシズマブは標準分子量又は超高分子量VWFを中和することが示されました。



● 後天性TTPモデルでの薬理作用 (ヒヒ) ²⁸⁾

ヒヒ後天性TTPモデルでカプラシズマブの薬理活性及び安全性を評価しました。カプラシズマブを後天性TTP誘導抗体3H9と同時に投与(予防的投与群)、又はTTP発症確認後に投与(治療的投与群)したところ、いずれも血小板減少、赤血球断片化及び血管内容血を抑制及び回復することが示されました。なお、治療的投与群において脳CTスキャン及び病理検査で出血リスクの増加を示すエビデンスは認められませんでした。

血小板数、ハプトグロビン値、破碎赤血球率及びRICOの時間曲線



方法：本試験は予防的デザインと治療的デザインを組み合わせで行いました。試験の予防的投与群では、ヒヒに後天性TTP誘導抗体3H9 (0.6mg/kg、静脈内ボラス投与)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 (2.5mg/kg、連日皮下投与)を5日間投与しました。治療的投与群では、3H9を48時間間隔で9日間(5回)投与することによりTTPを誘発しました。TTP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し、試験5日目からカプラシズマブの連日投与を開始しました。結果は平均値±標準偏差(SD)で示しました。

● 標的中和に関連する薬力学マーカー (モルモット、カニクイザル、ヒヒ) ²⁹⁾

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週間反復投与毒性試験において、RICOの持続的な抑制が投与期間を通して認められました。また、ヒヒ又はカニクイザルのin vivo試験において、カプラシズマブ投与によりVWF抗原とRICOの中和が認められました。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

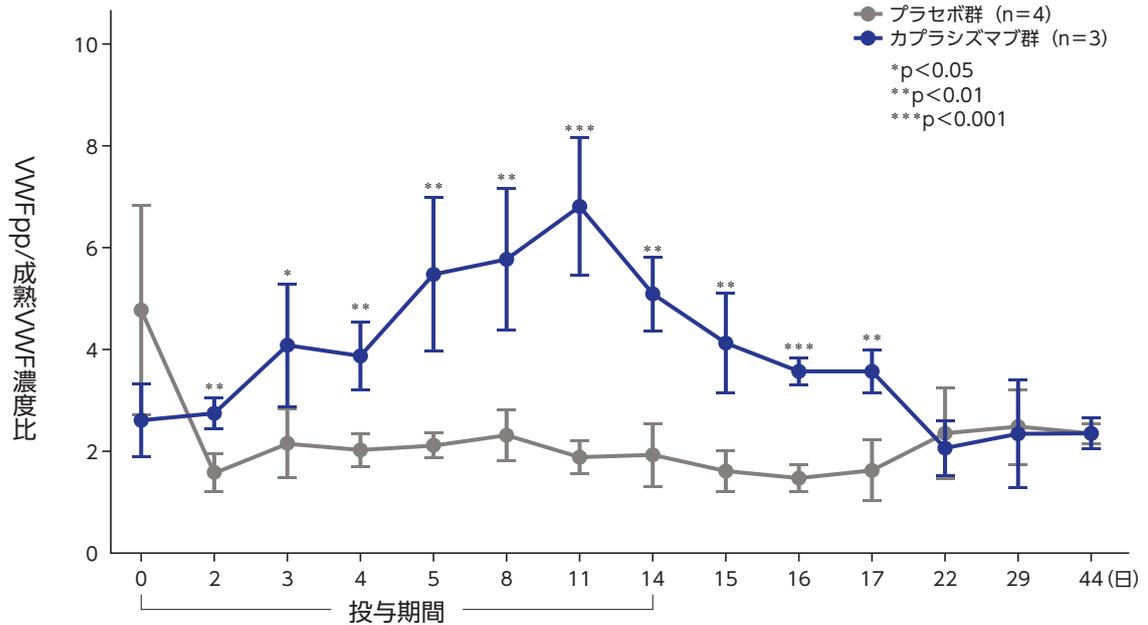
製造販売者の氏名又は名称及び住所

参考

● 標的の体内動態に関連する薬力学マーカー (カニクイザル)³⁰⁾

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を用いた *ex vivo* 試験において、新規合成プロペプチド VWF (VWFpp) /VWF 抗原 (成熟 VWF) 濃度比の検討を行ったところ、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、この比率が変化することが示されました。このことから、カニクイザルでみられた VWF 抗原値の低下は、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ました。

カニクイザルにおける VWFpp/成熟 VWF 濃度比



方法：カニクイザルにプラセボ又はカプラシズマブ 6mg/kg の静脈内投与を行った後、2mg/kg を 4 時間間隔で 6 回の連日静脈内投与を 2 週間行い、血漿検体における VWFpp 及び成熟 VWF の濃度を測定しました。VWFpp/成熟 VWF 濃度比は、合成又は消失における変化の指標として使用されました。結果の平均値±SD を示します。なお、t 検定によって両群の VWFpp/成熟 VWF 濃度比の比較が行われました。

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験 (モルモット、カニクイザル) ³¹⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間 [回復期間]	心電図及び 血圧評価の時点	結果
中枢神経系、呼吸系、及び心血管系に及ぼす影響						
<ul style="list-style-type: none"> 呼吸系を含む一般状態観察 体温(カニクイザルのみ) 心血管機能 (心拍数、心電図測定値、血圧) 心臓及び血管の剖検後検体 (心臓重量、心臓及び血管の肉眼検査、病理組織学的検査) 	モルモット	皮下投与	0, 0.4, 4, 40	13週 [8週]	—	無影響量：40mg/kg/日 40mg/kg/日までの用量で安全性薬理パラメータに関する所見は認められなかった。
	カニクイザル	静脈内投与	負荷用量/維持用量： 0, 0.006/0.0015、 0.6/0.2, 6/2mg/kg/回	2週 [4週]	1, 15及び 40/42日目	無影響量：40mg/kg/日 40mg/kg/日までの用量で安全性薬理パラメータに関する所見は認められなかった。
		静脈内投与	0, 12	2週 [なし]	1及び15日目	
		皮下投与	0, 0.12, 2.4, 12	13週 [8週]	投与前並びに1, 50, 92, 120及び148日目	
		皮下投与	0, 0.4, 4, 40	26週 [13週]	投与前並びに0, 49, 91, 133, 175, 231及び266日目	

毒性試験

単回投与毒性試験 (モルモット、カニクイザル) ³²⁾

動物種 [性別：n/群]	投与経路	投与量	主な所見
モルモット [雌雄：各5/群]	静脈内投与	0, 2, 20mg/kg	毒性の徴候は認められなかった。
カニクイザル [雌雄：各2]	静脈内投与	0, 7.5, 74.7, 747 µg/kg (用量漸増)	投与間に2~3日のウォッシュアウト期間をおいた。試験を通して毒性の徴候は認められなかった。
カニクイザル [雌雄：各3/群]	皮下又は静脈内投与	0, 0.02, 0.4, 8mg/kg	投与関連の局所刺激性反応及び忍容性のない全身性反応はみられず、死亡例も認められなかった。 VWF抗原 :高用量を皮下又は静脈内投与された雌雄において、VWF抗原の減少が、対照群と比較して試験2~4日目に認められた。 第Ⅷ因子活性 :中及び高用量群の雌雄では、用量に依存した第Ⅷ因子活性の減少が投与の約1~2時間後に認められた。第Ⅷ因子活性の最大の変化は、皮下投与後では試験3日目に、静脈内投与後では試験2日目に認められた。中及び高用量静脈内投与群の雌における第Ⅷ因子活性の多くは、試験15日目にも引き続き有意な減少を示したが、その他の全ての投与群では試験3又は4日目以降、第Ⅷ因子活性は正常に戻った。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売者の氏名又は名称及び住所

参考

安全性薬理試験及び毒性試験

反復投与毒性試験 (モルモット、カニクイザル) ³³⁾

動物種 [性別：n/群]	投与期間 [回復期間] 投与経路 (投与頻度)	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
モルモット [雌雄:各5/群]	13週 [8週] 皮下投与 (6時間間隔で1日4回)	0, 0.4, 4, 40	無毒性用量 40mg/kg/日 0.4mg/kg/日群 : 第Ⅷ因子活性減少 (雌のみ) 4mg/kg/日群 : 第Ⅷ因子活性及びアルブミン/グロブリン比減少 (雌のみ)、グロブリン増加 (雌のみ) 40mg/kg/日群 : 第Ⅷ因子活性及びアルブミン減少 (雌のみ)、グロブリン及び総タンパク増加 (雌雄)、アルブミン/グロブリン比減少 (雌雄)
カニクイザル [雌雄:各3/群]	2週 [4週] 静脈内投与 (4時間間隔で1日6回)	0, 0.009, 1.2, 12 (負荷用量/維持用量:0, 0.006/0.0015、 0.6/0.2, 6/2mg/kg/回)	無毒性量 12mg/kg/日 全群 : 毒性の徴候はみられず、器官及び組織の変化はみられなかった。第Ⅷ因子活性及びVWF抗原の減少がみられた。
	2週 [—] 皮下投与又は静脈内投与 (4時間間隔で1日6回)	皮下投与: 0, 0.12, 2.4, 12 静脈内投与: 0, 12	
カニクイザル [雌雄:各3/群]	13週 [8週] 皮下投与 (6時間間隔で1日4回)	0, 0.4, 4, 40	無毒性用量 40mg/kg/日 0.4mg/kg/日群 : 第Ⅷ因子活性及びVWF抗原減少 4mg/kg/日群 : 第Ⅷ因子活性及びVWF抗原減少、尿中ビリルビン増加 (雌 1/3匹) 40mg/kg/日群 : 第Ⅷ因子活性及びVWF抗原減少、尿中ビリルビン増加 (雄 1/5匹及び雌 5/5匹)* *: 回復群例数を含む
カニクイザル [雌雄:各4/群]	26週 [13週] 皮下投与 (1日3回: 6時間間隔で 2回投与後、12時間おいて 1回投与)	0, 0.4, 4, 40	0mg/kg/日群 : 雄 1匹を安楽死させた。 0.4mg/kg/日群 : 第Ⅷ因子活性及びVWF抗原減少 (雄)、APTT延長 (雄)、血球数の変化 (雌) 4mg/kg/日群 : 無毒性用量、第Ⅷ因子活性及びVWF抗原減少 (雌雄)、APTT延長 (雌雄)、血球数の変化 (雌) 40mg/kg/日群 : 雄 1匹を安楽死させた。第Ⅷ因子活性及びVWF抗原減少 (雌)、APTT延長 (雌雄)、血球数の変化 (雌)

遺伝毒性試験³⁴⁾

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、遺伝毒性試験は実施していません。

がん原性試験³⁵⁾

がん原性試験は実施していませんが、カニクイザルを用いた26週間反復毒性試験及びモルモットを用いた13週間反復毒性試験において、免疫系への影響はみられず、重篤な感染症及び悪性腫瘍の徴候は認められませんでした。

生殖発生毒性試験³⁶⁾

● 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (カニクイザル)

受胎能に関する独立した試験は実施していませんが、カニクイザルを用いた13週間反復毒性試験において、雌雄の受胎能パラメータ (生殖器官の病理組織学的検査結果、精巣サイズ及び精子機能、膣細胞検査による性周期) に影響は認められませんでした。

● 胚・胎児発生に関する試験 (モルモット)

動物種 [性別：n/群]	投与期間 投与経路 (投与頻度)	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
モルモット [雌：30/群]	36日間/ 妊娠6日目より41日目まで 筋肉内投与 (1日1回)	0、0.05、1、20	無毒性量20mg/kg/日 奇形、変異及び骨格検査における発育遅延の発現頻度の増加は認められなかった。また母動物に全身毒性の徴候は認められなかった。
	36日間/ 妊娠6日目より41日目まで 又は56日間/ 妊娠6日目より61日目まで 筋肉内投与 (1日1回)	0、20、40	無毒性量40mg/kg/日 胎児への低いカプラシズマブ曝露がみられたが、正確な濃度は測定できなかった。母動物の曝露による胎児発生への影響は認められなかった。

局所刺激性試験 (ウサギ、モルモット、カニクイザル)³⁷⁾

ウサギを用いて、カプラシズマブを1.2mg/kgまでの用量 (投与容量0.5mL/kg) で静脈内、皮下、筋肉内、動脈内及び静脈周囲投与したところ、投与関連の変化はみられませんでした。

また、反復投与後の局所刺激性についてモルモット及びカニクイザルを用いた最長6ヵ月間の毒性試験の一環として評価しました。プラセボ群とカプラシズマブ群で同程度の注射部位の浮腫、硬結、紅斑、腫脹、血腫あるいは出血が認められました。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の
注意・包装

関連情報・
主要文献

製造販薬者の氏名
又は名称及び住所

参考

安全性薬理試験及び毒性試験

その他の毒性試験：免疫原性試験（カニクイザル、モルモット）³⁸⁾

● 単回投与毒性試験における免疫原性（カニクイザル）

動物種	投与経路	投与量	主な所見
カニクイザル	静脈内投与	0, 7.5, 74.7, 747 μ g/kg	抗薬物抗体 (ADA) は検出されなかった。免疫関連の毒性所見はなかった。
	静脈内投与 皮下投与	0, 0.02, 0.4, 8mg/kg	8mg/kg 投与群で ADA が検出された。PK 及び PD には影響がなかった。ADA に関連する毒性所見はなかった。

● 反復投与毒性試験における免疫原性（モルモット、カニクイザル）

動物種	投与期間 [回復期間] 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見
モルモット	35日 [—] 筋肉内投与	0, 0.05, 1, 20	ADA は検出されなかった。
カニクイザル	2週 [4週] 静脈内投与	0.0135, 1.6, 16	1.6, 16mg/kg/日群で ADA が検出されたが、主試験中は薬物の存在により信頼性のある ADA の測定は実施できなかった。毒性評価との関連性はなかった。2匹の個体を PK 解析から除外した。
	2週 [—] 静脈内投与 皮下投与	静脈内投与：0, 12 皮下投与：0, 0.12, 2.4, 12	ADA は検出されなかった。
モルモット	13週 [8週] 皮下投与	0, 0.4, 4, 40	0.4, 4, 40mg/kg/日群では ADA は検出されなかった。
カニクイザル	13週 [8週] 皮下投与	0, 0.4, 4, 40	ADA は検出されなかった。主試験中は薬物の存在により信頼性のある ADA の測定は実施できなかった。
	26週 [13週] 皮下投与	0, 0.4, 4, 40	0.4, 4, 40mg/kg/日群で ADA が検出された。40mg/kg/日群では主試験中は薬物の存在により信頼性のある ADA の測定は実施できなかった。0.4mg/kg/日群の1個体で薬物曝露量が影響を受けた。この個体は毒性評価及び PD 評価から除外した。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

カプラシズマブ (遺伝子組換え)
Caplacizumab (Genetical Recombination) (JAN)

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。

製剤学的事項

製剤の安定性³⁹⁾

安定性試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ガラスバイアル 及びブチルゴム栓	60ヵ月	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH		60ヵ月	規格内
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH		24ヵ月	12ヵ月時点では規格内 18ヵ月時点では水分含量が規格外となった

試験項目：性状、pH、浸透圧、純度、含量等

光安定性試験

試験の種類	保存条件	保存形態	結果
光安定性試験	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	ガラスバイアル 及び ブチルゴム栓	規格内：光による影響は認められなかった

溶解後の安定性試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
使用時安定性試験	25±2℃/60±5%RH	ポリプロピレン製シリンジ	24時間	規格内

開発
経緯

特徴

製品
情報臨床
成績薬物
動態薬効
薬理安全性
薬理試験
及び
毒性試験有効成分
に関する
理化学的
知見製剤学
的事項取扱い
上の
包装関連
情報・
主要
文献製造
販賣者
の氏名
又は
名称
及び
住所

参考

取扱い上の注意

薬剤は外箱に入れた状態で保存すること。

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

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：60箇月

包装

1バイアル

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



関連情報

承認番号：30400AMX00437000

承認年月：2022年9月

薬価基準収載年月：2022年11月

販売開始年月：2022年12月

国際誕生年月：2018年8月(欧州)

再審査期間満了年月：2032年9月(10年)

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。

医薬品リスク管理計画

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記URLにて公表されている。

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 「RMP 提出品目一覧」ページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売者の氏名又は名称及び住所

参考

主要文献

- 1) Benhamou Y, et al. J Thromb Haemost. 2015; 13: 293-302.
- 2) Scully M, et al. N Engl J Med. 2019; 380: 335-346.
[利益相反：本試験はAblynx社の支援により行われた。]
- 3) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (HERCULES 試験 / ALX0681-C301 試験) (承認時評価資料)
- 4) Peyvandi F, et al. N Engl J Med. 2016; 374: 511-522.
[利益相反：本試験はAblynx社の支援により行われた。]
- 5) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (TITAN 試験 / ALX0681-2.1/10 試験) (承認時参考資料)
- 6) Peyvandi F, et al. Blood Adv. 2021; 5: 2137-2141.
[利益相反：本試験はサノフィの支援により行われた。]
- 7) 社内資料：安全性併合解析 (BLA 5.3.5.3 ISS)
- 8) 社内資料：安全性解析 (ALX0081 OVERALL MKT 2023-03-14)
- 9) 社内資料：国内第Ⅱ / Ⅲ相試験 (ALX0681-C202 試験) (承認時評価資料)
- 10) Benhamou Y, et al. Haematologica. 2012; 97: 1181-1186.
- 11) Völker LA, et al. Blood Adv. 2020; 4: 3085-3092.
[利益相反：本論文の著者らにはサノフィから資金提供を受けた者を含む。]
- 12) Coppo P, et al. Blood. 2021; 137: 733-742.
[利益相反：本論文の著者らにはサノフィから資金提供を受けた者を含む。]
- 13) Coppo P, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2018; 3: 26-37.
- 14) 社内資料：日本人被験者対象単回及び反復投与第Ⅰ相試験 (CTD2.7.2.2)
- 15) 社内資料：母集団薬物動態／薬力学解析 (CTD2.7.2.3)
- 16) 社内資料：日本人及び白人健康被験者対象単回及び反復投与第Ⅰ相試験 (CTD2.7.2.3)
- 17) 社内資料：日本人及び非日本人の後天性TTP患者における薬物曝露量の比較 (CTD2.7.2.3)
- 18) 社内資料：カニクイザルを用いた単回及び反復投与試験 (CTD2.6.4.9)
- 19) 社内資料：モルモットを用いた単回及び反復投与試験 (CTD2.6.4.3)
- 20) 社内資料：マウスを用いた分布試験 (CTD2.6.4.4)
- 21) 社内資料：カプラシズマブの代謝 (CTD2.6.4.5)
- 22) Scully M, et al. Br J Haematol. 2012; 158: 323-335.
- 23) Sadler JE. Blood. 2008; 112: 11-18.
- 24) 社内資料：カプラシズマブの構造 (CTD2.6.1.1)
- 25) 社内資料：カプラシズマブの *in vitro* 活性 (CTD2.6.2)
- 26) 社内資料：超高分子量VWFへの血小板接着に対するカプラシズマブの作用 (*in vitro*) (CTD2.6.2)
- 27) 社内資料：健康被験者又は後天性TTP患者の血漿におけるRICO (*in vitro*) (CTD2.6.2)
- 28) 社内資料：ヒヒ後天性TTPモデルでの薬理作用 (CTD2.6.2)
- 29) 社内資料：標的中和に関連する薬力学マーカー (CTD2.6.2)
- 30) 社内資料：標的の体内動態に関連する薬力学マーカー (CTD2.6.2)
- 31) 社内資料：安全性薬理試験 (CTD2.6.2)
- 32) 社内資料：単回投与毒性試験 (CTD2.6.6)
- 33) 社内資料：反復投与毒性試験 (CTD2.6.6)
- 34) 社内資料：遺伝毒性試験 (CTD2.6.6)
- 35) 社内資料：がん原性試験 (CTD2.6.6)
- 36) 社内資料：生殖発生毒性試験 (CTD2.6.6)
- 37) 社内資料：局所刺激性試験 (CTD2.6.6)
- 38) 社内資料：免疫原性試験 (CTD2.6.6)
- 39) 社内資料：安定性試験 (CTD2.3.P 製剤)
- 40) 血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023. 松本雅則ら. 臨床血液. 2023; 64: 445-460.
- 41) Zheng XL, et al. J Thromb Haemost. 2020; 18: 2486-2495.

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元

サノフィ株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

文献請求先及び問い合わせ先

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

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意・包装

関連情報・主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

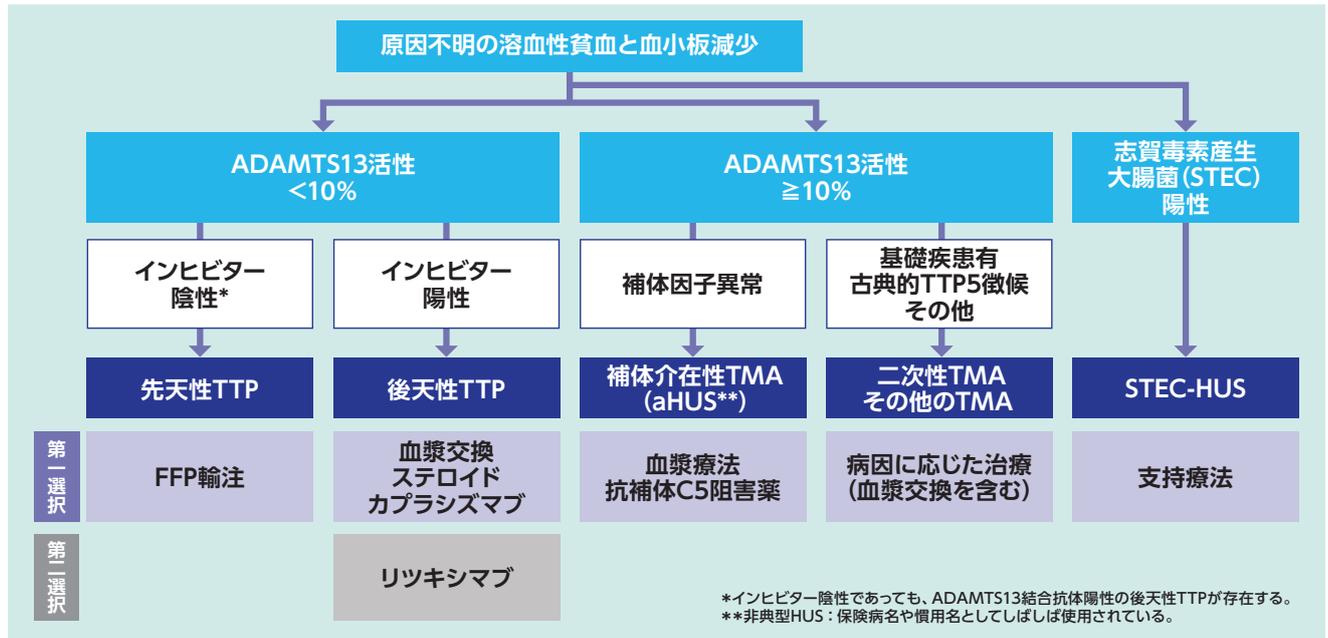
参考

参考：後天性TTPの診断と治療

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド2023のフローチャート・推奨度⁴⁰⁾

TTP診療ガイド2023では後天性TTP治療の第一選択としてカプリビが推奨度1Aで記載されています。

TMAの診断と治療



血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023. 松本雅則ら. 臨床血液. 2023; 64: 445-460.

TTP分類による治療と推奨度、保険適用の有無

監修：奈良県立医科大学 血液内科学講座 教授・輸血部 部長 松本雅則先生

TTP分類	治療	推奨度・エビデンスの質	保険適用の有無	
後天性	急性期	FFPを置換液とした血漿交換	1A	○
		副腎皮質ステロイド療法 (パルス、高用量)	1B	×
		カプラシマブ	1A	○
		リツキシマブ	2B	×
		赤血球輸血	1A	○
		血小板輸血禁忌	1B	○
	難治 ^{注1)} ・再発 ^{注2)}	リツキシマブ	1B	○
		シクロホスファミド	2B	×
		ビンクリスチン	2B	×
		シクロスポリン	2B	×
脾臓摘出		2C	×	
寛解期	免疫グロブリン大量療法	2C	×	
	リツキシマブ	2B ^{注3)}	×	
先天性	発作時・予防	FFP輸注	1B	○

注1) 急性期治療で血漿交換を5回以上実施しても血小板数<5万/μLの場合
注2) 急性期治療で血小板数≥15万/μLに回復するが再度血小板数<5万/μLとなる場合

注3) ADAMTS13活性が10%未満に著減した場合に投与を検討する
FFP, 新鮮凍結血漿

GRADEシステムによる推奨度

推奨度の強さ：1.強い推奨；ほとんどの患者において、良好な結果が不良な結果より明らかに勝っており、その信頼度が高い

2.弱い推奨；良好な結果が不良な結果より勝っているが、その信頼度は低い

推奨の基になったエビデンスの質：A；複数のRCTsにおいて確立したエビデンス、あるいは観察研究による極めて強いエビデンス

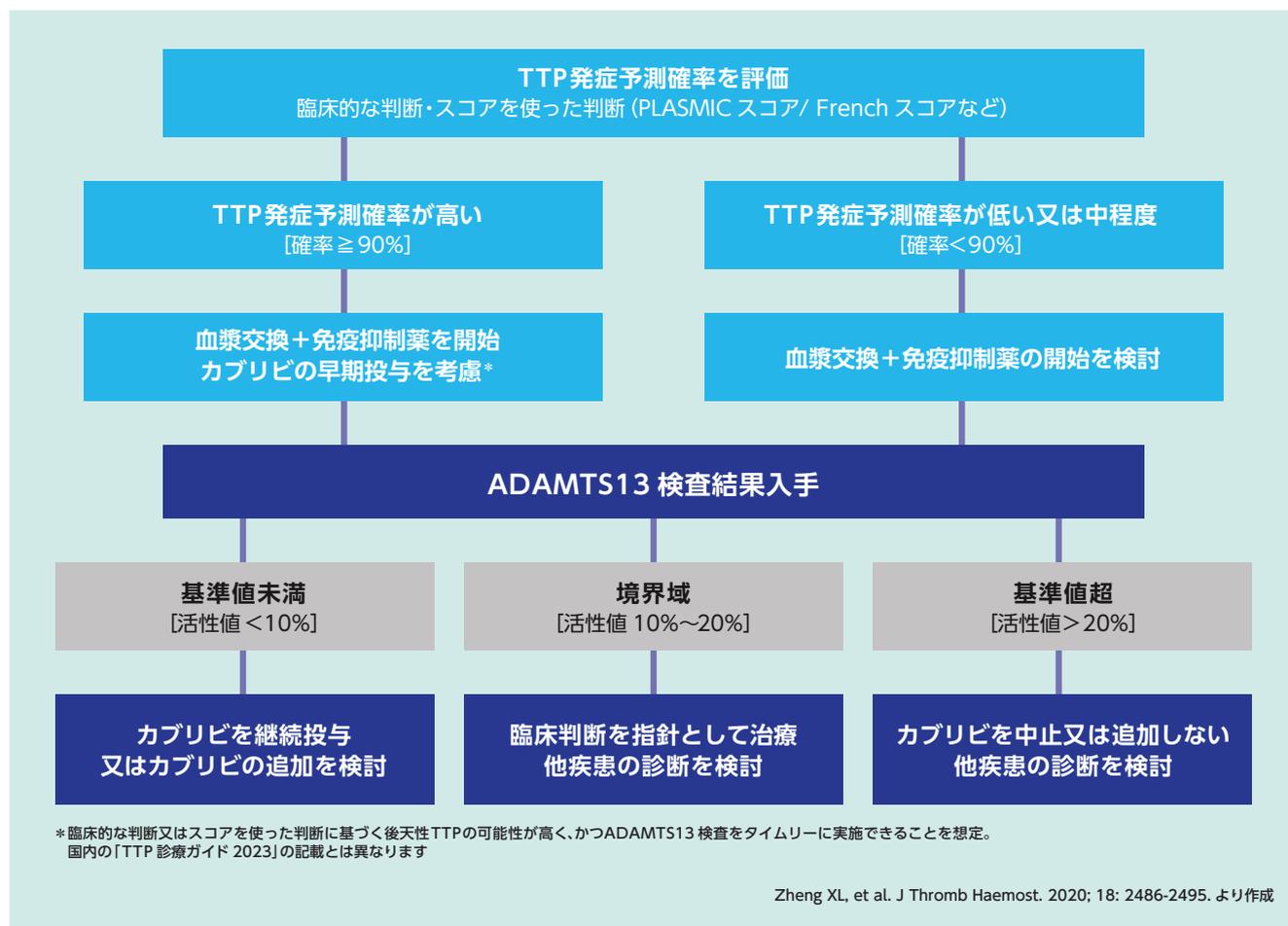
B；RCTsによる限定的なエビデンス、あるいは観察研究による強いエビデンス

C；重大な弱点のあるRCTsによるエビデンス、観察研究による弱いエビデンス、あるいは間接的エビデンス

国際血栓止血学会 (ISTH) のフローチャート⁴¹⁾

ISTHの診療ガイドラインのフローチャートにはカブリビの早期投与を考慮することが組み込まれています。

ISTHの診療ガイドラインのフローチャート



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取り扱い上の
注意・包装

関連情報・
主要文献

製造販売者の氏名
又は名称及び住所

参考

患者向けTTP関連情報サイト
「TTPについて知っておきたいこと」
はこちら



2023年12月作成
MAT-JP-2207249-3.0-12/2023

製造販売元：**サノフィ株式会社**

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

サノフィ
詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。



サノフィe-MR 検索

くすり相談室 0120-109-905
月～金 9:00-17:00