

# カブリビ注射用 10mg に係る 医薬品リスク管理計画書

サノフィ株式会社

**カブリビ注射用 10mg に係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

|        |             |            |                 |
|--------|-------------|------------|-----------------|
| 販売名    | カブリビ注射用10mg | 有効成分       | カプラシズマブ（遺伝子組換え） |
| 製造販売業者 | サノフィ株式会社    | 薬効分類       | 339             |
| 提出年月日  |             | 2024年3月21日 |                 |

|                         |                              |                                         |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>1.1. 安全性検討事項</b>     |                              |                                         |
| <b>【重要な特定されたリスク】</b>    | <b>【重要な潜在的リスク】</b>           | <b>【重要な不足情報】</b>                        |
| <a href="#">出血</a>      | <a href="#">重篤な過敏症反応</a>     | <a href="#">肝機能障害のある患者への使用</a>          |
|                         | <a href="#">抗血栓薬との併用時の出血</a> | <a href="#">再投与時の安全性</a>                |
|                         |                              | <a href="#">12歳以上かつ体重40kg 以上の小児への使用</a> |
| <b>1.2. 有効性に関する検討事項</b> |                              |                                         |
| <a href="#">該当なし</a>    |                              |                                         |

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

|                               |
|-------------------------------|
| <b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>       |
| <a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a> |
| 追加の医薬品安全性監視活動                 |
| <a href="#">一般使用成績調査</a>      |
| <b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>  |
| <a href="#">該当なし</a>          |

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>4. リスク最小化計画の概要</b>                                            |
| <a href="#">通常のリスク最小化活動</a>                                      |
| 追加のリスク最小化活動                                                      |
| <a href="#">医療従事者向け資材（カブリビを適正にご使用いただくために）の作成、提供</a>              |
| <a href="#">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）の作成、提供</a> |

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：サノフィ株式会社

| 品目の概要   |                                                                                                                                                                                                                         |      |                  |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------|
| 承認年月日   | 2022 年 9 月 26 日                                                                                                                                                                                                         | 薬効分類 | 339              |
| 再審査期間   | 10 年間                                                                                                                                                                                                                   | 承認番号 | 30400AMX00437000 |
| 国際誕生日   | 2018 年 8 月 31 日                                                                                                                                                                                                         |      |                  |
| 販 売 名   | カブリビ注射用 10mg                                                                                                                                                                                                            |      |                  |
| 有 効 成 分 | カブラシズマブ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                         |      |                  |
| 含量及び剤型  | 1 バイアル中にカブラシズマブ（遺伝子組換え）12.5 mg を含む注射用凍結乾燥製剤                                                                                                                                                                             |      |                  |
| 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。<br>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。 |      |                  |
| 効能又は効果  | 後天性血栓性血小板減少性紫斑病                                                                                                                                                                                                         |      |                  |
| 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。<br>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。                                   |      |                  |
| 備 考     |                                                                                                                                                                                                                         |      |                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 変更の履歴                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>前回提出日：</p> <p><u>2022 年 12 月 23 日</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 <u>「2 医薬品安全性監視計画の概要」における一般使用成績調査において登録期間の変更及び実施計画書の改定</u></li> <li>2 <u>医薬品安全性監視計画の概要、4 リスク最小化計画の概要から、市販直後調査の記載を削除</u></li> <li>3 <u>「5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」内の実施状況等を更新</u></li> <li>4 <u>医療従事者向け資材の改訂（市販直後調査終了に伴う改訂、P10 救済治療の規定の文言修正（局所的→施設毎）、他、カブリビ他資材に合わせた UPDATE）</u></li> </ol> |
| <p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① <u>一般使用成績調査において、令和 5 年 8 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡『「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関する Q &amp; A について」の一部改正について』に基づき、登録期間を変更したため。</u></li> <li>② <u>市販直後調査終了のため</u></li> <li>③ <u>提出日時点での情報に更新したため</u></li> <li>④ <u>市販直後調査終了に伴う修正、及び P10 救済治療の記載を適切な記載に修正、その他カブリビ関連資材と文言を合わせたため</u></li> </ol>            |

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 出血          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|             | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は血小板と von Willebrand 因子（VWF）A1 ドメインとの相互作用により、微小血栓の形成を迅速かつ直接的に阻害する抗 VWF ナノボディであり、止血の重要なタンパク質である VWF に結合することから、出血は薬理活性に関連した主なリスクである。</p> <p>海外における後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ALX0681-C301/HERCULES）の二重盲検投与期間においては、出血関連事象<sup>*1)</sup>の発現状況は、本剤投与群で 64.8%（46/71 例）、プラセボ群で 47.9%（35/73 例）であった。</p> <p>国内における後天性 TTP を対象とした非盲検多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ALX0681-C202/EFC16297）においては、出血関連事象<sup>*1)</sup>の発現は、33.3%（7/21 例）に認められた。</p> <p>海外市販後において、生命を脅かす又は致死的な出血を含む大出血（脳出血・肺出血）<sup>*2)</sup>が報告されている。</p> <p>以上より、生命を脅かす又は致死的な大出血を含む出血に関連する有害事象が発現するリスクがあることから、「出血」を重要な特定されたリスクとした。</p> <p><sup>*1)</sup> SMQ「出血」〔臨床検査用語を除く〕〔狭義〕に基づいて定義〔「血栓性血小板減少性紫斑病」を除く〕</p> <p><sup>*2)</sup> 大出血の定義：国際血栓止血学会標準化委員会（ISTH SSC）基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 致死的な出血</li> <li>2) 重要部位、重要臓器の出血</li> <li>3) ヘモグロビン値 20 g/L（1.24 mmol/L）以上の低下を伴う出血、又は 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を要する出血</li> </ol> |
|             | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動により、当該事象の発現状況等について国内外での知見を収集するため。</li> <li>● 一般使用成績調査：臨床試験において出血が報告されていることから、一般使用成績調査により使用実態下での大出血を含む出血の発現状況を把握し、出血のリスク因子を探索する。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 電子添文の「警告」「禁忌」「併用注意」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して、注意喚起する。</li> </ul> </li> <li>● 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（カブリビを適正にご使用いただくために）の作成、提供</li> <li>・ 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）の作成、提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 当該リスクに関する情報を医療従事者及び患者に対し提供し、適正使用及び安全性情報に関する理解を促す。</li> </ul> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| 重要な潜在的リスク |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 重篤な過敏症反応  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|           | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外における第Ⅲ相臨床試験（ALX0681-C301/HERCULES）の二重盲検投与期間においては、本剤との因果関係を問わない過敏症反応<sup>*1)</sup>が、プラセボ群 30.1%（22/73 例）、本剤群 33.8%（24/71 例）、因果関係が否定できない過敏症反応がプラセボ群で 1.4%（1/73 例）、本剤投与群で 5.6%（4/71 例）に発現した。本剤との因果関係を問わない重篤な過敏症反応は、プラセボ群 4.1%（3/73 例）、本剤投与群 1.4%（1/71 例）であり、因果関係が否定できない過敏症反応はプラセボ 0%（0/73 例）、本剤群 0%（0/71 例）であった。</p> <p>国内における後天性 TTP を対象とした非盲検多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ALX0681-C202/EFC16297）では、本剤との因果関係を問わない過敏症反応<sup>*1)</sup>が 57.1%（12/21 例）に発現したが、本剤との因果関係が否定できないと判断された事象は注射部位発疹の 1 例のみであり、重篤又は重度の過敏症反応は認められなかった</p> <p>海外市販後においては、本剤と重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応との関連を支持する情報は得られていない<sup>*2)</sup>。</p> <p>本剤は抗 VWF ナノボディのタンパク質製剤であり、他の生物学的製剤と同様に臨床的に重要な過敏症反応を含む重度の免疫介在性の反応が発現する可能性がある。以上より重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*1) MedDRA SMQ 「過敏症」〔狭域〕、「アナフィラキシー反応」〔狭域〕及び「血管浮腫」〔狭域〕</p> <p>*2) 2022 年 2 月 28 日時点</p> |
|           | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動により、当該事象の発現状況等について国内外での知見を収集するため。</li> <li>● 一般使用成績調査：臨床試験ではアナフィラキシー反応や臨床的に重要な免疫介在性の反応は報告されていないが、他の生物学的製剤と同様に臨床的に重要な過敏症反応を含む重度の免疫介在性の反応が発現する可能性があることから一般使用成績調査により使用実態下での重篤な過敏症反応の発現状況を把握する。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|           | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 電子添文「禁忌」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して、注意喚起する。</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>当該リスクに関する情報を電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者及び患者に対し、適正使用及び安全性情報に関する理解を促すため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 抗血栓薬との併用時の出血

重要な潜在的リスクとした理由：

海外市販後において、生命を脅かす又は死亡に至る出血を含む大出血（脳出血・消化管出血）の発現が報告されており、報告された症例の中には抗凝固薬及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤を併用している患者が含まれていた。抗凝固薬及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤を含む抗血栓薬との併用は、出血リスクに影響を及ぼす可能性がある。出血のリスク因子の探索のため、抗血栓薬との併用時の出血を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
  - ・ 一般使用成績調査

### 【選択理由】

- 通常の医薬品安全性監視活動により、当該事象の発現状況等について国内外での知見を収集するため。
- 一般使用成績調査：海外市販後において抗凝固薬及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤を併用している患者において出血が報告されていることから、一般使用成績調査により使用実態下での抗血栓薬との併用時の出血の発現状況を把握し、出血のリスク因子を探索する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- 通常のリスク最小化活動
  - ・ 電子添文「相互作用」に記載して、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動
  - ・ 医療従事者向け資材（カブリビを適正にご使用いただくために）の作成、提供
  - ・ 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）の作成、提供

### 【選択理由】

当該リスクに関する情報を電子添文に記載し、医療従事者及び患者に対し、適正使用及び安全性情報に関する理解を促すため。

| 重要な不足情報        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肝機能障害のある患者への使用 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤の臨床試験では重度の肝機能障害のある患者への使用に関するデータはない。肝機能障害のある患者は、肝疾患や後天性 TTP により出血のリスクが高く、また本剤の投与によりさらに出血のリスクを高める可能性があることから、本剤の使用にあたっては個々の患者においてベネフィット/リスクバランスを評価し、また投与時には観察を十分に行うことが必要である。したがって、肝機能障害のある患者への使用を重要な不足情報とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一般使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動により、肝機能障害のある患者へ使用した際の有害事象の発現状況等について国内外での知見を収集するため。</li> <li>● 一般使用成績調査：臨床試験では重度の肝機能障害のある患者への使用例はなかったが、肝機能障害のある患者への使用により副作用の発現状況が異なるかどうかの検討を行うため、一般使用成績調査にて収集された症例の層別集計により使用実態下における肝機能障害のある患者への使用における副作用発現状況を把握する。</li> </ul> |
|                | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 電子添文「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して、注意喚起する。</li> </ul> </li> <li>● 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材（カブリビを適正にご使用いただくために）の作成、提供</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対して肝機能障害のある患者への使用に関する情報を提供し理解を促すため。</p>                                                                                                       |

## 再投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

ALX0681-C301/HERCULES 試験では、二重盲検期間に本剤が投与された症例のうち非盲検期間でも本剤を投与された症例 2 例（2.8%, 2/71 例）において、また国内で実施した ALX0681-C202（EFC16297）試験では 1 例（4.8%, 1 /21 例）において本剤の再投与が実施された。また、ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した患者を対象とし、本剤の長期的な安全性及び有効性、後天性 TTP の再発に対する本剤の再投与時の安全性及び有効性を評価した海外での臨床試験（ALX0681-C302/LTS16371/Post-HERCULES）においては、13 例（12.5%, 13/104 例 [ALX0681-C301（HERCULES）でプラセボ群の患者を含む]）において再発が認められ、そのうち 9 例（8.6%, 9/104 例）において本剤が再投与された。

上記の臨床試験の結果からは、再投与を行った患者において新たな安全性の懸念は認められていないが、臨床試験での再投与時のデータは限られることから、重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
  - ・ 一般使用成績調査

### 【選択理由】

- 通常の医薬品安全性監視活動により、再投与をした際の有害事象の発現状況等について国内外での知見を収集するため。
- 一般使用成績調査：臨床試験では再投与を行った症例は限られていたことから、再投与時の副作用の発現状況を検討するため、一般使用成績調査で収集した症例を再投与の有無別に層別集計し、副作用発現状況を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- 通常のリスク最小化活動
  - ・ なし

### 【選択理由】

承認時においては、臨床試験の経験から再投与時の安全性について新たな安全性の懸念は認められなかったことから、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の安全性情報の集積状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

## 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児への使用

重要な不足情報とした理由：

12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児への投与については、PK-PD モデルを用いたシミュレーションの結果、成人患者と同一の用法・用量を投与した場合、成人と同様の有効性及び安全性が得られると推測できると考えられた。しかしながら、本剤の臨床試験においては 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児に投与した経験はないことから、重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動
  - ・ 一般使用成績調査

### 【選択理由】

- 通常の医薬品安全性監視活動により、12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児への使用における有害事象の発生状況等について国内外での知見を収集するため。
- 一般使用成績調査：使用成績調査にて収集した症例のうち、12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児における副作用発現状況等を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- 通常のリスク最小化活動
  - ・ 電子添文「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動
  - ・ 医療従事者向け資材（カブリビを適正にご使用いただくために）の作成、提供

### 【選択理由】

医療関係者に対して 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児患者に対する適正な使用に関する理解を促すため。

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

| 通常 of 医薬品安全性監視活動                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：<br>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 of 検討 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 一般使用成績調査                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                | <p>【安全性検討事項】</p> <p>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</p> <p>【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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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</li> <li>(2) 安全性に影響を及ぼすと考えられる要因</li> <li>(3) 有効性</li> </ol> <p>【実施計画】</p> <p>調査予定症例数：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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）</li> <li>• 登録期間 8 年間に本剤が投与される小児 of 全症例</li> </ul> <p>調査期間：</p> <p>販売開始から8年間に登録された最終症例 of 観察期間終了まで（2031年4月終了予定）</p> <p>登録期間：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 全例：販売開始から2024年2月14日までに投与開始した症例 of 登録が完了するまで</li> <li>• 小児：販売開始から8年間（2030年12月終了予定）</li> </ul> <p>観察期間：</p> <p>本剤 of 初回投与から治療終了後 3 ヶ月間まで追跡する。</p> |

**【実施計画の根拠】**

抗血栓薬を併用した患者と併用していない患者の出血リスクは差がないと仮定し、国内の非盲検多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ALX0681-C202/EFC16297）において因果関係を問わない出血関連事象の発現率が約30%であったことから、併用なし群と比較し併用群で1.7倍（51%）に出血関連事象の発現のリスクが上昇すると仮定すると80%の確率（独立な2標本の割合の検定を片側有意水準10%で実施）で出血関連事象のリスク上昇が検出可能な症例数として約100例と設定した。なお、国内の非盲検多施設共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ALX0681-C202/EFC16297）において因果関係を問わない重篤な出血関連事象の発現率は4.8%であったことより、併用なし群と比較し、併用群で2、3又は4倍に重篤な出血関連事象の発現のリスクが上昇することと仮定すると80%の確率（独立な2標本の割合の検定を片側有意水準10%で実施）で、当該リスク上昇を検出可能な症例数は、それぞれ約480例（併用の有無別に各240例）、242例（併用の有無別に各121例）、80例（併用の有無別に各40例）であった。100例収集することで、因果関係を問わない重篤な出血関連事象の発現リスクが3.7倍に上昇した場合、80%の確率で（独立な2標本の割合の検定を片側有意水準10%で実施）で、当該リスクを検出可能である。また、12歳以上かつ体重40kg以上の小児に対しては、可能な限り多くの情報収集を行うため8年間に登録された全症例を対象とした。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を定期的に行う。
- ・最終報告書作成時：回収されたすべての調査票のデータ固定後、安全性定期報告で最終報告書を作成・提出する。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

## 4 リスク最小化計画の概要

|                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>通常のリスク最小化活動</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 通常のリスク最小化活動の概要：<br>電子添文・患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>追加のリスク最小化活動</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>医療従事者向け資材（カブリビを適正にご使用いただくために）の作成、提供</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | <p>【安全性検討事項】<br/>出血、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、12歳以上かつ体重40kg以上の小児への使用</p> <p>【目的】<br/>本剤投与にあたっての注意事項やリスク、患者に説明する事項等を記載し、本剤の適正使用を医療従事者に対して周知する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入施設に対し、MRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・ 医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。</li> </ul> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】<br/>市販直後調査期間終了時及び安全性定期報告のデータロック時点において、安全性検討事項の発現状況、販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合や新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> |
| <b>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）の作成、提供</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                         | <p>【安全性検討事項】<br/>出血、抗血栓薬との併用時の出血</p> <p>【目的】<br/>患者向け冊子により本剤投与にあたっての注意事項を説明し、また患者安全性カードにより、特に緊急時に後天性TTPを治療している医師以外の医療関係者に対し、患者が後天性TTPに罹患しており本剤の投与を受けていることや、大出血、抗凝固薬及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤を含む抗血栓薬との併用時の出血リスクやそれに関連した情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入施設に対し当該患者向け資材（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）を提供、説明し、患者に対して患者向け冊子、患者安全性カードを活用するよう依頼する。</li> <li>・ 医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。</li> </ul> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p>                                      |

|  |                                                                                                                                                                        |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 市販直後調査期間終了時及び安全性定期報告のデータロック時点において、安全性検討事項の発現状況、販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合や新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常 of 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 |                                                                                                             |                                                                              |      |                        |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動                 |                                                                                                             |                                                                              |      |                        |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称           | 節目となる症例数／目標症例数                                                                                              | 節目となる予定 of 時期                                                                | 実施状況 | 報告書 of 作成予定日           |
| 市販直後調査                           | —                                                                                                           | 販売開始 6 ヶ月後                                                                   | 終了   | 作成済み<br>(2023 年 8 月提出) |
| 一般使用成績調査                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤が投与される全症例として 100 例</li> <li>登録期間 8 年間に本剤が投与される小児 of 全症例</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 安全性定期報告</li> <li>- 調査終了時</li> </ul> | 実施中  | 調査終了 6 ヶ月後             |

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常 of リスク最小化活動                                       |                      |      |
|------------------------------------------------------|----------------------|------|
| 通常 of リスク最小化活動 of 概要：<br>電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起 |                      |      |
| 追加 of リスク最小化活動                                       |                      |      |
| 追加 of リスク最小化活動 of 名称                                 | 節目となる予定 of 時期        | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供                                        | 販売開始 6 ヶ月後           | 終了   |
| 医療従事者向け資材（カブリビを適正にご使用いただくために） of 作成、提供               | 安全性定期報告提出時<br>再審査申請時 | 実施中  |

|                                                  |                      |     |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----|
| 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）の作成、提供 | 安全性定期報告提出時<br>再審査申請時 | 実施中 |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----|