サノフィ株式会社

カプラシズマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部

2.2 緒言

Total number of pages: 5

1　緒言

後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、重度の血小板減少症、溶血性貧血、及び臓器虚血を特徴とし、生命を脅かす免疫介在性の血栓性微小血管症である。

後天性TTPは、a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13（ADAMTS13）を阻害する自己抗体が原因で生じ、超高分子量von Willebrand因子（ULvWF）多量体のプロセシングが適切に行われなくなる。ULvWF多量体の血小板結合A1ドメインは血小板と結合し、結果として血小板の凝集、並びに血小板ストリング及び微小血栓の形成が生じる。

現在、後天性TTPの治療に対しては、医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議における検討を経て、公知申請によって承認されたリツキシマブ以外にはなく、血漿交換（PE）と免疫抑制薬（ステロイド薬、リツキシマブなど）の組み合わせが主な治療法である。本治療法により疾患関連死亡率は大幅に減少したが、本疾患は重大な合併症の頻度と最大20%の死亡率に関連しているため(1)、依然として新たな治療薬の必要性が高い。

カプラシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード：ALX-0081）（以下、カプラシズマブ）は分子量約 28 kDa の二量体ナノボディである。ナノボディは、ラクダ科の動物で天然に産生される、重鎖のみからなる免疫グロブリンの重鎖可変ドメインから作製される、治療用タンパク質の一種である。ラクダ科の重鎖可変ドメインは、ヒト免疫ブロブリン重鎖可変領域ドメインとの配列及び構造に関する相同性が高い。

カプラシズマブは、同一の 2 つのヒト化した免疫グロブリンの構成タンパク（PMP12A2hum1）が、3 個のアラニンから成るリンカーによって結合されている。カプラシズマブは von Willebrand 因子（vWF）の A1 ドメインに結合するという新規作用機序を有する。vWF は止血における重要なタンパク質であり、血管内皮損傷部位への血小板動員に不可欠であるとともに、凝固第 VIII 因子（FVIII）の担体として作用する。カプラシズマブは vWF と相互作用することにより vWF を介した血小板の接着及び凝集を抑制する。

その薬理学的作用機序により、カプラシズマブの毒性試験では、出血傾向の増加がモルモット（注射部位の皮下組織出血）及びカニクイザル（注射部位の皮下組織出血、鼻出血、過剰の月経出血、動物取扱い部位又は実験処置部位の血腫、注射部位の出血延長）で認められた。さらに、薬理作用に関連した von Willebrand 因子抗原（vWF:Ag）の減少及びその結果としての凝固第 VIII 因子活性（FVIII:C）減少がカニクイザルでみられ、モルモットでも軽度ではあるが、FVIII:C 減少が認められた。

モルモットを用いて実施した胚・胎児発生に関する試験において、毒性の徴候は報告されなかった。妊娠モルモットを用いた追跡調査トキシコキネティクス試験において、母動物及び胎児におけるカプラシズマブの曝露量を評価した。その結果、カプラシズマブへの曝露が母動物で示され、程度ははるかに低いものの胎児でも示されたが、胎児発生への影響は認められなかった。

ナノボディを含む抗体についての遺伝毒性試験は適切ではないため、カプラシズマブの遺伝毒性を検討するための試験は実施しなかった。がん原性リスク評価に基づき、がん原性を評価するための独立した試験は必要ないと考えられた。

雌雄の受胎能に対するカプラシズマブの影響を評価するための独立した試験は実施しなかった。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の枠組みにおいて、雌雄の受胎能パラメータに対するカプラシズマブの影響は認められなかった。

薬理学的作用機序による出血増加が安全性リスクとして特定された。これについては臨床条件下でモニタリング及び管理が可能である。

以上のように、後天性 TTP の治療を目的とした製造販売承認申請をサポートするための非臨床試験において、本薬は十分に特徴づけられている。その結果、非臨床試験において、予定患者集団を対象とした本薬の使用の障害となる所見は認められなかった。

臨床試験では、後天性 TTP 患者を対象とした以下の 4 試験を実施した。

- ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（参考資料）：外国人後天性 TTP 患者を対象とした第 2 相試験であり、カプラシズマブの有効性、安全性、及び忍容性を評価するために実施した。
- ALX0681-C301（HERCULES）試験（評価資料）：外国人後天性 TTP 患者を対象とした第 3 相試験であり、カプラシズマブの有効性と安全性を評価するために実施した。
- ALX0681-C202（EFC16297）試験（評価資料）：日本人後天性 TTP 患者を対象とした第 2/3 相試験であり、カプラシズマブの有効性と安全性を評価するために実施した。さらに、本試験と ALX0681-C301 試験（HERCULES）の結果の類似性を確認した。
- ALX0681-C302 （LTS16371/Post-HERCULES）試験（参考資料）：ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した患者を対象とした第 3 相継続試験であり、カプラシズマブの長期的な安全性及び有効性、後天性 TTP の再発に対するカプラシズマブの再使用の安全性及び有効性を評価し、後天性 TTP 患者に対する長期的な影響を確認するために実施した。

ALX-0681-2.1/10 試験（TITAN 試験）及び ALX0681-C301 試験（HERCULES 試験）では、小児・青年患者（以下、小児患者）の登録を可能とした。

- ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、小児患者の組入れが可能な医療機関での 12 歳以上 18 歳未満の小児患者の募集を可能としたが、小児患者は登録されなかった。
- ALX0681-C301（HERCULES）試験では、2 歳以上 18 歳未満の小児患者の登録を可能とする治験実施計画書改訂版を一部の医療機関に提出したが、小児患者は登録されなかった。

小児患者の臨床データは収集できなかったが、2 歳以上 18 歳未満の患者に対する小児用量をモデリング及びシミュレーションに基づいて評価した。欧州連合（EU）では、小児集団の薬物動態/薬力

学（PK/PD）のモデリング及びシミュレーションから得られた結果により、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の後天性 TTP 患者の治療に対してもカプラシズマブが承認された。このデータに基づく小児用量評価を本申請に含めた。

上記の試験結果等に基づき、申請効能又は効果、並びに申請用法及び用量を以下の通りとし、カプラシズマブの製造販売承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

【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 を静脈内投与後、同日の血漿交換終了後に 10 mg を皮下投与する。その後の血漿交換期間中は、血漿交換後に 1 日 1 回 10 mg を連日皮下投与する。血漿交換期間後は、1 日 1 回 10 mg を 30 日間皮下投与する。なお、基礎免疫疾患が持続していることを示す徴候（ADAMTS13 活性の低下持続等）が認められる場合は、免疫抑制の最適化を実施し、基礎免疫疾患の徴候が消失するまで 30 日間を超えて投与を延長すること。

2　参考文献

1. Benhamou, Y., et al. (2014). Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 12: 1-10.