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－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 84

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

目　　次 2

表　目　次 6

図　目　次 7

略号と用語の定義 8

1　　製品開発の根拠 10

1.1　　薬理学的分類及び適応症 11

1.1.1　　薬理学的分類及び作用機序 11

1.1.1.1　　薬理学的分類 11

1.1.1.2　　作用機序 12

1.2　　臨床的背景 13

1.2.1　　疾患背景 13

1.2.2　　後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対する現行の治療 14

1.2.3　　後天性血栓性血小板減少性紫斑病におけるカプラシズマブ使用の根拠 16

1.3　　臨床開発計画 16

1.4　　規制当局との対面助言等の経緯 23

1.4.1　　医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン）（2018 年 8 月 21 日実施） 23

1.5　　海外臨床データの使用 23

2　　生物薬剤学に関する概括評価 25

3　　臨床薬理に関する概括評価 26

3.1 薬物動態 26

3.2 薬力学 27

3.3 免疫原性 29

3.4 用法・用量の妥当性 30

4 有効性の概括評価 32

4.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験） 32

4.1.1 試験デザイン 32

4.1.1.1 有効性評価項目 33

4.1.1.2 投与スケジュール 35

4.1.1.3 治験実施計画書の改訂 35

4.1.1.4 統計解析 36

4.1.2 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の有効性の結果 36

4.1.2.1 主要有効性評価項目 37

4.1.2.2 副次有効性評価項目 37

4.1.3 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の結論 39

4.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験） 39

4.2.1 試験デザイン 39

4.2.1.1 有効性評価項目 41

4.2.1.2 投与スケジュール 41

4.2.1.3 治験実施計画書の改訂 42

4.2.1.4 統計解析 43

4.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験の有効性の結果 43

4.2.2.1 主要有効性評価項目 44

4.2.2.2 主な副次有効性評価項目 45

4.2.2.3 その他の副次有効性評価項目 46

4.2.3 ALX0681-C301（HERCULES）試験の結論 46

4.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験） 47

4.3.1 試験デザイン 47
4.3.1.1 有効性評価項目 48
4.3.1.2 投与スケジュール 49
4.3.1.3 治験実施計画書の改訂 50
4.3.1.4 統計解析 50
4.3.2 ALX0681-C202（EFC16297）試験の有効性の結果 51
4.3.2.1 主要有効性評価項目 51
4.3.2.2 副次有効性評価項目 52
4.3.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験の結論 53
4.4 長期有効性 54
4.5 有効性に関する全般的な結論 54
5 安全性の概括評価 56
5.1 全般的な曝露状況 56
5.2 後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者を対象とした試験の安全性 58
5.2.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験） 59
5.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 59
5.2.1.2 死亡、重篤有害事象及び他の重要な有害事象 60
5.2.1.3 出血関連有害事象の事後解析 60
5.2.1.4 臨床検査評価 61
5.2.1.5 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 61
5.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験） 62
5.2.2.1 比較的よく見られる有害事象 63
5.2.2.2 死亡、重篤有害事象及び他の重要な有害事象 63
5.2.2.3 臨床検査評価 64
5.2.2.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 65
5.2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験） 65
5.2.3.1 比較的よく見られる有害事象 66
5.2.3.2 死亡、重篤有害事象及び他の重要な有害事象 66

5.2.3.3 臨床検査評価 67
5.2.3.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 68
5.2.4 安全性の併合解析 68
5.2.4.1 TEAE 69
5.2.4.2 重篤な有害事象 71
5.2.4.3 出血 TEAE 71
5.2.4.4 その他の安全性評価 72
5.2.5 免疫原性 72
5.3 健康被験者を対象とした試験の安全性 73
5.4 PCI 患者を対象とした試験の安全性 73
5.5 市販後の使用経験 73
5.6 安全性に関する全般的な結論 77
6 ベネフィットとリスクに関する結論 78
6.1 治療の背景 78
6.1.1 疾患又は症状 78
6.1.2 現行の治療 78
6.1.3 主要な臨床試験 78
6.2 ベネフィット 79
6.3 リスク 80
6.4 ベネフィット・リスク評価 81
6.5 補遺 81
7 参考文献 82

表　目　次

表 1 - Overview of clinical studies conducted with caplacizumab 19

表 2 - Proportion of subjects with a recurrence of TTP - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])51

表 3 - Overall extent of exposure to caplacizumab 56

表 4 - Summary of TEAEs in Study ALX-0681-2.1/10 (Safety population) 59

表 5 - Summary of TEAEs during the Overall Study Period in Study ALX0681-C301 (Safety population) .. 62

表 6 - Summary of TEAEs during the Overall Study Period in Study ALX0681-C202 (EFC16297) (Safety population) 66

表 7 - Summary of TEAEs during the DB/SB Study Period – aTTP Population (Safety Analysis Set) 70

表 8 - Summary of adverse events in pediatric population (15 years or less) treated with caplacizumab from the postmarketing setting (cumulative to 30-Aug-2021) 75

表 9 - Brief details of the three reports assessed as serious 76

図　目　次

図 1 - Schematic structure of caplacizumab 12

図 2 - Mechanism of action of caplacizumab 13

図 3 - Targets for the treatment of acquired TTP 15

図 4 - Overview of the design and study periods of Phase II Study ALX-0681-2.1/10 33

図 5 - Overview of the design and study periods of Phase III Study ALX0681-C301 40

図 6 - Overview of the design and study periods of Phase II/III Study ALX0681-C202 (EFC16297) 48

図 7 - Illustration of the origin of the case numbers in the different age groups 74

略号と用語の定義

ADA:	anti-caplacizumab antibody／抗カプラシズマブ抗体
ADAMTS13:	a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13
AESI:	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ALT:	alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALX-0081:	caplacizumab／カプラシズマブ
aPTT:	activated partial thromboplastin time／活性化部分トロンボプラスチン時間
AST:	aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_D:	area under the curve dose corrected／用量調整した曲線下面積
AUC_{SS}:	area under the curve at steady state／定常状態の曲線下面積
BMI:	body mass index／体格指数
CCDS:	Company Core Data Sheet／企業中核データシート
CDR:	complementarity determining region／相補性決定領域
CMH:	Cochran-Mantel-Haenszel
C_{max}_D:	maximum concentration dose corrected／用量調整した最高血中濃度
CRCL	creatinine clearance／クレアチニンクリアランス
cTnI:	cardiac troponin I／心筋トロポニン I
DB:	double-blind／二重盲検
DLT:	dose limiting toxicity／用量制限毒性
DOAC:	direct oral anticoagulant／直接経口抗凝固剤
EU:	European Union／欧州連合
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
FVIII:	coagulation factor VIII／凝固第 VIII 因子
FVIII:C:	FVIII procoagulant activity／凝固第 VIII 因子活性
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
GCS:	Glasgow coma scale
GP:	glycoprotein／糖タンパク質
IV:	intravenous／静脈内
ICH:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use／医薬品規制調和国際会議
ICU:	intensive care unit／集中治療室
INR:	international normalized ratio／国際標準比
ISS:	Integrated Summary of Safety
ITT:	intent-to-treat
KM:	Kaplan-Meier
LDH:	lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素

MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
mITT:	modified intent-to-treat
NAb	neutralizing antibody／中和抗体
NECA	neutralizing epitope characterization assay／中和エピトープ解析法
PBRER:	Periodic Benefit Risk Evaluation Report／定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCI:	percutaneous coronary intervention／経皮的冠動脈形成術
PD:	pharmacodynamic(s)／薬力学
PE:	plasma exchange／血漿交換
PIP:	Pediatric Investigation Plan
PK:	pharmacokinetic(s)／薬物動態
PP:	per protocol
pre-Ab:	pre-existing antibody／既存抗体
RICO:	ristocetin cofactor activity／リストセチン・コファクター活性
RIPA:	ristocetin-induced platelet aggregation／リストセチン誘導血小板凝集
SB:	single blind／単盲検
SC:	subcutaneous／皮下
SMMSE:	standardized mini mental state examination／標準化ミニメンタルステート検査
SMQ:	standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式
TE-ADA:	treatment-emergent anti-caplacizumab antibody／治験薬投与下で産生された抗カプラシズマブ抗体
TEAE:	treatment-emergent adverse event／治験薬投与下での有害事象
TE-NAb	treatment-emergent neutralizing antibody／治験薬投与下で産生された中和抗体
TTP:	thrombotic thrombocytopenic purpura／血栓性血小板減少性紫斑病
ULN:	upper limit of normal／基準範囲上限
ULvWF	ultra-large von Willebrand factor／超高分子量 von Willebrand 因子
US:	United States／米国
VH:	heavy chain variable region／重鎖可変領域
vWF:	von Willebrand factor／von Willebrand 因子
vWF:Ag:	von Willebrand factor antigen／von Willebrand 因子抗原
WHO:	World Health Organization／世界保健機関

1　製品開発の根拠

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自然に結合し、結果として血小板の凝集、並びに血小板の長い紐状構造及び微小血栓の形成が生じる。現在、後天性 TTP の治療に対して承認された医薬品は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。

カプラシズマブは、血小板と von Willebrand 因子（vWF）A1 ドメインとの相互作用による微小血栓の形成を、迅速かつ直接的に阻害する抗 vWF ナノボディである。カプラシズマブは、2009 年 4 月に米国（US）及び欧州連合（EU）では「血栓性血小板減少性紫斑病の治療」、2020 年 6 月に日本では「血栓性血小板減少性紫斑病」の予定される効能又は効果で希少疾病用医薬品の指定を受けている。

後天性 TTP 患者の血漿から得られた ex vivo データから、カプラシズマブが血小板の接着を防ぐことができることが示された。さらに、後天性 TTP のヒヒモデルでは、カプラシズマブは血小板減少、赤血球の破砕及び血管内溶血を改善した。

本申請の臨床データパッケージは、10 試験で構成されている。その内訳は、健康被験者を対象とした 4 試験（いずれも第 1 相）、後天性 TTP 患者を対象とした 4 試験（第 2 相 1 試験、第 2/3 相 1 試験、第 3 相 2 試験）、並びに経皮的冠動脈形成術（PCI）を受けている患者（開発中止となった適応症）を対象とした 2 試験（第 1 相 1 試験、第 2 相 1 試験）である。

カプラシズマブの適応症は、「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」である。カプラシズマブの投与は、微小血栓における血小板消費を抑制し、血小板数の正常化までの期間を大幅に短縮させる。さらに、カプラシズマブの投与は、以下の項目を減少させる。

- 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有する被験者の割合
- 治験薬投与期間中に TTP で死亡した被験者の割合
- 治験薬投与期間中及び全治験期間中の TTP を再発した被験者の割合
- 難治性 TTP の被験者数

血小板数の正常化までの期間及び再発予防に対するカプラシズマブの効果は、患者の治療の負担軽減及び医療資源（PE 日数、PE 量、集中治療室［ICU］入室日数、入院日数）の大幅な節減に繋がる。

カプラシズマブは、止血における重要なタンパク質である vWF を阻害する。したがって、主な有害事象は皮膚粘膜出血に関連しており、von Willebrand 病で見られるものと同様である。

カプラシズマブのベネフィット・リスクプロファイルは良好である。カプラシズマブは、本疾患の特徴である微小血栓を予防する新規の治療薬であり、後天性 TTP に対する新たな治療の選択肢として期待できる。

カプラシズマブは、US 及び EU を含む 40 か国以上で後天性 TTP 患者の治療薬として承認されている。

1.1 薬理学的分類及び適応症

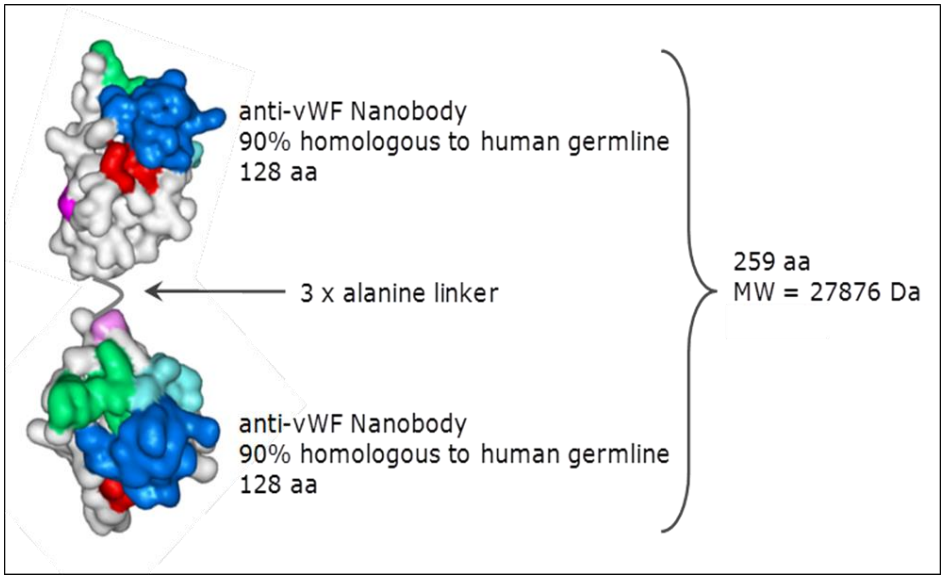
1.1.1 薬理学的分類及び作用機序

1.1.1.1 薬理学的分類

ナノボディは、ラクダ科の動物で天然に産生される重鎖免疫グロブリンの可変ドメインに由来する新規治療分類のタンパク質である。その配列及び構造は、ヒト免疫グロブリン重鎖可変領域（VH）ドメインとの相同性が高い。

カプラシズマブ（ALX-0081）は、約 28 kDa のナノボディであり、大腸菌で生成され、同一の 2 つのヒト化した免疫グロブリンの構成蛋白が 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（図 1）。カプラシズマブは vWF の A1 ドメインに結合し、vWF と血小板上の糖タンパク質（GP）1b-IX-V 受容体との相互作用を特異的に阻害する。

図 1 - Schematic structure of caplacizumab



Complementarity determining region (CDR)-loops are colored as follows: CDR1 in green, CDR2 in cyan and CDR3 in blue. Red and purple residues refer to hallmark residues which are different for a VHH compared to a human VH.
aa = アミノ酸、Da = ダルトン、MW = 分子量、

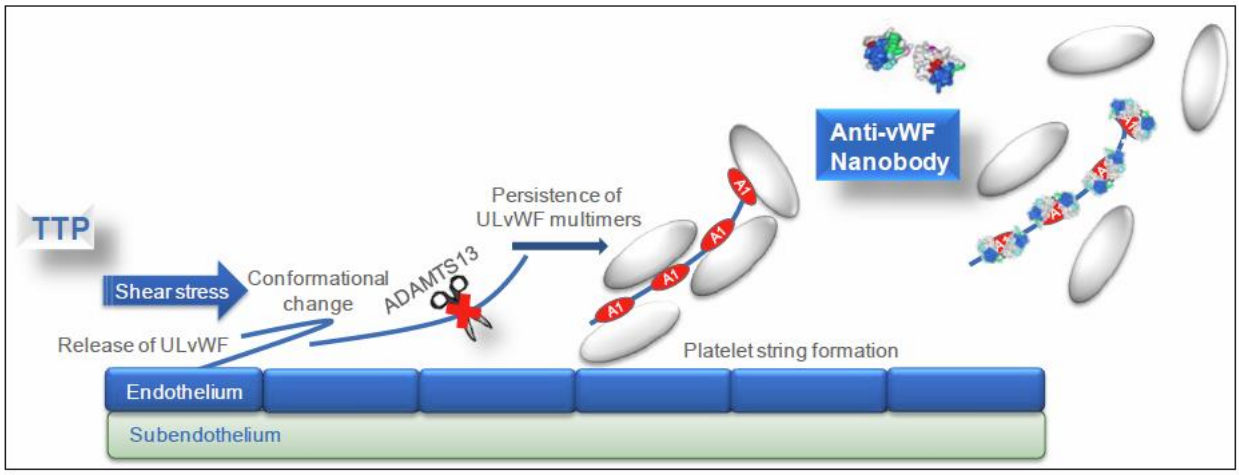
1.1.1.2 作用機序

止血における重要なタンパク質である vWF は、血管損傷部位への血小板の集積において極めて重要な役割を果たす接着性の多量体血漿糖タンパク質である。循環 vWF の 90%以上は内皮細胞が産生し、ULvWF 多量体として全身循環に分泌される。ULvWF 多量体は、球状で立体構造が柔軟な形態で存在し、細動脈や毛細血管などの高いずり応力の状況下で展開する。長くなった ULvWF 多量体では、血小板結合部位である A1 ドメインが構成的に活性であり、血小板上の GPIb-IX-V 受容体と自発的に相互作用することができる。

健康人では、ULvWF 多量体が、vWF 切断プロテアーゼの ADAMTS13 によって、より小さく、規則的な大きさの多量体に速やかに切断される。これにより、ULvWF と血小板との相互作用を防ぎ、微小血栓の形成を制限する。後天性 TTP 患者では、ADAMTS13 活性は自己抗体によって阻害され、ULvWF 多量体の処理障害を引き起こす。その結果、血小板は自発的にこれらの ULvWF 多量体に接着し、ずり応力の高い血管で微小血管性の血小板豊富な血栓を生成する。

カプラシズマブは、活性（ULvWF 多量体並びに固定化又はずり応力によって活性化された通常の多量体）及び不活性形態（A1 ドメインの立体構造変化前の多量体）の両方の vWF と相互作用する新規作用機序を有し、それによって vWF と GPIb-IX-V 受容体との相互作用を直ちに阻害する。このように、カプラシズマブは、血管系での微小血栓の形成によって血小板を消費し、局所虚血及び臓器障害を引き起こす、血小板との ULvWF の自発的な相互作用を防止する（図 2）。In vitro 試験の結果は、カプラシズマブが正常で健康な血管の止血に影響を与えないことを示している。

図 2 - Mechanism of action of caplacizumab



vWF とのカプラシズマブの相互作用は非常に特異的である。vWF は凝固第 VIII 因子（FVIII）のキャリア機能を有するが、vWF A1 ドメインへのカプラシズマブの結合は、FVIII と vWF の相互作用には影響を及ぼさない。同様に、カプラシズマブの選択的結合は、フィブリルコラーゲン、コラーゲン VI 型又は ADAMTS13 と相互作用する vWF の作用に影響を及ぼさない。カプラシズマブは、ヒトの血液細胞や血小板と交差反応せず、vWF 切断プロテアーゼである ADAMTS13 の活性にも影響を与えない。この高い特異性のために、オフターゲット効果は想定されず、臨床試験でも観察されていない。

1.2 臨床的背景

1.2.1 疾患背景

後天性 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、生命を脅かす自己免疫性血栓性微小血管症である。本疾患は患者数が特に少ない希少疾病であり、US での発生頻度は年間 100 万人当たり 3～11 人 (2, 3)、英国では年間 100 万人当たり 6 人 (4) であると報告されている。小児（18 歳未満）の発生頻度はさらに低く、成人の約 3%である (2)。国内での TTP の発生頻度は年間 100 万人当たり 4 人であり、後天性 TTP は TTP 全体の 95%以上を占めている (5)。

後天性 TTP は、ADAMTS13 に対する阻害的自己抗体によって引き起こされ、この vWF 切断プロテアーゼ活性に重度の低下をもたらす（図 2）。ADAMTS13 活性 10%未満が後天性 TTP 患者の急性期及び長期管理におけるバイオマーカーとして認識されてきた (6)。ADAMTS13 活性の低下は、ULvWF 多量体の蓄積をもたらし、vWF 及び血小板による微小血栓の形成を抑制できなくなる (7)。これらの微小血栓における血小板の消費は重度の血小板減少症を引き起こし、微小血栓は一般的に脳、心、及び腎を含む組織虚血及び器官機能不全を引き起こし、脳卒中、心筋梗塞、及び静脈血栓症などの急性血栓塞栓性イベント並びに早期死亡を引き起こす (3, 8)。

虚血に起因する組織及び臓器の損傷は、乳酸脱水素酵素（LDH）（非特異的、溶血マーカー）、トロポニン（心）、及びクレアチニン（腎）の増加につながる。

現在の治療では、後天性 TTP 発作は最大 20%の急性死亡率に関連していると報告されている (1, 9)。ほとんどの死亡は診断から 30 日以内に起こり (10, 11, 12)、死亡までの期間の中央値は 9 日間であった (12)。難治性 TTP（7 日間の標準治療後に血小板減少症の改善なし (13)、4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が見られず LDH が上昇 (14)、又は 5 日間の PE 及びステロイドによる治療にもかかわらず持続する血小板数の増加不足又は血小板数 50,000/μL［50×10^9/L］未満でかつ持続的な LDH の上昇［基準範囲上限の 1.5 倍超］(6)の場合）は、生存のための予後不良の指標として特定されている。難治性 TTP の発生率は約 17%であり、高い死亡率が報告されている (1, 15)。

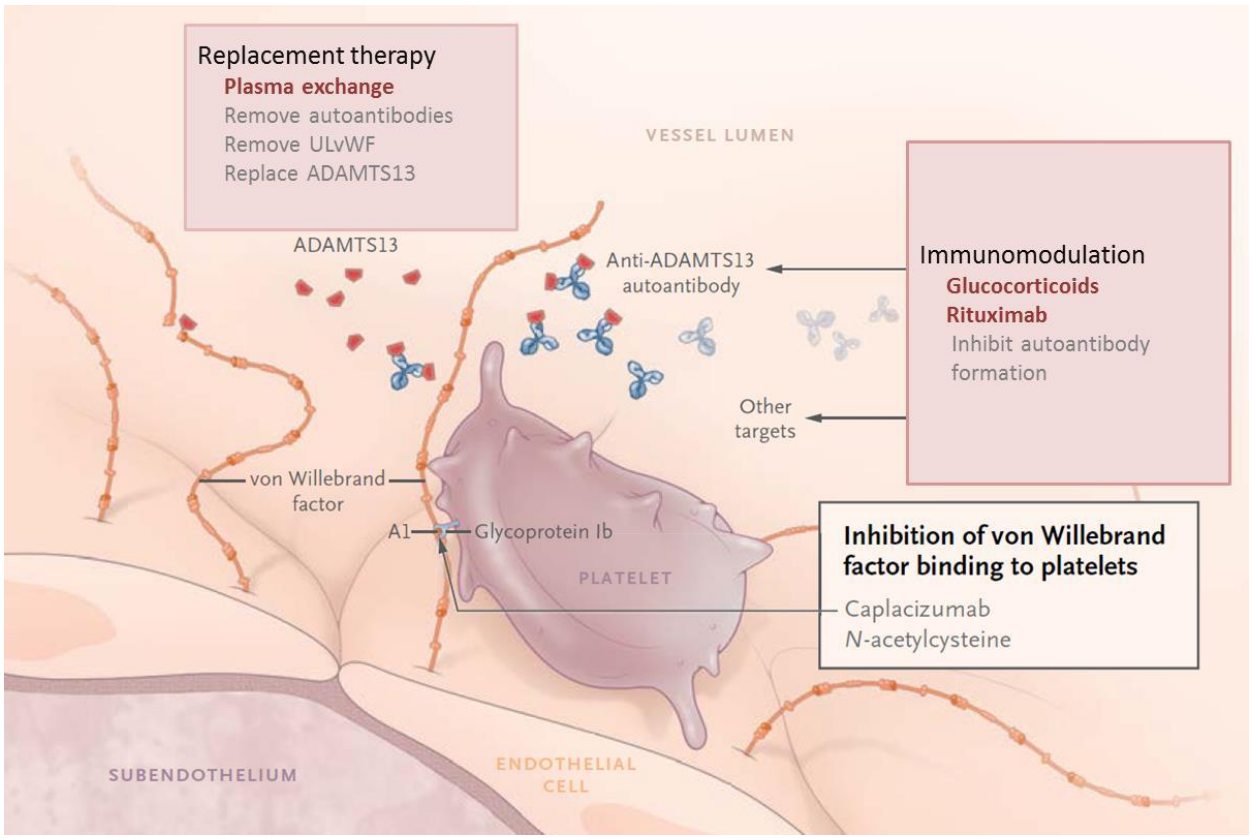
疾患の急性リスクに加えて、後天性 TTP 発作が認められた患者は、認知障害、うつ病、及び動脈性高血圧などの長期的な結果に至る可能性がある (16)。再発の危険性もあり、後天性 TTP 患者の最大 84%で発生することが報告されている (17)。再発は通常 1～2 年以内に起こる (18) が、初回発作後 30 年まで報告されている (17, 19)。

小児における重度の後天的 ADAMTS13 欠乏に関連する TTP の発生率は成人よりはるかに低いが、小児期の後天性 TTP の臨床所見は成人と類似しており、同様の管理を必要とする (2)。成人と同様に、小児患者における後天性 TTP は、ADAMTS13 に対する自己抗体と関連している。これは一般的に特発性であるが、他の自己免疫疾患と関連していることもある。後天性 TTP の最初の発作から回復した小児患者は、成人に必要とされるのと同じ長期的な追跡調査を必要とし、特に再燃及び他の自己免疫疾患に注意を払う必要がある (2)。

1.2.2 後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対する現行の治療

後天性 TTP の治療のために承認された医薬品はリツキシマブ以外にはなく、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（標準治療）である (20)（図 3）。

図 3 - Targets for the treatment of acquired TTP



Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society (8)

PE 中、患者の血漿成分はアフェレシスによって分離され、ドナー血漿に置き換えられ、こうして ULvWF 及び循環血中の ADAMTS13 に対する自己抗体を除去し、ドナー血漿から機能的な ADAMTS13 を補充する。PE が開始されるまでは、後天性 TTP の死亡率（約 90%）は非常に高かった。PE の導入は生存率を大幅に改善したが、疾患の病態の理解が進み、より新しい免疫抑制薬を使用しているにもかかわらず、死亡率の更なる低下は見られていない (9, 10, 11, 18, 21, 22)。PE に関連する合併症としては、アレルギー性／過敏症反応、全身性感染症、静脈血栓症がある (3)。PE の日数と総血漿量を減らすことは、これらの合併症が認められた患者のリスクを低減すると考えられる。

ステロイド薬は、しばしば後天性 TTP の初期治療において PE と共に投与され、その中止後 1～2 週間の期間維持される (23), (24)。PE とステロイドの組み合わせと PE 単独を直接比較する試験は行われていない。B 細胞集団を標的とし、ADAMTS13 に対する阻害的自己抗体の形成を減少させる抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブのようなその他の免疫抑制薬は、基礎となる自己免疫プロセスに作用すると考えられており、ますます使用されてきている (25, 26, 27)。

PE 及び免疫抑制薬は、脳、心臓、及び腎臓の微小血管における微小血栓形成のリスクを有する患者の症状の発現や、この疾患に関連する死亡及び発症（例えば、脳血管障害、心筋梗塞）を遅らせる。

急性疾患の状況では、生存並びに短期的及び長期的な損傷の予防のためには迅速かつ効果的な介入が重要であり、迅速に効果を示す速効性のある薬剤が必要である。

さらに、利用可能な治療法は、微小血栓の形成につながる病的血小板接着に直接作用しておらず、反応が不十分で、疾患が回復しない場合には、患者は PE を中止した後に悪化する可能性がある。これらの悪化の治療には、再入院と PE の再開が必要である。これらの患者は再び血栓性事象及び死亡の危険がある (12)。

急性リスクに加えて、後天性 TTP を経験した患者は、認知障害、うつ病、動脈性高血圧などの長期的な疾病に罹患する可能性がある (16)。脳、腎及び心の微小血栓形成の結果として、患者は認知障害、腎疾患、又は血栓塞栓性イベント（例えば、脳卒中又は心筋梗塞）を発症する可能性がある (3)。これらの長期合併症は、健康関連の生活の質を大きく障害する (28)。後天性 TTP 発症後に、長期的な罹患率を低下させ、患者の健康関連の生活の質を向上させる新たな治療の選択肢が必要である。

1.2.3 後天性血栓性血小板減少性紫斑病におけるカプラシズマブ使用の根拠

カプラシズマブは、ULvWF と血小板との相互作用を阻害するため、血小板接着及びそれに続く微小血栓の形成及び蓄積、それに起因する後天性 TTP における臓器及び組織損傷並びに重度の血小板減少症に速やかに効果を示す。この速効性の血小板保護効果により、カプラシズマブは、効果発現までに数日を要する PE 及び免疫抑制薬の遅効性の治療法との差別化ができる。

1.3 臨床開発計画

本申請の臨床データパッケージは、10 試験で構成される。臨床データパッケージに含まれる臨床試験の概要を表 1 に示す。

健康被験者を対象とした試験

- ALX-0081-01/06 試験（参考資料）：外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験であり、単回静脈内投与したときのカプラシズマブの 薬物動態（PK）、薬力学（PD）、安全性及び忍容性を確認するために実施した。
- ALX-0681-1.1/08 試験（参考資料）：外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験であり、単回及び反復皮下投与したときのカプラシズマブの PK、PD、安全性及び忍容性を確認するために実施した。
- ALX0681-C102 試験（参考資料）：外国人健康被験者を対象とした第 1 相試験であり、カプラシズマブの液体製剤（初期の臨床試験で使用）と凍結乾燥製剤（市販予定製剤）との生物学的同等性を評価するために実施した。
- ALX0681-C103 試験（評価資料）：日本人と白人の健康被験者を対象とした第 1 相試験であり、カプラシズマブ 5 mg 単回静脈内投与、10 mg 単回静脈内又は皮下投与（パート 1）、及びカプ

ラシズマブ 10 mg 反復皮下投与 7 日間（パート 2）での安全性、忍容性、PK 及び PD を評価するために実施した。本試験では、日本人と外国人の安全性、忍容性、PK 及び PD の類似性を確認した。

後天性 TTP 患者を対象とした試験

- 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する評価 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。

カプラシズマブは、PCI を受けている安定狭心症患者及び PCI を受けている高リスク患者でも試験を実施した（ALX-0081-1.2/08 試験［第 1 相］及び ALX-0081-2.1/09 試験［第 2 相］：いずれも参考資料）が、本適応症の開発は中止した。

後天性 TTP 患者に対する治療としてカプラシズマブの使用を支持する臨床的根拠は、本患者集団を対象とした 3 つの臨床試験（第 2 相 ALX-0681-2.1/10［TITAN］試験､第 3 相 ALX0681-C301［HERCULES］試験及び第 2/3 相 ALX0681-C202［EFC16297］試験）に基づいている。

ALX0681-C301（HERCULES）試験の継続試験である ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験では、被験者を 3 年間追跡した。

PCI 患者を対象とした ALX-0081-1.2/08 試験及び ALX-0081-2.1/09 試験の結果は、補足的に用いた。これらの試験の曝露データは、カプラシズマブの PK/PD モデルの開発に使用されるデータセットに追加した。また、患者の人口統計学的特性、治療法及び併用薬は、これらの試験の対象患者集団と後天性 TTP 患者集団との間で大きな違いがあるため、これらの試験の安全性データは別々に提示した。

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。EU では、小児集団の 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。さらに、日本人における小児用量の詳細をモデリング及びシミュレーションにより検討中である。

表 1 - Overview of clinical studies conducted with caplacizumab

治験実施計画書の識別コード（添付資料番号） 試験の相 （資料の種類）	試験デザイン	投与方法・投与経路	実施国	被験者数	追跡調査期間	完了日 [a]
健康被験者を対象とした試験						
ALX-0081-01/06 （5.3.3.1-1） 第 1 相 （参考資料）	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、用量漸増	単回投与: カプラシズマブ又はプラセボ: 0.5 mg、1 mg、2 mg、4 mg、 8 mg、12 mg 静脈内投与	ドイツ	健康被験者（男性） 予定: 36～60 名: 6 コホート: 各 6 名又は DLT が見られた場合には 10 名 評価: 40 名: コホート 1～5: 各 6 名、コホート 6: 10 名（ただし、DLT は見られなかった）	2～3 週間	2007 年 8 月 22 日
ALX-0681-1.1/08 （5.3.3.1-2） 第 1 相 （参考資料）	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較 ステージ A: 単回投与（用量漸増） ステージ B: 反復投与	ステージ A: 単回投与 カプラシズマブ又はプラセボ: 2 mg, 4 mg, 8 mg, 10 mg, 16 mg ステージ B: 反復投与 カプラシズマブ又はプラセボ: 10 mg/日（7 日間、14 日間） 皮下投与	オランダ	健康被験者（男性・女性） 予定: 36 名 評価: 36 名	3 週間	2009 年 5 月 22 日
ALX0681-C102 （5.3.1.2-1） 第 1 相 （参考資料）	非盲検、ランダム化、単回投与、クロスオーバー	単回投与: カプラシズマブ凍結乾燥製剤又はカプラシズマブ液体製剤: 10 mg 皮下投与	英国	健康被験者（男性） 予定: 24 名 評価: 24 名	4 週間	2014 年 9 月 20 日

治験実施計画書の識別コード（添付資料番号） 試験の相 （資料の種類）	試験デザイン	投与方法・投与経路	実施国	被験者数	追跡調査期間	完了日 [a]
ALX0681-C103 （5.3.3.3-1） 第 1 相 （評価資料）	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照 パート I: 単回投与（用量漸増） パート II: 反復投与	単回投与 カプラシズマブ又はプラセボ: 5 mg 静脈内投与、10 mg 静脈内投与、10 mg 皮下投与 反復投与 カプラシズマブ又はプラセボ: 10 mg/日（7 日間）皮下投与	US	健康被験者（日本人・白人） 予定: 60 名 評価: 60 名	4 週間	2017 年 10 月 19 日
後天性 TTP 患者を対象とした試験						
ALX-0681-2.1/10 （TITAN） （5.3.5.1-1） 第 2 相 （参考資料）	単盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同	カプラシズマブ又はプラセボ: 10 mg/日（連日 PE 期間 + 30 日間の連日 PE 後期間、最長 90 日までの全治験薬投与期間） 静脈内投与（初回投与）、皮下投与（2 回目以降の投与）	オーストラリア、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、スペイン、スイス、英国及び US	後天性 TTP 患者 予定: 110 名 評価: ランダム化: 75 名 投与: 72 名	1 年	2014 年 3 月 14 日

治験実施計画書の識別コード（添付資料番号） 試験の相 （資料の種類）	試験デザイン	投与方法・投与経路	実施国	被験者数	追跡調査期間	完了日 [a]
ALX0681-C301 （HERCULES） （5.3.5.1-2） 第 3 相 （評価資料）	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同	カプラシズマブ又はプラセボ: 10 mg/日（連日 PE 期間 + 30 日間の連日 PE 後期間 + 任意の最長 4 週間の投与延長期間） 静脈内投与（初回投与）、皮下投与（2 回目以降の投与）	オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ハンガリー、イスラエル、イタリア、オランダ、スペイン、スイス、トルコ、英国及び US	後天性 TTP 患者 予定: 132 名 評価: ランダム化: 145 名 投与: 144 名	4 週間	2017 年 8 月 16 日
EFC16297 (ALX0681-C202) （5.3.5.2-1） 第 2/3 相 （評価資料）	非盲検、多施設共同	カプラシズマブ: 10 mg/日（連日 PE 期間 + 30 日間の連日 PE 後期間 + 任意の最長 8 週間の投与延長期間） 静脈内投与（初回投与）、皮下投与（2 回目以降の投与）	日本	日本人後天性 TTP 患者 予定: 15 名（評価可能例） 評価: 投与: 21 名	4 週間	2021 年 5 月 19 日
ALX0681-C302/LTS16371 （Post-HERCULES） （5.3.5.2-2） 第 3 相 （参考資料）	非盲検、多施設共同	再発（増悪又は再燃）した場合: カプラシズマブ: 10 mg/日（連日 PE 期間 + 30 日間の連日 PE 後期間 + 任意の最長 4 週間の投与延長期間） 静脈内投与（初回投与）、皮下投与（2 回目以降の投与）	オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ハンガリー、イタリア、イスラエル、スペイン、スイス、トルコ、英国及び US	後天性 TTP 患者 予定: ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した全ての患者 評価: 104 名	3 年	2020 年 10 月 23 日

治験実施計画書の識別コード（添付資料番号） 試験の相 （資料の種類）	試験デザイン	投与方法・投与経路	実施国	被験者数	追跡調査期間	完了日 [a]
PCI 患者を対象とした試験（本申請と異なる適応症）						
ALX-0081-1.2/08 （5.3.5.4-1） 第 1 相 （参考資料）	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較 二重盲検期 ステージ A: 単回投与（用量漸増） ステージ B: 反復投与 非盲検延長期	二重盲検期 ステージ A: 単回投与 カプラシズマブ又はプラセボ: 2 mg, 4 mg, 6 mg, 9 mg ステージ B: 反復投与 カプラシズマブ又はプラセボ: 初回 6 mg、その後 6 時間ごとに 4 mg を 3 回 非盲検延長期 カプラシズマブ: 初回 6 mg、その後 6 時間ごとに 4 mg を 3 回 静脈内投与	ベルギー	PCI を受けた安定狭心症患者 予定: 46～64 名 評価: 46 名	3 か月	2009 年 1 月 8 日（二重盲検期）、 2009 年 11 月 17 日（非盲検延長期）
ALX-0081-2.1/09 （5.3.5.4-2） 第 2 相 （参考資料）	非盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間比較、多施設共同	反復投与 カプラシズマブ: 初回 6 mg、その後 6 時間ごとに 4 mg を 3 回 ReoPro: 0.25 mg/kg（急速注射）+ 0.125 µg/kg/min（12 時間） 静脈内投与	オーストリア、ベルギー、チェコ、ドイツ、イスラエル、ポーランド及びスイス	標準的な抗血栓治療を受けている高リスク PCI 患者 予定: 368 名 評価: 364 名	1 年	2012 年 3 月 29 日

DLT = 用量制限毒性、PCI = 経皮的冠動脈形成術、PE = 血漿交換、TTP = 血栓性血小板減少性紫斑病、US = 米国
a 最後の被験者の完了日

1.4 規制当局との対面助言等の経緯

カプラシズマブの開発にあたり、医薬品医療機器総合機構との治験相談を以下のとおり実施した（Module 1.13 [[redacted]議事録]）。

1.4.1 [redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）

[redacted]について協議した。また、[redacted]についても相談した。

[redacted]に対する主な助言を以下に示す。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

また、[redacted]なお、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において、[redacted]について相談し、[redacted]

1.5 海外臨床データの使用

現在、後天性 TTP の主な治療は、自己抗体及び ULvWF を除去し ADAMTS13 を補充する PE と自己抗体の形成を抑制させる免疫抑制薬（ステロイド薬、リツキシマブなど）の組み合わせであり、世界的に同様である (24, 29)。

カプラシズマブの臨床試験は、EU、US、及び日本等で実施された。

本CTDに示す臨床データの根拠として使用した試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 Guideline for Good Clinical Practiceの定めるところにより、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制、並びにEC指令2001/20/ECの倫理原則にも従っている。

2　生物薬剤学に関する概括評価

全ての測定法は臨床試験の試料測定を実施する前にバリデートした。血漿中カプラシズマブ濃度測定法及び抗カプラシズマブ抗体（ADA）測定法をそれぞれ Module 2.7.1 [2.1 項] 及び [2.2 項] に記載する。薬力学（PD）マーカーであるリストセチン誘導血小板凝集（RIPA）及びリストセチン・コファクター活性（RICO）の測定法は Module 2.7.1 [2.3 項]、von Willebrand 因子抗原（vWF:Ag）測定法は Module 2.7.1 [2.4 項] に記載する。

ALX0681-C103 試験を除く第 2 相試験までの臨床試験では-20°C で凍結保存された注射用液体製剤を使用した。本製剤は、ゴム栓及びアルミニウムクリンプキャップ付き単回使用 2R ガラスバイアルに無菌充填された無色透明の溶液で、保存料を添加しておらず、発熱性物質の混在は認められない。本製剤 1 バイアル中に注射液 2.4 mL（カプラシズマブ：12 mg［濃度：5 mg/mL］）を含み、添加剤として注射用水、塩化カリウム（0.48 mg）、リン酸二水素カリウム（1.22 mg）、リン酸水素ナトリウム水和物（4.20 mg）、塩化ナトリウム（19.20 mg）、グリシン（36.02 mg）、及びポリソルベート 80（0.51 mg）を含有する。

第 1 相 ALX0681-C103 試験、第 2/3 相 ALX0681-C202（EFC16297）試験及び第 3 相 ALX0681-C301 試験並びに ALX0681-C302 試験では注射用凍結乾燥粉末製剤を使用した。本製剤は製造販売用にも使用する予定である。本製剤は、ゴム栓及びアルミニウムクリンプキャップ付き単回使用 2R ガラスバイアルに無菌充填され、防腐剤を添加しておらず、発熱性物質の混在は認められない。本製剤 1 バイアル中にカプラシズマブ 12.5 mg を含み、プレフィルドシリンジに充填された注射用水で溶解して用いる。凍結乾燥粉末は添加剤として無水クエン酸（0.21 mg）、クエン酸ナトリウム水和物（5.58 mg）、精製白糖（70.00 mg）、及びポリソルベート 80（0.11 mg）を含有する。

ALX0681-C102 試験において、両剤（注射用液体製剤と凍結乾燥製剤）の生物学的同等性を検証した。この試験は健康成人男性 24 名を対象に少なくとも 14 日間の休薬期間を設けたクロスオーバー試験であった。カプラシズマブ 10 mg を皮下投与したとき、実投与量で標準化した $AUC_{0-\infty}$（$AUC_{0-\infty}$_D）及び C_{max}（C_{max}_D）の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 102.40%（97.77～107.25%）及び 97.22%（93.81～100.75%）であり、有意水準 10%で生物学的に同等であった。さらに両製剤の同等性／同質性は、in vitro 及び in vitro の力価試験並びに標的結合試験においても検証された（Module [3.2.S.2.6] 及び [3.2.P.2.3]）。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　薬物動態

健康被験者におけるカプラシズマブの PK プロファイルは、ALX-0081-01/06 試験（単回静脈内［IV］投与）、ALX0681-C102 試験（単回皮下［SC］投与）、ALX0681-1.1/08 試験（単回及び反復 SC 投与）及び ALX0681-C103 試験（単回 IV 投与、単回及び反復 SC 投与）において評価した。患者におけるカプラシズマブの PK は、ALX-0081-1.2/08 試験 （PCI 患者を対象とした単回及び反復 IV 投与）、ALX-0081-2.1/09 試験（高リスク PCI 患者を対象とした反復 IV 急速投与）、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験、後天性 TTP 患者を対象とした単回 IV 及び反復 SC 投与）、ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験、後天性 TTP 患者を対象とした単回 IV 及び反復 SC 投与）及び ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験、後天性 TTP 患者を対象とした単回 IV 及び反復 SC 投与）において評価した（**表 1**）。血漿中濃度―時間推移、ノンコンパートメント解析及び PK/PD モデル解析の結果の詳細は Module [2.7.2] に示す。

健康被験者を対象とした最初の臨床試験では、非線形の用量依存的な PK が認められた。これは交差反応性を示す動物種であるカニクイザルを対象とした非臨床試験の結果と一致した（Module [2.6.4]）。

カプラシズマブは速やかかつほぼ完全に吸収され、標的分子である vWF に結合し、血液量の多い臓器に分布する。非臨床試験では、vWF に結合したカプラシズマブは肝臓で異化される一方、遊離型のカプラシズマブは腎臓に取り込まれたのち消失されると考えられた（Module [2.7.2]）。

カプラシズマブの PK は健康被験者、PCI 患者及び後天性 TTP 患者を対象とした臨床試験で得られたデータに基づいて開発された標的分子を介した薬物動態モデルによって適切に記述された。このモデルは、PK が標的である vWF の発現に依存していることや、提案されている 1 日 10 mg の SC 投与時の健康被験者と後天性 TTP 患者でのカプラシズマブのトラフ濃度の違いを説明している。すなわち、後天性 TTP 患者のように vWF:Ag の血中レベルが高いと、体循環中に保持される薬物-標的複合体の割合が増加するため、カプラシズマブの消失半減期（$t_{1/2}$）は、カプラシズマブ濃度及び vWF:Ag の血中レベルに依存する。このモデルは、後天性 TTP 患者では、疾患が標的の体内動態に及ぼす影響と、PE による遊離型薬物及び薬物-標的複合体の除去に及ぼす影響も考慮したものである。

後天性 TTP 患者集団では、性別、年齢、人種、血液型、併用薬（抗凝固剤、免疫抑制薬及び抗生物質）、ADA クラスは、カプラシズマブの PK に影響を及ぼさなかった。体重は PK に影響を及ぼすが、想定される用量での曝露の範囲内では、極端な体重の患者であっても PD に大きな違いを生じることはないと考えられる。

肝機能障害又は腎機能障害がカプラシズマブの PK に及ぼす影響についての正式な試験は実施しなかった。PK/PD モデルでは、ベースラインのクレアチニンクリアランス（CRCL）で表される腎機能が統計的に有意な影響を及ぼしたが、重度の腎機能障害の条件下で予測される曝露量（AUC_{ss}）の増

加は限定的であった。臨床試験において重度の腎機能障害を有する患者で、AE の追加リスクは認められなかった。

カプラシズマブは、免疫抑制薬と併用されることがある。これらの薬剤がカプラシズマブの PK に及ぼす影響についての情報はないが、ナノボディはモノクローナル抗体と同様に、通常のタンパク質分解酵素によって異化されると考えられ、シトクロム P450 分子種やその他の薬物代謝酵素、トランスポーターとは直接相互作用しないため、重大な影響はないと考えられる。また、カプラシズマブは免疫抑制薬の PK に間接的な影響も与えないと考えられる。

非臨床試験では、後天性 TTP 患者におけるカプラシズマブの提案された最大投与量と比較して 24.1 倍という大きな安全性マージンが示された（典型的な後天性 TTP 患者における定常状態曝露量［$AUC_{SS,24h}$］のモデル予測値に基づく比較）。しかしながら過量投与の場合、カプラシズマブの薬理作用に基づき、出血のリスクが増加する可能性がある。そのため、添付文書の「重要な基本的注意」の項で、本剤の投与時は出血の徴候及び症状がないかを注意深く観察すること、臨床的に重大な出血が見られた場合はカプラシズマブの投与を中断することとしている。

ALX0681-C103 試験のデータから算出したバイオアベイラビリティは日本人と白人被験者で類似しており、日本人被験者において白人被験者に比べて曝露量がやや高かったが、ベースラインの vWF:Ag 濃度及び体重の差に起因するものと考えられた。また、ALX0681-C103 試験で実施された母集団 PK 解析では、人種（白人 vs.日本人）は薬物体内動態パラメータに統計的に有意な影響を及ぼさないことが判明した。日本の後天性 TTP 患者（ALX0681-C202 試験）で観察されたカプラシズマブ濃度は、海外の後天性 TTP 患者（ALX0681-C301［HERCULES］試験）で観察された濃度の広い範囲内に収まっているものの、平均して ALX0681-C301（HERCULES）試験で観察された濃度よりも高い結果であった。日本人の後天性 TTP 患者で観察されたカプラシズマブの総血漿中濃度は、海外の後天性 TTP 患者の上位四分位で観察されたものと同程度であった。

3.2　薬力学

カプラシズマブには 2 つの主要な薬理学的特徴がある。カプラシズマブは、vWF の A1 ドメインと結合し、vWF と血小板との相互作用を特異的に阻害する。さらに、カプラシズマブは vWF の体内動態に影響を与え、vWF:Ag 値及び凝固第 VIII 因子活性（FVIII:C）値は、本剤の投与期間中に一過性に低下する。

RIPA - RICO

カプラシズマブの標的阻害の薬理効果は、vWF 活性の 2 つのバイオマーカー、すなわち、RIPA 及び RICO を用いて評価した（Module [2.7.2]）。初期の臨床試験はバイオマーカーとして RIPA を用い、ALX-0081-1.2/08 試験以降の試験では RICO を用いた。カプラシズマブによる vWF を介した血小板凝集の完全な阻害は、RIPA 及び RICO レベルがそれぞれ 10%及び 20%未満に低下することを指標とした。

健康被験者を対象とした SC 投与では、10 mg 以上の投与量で少なくとも 24 時間、安定した標的阻害効果が得られた。また、この 10 mg の SC 投与では、ベースラインの vWF:Ag 値、体重、人種に関係なく、後天性 TTP 患者の vWF を介した血小板凝集を全投与期間にわたって完全に阻害することができた。すべての臨床試験において、RICO 活性は、治験薬投与の中止から 7 日以内にベースラインの値に回復した。

vWF:Ag – FVIII:C

標的分子である vWF の体内動態に対するカプラシズマブの薬理効果は、バイオマーカーとして vWF:Ag と FVIII:C を用いて評価した。すべての臨床試験において、カプラシズマブの投与により、vWF:Ag 値が低下した。vWF は FVIII のキャリアとして機能するため、vWF:Ag 値の低下は FVIII:C 値の低下をもたらした。

健康被験者を対象とした試験では、全投与群で vWF:Ag 濃度が投与前と比較して 20～70%減少した。FVIII:C のレベルはベースラインから 20～65%減少し、vWF:Ag の減少と一致していた。数時間以内に最大減少が観察された。反復投与した場合、vWF:Ag と FVIII:C の減少は治験薬投与期間中持続した。健康被験者を対象とした全ての試験において、いずれのバイオマーカーも最終投与後 2 日以内におおむね正常範囲内に回復した。

後天性 TTP 患者を対象とした試験では、vWF:Ag 及び FVIII:C は、ベースラインから平均 30～50%低下し、投与後 1～2 日で最大値に達した。この減少は治験薬投与期間中も持続し、追跡調査期間の Day 7 にはベースラインレベルに回復した。

vWF:Ag 及び FVIII:C の値の減少は、カプラシズマブと vWF の複合体の消失が増加した結果であるが（Module 4.2.1.1[A068-NC-20[redacted]-004 試験]）、その消失のメカニズムはまだ解明されていない。しかしながら、カプラシズマブ投与中の vWF:Ag 値は正常範囲内にとどまり、投与終了後数日以内に vWF:Ag 値がベースライン値に戻ることから、その減少は一過性のものである。

健康被験者を対象とした ALX0681-C103 試験において、カプラシズマブ 10 mg を単回 IV 又は SC 投与したとき、RICO の抑制は日本人及び白人被験者で同等であり、RICO 活性の完全な抑制（20%未満）がそれぞれ投与後 24 及び 48 時間まで認められた。また、カプラシズマブ 10 mg SC 投与では、日本人と白人で vWF:Ag 値の低下が同様であった。日本（国内第 2/3 相試験 ALX0681-C202）及び海外の後天性 TTP 患者（ALX0681-C301［HERCULES］試験）で観察された PD プロファイルは、日本人患者において本剤の平均曝露量が外国人患者に比べてやや高かったにもかかわらず、RICO 活性及び vWF:Ag 値の時間推移から類似していると考えられる。

QT/QTc 評価

カプラシズマブの分子構造と大きさ、標的特異性、非臨床試験で心電図や心臓血管への影響が見られなかったこと（Module [2.6.2]、Module [2.6.6]）、完了した臨床試験で臨床的に関連する心電図所見が見られなかったことから、カプラシズマブは QT 間隔を延長しないと考えられる（Module [2.7.4]）。

3.3 免疫原性

臨床免疫原性に関する方法及び結果についての要約は、Module 2.7.1 [2.2 項] 及び Module 2.7.2 [4.1 項] に示す。これらの結果の概要を以下に示す。

カプラシズマブの免疫原性は、健康被験者、PCI を受けた患者及び後天性 TTP 患者を対象とした 10 の臨床試験（ALX-0081-01/06 試験、ALX-0681-1.1/08 試験、ALX-0081-1.2/08 試験、ALX-0081-2.1/09 試験、ALX-0681-2.1/10 ［TITAN］試験、ALX0681-C102 試験、ALX0681-C103 試験、ALX0681-C301 ［HERCULES］試験、ALX0681-C302［LTS16371/Post-HERCULES］試験、ALX0681-C202［EFC16297］試験）で評価した。5 つの第 1 相試験（ALX-0081-01/06 試験、ALX-0681-1.1/08 試験、ALX-0081-1.2/08 試験、ALX0681-C102 試験、ALX0681-C103 試験）では、カプラシズマブの投与を受けた被験者に治験薬投与下で産生された抗カプラシズマブ抗体（TE-ADA）は検出されなかった。PCI を受けている高リスク患者を対象とした第 2 相試験（ALX-0081-2.1/0.9 試験）では、被験者の 10.9%に TE-ADA が検出された。中和抗体は検出されず、免疫原性に関連した AE は発現しなかった。後天性 TTP 患者を対象とした 4 つの臨床試験（ALX-0681-2.1/10［TITAN］試験、ALX0681-C301［HERCULES］試験、ALX0681-C302［LTS16371/Post-HERCULES］試験、ALX0681-C202［EFC16297］試験）では、カプラシズマブ群の 3.1～14.3%に TE-ADA が認められたが、免疫原性に関連する AE は報告されなかった。さらに、ALX0681-C301（HERCULES）試験、ALX0681-C302［LTS16371/Post-HERCULES］試験及び ALX0681-C202［EFC16297］試験では、中和エピトープ解析法（NECA）及び薬理活性の阻害に基づく中和抗体（NAb）測定法を行い、ADA 陽性試料の特性を評価した。治験薬投与下で産生された中和抗体（TE-NAb）は、NECA では 2.7～14.3%、薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法では 0～12%の範囲であった。これらの試験においても TE-ADA 及び TE-NAb は、PK、PD、有効性及び安全性には影響を及ぼさなかった。

カプラシズマブと結合する既存抗体（pre-Ab）は臨床試験及び市販血清試料の評価において認められた。これらの pre-Ab が検出された被験者数は 4～63%であった。後天性 TTP 患者において、pre-Ab は、患者自身が産生することもあれば、血漿交換の際にドナーの血漿に由来することもある。これらの pre-Ab が PK、PD、臨床効果及び安全性には影響を及ぼさなかった。また、カプラシズマブを投与した日本人及び海外の後天性 TTP 患者集団との間で、pre-Ab、TE-ADA 及び TE-NAb に意味のある差は認められなかった。

上記の評価と現在入手可能なデータに基づき、カプラシズマブは、免疫原性に関して低リスクの治療用タンパク質に分類される。カプラシズマブの様々な試験で得られた免疫原性の結果の概要は、Module 2.7.2 [4 項] に示す。

3.4 用法・用量の妥当性

カプラシズマブの推奨用法・用量において、完全な血小板の vWF への結合の阻害及び安全性が示された。健康被験者を対象に、異なる用量のカプラシズマブを単回 SC 投与したところ、安定した標的 vWF 阻害（RICO 活性を指標として評価）を少なくとも 24 時間持続するためには、10 mg 以上のカプラシズマブが必要であることが示された（Module 2.7.2 [3.1.2.1 項]）。健康被験者と後天性 TTP 患者から得られた血漿試料を用いて検討したところ、vWF:Ag レベルが健康被験者より後天性 TTP 患者で高いにもかかわらず、完全な標的阻害のための標的占有率が両対象集団で同程度であることが確認された（Module 5.3.1.4 [A068-C-20[redacted]-013]）。さらに、vWF:Ag レベルは、カプラシズマブの有効濃度を規定する決定因子であることが示された（Module 5.3.1.4 [A068-C-20[redacted]-013]）。後天性 TTP 患者には、カプラシズマブ 10 mg を IV 投与した後、初回の PE 後に 10 mg を毎日 SC 投与する用法が適用された。この用法・用量では、カプラシズマブを投与した全ての患者において、完全な標的阻害が認められた。このことはカプラシズマブの血漿中濃度が約 500 ng/mL 以上になることから判断された（Module 2.7.2 [3.1.2.1 項] 及び Module 5.3.5.3 [A068-C-20[redacted]-001]）。

PK/PD の最終モデルを用いたシミュレーションでは、10 mg を 1 日 1 回投与したときのカプラシズマブの平均濃度の中央値が 520 ng/mL と推定された。すなわち、後天性 TTP 患者の目標濃度を達成できると予測され、カプラシズマブの推奨用法・用量を支持する結果となった。1 日 5 mg の投与では、最適な標的阻害効果が得られないことが予測され、1 日 15 mg のカプラシズマブの投与では、後天性 TTP 患者集団全体に実質的な利益をもたらさないと考えられる。したがって、第 2 相及び第 3 相試験で使用された用量である 10 mg は、利用可能なデータによって後天性 TTP 治療に用いる用量として、十分に支持されると考えられる（Module 2.7.2 [3.1.2.1 項] 及び Module 5.3.5.3 [A068-C-20[redacted]-001]）。

日本人後天性 TTP 患者集団で認められたカプラシズマブの平均曝露量は、海外後天性 TTP 患者集団と比較すると高かったが、海外後天性 TTP 患者集団のうち上位四分位数（第 3 四分位数）より高い曝露量の集団と、日本人後天性 TTP 患者集団の暴露量は同程度であった。RICO 活性及び vWF:Ag 値から判断して、日本人後天性 TTP 患者においても迅速かつ完全な vWF 活性の阻害が認められており、海外第 2 相及び第 3 相試験で観察されたのと同様の PD プロファイルが示された。海外後天性 TTP 患者と比較して、日本人後天性 TTP 患者集団において有害事象の発現割合が高い傾向は認められず、同様の安全性プロファイルが示された。国内外の後天性 TTP 患者で同様の PD 及び安全性プロファイルが認められたことを踏まえると、日本人患者集団で曝露量の平均値が高かったことに臨床的な意義はなく、日本人患者において用量調整は必要ないと考えられる。

カプラシズマブの臨床開発では、ALX-0681-2.1/10 試験（TITAN 試験）及び ALX0681-C301 試験（HERCULES 試験）において小児患者の登録を試みたものの、臨床試験に 18 歳未満の患者を組み入れることはできなかった。このような集団における後天性 TTP の発症率が極めて低いことから、18 歳未満の患者集団を対象とした臨床試験は実施不可能と考えられる。

15 歳以上 18 歳未満の青年患者における適切な投与計画を確立するために、日本人青年患者（15 歳以上 18 歳未満）及び低体重患者（体重：30 kg 以上 40 kg 未満）を対象にカプラシズマブ投与後の曝露量及びPDプロファイルの予測値を算出するためにモデリング＆シミュレーション解析を実施した。

本解析に基づき、日本人青年及び低体重の後天性 TTP 患者集団において、それぞれ 18 歳以上及び体重 40 kg 以上の成人患者集団と比較して、カプラシズマブの PK 及び PD に臨床的に重要な違いはないと考えられる。

さらに、2 歳以上の小児における適切な投与計画を確立するために、小児及び成人後天性 TTP 患者を対象にカプラシズマブ投与後の曝露量及び PD プロファイルの予測値を算出するモデリング＆シミュレーション解析を実施した。体重によらない 1 日 10 mg の固定用量を SC 投与したときのシミュレーションより、低体重の小児、すなわち主に 10 歳未満の小児においては、より高い曝露が認められ、低体重の患者における用量調整の必要性が示唆された。本シミュレーション解析の結果より、体重 40 kg 以上の 12 歳以上 15 歳未満の小児においては、成人と比較して同様の曝露量を達成するための推奨用量は 10 mg であり、体重が 40 kg 未満の場合は 5 mg であった。年齢の差に基づく差は予想されないため、2 歳以上 12 歳未満の小児にも同じ推奨用量が適用され、体重 40 kg 以上の場合は 10 mg、40 kg 未満の場合は 5 mg が推奨される。

カプラシズマブは、増悪のリスク期間である連日の PE 治療を中止した後、30 日間連日投与される。第 3 相試験と同様に、発症した TTP エピソードの再発に関する多くのリスク要因を考慮して、この 30 日間を超えて SC 投与を継続することができる。大多数の被験者は、カプラシズマブを PE 治療を中止した後、さらに 30 日間投与することが予想される。約 10～20%の患者は、連日 PE 後期間の 30 日目に血小板数が正常になるが、ADAMTS13 活性が 10%未満の状態が続いている。Hie らがそのような患者にリツキシマブを投与したところ、ADAMTS13 活性レベルは 1 か月以内に中央値 35%まで回復し、さらに 3 か月後には中央値 46%まで上昇した(26)。したがって、この集団では、カプラシズマブと最適な免疫抑制薬を併用した治療を、基礎疾患である自己免疫疾患の徴候が消失するまで延長することができると考えるのが妥当である。添付文書の「用法・用量」の項では、第 2 相及び第 3 相試験で使用されたように、PE 期間中及び PE 後 30 日間の用法・用量を推奨している。また、患者の状態に応じて本剤の投与を継続可能とする。

推奨用法・用量に関する詳細は、Module 2.7.3 [4 項] に示す。

4　有効性の概括評価

後天性 TTP 患者を対象としたカプラシズマブの有効性は、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験）、ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）、ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）の結果に基づいて評価した。また、ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した患者を対象とした ALX0681-C302 （LTS16371/Post-HERCULES）試験（海外第 3 相継続試験）の結果から、カプラシズマブの長期有効性を補足した。

4.1　ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験）

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験）は、後天性 TTP 患者におけるカプラシズマブの有効性と安全性を探索するために実施された。

4.1.1 試験デザイン

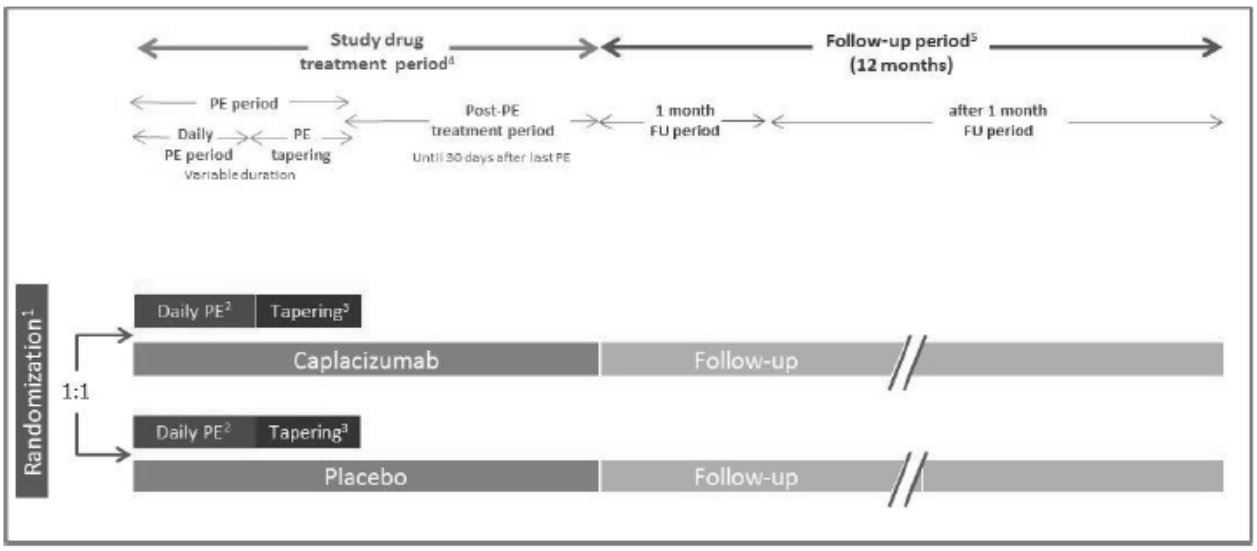
ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験は、PE 実施が必要な後天性 TTP の急性発症を有する患者を対象とした第 2 相、ランダム化、単盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である (30)。用法・用量は、初回 10 mg 投与後のリストセチン・コファクター活性（RICO）検査の結果により決定されるため、単盲検の試験デザインが用いられた。本検査の結果は、治験薬の割付けのために実施医療機関の担当者に対して非盲検とした。

治験参加の適格性が確認された被験者は、カプラシズマブ又はプラセボに 1:1 の比率でランダム化された。標準治療（連日 PE 及び補助的な免疫抑制薬［ステロイド薬、リツキシマブなど］）に加えて、PE 期間中及び最後の PE 後 30 日間は毎日カプラシズマブ又はプラセボが投与された。

主要評価項目（血小板数 150,000/μL 以上［150×10^9/L 以上］の正常化までの期間）並びに副次評価項目（完全寛解に達した被験者数及び割合、 TTP 増悪の被験者数及び割合、TTP が再燃した被験者数及び割合）を治験薬の最終投与後 30 日までに評価した。また、再燃及び長期的な結果を確認するために、最後の治験薬投与後、最長 1 年間追跡することとした。

試験デザインの概要を図 4 に示す。

図 4 - Overview of the design and study periods of Phase II Study ALX-0681-2.1/10



1 Subjects were randomized prior to the start of PE treatment. After the approval and implementation of Clinical Study Protocol Version 12.0, a subject could be randomized after an initial PE session, in which case the next PE session was designated as the first PE on-study.
2 Daily PE treatment period
3 PE tapering: optional, per local standard site practice.
4 Study drug treatment period: covers the period from the date of first study drug administration till the date of the last study drug administration. The treatment period incorporates a period of variable duration during which PE was administered and a 30-day post-PE period, starting from the date of the last PE.
5 Follow-up period: covers the period from the date of the last study drug administration till the date of the 12-month follow-up visit. The follow-up period incorporates the "1-month follow-up period" (from the date of last study drug administration until the date of the 1-month follow-up visit) and the "after 1-month follow-up period" (from the date of the 1-month follow-up visit until the date of the 12-month follow-up visit).
aTTP = acquired thrombotic thrombocytopenia purpura; PE = plasma exchange; FU = follow-up

本疾患は患者数が特に少ない希少疾病であることから被験者の募集が困難な状況が続いたため、治験依頼者は早期に試験を終了した。これはデータの事前解析の結果から決定されたものではなく、それまでに収集された有効性と安全性データが解析され、その後の臨床開発に関する意思決定の根拠とされた。実施医療機関で試験中の被験者がいる場合には、1 か月の追跡調査期間まで評価することとした。また、被験者が既に 1 か月の追跡調査期間を超えている場合には、実施医療機関は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに予定の又は該当する場合には予定外の来院時の調査を実施することとした。いずれの場合にも、既に試験に含まれる全ての被験者の安全性の追跡調査が適切に実施されるように必要な対応を実施した。倫理委員会と規制当局には、試験の早期終了について書面で通知した。

4.1.1.1 有効性評価項目

主要有効性評価項目は、血小板数の正常化（150×10^9/L 以上）までの期間とし、血小板数の正常化の最初の報告の 48 時間後に、新たな測定により血小板数 150×10^9/L 以上及び LDH が基準範囲上限（ULN）の 2 倍以下であることを確認することとした。後天性 TTP における血小板減少症は、血栓性

微小血管症における血小板の消費に関連している。したがって、血小板数は、血栓性微小血管症の直接的又は実現可能な評価項目がない状況では、それによって引き起こされる潜在的な疾患の有効な評価項目であると考えられる。さらに、血小板数の正常化は、連日 PE 実施を中止する際の主な決定要因である。

本試験の主な副次有効性評価項目を以下に示す。後天性 TTP の急性期におけるカプラシズマブ投与による有効性の更なる評価を行った。

- 完全寛解（血小板数の正常化が確認され増悪がないと定義）に達した被験者数及び割合
- TTP 増悪の被験者数及び割合（血小板数の最初の正常化後の血小板減少症の再発で、連日 PE の再開を必要とし、30 日間の連日 PE 後期間中に発現するものと定義）並びに最初の後天性 TTP 増悪までの期間
- TTP 再燃（血小板数の最初の正常化後の血小板減少症の再発で、連日 PE の再開を必要とし、30 日間の連日 PE 後期間後に発現するものと定義）した被験者数及び割合
- PE 期間内及びその後の治験薬投与期間内の総死亡率

さらに、これらの事前に規定した有効性評価項目に加えて、以下の事後評価項目を定義し、試験結果の理解を深め、試験開始以後に得られた後天性 TTP に関する情報を整理し、この患者集団における臨床的ベネフィットを更に評価するために解析した。

- 最終治験薬投与後の 1 か月の追跡調査までに TTP 増悪又は再燃を有する被験者の数及び割合
- 連日 PE 期間、連日 PE 後期間、及び全治験薬投与期間中の PE 日数
- 悪化と再燃に関連する ADAMTS13 活性の詳細な解析：TTP の再燃リスクを定義するために本解析で使用される ADAMTS13 活性カットオフは、治験実施計画書で規定されていた 5%カットオフではなく、科学的な文献 (26) を参照し 10%とした。
- 臓器障害マーカーである LDH、トロポニン T 又は I、並びにクレアチニンの医療機関での検査値に基づく正常化までの期間
- 臨床データベースで報告された有害事象の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）「塞栓および血栓」に基づく、治験薬投与期間中の重大な血栓塞栓性イベントの発現割合
- 難治性 TTP（（1）7 日間の連日 PE 後の血小板数正常化未達［血小板数 150×10^9/L 未満を維持］(13)、又は（2）4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が見られず LDH が ULN を超える (1)と定義）の被験者の割合：後天性 TTP 患者では、難治性 TTP は予後不良（死亡リスクが高い）と関連している。

4.1.1.2 投与スケジュール

治験中の最初の PE 開始前に初回のカプラシズマブ 10 mg 又はプラセボを静脈内への急速注射により投与することとした。次いで、PE 終了後及び最終 PE 後 30 日間、治験薬 10 mg を 1 日 1 回皮下投与することとした。なお、治験責任医師の判断で、1 日あたり 1 回以上の PE を行うことができることとした。TTP 増悪による PE 再開の場合には、同じ投与スケジュールで治験薬投与を再開したが、最長投与期間は初回治験薬投与後 90 日までとした。

試験計画時に、後天性 TTP に対して承認された治療薬はなかったため、実薬対照ではなく、プラセボ対照デザインを用いた。カプラシズマブ群を含む全ての被験者は、後天性 TTP の治療のための実施医療機関のガイドラインに従って、標準治療及び治験責任医師によって適切と判断された治療を受けた。国際的に合意された治療はないため、治験実施計画書には標準治療の投与に関して規定しなかった。

4.1.1.3 治験実施計画書の改訂

本試験では、治験実施計画書（初版：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）を 12 回改訂した。全ての治験実施計画書改訂版の詳細を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.8.2] に示す。

主な変更点の概要を以下に示す。

当初、本試験は実施医療機関で測定された vWF-RICO 分析結果に基づいて投与量を調整することを可能としていた。事実上この RICO 検査結果は治験責任医師には非盲検となるため、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験は単盲検試験としてデザインされた。試験デザインで投与量調整を可能とした根拠は、全ての患者、特に vWF が非常に高い患者でも、完全に RICO を正常化させる（RICO 20%未満）ためであった。しかし、実施上の問題により、RICO の結果を適時利用可能とする状況を全ての実施医療機関で確保することはできなかった。加えて、更なる PK/PD モデリングにより、後天性 TTP 患者で期待される vWF の範囲を適切に維持するための 1 日 1 回の用量は 10 mg であることが示された。したがって、治験実施計画書は、RICO の結果に基づく用量調整の規定を削除するために改訂（第 8.0 版）された。単盲検デザインは、主要評価項目の客観性のために維持された。

なお、治験実施計画書第 8.0 版より前に本試験でランダム化された被験者はいずれも RICO に基づく投与量調整を行わなかった。

本試験の過程で、EU Pediatric Investigation Plan （PIP：EMEA-001157-PIP01-11）の要求事項を満たすため、思春期の被験者（12 歳以上 18 歳未満）の組入れを可能とした（治験実施計画書第 11.0 版）。思春期の被験者はカプラシズマブ群に割り付けることとし（ランダム化されなかった）、体重が 65 kg 以下の場合には体重で調整した投与量、又は体重が 65 kg 超の場合には成人投与量 10 mg を投与することとした。

当初、被験者は、発現している発作のための PE 実施の開始前にカプラシズマブ又はプラセボ群にランダム化されることとしていた。治験実施計画書第 12.0 版では、ランダム化前に初回 PE を実施することとした。この場合、次の PE を初回治験中 PE として指定し、ランダム化前の PE 終了から 24 時間以内に開始することとした。この治験実施計画書改訂は、PE 実施開始前に利用可能な期間内に、ス

クリーニング、患者への情報提供及び同意、並びにベースライン手順を完了できなかった状況であった患者を組入れ可能とすることによって、被験者の組入れを容易にするために採用された。

さらに、治験実施計画書第 12.0 版では、米国食品医薬品局（FDA）の助言に従って、主要有効性解析のための intent-to-treat（ITT）集団には、最初に計画された、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全てのランダム化被験者ではなく、全てのランダム化被験者を含めることとした。この改訂の結果、ITT 集団を、少なくとも 1 回の治験薬を受けた被験者 72 名ではなく、ランダム化された被験者 75 名とした。

4.1.1.4　統計解析

主要有効性解析は、全てのランダム化された被験者として定義された ITT 集団に基づいて行った。また、感度分析は、主要有効性評価項目の per protocol（PP）集団を対象として、複数の解析（ベースライン時の ADAMTS13 活性などの様々な共変量で調整した投与効果の解析、血小板数の正常化の確認の有無の解析、連日 PE 中のリツキシマブの使用の影響［バイアスの可能性］の評価）を行った。

主要及び副次有効性評価項目の解析

主要有効性解析として、ITT 集団を対象とし、血小板数の正常化までの期間を評価項目、投与群を独立変数とし、ランダム化前の 1 回の PE 実施の有無で層別した Kaplan-Meier（KM）解析を行った。何らかの理由による追跡不能（死亡を含む）、又は評価項目を達成しなかったために最初の治験薬投与後 30 日の規定期間を満たしていなかった場合には、観察が打ち切られた。主要有効性評価項目において、プラセボに対するカプラシズマブの優越性を評価するために、有意水準 2.5%で片側 Log-rank 検定を用いた。

副次評価項目の解析は ITT 集団を対象とし、多重性の調整は行わなかった。

副次評価項目の解析及び事後解析のための統計手法の詳細な説明については、Module 2.7.3 [2.1.7 項]及び Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.7]に示す。追加の事後解析については、Module 2.7.3 [2.1.7 項]及び Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum [Section 5]に示す。

4.1.2　ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の有効性の結果

本試験において、75 名（カプラシズマブ群 36 名、プラセボ群 39 名）の被験者がランダム化され、ITT 集団の対象となった。

年齢の平均値は 41.6 歳で、範囲は 19～72 歳であった。カプラシズマブ群の多くは女性（66.7%）であったのに対し、プラセボ群の約半数（51.3%）は女性であった。ほとんどの被験者（88.0%）の人種は白人であった。被験者の約 3 分の 2 では、今回の後天性 TTP 発作が初発であった。

本試験集団は、後天性 TTP の典型的なベースライン疾患特性を示し、群間に意味のある差異は見られなかった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の詳細については、Module 2.7.3 [2.1.9 項]に示す。治験薬投与期間中に使用された全ての併用薬（PE との関連性に関係なく）の事後解析で、最も頻繁に

使用された薬剤は全身性ステロイド薬（カプラシズマブ群 33 名［91.7%］、プラセボ群 36 名［92.3%］）であった（Module 2.7.3 [2.1.10 項]）。後天性 TTP の標準治療として、全身性ステロイド薬が使用された (24)。

後天性 TTP 患者に対してリツキシマブの使用が増加しているが、ほとんどの場合には標準治療としての使用ではなく、その使用は国と医療機関によって異なる。異なる期間中のリツキシマブを使用した被験者の割合の事後解析は、Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 addendum [Post-hoc Table 7.1.2]に示す。

連日 PE 期間中の後天性 TTP の治療のための併用薬としてのリツキシマブの使用は、カプラシズマブ群（2 名［5.6%］）ではプラセボ群（9 名［23.1%］）と比較して被験者数が少なかった。本試験でプラセボ群のリツキシマブ使用が多かった主な原因は、1 施設で連日 PE の Day 2 の標準治療の一部としてリツキシマブを使用しており、この施設で登録された 7 名のうち 5 名がプラセボにランダム化されたためと考えられる。

治験薬投与期間中にカプラシズマブ群の 9 名（25.0%）及びプラセボ群の 14 名（35.9%）が併用薬としてリツキシマブを使用した。全治験期間中（追跡調査を含む）、カプラシズマブ群の 19 名（52.8%）及びプラセボ群の 15 名（38.5%）がリツキシマブを使用した（Module 2.7.3 [2.1.10 項]）。

4.1.2.1 主要有効性評価項目

血小板数の正常化確認までの期間は、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群で有意に短かった（層別 Log-rank 検定 p=0.005）。プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では、任意の時点で血小板数の正常化を達成する可能性が約 2.2 倍高かった（ハザード比 = 2.197［95%信頼区間: 1.278, 3.778］）。

詳細については、Module 2.7.3 [2.1.11.1.1 項]に示す。

4.1.2.2 副次有効性評価項目

TTP の完全寛解、増悪及び再燃

初回連日 PE 後の完全寛解（血小板数の正常化が確認され増悪がないと定義）は、プラセボ群（46.2%［18/39 名］）と比較して、カプラシズマブ群（80.6%［29/36 名］）における割合が高かった。

増悪（30 日間の連日 PE 後期間中の再発）は、プラセボ群（11 名［28.2%］）と比較して、カプラシズマブ群（3 名［8.3%］）で少なかった。

治験薬の最終投与後、12 か月の追跡調査期間内に、カプラシズマブ群では 11 名（30.6%）に再燃（30 日間の連日 PE 後期間後の再発）が見られ、そのうちの 8 名（22.2%）は 1 か月の追跡調査期間内に発現した。一方、12 か月の追跡調査期間内に、プラセボ群では 3 名（7.7%）に再燃が認められた。再発と基礎免疫疾患の活動性との関係については、事後解析を行った。

詳細については、Module 2.7.3 [2.1.11.2.1 項]及び[2.1.11.2.2 項]に示す。

再発に関する ADAMTS13 活性（事後解析）

1 か月の追跡調査期間に再燃が見られたカプラシズマブ群 8 名のうち 7 名では、再発はカプラシズマブの最終投与後 10 日以内に見られた。これらの被験者では、ベースライン時、投与期間中及び投与

期間終了付近での ADAMTS13 活性は 10%未満であり、基礎免疫疾患の活動性が改善していなかったことが示された。同様に、増悪が見られたプラセボ群の 11 名のうち、データが利用可能であった被験者の大半で、ADAMTS13 活性は 10%未満であり、後天性 TTP 発作が十分に改善していなかったことが示された。逆に、増悪又は再燃のない被験者では、ADAMTS13 活性は投与期間終了付近にほぼ 10%以上の値に戻り、自己免疫疾患の活性が制御されたことが示唆された。これらのデータは、免疫抑制の強度を増加して基礎免疫疾患が改善するまでカプラシズマブの投与を延長するべきであるという仮説を支持するものであった。

詳細については、Module 2.7.3 [2.1.11.2.2.4 項]に示す。

死亡率

治験薬投与期間中に死亡は認められなかった。治験薬の最終投与後 1 か月の追跡調査期間中に、プラセボ群のみに 2 名（5.1%）の死亡が認められた。

詳細については、Module 2.7.3 [2.1.11.2.3 項]に示す。

重大な血栓塞栓性イベント（事後解析）

カプラシズマブの投与が、治験薬投与期間中の臨床的に意味のある重大な血栓塞栓性イベントの発現割合に及ぼす影響を評価するために、事後解析を行った。公表された報告によると、後天性 TTP 患者は生命を脅かす血栓塞栓性合併症（例えば、脳血管障害、心筋梗塞、静脈血栓症及び肺塞栓症）のリスクがあることが確認されており、一般的には疾患の急性期中に発現している (12, 31)。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験で報告された治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントの発現を特定するために、SMQ「塞栓および血栓」を用いた (32)。本解析では、臨床データベースの有害事象を SMQ で特定したが、血栓塞栓性イベントの予防に関するカプラシズマブの臨床的ベネフィットを反映するため、有効性の結果として本項に示す。

SMQ に基づいた有害事象の医学的レビューにより、24 件の重大な血栓塞栓性イベントが特定された。その結果、治験薬投与期間中における 1 件以上の重大な血栓塞栓性イベントは、カプラシズマブ群で 11.4%（4/35 名）、プラセボ群で 37.8%（14/37 名）に認められた（Module 2.7.3 [2.1.11.3 項]）。

難治性 TTP（事後解析）

難治性は、後天性 TTP 患者の生存に対する予後不良の指標である (1)。本試験の安全性解析対象集団における難治性 TTP の発生に関するデータを、難治性の 2 つの定義「7 日間の連日 PE 後の血小板数正常化未達」(13) 又は「4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が見られず、LDH が ULN を超える」(14) を用いて解析した。定義にかかわらず、カプラシズマブ群の難治性 TTP の被験者の割合は、プラセボ群と比較して低かった（難治性 TTP の前者の定義：カプラシズマブ群 5.7%［2/35 名］、プラセボ群 21.6%［8/37 名］、後者の定義 : カプラシズマブ群 0%［0/35 名］、プラセボ群 10.8%［4/37 名］）（Modul 2.7.3 [2.1.11.4 項]）(33)。

臓器障害マーカー（事後解析）

施設検査値に基づき LDH、トロポニン T 又は I 並びにクレアチニンの臓器障害マーカーの正常化までの期間に関する事後解析を行った。これらの解析から、カプラシズマブ群では臓器障害マーカーがより迅速に正常化する傾向が示された（Module 2.7.3 [2.1.11.5 項]）。

PE（事後解析）

全体として、治験薬投与中の PE 日数（平均値±標準偏差）は、カプラシズマブ群では 7.7±4.68 日、プラセボ群では 11.7±8.45 日であり、カプラシズマブ投与中に PE の必要性が低減されたことが示された（Module 2.7.3 [2.1.11.6 項]）。

4.1.3 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の結論

本試験の結果から、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では血小板数の正常化確認までの期間が有意に短かったことが示された。プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では任意の時点で血小板数正常化を達成する可能性が 2.2 倍高かった。また、カプラシズマブ群で治験薬投与中の PE の平均日数が少なかったことから、PE に関連する合併症の頻度も減少させると考えられる。さらに、カプラシズマブの血小板保護効果は、カプラシズマブ群で完全寛解が多く、増悪及び難治性 TTP の被験者が少なかったことによっても示された。

4.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）

ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）は、第 2 相試験で認められた後天性 TTP 患者におけるカプラシズマブの有効性及び安全性を確認するために実施された。

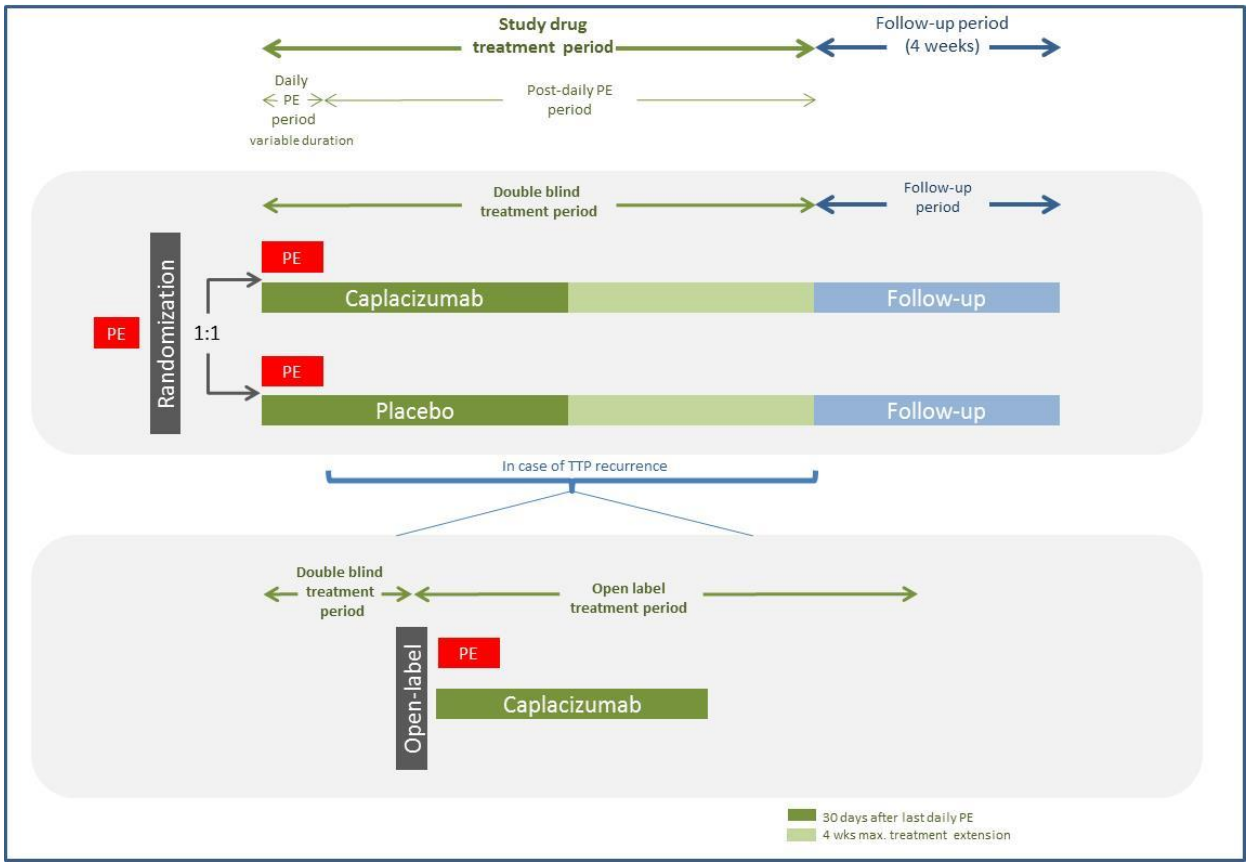
4.2.1 試験デザイン

ALX0681-C301（HERCULES）試験は、後天性 TTP の急性発症を有する患者を対象とし、標準治療に上乗せしたカプラシズマブの有効性と安全性を評価するための第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。

治験参加への適格性の確認後及び 1 回の PE 後、被験者はカプラシズマブ又はプラセボに 1:1 の比率でランダム化され、標準治療に加えて治験薬が投与された。ランダム化は、神経学的合併症の重症度によって層別された（Glasgow coma scale ［GCS］：12 以下、13 以上 15 以下）。層別は、ベースラインにおける神経学的合併症によって影響を受ける可能性のある副次評価項目の投与群間の均衡性を確保するために規定された。

試験デザイン及び治験期間の概要を図 5 に示す。

図 5 - Overview of the design and study periods of Phase III Study ALX0681-C301



PE = plasma exchange, TTP = Thrombotic thrombocytopenic purpura,

全治験期間は、治験薬投与期間及び追跡調査期間で構成される。

治験薬投与期間（連日 PE 期間及び 30 日間の連日 PE 後期間）

投与スケジュールを 4.2.1.2 項に示す。

二重盲検により治験薬を割り付けた。増悪（血小板数の最初の回復［血小板数 150×10^9/L 以上で 5 日以内に連日 PE を中止］後の血小板減少症の再発で、連日 PE の再開を必要とし、30 日間の連日 PE 後期間中に発現するものと定義）の場合には、被験者は、最初の治験薬の割付けにかかわらず、連日 PE と併用して非盲検でカプラシズマブが投与された。最初の治験薬の割付けの盲検性は維持することとした。これらの被験者における非盲検での連日 PE 期間及び非盲検での連日 PE 後期間は、治験薬投与期間に含まれる。被験者に再度増悪が見られた場合には、実施医療機関の診療に従って、連日 PE 及び適切な免疫抑制薬による標準治療を開始することとした。2 回目以降の増悪に対する治験薬投与の再開はしないこととした。

本試験では、継続的な基礎免疫疾患活性を有する被験者において、連日 PE 終了後 30 日を超えて継続された場合の、カプラシズマブ投与のベネフィットの維持、効果及び安全性の持続性も検討するこ

ととした。これらの被験者に対して、治験薬投与を 7 日間から最長 28 日間まで更に延長し、ADAMTS13 活性抑制を含めた TTP 発作の再発の危険因子を検討し、免疫抑制薬の最適化も検討した。

追跡調査期間

治験薬の投与完了後、被験者を 4 週間追跡した。

追跡調査期間中に被験者に TTP 再燃が見られた場合には、実施医療機関の診療に従って、連日 PE 及び適切な免疫抑制薬による標準治療を開始することとした。治験薬投与の再開はしないこととした。

4.2.1.1 有効性評価項目

主要有効性評価項目は、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験と同様に、血小板数の正常化までの期間とした。ただし、本試験では、最初に血小板数が 150×10^9/L 以上となった後、5 日以内に連日 PE を中止した場合と定義した。

主な副次有効性評価項目は以下のとおりである。カプラシズマブの臨床的ベネフィットの十分な評価を可能にするために含め、段階的な検定手順を適用した。

1. 治験薬投与期間中（延長を含む）に TTP 関連死、TTP 再発、又は 1 件以上の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベント（例えば、心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症又は深部静脈血栓症）を発現した被験者の割合
2. 全治験期間（4 週間の追跡調査期間を含む）で TTP を再発した被験者の割合
3. 難治性 TTP（4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が見られず、LDH が ULN を超えると定義）の被験者の割合
4. LDH、心筋トロポニン I（cTnI）及び血清クレアチニンの全ての臓器障害マーカーが正常化するまでの期間

さらに、その他の副次有効性評価項目として、PE パラメータ（PE の日数及び量）、ICU 入室日数、入院日数を提示した。

4.2.1.2 投与スケジュール

- 連日 PE 期間：ランダム化後最初の PE の 6 時間前から 15 分前までの間に、初期用量の治験薬 10 mg を静脈内への急速注射により投与することとした。次いで、PE 実施の全期間を通して、PE 終了後 2 時間以内に、治験薬 10 mg を 1 日 1 回皮下注射により投与することとした。
- 30 日間の連日 PE 後期間：治験薬 10 mg の 1 日 1 回の皮下投与を、連日 PE の終了後 30 日間継続することとした。この期間の PE 漸減の調整は行わないこととした。退院後、治験薬の調製及び皮下投与の方法についての指導を受けた後、被験者による自己投与を可能とした。

- 再発の場合には、最初の治験薬の割付けにかかわらず、被験者は連日 PE と併せて非盲検でカプラシズマブを投与することとした。被験者にその後の増悪が見られた場合には、実施医療機関の診療に従って、連日 PE 及び免疫抑制薬による標準治療を開始することとした。2 回目以降の増悪に対しては治験薬投与の再開はしないこととした。

さらに、全ての被験者は、ステロイド薬による治療を受けることとした。ステロイド薬は、連日 PE 期間中に 1 mg/kg/日以上の用量で投与され、連日 PE 終了後の最初の 1 週間継続投与することとした。その後、ステロイド薬は、連日 PE 終了後 Day 30 までに投与を終了する目的で、治験責任医師の判断で漸減可能とした。30 日間の連日 PE 後期間の Week 3 来院時に、ADAMTS13 活性データ及び基礎免疫疾患の他の臨床所見に基づき、ステロイド薬の漸減を再評価することとした。他の免疫抑制薬（例えば、リツキシマブ）の使用は、実施医療機関での標準的な診療に従って使用可能とした。

投与延長

30 日間の連日 PE 後期間以後の治験薬の投与延長は可能とした。延長は、TTP 再発の危険因子に基づき決定し、免疫抑制薬を最適化して実施することとした。危険因子には、ADAMTS13 活性プロファイル（週 1 回測定）、並びに実施医療機関で日常診療として測定している場合におけるインヒビターの存在等の基礎疾患の活動性の継続を示す他の所見及び症状を含めた。治験薬投与の継続は、7 日間単位で追加し、最長で 28 日間投与することとした。同時に、連日 PE 後期間の Week 3 来院時から免疫抑制薬の最適化の開始を検討することとし、これには漸減したステロイド薬の漸増、ステロイド薬の漸増又は再開、若しくは（実施医療機関の診療で使用される）リツキシマブなどの他の免疫抑制薬の開始又は継続を含めた。治験薬投与延長の Day 28 までに、ADAMTS13 活性が 10%を超える状態が持続又は他の基礎疾患活動が改善の所見を示した場合には、治験薬投与延長を中止することとした。

4.2.1.3 治験実施計画書の改訂

本試験では、治験実施計画書（第 1.0 版 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）を 2 回改訂した（第 2.0 版 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、第 3.0 版 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）。

最初の治験実施計画書改訂は、主な副次評価項目の段階的な検定を考慮して、主な副次評価項目と他の副次評価項目の用語及び順序を変更するために実施した。さらに、有効性の中間解析を削除し、主な副次評価項目の解析の説明を更新して段階的な検定を反映した。副次目的は、副次評価項目の用語の変更に対応して変更した。

2 回目の治験実施計画書改訂は、予定被験者数を増加するために実施した。予定の被験者数は、被験者数の算出のために仮定した主要評価項目の群間差の変更及び脱落例を考慮し、主な副次評価項目の解析の検出力を高めるために、92 名から 132 名に変更した。

4.2.1.4 統計解析

ITT 集団は、ランダム化された全ての被験者を含め、主な有効性解析に用いた。非盲検でのカプラシズマブの集団は、非盲検期間を分けて解析する場合に用いた。

本試験の主要評価項目は、血小板数の正常化までの期間とし、血小板数の正常化は、最初に血小板数が 150×10^9/L 以上となった後、5 日以内に連日 PE を中止した場合と定義した。本条件が満たされた場合に、血小板数 150×10^9/L 以上の時点を正常化までの計算に使用した。

二重盲検での連日 PE 期間からカットオフ時点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時点は、以下のうち最初に発現した事象によって定義した。

- 連日 PE の中止
- 治験薬投与の中止
- 連日 PE の治験薬投与開始後 45 日

なお、治験中に TTP の再発が認められた被験者の非盲検でのカプラシズマブへの切替えは、再発が血小板数の正常化後（最初に血小板数が 150×10^9/L 以上となった後、5 日以内に連日 PE を中止した後）にのみ起こり得るため、主要有効性評価項目の解析に影響を与えなかった。

カプラシズマブ群及びプラセボ群における血小板数の正常化までの期間は、KM 解析に基づく両側層別 Log-rank 検定を行い、層別因子として神経学的合併症の重症度（GCS によるランダム化で使用した層別因子：12 以下、13 以上 15 以下）を用いた。結果の p 値を有意水準 5%で比較した。

主な副次評価項目に対して検証的な仮説検定を実施し、段階的な検定手順を適用した。これにより、検定が事前に規定した順序で実施され、より高位の評価項目に対して検定された全ての帰無仮設が棄却される場合には、これらの評価項目について調整なしで同じ名目上の有意水準 5%で検定することができることとした。

主な副次評価項目の最初の 3 項目（1. TTP 関連死、TTP 再発、1 件以上の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベント、2. 全治験期間で TTP を再発した被験者の割合、3. 難治性 TTP の被験者の割合）は、GCS で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて比較した。また、主な副次評価項目の 4 つ目の項目（臓器障害マーカーが正常化するまでの期間）は、GCS 及びベースラインの LDH 異常値の有無で定義される追加因子で調整した KM 解析に基づく層別 Log-rank 検定を用いて比較した。

4.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験の有効性の結果

本試験において、145 名（カプラシズマブ群 72 名、プラセボ群 73 名）の被験者がランダム化され、ITT 集団の対象となった。そのうち、カプラシズマブ群の 71 名及びプラセボ群の 73 名は、治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団及び modified intent-to-treat（mITT）集団の対象となった。

後天性 TTP の臨床診断は、既往歴、身体的所見及び末梢血塗抹検査の確認に基づき行われる。本試験では、ランダム化時に行われた ADAMTS13 活性検査により、臨床診断を確認した。ランダム化された被験者の 86.0%は、ADAMTS13 活性が 10%未満であった。さらに、ベースラインで ADAMTS13

活性が 10%以上であった 20 名のうちの 13 名では、後天性 TTP の既往歴や治験中の他の時点での ADAMTS13 活性の抑制などの後天性 TTP 診断を裏付ける他のデータがあった。

被験者の人口統計学的特性は、後天性 TTP を有する集団で想定されるとおりであった。女性（69.0%）及び白人（72.9%）が多く、年齢の平均値は 46 歳、範囲は 18～79 歳であり、体格指数（BMI）の平均値は 30.0 kg/m^2 であった。

ベースライン疾患特性は、カプラシズマブ群に不利な TTP 発作の既往、疾患の重症度、ADAMTS13 活性、並びに臓器障害マーカーcTnI 及び LDH を除き、投与群間でおおむね不均衡は認められなかった。プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では再発であった被験者が少なく、治験組入れ時点で重度の疾患を有する被験者が多かった。cTnI 及び LDH の中央値は、プラセボ群と比較してカプラシズマブ群のほうが高かった。

また、初回の発作であった被験者は、再発であった被験者よりもベースライン疾患特性が重度であり、ベースラインの血小板数の平均値が低く、LDH の平均値及び cTnI の中央値が高かった。初回の発作であった被験者でより重度の疾患を示したことは、過去に後天性 TTP を有していた被験者と比較して、初回の発作であった被験者では概して病院への来院が遅れた又は診断が遅れたこととの関連が考えられる。これは、最初の症状発現から診断までの期間が、再発であった被験者（3.9 日）と比較して、初回の発作であった被験者（6.5 日）で長いことからも示された (34)。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の詳細については、Module 2.7.3 [2.2.9 項]に示す。

治験実施計画書では、全ての被験者がステロイド薬を使用することとした（4.2.1.2 項）。全治験期間中、カプラシズマブ群では 72 名中 70 名（97.2%）、プラセボ群では 73 名中 71 名（97.3%）が免疫抑制薬を使用した。カプラシズマブ群で免疫抑制薬が使用された被験者 70 名中 69 名（98.6%）、プラセボ群では免疫抑制薬が使用された被験者 71 名全て（100%）がステロイド薬を使用した。カプラシズマブ群では 28 名（40.0%）及びプラセボ群では 35 名（49.3%）がリツキシマブを使用した。二重盲検での連日 PE 期間中には、カプラシズマブ群（70 名中 12 名［17.1%］）と比較して、プラセボ群（71 名中 21 名［29.6%］）でリツキシマブがより使用されていたが、それ以外の全ての治験期間において、ステロイド薬及びリツキシマブを使用した被験者の割合は、両投与群で同程度であった。

全治験期間中、カプラシズマブ群の 72 名中 35 名（48.6%）及びプラセボ群の 73 名中 42 名（57.5%）で抗血栓治療を受けた。抗血栓治療は、（国際 TTP 治療ガイドラインで推奨されているとおり）主に血栓予防薬として投与された (24)。また、重大な血栓塞栓性イベントの治療としても使用された。

さらに、カプラシズマブ群の 3 名（8.6%）及びプラセボ群の 1 名（2.4%）で、治験中に直接経口抗凝固剤（DOAC）が使用された。カプラシズマブ群の 3 名は治験薬投与中に、プラセボ群は追跡調査期間中に、DOAC を使用した。全ての DOAC は、重大な血栓塞栓性イベントの治療のために使用された。併用薬の詳細については、Module 2.7.3 [2.2.10 項]に示す。

4.2.2.1　主要有効性評価項目

本試験の主要評価項目であり、更なる血栓性微小血管障害の予防の尺度である、二重盲検での治験薬投与期間中における血小板数の正常化までの期間は、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群で

統計的に有意に短かったことが示された（p=0.0099）。プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では、任意の時点で血小板数の正常化を達成する可能性が 1.55 倍高かった（ハザード比 = 1.55［95%信頼区間: 1.095, 2.195］）。

詳細については、Module 2.7.3 [2.2.11.1 項] に示す。

4.2.2.2 主な副次有効性評価項目

TTP 関連死・TTP 再発・重大な血栓塞栓性イベント

二重盲検での治験薬投与期間中において、TTP 関連死、TTP 再発、又は 1 件以上の重大な血栓塞栓性イベントを有する被験者の割合を、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群で約 74%減少させた（p<0.0001）。全体として、TTP 関連死、TTP 再発、又は 1 件以上の重大な血栓塞栓性イベントを有する被験者の評価項目のうち、1 項目以上が認められた被験者は、カプラシズマブ群で 12.7%（9/71 名）、プラセボ群で 49.3%（36/73 名）であった。

- 二重盲検での治験薬投与期間中における TTP 関連死は、プラセボ群では 3 名に認められたが、カプラシズマブ群では認められなかった。
- 二重盲検での治験薬投与期間中における TTP を再発した被験者の割合を、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群で約 89%減少させた。二重盲検での治験薬投与期間中に、カプラシズマブ群では 3 名（4.2%）の TTP 再発が認められた。そのうち、2 名は感染が血小板減少症を引き起こした可能性があり、残りの 1 名は ADAMTS13 活性が低く治療方法も遵守されていなかったことにより再発の危険があった。一方、二重盲検での治験薬投与期間中に、プラセボ群では 28 名（38.4%）の TTP 再発が認められた。このうち、増悪時の ADAMTS13 のデータを有していた 23 名は ADAMTS13 活性が 10%未満であり、1 名は ADAMTS13 活性が 66.3%で、薬物誘発性／感染関連 TTP 増悪の疑い（報告された用語 : suspected drug induced/infection-related TTP exacerbation）が認められ、感染誘発性血小板減少症が示唆された。
- 二重盲検での治験薬投与期間中における 1 件以上の重大な血栓塞栓性イベントは、カプラシズマブ群の 6 名（8.5%）、プラセボ群の 6 名（8.2%）に認められた。二重盲検での治験薬投与期間中に TTP 再発が認められた被験者は、連日 PE 期間中及びその後 30 日間には、非盲検でのカプラシズマブ投与に切り替えられた。これは、プラセボ群における治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントの発現に影響を与えた可能性がある。

詳細については、Module 2.7.3 [2.2.11.2.1 項] に示す。

全治験期間中の TTP の再発

全治験期間（治験薬の最終投与後 28 日間の追跡調査を含む）における TTP を再発（増悪又は再燃）した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群で約 67%低かった（p=0.0004）。TTP 再発は、カプラシズマブ群で 9 名（12.7%）、プラセボ群で 28 名（38.4%）に認められた。

追跡調査期間中に TTP の再発（再燃）が認められたカプラシズマブ群の 6 名（9.1%）では、治験薬投与終了時に、ADAMTS13 活性が 10%未満であったことから、基礎免疫疾患の活動性が続いていたことが示唆された。このうちの 4 名では治験薬の投与が治験実施計画書で許容される最長期間に延長され、残りの 2 名では治験責任医師の判断で治験薬の投与は延長されなかった。

詳細については、Module 2.7.3 [2.2.11.2.2 項] に示す。

難治性 TTP

難治性 TTP（4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が見られず、LDH が ULN を超えると定義）は、プラセボ群では 3 名（4.2%）に認められ、カプラシズマブ群では認められなかった（p=0.0572）。治験の実施中に、 難治性 TTP の国際的に合意された定義が確立され、5 日間の PE 及びステロイドによる治療にもかかわらず持続する血小板数の増加不足又は血小板数 50,000/μL（50×10^9/L）未満でかつ持続的な LDH の上昇（ULN の 1.5 倍超）として定義された。この定義に基づく難治性 TTP は、プラセボ群では 5 名（7.0%）に認められ、カプラシズマブ群では認められなかった（p=0.0178）（Module 2.7.3 [2.2.11.2.3 項]）。

臓器障害マーカー

カプラシズマブ群では、LDH、cTnI 及び血清クレアチニンの臓器障害マーカーの迅速な正常化の傾向が観察された（Module 2.7.3 [2.2.11.2.4 項]）。

4.2.2.3　その他の副次有効性評価項目

治験薬投与期間（全ての被験者に対する二重盲検投与期間及び増悪し非盲検での治療に切り替えられた被験者に対する非盲検でのカプラシズマブ投与期間）において、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群での PE 日数（平均値）は約 38%短縮（3.6 日短縮）、PE 量（平均値）は約 41%減少（14.6 L 減少）した（Module 2.7.3 [2.2.11.3.4 項]）。また、ICU 入室日数（平均値）は約 65%短縮（6.3 日短縮）、入院日数（平均値）は約 31%短縮（4.5 日短縮）した（Module 2.7.3 [2.2.11.3.5 項]）。

4.2.3　ALX0681-C301（HERCULES）試験の結論

本試験の主要有効性評価項目では統計的な有意差が認められ、カプラシズマブが微小血栓における血小板消費を抑制し、血小板数の正常化までの期間を短縮することが確認された。治験薬投与期間中の TTP 関連死・TTP 再発・重大な血栓塞栓性イベントの複合評価項目、並びに全治験期間中の TTP 再発を含む主な副次評価項目の結果より、臨床的に意味があり統計的に有意なカプラシズマブの治療効

果が示された。また、カプラシズマブが難治性 TTP への進展予防の可能性があること、及び臓器障害に関するバイオマーカーをより早期に正常化する傾向があることも示された。

さらに、本試験では、第 2 相試験よりも再燃が少なく、疾患活動性が続いている患者にカプラシズマブ投与を延長したときにカプラシズマブの治療効果が持続することが示された。再燃は、ADAMTS13 活性が依然として極めて低い被験者に発現していた。これは、基礎免疫疾患の活動性をモニタリングすることが PE 終了後 30 日を超えて免疫抑制薬及びカプラシズマブを継続する際に役立つ可能性があることを示唆している。

血小板数の正常化までの期間及び再発防止に対するカプラシズマブの効果は、被験者の治療の負担軽減及び医療資源の大幅な節減に繋がると考えられる。

4.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）

ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）は、日本人後天性 TTP 患者における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（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）の結果の類似性を確認した。

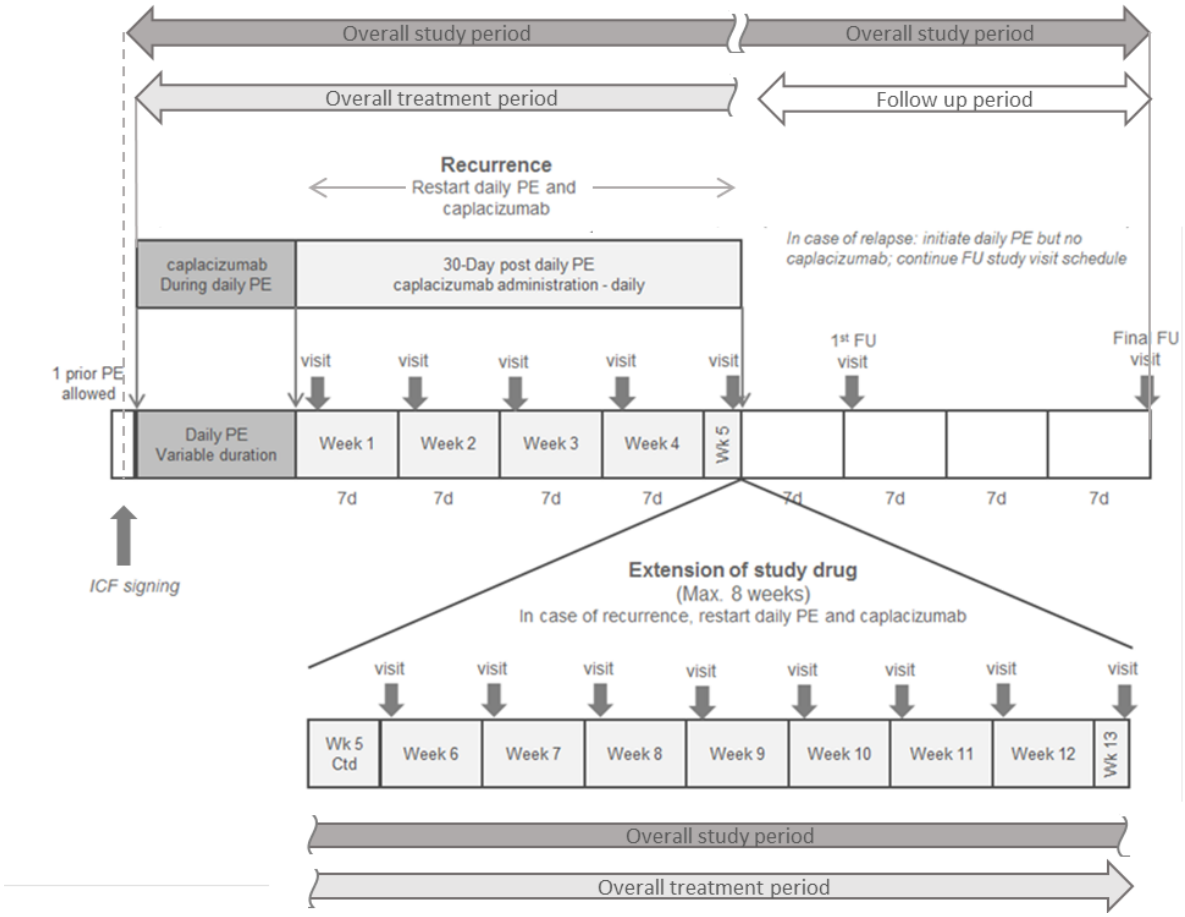
4.3.1 試験デザイン

ALX0681-C202（EFC16297）試験は、後天性 TTP の急性発症を有する日本人患者を対象とし、標準治療に加えてカプラシズマブを投与したときの有効性及び安全性を評価するための第 2/3 相、単群、非盲検、多施設共同試験である。

治験参加への適格性の確認後、被験者は標準治療に加えてカプラシズマブが投与された。

試験デザイン及び治験期間の概要を図 6 に示す。

図 6 - Overview of the design and study periods of Phase II/III Study ALX0681-C202 (EFC16297)



Abbreviations: Ctd: continued; d: days, FU: follow-up; ICF: informed consent form; PE: plasma exchange; Wk: week

4.3.1.1　有効性評価項目

主要評価項目は、全治験期間における TTP を再発した被験者の割合である。本試験の成功基準は、全治験期間において TTP を再発した評価可能な被験者（PP 集団）の割合が 20%以下だった場合とした。

副次評価項目は以下のとおりである。

- 全治験期間における TTP の再発数に加えて、治験薬投与期間（延長期間を含む）及び追跡調査期間中の TTP 再発数
- 全治験薬投与期間（延長期間を含む）中に TTP 関連死、TTP 再発、又は治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベント（例えば、心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症）が 1 件以上認められた被験者の割合

- 血小板数の正常化までの期間：血小板数が初めて 150,000/μL（150 ×10^9/L）以上になり、かつその後 5 日以内に連日の PE 療法を中止した場合と定義
- Day 1、2、3、4、5 及び Day 10 並びに治験薬投与終了時（全治験薬投与期間中の最後の週 1 回の来院時）に、血小板数が 150,000/μL（150×10^9/L）以上であった被験者の割合
- 5 回の PE 及びステロイド治療にもかかわらず、持続性血小板減少症、持続する血小板数の増加不足又は血小板数が 50,000/μL（50×10^9/L）未満でかつ持続する LDH の上昇（ULN の 1.5 倍を超える）と定義される難治性 TTP の被験者の割合
- 3 つの臓器障害マーカーの値がすべて正常化するまでの期間：LDH が 1×ULN 以下、cTnI が 1×ULN 以下かつ血清クレアチニンが 1×ULN 以下になるまでの期間
- 臓器障害マーカー：LDH が 1×ULN 以下になるまでの期間
- 臓器障害マーカー：cTnI が 1×ULN 以下になるまでの期間
- 臓器障害マーカー：血清クレアチニンが 1×ULN 以下になるまでの期間
- 連日の PE 療法を中止するまでの期間
- PE パラメータ：連日 PE 期間（初回の連日 PE 期間のみ）、全治験薬投与期間、追跡調査期間（治験薬投与終了後 4 週間）及び全治験期間の 4 期間中の PE の日数及び総血漿量（絶対量及び正常化までに投与された量）
- 4 期間中の ICU 入室日数及び入院日数：連日 PE 期間（初回の連日 PE 期間のみ）及び全治験薬投与期間、並びに追跡調査期間（治験薬投与終了後 4 週間）及び全治験期間に含まれる期間
- Day 1、（Day 2、3、4 は任意）及び Day 5、及び 30 日間の連日 PE 後期間の Week 1、5 において、並びに最初と最後の追跡調査来院での標準化ミニメンタルステート検査（SMMSE）総スコアのベースラインからの変化量

4.3.1.2 投与スケジュール

- 連日 PE 期間：治験における最初の PE の 6 時間前から 15 分前までの間に、カプラシズマブ 10 mg の静脈内への急速注射により 1 回投与することとした。次いで、PE 実施の全期間を通して、PE 終了後 2 時間以内に、カプラシズマブ 10 mg を 1 日 1 回皮下注射により投与することとした。連日 PE 期間中、被験者は入院することとした。
- 30 日間の連日 PE 後期間：治験薬 10 mg の 1 日 1 回の皮下投与を、連日 PE の終了後 30 日間継続することとした。退院後、治験薬の調製及び皮下投与の方法についての指導を受けた後、被験者及び介護者による自己投与を可能とした。

投与延長

30 日間の連日 PE 後期間以後の治験薬投与の延長については、発症した TTP の再燃の危険因子を基に判断し、最適化した免疫抑制療法を併用することとした。この危険因子には、ADAMTS13 活性（週 1 回測定）が含まれた。被験者が、ADAMTS13 活性が 10%未満又はその他の基礎免疫疾患の臨床的徴候を示す場合には治験薬の投与を 1 週間延長することとした。延長期間は最長 8 週間とした。

投与延長と並行して、免疫抑制療法を最適化しなければならず、少なくとも 30 日間の連日 PE 後期間の Week 3 の来院時に実施することとした。この最適化には、コルチコステロイドの漸減を戻して、用量を増加させること、コルチコステロイドの投与再開、又はリツキシマブ等その他の免疫抑制療法の開始／継続を含めてもよいこととした。少なくとも 1 週間の間隔を空けた 2 回の連続した測定で、ADAMTS13 活性が 10%超となった場合（上昇傾向が継続して示された場合）に、治験薬の投与延長を中止することとした。

4.3.1.3 治験実施計画書の改訂

本試験では、治験実施計画書 （初版：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）を 2 回改訂した （改訂版治験実施計画書 01：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、改訂版治験実施計画書 02：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）。

主な改訂理由は、改訂版治験実施計画書 01 では治験実施医療機関において治験を実施可能とするためであり、改訂版治験実施計画書 02 では試験開始時に予定していた症例数に達する前に早期に被験者登録を終了するためであった。

4.3.1.4 統計解析

PP 集団とは、治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除き、治験実施計画書に従って治験薬の投与及び追跡調査を完了するか、治験実施計画書に従って TTP の再発が認められた被験者を含む、mITT 集団（治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者）の部分集団と定義した。

主要評価項目は、全治験期間における TTP を再発した被験者の割合である。治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除き、治験実施計画書に従って投与及び追跡調査を完了するか、治験実施計画書に従って TTP の再発が認められた評価可能な被験者（PP 集団）に基づいて割合を計算することとした。本試験の成功基準は、全治験期間において TTP を再発した評価可能な被験者（PP 集団）の割合が 20%以下であった場合とした。

全ての有効性解析は、PP 集団に基づいて行った。また、補足的な解析も、以下の有効性評価項目で mITT 集団を対象として行った。

- TTP を再発した被験者の割合
- TTP 関連死、TTP 再発、又は治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベントが認められた被験者の割合
- 血小板数の正常化までの期間

- 難治性 TTP の被験者の割合
- 3 つの臓器障害マーカーの値がすべて正常化するまでの期間：LDH が 1×ULN 以下、cTnI が 1×ULN 以下かつ血清クレアチニンが 1×ULN 以下になるまでの期間

4.3.2 ALX0681-C202（EFC16297）試験の有効性の結果

登録された 21 名の全ての被験者に治験薬が 1 回以上投与され、mITT 集団及び安全性解析対象集団の対象となった。そのうち、治験薬及び試験を中止した 6 名が PP 集団から除外された。

mITT 集団において、11 名（52.4%）が男性、10 名（47.6%）が女性であった。BMI（中央値）は 24.74 kg/m^2 であった。年齢（中央値）は 59.0 歳であった。初回の発作であった被験者は 16 名（76.2%）、再発であった被験者は 5 名（23.8%）であった。入院時／ベースラインの ADAMTS13 活性が 10%未満の被験者の割合は 85.7%（18 名）であった。

PP 集団における人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、15 名の全ての被験者の入院時／ベースラインの ADAMTS13 活性が 10%未満であったこと以外は、mITT 集団とおおむね同様であった。

4.3.2.1 主要有効性評価項目

PP 集団において、全治験期間中に、15 名中 1 名（6.7%）で TTP の再発が認められた（表 2）。全治験期間中に TTP を再発した評価可能な被験者（PP 集団）の割合が 20%以下であり、事前に規定した成功基準が達成された。

mITT 集団における補足的な解析でも、全治験期間中に、21 名中 1 名（4.8%）で TTP の再発が認められ、PP 集団と同様の結果であった。

表 2 - Proportion of subjects with a recurrence of TTP - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

		Caplacizumab (N=15)		
Number of subjects with	**E**	**n**	**n'**	**(%)**
Recurrence of TTP during overall study period	1	1	15	(6.7)
Recurrence of TTP during overall treatment period	1	1	15	(6.7)
Recurrence of TTP during follow-up	0	0	15	

Note: n = number of subjects with event, n' = number of subjects assessable for this event (denominator for percentages)
E = number of events
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_rttp_p_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_rttp_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:02)

詳細については、Module 2.7.3 [2.3.11.1 項] に示す。

4.3.2.2　副次有効性評価項目

全治験薬投与期間中又は追跡調査期間中の TTP の再発

PP 集団において、全治験薬投与期間中に、1 名（6.7%）で TTP の再発が認められたが、追跡調査期間中には認められなかった（表 2）。

詳細については、Module 2.7.3 [2.3.11.2.1 項] に示す。

TTP 関連死・TTP 再発・重大な血栓塞栓性イベント

PP 集団において、全治験薬投与期間中に、TTP の再発は 1 名（6.7%）で認められたが、TTP 関連死又は治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントを有する被験者は認められなかった。

mITT 集団における補足的な解析では、全治験薬投与期間中に、TTP の再発が 1 名（4.8%）及び治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベントが 2 名（9.5%）に認められた。

詳細については、Module 2.7.3 [2.3.11.2.2 項] に示す。

血小板数の正常化までの期間

血小板数の正常化までの期間は、血小板数が初めて 150×10^9/L 以上になり、かつその後 5 日以内に連日の PE を中止した場合と定義した。

PP 集団において、血小板数の正常化は 15 名の全ての被験者で認められ、血小板数の正常化までの期間の中央値は 2.79 日（95%信頼区間：1.758, 3.588 日）であった。

mITT 集団における補足的な解析では、血小板数の正常化は 21 名中 17 名で認められ、血小板数の正常化までの期間の中央値は 3.49 日（95%信頼区間：2.417, 3.982 日）であった。

詳細については、Module 2.7.3 [2.3.11.2.3 項] に示す。

血小板数が 150×10^9/L 以上となった被験者の割合

PP 集団において、初回の治験薬投与期間の Day 5 に 11 名の評価可能な全ての被験者で血小板数が 150×10^9/L 以上に達した。また、治験薬投与終了時には、15 名中 13 名（86.7%）で血小板数が 150×10^9/L 以上に達した。TTP の再発が認められた被験者において、2 回目の治験薬投与期間の連日 PE 期間の Day 4 に、血小板数が 150×10^9/L 以上に達し、治験薬投与終了時まで維持された。

mITT 集団における補足的な解析では、初回の治験薬投与期間の治験薬投与終了時に 21 名中 15 名（71.4%）で血小板数が 150×10^9/L 以上に達した。

詳細については、Module 2.7.3 [2.3.11.2.4 項] に示す。

難治性 TTP の被験者の割合

難治性 TTP の被験者は認められなかった（Module 2.7.3 [2.3.11.2.5 項]）。

臓器障害マーカー（LDH、cTnI、血清クレアチニン）が正常化するまでの期間

PP 集団において、15 名中 14 名（93.3%）で臓器障害マーカー（LDH、cTnI、血清クレアチニン）のいずれの値も正常化し、臓器障害マーカーの正常化までの期間の中央値は 2.65 日（95%信頼区間：0.977, 4.980 日）であった。

mITT 集団における補足的な解析では、21 名中 18 名（85.7%）で 3 つの臓器障害マーカーのいずれの値も正常化し、臓器障害マーカーの正常化までの期間の中央値は 3.57 日（95%信頼区間：1.765, 10.778 日）であった。

詳細については、Module 2.7.3 [2.3.11.2.6 項] に示す。

PE パラメータ

PP 集団において、PE の日数の中央値（最小値～最大値）は、初回の連日 PE 期間中では 5 日（3～7 日）であり、全治験薬投与期間中では 5 日（3～11 日）であった。

詳細については、Module 2.7.3 [2.3.11.2.7 項] に示す。

SMMSE 総スコアのベースラインからの変化量

PP 集団での初回の治験薬投与期間において、ベースラインの SMMSE スコアの中央値（最小値～最大値）は、26.0（0～30）であった。初回の連日 PE 期間の Day 5 では 29.0 （0～30）、30 日間の連日 PE 後期間の Week 5 では 30.0（27～30）となり、SMMSE スコアは増加し、改善が認められた。最後の追跡調査来院時の SMMSE スコアの中央値（最小値～最大値）は、30.0（29～30）であった。

詳細については、Module 2.7.3 [2.3.11.2.9 項] に示す。

4.3.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験の結論

本試験では、TTP の再発が少なく、血小板数の正常化、臓器障害マーカーの正常化及び SMMSE スコア改善が多くの被験者で認められたことから、カプラシズマブの有効性が示された。

ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）と ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）との有効性における類似性

ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）では、PP 集団において、全治験期間中に、15 名中 1 名（6.7%）で TTP の再発が認められた（4.3.2.1 項）。TTP 関連死又は治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントを有する被験者は認められなかった。血小板数の正常化までの期間の中央値は 2.79 日（95%信頼区間：1.758, 3.588 日）であった。難治性 TTP の被験者は認められず、臓器障害マーカー（LDH、cTnI、血清クレアチニン）の正常化までの期間の中央値は 2.65 日（95%信頼区間：0.977, 4.980 日）であった（4.3.2.2 項）。mITT 集団における補足的な解析でも、概して PP 集団と同様の結果であった。

ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）では、ITT 集団において、全治験期間中に、カプラシズマブ群の 71 名中 9 名（12.7%）で TTP の再発が認められた（4.2.2.2 項）。二重盲検での治

験薬投与期間中に、TTP 関連死はカプラシズマブ群で認められず、重大な血栓塞栓性イベントは、カプラシズマブ群の 6 名（8.5%）で認められた。カプラシズマブ群における血小板数の正常化までの期間の 50 パーセンタイル値は 2.69 日（95%信頼区間：1.89, 2.83 日）であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 18]）。難治性 TTP の被験者は認められず、カプラシズマブ群における臓器障害マーカー（LDH、cTnI、血清クレアチニン）の正常化までの期間の 50 パーセンタイル値は 2.86 日（95%信頼区間：1.93, 3.86 日）であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 20]）。

以上により、ALX0681-C202（EFC16297）試験における有効性では、ALX0681-C301（HERCULES）試験との類似性が認められた。

4.4 長期有効性

ALX0681-C301（HERCULES）試験及び本試験を完了した患者を対象とした ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験、並びに ALX0681-C202（EFC16297）試験の結果より、耐薬性（経時的な効果の減弱）を示唆する結果は認められなかった。

詳細については、Module 2.7.3 [5 項] に示す。

4.5 有効性に関する全般的な結論

後天性 TTP 患者を対象としたカプラシズマブの有効性は、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験）、ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）、及び ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）の結果を中心に評価された。

海外 2 試験（ALX-0681-2.1/10［TITAN］試験、ALX0681-C301［HERCULES］試験）における被験者の人口統計学的特性は、後天性 TTP を有する集団で想定されるとおり、投与群間でおおむね不均衡は認められず、女性が多かった。後天性 TTP の発生頻度は女性で高いことが知られているが、治療効果に関して性差は報告されていない。国内試験（ALX0681-C202［EFC16297］試験）では、男女で同程度の被験者数であった。

また、海外 2 試験におけるベースライン疾患特性は、TTP 発作の既往などを除き、投与群間でおおむね不均衡は認められなかった。プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では TTP 発作が初発で登録された被験者が多く、カプラシズマブ群のほうが重度の疾患を有していた。国内試験でも、TTP 発作が初発で登録された被験者が多く、重度の疾患を有する被験者が多かった。

海外 2 試験における TTP を再発した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群で低かった。国内試験におけるカプラシズマブが投与された被験者でも、全治験期間中の TTP の再発は 15 名中 1 名（6.7%）と少なく、事前に規定した成功基準が達成された。

また、海外 2 試験における血小板数の正常化までの期間は、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群で有意に短縮したことが示された。プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では、任意の時点で血小板数の正常化を達成する可能性が、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では約 2.2 倍、ALX0681-C301（HERCULES）試験では 1.55 倍高かった（各ハザード比＝2.197［95%信頼区間: 1.278, 3.778］、1.55

［95%信頼区間: 1.095, 2.195］）。国内試験におけるカプラシズマブが投与された被験者でも、血小板数の正常化までの期間は、海外試験と同程度であった。いずれの試験でも、カプラシズマブの投与により、血小板数の正常化までの期間を短縮することが示され、患者が危険にさらされている間の更なる血小板接着及び微小血栓形成に対して、カプラシズマブは速やかに効果を示すことが確認された。

さらに、カプラシズマブは、微小血栓における血小板の更なる消費及びそれに伴う組織虚血の進行を速やかに直接的に予防し、後天性 TTP に関連する事象の発現を有意に低下させた。海外 2 試験における TTP 再発又は重大な血栓塞栓性イベントが認められた被験者は、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群で少なかった。国内試験におけるカプラシズマブが投与された被験者でも、全治験薬投与期間中に、TTP の再発は 1 名のみに認められたが、重大な血栓塞栓性イベントは認められなかった。いずれの試験でも、カプラシズマブが投与された被験者では治験薬投与期間中における死亡は認められなかった。

カプラシズマブの投与期間は、ADAMTS13 活性のような疾患活動性マーカーの回復に伴って、ばらつきが見られた。ALX0681-C301（HERCULES）試験の結果から、PE 期間及び 30 日間の連日 PE 後期間におけるカプラシズマブの投与により、約 70%の患者が後天性 TTP の発症から回復することが期待される。30 日間の連日 PE 後期間の終了時に疾患活動性が継続している約 30%の患者の大半は、免疫抑制薬の最適化と併せてカプラシズマブの投与を 4 週間まで延長することにより、後天性 TTP の発症から回復し、少数の患者は、カプラシズマブの投与を更に延長し、免疫抑制薬を最適化する必要があると考える。疾患活動性マーカーを使用して、PE 期間及び 30 日間の連日 PE 後期間を超えるカプラシズマブの投与の延長を判断することは、持続する免疫疾患活動性に関連する早期再燃を予防するのに有効である。

また、カプラシズマブの投与により、予後不良が報告されている難治性 TTP への進展予防の可能性があること、及び臓器障害マーカーを迅速に正常化する傾向があることも示された。

PE に関連する合併症は依然としてよく見られ、後天性 TTP 患者のような重症患者において特別に注意を払う必要があるため、PE の必要性を低減することは、後天性 TTP の管理において明らかに利点がある。ALX0681-C301（HERCULES）試験の結果から、カプラシズマブの投与は、治験薬投与期間中の PE 日数（平均値）を約 38%短縮させ、PE 量（平均値）を約 41%減少させた。また、ICU 入室日数（平均値）を約 65%、入院日数（平均値）を約 31%短縮させたことからも、血小板数の正常化までの期間及び再発防止に対するカプラシズマブの効果は、被験者の治療の負担軽減及び医療資源の大幅な節減に繋がると考えられる。

さらに、ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）における有効性では、ALX0681-C301（HERCULES） 試験（海外第 3 相試験）との類似性が認められた。

以上の結果から、後天性 TTP 患者に対する治療としてのカプラシズマブの有効性が確認された。感度分析又は補足的な解析からも、カプラシズマブの十分な治療ベネフィットが確認された。

5　安全性の概括評価

カプラシズマブの安全性データは、後天性 TTP 患者、健康被験者及び PCI 患者の 3 つの集団で収集された。カプラシズマブの安全性は、本申請の臨床データパッケージに含まれる試験（表 1）の結果に基づいて評価した。また、海外第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験の 7 試験（ALX-0081-01/06 試験、ALX-0681-1.1/08 試験、ALX0681-C102 試験、ALX-0681-2.1/10［TITAN］試験、ALX0681-C301［HERCULES］試験、ALX-0081-1.2/08 試験、ALX-0081-2.1/09 試験）の併合解析結果（Module 5.3.5.3 ISS）も含めて、後天性 TTP 患者を対象としたカプラシズマブの安全性及び忍容性を中心に考察した。

5.1　全般的な曝露状況

カプラシズマブの臨床試験におけるカプラシズマブの曝露状況を表 3 に要約した。

全体として、811 名がカプラシズマブの臨床試験に参加し、その内訳は後天性 TTP 患者が 241 名、健康被験者が 160 名、及び PCI 患者が 410 名であった（表 1）。安全性データベースは、カプラシズマブ（実薬）が投与された 491 名で構成された。このうちの 153 名は、カプラシズマブが投与された後天性 TTP 患者である（表 3）。

表 3 - Overall extent of exposure to caplacizumab

	Dose	**Route of administration**	**Treatment duration (Days)**	**Number of Subjects**
Studies in Healthy Subjects				
ALX-0081-01/06 Healthy Volunteers	0.5 mg x 1 infusion (1h)	Intravenous	1	3
	1 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	2 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	4 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	8 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	12 mg x 1 infusion (1h)		1	6
	Total			**21**
ALX-0681-1.1/08 Healthy Volunteers	2 mg	Subcutaneous	1	3
	4 mg		1	3
	8 mg		1	3
	10 mg		1	3
	16 mg		1	3
	10 mg		7	6
	10 mg		14	6
	Total			**27**
ALX0681-C102	10 mg reconstituted lyophilized drug product	Subcutaneous	2	12

	Dose	Route of administration	Treatment duration (Days)	Number of Subjects
Healthy Volunteers	+ 10 mg liquid formulation			
	10 mg liquid formulation + 10 mg reconstituted lyophilized drug product		2	12
	Total			**24**
ALX0681-C103 Healthy Volunteers	Part I: 5 mg (Japanese)	Intravenous	1	6
	Part I: 10 mg (White)		1	8
	Part I: 10 mg (Japanese)		1	8
	Part I: 10 mg (White)	Subcutaneous	1	8
	Part I: 10 mg (Japanese)		1	8
	Part II: 10 mg (Japanese)		7	9
	Total			**47**
Study in patients with aTTP				
ALX-0681-2.1/10 (TITAN) aTTP patients	10 mg	Intravenous and subcutaneous	Median (min, max): 36.0 days (3, 77)	**35**
ALX0681-C301 (HERCULES)* aTTP patients	10 mg	Intravenous and Subcutaneous	DB Treatment Period: Median (min, max): 35 days (1, 65) OL Treatment Period: Median (min, max) 36.5 days (3, 65)	**97**
ALX0681-C202 (EFC16297) aTTP patients	10 mg	Intravenous and Subcutaneous	Median (min, max): 35.00 days (7.0, 69.0)	21

	Dose	Route of administration	Treatment duration (Days)	Number of Subjects
Studies in patients undergoing PCI				
ALX-0081-1.2/08 Stable angina patients undergoing PCI	2 mg x 1 infusion (1h)	Intravenous	1	3
	4 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	6 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	9 mg x 1 infusion (1h)		1	3
	6 + 4 + 4 + 4 mg q6h infusions (1h)		1	6
	6 + 4 + 4 + 4 mg q6h bolus		1	20
	Total			**38**
ALX-0081-2.1/09 High risk PCI patients	6 + 4 + 4 + 4 mg q6h bolus	Intravenous	1	181
TOTAL				**491**

aTTP = acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; DB = double-blind; min = minimum; max = maximum; OL = open-label; PCI = percutaneous coronary intervention; q6h = every 6 hours
*For 13 subjects who completed the HERCULES study and received caplacizumab in ALX0681-C302 (LTS16371) study, the median treatment duration (min, max) during ALX0681-C302 study was 69.0 days (17, 417).

Source: Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 Table 10.2; Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 Appendix 16.2.14.1 to 16.2.14.3; Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 Table 14.1.1; Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 Table 18; Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 31; Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.2.9; Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 Appendix 16.2.5.1.2.1; Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 Table 14; Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08 Appendix 16.2.5.2; 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 Table 14.1.5

5.2　後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者を対象とした試験の安全性

後天性 TTP 患者を対象とした ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験）は 4.1.1 項に、ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）は 4.2.1 項に、ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）は 4.3.1 項に、各試験デザインを示した。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験は、単盲検試験で、治験薬投与期間及び追跡調査期間で構成されている。ALX0681-C301（HERCULES）試験は、二重盲検での治験薬投与期間、再発の場合の非盲検での投与期間、及び追跡調査期間で構成されている。ALX0681-C202（EFC16297）試験は、非盲検試験で、全治験薬投与期間及び追跡調査期間で構成されている。これらの試験では、試験デザインが異なっていたため、個々の試験の安全性結果の要約を 5.2.1 項、5.2.2 項、及び 5.2.3 項に示す。

後天性 TTP 患者を対象とした海外第 2 相試験（ALX-0681-2.1/10［TITAN］試験）及び海外第 3 相試験（ALX0681-C301［HERCULES］試験）の安全性データを併合した（Module 5.3.5.3 ISS）。併合した安全性結果の概要は 5.2.4 項に示す。

また、ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した患者を対象とした ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験（海外第 3 相継続試験）の結果を Module 2.7.4 [2.2.4 項]に示した。

5.2.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験）

治験薬投与下での有害事象（TEAE）の要約を表 4 に示す。詳細については、Module 2.7.4 [2.2.1 項]に示した。

TEAE は、カプラシズマブ群では 34 名（97.1%）574 件、プラセボ群では 37 名（100%）545 件で認められた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、プラセボ群（13.5%［5 名］）と比較して、カプラシズマブ群（57.1%［20 名］）で多く認められた。

死亡に至った TEAE は、カプラシズマブ群では認められず、プラセボ群では 2 名に認められた。

重篤な TEAE は、カプラシズマブ群で 20 名（57.1%）、プラセボ群で 19 名（51.4%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、カプラシズマブ群で 7 名（20.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかったが、本試験が単盲検であることによる影響の可能性があると考えられる。

治験薬の投与中断又は投与中止に至った TEAE が認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった（カプラシズマブ群 20.0%［7 名］、プラセボ群 16.2%［6 名］）。

表 4 - Summary of TEAEs in Study ALX-0681-2.1/10 (Safety population)

	Caplacizumab N=35			**Placebo N=37**		
	n*	n	(%)	n*	n	(%)
Subjects with ≥ 1 TEAE	574	34	(97.1)	545	37	(100)
Subjects with ≥ 1 study drug-related TEAE	72	20	(57.1)	15	5	(13.5)
Subjects with ≥ 1 TEAE leading to interruption or discontinuation of study drug	15	7	(20.0)	7	6	(16.2)
Subjects with ≥ 1 TEAE with death as outcome	0	0		2	2	(5.4)
Subjects with ≥ 1 SAE	44	20	(57.1)	36	19	(51.4)
Subjects with ≥ 1 drug-related SAE	12	7	(20.0)	0	0	

%=percentage of n based on N; N=number of subjects in population; n*=number of events; n=number of subjects with events; SAE=serious TEAE; TEAE=treatment-emergent adverse event

Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 32

5.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

カプラシズマブ群でよく見られた TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（37.1%［13 名］）、頭痛（34.3%［12 名］）、鼻出血（31.4%［11 名］）であった。プラセボ群でよく見られた TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（37.8%［14 名］）、悪心（29.7%［11 名］）、便秘及び頭痛（各 27.0%［10 名］）であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 33]）。

ほとんどの TEAE は、治験薬に関連する可能性が低い、又は関連していないと判断された。よく見られた治験薬に関連している、又はおそらく関連していると判断された TEAE は、鼻出血（カプラシズマブ群 8 名［22.9%］12 件、プラセボ群 1 名［2.7%］1 件）、挫傷（カプラシズマブ群 4 名［11.4%］5 件、プラセボ群 0 名）であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 36]）。

いずれの群でも軽度の TEAE が多かった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 34]）。重度の TEAE の発現割合は、プラセボ群（37.8%［14/37 名］）と比較して、カプラシズマブ群（51.4%［18/35 名］）で高かった。よく見られた重度の TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（カプラシズマブ群 31.4%［11 名］、プラセボ群 13.5%［5 名］）、血小板数減少（カプラシズマブ群 5.7%［2 名］、プラセボ群 2.7%［1 名］）、貧血（カプラシズマブ群 5.7%［2 名］、プラセボ群 0%）であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 35]）。

5.2.1.2 死亡、重篤有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

本試験では、カプラシズマブ群での死亡は認められなかった。プラセボ群の 2 名は、治験薬の最終投与後 1 か月の追跡調査期間中に死亡した。その内訳として、1 名は重度の難治性 TTP で死亡し、1 名は脳出血で死亡した。後者は、10 日間の連日 PE にもかかわらず血小板数が 35,000/μL（35×10^9/L）を超えて増加することはなかったため、同様に難治性 TTP を有していたと考えられた。

詳細については、Module 2.7.4 [2.2.1.2 項]に示す。

重篤な有害事象

カプラシズマブ群で 2 名以上に認められた重篤な TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（13 名［37.1%］16 件）、浮動性めまい（2 名［5.7%］2 件）であった。

詳細については、Module 2.7.4 [2.2.1.3 項]に示す。

5.2.1.3 出血関連有害事象の事後解析

出血関連の TEAE を有する被験者数及び割合は、プラセボ群（14 名［37.8%］）よりもカプラシズマブ群（19 名［54.3%］）で高かった。多くの出血関連の TEAE の重症度は、軽度（カプラシズマブ群 80.3%、プラセボ群 88.6%）又は中等度（カプラシズマブ群 16.7%、プラセボ群 8.6%）であった。

プラセボ群と比較してカプラシズマブ群でよく見られた出血関連の TEAE（両投与群で 5%超の差）は、鼻出血（カプラシズマブ群 31.4%、プラセボ群 10.8%）、歯肉出血（カプラシズマブ群 14.3%、プラセボ群 5.4%）、挫傷（カプラシズマブ群 11.4%、プラセボ群 5.4%）、点状出血（カプラシズマブ群 11.4%、プラセボ群 0%）、注射部位出血（カプラシズマブ群 8.6%、プラセボ群 2.7%）、月経過多（カプラシズマブ群 5.7%、プラセボ群 0%）であった。一方、注射部位内出血は、カプラシズマブ群（0%）と比較して、プラセボ群（5.4%）で多く認められた。

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

プラセボ群では、死亡に至った重篤な出血関連の TEAE（脳出血）が 1 名に認められた。また、重篤な出血関連の TEAE として、血尿も 1 名に認められた。

詳細については、Module 2.7.4 [2.2.1.5.1 項]に示す。

5.2.1.4　臨床検査評価

血液学的検査及び血液生化学検査

治験の適格性の確認で必要であったため、ベースラインにおける血小板数は、全ての被験者で 100,000/μL 未満であった。血小板数（平均値）は、いずれの群でも治験薬投与期間中に増加し、プラセボ群と比較してカプラシズマブ群の増加が速かった。

その他の血液学的検査項目の平均値の推移及びベースラインの正常から PE 終了後の Day 1 又は治験薬投与最終日に異常にシフトした被験者の割合では、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

血液生化学検査項目の平均値の推移では、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。また、ベースラインからのシフトでは、特筆すべき所見又は投与群間の違いは認められなかった。

トランスアミナーゼの一過性の上昇は、後天性 TTP の急性発作が認められた被験者で観察されている。これらは、基礎となる微小血栓プロセスに関連すると考えられている。

重篤な有害事象として報告された臨床検査値の異常は、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、高トランスアミナーゼ血症、トランスアミナーゼ上昇（各カプラシズマブ群 1 名）、肝機能検査異常（プラセボ群 1 名）であった。治験薬の投与中止に至った臨床検査値の異常として、高トランスアミナーゼ血症、トランスアミナーゼ上昇（各カプラシズマブ群 1 名）が見られた。全ての臨床検査値の異常は改善した（Module 2.7.4 [3.2.1 項]）。

凝固系検査

vWF:Ag 及び FVIII:C 値は、治験薬投与期間中に低下が認められ、投与期間を通じてプラセボ群と比較してカプラシズマブ群で低かった。カプラシズマブの最終投与後、vWF:Ag 及び FVIII:C 値は、追跡調査期間の Day 7 までにベースライン値に戻った。

ベースライン、連日 PE 後期間の初日及び 1、6 及び 12 か月の追跡調査におけるフィブリノーゲン、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、プロトロンビン時間及び国際標準比（INR）の平均値は正常で、両投与群で同様であった（Module 2.7.4 [3.2.1.1 項]）。

5.2.1.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン及び身体所見において、特筆すべき所見又は投与群間の違いは認められなかった。また、心電図のいずれのパラメータでも、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は、認められなかった（Module 2.7.4 [4.2.1 項]）。

5.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）

全治験期間における TEAE の要約を表 5 に示す。詳細については、Module 2.7.4 [2.2.2 項]に示した。

TEAE は、二重盲検（DB）カプラシズマブ群では 69 名（97.2%）571 件、DB プラセボ群では 71 名（97.3%）532 件で認められた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、DB プラセボ群（32 名［43.8%］64 件）と比較して、DB カプラシズマブ群（41 名［57.7%］101 件）で多く認められた。

DB カプラシズマブ群では 1 名（1.4%）（治験薬を使用していない追跡調査期間中）及び DB プラセボ群では 3 名（4.1%）（全て治験薬投与期間中）の計 4 名に死亡に至った TEAE が認められた。

重篤な TEAE の発現割合は、DB プラセボ群（39 名［53.4%］50 件）と比較して、DB カプラシズマブ群（28 名［39.4%］40 件）で低かった。治験実施計画書に従って TTP の再発は 重篤な有害事象 として報告されるため、これが DB プラセボ群の重篤な TEAE の主な原因である。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、DB カプラシズマブ群の 10 名（14.1%）、DB プラセボ群の 4 名（5.5%）で認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、DB カプラシズマブ群の 5 名（7.0%）、DB プラセボ群の 9 名（12.3%）で認められた。

出血 TEAE（SMQ に基づいて定義）は、DB カプラシズマブ群の 49 名（69.0%）、DB プラセボ群の 49 名（67.1%）で認められた。

表 5 - Summary of TEAEs during the Overall Study Period in Study ALX0681-C301 (Safety population)

Description	Double-Blind Caplacizumab (N = 71)		Double-Blind Placebo (N = 73)	
	Number of subjects (%)	Number of events	Number of subjects (%)	Number of events
At least one TEAE	69 (97.2)	571	71 (97.3)	532
At least one SAE	28 (39.4)	40	39 (53.4)	50
At least one TEAE leading to death	1 (1.4) [a]	1	3 (4.1)	4
At least one TEAE for which the study drug was withdrawn	5 (7.0)	5	9 (12.3)	9
At least one TEAE that was considered at least possibly treatment-related	41 (57.7)	101	32 (43.8)	64
At least one SAE that was considered at least possibly treatment-related	10 (14.1)	11	4 (5.5)	4
At least one bleeding event (SMQ “Haemorrhage”)	49 (69.0)	130	49 (67.1)	92
At least one bleeding event (CRF documented event with increased bleeding tendency)	47 (66.2)	120	36 (49.3)	64

N = total number of subjects in treatment group; CRF = case report form; SAE = serious adverse event; SMQ = Standardised MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Percentage was calculated using the number of subjects in the Safety Population as the denominator.
[a] The event occurred during the follow-up period, off active treatment, and was assessed by the Investigator as not related to study drug.
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 36

5.2.2.1　比較的よく見られる有害事象

DB カプラシズマブ群でよく見られた TEAE は、鼻出血（32.4%［23 名］）、頭痛（22.5%［16 名］）、歯肉出血（18.3%［13 名］）であった。一方、DB プラセボ群でよく見られた TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（39.7%［29 名］）、低カリウム血症（19.2%［14 名］）、挫傷（13.7%［10 名］）であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 38]）。

全治験期間において、軽度の TEAE（DB カプラシズマブ群 28 名［39.4%］、DB プラセボ群 27 名［37%］）が多く認められた。中等度の TEAE は、DB プラセボ群（20 名［27.4%］）と比較して、DB カプラシズマブ群（26 名［36.6%］）で多かった。重度の TEAE は、DB カプラシズマブ群（15 名［21.1%］）と比較して、DB プラセボ群（24 名［32.9%］）で多かった（Module 2.7.4 [2.2.2.1.2 項]）。

よく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、鼻出血（DB カプラシズマブ群 17 名［23.9%］、DB プラセボ群 1 名［1.4%］）、歯肉出血（DB カプラシズマブ群 8 名［11.3%］、DB プラセボ群 0 名）、挫傷（DB カプラシズマブ群 5 名［7.0%］、DB プラセボ群 3 名［4.1%］）であった（Module 2.7.4 [2.2.2.1.3 項]）。

5.2.2.2　死亡、重篤有害事象及び他の重要な有害事象

死亡

本試験では、4 名（カプラシズマブ群 1 名、プラセボ群 3 名）に死亡が認められた。

カプラシズマブ群における 1 名の脳虚血による死亡は、治験薬を使用していない追跡調査期間中に認められた。本事象は、有害事象判定委員会によって TTP との関連があると評価され、治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された。

プラセボ群における 3 名の死亡は、全て治験薬投与期間中（DB 連日 PE 期間中）に認められ、有害事象判定委員会によって TTP との関連があると評価された。

詳細については、Module 2.7.4 [2.2.2.2 項]に示した。

重篤な有害事象

全治験期間中の重篤な TEAE は、DB カプラシズマブ群で 28 名（39.4%）、DB プラセボ群で 39 名（53.4%）に認められた。最もよく見られた重篤な TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（報告された用語：TTP の増悪、TTP 再燃、TTP の再発、薬物誘発性又は感染性の TTP 増悪の疑い、昏睡及び死亡を伴う TTP 悪化など）であり、DB カプラシズマブ群の 9 名（12.7%）、DB プラセボ群の 29 名（39.7%）で認められた。

その他の重篤な TEAE として、頭痛（カプラシズマブ群 2 名、プラセボ群 0 名）、鼻出血（カプラシズマブ群 4 名、プラセボ群 0 名）、敗血症性ショック（カプラシズマブ群 0 名、プラセボ群 2 名）及びアナフィラキシー性輸血反応（カプラシズマブ群 0 名、プラセボ群 3 名）が認められ、それ以外の事象はいずれかの投与群で 1 名又は 0 名の発現であった（Module 2.7.4 [2.2.2.3.1 項]）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、DB カプラシズマブ群 10 名（14.1%）及び DB プラセボ群 4 名（5.5%）で認められた。DB カプラシズマブ群において、最もよく見られた治験薬と

の因果関係が否定できない重篤な TEAE は、鼻出血（4 名［5.6%］）であった（Module 2.7.4 [2.2.2.3.2 項]）。

出血 TEAE

よく見られた治験薬との因果関係が否定できない出血 TEAE（SMQ に基づいて定義）は、鼻出血及び歯肉出血であった。鼻出血は、DB カプラシズマブ群で 17 名（23.9%）、DB プラセボ群で 1 名（1.4%）に認められた。鼻出血の全ての事象は改善し、これらの事象のほとんどが処置なしで改善した。また、歯肉出血は、DB カプラシズマブ群の 8 名（11.3%）に認められ、DB プラセボ群では認められなかった。これらの事象のほとんどは、処置なしで改善した（Module 2.7.4 [2.2.2.4.2.1 項]）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血 TEAE は、DB カプラシズマブ群 8 名（11.3%）、DB プラセボ群で 3 名（4.1%）に認められた。最もよく見られた治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血 TEAE は、鼻出血であり、DB カプラシズマブ群の 4 名（5.6%）に認められ、DB プラセボ群では認められなかった。その他の治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血 TEAE は、歯肉出血、上部消化管出血、吐血、くも膜下出血、及び月経過多であり、全て DB カプラシズマブ群の 1 名（1.4%）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血 TEAE は、被験者の試験終了時までに改善した（Module 2.7.4 [2.2.2.4.2.2 項]）。

5.2.2.3 臨床検査評価

血液学的検査

血小板数は、いずれの投与群でもベースラインでは低値であったが、治験薬投与期間中に増加し、プラセボ群と比較してカプラシズマブ群の増加が速かった。

その他の血液学的検査項目の平均値の推移及びベースラインの正常から PE 終了後の Day 1 又は追跡調査来院時に異常にシフトした被験者の割合では、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の平均値は、いずれの投与群でもベースラインでは低値であったが、Week 5 では基準範囲内に増加し、追跡調査来院時でも安定していた（Module 2.7.4 [3.2.2.1.1 項]）。

血液生化学検査

血液生化学検査項目の平均値の推移では、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び血清クレアチニン値は、いずれの投与群でもベースラインでは基準範囲外であったが、基準範囲内に戻るか、又は基準範囲外での改善傾向が見られた。また、AST、ALT 及び血清クレアチニンが正常から異常へシフトした被験者数は、投与群間で差異は認められなかった（Module 2.7.4 [3.2.2.1.2 項]）。

凝固系検査

vWF:Ag 及び FVIII:C 値は、カプラシズマブ群では、治験薬投与期間を通じて低下が認められたが、カプラシズマブの最終投与後、追跡調査の Day 7 までにベースライン値に戻った。プラセボ群では、治験薬投与期間を通じて vWF:Ag 及び FVIII:C 値の上昇が認められ、追跡調査時にベースライン値に戻った。

FVIII:C の結果の詳細については 3.2 項に、vWF:Ag の結果の詳細については 3.2 項及び Module 2.7.2 [2.2.2.2.2 項] に示す。

aPTT 値は、ベースラインでは、プラセボ群（10 名［20.4%］）と比較して、DB カプラシズマブ群（20 名［30.7%］）でより低い値を示した被験者が多かった。いずれの投与群でも、ベースライン後に基準範囲内の値となり、改善を示した。DB カプラシズマブ群の 1 名は、ベースライン後に高い aPTT 値を示したが、DB プラセボ群では高値を示した被験者はいなかった（Module 2.7.4 [3.2.2.1.3 項]）。

5.2.2.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインの平均値は両投与群ともに安定していた。バイタルサインに関連した TEAE は、プラセボ群の 1 名で認められた重度の高血圧 1 件を除き、軽度又は中等度であった（Module 2.7.4 [4.2.2.1 項]）。

また、身体所見では、投与群間の特筆すべき違いは認められなかった（Module 2.7.4 [4.2.2.2 項]）。

心電図に関する臨床的に重要な異常は、両投与群で同程度に認められ、これらの被験者の大半は関連した TEAE を有していた（Module 2.7.4 [4.2.2.3 項]）。

5.2.3　ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）

全治験期間における TEAE の要約を表 6 に示す。詳細については、Module 2.7.4 [2.2.3 項]に示した。

TEAE は 21 名（100%）130 件、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 12 名（57.1%）20 件に認められた。

重篤な TEAE は 5 名（23.8%）に認められたが、死亡に至った TEAE は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 名（9.5%）に認められた。

出血 TEAE（SMQ に基づいて定義）は 7 名（33.3%）、血栓塞栓性イベント（SMQ に基づいて定義）は 2 名（9.5%）、過敏性反応（SMQ に基づいて定義）は 12 名（57.1%）に認められた。

表 6 - Summary of TEAEs during the Overall Study Period in Study ALX0681-C202 (EFC16297) (Safety population)

	Caplacizumab (N=21)		
Total number of patients with:	**n (%)**	**E**	**Inc**
At least one TEAE	21 (100)	130	45.7
At least one serious TEAE	5 (23.8)	9	10.9
At least one TEAE leading to death	0		
At least one TEAE for which the study drug was interrupted	5 (23.8)	6	10.9
At least one TEAE for which the study drug was withdrawn	2 (9.5)	2	4.4
At least one TEAE that was considered treatment-related	12 (57.1)	20	26.1
At least one serious TEAE that was considered treatment-related	1 (4.8)	1	2.2
At least one bleeding event [1]	6 (28.6)	11	13.1
At least one bleeding event [2]	7 (33.3)	13	15.2
At least one thromboembolic event [3]	2 (9.5)	2	4.4
At least one hypersensitivity reaction [4]	12 (57.1)	16	26.1
At least one hypersensitivity reaction that was considered treatment-related [4]	1 (4.8)	1	2.2

[1] An event documented as event indicating an increased bleeding tendency.

[2] Based on SMQ 'Haemorrhage (excluding laboratory terms)' (Narrow) with exclusion of the PT 'TTP'.

[3] Based on SMQ 'Embolic and thrombotic events (arterial, venous, and vessel type unspecified and mixed arterial and venous)' with exclusion of the PT 'TTP'.

[4] Based on SMQ 'Hypersensitivity'(Narrow), 'Anaphylactic reaction'(Narrow) and 'Angioedema'(Narrow).

Note: n=number of patients with event, E=number of events, Inc=incidence proportion per 100 patient months, TEAE=treatment-emergent adverse event.

The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.

Treatment-relatedness is reported as considered by the investigator. A missing relatedness is considered as related.

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/ae overview os s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_os_s_t_i.rtf (30JUN2021 2:19)

5.2.3.1 比較的よく見られる有害事象

全治験期間において、TEAE は、21 名（100%）に認められた。よく見られた TEAE は、便秘（9 名［42.9%］）、不眠症（6 名［28.6%］）、蕁麻疹、低カリウム血症、アレルギー性輸血反応（各 4 名［19.0%］）、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 3 名［14.3%］）であった（Module 2.7.4 [2.2.3.1.1 項]）。TEAE の多くは、軽度又は中等度であった（Module 2.7.4 [2.2.3.1.2 項]）。

また、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、12 名（57.1%）に認められた。よく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、鼻出血、胃腸出血（各 2 名［9.5%］）であった（Module 2.7.4 [2.2.3.1.3 項]）。

5.2.3.2 死亡、重篤有害事象及び他の重要な有害事象

<u>死亡</u>

全治験期間において、死亡に至った TEAE は認められなかった。

本試験終了後に、下部消化管出血による死亡が 1 名に認められが、治験責任医師によりカプラシズマブとの因果関係は否定され、ステロイド薬との因果関係が否定できないと判断された。

詳細については、Module 2.7.4 [2.2.3.2 項]に示した。

重篤な有害事象

全治験期間において、重篤な TEAE は、5 名（23.8%）に認められた。重篤な TEAE は、急性胆嚢炎、肝機能異常、C 型肝炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、誤嚥性肺炎、肺胞出血、血栓性血小板減少性紫斑病及び消化管穿孔（各 1 名［4.8%］）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、1 名（肺胞出血）に認められた。本事象により治験薬の投与を中止した。

詳細については、Module 2.7.4 [2.2.3.3 項]に示した。

ALT の増加

全治験期間中に、特に注目すべき有害事象（AESI）として、ALT の増加（ULN の 3 倍以上の増加）が 6 名に認められた。基本語別では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 名）、肝機能異常（2 名）、C 型肝炎（1 名）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 3 名中 2 名、肝機能異常の 2 名中 1 名は、カプラシズマブとの因果関係が否定できないと判断された。C 型肝炎の 1 名及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 2 名中 1 名は初回の連日 PE 期間中に、それ以外の事象は初回の連日 PE 後期間中に認められた。AESI の全ての事象は、軽度又は中等度であった。

詳細については、Module 2.7.4 [2.2.3.4.2 項]に示した。

出血 TEAE（SMQ に基づいて定義）

全治験期間中に、出血 TEAE（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］）は、7 名（33.3%）に認められた。その内訳は、鼻出血、胃腸出血（各 2 名［9.5%］）、肺胞出血、挫傷、創傷出血、皮下出血、紫斑、注射部位出血（各 1 名［4.8%］）であった。

これらの出血 TEAE のうち、鼻出血、胃腸出血、注射部位出血、肺胞出血、創傷出血、皮下出血は、カプラシズマブとの因果関係が否定できないと判断された。なお、肺胞出血については、カプラシズマブとの因果関係が否定できない重篤な出血 TEAE として報告された。

詳細については、Module 2.7.4 [2.2.3.4.3 項]に示した。

5.2.3.3　臨床検査評価

臨床検査値では、概して特筆すべき安全性の懸念は認められなかった。

血液学的検査

初回の治験薬投与期間の血液学的検査の結果は、以下のとおりであった（Module 2.7.4 [3.2.3.1 項]）。

- ヘモグロビン：ベースラインで 21 名中 7 名に重度の貧血（ヘモグロビン 80 g/L 以下）が認められたが、カプラシズマブ投与後には 7 名全てでヘモグロビン値の改善（80 g/L 超）が認められた。ベースライン後のヘモグロビン値が 80 g/L 以下となった被験者はいなかった。
- 白血球数：ベースラインでは 21 名全てで白血球数が 3×10^9/L 以上であった。そのうち、2 名でベースライン後の白血球数がそれぞれ「2×10^9/L 以上 3×10^9/L 未満」及び「1×10^9/L 以上 2×10^9/L 未満」にシフトした。

血液生化学検査

初回の治験薬投与期間の血液生化学検査の結果は、以下のとおりであった（Module 2.7.4 [3.2.3.2 項]）。

- ALT：21 名中 9 名で初回の治験薬投与期間中に ULN 超の値が認められた。このうちの 6 名は、ベースラインで基準範囲内の値であった。
- AST：20 名中 6 名で初回の治験薬投与期間中に ULN 超の値が認められた。このうちの 1 名は、ベースラインで基準範囲内の値であった。
- 血清クレアチニン：18 名中 6 名で初回の治験薬投与期間中に ULN 超の値が認められた。このうちの 1 名は、ベースラインで基準範囲内の値であった。

凝固系検査

初回の治験薬投与期間において、aPTT がベースラインで高値であった 2 名では、いずれも追跡調査期間の Day 28 には基準範囲内の値となった。aPTT がベースラインで基準範囲内の値であった 4 名のうち、追跡調査期間の Day 28 には 2 名で高値に、他の 2 名で低値となった（Module 2.7.4 [3.2.3.3 項]）。

5.2.3.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン、身体所見及び心電図では、概して特筆すべき安全性の懸念は認められなかった（Module 2.7.4 [4.2.3 項]）。

5.2.4 安全性の併合解析

海外 7 試験（ALX-0081-01/06 試験、ALX-0681-1.1/08 試験、ALX0681-C102 試験、ALX-0681-2.1/10［TITAN］試験、ALX0681-C301［HERCULES］試験、ALX-0081-1.2/08 試験、ALX-0081-2.1/09 試験）における集団（後天性 TTP 患者、健康被験者、PCI 患者）ごとに併合した安全性結果を [Module 5.3.5.3 ISS]及び Module 2.7.4 [5 項]に示した。

本項では、後天性 TTP 患者を対象とした ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験を併合した安全性結果の概要を示す。併合解析では、二重盲検／単盲検（DB/SB）治験期間中のカプラシズマブ群とプラセボ群の安全性データを比較し、全治験期間中に収集したデータによるカプラシズマブの補足的な結果とともに提示した。

DB/SB 治験期間では、ランダム化された 220 名中 216 名（98.2%）で少なくとも 1 回の治験薬が投与され、安全性解析対象集団（カプラシズマブ群 106 名、プラセボ群 110 名）の対象となった（Module 5.3.5.3-1a ISS [Section 3.1.1]、Module 2.7.4 [5.2 項]）。

被験者の人口統計学的特性は、後天性 TTP を有する集団で想定されるとおり、投与群間でおおむね不均衡は認められなかった（Module 5.3.5.3-1a ISS [Section 3.2.1.1]）。ベースライン疾患特性も、TTP 発作の既往を除き、投与群間でおおむね不均衡は認められなかった（Module 5.3.5.3-1a ISS [Section 3.2.2]）。プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では再発であった被験者が少なかった。

治験薬の曝露期間（中央値）は、カプラシズマブ群（35.0 日）及びプラセボ群（32.5 日）で同程度であった（Module 5.3.5.3-1a ISS [Section 3.3.1]）。

5.2.4.1 TEAE

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験を併合した DB/SB 治験期間の安全性解析集団を対象とした有害事象の要約を表 7 に示す（Module 5.3.5.3-1a ISS [Section 3.4]、Module 2.7.4 [5.2 項]）。

DB/SB 期間中に、TEAE は、カプラシズマブ群では 102 名（96.2%）790 件、プラセボ群では 105 名（95.5%）897 件で認められた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、カプラシズマブ群で 60 名（56.6%）、プラセボ群で 36 名（32.7%）に認められた。本結果は、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験が単盲検であることによる影響の可能性があると考えられる。PE 実施に関連していると判断された TEAE は、カプラシズマブ群 43 名（40.6%）、プラセボ群 50 名（45.5%）に認められた。

カプラシズマブ群では、軽度（36.8%）又は中等度（43.4%）の TEAE が多く、重度の TEAE（16.0%）は少なかった。

重篤な TEAE は、カプラシズマブ群では 31 名（29.2%）44 件、プラセボ群では 54 名（49.1%）72 件で認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、カプラシズマブ群の 13 名（12.3%）、プラセボ群の 4 名（3.6%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、カプラシズマブ群で 7 名（6.6%）、プラセボ群で 11 名（10.0%）に認められた。

出血 TEAE（SMQ「出血」に基づいて定義［「血栓性血小板減少性紫斑病」を除く］）は、カプラシズマブ群では 64 名（60.4%）162 件、プラセボ群では 47 名（42.7%）96 件で認められた。

表 7 - Summary of TEAEs during the DB/SB Study Period – aTTP Population (Safety Analysis Set)

Number of subjects with	Caplacizumab 10mg N=106			Placebo N=110		
	n	(%)	n*	n	(%)	n*
Any AE	102	(96.2)	833	105	(95.5)	922
At least one TEAE [1]	102	(96.2)	790	105	(95.5)	897
Mild	39	(36.8)	592	32	(29.1)	637
Moderate	46	(43.4)	172	42	(38.2)	197
Severe	17	(16.0)	26	31	(28.2)	63
At least one serious TEAE	31	(29.2)	44	54	(49.1)	72
At least one drug-related TEAE [2]	60	(56.6)	157	36	(32.7)	74
At least one serious drug-related TEAE [2]	13	(12.3)	16	4	(3.6)	4
At least one PE-related TEAE	43	(40.6)	94	50	(45.5)	109
At least one serious PE-related TEAE	4	(3.8)	4	7	(6.4)	7
TEAEs with death as outcome [3]	0	(0)	0	4	(3.6)	5
TEAEs leading to discontinuation of study drug	7	(6.6)	8	11	(10.0)	11
TEAEs leading to interruption of study drug	7	(6.6)	10	8	(7.3)	17
At least one bleeding TEAE (excluding TTP events) [4]	64	(60.4)	162	47	(42.7)	96

[1] A TEAE was defined as an AE with an onset date on or after the first dose of study medication.
[2] A drug-related TEAE was defined as a TEAE which was related or possibly related to study drug or with missing relatedness.
[3] Subject [redacted] in the placebo group of the TITAN study died outside of the SB treatment period (in the follow-up period); however, the fatal AE associated with this death (cerebral haemorrhage) started during the SB treatment period and so this death is counted in the DB/SB Study Period. Four subjects had 5 TEAEs leading to death, i.e., one of the subjects had 2 events that were both considered to contribute to the cause of death.
[4] Includes all bleeding events (i.e., AEs and TEAEs).
N = number of subjects in the Safety Analysis Set; n = number of subjects with events; % = percentage of n based on N; n* = number of events.
AE=adverse event; aTTP=acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; DB/SB=double-blind/single-blind; PE=plasma exchange; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Studies ALX-0681-2.1/10 and ALX0681-C301
Source: Module 5.3.5.3-1a ISS Table 15

比較的よく見られる有害事象

よく見られた TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（カプラシズマブ群 6 名［5.7%］、プラセボ群 39 名［35.5%］）、鼻出血（カプラシズマブ群 31 名［29.2%］、プラセボ群 6 名［5.5%］）、頭痛（カプラシズマブ群 22 名［20.8%］、プラセボ群 15 名［13.6%］）であった。

プラセボ群と比較してカプラシズマブ群でよく見られた TEAE（両投与群で 5%以上の差）は、鼻出血（カプラシズマブ群 29.2%、プラセボ群 5.5%）、頭痛（カプラシズマブ群 20.8%、プラセボ群 13.6%）、歯肉出血（カプラシズマブ群 16.0%、プラセボ群 2.7%）、疲労（カプラシズマブ群 15.1%、プラセボ群 9.1%）、蕁麻疹（カプラシズマブ群 14.2%、プラセボ群 6.4%）であった。一方、カプラシズマブ群と比較してプラセボ群でよく見られた TEAE（両投与群で 5%以上の差）は、血栓性血小板減少性紫斑病（カプラシズマブ群 5.7%、プラセボ群 35.5%）、低カリウム血症（カプラシズマブ群 12.3%、プラセボ群 20.0%）、高血圧（カプラシズマブ群 4.7%、プラセボ群 12.7%）、貧血（カプラシズマブ群 4.7%、プラセボ群 10.9%）、低カルシウム血症（カプラシズマブ群 0.9%、プラセボ群 6.4%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、プラセボ群（32.7%）と比較してカプラシズマブ群（56.6%）で高かった。プラセボ群と比較してカプラシズマブ群でよく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、鼻出血（カプラシズマブ群 22.6%、プラセボ群 1.8%）、挫傷（カプラシズマブ群 8.5%、プラセボ群 2.7%）、及び歯肉出血（カプラシズマブ群 9.4%、プラセボ群 0.0%）であった。なお、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験は単盲検であるため、治験責任医師は TEAE の治験薬との因果関係を評価したときに割り付けられた治験薬を認識していた。二重盲検の ALX0681-C301（HERCULES）試験では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合におけるカプラシズマブ群（57.7%）とプラセボ群（43.8%）との差が小さかった。

5.2.4.2 重篤な有害事象

重篤な TEAE は、カプラシズマブ群では 31 名（29.2%）44 件、プラセボ群では 54 名（49.1%）72 件で認められた。

よく見られた重篤な TEAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（カプラシズマブ群 6 名［5.7%］、プラセボ群 38 名［34.5%］）、鼻出血（カプラシズマブ群 4 名［3.8%］、プラセボ群 0 名）、頭痛（カプラシズマブ群 2 名［1.9%］、プラセボ群 1 名［0.9%］）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、カプラシズマブ群の 13 名（12.3%）、プラセボ群の 4 名（3.6%）に認められた。カプラシズマブ群でよく見られた治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、鼻出血（4 名［3.8%］：軽度 1 名、中等度 2 名、重度 1 名）であった。本事象以外の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、いずれの投与群でも 2 名以上に認められなかった。

5.2.4.3 出血 TEAE

カプラシズマブが止血における重要なタンパク質である vWF に結合することから、薬理活性に関連する主なリスクは出血である。出血 TEAE は、本試験の対象である「血栓性血小板減少性紫斑病」を除き、SMQ レベル 2 用語／コード「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に基づいて分類された。出血 TEAE の発現割合は、プラセボ群（42.7%）と比較して、カプラシズマブ群（60.4%）で高かった。全ての TEAE の結果と同様に、よく見られた出血事象は、鼻出血（カプラシズマブ群 29.2%、プラセボ群 5.5%）、歯肉出血（カプラシズマブ群 16.0%、プラセボ群 2.7%）であった。これらの事象の多くは、軽度であった。

治験薬との因果関係が否定できない出血 TEAE の発現割合は、プラセボ群（17.3%）と比較して、カプラシズマブ群（44.3%）で高かった。治験薬との因果関係が否定できない出血 TEAE の発現割合がプラセボ群と比較してカプラシズマブ群で高かったのは、主に鼻出血（カプラシズマブ群 22.6%、プラセボ群 1.8%）及び歯肉出血（カプラシズマブ群 9.4%、プラセボ群 0.0%）によるものであった。

出血 TEAE は、主に皮膚粘膜に関する出血であり、数名は重篤であった。しかし、ほとんどが治療を必要とせず、過半数は改善した。重篤な出血 TEAE（脳出血、卒中の出血性変化など）は、プラセ

ボ群でも報告され、関連する血小板減少症及び溶血を伴う後天性 TTP 発作が生命を脅かすことを反映している。

5.2.4.4　その他の安全性評価

DB/SB 治験期間中、臨床検査評価では、時間の経過とともに主要な血液学的検査及び血液生化学検査項目がおおむね正常化し、投与群間の差異はほとんど見られなかった。aPTT（凝固検査）は、カプラシズマブ群では改善されたが、プラセボ群では改善されなかった。臨床的に重要な検査値は両投与群で同程度に認められ、TEAE として報告される異常はほとんどなかった。心電図に関する臨床的に意味のある異常は両投与群で同程度に認められ、これらの被験者の大半は関連した TEAE を有していた。プラセボ群の 2 名に治験薬との因果関係が否定できない心電図異常の TEAE が見られたが、カプラシズマブ群では見られなかった。

5.2.5　免疫原性

カプラシズマブの免疫原性の結果の概要を Module 2.7.2 [4.1 項]に、その要約を 3.3 項に示した。さらに、カプラシズマブの免疫原性の結果の詳細を Module 5.3.5.3 の Immunogenicity Risk Assessment Report、並びに Module 5.3.5.2 の ALX0681-C202（EFC16297）試験及び ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験の治験総括報告書に示した。

カプラシズマブの臨床開発中に、観察された過敏症反応又は免疫介在性の疑いのある有害事象を記録し、カプラシズマブとの関連の可能性を慎重に評価した。基礎免疫疾患及び併用薬の影響を考慮し、健康被験者及び TTP 患者を対象として実施された試験について、これらの免疫介在性の疑いのある有害事象の詳細を以下に示す。PCI 患者を対象として実施された試験（ALX-0081-1.2/08 及び ALX-0081-2.1/09 試験）は、PCI 患者への適用はその後検討されていないため考察していない。また、これらの患者での用法・用量は、後天性 TTP 患者の治療とは異なっている。

報告された有害事象と TE-ADA 又は pre-Ab との間に関連は認められなかった。

第 1 相試験の ALX-0081-01/06 試験、ALX-0681-1.1/08 試験、ALX0681-C102 試験及び ALX0681-C103 試験では、TE-ADA は報告されず、有害事象と免疫原性の関連は見られなかった。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、カプラシズマブ群の 17 名 39 件の TEAE 及びプラセボ群の 12 名 26 件の TEAE と免疫原性との関連について検討し、いずれも関連は見られなかった。よく見られた TEAE（基本語）は、PE に関連する輸血反応、蕁麻疹であった。

カプラシズマブ群では、重症度が中等度の 1 件の重篤な有害事象（アレルギー性皮膚炎）が認められ、治験中に改善した。このアレルギー性皮膚炎は、PE に関連あり、カプラシズマブの投与におそらく関連ありと判断された。また、2 件の重度の事象（ワクチン接種部位反応及びワクチン接種合併症：同一の被験者において重篤な有害事象の 2 か月後に発現）は、治験薬に関連する可能性が低いと報告された。この被験者では、pre-Ab 又は TE-ADA は検出されなかった。そう痒症が報告された 2 名、発疹及び蕁麻疹が報告された 1 名、薬疹が報告された 1 名、カテーテル留置部位紅斑、注射部位そう痒感、浮腫、輸血反応、及びそう痒症が報告された 1 名、注射部位熱感、紅斑、及びそう痒症が報告さ

れた 1 名では、pre-Ab 陽性又は TE-ADA 陽性のいずれかが認められたため、有害事象との関連の可能性を否定することはできなかった。しかし、 同様の有害事象は、プラセボ群でも報告された。

ALX0681-C301（HERCULES）試験では、治験薬との因果関係が否定できない過敏症反応として、DB カプラシズマブ群では注射部位発疹（2 名）、注射部位蕁麻疹（1 名）、注射部位過敏反応（1 名）、蕁麻疹（1 名）、プラセボ群では発疹（1 名）が認められた。蕁麻疹の大部分は、連日 PE 期間中に報告され、それらは PE に関連すると治験責任医師によって評価された。ほとんどの蕁麻疹は軽度であり、被験者が治験を終了するまでに改善した。DB カプラシズマブ群には、治験薬誘発性アナフィラキシー又は重度の急性過敏症反応の事象はなかった。

ALX0681-C202（EFC16297）試験では、治験薬との因果関係が否定できない過敏症反応として、初回の連日 PE 後期間に、非重篤で軽度の注射部位発疹（1 名）が認められた。

以上により、タンパク質製剤における免疫介在性の副作用は珍しくないが、カプラシズマブ投与による免疫介在性の副作用は認められなかった。報告された免疫介在性が疑われる有害事象は、概して軽度であり、全般的に安全性の懸念は見られなかった。TE-ADA 又は pre-Ab とカプラシズマブの臨床試験で報告された有害事象との間に明らかな関連性は見られなかった。

5.3 健康被験者を対象とした試験の安全性

健康被験者を対象とした試験における安全性の結果の概要は、Module 2.7.4 [2.1 項] 及び[5.1 項]に示した。

5.4 PCI 患者を対象とした試験の安全性

PCI 患者を対象とした試験における安全性の結果の概要は、Module 2.7.4 [2.3 項] 及び[5.3 項]に示した。

5.5 市販後の使用経験

カプラシズマブの初回の医薬品販売承認は、後天性 TTP の成人患者に対する治療として 2018 年 8 月 31 日に EU の 28 か国及び US を含む 40 か国（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）で取得した。

世界での販売承認の状況の詳細については、Module 5.3.6 の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[Appendix 5.1]に記述されている。

世界保健機関（WHO）が定義したカプラシズマブ注射剤の 1 日用量 10 mg の売上高に基づき、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカプラシズマブの累積曝露量は、80,657 人日、221 人年相当と推定された。

海外での市販後の使用経験から報告された副作用の件数については、Module 5.3.6 PBRER20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[Appendix 2.2]に示した。

全体として、20■年■月■日時点で得られている安全性及び有効性データの評価に基づき、医薬品販売承認取得者として、後天性 TTP の治療でのカプラシズマブのベネフィット・リスクのバランスは良好であり、安全性参照情報に変更はなく、ベネフィット・リスクに基づく医薬品リスク管理計画についても変更はない。

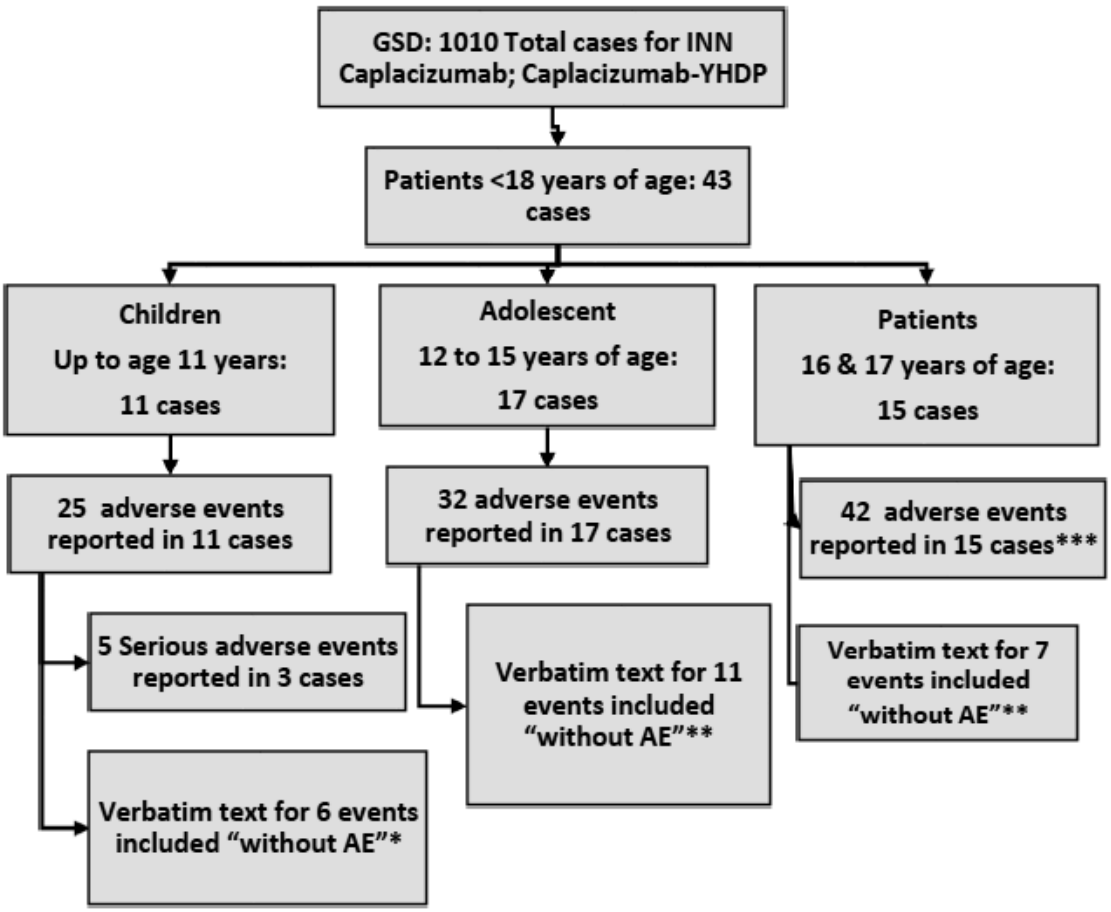
なお、安全性に関する最新の参照情報である企業中核データシート（CCDS）第■版（20■年■月■日）に大出血が新たに追加された。CCDS 第■版は[Module 1.6]に添付されており、[Module 1.8.1]の添付文書案は、この CCDS 第■版に基づいて作成されている。

EU ではその後、カプラシズマブ（CABLIVI®）は 2020 年 6 月 9 日に成人及び年齢が 12 歳以上で体重が 40 kg 以上の青年の後天性 TTP 患者への適応が承認された。

市販後では、カプラシズマブは小児患者（18 歳未満）に使用されている。得られているデータは限定的で、未解消のクエリーが存在すると考えられるため、変更の余地がある。

Sanofi Global Safety Database に基づく年齢階層別の有害事象発現状況を図 7 に示した。

図 7 - Illustration of the origin of the case numbers in the different age groups



*Preferred term (PT) of "off label use" (n=6) reported in 6 cases.
**PT of "off label use" (n=10); PT of "inappropriate schedule of product administration" (n=1)

reported in 10 cases.
***All 15cases were non-serious and 7 described only off label use (OLU) without AE.

Sanofi Global Safety Database では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点での累積で、カプラシズマブを投与した 18 歳未満、又は「小児」／「青年」と報告されている 43 名に 99 件の有害事象が報告されている。

これら 43 名中 9 名での 25 件の有害事象は、小児（11 歳以下、又は「小児」と報告されている患者のみ）に認められている。

カプラシズマブを投与した青年（12～15 歳、又は「青年」と報告されている患者）患者では、17 名 32 件の有害事象が報告された。これら 17 名のうち、11 名は、青年患者での適応外使用（10 名）、及び不適切なスケジュールでの薬剤投与（1 名）で、薬剤投与に関連した有害事象は認められていないことが明らかとなっている。2020 年 6 月 9 日以降に EU 域内で承認されている適応は、「年齢が 12 歳以上で体重が 40 kg 以上の青年での使用」である。この日以前に EU から報告されている事例は適応外使用と考えられ、また、今後は US など他の地域から報告される小児の事例が適応外使用としてコード化されるのに対して、EU から報告される事例については適応外使用としてはコード化されない。

全体として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点でカプラシズマブを投与した小児患者に発現した有害事象は、カプラシズマブを投与した成人の後天性 TTP 患者に認められた有害事象と同様の事象であった。

小児患者全体で報告されている有害事象の累積では、3 名に発現した 5 件が重篤と報告されている。これらの重篤な有害事象は、1 名で鼻出血、適応外使用及び誤った用量の投与、1 名で入院（血小板数低値）及び 1 名で吐血（その後の腹部膨満）であった（事象の簡潔な内容を表 9 に示した）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点で、40 件の有害事象（有害事象以外の 17 件を除く）のうち、10 件は回復、2 件は回復中、3 件は未回復、6 件は該当する転帰の報告なし、19 件は転帰不明と報告された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点でカプラシズマブを投与したこれら小児患者で報告された有害事象の累積(57 件)について、表 8 に示した。

表 8 - Summary of adverse events in pediatric population (15 years or less) treated with caplacizumab from the postmarketing setting (cumulative to [redacted]-[redacted]-20[redacted])

Event Preferred Term	Adolescent (12 to 15 years of age)	Children (Up to age 11 years)	Total
Off label use*	14	10	24
Epistaxis	1	2	3
Unevaluable event	2	0	2
Abdominal distension	0	1	1
Adamts13 activity decreased	1	0	1
Arthralgia	1	0	1
Blood urine present	1	0	1
Constipation	0	1	1
Contusion	0	1	1
Diarrhoea	1	0	1

Event Preferred Term	Adolescent (12 to 15 years of age)	Children (Up to age 11 years)	Total
Eyelid oedema	1	0	1
Haematemesis	0	1	1
Haematuria	1	0	1
Hospitalisation	0	1	1
Inappropriate schedule of product administration	1	0	1
Incorrect dose administered	0	1	1
Injection site erythema	0	1	1
Injection site pain	1	0	1
Injection site reaction	0	1	1
Injection site urticaria	0	1	1
Medical device site haemorrhage	0	1	1
Mood altered	1	0	1
Personality change	1	0	1
Platelet count abnormal	0	1	1
Platelet count decreased	1	0	1
Product administered at inappropriate site	0	1	1
Product administered to patient of inappropriate age	1	0	1
Product use in unapproved indication	1	0	1
Product use issue	0	1	1
Therapeutic response decreased	1	0	1
Urticaria	1	0	1
Total	**32**	**25**	**57**

Serious adverse events (SAEs): Epistaxis (n=1); off label use (n=1); incorrect dose administered (n=1); hospitalization (n=1); haematemesis (n=1). The five events were from 3 patients.
*Off label use due to pediatric patient being treated with caplacizumab

2件以上報告された有害事象は、出血事象（鼻出血）、評価不能な事象、不適切な年齢の患者への投与であった。これらの報告の多くは、有害事象に起因したものではなく、EU域外の青年患者への適応が含まれていない国で得られた適応外使用となった年齢群での使用について把握するために安全性に関するデータベースに記録されたものである。

表 9 - Brief details of the three reports assessed as serious

症例の内容
本症例は、外来診療でカプラシズマブ 5.5 mg の 1 日 1 回投与（処方量は 11 mg）を受けた[redacted]歳の女性患者に関するものである（適応外使用並びに不適切な用量での投与）。患者には 2 回の鼻出血（発現潜時：13 日間）、左脚の注射部位のあざ（発現潜時：23 日間）、消失した発現潜時不明の注射部位発赤、G チューブ留置部位周辺の出血及び便秘が発現した。自然止血が望めない鼻出血により、救急治療室への入室（重篤な有害事象の基準；入院）を要した。全ての事象は消失した。
本症例は、血栓性微小血管症に対してカプラシズマブ 11 mg の連日皮下投与による治療を受けた 1[redacted]歳の女性患者に関するものである。患者は、日時及び発現潜時不明の事象により入院した（重篤な有害事象の基準）。日時及び発現潜時不明だが、血小板数が 200 台であった。

本症例は、TTP に対してカプラシズマブ 2 mg の連日皮下投与及び微小血管症に対して eculizumab による治療を受けた[redacted]歳の女性患者に関するものである。治療後 1 日に患者に吐血（重篤な有害事象の基準：医学的に重大な事象）が発現した。また、日時及び発現潜時不明の腹部膨満が発現した。両事象ともに消失した。矯正治療については報告されていない。

5.6 安全性に関する全般的な結論

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験）、ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）、ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）に基づく結果を中心に、後天性 TTP 患者を対象としたカプラシズマブの安全性を評価した。これらの試験では、後天性 TTP の治療としてのカプラシズマブの使用を妨げるような安全性上の問題は見られなかった。

カプラシズマブ投与による主なリスクは出血である。出血は、カプラシズマブの作用機序に基づき想定されるものであり、von Willebrand 病で見られる出血イベントの種類と同様である。カプラシズマブが投与された後天性 TTP 被験者において、よく見られた出血 TEAE（治験薬との因果関係の有無を問わず）は、歯肉出血及び鼻出血であった。これらの事象のほとんどは、軽度で、改善した。

カプラシズマブの国内添付文書では、出血の危険性を考慮して本剤投与の適否を慎重に判断すること、出血を助長するおそれがあるため臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者への投与を禁忌とすること、臨床的に重大な出血が生じた場合は本剤の投与を中断することとしている。

重篤な出血イベントは、後天性 TTP 発作が生命を脅かすことを反映し、海外で実施されたプラセボ対照試験では、カプラシズマブ群及びプラセボ群のいずれでも認められた。

臨床的に重要な異常と判断された臨床検査値はほとんどなかった。海外で実施されたプラセボ対照試験では、カプラシズマブ群及びプラセボ群で同程度であった。

ADA の有無と安全性の所見との間に関連性は見られなかった。

また、ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）と ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）を比較して、安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

以上により、カプラシズマブの安全性プロファイルは、本剤の薬理作用に基づき、基礎疾患を反映したものであった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

後天性 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り、vWF 切断プロテアーゼの ADAMTS13 に対する抑制的な自己抗体によって引き起こされる極めて希少な疾患である。ADAMTS13 活性の低下は、ULvWF 多量体の蓄積をもたらし、これが血小板に結合し、微小血栓の形成を誘導する。これらの微小血栓は、一般的に脳、心臓、腎臓を含む組織虚血及び器官機能不全を引き起こし、死亡又は重大な血栓塞栓性合併症を引き起こす可能性がある。

6.1.2　現行の治療

後天性 TTP の主な治療は、PE と免疫抑制薬（ステロイド薬、リツキシマブなど）である。それらの使用は､本疾患に関連する死亡率を大幅に減少させているが､医療ニーズはまだ満たされていない。具体的には、血小板の消費を阻止し、PE の日数及び PE 実施に伴う副作用を減少させるために、微小血栓の形成とその増加を直接阻害する速効性の治療法が必要である。また、後天性 TTP 関連の死亡率及び発生率をさらに低下させる必要もある。難治性 TTP は生存の予後不良と関連しているため、これを低減する治療が必要である。さらに、予後を改善するためには、基礎となる免疫疾患が改善するまでの疾患再発の予防は極めて重要である。

6.1.3　主要な臨床試験

カプラシズマブは、血小板と vWF の相互作用を速やかに直接的に阻害する抗 vWF ナノボディである。カプラシズマブの臨床試験では、後天性 TTP 患者を対象とした ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（海外第 2 相試験）、ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）及び本試験を完了した患者を対象とした ALX0681-C302 （LTS16371/Post-HERCULES）試験（海外第 3 相継続試験）、並びに ALX0681-C202（EFC16297）試験（国内第 2/3 相試験）を実施した。また、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験を含めた初期の臨床試験で使用された液体製剤と市販予定の凍結乾燥製剤の生物学的同等性を評価した試験なども実施した（**表 1**）。全体として、811 名がカプラシズマブの臨床試験に参加し、その内訳は後天性 TTP 患者が 241 名、健康被験者が 160 名、及び PCI 患者が 410 名であった。安全性データベースは、カプラシズマブ（実薬）が投与された 491 名で構成された。

海外で実施された ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験（ランダム化 75 名）及び ALX0681-C301（HERCULES）試験（ランダム化 145 名）において、カプラシズマブの有効性が示された。いずれの試験でも、カプラシズマブが微小血栓における血小板消費を抑制し、血小板数の正常化までの期間を短縮することが確認された。また、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の事後解析では、カプラシズマブが TTP 関連死、

TTP 再発、又は重大な血栓塞栓性イベントを減少することが確認され、ALX0681-C301（HERCULES）試験でも同様のことが確認された。ALX0681-C301（HERCULES）試験では、カプラシズマブにより全治験期間中の TTP 再発が有意に減少し、ADAMTS13 活性が低く基礎免疫疾患の活動性が続いている患者にカプラシズマブ投与を延長したときにカプラシズマブの治療効果が持続することが示された。これは、基礎免疫疾患の活動性をモニタリングすることが PE 終了後 30 日を超えて免疫抑制薬及びカプラシズマブを継続する際に役立つ可能性があることを示唆している。両試験で、カプラシズマブが難治性 TTP への進展予防の可能性があること、及び臓器障害に関するバイオマーカーをより早期に正常化する傾向があることも示された。

さらに、国内で実施された ALX0681-C202（EFC16297）試験において、ALX0681-C301（HERCULES）試験（海外第 3 相試験）とおおむね同様な有効性及び安全性が認められた。

これらの試験の結果から、後天性 TTP に対してカプラシズマブを新たな治療の選択肢に追加することが重要であると考える。

6.2　ベネフィット

海外で実施された ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験において、TTP を再発した被験者の割合は、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群で低く、ALX0681-C301（HERCULES）試験では統計的に有意な低下が認められた。国内で実施された ALX0681-C202（EFC16297）試験でカプラシズマブが投与された被験者でも、全治験期間中の TTP の再発は 15 名中 1 名（6.7%）と少なく、事前に規定した成功基準が達成された。

後天性 TTP 患者を対象としたいずれの試験でも、カプラシズマブの投与により、血小板数の正常化までの期間を短縮することが示され、患者が危険にさらされている間の更なる血小板接着及び微小血栓形成に対して、カプラシズマブは速やかに効果を示すことが確認された。海外 2 試験の結果からは、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では、任意の時点で血小板数正常化を達成する可能性が、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では約 2.2 倍、ALX0681-C301（HERCULES）試験では 1.55 倍高かった。

また、いずれの試験でも、カプラシズマブが投与された被験者では、治験薬投与期間中における死亡は認められず、TTP 再発又は重大な血栓塞栓性イベントも少なく、カプラシズマブの治療効果がさらに確認された。

以上の結果から、カプラシズマブによる治療は、後天性 TTP の増悪を防ぐことが示された。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、基礎免疫疾患の活動性が改善していない被験者で早期再発が見られた。ALX0681-C301（HERCULES）試験では、基礎免疫疾患が改善していない所見がある場合には、基礎免疫疾患の所見が改善するまで（正常な ADAMTS13 活性レベルの維持など）又は最長 28 日間、免疫抑制薬を最適化しながら、カプラシズマブの連日皮下投与を継続した。

ALX0681-C301（HERCULES）試験における投与延長により、基礎免疫疾患活性が改善していない被験者における治験薬の最終投与後の早期再燃の予防が可能であった。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、被験者の 22.2%がカプラシズマブの最終投与後 1 か月の追跡調査期間中に再発したが、ALX0681-C301（HERCULES）試験では、二重盲検カプラシズマブの最終投与後 28 日間の追跡調査期間中の再発は 9.1%と減少した。したがって、これらの結果から、持続的な免疫疾患活性を有する患者でカプラシズマブの投与を延長した場合の再発防止に対する効果が示された。

臨床使用では、ADAMTS13 活性の抑制又はインヒビターの存在などの基礎免疫疾患の活動性の所見及び症状が改善するまで、カプラシズマブによる投与を継続することが推奨される。

現在、患者の約 6 名に 1 名が既存の治療法による効果が見られていない。この難治性は、後天性 TTP 患者の生存に対する予後不良の指標である。試験結果から、カプラシズマブによる治療が難治性 TTP の発生率を低下させることが示された。

迅速な血小板数の正常化により、PE の必要性を低減することができる。カプラシズマブは、治験薬投与期間中の PE 日数（平均値）を短縮させ、PE 量（平均値）を減少させた。PE に関連する合併症は依然としてよく見られ、後天性 TTP 患者のような重症患者では特別に注意を払う必要であるため、PE 日数及び PE 量の低減は、カプラシズマブによる治療の重要なベネフィットであると考える。

さらに、血小板数の正常化及び再発防止に対するカプラシズマブの効果により、入院日数及び ICU 入室日数も大幅に減少した。これは、被験者の治療の負担軽減及び医療資源の大幅な節減に繋がる。

6.3　リスク

カプラシズマブを投与したときの良好な忍容性が全体を通して認められた。

後天性 TTP 患者を対象とした海外試験での安全性プロファイルにおいて、カプラシズマブの TEAE の発現頻度及び種類は、プラセボと比較して大きな差異は認められなかった。歯肉出血及び鼻出血は、カプラシズマブが投与された被験者では発現する可能性が高いと考えられる。しかし、これらの事象の大半は、軽度で、処置なしで改善した。また、国内で実施された ALX0681-C202（EFC16297）試験と海外で実施された ALX0681-C301（HERCULES） 試験を比較して、安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

後天性 TTP 患者の計 6 名が死亡し、このうちの 5 名はプラセボ群、1 名がカプラシズマブ群であった。カプラシズマブ群 1 名における脳虚血による死亡は、治験薬を使用していない追跡調査期間中に認められた。本事象は、有害事象判定委員会によって TTP との関連があると評価され、治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された。

カプラシズマブは、止血における重要なタンパク質である vWF を阻害する。したがって、主な有害事象は皮膚粘膜出血に関連しており、von Willebrand 病で見られるものと同様である。出血事象は、大半は軽度であり、処置なしで改善した。

全ての生物学的製剤は、ADA 反応及び免疫関連 TEAE を認める可能性があるが、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験、ALX0681-C301（HERCULES）試験及び ALX0681-C202（EFC16297）試験の免疫関

連 TEAE の評価では、カプラシズマブの投与に特異的なリスクは特定されず、ADA と安全性所見との間に関連はなかった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は、微小血栓における血小板消費を抑制し、血小板数の正常化までの期間を短縮することが確認された。それによって、基礎免疫疾患の活動性が改善するまで再発を防止した。

さらに、本剤により以下の項目を減少することが確認され、後天性 TTP に関連した重大な合併症の罹患率及び死亡率の減少も期待できる。

- 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有する被験者の割合
- 治験薬投与期間中に TTP で死亡した被験者の割合
- 治験薬投与期間中及び全治験期間中の TTP を再発した被験者の割合
- 難治性 TTP の被験者数

血小板数の正常化及び再発防止に対する本剤の効果により、PE の必要性を低減し、入院日数及び ICU 入室日数を減少し、患者の治療の負担軽減及び医療資源の大幅な節減に繋がることも期待できる。

本剤を投与したときの良好な忍容性が認められた。本剤の作用機序に基づき、皮膚粘膜出血がよく見られたが、ほとんどは軽度であった。本剤の安全性プロファイルは、基礎疾患を反映したものであった。後天性 TTP 患者における本剤の臨床的に重要なベネフィットと比較して、本剤のリスクは許容可能であると考えられる。

PK/PD のモデリング及びシミュレーション結果、並びに市販後の小児の安全性情報からも、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好であることが確認された。

以上の結果から、本剤によるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、本剤は後天性 TTP の特徴である微小血栓を予防し、後天性 TTP に対する新たな治療の選択肢として期待できる。

6.5 補遺

本申請には該当しない。

7　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.
2. Reese, J. A., et al. (2013). Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. Pediatric Blood & Cancer. 60(10): 1676-1682.
3. Rajan, S. K. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. British Medical Journal. Best Practice topics. 1-34.
4. Scully M., et al. (2008). Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. British Journal of Haematology. 142(5):819-826.
5. 難病情報センター. (2020). 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (指定難病 64). 日本. Available from:https://www.nanbyou.or.jp/entry/87.
6. Scully, M., et al. (2017). Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 15: 312-322.
7. Sadler, J. E. (2017). Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 130(10): 1181-1188.
8. Veyradier, A. (2016). Von Willebrand Factor--A New Target for TTP Treatment? The New England Journal of Medicine. 374(6): 583-585.
9. Han, B., et al. (2015). Depression and cognitive impairment following recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. American Journal of Hematology. 90(8): 709-714.
10. Benhamou, Y., et al. (2012). Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. Haematologica. 97(8): 1181-1186.
11. Chaturvedi, S., et al. (2013). Predictors of survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 98(5): e58.
12. Goel, R., et al. (2016). Prognostic risk-stratified score for predicting mortality in hospitalized patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: nationally representative data from 2007 to 2012. Transfusion.
13. Sayani, F. A. and Abrams, C. S. (2015). How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 125(25): 3860-3867.
14. Soucemarianadin, M., et al. (2016). Twice-daily therapeutical plasma exchange-based salvage therapy in severe autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. European Journal of Haematology. 97(2): 183-191.

15. Chemnitz, J. M., et al. (2010). Long-term follow-up of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. Annals of Hematology. 89(10): 1029-1033.
16. Deford, C. C., et al. (2013). Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 122(12): 2023-2029; quiz 2142.
17. Thejeel, B., et al. (2016). Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. American Journal of Hematology. 91(6): 623-630.
18. Kremer Hovinga, J. A., et al. (2010). Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 115(8): 1500-1511; quiz 1662.
19. Falter, T., et al. (2013). Long term outcome and sequelae in patients after acute thrombotic thrombocytopenic purpura episodes. Hamostaseologie. 33(2): 113-120.
20. Sarode, R., et al. (2014). Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. Journal of Clinical Apheresis. 29(3): 148-167.
21. Rock, G. A., et al. (1991). Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. The New England Journal of Medicine. 325(6): 393-397.
22. George, J. N. (2010). How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. Blood. 116(20): 4060-4069.
23. George, J. N. (2012). Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. American Journal of Hematology. 87 Suppl 1: S88-91.
24. Scully, M., et al. (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. British Journal of Haematology. 158(3): 323-335.
25. Westwood, J. P., et al. (2013). Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 11(3): 481-490.
26. Hie, M., et al. (2014). Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 124(2): 204-210.
27. Page, E. E., et al. (2016). Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 127(24): 3092-3094.
28. Lewis, Q. F., et al. (2009). Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion. 49(1): 118-124.
29. Blombery, P., et al. (2014). Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. Journal of Blood Medicine. 5: 15-23.
30. Peyvandi, F., et al. (2016). Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. The New England Journal of Medicine. 374(6): 511-522.

31. Goel, R., et al. (2015). Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. Blood. 125(9): 1470-1476.
32. Peyvandi, F., et al. (2017). Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 15(7): 1-15.
33. Peyvandi, F. and Callewaert, F. (2016). Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. The New England Journal of Medicine. 374(25): 2497-2498.
34. Peyvandi, F., et al. (2018). Characterization and outcomes of aTTP patients with initial or recurrent disease: experience from the Phase III HERCULES trial of caplacizumab. Abstract. Haematologica. 103: S87. Available from:https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-01791354/full