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－臨床概要

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

---

Total number of pages: 45

# 目　　次

**2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 1**

**目　　次 ..... 2**

**表　目　次 ..... 3**

**図　目　次 ..... 4**

**略号と用語の定義 ..... 5**

**1　　背景及び概観 ..... 6**

**2　　個々の試験結果の要約 ..... 7**

2.1　PK 測定法 ..... 7

2.1.1　ALX-0081-01/06 試験における PK 測定法 ..... 8

2.1.2　他の試験における PK 測定法 ..... 9

2.2　ADA 測定法 ..... 9

2.2.1　ADA 及び mADA 測定法 ..... 11

2.2.2　薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法 ..... 18

2.2.3　中和エピトープ解析法 ..... 20

2.2.4　Pre-Ab の性質とナノボディに対する結合領域の解明 ..... 20

2.3　vWF 活性測定法 ..... 24

2.4　vWF:Ag 測定法 ..... 27

**3　　全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 31**

**4　　参 考 文 献 ..... 45**

# 表 目 次

表 1 - Overview of the validation of the PK methods used in completed clinical studies ..... 7
表 2 - Overview of the ADA, mADA and NAb methods used in completed clinical trials ..... 10
表 3 - ADA subject classification in support of ALX0681-C103 ..... 14
表 4 - mADA subject classification in support of ALX0681-C103 ..... 15
表 5 - Overall subject classification based on ADA/mADA assay results applied in support of ALX0681-C103 ..... 16
表 6 - Subject classification in support of ALX0681-C301, ALX0681-C302 and ALX0681-C202..... 17
表 7 - Validation overview of vWF activity methods used in completed clinical studies ..... 25
表 8 - Validation overview of vWF:Ag methods used in completed clinical studies..... 28
表 9 - Overview of performance criteria of PK methods used during clinical development..... 31
表 10 - Overview of performance of ADA/mADA methods used during clinical development..... 32
表 11 - Overview of performance of the functional NAb method used during clinical development..... 37
表 12 - Overview of performance of the NECA used during clinical development ..... 40
表 13 - Overview performance of RIPA method used during clinical development..... 41
表 14 - Overview performance of RICO method used during clinical development ..... 41
表 15 - Overview performance of vWF antigen method used during clinical development..... 43

# 図　目　次

図 1 - Identification of pre-existing antibodies binding to immobilized caplacizumab (SPR -surface plasmon resonance experiments). ..... 21

図 2 - Binding region of pre-existing antibodies on an example Nanobody compound (A) and caplacizumab (B). ..... 22

図 3 - Presence of pre-Ab can impede detection of treatment emergent ADA in conventional ADA assay: detection of spiked positive control in samples containing pre-existing antibodies. ..... 23

図 4 - Principle of RIPA and RICO assay. ..... 24

# 略号と用語の定義

| | |
|---|---|
| ADA: | anti-caplacizumab antibody／抗カプラシズマブ抗体 |
| CDR: | complementarity determining region／相補性決定領域 |
| ECL: | electrochemiluminescence／電気化学発光 |
| ELISA: | enzyme linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法 |
| GPIb: | glycoprotein Ib／糖タンパク質 Ib |
| HRP: | horseradish peroxidase／ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ |
| IgG: | immunoglobulin G／免疫グロブリン G |
| mADA: | modified bridging ADA／改変 ADA |
| MRD: | minimally required dilution／最小希釈倍率 |
| MSD: | Mesoscale Discovery／Meso Scale Discovery 社 |
| NAb: | neutralizing antibody／中和抗体 |
| NECA | neutralizing epitope characterization assay／中和エピトープ解析法 |
| PCI: | percutaneous coronary intervention／経皮的冠動脈形成術 |
| PD: | pharmacodynamic(s)／薬力学 |
| PE: | plasma exchange／血漿交換 |
| PK: | pharmacokinetic(s)／薬物動態 |
| pre-Ab: | pre-existing antibodies／既存抗体 |
| QC: | quality control／精度管理 |
| 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 |
| TE: | treatment-emergent／治験薬投与下 |
| 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 |
| TTP | thrombotic thrombocytopenic purpura／血栓性血小板減少性紫斑病 |
| vWF: | von Willebrand factor／von Willebrand 因子 |
| vWF:Ag: | von Willebrand factor antigen／von Willebrand 因子抗原 |

# 1　背景及び概観

カプラシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード：ALX-0081）（以下、カプラシズマブ）は、約 28 kDa のナノボディで、同一の 2 つのヒト化した免疫グロブリンの構成蛋白（PMP12A2hum1）が 3 個のアラニンから成るリンカーによって結合されている。カプラシズマブは、von Willebrand 因子（vWF）の A1 ドメインと結合し、vWF と血小板との相互作用を特異的に阻害する。カプラシズマブは、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に関連した重大な合併症の罹患率及び死亡率の原因となる微小血栓の形成を迅速かつ直接的に阻害し、後天性 TTP 患者に対する治療に用いるために開発された。

本 Module ではカプラシズマブの臨床開発で使用した分析法及びそれらの性能バリデーションについて記載する。様々な臨床試験に参加した被験者に対して使用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 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 2.3 項、von Willebrand 因子抗原（vWF:Ag）測定法は 2.4 項に記載する。

カプラシズマブの臨床試験では 2 種の製剤が使用され、注射用液体製剤は初期の第 1 相試験及び第 2 相試験、凍結乾燥製剤は第 3 相試験、第 1 相試験（ALX0681-C103 試験）及び第 2/3 相試験（ALX0681-C202［EFC16297］試験）で使用された。それらの生物学的同等性試験（ALX0681-C102 試験）の結果は Module 2.7.2 [2.1.3 項]に示す。カプラシズマブの臨床試験の概要を Module 2.5 [表 1] に示す。

# 2　個々の試験結果の要約

## 2.1　PK 測定法

測定法は臨床サンプル測定に先立ってバリデートした。臨床試験で用いた薬物動態（PK）測定法のバリデーションの概要を表 1 に示す。各 PK 測定法のバリデーションで用いた許容基準を表 9 に示す。全ての PK 測定結果は Module [2.7.2]に示す。

表 1 - Overview of the validation of the PK methods used in completed clinical studies

| Study | Subjects | Validation report |
|---|---|---|
| **Total active plasma PK assay** | | |
| **ALX-0081-01/06** | Healthy volunteers | Module 5.3.1.4 [ALX-0081-VAL-924P-20[redacted]] |
| **Total plasma PK assay** | | |
| **ALX-0081-1.2/08** | PCI patients | Module 5.3.1.4 [AYX632EL-086323-B]<br><br>Module 5.3.1.4 [AYX632EL-086323-B AMENDMENT No. 01] |
| **ALX-0081-2.1/09** | PCI patients | AYX632EL-086323-B<br><br>AYX632EL-086323-B AMENDMENT No. 01<br><br>Module 5.3.1.4 [AYX149EL-101493-B Addendum No.01] |
| **ALX-0681-1.1/08** | Healthy volunteers | AYX632EL-086323-B |
| **ALX-0681-2.1/10** | aTTP patients | AYX632EL-086323-B<br><br>AYX632EL-086323-B AMENDMENT No. 01<br><br>AYX149EL-101493-B Addendum No.01<br><br>Module 5.3.1.4 [AYX149EL-101493-B AMENDMENT No. 01 to ADDENDUM No. 01] |
| **ALX0681-C102** | Healthy volunteers | Module 5.3.1.4 [AYX432EL-124323-B]<br><br>Module 5.3.1.4 [AYX432EL-124323-B Amendment No. 01] |
| **ALX0681-C103** | Healthy volunteers | AYX432EL-124323-B<br><br>AYX432EL-124323-B Amendment No. 01<br><br>AYX149EL-101493-B Amendment No. 01 to Addendum No. 01<br><br>Module 5.3.1.4 [AYX169EL-151693-B] |

| Study | Subjects | Validation report |
|---|---|---|
| | | Module 5.3.1.4 [AYX960EL 169603-D] |
| **ALX0681-C301** | aTTP patients | AYX432EL-124323-B<br><br>AYX432EL-124323-B Amendment No. 01<br><br>AYX149EL-101493-B Addendum No.01<br><br>AYX149EL-101493-B Amendment No. 01 to Addendum No. 01<br><br>AYX169EL-151693-B |
| **ALX0681-C302** | aTTP patients | AYX432EL-124323-B<br><br>AYX432EL-124323-B Amendment No. 01<br><br>AYX149EL-101493-B Addendum No.01<br><br>AYX149EL-101493-B AMENDMENT No. 01 to ADDENDUM No. 01<br><br>AYX169EL-151693-B |
| **ALX0681-C202** | Japanese aTTP patients | AYX432EL-124323-B<br><br>AYX432EL-124323-B Amendment No. 01<br><br>AYX149EL-101493-B Addendum No.01<br><br>AYX149EL-101493-B AMENDMENT No. 01 to ADDENDUM No. 01<br><br>AYX169EL-151693-B<br><br>AYX960EL-169603-D |

PCI: percutaneous coronary intervention; PK: pharmacokinetics; aTTP: aquired thrombotic thrombocytopenic purpura

### 2.1.1 ALX-0081-01/06 試験における PK 測定法

ALX-0081-01/06 試験（第 1 相）で用いた PK 測定法（酵素結合免疫吸着測定法［ELISA］: total active plasma PK assay と記載）では解離型と結合型のカプラシズマブの両者を合わせて測定した。測定法の概略は次の通りである。ELISA プレートにニュートラアビジンをコートした後、ビオチン化抗カプラシズマブナノボディとインキュベートした。ヒト血漿中のカプラシズマブをプレートに捕捉し、標的分子（ヒト vWF）を介して検出した。なお、希釈液に過剰量のヒトプール血漿（vWF の供給源）を添加して測定試料（検量線、精度管理（QC）及び実試料）中に存在するナノボディを飽和させた。次にウサギ抗ヒト vWF 抗体、さらにホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ（HRP）標識ヤギ抗ウサギ IgG 抗体を添加してインキュベートし、比色法により vWF を測定した。

分析に対するマトリックスの干渉を克服するために、検量線、QC 及び実試料の希釈液として 50%ヒトプール血漿を用いたため、多量のヒトマトリックスが必要であった。また、測定法バリデーション及び試料の分析結果を再評価したところ、測定法の性能は期待どおりのものではなかった。このため、第 1 相試験以降に新たな PK 測定法（total plasma PK assay と記載）を開発した。その方法は試料のインキュベート時に酸処理を行うことによりマトリックス効果を克服したものであり、2.1.2 項に記載する。

測定法の性能が異なるため、2 つの測定法のブリッジングは実施しなかった。初期に開発した測定法により得られたデータは PK/PD モデルに使用しなかった。一貫性を保ちより信頼性のある残差変動を見積もるため、改良された同一の測定法により得られたデータのみを PK/PD モデルに使用した。

### 2.1.2 他の試験における PK 測定法

ALX-0081-01/06 試験以降に実施した全ての臨床試験で用いる PK 測定法は、標的分子に依存せずに総ナノボディを測定する方法に変更した。測定法の概略は次のとおりである。プレートに抗カプラシズマブモノクローナル抗体をコートした。標的分子である vWF 及びナノボディと交差反応する既存の抗体（pre-Ab）（2.2.4 項）による干渉を防ぐため、ヒト血漿を酸で処理し、その後中和した。これらの試料をプレート上でインキュベートし、固相化モノクローナル抗体に結合したカプラシズマブをビオチン化抗カプラシズマブナノボディで検出した。HRP 標識ストレプトアビジンを添加し、その後 HRP 基質を用いて結合したナノボディを比色法により測定した。

この PK 測定法では、中和抗体（NAb）はカプラシズマブの検出に干渉しない。消失を促進あるいは遅延させる抗体は異常な PK プロファイルの原因となるが、ADA の干渉を受けない本測定法を用いることで PK パラメータに対する ADA（治験薬投与下で産生された抗カプラシズマブ抗体［TE-ADA］及び pre-Ab のいずれも含む）の影響を解釈することが可能になる。さらに PK 測定結果は総薬物濃度を正確に反映していると考えられるため、drug tolerance（薬剤共存下での ADA の検出能力）の観点から ADA の測定結果を正しく解釈することができる。また活性を有する薬物の曝露は PD マーカーとして RICO 測定によりモニターされる。

この測定法はもともとマトリックスとして健康被験者の血漿を用いて開発されたが、経皮的冠動脈形成術（PCI）患者、後天性 TTP 患者、日本人健康被験者及び日本人後天性 TTP 患者の血漿についても高い信頼性で適用できることが示された。

## 2.2 ADA 測定法

臨床測定法の特徴とバリデーションのレベルは、個々の試験に求められる性能とガイドラインの改定を反映して臨床開発過程中に改良された。測定法は臨床試験に先立ってバリデートされた。

臨床試験で用いた ADA 及び改変 ADA（mADA）測定法並びに NAb 測定法の概要を表 2 に示す。全てのバリデーション結果を 3 項の表 10 〜表 12 に示す。

表 2 - Overview of the ADA, mADA and NAb methods used in completed clinical trials

| Study | Subjects | Qualifcation/Validation report |
|---|---|---|
| **Sequential bridging ELISA (ADA assay)** | | |
| **ALX-0081-01/06** | Healthy volunteers | Module 5.3.1.4 [[redacted]/029-012] |
| **ALX-0681-1.1/08** | Healthy volunteers | Module 5.3.1.4 [[redacted]/029-015] (additional to [redacted]/029-012 and Module 5.3.1.4 [[redacted]/029-043]) |
| **ALX-0081-1.2/08** | PCI patients | |
| **ALX-0081-2.1/09** | PCI patients | Module 5.3.1.4 [AYX096EL-090963-B] |
| **Homogenous MSD bridging assay (ADA assay)** | | |
| **ALX-0681-2.1/10** | aTTP patients | Module 5.3.1.4 [AMV-0014-MVR] |
| **ALX0681-C102** | Healthy volunteers | |
| **ALX0681-C103** | Healthy volunteers | Module 5.3.1.4 [AMV-0040-MVR]<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0045-MVR] |
| **ALX0681-C301** | aTTP patients | AMV-0040-MVR |
| **ALX0681-C302** | aTTP patients | AMV-0040-MVR<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0040-MVR Amd01]<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0040-MVR Amd02] |
| **ALX0681-C202** | Japanese aTTP patients | AMV-0040-MVR<br>AMV-0040-MVR Amd01<br>AMV-0040-MVR Amd02<br>AMV-0045-MVR<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0045-MVR Amd01]<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0054-MVR] |
| **Homogenous modified MSD bridging assay (mADA assay)** | | |
| **ALX-0681-2.1/10** | aTTP patients | Module 5.3.1.4 [A068-C-20[redacted]-007] |
| **ALX0681-C103** | Healthy volunteers | Module 5.3.1.4 [AMV-0041-MVR]<br>AMV-0045-MVR |
| **ALX0681-C301** | aTTP patients | AMV-0041-MVR |
| **ALX0681-C302** | aTTP patients | AMV-0041-MVR |
| **ALX0681-C202** | Japanese aTTP patients | AMV-0041-MVR<br>AMV-0045-MVR<br>AMV-0045-MVR Amd01<br>AMV-0054-MVR |
| **Functional NAb assay** | | |

| Study | Subjects | Qualifcation/Validation report |
|---|---|---|
| **ALX-0081-2.1/09** | PCI patients | Module 5.3.1.4 [[redacted]/029-060] |
| **ALX0681-C301** | aTTP patients | Module 5.3.1.4 [AMV-0044-MVR] |
| **ALX0681-C302** | aTTP patients | AMV-0044-MVR<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0044-MVR Amd01]<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0044-MVR Amd02] |
| **ALX0681-C202** | Japanese aTTP patients | AMV-0044-MVR<br>AMV-0044-MVR Amd01<br>AMV-0044-MVR Amd02<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0044-MVR Amd03]<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0049]<br>AMV-0054-MVR |
| **NECA** | | |
| **ALX0681-C301** | aTTP patients | Module 5.3.1.4 [AMV-0042-MVR] |
| **ALX0681-C302** | aTTP patients | AMV-0042-MVR |
| **ALX0681-C202** | Japanese aTTP patients | AMV-0042-MVR<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0047-MVR]<br>AMV-0054-MVR |

ADA: anti-drug antibody, mADA: modified anti-drug antibody; MSD: Mesoscale Discovery, NAb: neutralizing antibody; PCI: percutaneous coronary intervention, aTTP: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, NECA: neutralizing epitope characterization assay

### 2.2.1 ADA 及び mADA 測定法

各 ADA 測定法の性能のパラメータを表 10 に示す。

臨床試験で使用された ADA 測定法を以下に簡潔に記載する。

初期に開発したブリッジング ELISA（sequential bridging ELISA と記載）は最初の臨床試験である ALX-0081-01/06、ALX-0081-1.2/08、ALX-0681-1.1/08 及び ALX-0081-2.1/09 試験に用いた。スクリーニング及び確認試験で試料を分析したが、特性解析は実施しなかった。ただし、ALX-0081-2.1/09 試験ではスクリーニング試験及び抗体価測定を行った一方で、確認試験は実施しなかった。スクリーニング試験は 5%の偽陽性が得られるように設定したため、ADA 陽性例を過大評価する可能性がある。

ALX-0081-2.1/09 試験ではスクリーニング陽性試料について薬理活性の阻害に基づく NAb 測定を実施した（2.2.2 項）。

本 ADA 測定法はもともとマトリックスとして健康被験者の血清を用いて開発されたが、PCI 患者の血清にも高い信頼性で適用できることが示された。

本測定法では、カプラシズマブを ELISA プレートにコートし、続いて 1/4 の最小希釈倍率（MRD）で希釈した実試料及び陽性対照を添加してインキュベートした。ビオチン化カプラシズマブ、続いて HRP 標識 ExtrAvidin を添加してインキュベートし、プレートに捕捉された抗カプラシズマブ抗体を比色法により検出した。

この測定法は試料中に含まれるカプラシズマブにより妨害を受けるが、投与期間が短い初期の臨床試験に用いる目的には適した方法であった（カプラシズマブの投与期間が短いため、TE-ADA が出現すると思われる時点までに薬剤はウォッシュアウトされ、ウォッシュアウト後の試料が使用できる）。測定した試料にはフォローアップ期間中の試料採取時点に採取したものが含まれており、これらの試料中のカプラシズマブは ADA の検出を妨害しないと考えられた。

電気化学発光（ECL）によるホモジニアスブリッジングアッセイは drug tolerance を改善するために開発され、ALX-0681-2.1/10（TITAN）及び ALX0681-C102（健康被験者での生物学的同等性試験）試験で使用した。この測定法は更に最適化され、ALX0681-C103 試験及びその後の試験に用いた。試料はスクリーニング及び確認試験並びに抗体価測定で評価され、抗体価が報告された。

ホモジニアスブリッジングアッセイでは、試料を過剰のビオチン化及びスルホタグ化カプラシズマブとともに一晩インキュベートした。これにより十分な drug tolerance を得るための酸処理が不要となった。標識カプラシズマブと ADA の複合体はストレプトアビジンがコートされた MSD プレートに捕捉され、ECL により検出された。測定法の MRD は 1/100 であった。抗体の特異性は非標識カプラシズマブ添加後のシグナル低下により確認した。

カプラシズマブに結合する pre-Ab（2.2.4 項）は ALX-0681-2.1/10 試験中及び市販血清試料の評価において認められた。Pre-Ab の存在は ADA データの解釈を困難にする。とくに血漿交換（PE）治療ではドナー血漿中の pre-Ab が PE 中に患者へ移行し、pre-Ab が TE-ADA と認識される可能性がある。そのため通常の ADA 測定と mADA 測定の 2 通りの測定法を実施した。mADA 測定はカプラシズマブの C 末端領域（pre-Ab 結合領域とされる）に結合する pre-Ab とカプラシズマブの他の領域に結合する ADA を区別するためのものである。段階的 ADA 評価のアプローチは次のとおりである。最初の段階で、全ての試料を通常の ADA 測定で分析し、pre-Ab と TE-ADA の両者を検出した。次の段階で、ADA 陽性試料を mADA 測定で分析した。

mADA 測定は特性解析を目的としたアッセイであり、C 末端のアラニン伸長試薬を用いることで、pre-Ab 領域に結合しない TE-ADA を特異的に検出するために開発した。Pre-Ab は主にナノボディの C 末端領域に結合し（2.2.4 項）、この結合は C 末端に 1 残基のアラニンを伸長したナノボディでは大きく減弱するため、pre-Ab によるシグナルは mADA 測定ではバックグラウンドシグナルまで低下する。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）及び ALX0681-C102 試験を除くその後の全ての試験において、ADA 測定と mADA 測定の結果を比較することにより、pre-Ab（患者に存在していた又は PE 中に移行したナノボディに結合する抗体）と TE-ADA を区別できた。本測定法ではこの方法で区別できた ADA を薬

物誘導性 TE-ADA とした。しかしながら、pre-Ab 結合領域のみに結合する TE-ADA は mADA 測定では検出されず、pre-Ab と区別することができなかった。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験において、陽性（pre-Ab positive、TE ADA positive 又は equivocal）に分類されたプラセボ及びカプラシズマブ 投与の両方の被験者の ADA 陽性試料を mADA 測定で確認した。最終的なデータの解釈のため、総合的な被験者の分類（ADA 及び mADA 測定に基づく）を考察した。結果を Module [2.7.2]に示す。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）及び ALX0681-C102 試験における被験者の分類は下記の通りとした。

Pre-Ab の分類：

- Pre-Ab positive：一つ以上の投与前試料の $\log_{(2)}$ (titer) ≥ $\log_{(2)}$ (MRD)の被験者
- Pre-Ab negative：全ての投与前試料の $\log_{(2)}$ (titer) < $\log_{(2)}$ (MRD)の被験者

TE-ADA の分類：

- TE ADA positive：投与後の抗体価が投与前の抗体価に比べて有意に [1] 上昇する
- TE ADA negative：投与後の抗体価が投与前の抗体価に比べて有意に [1] 上昇しない、pre-Ab レベルが TE-ADA の検出を妨害しない（被験試料に既知量のコントロール抗体を添加した試験のデータに基づいて評価）
- Equivocal：投与後の抗体価が投与前の抗体価に比べて上昇しない、pre-Ab が TE-ADA の検出を妨害するレベルである（2.2.4 項、図 3 ）
- Inconclusive：TE-ADA に関する結果が出せない、例えば投与後試料がない又は薬剤（drug tolerance limit［ADA 測定に影響しない最高薬物濃度］を超えるレベル）が存在する
- Missing：投与前試料が欠損しているため分類できない

[1] 投与前及び投与後試料の抗体価は 3 回の異なる測定を実施した。対応のない片側 t-検定（p = 0.05、正規分布及び等分散を仮定）により投与後の抗体価が投与前の抗体価に比べて有意に上昇したかどうかを評価した。さらにその上昇はバッチ内標準偏差（= 0.41）を超えなければならなかった。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験における分類は ADA 及び mADA 測定結果を統合して下記のとおりとした。

Pre-Ab 陽性の分類：

- Predose pre-Ab：ADA 測定で ADA 陽性、mADA 測定で陰性の投与前試料。全ての被験者は最初の PE を受ける前に試験に参加しているため、pre-Ab は患者自身由来である。
- Pre-Ab on treatment：ADA 測定で ADA 陽性、mADA 測定で陰性の投与後試料。ADA 測定で認められた ADA 反応は PE 中に移行した又は患者由来の pre-Ab の可能性がある。

薬剤誘導 TE-ADA の分類：

- TE ADA positive：ADA 測定で陽性、mADA 測定で確認試験陽性の投与後試料

ALX0681-C103 試験のために mADA 測定法は更に最適化され、再構築された。なぜなら、mADA 測定では高レベルの pre-Ab の存在下で低濃度の TE-ADA を検出することが難しかったためである。新たに検出試薬の標識体を調製し、測定感度、drug tolerance 及び mADA 測定法における高レベルの pre-Ab 存在下における TE-ADA の検出能の観点からラベル化試薬の至適濃度を設定した。ADA 及び mADA 測定法の MRD は 1/96 とした。

本 ADA 測定法はもともとマトリックスとして健康被験者の血清を用いて開発されたが、後天性 TTP 患者、日本人の健康被験者及び後天性 TTP 患者の血清にも高い信頼性で適用できることが示された。

ALX0681-C103 試験において、被験者を pre-Ab の有無（pre-Ab 陽性又は陰性）及び TE-ADA の有無（陽性又は陰性若しくは equivocal）に基づいて分類した（表 3）。最終的なデータの解釈では、ADA 及び mADA 測定に基づく総合的な被験者の分類のみが考慮され、PK、PD、有効性及び安全性の結果と関係づけられた。これらの結果は Module [2.7.2]に示す。

表 3 - ADA subject classification in support of ALX0681-C103

| **Category name** | **Description** | |
|---|---|---|
| | **Pre-Ab status** | **TE ADA Response** |
| Pre-Ab negative - TE negative | All pre-dose $\log_{10}$(titers) are $<\log_{10}$(MRD) | No positive ADA samples post-dose |
| Pre-Ab negative - TE positive | All pre-dose $\log_{10}$(titers) are $<\log_{10}$(MRD) | Positive ADA sample(s) post-dose |
| Pre-Ab positive - TE negative | One or more of the pre-dose $\log_{10}$(titers) are $\geq\log_{10}$(MRD) | All post-dose samples ADA negative* |
| Pre-Ab positive - TE positive | One or more of the pre-dose $\log_{10}$(titers) are $\geq\log_{10}$(MRD) | Positive ADA sample post-dose and significant increase** in titer post-dose versus pre-dose. |
| Pre-Ab positive - Equivocal | One or more of the pre-dose $\log_{10}$(titers) are $\geq\log_{10}$(MRD) | Positive ADA sample post-dose and no significant increase** in titer post-dose versus pre-dose. |
| Missing | No subject classification possible due to missing of relevant samples (e.g. pre-dose samples) | |

*Pre-Ab levels and/or TE ADA post-dosing lower than drug tolerance characteristics of the respective dose groups.
**If a positive pre-dose titer is reported, the titer is considered to be significantly increased post-dose, if the highest post-dose titer compared to the highest pre-dose titer is higher than the MSR value: the increase of the log10titer post versus pre-dose should be > log10(MSR). As titers might be considerably underestimated in presence of drug, preversus post-dose titer comparison might be complicated if drug is present in the post-dose samples. However, drug is only expected to be present in samples taken on day 8 within part II of the study (i.e. cohort 3).

ADA 測定法により pre-Ab positive-equivocal に分類された被験者を更に mADA 測定法で評価し、表 4 に基づいて分類した。

表 4 - mADA subject classification in support of ALX0681-C103

| **Category name** | **Description** | |
|---|---|---|
| | **Pre-Ab status** | **TE ADA Response** |
| Pre-Ab negative - TE negative | All pre-dose $log_{10}$(titers) are <$log_{10}$(MRD) | No positive mADA samples post-dose. |
| Pre-Ab negative - TE positive | All pre-dose $log_{10}$(titers) are <$log_{10}$(MRD) | Positive mADA sample post-dose. |
| Pre-Ab positive - TE positive | One or more of the pre-dose $log_{10}$(titers) are ≥$log_{10}$(MRD) | Positive mADA sample post-dose and significant increase* in titer post-dose versus pre-dose. |
| Pre-Ab positive - TE negative | One or more of the pre-dose $log_{10}$(titers) are ≥$log_{10}$(MRD) | No positive mADA sample post-dose. |
| Pre-Ab positive - Equivocal | One or more of the pre-dose $log_{10}$(titers) are ≥$log_{10}$(MRD) | Positive mADA sample post-dose and no significant increase* in titer post-dose versus pre-dose. |
| Missing | No subject classification possible due to missing of relevant samples (e.g. drug tolerance exceeded) | |

*If a positive pre-dose titer is reported, the titer is considered to be significantly increased post-dose, if the post titer increase over pre-dose titer is higher than the MSR value: the increase of the $log_{10}$titer post versus pre-dose should be > $log_{10}$(MSR). Therefore the highest post-dose $log_{10}$(titer) will be compared to the highest pre-dose $log_{10}$(titer).

総合的な被験者の分類は、ADA 測定法による結果に基づく被験者の分類と同様であった。ただし、ADA 測定法により pre-Ab positive-equivocal に分類され、更に mADA 法で評価された被験者は除く。これらの被験者の分類はADA及びmADA測定法による結果をあわせて以下のように分類した（表 5）。

- Pre-Ab positive and TE positive：被験者は ADA 測定法により pre-Ab positive-equivocal に分類され、mADA 測定法により TE positive に分類される。
- Pre-Ab positive and equivocal：被験者は ADA 測定法により pre-Ab positive-equivocal に分類され、mADA 測定法により TE negative 又は equivocal に分類される。TE-ADA は不明のままである。カプラシズマブの C 末端領域のみに結合する抗体の TE-ADA 反応だけが mADA 測定法により検出されない可能性がある。

表 5 - Overall subject classification based on ADA/mADA assay results applied in support of ALX0681-C103

| ADA assay classification | mADA assay classification | Overall subject classification |
|---|---|---|
| Pre Ab Neg , TE Neg | N/A | Pre Ab Neg , TE Neg |
| Pre Ab Neg , TE Pos | N/A | Pre Ab Neg , TE Pos |
| Pre Ab Pos, TE Neg | N/A | Pre Ab Pos, TE Neg |
| Pre Ab Pos, TE Pos | N/A | Pre Ab Pos, TE Pos |
| Pre Ab Pos, Equivocal | Pre Ab Neg, TE Pos | Pre Ab Pos, TE Pos |
| | Pre Ab Pos, TE Pos | Pre Ab Pos, TE Pos |
| | Pre Ab Pos, Equivocal | Pre Ab Pos, Equivocal |
| | Pre Ab Neg, TE Neg | Pre Ab Pos, Equivocal |
| | Pre Ab Pos, TE Neg | Pre Ab Pos, Equivocal |

ALX0681-C301（HERCULES）試験とそれ以降の全ての臨床試験（ALX0681-C302［LTS16371/Post-HERCULES］及び ALX0681-C202［EFC16297］試験）において、被験者を pre-Ab の有無（一時点以上で pre-Ab 陽性又は陰性）及び薬物誘導性 TE-ADA の有無（陽性又は陰性）に基づいて分類した（表 6）。最終的なデータの解釈においては、ADA 及び mADA 測定に基づく総合的な被験者の分類のみが考慮され、PK、PD、有効性及び安全性の結果と関係づけられた。これらの結果は Module [2.7.2]に示す。

表 6 - Subject classification in support of ALX0681-C301, ALX0681-C302 and ALX0681-C202

| **Subject classification based on conventional ADA assay results** | |
|---|---|
| **Category name** | **Description** |
| ADA negative | no positive ADA sample at any of the sampling time points |
| ADA positive | positive ADA sample at one or more sampling time points |
| Inconclusive | no positive ADA samples and drug is present at levels higher than the drug tolerance characteristics of the assay. The drug tolerance limit is 10 µg/mL. |
| Missing | relevant samples/results are missing |

| **Subject classification based on mADA results (subjects classified as ADA positive (and for which at least one post-dose sample is available) based on conventional ADA assay results will be further characterized)** | |
|---|---|
| **Category name** | **Description** |
| Pre-Ab positive – Drug-induced TE ADA negative | all ADA positive samples analyzed in the mADA assay score negative (i) |
| Pre-Ab negative – Drug-induced TE ADA positive | all ADA positive samples analyzed in the mADA assay score positive (ii) |
| Pre-Ab positive – Drug-induced TE ADA positive | from the ADA positive samples analyzed in the mADA assay, some are positive and some are negative (ii) |
| Inconclusive | no positive ADA samples in the mADA assay and drug is present at levels higher than the drug tolerance characteristics of the assay. The drug tolerance limit is 10 µg/mL. |
| Missing | relevant samples/results are missing |

(i) Pre-Ab can originate from the donor plasma introduced during PE procedure or can originate from the subject itself.

(ii) Subjects will be classified “pre-Ab negative- drug-induced TE ADA positive”, in case all ADA positive samples analyzed in the mADA assay are positive in the latter assay.

| **Overall subject classification based on ADA and mADA results (for subjects for which at least one post-dose sample is available)** | |
|---|---|
| **Category name** | **Description** |
| Pre-Ab negative – Drug-induced TE ADA negative | no positive ADA samples |
| Pre-Ab positive – Drug-induced TE ADA negative | all ADA positive samples analyzed in the mADA assay are negative |
| Pre-Ab negative – Drug-induced TE ADA positive | all ADA positive samples analyzed in the mADA assay are positive |
| Pre-Ab positive – Drug-induced TE ADA positive | from the ADA positive samples analyzed in the mADA assay, some are positive and some are negative |
| Inconclusive | no positive ADA samples or positive mADA samples and drug is present at levels higher than the drug tolerance characteristics of the assay. The drug tolerance limit for both, i.e. ADA and mADA assay, is 10 µg/mL. |
| Missing | relevant samples/results are missing |

母集団 PK/PD モデルにおいて（Module 2.7.2 [3.1 項]及び Module 5.3.4.2 [REP-1-ALX-antiVWF-PMX-1]に記載）、中心コンパートメントの分布容積及び線形クリアランスに対する ADA の影響を単変量解析で評価した。この分析を実施するため、ALX0681-C301（HERCULES）試験における被験者の分類とそろえ、モデル内で測定結果を併合できるように、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験における mADA 測定の結果を再分類した。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験における mADA 抗体価はこの再分類のために改めて考察し、投与前の ADA の状態は考慮せず、mADA の状態の分類は表 6 に従うこととした。

### 2.2.2 薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法

ALX-0081-2.1/09 試験において、ADA 陽性試料は更に薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法により中和能を評価した。本 NAb 測定法はカプラシズマブ による vVW と血小板との相互作用の阻害を測定する ELISA である。カプラシズマブに対する NAb が存在する場合、コートされた血小板に対する vWF の結合が維持され、アッセイシグナルが上昇する。この測定法は試料中に存在するカプラシズマブの影響を受けるためフォローアップ期間中の薬剤がウォッシュアウトされた試料のみに適用した。測定法の概要を以下に示す。

ヒト血清試料は NAb 測定法で評価する前に、免疫グロブリン G（IgG）を抽出し、ターゲットである vVW のような血清中の妨害成分を除くため、プロテイン G で前処理した。vWF とリストセチン（リストセチンは血小板との結合を促進し、vWF の活性化を誘導する）を［精製試料＋カプラシズマブ ］の混合液に添加する。このプレインキュベーション溶液をポリ-L-リジンとホルマリン固定血小板をコートした 96 穴プレートに添加した。結合した vVW を HRP 標識ウサギ抗 vVW ポリクローナル抗体で検出し、HRP 基質として可溶性テトラメチルベンジジンを用いて比色法で測定した。カプラシズマブが存在すると vWF は血小板に結合することができないため、シグナルが低下する。NAb は vVW へのカプラシズマブの結合を阻害するためシグナルが回復する。測定法の性能は表 11 に示す。プロテイン G 前処理においてカプラシズマブは ADA-カプラシズマブ複合体又は ADA-カプラシズマブ-vWF 複合体として回収されるので、本測定法における drug tolerance は限定的と考えられる。このため、本測定法は臨床試験の投与前又はウォッシュアウトされた試料に限定して使用した。

ALX0681-C301（HERCULES）試験に向けて、96 穴プロテイン G マルチトラッププレートを用いてスループットを上げ、vVW 等の試薬の新バッチを使用するため、本 NAb 測定法の更なる最適化が必要であった。さらに全ての試薬の至適濃度が測定感度を指標として再検討された。本 NAb 測定法の MRD は 1/2.3 であった。

本 NAb 測定法は ALX0681-C301（HERCULES）試験とそれ以降の全ての臨床試験（ALX0681-C302［LTS16371/Post-HERCULES］ 及び ALX0681-C202［EFC16297］試験）で用いられた。

本 NAb 測定法はもともとマトリックスとして健康被験者の血清を用いて開発されたが、後天性 TTP 患者、日本人の健康被験者及び後天性 TTP 患者の血清にも高い信頼性で適用できることが示された。

ALX0681-C301（HERCULES）試験では、被験者は投与前の状態と治験薬投与下で産生された NAb に基づいて分類された。NAb に基づく被験者の分類を以下に示した。

- Pre-dose negative, TE negative：陽性試料なし
- Pre-dose negative, TE positive：ベースライン（又はオープンラベル 1 日目）陰性及び一つ以上の投与後試料陽性
- Pre-dose positive, TE negative：ベースライン（又はオープンラベル 1 日目）陽性及び投与後に抗体価が上昇しない又は投与後試料の全てが陰性
- Pre-dose positive, TE positive：ベースライン（又はオープンラベル 1 日目）陽性及び投与後に抗体価が上昇。投与後と投与前の最高抗体価の違いがバリデートされた minimum significant ratio（MSR）よりも大きい（投与前に対する投与後の抗体価上昇が log10 (titer) > log10 (MSR)）
- Missing：試料が欠損

ADA 陽性試料がない被験者は pre-dose negative, TE negative に分類された。ADA/mADA の被験者分類に対して行ったように、NAb 被験者の分類は PK、PD、効果及び安全性と関係づけられ、安全性に対する NAb の影響が評価された（Module [5.3.5.3]、Immunogenicity Risk Assessment）。

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験において、抗体価測定時に多くの試料の反応性が titration cut-point 未満に低下しなかった。この抗体価測定の結果は試料中の中和抗体の量を必ずしも示すものではなかった。このため本 NAb 測定法では抗体価測定を実施せず、かわりに定性的な陽性判定を報告することとした。

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）及び ALX0681-C202（EFC16297）試験において、被験者は投与前及び治験薬投与下で産生された NAb の状態に基づいて分類された。NAb に基づく被験者の分類を以下に示した。

- Pre-dose negative, TE negative：陽性試料なし。
- Pre-dose negative, TE positive：ベースラインにおいて ADA 又は NAb 陰性及び投与後試料の一つ以上が NAb 陽性
- Pre-dose negative, TE negative：ベースラインにおいて ADA 又は NAb 陰性及び全ての投与後試料が NAb 陰性
- Pre-dose positive, TE positive：ベースラインにおいて NAb 陽性及び少なくとも一つの投与後試料が NAb 陽性
- Missing：試料が欠損

ADA 陽性試料がない被験者は NAb pre-dose negative, TE negative に分類された。ADA/mADA による被験者分類と同様に、これらの NAb による被験者分類も PK、PD、有効性及び安全性の結果と関係づけられた。

### 2.2.3 中和エピトープ解析法

中和エピトープ解析法（NECA）はナノボディの相補性決定領域（CDR）に結合する ADA（すなわち中和能をもつ ADA）のみを検出するエピトープ解析を目的としたアッセイであり、ADA 陽性試料の特性解析に用いた。

本測定法は、従来の ADA ブリッジングアッセイのフォーマットに基づいているが、過剰量のカプラシズマブの null バリアントが存在する点が異なっている。Null バリアントは薬物抗体と同様であるが、ターゲット及び中和抗体に対する結合機能をもたないように CDR に変異が加えられている。フレームワークに結合する ADA（おおむね中和能をもたない）は null バリアントと複合体を形成し、CDR 又は隣接領域に結合する ADA（中和能をもつ抗体）だけが検出される。ただしフレームワークに結合する ADA は例えば立体障害のために中和活性を示す可能性がある点に留意する。

本測定法は従来の ADA 測定法と同様の感度及び drug tolerance などの特徴を有し、治療下において中和能をもつ ADA を高感度で測定し、結合 ADA と NAb のレベルの明確な比較が可能である。MRD は 1/96 であった。

NECA はもともとマトリックスとして健康被験者の血清を用いて開発されたが、後天性 TTP 患者、日本人の健康被験者及び日本人の後天性 TTP 患者の血清にも高い信頼性で適用できることが示された。

ALX0681-C301（HERCULES）、ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）及び ALX0681-C202（EFC16297）試験において、被験者は投与前（ベースライン）及び治験薬投与下の状態に基づいて分類された。NECA に基づく被験者の分類は inconclusive（陽性試料がなく、薬剤のレベルが drug tolerance limit［10 µg/mL］以上である）を含む ALX0681-C301（HERCULES）試験で使用された薬理活性の阻害に基づく NAb 測定（2.2.2 項）の被験者の分類と同様である。

### 2.2.4 Pre-Ab の性質とナノボディに対する結合領域の解明

Pre-Ab はカプラシズマブの臨床開発中及び市販試料（例えば静脈内投与用イムノグロブリン）を用いた ADA 測定法の開発中に認められた。

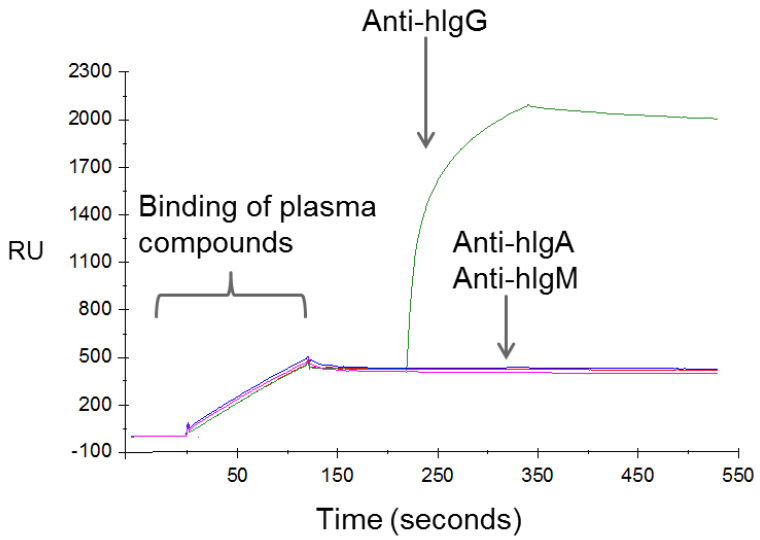
Pre-Ab の性質及びナノボディ上の結合部位を以下のように特徴づけた。

Pre-Ab の性質の特徴：

- Pre-Ab はカプラシズマブ又はカプラシズマブに関連のないナノボディに結合する IgG と同定された（図 1 ）。なお、複数の試料では IgA も含まれた（データは示していない）。
- カプラシズマブ以外の研究開発過程において実施されたアイソタイピングにおいて pre-Ab は異なる IgG アイソタイプとして存在しうることが示された。更に限られた試料（n=21）の分析結果では IgG1 及び IgG3 が顕著であることが示された。
- 精製 pre-Ab から調製された Fab 及び $F(ab')^2$ フラグメントはカプラシズマブに関連のないナノボディに対する結合能があることが確認された。これにより、Fc を介した結合は除外された。

- Pre-Ab は C 末端ドメインにアクセス可能で、主にナノボディの C 末端領域（pre-Ab 結合領域）に結合する（図 2）。カプラシズマブの両方のドメインは pre-Ab 結合領域を含んでいるが、C 末端（カプラシズマブの場合ドメイン 2）に対してのみ十分にアクセスできると考えられる。その理由は（1）リンカーによりドメイン 1 の C 末端に対する結合が大きく減弱する、（2）ドメイン 2 の C 末端にアラニン 1 残基を付加することにより pre-Ab の結合が大きく減弱する、ためである。

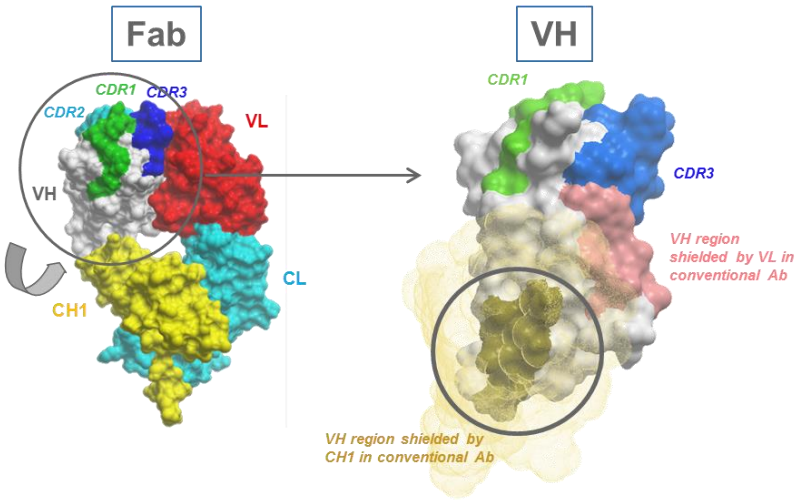
図 1 - Identification of pre-existing antibodies binding to immobilized caplacizumab (SPR -surface plasmon resonance experiments).



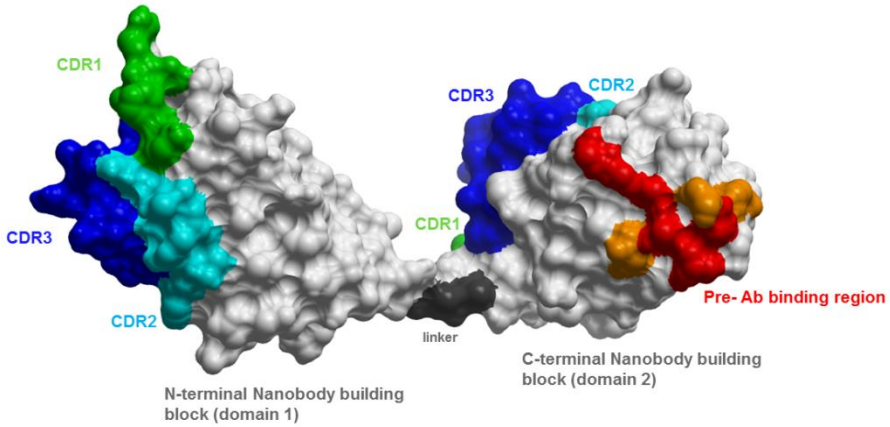

Caplacizumab, which entails 2 identical moieties targeting von Willebrand factor, was immobilized directly onto the sensor chip via standard amino coupling. At time point 0, a commercially available plasma sample (1 in 10 diluted) presenting with positivity in the screening ADA assay was injected for 2 minutes, followed by injection of a secondary detection antibody. An overlay plot of 3 independent set of injections is shown. The region labeled “Binding of plasma compounds” depicts binding of plasma compounds during 2 minutes of injection. Subsequent arrows labeled with detection antibodies indicate the binding or absence of binding of the annotated detection tools. Strong anti-IgG binding was shown, indicating the presence of IgG in the plasma compounds that bind to caplacizumab.

図 2 - Binding region of pre-existing antibodies on an example Nanobody compound (A) and caplacizumab (B).

A




B



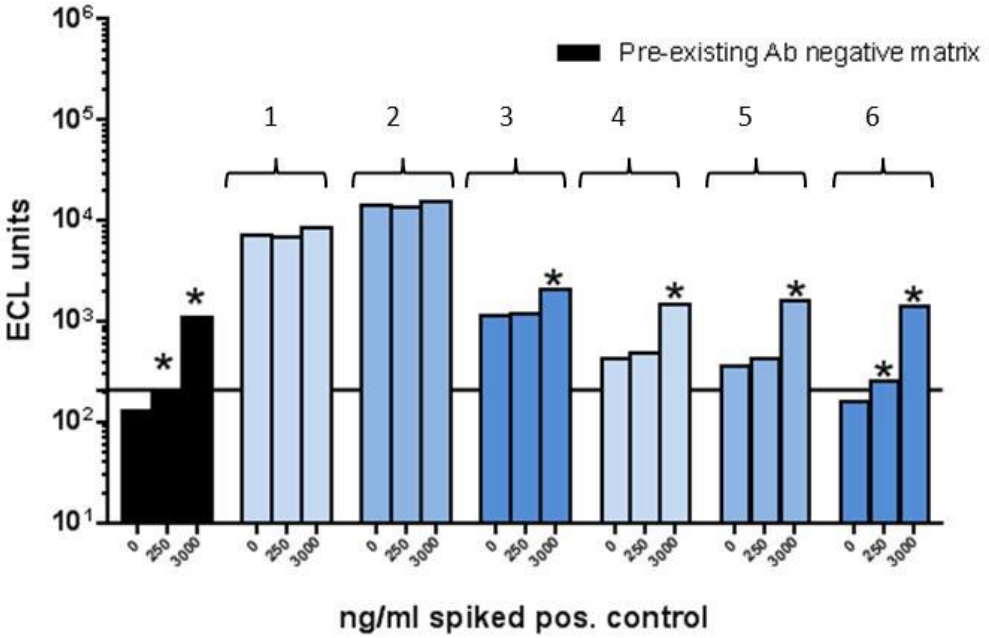

A: The pre-Ab binding region is overlapping with the C-terminal region of the Nanobody. The C-terminal region (indicated in brown) is not accessible in a conventional antibody as that region is shielded by the presence of the CH1 domain (as indicated in transparent yellow).

B: The accessibility of the pre-Ab binding region is highly reduced in presence of a C-terminal linker. Pre-Ab to caplacizumab will predominantly bind to the C-terminal region of the domain 2. Residues belonging to the pre-Ab binding region have been determined on very similar Nanobodies (> 80% framework identity). Residues indicated in red are residues where a significant reduction of binding of pre-Ab was noted upon mutation. Either residues indicated in orange are residues that were shown to influence binding only in certain sequence-contexts, or their changes had a rather minor impact.

Pre-Ab の特徴と従来の ADA 測定法の意味：

- Pre-Ab の存在は従来の ADA 測定法において TE-ADA の検出を妨げる可能性がある。投与前の時点で採取された試料のスクリーニング ECL シグナル（すなわちベースライン ECL シグナル）は pre-Ab のレベルの指標であり、検出可能な TE-ADA 量に逆相関した（図 3）。高感度で TE-ADA を検出することができる pre-Ab の最大レベルを表す ECL 値の閾値をこの結果から決定することができた。閾値（ALX-0681-2.1/10（TITAN）及び ALX0681-C102 試験に向けて設定された）は ADA 測定法において pre-Ab 陰性試料に 250 ng/mL の陽性対照を添加した時の ECL シグナルとした。閾値よりも低い pre-Ab を含む試料において 250 ng/mL の陽性対照を容易に検出できるという実験結果を図 3 に示す。この結果から従来のブリッジングアッセイにおいて高感度の TE-ADA の検出を妨げるような高いレベルの pre-Ab を保有する被験者の定義として被験者分類に「equivocal」を設けた（図 3）。
- この閾値は ALX-0681-2.1/10（TITAN）及び ALX0681-C102 試験に向けて設定された。しかし、ALX0681-C301（HERCULES）試験では PE の複雑さのために（全ての被験者がランダム化及び最初のカプラシズマブ投与の前に PE 治療を受けていた）異なる被験者分類が導入されたため、使用されなかった（2.2.1 項）。

図 3 - Presence of pre-Ab can impede detection of treatment emergent ADA in conventional ADA assay: detection of spiked positive control in samples containing pre-existing antibodies.

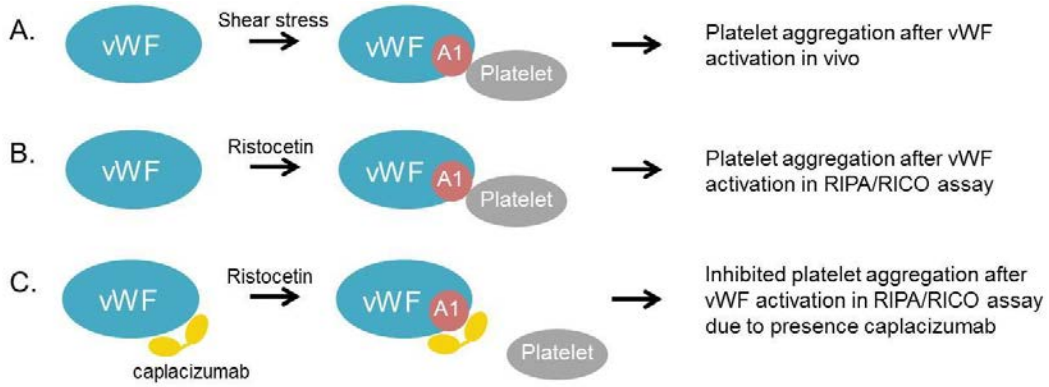


Bars indicate the ECL signal of different matrix samples spiked with positive (pos.) control Ab (i.e. polyclonal rabbit Ab affinity purified against caplacizumab) at 3 different concentrations (0, 250 and 3000 ng/mL), in the conventional ADA assay.
The black bars represent results obtained with samples negative for pre-Ab (samples presenting ECL signals lower than the screening cut-point were defined as “negative”, see text on cut-point setting). Other bars, shown in shades of blue (numbered 1-6) depict ECL signals of the positive control Ab spiked at 3 different concentrations into example samples containing varying levels of pre-Ab.
The black horizontal line shows the “threshold” ECL value (, i.e. signal of the positive control Ab at 250 ng/mL spiked in a pre-Ab- negative sample), which indicates the ECL value that still allows detection of 250 ng/mL ADA in the presence of pre-Ab.
The spiked samples marked by asterisks show a significant increased antibody titer over the respective baseline sample. The bridging ADA assay does not allow for sensitive detection of ADA in the example samples tested with pre-Ab levels above the threshold value (number 1-5).

## 2.3　vWF 活性測定法

RIPA 及び RICO 測定法は血液中に存在する vWF の血小板結合能を評価するための *in vitro* 測定法である。抗生物質であるリストセチンは、血流によるずり応力が高い状態と同様に vWF を活性化し、結果として糖タンパク質 Ib（GPIb）に対する vWF の結合能を調節する。RIPA 及び RICO 測定法は血小板存在下で血漿に添加したリストセチンが血小板凝集を惹起することに基づいている。この *in vitro* 血小板凝集はカプラシズマブと vWF との相互作用によって阻害されるため、これらの測定法は治療中のカプラシズマブの活性を評価するために選択された（図 4 ）。

図 4 - Principle of RIPA and RICO assay.




Under normal biological conditions, high shear blood flow results in the activation of the A1 domain of vWF. vWF then mediates platelet aggregation by binding via its A1 domain to the GPIb receptor on the surface of platelets (A). This situation can be mimicked *in vitro* by the antibiotic Ristocetin, which also activates the vWF A1 domain (B). Caplacizumab blocks the vWF A1 domain, hence preventing subsequent platelet aggregation (C).

RIPA 測定法の原理は、多血小板血漿の測定試料にリストセチンを添加した際の濁度の変化を血小板アグリゴメータで測定するものである。測定結果は試験試料中の vWF 活性を反映する最大凝集率（%）である。

RICO 測定法は少血小板血漿の測定試料に凍結乾燥血小板を添加し、リストセチンを添加した際の濁度の変化を測定するものである。RICO 測定法では検量線が作成され、測定試料の%RICO が算出される。

両法の測定結果は同様であるが、RIPA 測定法が被験者の新鮮な多血小板血漿を用いるのに対して、RICO 測定法は凍結血漿と凍結乾燥血小板を用いるため、RICO 測定法が RIPA 測定法に比べて実用面で優れている。この実用的な利点のため、ALX-0081-1.2/08 試験以降カプラシズマブ存在下における vWF 活性の評価には RICO 測定法を用いた。

臨床開発期間中に使用した vWF 活性測定法のバリデーションの概要を表 7 に示す。第 1 相 ALX-0081-1.2/08 試験では、試験施設で構築された RIPA 及び RICO 測定法をそれぞれの標準操作手順書に従って使用した。以降の臨床試験では RICO 測定法がバリデートされ、そのバリデーションの結果を 3 項の表 14 に示す。

表 7 - Validation overview of vWF activity methods used in completed clinical studies

| Study | Subjects | Validation report |
|---|---|---|
| **RIPA assay** | | |
| **ALX-0081-01/06** | Healthy volunteers | Module 5.3.1.4 [A001-PHA-[redacted]-MVR-001] |
| **ALX-0081-1.2/08** | PCI patients | NA |
| **RICO assay** | | |
| **ALX-0081-1.2/08** | PCI patients | NA |
| **ALX-0081-2.1/09** | PCI patients | Module 5.3.1.4 [AYX096EC-090963-F] |
| **ALX-0681-1.1/08** | Healthy volunteers | Module 5.3.1.4 [VR0789] |
| **ALX-0681-2.1/10** | aTTP patients | Module 5.3.1.4 [VAL-0116-VR-3.0]<br>Module 5.3.1.4 [VAL-0116-AD01-VR-1.0] |
| **ALX0681-C102** | Healthy volunteers | |
| **ALX0681-C103** | Healthy volunteers | Module 5.3.1.4 [Validation of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i]<br><br>Module 5.3.1.4 [Supplementary validation report of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i - linearity assessment]<br><br>Module 5.3.1.4 [Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura'] |
| **ALX0681-C301** | aTTP patients | Validation of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i<br><br>Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic |

| Study | Subjects | Validation report |
|---|---|---|
| | | purpura’<br><br>Module 5.3.1.4 [Supplementary spiked ristocetin stabilility report for Ablynx’ clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled ‘a phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura’]<br><br>Supplementary validation report of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i - linearity assessment |
| **ALX0681-C302** | aTTP patients | Validation of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i<br><br>Final stability report for Ablynx’ clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled ‘a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura’<br><br>Supplementary spiked ristocetin stabilility report for Ablynx’ clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled ‘a phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura’<br><br>Supplementary validation report of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i - linearity assessment |
| **ALX0681-C202** | Japanese aTTP patients | Validation of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i<br><br>Final stability report for Ablynx’ clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled ‘a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura’<br><br>Supplementary spiked ristocetin stabilility report for Ablynx’ clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled ‘a phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the |

| Study | Subjects | Validation report |
|---|---|---|
| | | efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura’<br><br>Supplementary validation report of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i - linearity assessment |

RIPA: Ristocetin-induced platelet aggregation, , PCI: percutaneous coronary intervention, aTTP: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, NA: not applicable

## 2.4 vWF:Ag 測定法

ALX-0081-2.1/09 試験において、vWF:Ag は、捕捉試薬としてポリクローナル抗 vWF 抗体、検出試薬として HRP 標識ポリクローナル抗 vWF 抗体を用いて試料中の vWF:Ag を比色法で測定する診断用イムノアッセイで測定された。試料中の vWF:Ag 存在量は検量線から求めた。これらの診断用キットは薬剤の妨害を受けるため（カプラシズマブが添加された個々の血漿試料中 vWF:Ag レベルを過小評価する）、検量線、QC 及び患者試料に使用する希釈液に過剰量のカプラシズマブを添加するように測定法を改変した。この理論は、既にカプラシズマブを含んでいる患者試料と同様に検量線及び QC 試料中の vVF の全ての結合可能なサイトがカプラシズマブによって飽和され、カプラシズマブの影響を同様に受けるというものである。この理論を確認するため、5～10 μg/mL のカプラシズマブ又は等容量のブランク緩衝液を添加した個体別試料をこの方法で測定したところ、5～10 μg/mL のカプラシズマブを添加した個体別試料はカプラシズマブによる過小評価を示さなかった。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）及び ALX0681-C102 試験に向けて、STA-latex immune-assay（LIA）テストが STA-compact analyzer を用いてバリデートされた。この免疫濁度測定法ではマイクロラテックス粒子にウサギ抗ヒト vWF ポリクローナル抗体が共有結合したものを用いた。光の波長はラテックス粒子の直径よりもはるかに大きいため、光はわずかに吸収されるのみである。しかし、vWF:Ag 存在下では抗体を固相化したラテックス粒子は光の波長よりも大きい直径の凝集体を形成し、試料中の vWF:Ag レベルに比例して光を吸収する。ALX-0081-2.1/09 試験と同様にこの測定法は 5.23 μg/mL のカプラシズマブを試料希釈液に添加することにより薬剤による妨害を克服した。

ALX0681-C103、ALX0681-C301（HERCULES）、ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）及び ALX0681-C202（EFC16297）試験に向けて、測定法がバリデートされた。本測定法は特異的な抗体が共有結合した小さなポリスチレン粒子を使用し、vWF:Ag を含む試料と混合すると凝集が生じる。この凝集を Sysmex CS2100i analyzer を用いて比濁法により測定した。濁度の増加は試料中の抗原レベルに比例する。前の測定法と同様に、薬剤による妨害を克服するために 5 μg/mL のカプラシズマブを試料希釈液に添加した。

臨床開発期間中における vWF:Ag 測定法のバリデーションの概要を表 8 に示す。第 1 相試験（ALX-0081-01/06、ALX0081-1.2/08 及び ALX-0681-1.1/08 試験）において、vWF:Ag レベルは標準操

作手順書に応じて試験施設で改変された vWF:Ag 測定法で測定された。他の臨床試験において、測定法のバリデーションが実施され、関連するバリデーション結果を 3 項、表 15 に示す。

表 8 - Validation overview of vWF:Ag methods used in completed clinical studies

| Study | Subjects | Validation report |
|---|---|---|
| **ALX-0081-2.1/09** | PCI patients | Module 5.3.1.4 [AYX096EL-090963-N]<br><br>Module 5.3.1.4 [AYX096EL-090963-N amendment 01] |
| **ALX-0681-2.1/10** | aTTP patients | Module 5.3.1.4 [VAL-0030-VR-AD01-1.0]<br><br>Module 5.3.1.4 [VAL-0030-VR-AD02-3.0]<br><br>Module 5.3.1.4 [VAL-0030-VR-AD03-1.0] |
| **ALX0681-C102** | Healthy volunteers | |
| **ALX0681-C103** | Healthy volunteers | Module 5.3.1.4 [Validation of von Willebrand Factor Antigen assay spiked with caplacizumab on the Sysmex CS-2100i]<br><br>Module 5.3.1.4 [Investigation of caplacizumab interference in the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS 2100i]<br><br>Module 5.3.1.4 [Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura']<br><br>Module 5.3.1.4 [Validation of the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS-2100i] |

| | | |
|---|---|---|
| **ALX0681-C301** | aTTP patients | Investigation of caplacizumab interference in the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS 2100i<br><br>Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura'<br><br>Validation of the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS-2100i<br><br>Validation of von Willebrand Factor Antigen assay spiked with caplacizumab on the Sysmex CS-2100i |
| **ALX0681-C302** | aTTP patients | Investigation of caplacizumab interference in the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS 2100i<br><br>Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura'<br><br>Validation of the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS-2100i<br><br>Validation of von Willebrand Factor Antigen assay spiked with caplacizumab on the Sysmex CS-2100i |
| **ALX0681-C202** | Japanese aTTP patients | Investigation of caplacizumab interference in the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS 2100i<br><br>Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura'<br><br>Validation of the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS-2100i<br><br>Validation of von Willebrand Factor Antigen |

| | | |
|---|---|---|
| | | assay spiked with caplacizumab on the Sysmex CS-2100i |

PCI: percutaneous coronary intervention, aTTP: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

# 3　全試験を通しての結果の比較と解析

カプラシズマブの臨床試験で使用された測定法の性能の概要を以下の通り示す。表 9 に PK 測定法、表 10 に ADA 測定法、表 11 に薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法、表 12 に NECA、表 13 に RIPA 測定法、 表 14 に RICO 測定法、表 15 に vWF:Ag 測定法を示す。

表 9 - Overview of performance criteria of PK methods used during clinical development

| Subjects | Quantifiable range | Bias QC samples | Precision QC samples | Validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Total active PK assay (ELISA)** | | | | | | |
| **Healthy volunteers** | **LLOQ:** 75 ng/mL **ULOQ:** 1000 ng/mL | <\|20%\| or <\|25%\| at **LLOQ** | <20% or <25% at **LLOQ** | Module 5.3.1.4 [ALX-0081-VAL-924P-20[redacted]] | [redacted] Germany | **ALX-0081-01/06** |
| **Total PK assay (ELISA)** | | | | | | |
| **PCI patients** | **LLOQ:** 100 ng/mL **ULOQ:** 2250 ng/mL | <\|20%\| or <\|25%\| at **LLOQ** | <20% or <\|25%\| at **LLOQ** | Module 5.3.1.4 [AYX632EL-086323-B]<br>Module 5.3.1.4 [AYX632EL-086323-B AMENDMENT No. 01] | [redacted] | **ALX-0081-1.2/08** |
| | | | | AYX632EL-086323-B<br>AYX632EL-086323-B AMENDMENT No. 01<br>Module 5.3.1.4 [AYX149EL-101493-B Addendum No.01] | | **ALX-0081-2.1/09** |
| **Healthy volunteers** | | | | AYX632EL-086323-B | | **ALX-0681-1.1/08** |
| | | | | Module 5.3.1.4 [AYX432EL-124323-B]<br>Module 5.3.1.4 [AYX432EL-124323-B Amendment No. 01] | | **ALX-0681-C102** |
| | | | | AYX432EL-124323-B<br>AYX432EL-124323-B Amendment No. 01<br>Module 5.3.1.4 [AYX149EL-101493-B Amendment No. 01 to Addendum No. 01]<br>Module 5.3.1.4 [AYX169EL-151693-B]<br>Module 5.3.1.4 [AYX960EL 169603-D] | | **ALX0681-C103** |

| Subjects | Quantifiable range | Bias QC samples | Precision QC samples | Validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **aTTP patients** | | | | AYX632EL-086323-B<br><br>AYX149EL-101493-B Addendum No.01<br><br>AYX149EL-101493-B AMENDMENT No. 01 to ADDENDUM No. 01 | | **ALX-0681-2.1/10** |
| **aTTP patients** | **LLOQ:** 100 ng/mL **ULOQ:** 2250 ng/mL | <\|20%\| or <\|25%\| at **LLOQ** | <20% or <\|25%\| at **LLOQ** | AYX432EL-124323-B<br><br>AYX432EL-124323-B Amendment No. 01<br><br>AYX149EL-101493-B AMENDMENT No. 01 to ADDENDUM No. 01<br><br>AYX169EL-151693-B | [redacted] | **ALX0681-C301**<br><br>**ALX0681-C302** |
| **Japanese aTTP patients** | **LLOQ:** 100 ng/mL **ULOQ:** 2250 ng/mL | | | AYX432EL-124323-B<br><br>AYX432EL-124323-B Amendment No. 01<br><br>AYX149EL-101493-B Addendum No.01<br><br>AYX149EL-101493-B AMENDMENT No. 01 to ADDENDUM No. 01<br><br>AYX169EL-151693-B<br><br>AYX960EL-169603-D | | **ALX0681-C202** |

LLOQ: lower limit of quantification, ULOQ: upper limit of quantification, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, aTTP: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

表 10 - Overview of performance of ADA/mADA methods used during clinical development

| Subjects | Cut-point [1] | LOD (Sensitivity) | Drug tolerance | Method validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1. Sequential bridging ELISA in human serum** | | | | | | |
| **Healthy volunteers** | Plate specific SCP: average OD 10 ind + 1.645*SD 10 ind | ○ aff purified Rb pAb R811: 62.0-381.2 ng/mL<br>○ aff purified monkey pAb C811: 42.8-118.0 ng/mL | NA<br><br>no drug interference at ADA sampling time points (wash out samples) | Module 5.3.1.4 [[redacted]/0 29-012] | [redacted] | **ALX-0081 -01/06** |

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

| Subjects | Cut-point [1] | LOD (Sensitivity) | Drug tolerance | Method validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PCI patients** | Normalized Plate specific SCP: (mean OD 10 PCI ind + 1.645 *SD OD 10 PCI ind)/ mean OD NC[b] | ○ affinity purified Rb pAb R811: 181.5 – 208.2 ng/mL<br>○ affinity purified monkey pAb C811: 81.7-128.4 ng/mL | NA<br><br>no drug interference at ADA sampling time points (wash out samples) | Module 5.3.1.4 [[redacted]/029-015] (additional to [redacted]/029-012 and Module 5.3.1.4 [[redacted]/029-043]) | | **ALX-0081 -1.2/08** |
| **Healthy volunteers** | Normalized Plate specific SCP: (mean OD 25 ind + 1.645 *SD OD 25 ind)/ mean OD NC | ○ affinity purified Rb pAb R811: 263.7-409.7 ng/mL<br>○ aff purified monkey pAb C811: 75.3-201.1 ng/mL | 500.0 ng/mL aff purified monkey pAb C811 can be detected in presence of 320 ng/mL drug | | | **ALX-0681 -1.1/08** |
| **PCI patients** | Plate specific SCP: mean OD NC * NF (1.35) | ○ affinity purified monkey pAb C811: 31.3-62.5 ng/mL<br>○ mouse mAb clone 48-8-5 (mAb ABH0016): 7.8-31.3 ng/mL | 250.0 ng/mL mAb clone 48-8-5 can be detected in presence of 37.0 ng/mL drug | Module 5.3.1.4 [AYX096EL-090963-B] | [redacted] | **ALX-0081 -2.1/09** |
| **2. Homogenous MSD bridging ADA assay in human serum** | | | | | | |
| **aTTP patients** | Plate specific SCP= mean NC plate * NF (1.18) | ○ affinity purified monkey pAb C811: 271.3 ng/mL<br>○ affinity purified Rb pAb (Rb6869): 87.9 ng/mL | 7.0-35.[0a] ng/mL of pAb Rb serum (Rb20894[a]) and 700.0 ng/mL of affinity purified Rb pAb (Rb6869) can be detected in presence of 1000 ng/mL drug | Module 5.3.1.4 [AMV-0014-MVR] | Ablynx-GLP | **ALX-0681 -2.1/10** |
| **Healthy volunteers** | Plate specific SCP= mean NC plate x NF (1.18) | | | | | **ALX0681-C102** |

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

| Subjects | Cut-point [1] | LOD (Sensitivity) | Drug tolerance | Method validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Healthy volunteers** | Caucasian healthy: Plate specific SCP= mean NC plate x NF (1.320)<br><br>Japanese healthy: Plate specific SCP= median NC plate x NF (1.150) | In pooled serum of healthy individuals:<br>○ affinity purified pAb rabbit pool: 87.5 ng/mL<br>○ mAb ABH0066: 539.5 ng/mL<br>○ aff purified Rb pAb (Rb6869): 48.5 ng/mL<br>○ mAb ABH0014: 25.1 ng/mL<br>In pooled serum of healthy Japanese individuals:<br>○ affinity purified pAb rabbit pool: 32.1 ng/mL<br>○ mAb ABH0066: 76.3 ng/mL<br>○ mAb ABH0014: <25.0 ng/mL | -38.6 ng/mL of ABH0014 and 270.7 ng/mL of affinity purified pAb Rb pool can be detected in the presence of 1000.0 ng/mL drug<br>-34.2 ng/mL of ABH0014 and 257.7 ng/mL of affinity purified pAb Rb pool can be detected in the presence of 10.0 µg/mL drug | Module 5.3.1.4 [AMV-0040-MVR]<br><br>Module 5.3.1.4 [AMV-0045-MVR] | Ablynx-GLP | **ALX0681-C103** |
| **aTTP patients** | Plate specific SCP= mean NC plate x NF (1.320) | In pooled serum of healthy individuals:<br>○ affinity purified pAb Rb pool: 87.5 ng/mL<br>○ mAb ABH0066: 539.5 ng/mL<br>○ affinity purified Rb pAb (Rb6869): 48.5 ng/mL<br>○ mAb ABH0014: 25.1 ng/mL<br>In pooled serum of aTTP patients:<br>○ affinity purified pAb Rb pool: <25.0 ng/mL | -38.6 ng/mL of ABH0014 and 270.7 ng/mL of affinity purified pAb Rb pool can be detected in the presence of 1000.0 ng/mL drug<br>-34.2 ng/mL of ABH0014 and 257.7 ng/mL of affinity purified pAb Rb pool can be detected in the presence of 10.0 µg/mL drug | AMV-0040-MVR | Ablynx-GLP | **ALX0681-C301** |
| | | | | AMV-0040-MVR<br><br>Module 5.3.1.4 [AMV-0040-MVR Amd01]<br><br>Module 5.3.1.4 [AMV-0040-MVR Amd02] | | **ALX0681-C302** |

| Subjects | Cut-point [1] | LOD (Sensitivity) | Drug tolerance | Method validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Japanese aTTP patients** | Plate specific SCP= median NC plate x NF (1.150) | In pooled serum of healthy individuals:<br>o affinity purified pAb rabbit pool: 87.5 ng/mL<br>o mAb ABH0066: 539.5 ng/mL<br>o affinity purified Rb pAb (Rb6869): 48.5 ng/mL<br>o mAb ABH0014: 25.1 ng/mL<br>In pooled serum of aTTP patients:<br>affinity purified pAb rabbit pool: <25.0 ng/mL<br>In pooled serum of healthy Japanese individuals:<br>o affinity purified pAb rabbit pool: 32.1 ng/mL<br>o mAb ABH0066: 76.3 ng/mL<br>o mAb ABH0014: <25.0 ng/mL | -38.6 ng/mL of ABH0014 and 270.7 ng/mL of affinity purified pAb Rb pool can be detected in the presence of 1000.0 ng/mL drug<br>-34.2 ng/mL of ABH0014 and 257.7 ng/mL of affinity purified pAb Rb pool can be detected in the presence of 10.0 µg/mL drug | AMV-0040-MVR<br>AMV-0040-MVR Amd01<br>AMV-0040-MVR Amd02<br>AMV-0045-MVR<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0045-MVR Amd01]<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0054-MVR] | Ablynx-GLP | **ALX0681-C202** |
| **3. Homogenous modified MSD bridging assay (mADA) in human serum** | | | | | | |
| **Healthy volunteers** | Plate specific SCP= mean NC plate x NF (1.20) | o affinity purified Rb pAb (Rb6869): 57.9 ng/mL<br>o mAb ABH0014: 80.2 ng/mL<br>o pAb Rb20894[a]: 2.2-11.2 ng/mL | 14.0-68.0 [a] ng/mL of pAb Rb serum (Rb20894), 156.0 ng/mL of affinity purified Rb pAb (Rb6869) and 431.0 ng/mL of mAb ABH0014 can be detected in presence of 1000.0 ng/mL drug | Module 5.3.1.4 [A068-C-20[redacted]-007] | Ablynx R&D | **ALX-0681-2.1/10** |

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
カプラシズマブ（遺伝子組換え）

| Subjects | Cut-point [1] | LOD (Sensitivity) | Drug tolerance | Method validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Healthy volunteers** | Caucasian healthy: Plate specific SCP= mean NC plate x NF (1.167)<br><br>Japanese healthy: Plate specific SCP= median NC plate x NF (1.054) | In pooled serum of healthy individuals:<br>○ affinity purified pAb rabbit pool: 37.9 ng/mL<br>○ mAb ABH0066: 200.5 ng/mL<br>○ affinity purified Rb pAb (Rb6869): <25.0 ng/mL<br>○ mAb ABH0014: <25.0 ng/mL<br>In pooled serum of healthy Japanese individuals:<br>○ affinity purified pAb rabbit pool: 28.4 ng/mL<br>○ mAb ABH0066: <25.0 ng/mL<br>○ mAb ABH0014: <25.0 ng/mL | -< 85.0 ng/mL of affinity purified pAb Rb pool and ABH0014 can be detected in the presence of 1000.0 ng/mL drug.<br>-87.5 ng/mL, affinity purified pAb Rb pool and < 85.0 ng/mL of mAb ABH0014 can be detected. in the presence of 10.0 µg/mL drug. | Module 5.3.1.4 [AMV-0041-MVR]<br><br>AMV-0045-MVR | Ablynx-GLP | **ALX0681-C103** |
| **aTTP patients** | Plate specific SCP= mean NC plate x NF (1.167) | In pooled serum of healthy individuals:<br>○ affinity purified pAb rabbit pool: 37.9 ng/mL<br>○ mAb ABH0066: 200.5 ng/mL<br>○ affinity purified Rb pAb (Rb6869): <25.0 ng/mL<br>○ mAb ABH0014: <25.0 ng/mL<br>In pooled serum of aTTP patients:<br>○ affinity purified pAb rabbit pool: <25.0 ng/mL | -< 85.0 ng/mL of affinity purified pAb Rb pool and ABH0014 can be detected in the presence of 1000.0 ng/mL drug.<br>-87.5 ng/mL, affinity purified pAb Rb pool and < 85.0 ng/mL of mAb ABH0014 can be detected. in the presence of 10.0 µg/mL drug. | AMV-0041-MVR | Ablynx-GLP | **ALX0681-C301**<br><br>**ALX0681-C302** |

| Subjects | Cut-point [1] | LOD (Sensitivity) | Drug tolerance | Method validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Japanese aTTP patients** | Plate specific SCP= median NC plate x NF (1.054) | In pooled serum of healthy individuals:<br>o affinity purified pAb rabbit pool: 37.9 ng/mL<br>o mAb ABH0066: 200.5 ng/mL<br>o affinity purified Rb pAb (Rb6869): <25.0 ng/mL<br>o mAb ABH0014: <25.0 ng/mL<br>In pooled serum of aTTP patients:<br>affinity purified pAb rabbit pool: <25.0 ng/mL<br>In pooled serum of healthy Japanese individuals:<br>o affinity purified pAb rabbit pool: 28.4 ng/mL<br>o mAb ABH0066: <25.0 ng/mL<br>o mAb ABH0014: <25.0 ng/mL | -< 85.0 ng/mL of affinity purified pAb Rb pool and ABH0014 can be detected in the presence of 1000.0 ng/mL drug.<br>-87.5 ng/mL, affinity purified pAb Rb pool and < 85.0 ng/mL of mAb ABH0014 can be detected. in the presence of 10.0 µg/mL drug.. | AMV-0041-MVR<br>AMV-0045-MVR<br>AMV-0045-MVR Amd01<br>AMV-0054-MVR | Ablynx-GLP | **ALX0681-C202** |

1Representativenes of the cut-points, determined during ADA or mADA method validation, for the study population was assessed for the following clinical studies: ALX-0081-1.2/08, ALX-0081-2.1/09, ALX0681-C102, ALX0681-C103, ALX-0681-2.1/10, ALX0681-C301, ALX0681-C302 and ALX0681-C202. For ADA assessment study specific cut-point setting was applied for ALX-0081-1.2/08, ALX-0081-2.1/09, ALX-0681-2.1/10 and ALX0681-C202. For the mADA assessments, study specific cut-point setting was limited to the ALX0681-C202 trial.

ind: individual, LOD: level of detection, MVR: method validation report, NA: not apllicable, NC: negative control, NF: normalization factor, OD: optical density, PCI: percutaneous coronary intervention, SCP: screening cut-point, SD: standard deviation, ACS : acute coronary syndrome, mAb : monoclonal antibody, aTTP: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

a: assuming 1-5% anti-caplacizumab specific IgG's in serum

表 11 - Overview of performance of the functional NAb method used during clinical development

| Subjects | Cutpoint[1] | LOD | Drug tolerance | Method validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Healthy volunteers** | Plate specific SCP= mean NC x NF (1.5) | 333.0 ng/mL | 333 ng/mL of affinity purified Rb pAb can be detected in the presence of 11.1 ng/mL of drug. | Module 5.3.1.4 [[redacted]/029-060] | [redacted] | **ALX-0081-2.1/09** |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **aTTP patients** | Plate specific SCP= mean NC plate x NF (1.381) | In pooled serum of healthy individuals:<br>○ affinity purified pAb Rb pool: 71.3 ng/mL<br>○ mAb ABH0066: 166.0 ng/mL<br>○ affinity purified Rb pAb (Rb6869) : 84.6 ng/mL<br>In pooled serum of aTTP patients:<br>○ affinity purified pAb Rb pool: 91.7 ng/mL | Method is found not appropriate to measure NAb under treatment | Module 5.3.1.4 [AMV-0044-MVR] | Ablynx-GLP | **ALX0681-C301** |
| | | | | AMV-0044-MVR<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0044-MVR Amd01]<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0044-MVR Amd02] | | **ALX0681-C302** |
| **Japanese aTTP patients** | Plate specific SCP= median NC plate x NF (1.243) | In pooled serum of healthy individuals:<br>○ affinity purified pAb rabbit pool: 71.3 ng/mL<br>○ mAb ABH0066: 166.0 ng/mL<br>○ aff purified Rb pAb (Rb6869) : 84.6 ng/mL<br>In pooled serum of aTTP patients:<br>affinity purified pAb rabbit pool: 91.7 ng/mL<br>In pooled | Method is found not appropriate to measure NAb under treatment | AMV-0044-MVR<br>AMV-0044-MVR Amd01<br>AMV-0044-MVR Amd02<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0044-MVR Amd03]<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0049]<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0054-MVR] | Ablynx-GLP | **ALX0681-C202** |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | serum of healthy Japanese individuals: affinity purified pAb rabbit pool: 134.4 ng/mL[2] | | | | |

[1] Representativenes of the cut-points, determined during functional NAb method validation, for the study population was assessed for the following clinical studies: ALX-0081-2.1/09, ALX0681-C301, ALX0681-C302 and ALX0681-C202. Study specific cut-point setting was applied for ALX0681-C301, ALX0681-C302 and ALX0681-C202.

[2] Sensitivity according to 95% consistency and not 50% consistency which was used for the other reported sensitivities.

NC: negative control, SCP: screening cut-point, NF: normalization factor, LOD: limit of detection, MVR: method validation report, aTTP: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

表 12 - Overview of performance of the NECA used during clinical development

| Subjects | Cutpoint[1] | LOD | Drug tolerance | Method validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **aTTP patients** | Plate specific SCP= mean NC plate x NF (1.262) | In pooled serum of healthy individuals:<br>○ affinity purified pAb Rb pool: 60.0 ng/mL<br>○ mAb ABH0066: 330.3 ng/mL<br>○ affinity purified Rb pAb (Rb6869): 41.9 ng/mL<br>In pooled serum of aTTP patients:<br>○ affinity purified pAb Rb pool: 28.8 ng/mL | 100.3 ng/mL affinity purified pAb Rb pool in the presence of 1000.0 ng/mL drug can be detected.<br>< 100.0 ng/mL, affinity purified pAb Rb pool can be detected in the presence of 10.0 µg/mL drug.<br>. | Module 5.3.1.4 [AMV-0042-MVR] | Ablynx-GLP | **ALX0681-C301**<br>**ALX0681-C302** |
| **Japanese aTTP patients** | Plate specific SCP= median NC plate x NF (1.262) | In pooled serum of healthy individuals:<br>○ affinity purified pAb Rb pool: 60.0 ng/mL<br>○ mAb ABH0066: 330.3 ng/mL<br>○ affinity purified Rb pAb (Rb6869): 41.9 ng/mL<br>In pooled serum of aTTP patients: affinity | 100.3 ng/mL affinity purified pAb Rb pool in the presence of 1000.0 ng/mL drug can be detected.<br>< 100.0 ng/mL, affinity purified pAb Rb pool can be detected in the presence of 10.0 µg/mL drug. | AMV-0042-MVR<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0047-MVR]<br>Module 5.3.1.4 [AMV-0054-MVR] | Ablynx-GLP | **ALX0681-C202** |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | purified pAb Rb pool: 28.8 ng/mL<br>In pooled serum of healthy Japanese individuals: affinity purified pAb Rb pool: 71.2 ng/mL[2] | | | | |

[1] Representativenes of the cut-points, determined during NECA validation, for the study population was assessed for the following clinical studies: ALX0681-C301, ALX0681-C302 and ALX0681-C202. For all trials tudy specific cut-point setting was applied.
[2] Sensitivity according to 95% consistency and not 50% consistency which was used for the other reported sensitivities.NC: negative control, ind: individual, SCP: screening cut-point, NF: normalization factor, LOD: limit of detection, MVR: method validation report, aTTP: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

表 13 - Overview performance of RIPA method used during clinical development

| Subjects | Quantifiable range | Precision QC samples | Validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|
| **Healthy volunteers** | 0-100% normal reference plasma | Values within a range of ± 20% around mean value | Module 5.3.1.4 [A001-PHA-[redacted]-MVR-001] | [redacted] | **ALX-0081-01/06** |

QC: Quality control

表 14 - Overview performance of RICO method used during clinical development

| Subjects | Quantifiable range | Bias QC samples | Precision QC samples | Validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Healthy Volunteers** | 0-120% normal reference plasma | Not Tested | CV% ≤ 25.0% at % RICO ≥ 20.0% | Module 5.3.1.4 [VR0789] | [redacted] | **ALX-0681-1.1/ 08** |
| **PCI Patients** | 15-120% normal reference plasma | Not Tested | Total CV ≤ 30.0% | Module 5.3.1.4 [AYX096EC-090963-F ] | [redacted] | **ALX-0081-2.1/ 09** |
| **aTTP patients and Healthy Volunteers** | 15-120% normal reference plasma | Intra- and inter-assay accuracy: within ±25.0% | Within run CV, total intra-assay, inter-assay and overall | Module 5.3.1.4 [VAL-0116-VR-3.0]<br>Module 5.3.1.4 [VAL-0116-AD01-VR-1.0] | [redacted] | **ALX-0681-2.1/ 10 and ALX0681-C102** |

| Subjects | Quantifiable range | Bias QC samples | Precision QC samples | Validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | precision ≤ 25.0% | | | |
| **Healthy volunteers** | 10-300% normal reference plasma | Accuracy within ± 10.0% | Within-run and total precision ≤ 15.0% | Module 5.3.1.4 [Validation of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i]<br><br>Module 5.3.1.4 [Supplementary validation report of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i - linearity assessment]<br><br>Module 5.3.1.4 [Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura'] | [redacted] | **ALX0681-C103** |
| **aTTP patients** | 10-300% normal reference plasma | Accuracy within ± 10.0% | Within-run and total precision ≤ 15.0% | Validation of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i<br><br>Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura'<br><br>Module 5.3.1.4 [Supplementary spiked ristocetin stabilility report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura']<br><br>Supplementary validation report of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i - linearity assessment | [redacted] | **ALX0681-C301**<br><br>**ALX0681-C302** |
| **Japanese aTTP patients** | 10-300% normal reference plasma | Accuracy within ± 10.0% | Within-run and total precision ≤ 15.0% | Validation of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i<br><br>Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura'<br><br>Supplementary spiked ristocetin stabilility report for Ablynx' clinical | [redacted] | **ALX0681-C202** |

| Subjects | Quantifiable range | Bias QC samples | Precision QC samples | Validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura'<br><br>Supplementary validation report of ristocetin cofactor activity on the Sysmex CS-2100i - linearity assessment (24_A0068_17_0037) | | |

QC: Quality control, CV: Coefficient variation, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, aTTP: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

表 15 - Overview performance of vWF antigen method used during clinical development

| Subjects | Quantifiable range | Bias QC samples | Precision QC samples | Validation report | Test site | Clinical study |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **PCI patients** | 0.5 – 10.0 mU/mL | Accuracy within ± 20.0% | Total CV ≤ 20.0% or ≤ 25.0% for LLOQ and ULOQ | Module 5.3.1.4 [AYX096EL-090963-N ]<br><br>Module 5.3.1.4 [AYX096EL-090963-N amendment 01] | [redacted] | **ALX-0081-2.1/ 09** |
| **aTTP patients and Healthy Volunteers** | 6-420% normal reference plasma | Intra- and inter-assay accuracy within ±15.0% | Within run CV, total intra-assay, inter-assay and overall precision ≤ 15.0% | Module 5.3.1.4 [VAL-0030-VR-AD02-3.0]<br><br>Module 5.3.1.4 [VAL-0030-VR-AD03-1.0] | [redacted] | **ALX-0681-2.1/ 10 and ALX0681-C102** |
| **Healthy volunteers** | Lot dependent defined by the calibrator used | Accuracy within ± 15.0% | Within-run and total precision ≤ 15.0% | Module 5.3.1.4 [Validation of von Willebrand Factor Antigen assay spiked with caplacizumab on the Sysmex CS-2100i]<br><br>Module 5.3.1.4 [Investigation of caplacizumab interference in the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS 2100i]<br><br>Module 5.3.1.4 [Final stability report for Ablynx' clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled 'a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired | [redacted] | **ALX0681-C103** |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | thrombotic thrombocytopenic purpura’]<br><br>Module 5.3.1.4 [Validation of the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS-2100i] | | |
| **aTTP patients** | Lot dependent defined by the calibrator used | Accuracy within ± 15.0% | Within-run and total precision ≤ 15.0% | Investigation of caplacizumab interference in the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS 2100i<br><br>Final stability report for Ablynx’ clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled ‘a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura’<br><br>Validation of the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS-2100i<br><br>Validation of von Willebrand Factor Antigen assay spiked with caplacizumab on the Sysmex CS-2100i | [redacted] | **ALX0681-C301**<br>**ALX0681-C302** |
| **Japanese aTTP patients** | Lot dependent defined by the calibrator used | Accuracy within ± 15.0% | Within-run and total precision ≤ 15.0% | Investigation of caplacizumab interference in the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS 2100i<br><br>Final stability report for Ablynx’ clinical trial protocol, ALX0681-C301, entitled ‘a Phase III double-blind, randomized, parallel group, multicenter placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura’<br><br>Validation of the determination of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) on the Sysmex CS-2100i<br><br>Validation of von Willebrand Factor Antigen assay spiked with caplacizumab on the Sysmex CS-2100i | [redacted] | **ALX0681-C202** |

QC: Quality control, CV: Coefficient variation, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, aTTP: acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

# 4　参考文献

該当なし。

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－臨床概要

## 2.7.2 臨床薬理試験

---

Total number of pages: 122

# 目　　次

**2.7.2 臨床薬理試験 1**

**目　　次 2**

**表 目 次 5**

**図 目 次 7**

**略号と用語の定義 11**

**1　　背景及び概観 13**

**2　　個々の試験結果の要約 17**

2.1　　健康被験者を対象とした試験 17
2.1.1　　ALX-0081-01/06 試験 17
2.1.1.1　　薬物動態 17
2.1.1.2　　薬力学 19
2.1.1.3　　安全性 20
2.1.2　　ALX-0681-1.1/08 試験 21
2.1.2.1　　薬物動態 21
2.1.2.2　　薬力学 24
2.1.2.3　　安全性 28
2.1.3　　ALX0681-C102 試験 29
2.1.3.1　　薬物動態 29
2.1.3.2　　薬力学 31
2.1.3.3　　安全性 32
2.1.4　　ALX0681-C103 試験 32
2.1.4.1　　薬物動態 33
2.1.4.2　　薬力学 40
2.1.4.3　　安全性 43
2.2　　後天性 TTP 患者を対象とした試験 44
2.2.1　　ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験 44
2.2.1.1　　薬物動態 44

2.2.1.2 薬力学 ..... 45
2.2.1.3 安全性 ..... 46
2.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験 ..... 47
2.2.2.1 薬物動態 ..... 48
2.2.2.2 薬力学 ..... 48
2.2.2.3 安全性 ..... 50
2.2.3 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験 ..... 50
2.2.3.1 薬物動態 ..... 50
2.2.3.2 薬力学 ..... 50
2.2.3.3 安全性 ..... 51
2.2.4 ALX0681-C202（EFC16297）試験 ..... 51
2.2.4.1 薬物動態 ..... 52
2.2.4.2 薬力学 ..... 52
2.2.4.3 安全性 ..... 53
2.3 別の適応症における試験（経皮的冠動脈形成術を受けた患者） ..... 53
2.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験 ..... 53
2.3.1.1 薬物動態 ..... 53
2.3.1.2 薬力学 ..... 55
2.3.1.3 安全性 ..... 56
2.3.2 ALX-0081-2.1/09 試験 ..... 57
2.3.2.1 薬物動態 ..... 57
2.3.2.2 薬力学 ..... 58
2.3.2.3 安全性 ..... 59
2.4 結論 ..... 59
**3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 61**
3.1 母集団 PK/PD モデル ..... 61
3.1.1 モデル開発 ..... 61
3.1.2 結果 ..... 63
3.1.2.1 後天性 TTP の治療に使用する用量レベルの確認 ..... 63
3.1.2.2 薬物曝露及び PD 効果に対する体重（BW）の影響 ..... 74
3.1.2.3 薬物曝露及び PD 効果に対するベースライン CRCL の影響 ..... 75
3.1.2.4 薬物曝露及び PD 効果に対する PE 持続時間の影響 ..... 77
3.2 曝露－反応 ..... 78

3.3 特定の集団 ..... 83
3.3.1 民族的要因 ..... 83
3.3.1.1 薬物動態 ..... 83
3.3.1.2 薬力学 ..... 90
3.3.1.3 母集団 PK/PD 解析：民族的要因の効果 ..... 99
3.3.2 小児集団 ..... 103
3.3.3 腎障害 ..... 106
3.3.4 肝障害 ..... 107
3.4 *IN VITRO* 薬物相互作用 ..... 108
3.5 $QT/QT_C$ 評価 ..... 108
3.6 結論 ..... 108
**4 特別な試験 ..... 110**
4.1 免疫原性試験 ..... 110
4.1.1 健康被験者を対象にした試験 ..... 111
4.1.1.1 ALX-0081-01/06 試験 ..... 112
4.1.1.2 ALX-0681-1.1/08 試験 ..... 112
4.1.1.3 ALX0681-C102 試験 ..... 112
4.1.1.4 ALX0681-C103 試験 ..... 113
4.1.2 後天性 TTP 患者を対象にした試験 ..... 113
4.1.2.1 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験 ..... 114
4.1.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験 ..... 116
4.1.2.3 ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験 ..... 119
4.1.2.4 ALX0681-C202（EFC16297）試験 ..... 120
4.1.3 PCI を受けた患者を対象にした試験 ..... 121
4.1.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験 ..... 121
4.1.3.2 ALX-0081-2.1/09 試験 ..... 121
**5 参 考 文 献 ..... 122**

# 表 目 次

表 1 - Overview of clinical studies performed with caplacizumab ..... 14

表 2 - Non-compartmental pharmacokinetics parameters per cohort (median values) in Study ALX-0081-01/06 ..... 18

表 3 - Descriptive statistics pharmacokinetics parameters, single ascending dose in Study ALX-0681-1.1/08 ..... 23

表 4 - Descriptive statistics pharmacokinetics parameters, multiple dose in Study ALX-0681-1.1/08 ..... 24

表 5 - Study ALX0681-C102: bioequivalence test for the pharmacokinetics parameters $AUC_{0\text{-}inf_D}$ and $C_{max_D}$ (Pharmacokinetic Population) ..... 31

表 6 - Summary of Caplacizumab Plasma Intravenous Pharmacokinetics Parameters ..... 37

表 7 - Summary of Caplacizumab Plasma Subcutaneous Pharmacokinetics Parameters ..... 39

表 8 - Pharmacokinetics parameters per cohort (mean values) in Study ALX-0081-1.2/08 ..... 55

表 9 - Efficacy endpoints by PK quartile at the end of plasma exchange and end of the study drug treatment period in aTTP patients from the Phase II and III studies in patients with aTTP ..... 79

表 10 - Percentage of patients reporting adverse events by body system and preferred term at end of PE and end of study drug treatment by quartile of exposure from the Phase II and III studies in of subjects with in aTTP ..... 81

表 11 - Statistical assessment comparing intravenous caplacizumab pharmacokinetics between races ..... 83

表 12 - Statistical assessment comparing subcutaneous caplacizumab pharmacokinetics between races 84

表 13 - Mean total caplacizumab (ALX-0081) plasma levels observed in the Phase II/III Japanese study (ALX0681-C202［EFC16297］) and in the oversea Phase III study (ALX0681-C301［HERCULES］) in aTTP patients ..... 86

表 14 - Mean caplacizumab (ALX-0081) plasma levels observed in Japanese (ALX0681-C202［EFC16297］) and non-Japanese (global population pooled from the phase II［TITAN］and phase III［HERCULES］studies, stratified by quartile of exposure) aTTP patients during treatment with 10 mg caplacizumab ..... 88

表 15 - Comparison of mean RICO activity (%) in global Phase III (HERCULES) and in Japanese Phase II/III (ALX0681-C202［EFC16297］) studies in aTTP patients ..... 96

表 16 - Comparison of mean VWF:Ag levels (%) in global Phase III (ALX0681-C301［HERCULES］) and in Japanese Phase II/III (ALX0681-C202[EFC16297]) studies in aTTP patients ..... 98

表 17 - Overview of the $AUC_{ss}$, $C_{ss,max}$ and $C_{ss,min}$ following the corresponding caplacizumab dose on day 40, for the median, 5th and 95th percentiles (prc.) ..... 100

表 18 - Overview of the $AUC_{tau}$, $C_{ss,max}$ and $C_{ss,min}$ at SS for the corresponding caplacizumab dose on day 40, for the median, 5th and 95th percentiles (prc.) ..... 100

表 19 - Comparison of parameters estimated in previous model (REP1, 4 and 5) and after addition of data from study ALX0681-C202 (EFC16297) (POH0901)..... 103

表 20 - Incidences of pre-Ab, TE-ADA and TE-NAb observed in aTTP patients treated with caplacizumab111

表 21 - Immunogenicity results (ADA and mADA assay) in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) ..... 116

表 22 - ALX0681-C301 (HERCULES) incidences over the different treatment groups, analysis periods and bioanalytical methods (Safety Population)..... 118

# 図 目 次

図 1 - Semi-logarithmic median plasma concentration vs time profiles after single iv ascending doses in Healthy Male Volunteers in Study ALX-0081-01/06 ..... 18

図 2 - Individual RIPA time plots (linear-linear scale) in Study ALX-0081-01/06 ..... 20

図 3 - Arithmetic mean plasma concentration versus time curves for caplacizumab, single subcutaneous ascending dose (normal scale) in Study ALX-0681-1.1/08 ..... 22

図 4 - Arithmetic mean plasma concentration versus time curves for caplacizumab, 7 and 14 days multiple dose (normal scale) in Study ALX-0681-1.1/08 ..... 23

図 5 - Trough plasma concentration versus time, multiple dose in Study ALX-0681-1.1/08 ..... 24

図 6 - Arithmetic mean concentration versus time curves for RICO (single ascending dose) in Study ALX-0681-1.1/08 ..... 25

図 7 - Arithmetic mean concentration versus time curves for RICO (multiple dose) in Study ALX-0681-1.1/08 ..... 26

図 8 - Arithmetic mean concentration versus time curves for vWF:Ag (%) (single ascending dose) in Study ALX-0681-1.1/08 ..... 27

図 9 - Arithmetic mean concentration versus time curves for vWF:Ag (%) (multiple dose) in Study ALX-0681-1.1/08 ..... 28

図 10 - Mean (± SD) Plasma Caplacizumab Concentrations (ng/mL) by Treatment in Study ALX0681-C10230

図 11 - Geometric Mean Caplacizumab Plasma Concentration-time Profiles – Linear and Semi-log Scales SAD (Pharmacokinetics Population) ..... 34

図 12 - Geometric Mean Caplacizumab Plasma Concentration-time Profiles – Linear and Semi-log Scales Part II ..... 35

図 13 - Mean (±SD) PD marker level/activity-time curve for caplacizumab versus placebo after single i.v. administration ..... 41

図 14 - Mean (±SD) PD marker level/activity-time curve for caplacizumab versus placebo after single s.c. administration ..... 42

図 15 - Mean (±SD) PD marker level/activity-time curve for caplacizumab versus placebo during multiple s.c. administration ..... 43

図 16 - Ristocetin Cofactor Activity Time Curve (Mean ± Standard Error) in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (Safety Population) ..... 45

図 17 - Pharmacodynamic Parameter - von Willebrand Factor: Antigen Time Curves (Mean ± Standard Error) in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (Safety Population) ..... 46

図 18 - vWF:RICO activity Phase III ALX0681-C301 (HERCULES) ..... 49

図 19 - Semi-logarithmic mean PK plasma curves per cohort (Stage A) in Study ALX-0081-1.2/08 ..... 54

図 20 - Semi-logarithmic mean PK plasma curves per cohort (Stage B) in Study ALX-0081-1.2/08 ..... 54

図 21 - Mean caplacizumab plasma concentration-time profiles in Study ALX-0081-2.1/09 ..... 58

図 22 - Schematic overview of the population PK/PD model in aTTP patients ..... 62

図 23 - RICO profiles after single administration of different dose levels of caplacizumab ..... 64

図 24 - RICO profiles after daily administration of caplacizumab ..... 65

図 25 - Occupancy in function of target levels in healthy volunteers or aTTP patients. ..... 66

図 26 - Occupancy required for complete target neutralization in healthy and aTTP subjects ..... 67

図 27 - Correlation of molar PK/vWF ratio (as a surrogate for vWF occupancy) with RICO levels in different clinical studies with caplacizumab ..... 68

図 28 - RICO activity Phase II ALX-0681-2.1/10 (TITAN) study ..... 69

図 29 - RICO activity Phase III ALX0681-C301 (HERCULES) ..... 69

図 30 - RICO in relation to PK levels in caplacizumab treated aTTP patients ..... 70

図 31 - Simulated plasma concentrations of caplacizumab during a repeated 5, 10, 15 mg daily subcutaneous dosing, following the first intravenous bolus (dark and light shaded areas represent respectively the 50% and the 90% CI) ..... 71

図 32 - Simulated median plasma concentrations of caplacizumab during a repeated 0, 5, 10, 15 mg daily subcutaneous dosing, following the first intravenous bolus ..... 72

図 33 - Simulated vWF:Ag change from baseline during a repeated 0, 5, 10, 15 mg daily subcutaneous dosing, following the first intravenous bolus (dark and light shaded areas represent respectively the 50% and the 90% CI) ..... 72

図 34 - Simulated median vWF:Ag change from baseline during a repeated 0, 5, 10, 15 mg daily subcutaneous dosing, following the first intravenous bolus ..... 73

図 35 - Simulated median caplacizumab concentration time-course since first dose for different fixed body weights, including an inset graph with enlarged scale on the concentration time-course during PE treatment ..... 74

図 36 - Simulated median vWF:Ag change from baseline since first dose for different fixed body weights, including an inset graph with enlarged scale on the time-course during PE treatment ..... 75

図 37 - Simulated median caplacizumab concentration time-course since first dose for different fixed creatinine clearances, including an inset graph with enlarged scale on the concentration time-course during PE treatment ..... 76

図 38 - Simulated median vWF:Ag change from baseline since first dose for different fixed creatinine clearances, including an inset graph with enlarged scale on the time-course during PE treatment ..... 76

図 39 - Simulated median caplacizumab concentration time-course since first dose for PE durations of 1, 2, or 3 hours, including an inset graph with enlarged scale on the concentration time-course during PE treatment ..... 77

図 40 - Simulated median vWF:Ag change from baseline since first dose for PE durations of 1, 2, or 3 hours, including an inset graph with enlarged scale on the time-course during PE treatment ..... 78

図 41 - Exposure-response (time to confirmed platelet response) by quartile of caplacizumab exposure – Data pooled from the Phase II and III studies in patients with aTTP ..... 80

図 42 - Mean (SD) total caplacizumab (ALX-0081) plasma concentration-time profiles in the Phase II/III Japanese study (ALX0681-C202［EFC16297］) in aTTP patients ..... 85

図 43 - Mean (SD) total caplacizumab (ALX-0081) plasma concentration-time profiles in the oversea Phase III study (ALX0681-C301［HERCULES］) in aTTP patients ..... 86

図 44 - Comparison total caplacizumab (ALX-0081) exposure between Japanese (ALX0681-C202［EFC16297］) and non-Japanese ALX0681-C301 (HERCULES) aTTP patients during treatment with 10 mg caplacizumab ..... 87

図 45 - Comparison of mean caplacizumab (ALX-0081) plasma levels between Japanese (ALX0681-C202［EFC16297］and non-Japanese (global population pooled from the phase II ALX-0681-2.1/10［TITAN］and phase III ALX0681-C301［HERCULES］studies, stratified by quartile of exposure) aTTP patients during treatment with 10 mg caplacizumab ..... 89

図 46 - Mean (± SD) of ristocetin cofactor activity (RICO) concentration-time curve for caplacizumab versus placebo after single IV administration (safety population) ..... 90

図 47 - Mean (± SD) of ristocetin cofactor activity (RICO) concentration-time curve for caplacizumab versus placebo after single SC administration (safety population) ..... 91

図 48 - Mean (± SD) of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) concentration-time curve for caplacizumab versus placebo after single IV administration (safety population) ..... 92

図 49 - Mean (± SD) of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) concentration-time curve for caplacizumab versus placebo after single SC administration (safety population) ..... 93

図 50 - Mean (SD) RICO activity (%)-time profiles in Japanese aTTP patients in the Japanese Phase II/III study (ALX0681-C202［EFC16297］) ..... 94

図 51 - Mean (SD) RICO activity (%)-time profiles in the global aTTP patients in the global Phase III study (HERCULES) ..... 95

図 52 - Mean (SD) vWF:Ag (%)-time profiles in Japanese aTTP patients in the Japanese Phase II/III study (ALX0681-C202［EFC16297］) ..... 97

図 53 - Mean (SD) vWF:Ag (%)-time profiles in the global aTTP patients in the global Phase III study (HERCULES) ..... 98

図 54 - Comparison of caplacizumab plasma levels observed in the aTTP Japanese cohort of study ALX0681-C202 (EFC16297) and the global ALX0681-C301 (HERCULES) Phase III trial ..... 101

図 55 - Comparison of vWF:Ag  levels observed in the aTTP Japanese cohort of study EFC16297 (ALX0681-C202) and the global ALX-0681-C301 (HERCULES) Phase III trial ..... 102

図 56 - Box-plots of caplacizumab AUCss for the different age categories, following daily SC dosing of 10 mg caplacizumab for forty days, including an IV loading dose of similar strength, 1 hour PE treatment during the first seven days and disease progression in vWF:Ag ..... 105

図 57 - Box-plots of caplacizumab AUCss for the different age categories, following daily SC weight based dosing for forty days of 5 mg caplacizumab for pediatric patients with body weight <40 kg and 10 mg caplacizumab for pediatric patients with body weight > 40 kg  or adults, including an IV loading dose of similar strength, 1 hour PE treatment during the first seven days and disease progression in vWF:Ag .... 106

# 略号と用語の定義

| | |
|---|---|
| ADA: | anti-drug antibody／抗カプラシズマブ抗体 |
| ADAMTS13: | a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13 |
| AE: | adverse event／有害事象 |
| aPTT: | activated partial thromboplastin time／活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| AUC: | area under the plasma concentration-time curve／血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| CI: | confidence interval／信頼区間 |
| $C_{max}$: | maximum plasma concentration／最高血漿中濃度 |
| CRCL | creatinine clearance／クレアチニンクリアランス |
| DLT: | dose limiting toxicity／用量制限毒性 |
| ELISA: | enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法 |
| 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 |
| GMR: | geometric mean ratio／幾何平均比 |
| GP: | glycoprotein／糖タンパク質 |
| ICH: | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use／医薬品規制調和国際会議 |
| IV: | intravenous／静脈内 |
| IMP: | investigational medicinal product／治験薬 |
| ITO: | intention-to-observe |
| mADA: | modified bridging anti-drug antibodies／改変 ADA |
| MD: | multiple dose／反復投与 |
| MedDRA: | Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集 |
| NAb: | neutralizing antibody／中和抗体 |
| NECA | neutralizing epitope characterization assay／中和エピトープ解析法 |
| PCI: | percutaneous coronary intervention／経皮的冠動脈形成術 |
| pcVPC: | prediction-corrected VPC／母集団予測値により補正した視覚的事後予測性能評価 |
| PD: | pharmacodynamic(s)／薬力学 |
| PE: | plasma exchange／血漿交換 |
| PK: | pharmacokinetic(s)／薬物動態 |
| pre-Ab: | pre-existing antibodies／既存抗体 |
| RICO: | ristocetin cofactor activity／リストセチン・コファクター活性 |
| RIPA: | ristocetin-induced platelet aggregation／リストセチン誘導血小板凝集 |

| | |
|---|---|
| SAD: | single ascending dose／用量漸増単回投与 |
| SAE: | serious adverse event／重篤な有害事象 |
| SC: | subcutaneous／皮下 |
| SMQ: | standardized MedDRA query／MedDRA 標準検索式 |
| SoC: | standard of care／標準治療 |
| $t_{1/2}$ | elimination half-life／消失半減期 |
| $t_{max}$: | time to reach peak concentration／最高血漿中濃度到達時間 |
| TE-ADA: | treatment-emergent anti-drug antibodies／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 |
| TMDD: | target-mediated drug disposition／標的分子を介した薬物動態 |
| TTP: | thrombotic thrombocytopenic purpura／血栓性血小板減少性紫斑病 |
| ULvWF: | ultra large von Willebrand factor／超高分子量 von Willebrand 因子 |
| VPC | visual predictive check／視覚的事後予測性能評価 |
| vWF: | von Willebrand factor／von Willebrand 因子 |
| vWF:Ag: | von Willebrand factor antigen／von Willebrand 因子抗原 |

# 1　背景及び概観

カプラシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード：ALX-0081）（以下、カプラシズマブ）は、約 28 kDa のナノボディで、同一の二つのヒト化した免疫グロブリンの構成蛋白（PMP12A2hum1）が 3 個のアラニンから成るリンカーによって結合されている。カプラシズマブは、von Willebrand 因子（vWF）の A1 ドメインと結合し、vWF と血小板との相互作用を特異的に阻害する。カプラシズマブは、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に関連した重大な合併症の罹患率及び死亡率の原因となる微小血栓の形成を迅速かつ直接的に阻害し、後天性 TTP 患者に対する治療に用いるために開発された。

本概要には、これまでに完了した臨床試験におけるカプラシズマブの臨床薬理学的結果を記載した。試験の概要を表 1 に示す。カプラシズマブの作用機序の詳細は Module [2.6.1]に記載した。

カプラシズマブの臨床薬理学的評価は以下に基づいて行った。

- 薬物動態（PK）パラメータは臨床試験に参加した被験者の血漿中カプラシズマブ濃度から算出した。
- カプラシズマブの薬力学（PD）マーカーは、臨床試験に参加した被験者の（i）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）を標的（vWF）中和作用のマーカーとし、（ii）von Willebrand 因子抗原（vWF:Ag）を標的体内動態のマーカーとした。RIPA と RICO の評価方法は Module 2.7.1 [2.3 項]に記載した。RIPA 及び RICO 測定法では同等の結果が得られるが、RIPA 測定法では被験者から採取した新鮮な多血小板血漿を使用するのに対し、RICO 測定法では凍結血漿と凍結乾燥血小板を使用するという実用上の利点がある。この実用的な利点から、ALX-0081-1.2/08 試験以降の試験では、カプラシズマブ存在下での vWF 活性評価には RICO 測定法を用いた。vWF:Ag 測定法は Module 2.7.1 [2.4 項]に記載した。
- 臨床試験で観察されたカプラシズマブの安全性プロファイルについても記載した。より詳細な結果は Module [2.7.4]に記載した。

カプラシズマブは標的分子を介した PK 特性を示すため、その PK は薬力学的効果による影響を受ける。そのため、各試験の PK 及び PD の結果を 2 項にまとめて記載し、利用可能な臨床データに基づいて構築された母集団 PK/PD モデルの結果を 3 項に記載した。臨床試験に参加した被験者を対象にカプラシズマブの免疫原性について検討し、その結果を 4 項に記載した。

表 1 - Overview of clinical studies performed with caplacizumab

| Study code (Location of Study Report) | Study title | Phase | Study population and objective | Treatment dose and schedule | Number of subjects exposed |
|---|---|---|---|---|---|
| **Studies completed in healthy volunteers** | | | | | |
| **ALX-0081-01/06 (5.3.3.1-1)** | A Phase I, double blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study in healthy male volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of the Nanobody ALX-0081 administered intravenously as single ascending doses | 1 | Healthy volunteers<br>Male adults<br><br>Safety | Single ascending dose, i.v.<br><br>Caplacizumab (0.5 mg to 12 mg)<br><br>Placebo | 21<br><br>19 |
| **ALX-0681-1.1/08 (5.3.3.1-2)** | A Phase I study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-vWF Nanobody administered subcutaneously | 1 | Healthy volunteers<br>Male and female adults<br><br>Safety | Single ascending dose, s.c. Caplacizumab (2 mg to 16 mg)<br><br>Multiple dose, s.c. Caplacizumab (10 mg)<br><br>Placebo | 15<br><br>12<br><br>9 |
| **ALX0681-C102 (5.3.1.2-1)** | A Phase I, single center, open-label, randomized, single dose cross-over study in healthy male subjects to investigate the bioequivalence and tolerability of liquid and reconstituted lyophilized subcutaneous formulations of Caplacizumab. | 1 | Healthy volunteers<br>Male adults<br><br>Bioequivalence | Single dose cross-over, s.c.<br><br>Caplacizumab (10 mg) | 24 |
| **ALX0681-C103 (5.3.3.3-1)** | A Phase I Single Center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Caplacizumab in Japanese and White Healthy Volunteers | 1 | White and Japanese healthy volunteers<br>Male and Female adults | Single 5, 10 mg i.v. and s.c. (Part 1);<br>7 days of daily 10 mg s.c. (Part 2) | 48 (38 active + 10 placebo);<br>12 (9 active + 3 placebo) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Studies completed in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)** | | | | | |
| **ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (5.3.5.1-1)** | A Phase II, single-blind, randomized, placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of anti-von Willebrand factor Nanobody administered as adjunctive treatment to patients with acquired TTP | 2 | Acquired TTP patients<br>Male and female adults<br>Efficacy and safety | Multiple dose, i.v. and s.c.<br>Caplacizumab (10 mg)<br>Placebo | <br>35<br>37 |
| **EFC16297 (ALX0681-C202) (5.3.5.2-1)** | An open-label multicenter trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. | 2 - 3 | Acquired TTP patients<br>Male and female adults<br>Efficacy and safety | Multiple dose, i.v. and s.c.<br>Caplacizumab (10 mg) | <br>21 |
| **ALX0681-C301 (HERCULES) (5.3.5.1-2)** | A Phase III Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Multicenter Placebo-Controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Caplacizumab in Patients with Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura | 3 | Acquired TTP patients<br>Male and female adults<br>Efficacy and safety | Multiple dose, i.v. and s.c.<br>Caplacizumab (10 mg)<br>Placebo | <br>71[a]<br>73[b] |
| **ALX0681-C302/LTS16371 (Post-HERCULES) (5.3.5.2-2)** | Prospective Follow-up study for patients who completed study ALX0681-C301 (HERCULES) to evaluate Long-term safety and efficacy of Caplacizumab (Post-HERCULES) | 3 | Acquired TTP patients who completed Study ALX0681-C301 (HERCULES)<br>Male and female adults<br>Efficacy and safety | Upon recurrence of aTTP, OL caplacizumab<br>Multiple dose, i.v. and s.c.<br>Caplacizumab (10 mg) | <br><br>13 |
| **Studies completed in another indication (patients undergoing PCI)** | | | | | |
| **ALX-0081-1.2/08 (5.3.5.4-1)** | A phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ALX-0081 multiple dose administrations in stable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). | 1 | Stable angina patients undergoing PCI<br>Male and female adults<br>Safety | Single ascending dose, i.v.<br>Caplacizumab (2 mg to 9 mg)<br>Multiple dose, i.v.<br>Caplacizumab (6+4+4+4 mg)<br>Placebo | <br>12<br>26[c]<br>8[d] |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **ALX-0081-2.1/09**<br>**(5.3.5.4-2)** | A Phase II randomized, open label clinical trial in high risk PCI patients receiving standard antithrombotic treatment plus either ALX-0081 or GPIIb/IIIa inhibitor (ReoPro) over a period of 24 hours | 2 | High-risk PCI patients<br>Male and female adults<br><br>Efficacy and safety | Multiple dose, i.v.<br><br>Caplacizumab (6+4+4+4 mg)<br><br>ReoPro | <br><br>181<br><br>183 |

*a* Of the 71 subjects treated with multiple doses of caplacizumab, 2 were treated in the open-label extension phase of study ALX0681-C301 (HERCULES), of which the results are reported in the CSR.
*b* Of the 73 subjects treated with multiple doses of caplacizumab, 26 were treated in the open-label extension phase of study ALX0681-C301 (HERCULES), of which the results are reported in the CSR.
*c* Of the 26 subjects treated with multiple doses of caplacizumab, 20 were treated in the open-label extension phase of study ALX-0081-1.2/08. Results are reported in CSR open-label extension ALX-0081-1.2/08.
*d* Of the 8 subjects treated with placebo, 2 were treated in the open-label extension phase of study ALX-0081-1.2/08. Results are reported in CSR open-label extension ALX-0081-1.2/08.

CSR = Clinical Study Report; i.v. = intravenous; GPIIb/IIIa = glycoprotein IIb/IIIa; PCI = percutaneous coronary intervention; PK= pharmacokinetics; s.c. = subcutaneous; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura

# 2　個々の試験結果の要約

## 2.1　健康被験者を対象とした試験

### 2.1.1　ALX-0081-01/06 試験

本試験は、健康男性を対象とした二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、並行群間の第 1 相試験で、カプラシズマブを用量漸増（0.5～12 mg）で 60 分かけて単回点滴静脈内（IV）投与したときの安全性、忍容性及び PK を検討した。

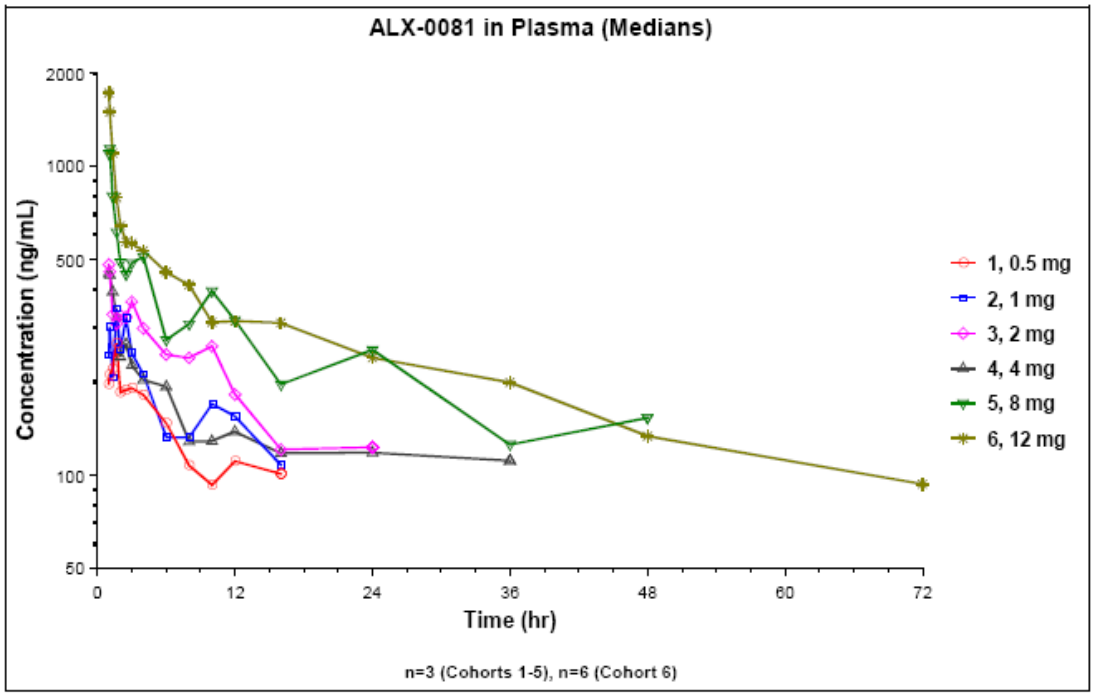
コホート 1 では、カプラシズマブ 0.5 mg 又はプラセボを開始用量とし、その後、コホート 2～6 でそれぞれ 1、2、4、8 及び 12 mg を投与した。

被験者 40 名の PK 評価のための血漿試料は、投与前、投与開始後 60、65、80 及び 100 分並びに、2、2.5、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48 及び 72 時間に採取した。PD 評価は、投与前、投与開始後 1、2、3、4、6、8、12、24、36、48 及び 72 時間に実施した。

#### 2.1.1.1　薬物動態

結果は、Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 16.1.11]に記載した。健康被験者を対象とした第 1 相試験で得られた血漿中カプラスズマブ濃度推移を、コホートごとに図 1 に示す。

図 1 - Semi-logarithmic median plasma concentration vs time profiles after single iv ascending doses in Healthy Male Volunteers in Study ALX-0081-01/06




LLOQ = 75 ng/mL; hr = hour, n = number of samples; groups 1-5 n = 3; group 6 n = 6

標準的なノンコンパートメント解析で算出した PK パラメータ（中央値）を表 2 に示す。

表 2 - Non-compartmental pharmacokinetics parameters per cohort (median values) in Study ALX-0081-01/06

| Dose (mg) | $t_{max}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng•h/mL) | $AUC_{0-inf}$ (ng•h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | $MRT_{0-t}$ (h) | $CL_Z$ (L/h) | $V_Z$ (L) | $V_{SS}$ (L) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.5 | 1.667 | 306.5 | 2347.5 | 4153 | 13.37 | 6.624 | 0.1232 | 2.611 | 2.926 |
| 1 | 1.100 | 383.1 | 3080.4 | 4191 | 8.20 | 6.334 | 0.2444 | 2.890 | 3.763 |
| 2 | 1.000 | 539.2 | 4434.5 | 8050 | 23.53 | 8.977 | 0.2321 | 6.311 | 6.406 |
| 4 | 1.000 | 459.5 | 7870.5 | 14180 | 40.61 | 19.62 | 0.2756 | 20.09 | 20.06 |
| 8 | 1.000 | 1167.0 | 10663.0 | 13260 | 18.36 | 16.90 | 0.6045 | 15.94 | 14.98 |
| 12 | 1.000 | 1738.5 | 17432.5 | 20800 | 28.74 | 22.54 | 0.5697 | 24.00 | 22.15 |

$C_{max}$ = maximum plasma concentration; $t_{max}$ = time to reach peak concentration; $AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t; $AUC_{0-inf}$ = AUC extrapolated to infinity; $t_{1/2}$ = half life; $MRT_{0-t}$ = mean residence time; $CL_Z$ = apparent clearance; $V_Z$ = apparent volume of distribution based on terminal phase; $V_{SS}$ = volume of distribution at steady state
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 Appendix 16.1.11 PK report [Section 13.3.1.4]

カプラシズマブの体内動態は二相性を示し、急速な分布相に続いて緩徐で持続的な最終相における消失相が認められ、高用量でより顕著であった。全体的には、最高血漿中濃度（$C_{max}$）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量とともに増加し、クリアランス及び分布容積も増加した。最終相半減期（$t_{1/2}$）は 8.2～40.6 時間と算出された。

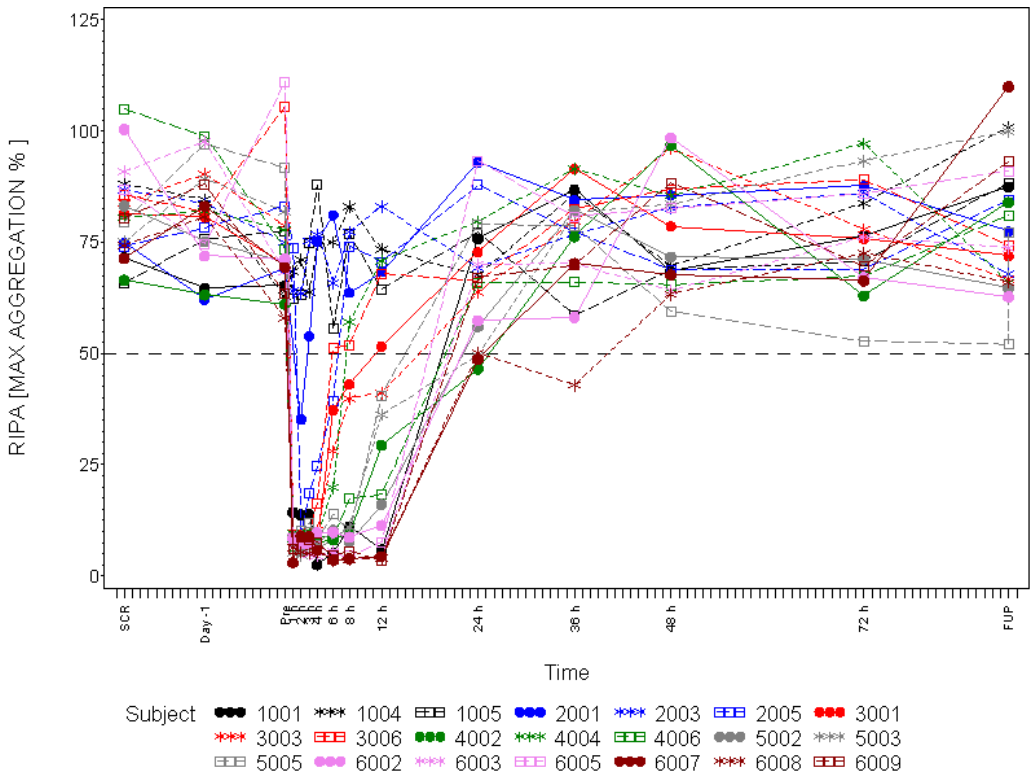
パワーモデルによる検討により、$AUC_{0\text{-}inf}$及び $C_{max}$ はともに用量比例関係から顕著な乖離が認められ、高濃度において標的分子を介した PK を示す可能性が示唆された。

### 2.1.1.2 薬力学

全ての PD 結果は、Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.1.1]及び[Section 11.2.1.3]に、それぞれ RIPA 及び vWF:Ag について記載した。

RIPA アッセイはカプラシズマブによる vWF の中和測定に用いた。RIPA の完全阻害とは最大凝集率が 10%未満と定義される。最初のコホートの 1 名を除く全てのプラセボ投与被験者では、RIPA は変化のない状態が続き、検査法の正常な変動範囲内であった。最初の二つのコホートでは、カプラシズマブを投与した全ての被験者で、RIPA の明らかな減少は認められなかった。コホート 3 以降では、カプラシズマブを投与した全ての被験者で 10%値を下回る阻害が見られた。この阻害は投与後 1 時間の点滴 IV 投与終了時点で観察され、点滴 IV 投与開始後 1 時間から 6 時間まで持続した。高用量の二つのコホート（8 及び 12 mg）では、回復までの時間が長くなる傾向が見られた。PD 効果の程度には個体間変動があり、これは血中の標的濃度の個体差によって説明可能であると考えられる。以上のことから、コホート 3（2 mg）で、明らかな PD 活性用量（RIPA が 10%未満で定義）に達し、コホート 4 からコホート 6 では、この効果の持続が増大したと考えられる。個別の RIPA 経時変化曲線（図 2）は、効果持続の用量依存性を視覚的に示している。

図 2 - Individual RIPA time plots (linear-linear scale) in Study ALX-0081-01/06




### 2.1.1.2.1 vWF:Ag

カプラシズマブ投与被験者では、投与後に vWF:Ag 濃度の一時的な低下が認められた。これらの減少は投与後 6 から 12 時間の間に最大となり、ベースラインから約 20～40%の範囲であった。vWF:Ag 濃度は投与後 24 から 48 時間でベースラインレベルまで回復した。プラセボ投与被験者では、試験中に vWF:Ag 濃度の大幅な変化は認められなかった。

### 2.1.1.3 安全性

ALX-0081-01/06 試験では、カプラシズマブ群で 14 名（約 67%）に 24 件、プラセボ群で 5 名（約 26%）に 5 件の治験薬投与下での有害事象（TEAE）が発現した（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 11.5.1]）。カプラシズマブ群で発現した AE の大半は、血液検査項目の変化（vWF:Ag/凝固第 VIII 因子活性［FVIII:C］）の減少、活性化部分トロンボプラスチン時間［aPTT］の増加）に関するもので、そのほとんどが軽度であったが、治験薬との因果関係は否定できないと評価された。また、治験薬投与下で産生された抗カプラシズマブ抗体（TE-ADA）を発現した被験者はいなかった。臨床検査評価の結果の概要については、Module 2.7.4 に記載し（凝固系パラメータは Module 2.7.4 [3.1.1.1 項]、安全性臨床検査は Module 2.7.4 [3.1.1.2 項]、便潜血検査は Module 2.7.4 [3.1.1.3 項]、安全性に関連する他の観察項目は Module 2.7.4 [4.1.1 項]に記載した。12 mg までの用量では、6 つのコホートで重篤な有害事象（SAE）及び用量制限

毒性（DLT）は発現しなかった。本試験では最大耐用量に達しなかった。TEAE の詳細については、Module 2.7.4 [2.1.1 項]に記載した。

### 2.1.2 ALX-0681-1.1/08 試験

本試験は、単施設、用量漸増単回皮下（SC）投与（SAD）及び反復投与（MD）の二つのパートで構成された第 1 相試験であった。最初のパートでは、健康男女被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照の SAD 試験を実施した。PK/PD 評価のための血液試料は、投与前、投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、18、24、36、48、60 及び 144 時間に採取した。次のパートでは、健康男女被験者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照の MD 試験を実施した。SAD パートでは、各被験者に 2、4 及び 8 mg を単回 SC 投与、若しくは、総用量が 10 又は 16 mg となるよう 2 回の SC 投与を行った。MD パートでは、各被験者に 1 日 1 回、総用量が 10 mg になるよう 2 回の SC 投与を行った。PK/PD 評価のための血液試料は、投与前及び投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、18、24、28、32、42、48、52、56、66、72、76、80、90、96、100、104、114、120、124、128、138、144、148、152、162、168、192 及び 336 時間に採取した。

#### 2.1.2.1 薬物動態

全ての PK データは、Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 12.3]に記載した。

図 3 及び図 4 に、それぞれ SAD 及び MD パートにおける平均カプラシズマブ血漿中濃度推移を示す。表 3 及び表 4 に、それぞれ SAD 及び MD パートの PK パラメータの要約統計量を示す。単回 SC 投与後、全群において、血漿中カプラシズマブ濃度の上昇が認められ、平均最高血漿中濃度到達時間（$t_{max}$）は投与後 4～10 時間であった。平均 $C_{max}$ は用量に応じて上昇したが、用量比を下回っていた（表 3）。

反復投与試験では、初回投与後速やかに定常状態に達した（図 4）。カプラシズマブ 10 mg を 1 日 1 回、7 日間又は 14 日間反復 SC 投与した後の定常状態での PK パラメータは同様であった。反復投与後では、単回投与後と比較して最終投与後の採血時点が少なかったため、$C_{max}$ 及び投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_\tau$）が過小評価された可能性がある。しかし、標的のターンオーバーの変化の影響を受けたために、定常状態での薬物曝露量が初回投与時よりも低くなる可能性がある。

図 5 に、カプラシズマブ 10 mg を 1 日 1 回、7 日間又は 14 日間 SC 投与したときのカプラシズマブのトラフ血漿中濃度－時間曲線を示す。これらのグラフは、MD パートの全投与期間において、トラフ値には反復投与に関連する変化は見られず、初回投与後速やかに定常状態に達していたことを示している。

図 3 - Arithmetic mean plasma concentration versus time curves for caplacizumab, single subcutaneous ascending dose (normal scale) in Study ALX-0681-1.1/08

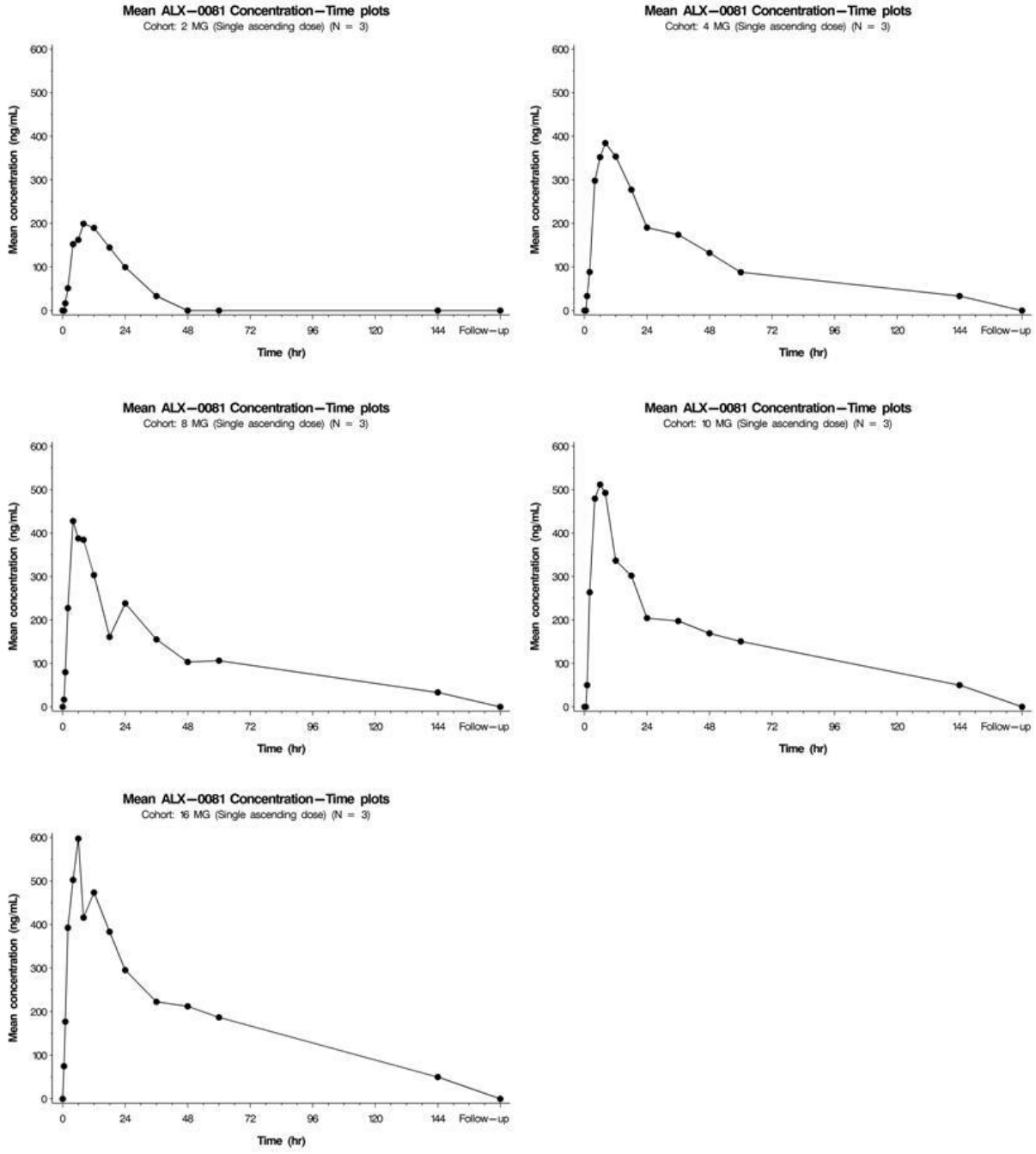


図 4 - Arithmetic mean plasma concentration versus time curves for caplacizumab, 7 and 14 days multiple dose (normal scale) in Study ALX-0681-1.1/08

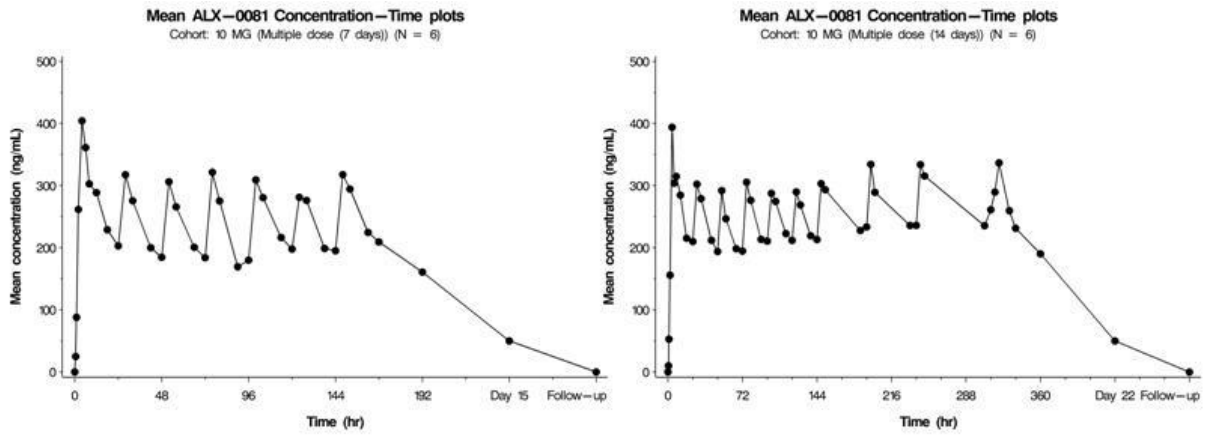



表 3 - Descriptive statistics pharmacokinetics parameters, single ascending dose in Study ALX-0681-1.1/08

| Treatment | 2 mg (n = 3) | | | 4 mg (n = 3) | | | 8 mg (n = 3) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | %CV | Mean | SD | %CV | Mean | SD | %CV |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 219.7 | 27.5 | 12.5 | 385.7 | 117.9 | 30.6 | 443.7 | 65.9 | 14.9 |
| $t_{max}$ (h) | 9.43 | 2.23 | 23.6 | 7.33 | 1.15 | 15.7 | 4.74 | 1.09 | 23.0 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL) | 4858.4 | 1592.4 | 32.8 | 19190.1 | 11530.0 | 60.1 | 19680.3 | 6181.2 | 31.4 |
| $AUC_{last}$ (ng•h/mL) | 4087.2 | 1328.6 | 32.5 | 16494.2 | 10104.9 | 61.3 | 16151.3 | 4473.0 | 27.7 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) | 3434.6 | 780.6 | 22.7 | 6586.0 | 2080.5 | 31.6 | 6248.4 | 731.0 | 11.7 |

| Treatment | 10 mg (n = 3) | | | 16 mg (n = 3) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | %CV | Mean | SD | %CV |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 528.0 | 104.5 | 19.8 | 611.0 | 92.0 | 15.1 |
| $t_{max}$ (h) | 6.00 | 2.00 | 33.3 | 5.33 | 1.15 | 21.7 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL) | 25933.8 | 2159.9 | 8.3 | 29809.9 | 4603.2 | 15.4 |
| $AUC_{last}$ (ng•h/mL) | 22124.9 | 2495.5 | 11.3 | 26415.6 | 5189.9 | 19.6 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) | 7950.8 | 1251.6 | 15.7 | 9641.6 | 1300.9 | 13.5 |

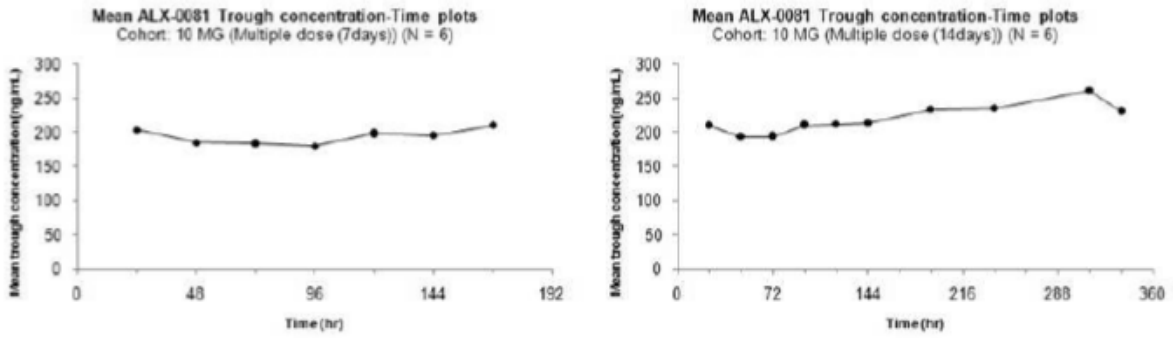
$C_{max}$ = maximum plasma concentration; $t_{max}$ = time to reach peak concentration; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time; $AUC_{last}$ = AUC from time zero to the last measureable time; $AUC_{0\text{-}24}$ = AUC from time zero to 24 hours; h = hour; n = number of samples; SD = standard deviation, CV = coefficient of variation
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 Section 12.3 [Table 15], file name: 080276-CS0124_CS0125 Appendix Chapter 14

表 4 - Descriptive statistics pharmacokinetics parameters, multiple dose in Study ALX-0681-1.1/08

| Treatment | 7 days (N=6) | | | 14 days (N=6) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | %CV | Mean | SD | %CV |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 322.8 | 46.7 | 14.5 | 348.3 | 104.1 | 29.9 |
| $t_{max}$ (h) | 7.67 | 5.43 | 70.8 | 6.00 | 3.35 | 55.8 |
| $AUC_{0-\tau}$ (ng•h/mL) | 6084.5 | 507.1 | 8.3 | 6808.3 | 1800.5 | 26.4 |

$C_{max}$ = maximum plasma concentration; $t_{max}$ = time to reach peak concentration; $AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; h = hour; n = number of samples; SD = standard deviation, CV = coefficient of variation
Source: Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 Section 12.3 [Table 16], file name: 080276-CS0124_CS0125 Appendix Chapter 14

図 5 - Trough plasma concentration versus time, multiple dose in Study ALX-0681-1.1/08




## 2.1.2.2 薬力学

全ての PD データは Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Appendix 16.2.20]に記載した。

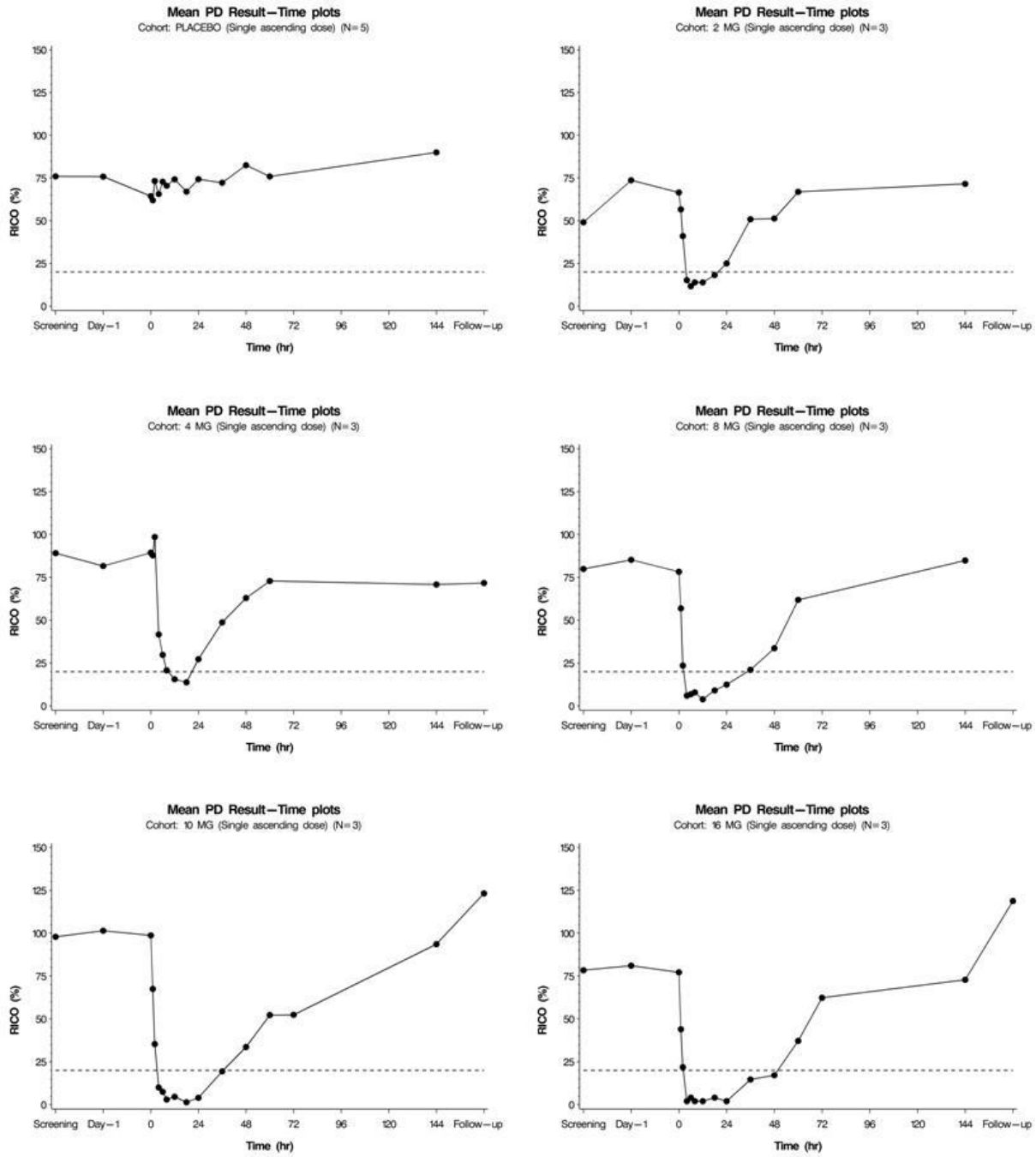
### 2.1.2.2.1 RICO

図 6 には、試験の SAD パートにおいてプラセボ及びカプラシズマブ 2、4、8、10 及び 16 mg を SC 投与したときの平均 RICO－時間曲線を、図 7 には、試験の MD 7 及び 14 日間のパートにおいて、プラセボ及びカプラシズマブ 10 mg を SC 投与したときの平均 RICO－時間曲線を示す。

プラセボ投与被験者では、RICO の変化は見られなかったが、全てのカプラシズマブ投与被験者において、RICO のベースラインからの急速な低下が見られた。RICO の完全阻害の閾値（20%未満；Module 4.2.2.1 [A001-BST-[redacted]-ANR-008-v1]）を下回る減少が全ての治療群で認められ、かつ、それらは可逆的であった。SAD パートの各群では、投与後 4～12 時間で RICO の完全な抑制が認められ、投与後約 72 時間でベースラインまで回復した。MD の両群でも同様に、RICO の完全阻害の閾値を下回る急速かつ持続的な減少が見られ、Day 1 から Day 8 まで（7 日間反復投与群）、Day 1 から Day 16 まで（14 日間

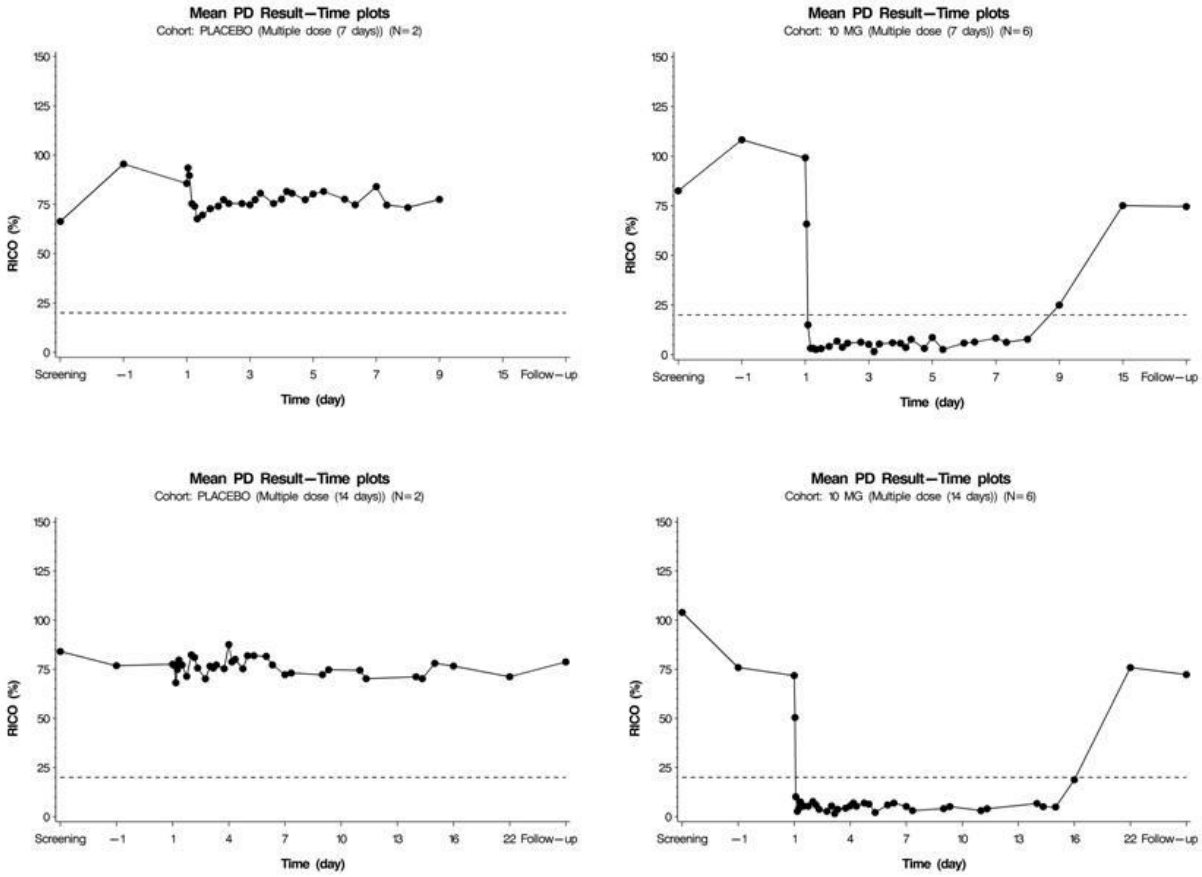
反復投与群）維持された。MD の 7 日間及び 14 日間反復投与群のそれぞれ、Day 15 及び Day 22 のフォローアップ測定では、ベースライン時のレベルに回復していた。

図 6 - Arithmetic mean concentration versus time curves for RICO (single ascending dose) in Study ALX-0681-1.1/08




Dotted line represents a RICO value of 20% which is considered the threshold for complete inhibition.

図 7 - Arithmetic mean concentration versus time curves for RICO (multiple dose) in Study ALX-0681-1.1/08




Dotted line represents a RICO value of 20% which is considered the threshold for complete inhibition.

### 2.1.2.2.2 vWF:Ag

SAD 及び MD の全てのコホートにおいて、カプラシズマブ投与により、vWF:Ag 濃度は投与前と比較して急速かつ可逆的に低下したが、プラセボ群では変化が認められなかった。図 8 及び図 9 に、SAD 及び MD のそれぞれの群における vWF:Ag の平均濃度－時間推移を示す。この減少は、低用量群ではベースラインから約 50%で、そして、高用量群では約 70%で、投与後 24 時間前後で最大となった。この作用は、SAD 試験の低用量群（2、4 及び 8 mg）においては、投与後約 60 時間以内に投与前の vWF:Ag のレベルに回復したが、高用量群（10 及び 16 mg）では、それ以後の投与後 144 時間の時点で投与前の vWF:Ag 濃度に回復した。MD 各群では、vWF:Ag 濃度は投与期間中では低下したままで、最終投与後 2 日以内に正常範囲に回復した。

図 8 - Arithmetic mean concentration versus time curves for vWF:Ag (%) (single ascending dose) in Study ALX-0681-1.1/08

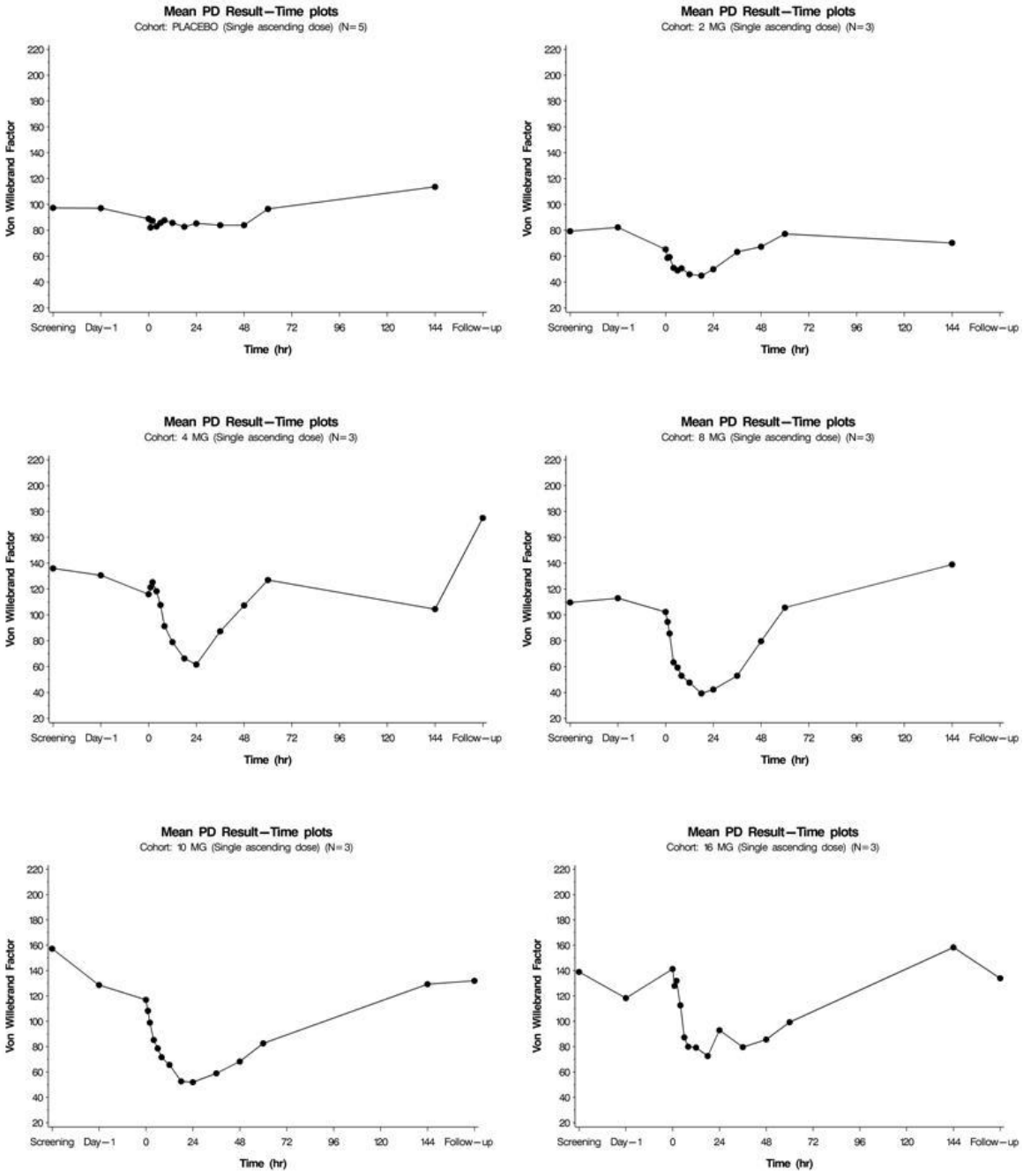
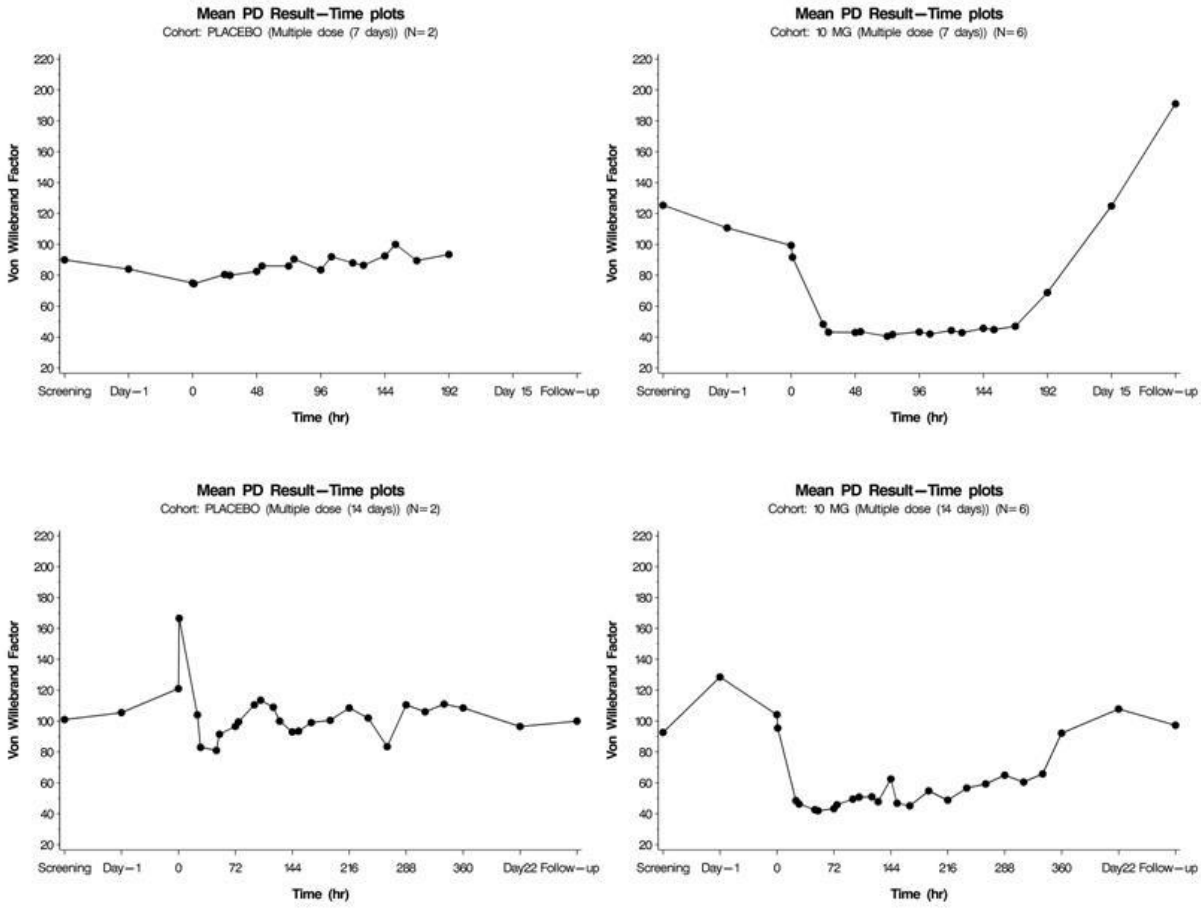


図 9 - Arithmetic mean concentration versus time curves for vWF:Ag (%) (multiple dose) in Study ALX-0681-1.1/08




### 2.1.2.3 安全性

臨床検査評価結果の概要については、Module 2.7.4 に記載し（凝固系パラメータは Module 2.7.4 [3.1.2.1 項]、安全性臨床検査は Module 2.7.4 [3.1.2.2 項]、便潜血検査は Module 2.7.4 [3.1.2.3 項]）、安全性に関する他の観察項目は Module 2.7.4 [4.1.2 項]に記載した。

SAD パートでは、カプラシズマブ投与被験者 15 名中 10 名（約 66.7%）、プラセボ投与被験者 5 名中 3 名（60.0%）に TEAE が発現した（Module 5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08 [Section 11.5]）。これらの TEAE のほとんどは軽度であり、発生率や重症度に関して観察可能な用量関係は認められなかった。カプラシズマブ投与被験者で最も発現頻度の高かった TEAE は、挫傷、頭痛、カテーテル留置部位関連反応であった。

本試験の 7 及び 14 日間の反復投与では、プラセボ投与被験者を含め、全ての被験者に TEAE が発現した。これらの大部分は軽度と判断され、重度の TEAE はなかった。最も多かった TEAE は、鼻出血、挫傷、鼻咽頭炎、歯肉出血、頭痛であった。カプラシズマブ 7 日間投与群の被験者 1 名に SAE（右膝

内側半月板病変）1 件が発現したが、これは治験薬との因果関係は否定された。また、TE-ADA を発現した被験者はいなかった。

本試験では最大耐用量に達しなかった。TEAE 結果に関する詳細は、Module 2.7.4 [2.1.2 項]に記載した。

### 2.1.3 ALX0681-C102 試験

本試験は、表示 SC 用量が同じカプラシズマブの対照液体製剤として、カプラシズマブの新規凍結乾燥 SC 注射剤の生物学的同等性（BE）を評価することを目的として実施した。

本試験は、健康男性被験者を対象とした第 1 相、単施設、非盲検、ランダム化、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー試験であった。

試験のパート 1 では、被験者に以下のいずれかを投与した。

- 投与 A（凍結乾燥製剤を溶解）：カプラシズマブ 10 mg を凍結乾燥製剤（製剤 A）の溶液（0.8 mL）として単回 SC 投与した（12.5 mg/mL）。

又は

- 投与 B（対照液剤）：カプラシズマブ 10 mg を液剤（製剤 B）として 1 mL ずつ 2 回に分けて単回 SC 投与した（5 mg/mL）。

パート 2 では、被験者に異なる製剤を投与した。

合計 24 名の被験者を、投与順序 A→B（12 名）又は投与順序 B→A（12 名）のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。投与の 28 日前から 7 日前までに被験者のスクリーニングを行い、試験参加の適格性を確認した。いずれの投与期においても、第 1 期では Day 1（第 2 期は Day 15）に投与し Day 14（第 2 期は Day 28）までを含む 14 日間の評価期間（第 1 期ではウォッシュアウト期間に該当）とした。

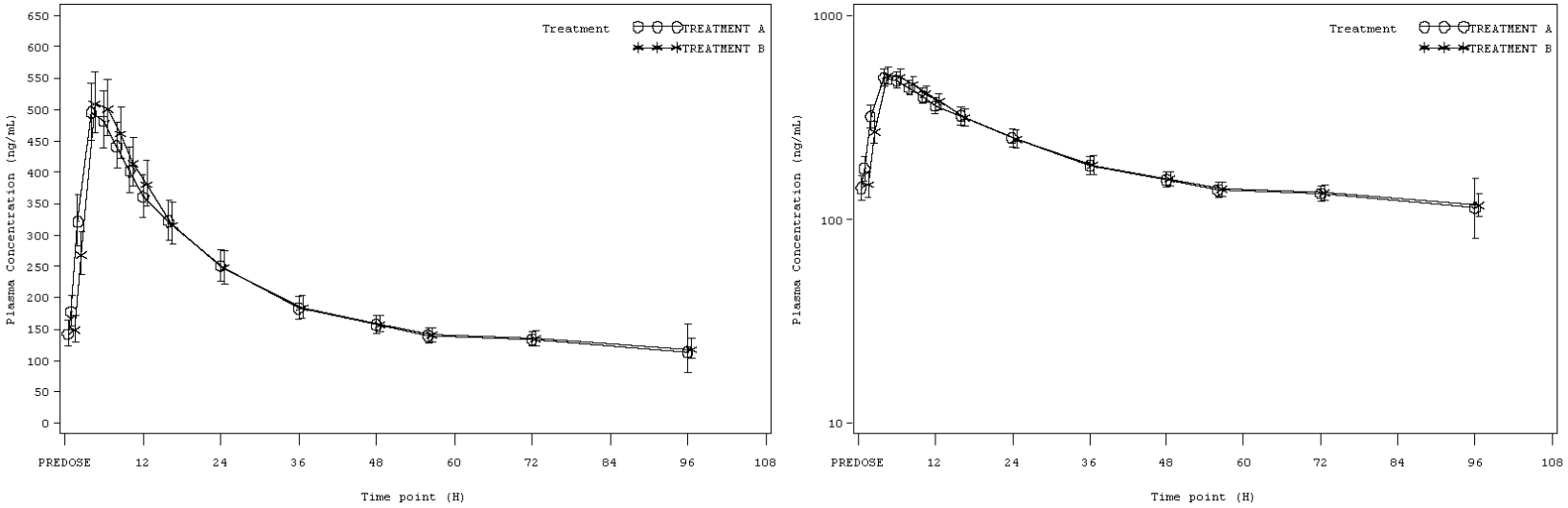
適格な被験者は、第 1 期では Day -1（第 2 期では Day 14）に試験施設に入院し、Day 1（第 2 期では、Day 15）にカプラシズマブを単回投与した。

PK/PD 評価のための血液試料は、試験の各期において、投与前、投与後 0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、24、36、48、56、72、96、120 及び 144 時間、さらに、PD 評価用の血液試料を 168 及び 240 時間に採取した。

#### 2.1.3.1 薬物動態

全ての PK データは Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Appendix 16.2.5.2]及び[Appendix 16.1.13]）に記載し、Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 11.1.1]には要約を記載した。本試験に参加した被験者から採取したヒト血漿試料 864 検体は、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）によりカプラシズマブ濃度を測定した。投与 A 及び B の平均血漿中カプラシズマブ濃度推移を図 10 に示す。

図 10 - Mean (± SD) Plasma Caplacizumab Concentrations (ng/mL) by Treatment in Study ALX0681-C102




All values of Lower Limit of Quantification (LLOQ =100 ng/mL) have been set to missing. Values are only presented up to 96 h time point as all values beyond 96 h are LLOQ.
Treatment A (new formulation; reconstituted lyophilized drug product): single dose of 10 mg (0.8 mL) reconstituted lyophilized solution (12.5 mg/mL) of caplacizumab, administered by single s.c. injection.
Treatment B (reference formulation; liquid formulation): single dose of 10 mg (2 × 1 mL) liquid formulation (5 mg/mL) of caplacizumab, administered as 2 s.c. injections of 1 mL each.
n=24

PK パラメータ $AUC_{0\text{-}inf_D}$ 及び $C_{max_D}$ に関する生物学的同等性評価の解析結果を表 5 に示す。

カプラシズマブの $AUC_{0\text{-}inf_D}$ 及び $C_{max_D}$ の幾何平均比（GMR）（試験／対照）及び 90%信頼区間は、それぞれ 102.40%（97.77%、107.25%）及び 97.22%（93.81%、100.75%）であった。両 PK パラメータの点推定値及び信頼区間が許容範囲（80～125%）内に収まったことから、製剤 A 及び製剤 B の生物学的同等性が確認された。

表 5 - Study ALX0681-C102: bioequivalence test for the pharmacokinetics parameters $AUC_{0\text{-}inf_D}$ and $C_{max_D}$ (Pharmacokinetic Population)

| Dose Normalized Parameter | Treatment A (reconstituted lyophilized formulation) | | Treatment B (liquid formulation) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Adjusted Geometric Mean[a] | N | Adjusted Geometric Mean[a] | Ratio[b] (%) | 90% CI[c] (%) | p-value[d] | CVw[e] |
| $AUC_{0\text{-}inf_D}$ (ng•h/mL/mg) | 24 | 1967 | 24 | 1921 | 102.40 | (97.77, 107.25) | 0.39 | 9.4 |
| $C_{max_D}$ (ng/mL/mg) | 24 | 48.1 | 24 | 49.4 | 97.22 | (93.81, 100.75) | 0.19 | 7.2 |

*a* Adjusted geometric means from mixed model
*b* ratio of adjusted geometric means for Treatment A/Treatment B
*c* CI = confidence interval for ratio of adjusted geometric means
*d* p-value for ratio of adjusted geometric means
*e* CVw = intra-subject variability
$AUC_{0\text{-}inf_D}$ = dose normalized area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time; $C_{max_D}$ = dose normalized maximum plasma concentration
Results obtained from mixed effect model including terms for actual treatment, sequence and period fitted as fixed effects and subject nested within sequence fitted as a random effect

## 2.1.3.2 薬力学

### 2.1.3.2.1 RICO

RICO に関する全ての結果は、Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Appendix 16.2.6.3]及び [Appendix 16.1.13.2]に示し、[Section 11.1.2.1]に要約を記載した。

カプラシズマブの各製剤を投与した後、RICO レベルが急速に低下した。RICO が完全阻害（20%未満、Module 4.2.2.1 [A001-BST-[redacted]-ANR-008-v1]）されるのは投与後 2～4 時間であったが、この完全阻害の持続時間は被験者によって異なり、試験の各パートでは 22～70 時間であった。全ての被験者において活性低下は投与後 72 時間まで見られ、各試験パートでの平均血漿活性レベルが投与後 72 時間から 144 時間の間に投与前レベルへ回復していたことから、代替治療の投与前に十分なウォッシュアウトが行われたことが確認された。RICO の回復までの時間については、製剤による顕著な差はなかった。

カプラシズマブ投与後の RICO の低下は、製剤 A、B ともに、vWF を介した血小板凝集を 24 時間以上持続的に阻害するという目標の薬理効果が得られたことを示している。

#### 2.1.3.2.2 vWF:Ag

vWF:Ag に関する全ての結果は、Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Appendix 16.2.6.4]及び[Appendix 16.1.13.2]に示し、[Section 11.1.2.2]に要約を記載した。両製剤間の vWF:Ag のベースラインレベルは同等であった。vWF:Ag の平均血漿中濃度は投与前のレベルから約 40%減少した。投与後 72 時間における vWF:Ag は、投与前レベルに回復しており、カプラシズマブの PD 効果は十分にウォッシュアウトされていると考えられる。最大減少時間、投与前レベルからの最大減少量、用量あたりの薬理効果-時間曲線下面積（AUEC_D）など、製剤 A 及び B 間の vWF:Ag 濃度の変化に顕著な差はなかった。

### 2.1.3.3 安全性

臨床検査評価の結果の概要については、Module [2.7.4]に記載し（凝固系パラメータは Module 2.7.4 [3.1.3.1 項]、安全性臨床検査は Module 2.7.4 [3.1.3.2 項]、安全性に関する他の観察項目は Module 2.7.4 [4.1.3 項]）に記載した。

被験者 11 名（45.8%）に合計 20 件の TEAE が発現し、試験製剤（凍結乾燥注射剤：12.5%）に発現した TEAE は、対照製剤（41.7%）よりも少なかった（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Section 12]）。よく見られた TEAE は、注射部位の紅斑及び頭痛であった。投与 B で発現した治験薬との因果関係が否定された重度の TEAE 1 件（足関節部骨折）及び投与 A で発現した治験薬との因果関係が否定できない中等度の TEAE 1 件（注射部位紅斑）を除き、全ての TEAE の重症度は軽度と判定された。また、TE-ADA を発現した被験者はいなかった。

TEAE の結果に関する詳細は、Module 2.7.4 [2.1.3 項]に記載した。

## 2.1.4 ALX0681-C103 試験

本試験は、日本人及び白人健康被験者を対象に、カプラシズマブを単回 IV 及び SC 投与（パート 1）並びに反復 SC 投与（パート 2）したときの安全性、忍容性、PK/PD プロファイル及び免疫原性を評価するための第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照の試験であった。本試験は二つのパートで構成された。パート 1 では日本人被験者に 5 mg を単回 IV 投与した後、並びに、日本人及び白人被験者に 10 mg を単回 IV 及び SC 投与した後のカプラシズマブの安全性、忍容性、PK/PD 推移及び免疫原性を評価した。PK 評価のための血液試料は、投与前、投与後 0.25、0.5、1、3、6、9、12、15、24、48、72、96 及び 120 時間に採取した。PD の評価は、投与前、投与後 1、3、9、24、48、72、96 及び 120 時間に実施した。パート 2 では、日本人被験者を対象に 10 mg を 7 日間反復 SC 投与した後のカプラシズマブの安全性、忍容性、PK/PD 推移及び免疫原性を評価した。PK 評価のための血液試料は、投与前、初回投与後 0.25、0.5、1、3、6、9、12、15、24、48、72、96 及び 120 時間、並びに、Day 7 の投与前、最終投与後 0.25、0.5、1、3、6、9、12、15、24、48、72、96 及び 120 時間に採取し

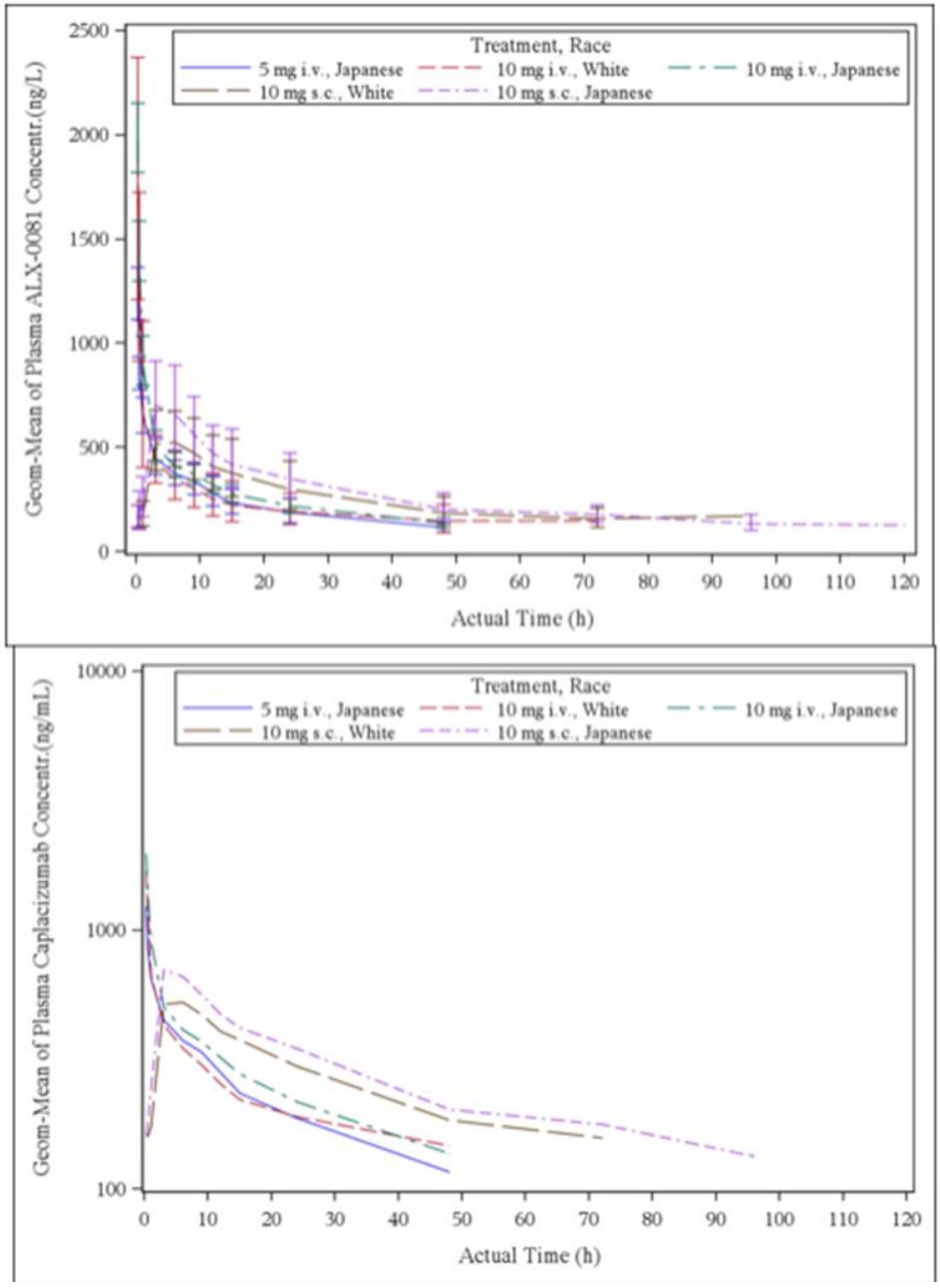
た。PD 評価は、投与前、初回投与後 1、3、9、24、48、72、96 及び 120 時間、並びに、Day 7 の投与前、最終投与後 1、3、9、24、48、72、96 及び 120 時間後に実施した。

#### 2.1.4.1 薬物動態

全ての PK データは、Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 11.2]に記載した。

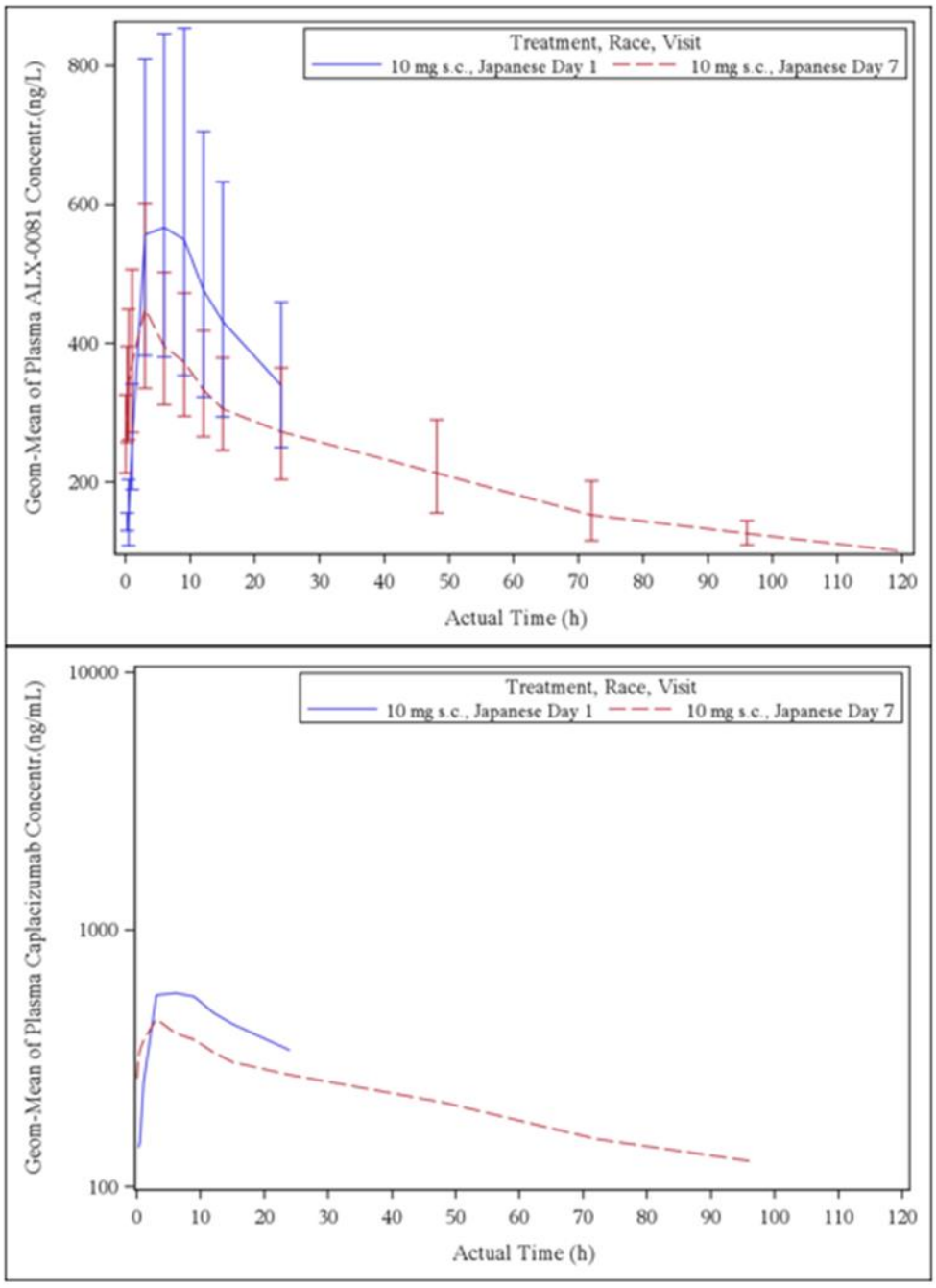
本試験の単回投与パート及び反復投与パートにおけるカプラシズマブの平均血漿中濃度推移を、それぞれ図 11 及び図 12 に示す。単回 IV 投与後の PK パラメータの記述統計量を表 6 に、単回及び反復 SC 投与後の PK パラメータの記述統計量を表 7 に示す。

図 11 - Geometric Mean Caplacizumab Plasma Concentration-time Profiles – Linear and Semi-log Scales
SAD (Pharmacokinetics Population)




BLQ = below the limit of quantification; i.v. = intravenous; s.c. = subcutaneous; SD = standard deviation is in linear graph only.
Top: Linear scale; Bottom: Semi-log scale.
Standard deviation of the geometric mean displayed as: exp(lgmean +/- sd_lg), where 'lgmean' is the mean of the data on the log scale, and 'sd_lg' is the SD of the data on the log scale.
BLQ < 100 ng/mL

図 12 - Geometric Mean Caplacizumab Plasma Concentration-time Profiles – Linear and Semi-log Scales Part II




BLQ = below the limit of quantification; s.c. = subcutaneous; SD = standard deviation is in linear graph only.
Top: Linear scale; Bottom: Semi-log scale.
Standard deviation of the geometric mean displayed as: exp(lgmean +/- sd_lg), where 'lgmean' is the mean of the data on the log scale, and 'sd_lg' is the SD of the data on the log scale.
BLQ < 100 ng/mL

単回 IV 投与

5 及び 10 mg を単回 IV 投与したところ、非線形な PK を示した。日本人及び白人被験者にカプラシズマブ 10 mg を単回 IV 投与したとき、日本人被験者の薬物曝露パラメータである $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は白人被験者と比較して平均 32%及び 27%高く、CL 及び $V_z$ はそれぞれ 20%及び 8.8%低いことが示された。この曝露量の差は日本人及び白人被験者のベースラインの vWF:Ag 濃度及び体重の差に起因するものと考えられた（3.3.1.1 項）。白人被験者の結果は、やや大きいばらつきを示した。日本人及び白人被験者の $t_{1/2}$ の平均値は約 20 時間で類似していた。

表 6 - Summary of Caplacizumab Plasma Intravenous Pharmacokinetics Parameters

| | Dose Level<br>Race<br>(n)<br><br>Statistics | 5 mg i.v.<br>Japanese<br>(n = 6) | 10 mg i.v.<br>Japanese<br>(n = 8) | 10 mg i.v.<br>White<br>(n = 8) | 10 mg i.v.<br>White<br>(n=7;<br>excluding one subject) |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | Arith mean (SD) | 1240 (129.9) | 1986 (165.5) | 1626 (587.6) | 1767 (467.0) |
| | Geo mean (gCV) | 1235 (10.16) | 1980 (8.376) | 1501 (49.00) | 1695 (34.61) |
| $C_{last}$ (ng/mL) | Arith mean (SD) | 130.8 (37.73) | 167.4 (36.23) | 139.8 (30.57) | 138.4 (32.77) |
| | Geo mean (gCV) | 126.8 (27.10) | 163.7 (23.32) | 136.9 (22.05) | 135.2 (23.56) |
| $t_{max}$ (h) | Median | 0.2500 | 0.2500 | 0.2600 | 0.2500 |
| | (Min – Max) | (0.25 - 0.25) | (0.25 - 0.3) | (0.25 - 6) | (0.25 - 0.32) |
| $t_{last}$ (h) | Median | 48.00 | 35.99 | 24.01 | 24.00 |
| | (Min – Max) | (24 - 48.05) | (23.95 - 48.07) | (15 - 72) | (15 - 48.3) |
| $AUC_{0-24}$ (ng•h/mL) | Arith mean (SD) | NC | 9766 (1108) | 8241 (1999) | 7704 (1404) |
| | Geo mean (gCV) | NC | 9711 (11.41) | 8030 (24.88) | 7582 (20.03) |
| $AUC_{0-t}$ (ng•h/mL) | Arith mean (SD) | 10760 (3511) | 12010 (3476) | 10610 (6061) | 8642 (2597) |
| | Geo mean (gCV) | 10290 (34.16) | 11560 (30.15) | 9468 (52.12) | 8272 (34.10) |
| $AUC_{0-inf}$ (ng•h/mL) | Arith mean (SD) | 14740 (4419) | 17020 (3837) | 14510 (7594) | 12100 (3603) |
| | Geo mean (gCV) | 14180 (31.65) | 16660 (22.31) | 13070 (51.29) | 11530 (36.68) |
| $\lambda_z$ (1/h) | Arith mean (SD) | 0.03453 (0.01044) | 0.0346 (0.007668) | 0.04195 (0.01949) | 0.04490 (0.01901) |
| | Geo mean (gCV) | 0.03344 (26.99) | 0.03379 (24.21) | 0.03871 (43.54) | 0.04217 (37.86) |
| $t_{1/2}$ (h) | Arith mean (SD) | 21.29 (4.866) | 21.06 (5.433) | 19.23 (7.467) | 17.31 (5.553) |
| | Geo mean (gCV) | 20.73 (26.99) | 20.51 (24.21) | 17.91 (43.54) | 16.44 (37.86) |
| $V_z$ (mL) | Arith mean (SD) | 8952 (1060) | 16630 (1986) | 18300 (2610) | 18990 (1878) |
| | Geo mean (gCV) | 8894 (12.93) | 16530 (12.01) | 18120 (15.27) | 18910 (10.13) |
| CL (mL/h) | Arith mean (SD) | 310.3 (104.6) | 569.8 (123.6) | 769 (343.1) | 837.9 (305.0) |
| | Geo mean (gCV) | 297.4 (32.08) | 558.4 (21.73) | 701.5 (50.16) | 797.3 (33.93) |

Arith = arithmetic; $AUC_{0-24}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{0-inf}$ = AUC extrapolated to infinity; $AUC_{0-t}$ = AUC up to time t; CL = total body clearance; $C_{last}$ = last estimated quantifiable plasma concentration; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; gCV% = geometric coefficient of variation; Geo = geometric; i.v. = intravenous; λz = terminal elimination rate constant; n = number of subjects in the specific population; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; $t_{last}$ = time of last quantifiable concentration; $t_{max}$ = time to reach Cmax; $V_z$ = volume of distribution; NC = not calculated
Source: Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Table 14.2.2.1] and [Table 14.2.2.1.1]

単回 SC 投与

日本人及び白人被験者にカプラシズマブ 10 mg を単回 SC 投与したとき、日本人被験者の薬物曝露パラメータである $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ は白人被験者と比較して平均 28%及び 23%高く、CL 及び $V_z$ はそれぞれ 16%及び 11%低いことが示された。この曝露量の差は日本人及び白人被験者のベースラインの vWF:Ag 濃度及び体重の差に起因するものと考えられた（3.3.1.1 項）。日本人及び白人の被験者では、

CL/F 及び $V_z$/F の平均値が類似しており、$t_{1/2}$ の平均値は約 37 及び 39 時間で、相対的なバイオアベイラビリティ（F $AUC_{0\text{-}inf}$）も類似していた。

F $AUC_{0\text{-}inf}$は、日本人被験者で 1.871、白人被験者で 1.838 であった。SC 投与では、吸収・分布速度が排泄速度よりも遅いため、flip-flop 現象が観察された。この試験は、正式な「生物学的同等性」を統計的に検出する試験ではないが、全体的なデータから日本人及び白人被験者間の重要な薬物動態学的な差は示されなかった。したがって、PK に基づく民族間の用量調整は不要と考えられた。

反復 SC 投与

パート 2 では、7 日間の反復投与後、薬物曝露量が減少した。Day 1 の平均±標準偏差 $AUC_{0\text{-}24}$ は 11360 ± 4273 ng•h/mL、Day 7 の $AUC_{0\text{-}24}$ は 8439 ± 1836 ng•h/mL であった。この Day 7 の減少は、標的のダウンモジュレーションに関連していた。

表 7 - Summary of Caplacizumab Plasma Subcutaneous Pharmacokinetics Parameters

| | Dose Level<br>Race<br>(n)<br>Statistics | 10 mg s.c.<br>White<br>(n=8)<br>Part 1 | 10 mg s.c.<br>Japanese<br>(n=8)<br>Part 1 | 10 mg s.c.<br>Japanese<br>(n=9)<br>Part 2 Day 1 | 10 mg s.c.<br>Japanese<br>(n=9)<br>Part 2 Day 7 |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$<br>(ng/mL) | Arith mean (SD) | 574.9 (122.7) | 749.8 (205.3) | 679.2 (275.9) | 468.3 (150.8) |
| | Geo mean (gCV) | 563.7 (21.29) | 723.5 (29.84) | 637.5 (37.89) | 449.9 (29.82) |
| $C_{last}$<br>(ng/mL) | Arith mean (SD) | 152.4 (32.36) | 134.6 (21.06) | 354.0 (107.2) | 120.0 (13.28) |
| | Geo mean (gCV) | 149.5 (21.04) | 133.2 (16.09) | 339.9 (30.97) | 119.4 (11.05) |
| $t_{max}$<br>(h) | Median | 3.040 | 3.020 | 3.000 | 3.000 |
| | (Min – Max) | (3 - 9) | (2.97 - 6) | (3 - 9) | (2.95 - 3.02) |
| $t_{last}$<br>(h) | Median | 72.00 | 83.60 | 23.85 | 95.63 |
| | (Min – Max) | (24 - 95.8) | (48 - 119.07) | (23.75 - 23.9) | (47.83 - 119.87) |
| $AUC_{0-24}$<br>(ng•h/mL) | Arith mean (SD) | 9779 (2937) | 11760 (3141) | 11360 (4273) | 8439 (1836) |
| | Geo mean (gCV) | 9411 (30.06) | 11400 (27.09) | 10730 (36.22) | 8267 (21.64) |
| $AUC_{0-t}$<br>(ng•h/mL) | Arith mean (SD) | 18660 (8839) | 24670 (9864) | 11300 (4261) | 20930 (6866) |
| | Geo mean (gCV) | 16870 (52.05) | 22990 (42.07) | 10670 (36.26) | 19930 (34.53) |
| $AUC_{0-inf}$<br>(ng•h/mL) | Arith mean (SD) | 26670 (10680) | 31850 (10380) | NC | NC |
| | Geo mean (gCV) | 24750 (44.51) | 30340 (34.76) | NC | NC |
| $\lambda_z$<br>(1/h) | Arith mean (SD) | 0.02297 (0.01148) | 0.02031 (0.006667) | NC | NC |
| | Geo mean (gCV) | 0.02045 (57.16) | 0.01949 (30.48) | NC | NC |
| $t_{1/2}$<br>(h) | Arith mean (SD) | 38.52 (22.23) | 36.88 (9.943) | NC | NC |
| | Geo mean (gCV) | 33.89 (57.16) | 35.57 (30.48) | NC | NC |
| $V_z/F$<br>(mL) | Arith mean (SD) | 19150 (9585) | 16190 (5023) | NC | NC |
| | Geo mean (gCV) | 17540 (44.74) | 15540 (31.00) | NC | NC |
| CL/F<br>(mL/h) | Arith mean (SD) | 386.3 (160.2) | 326.1 (137.9) | NC | NC |
| | Geo mean (gCV) | 358.6 (43.28) | 302.8 (42.56) | NC | NC |
| F<br>$AUC_{0-t}$ | Arith mean | 1.759 | 2.054 | NC | NC |
| | Geo mean | 1.782 | 1.988 | NC | NC |
| F<br>$AUC_{0-inf}$ | Arith mean | 1.838 | 1.871 | NC | NC |
| | Geo mean | 1.893 | 1.822 | NA | NC |
| RAUC | Arith mean (SD) | NA | NA | NA | 0.7862 (0.1545) |
| | Geo mean (gCV) | NA | NA | NA | 0.7708 (22.10) |

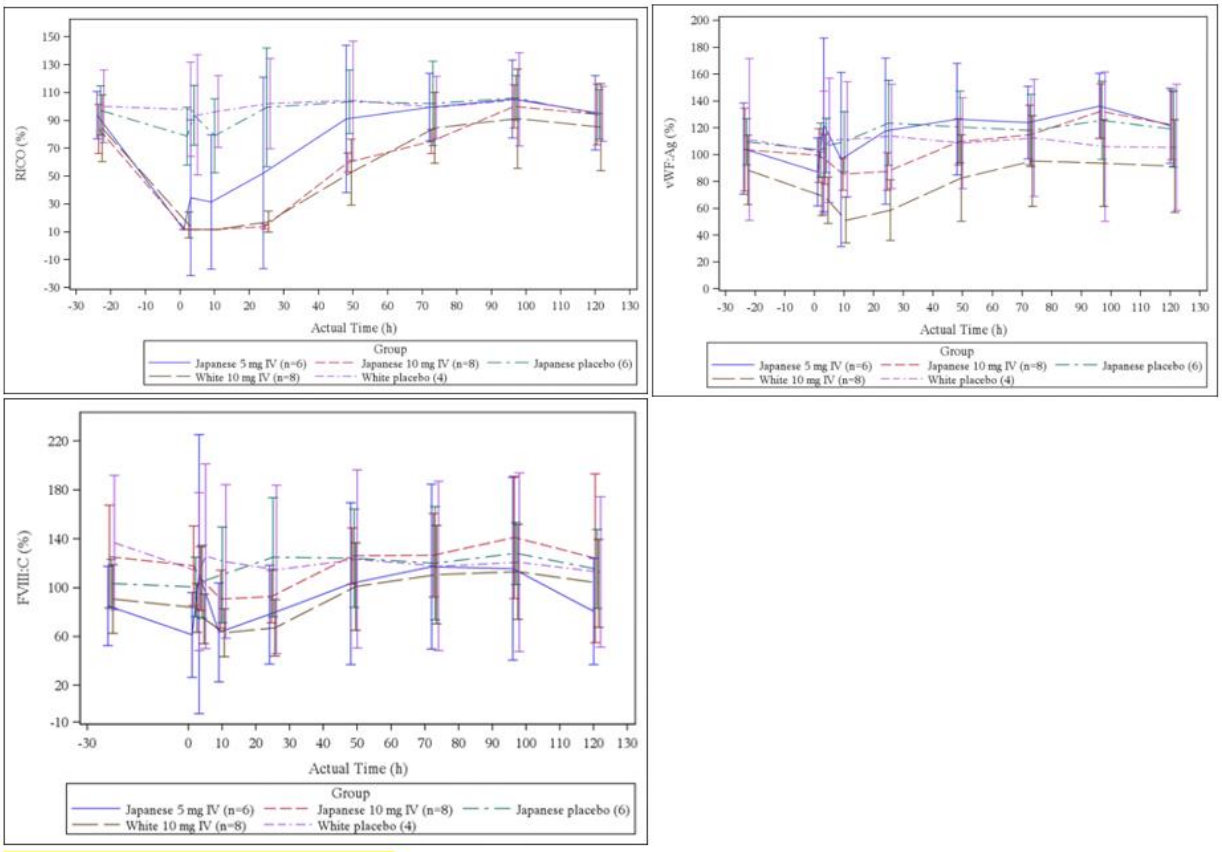
Arith = arithmetic; $AUC_{0-24}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the 24 hours;
$AUC_{0\ inf}$ = AUC extrapolated to infinity; $AUC_{0-t}$ = AUC up to time t; CL/F = apparent total body clearance; $C_{last}$= last estimated quantifiable plasma concentration; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; F = bioavailability estimate; gCV = geometric coefficient of variation (%); Geo = geometric; $\lambda_z$ = terminal elimination rate constant; n = number of subjects in the specific population; R = accumulation index; s.c. = subcutaneous; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal phase half-life; $t_{last}$ = time of last quantifiable concentration; $t_{max}$ = time to reach $C_{max}$; $V_z/F$ = apparent volume of distribution; NA not applicable; NC = not calculated
Source: Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Table 14.2.2.1] and [Table 14.2.2.2]

### 2.1.4.2　薬力学

全ての PD データは、Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 の[Section 11.3]、[Table 14.2.4.1]に記載した。

治験薬を単回 IV 投与した日本人及び白人被験者では、RICO の阻害は同程度であり、投与後 24 時間までに RICO が完全に阻害された（20%未満）。ベースライン値への回復はカプラシズマブ 10 mg 群では投与後 72～96 時間、カプラシズマブ 5 mg 群では 48 時間後に見られた。プラセボ群では意義のある RICO 阻害は認められなかった（図 13）。vWF:Ag 値の低下が最も大きかったのは、カプラシズマブ 10 mg IV 群の白人被験者であった。この投与群のベースラインの値は他の投与群より低かった。白人被験者のカプラシズマブ 10 mg IV 群でのベースラインからの最大変化量の平均±標準偏差は、−37.43 ± 21.97 であったのに対し、日本人被験者の同群でのベースラインからの最大変化量の平均±標準偏差は、−18.34 ± 29.03 であった。全てのカプラシズマブ群におけるベースライン値までの回復時間は以下の通りであった。日本人被験者にカプラシズマブ 5 mg を投与した場合は 24 時間、日本人被験者にカプラシズマブ 10 mg を投与した場合は 48 時間、白人被験者にカプラシズマブ 10 mg を投与した場合は 48 時間であった。プラセボ群では、vWF:Ag 値の意義のある低下は認められなかった（図 13）。カプラシズマブ投与の全ての白人及び日本人被験者において、FVIII:C レベルの僅かな低下が認められた。カプラシズマブ群におけるベースライン値までの回復時間は以下の通りであった。カプラシズマブ 5 mg 投与の日本人被験者は 24 時間、10 mg 投与の日本人及び白人被験者は 48 時間であった。プラセボ群では、FVIII:C 値の低下は認められなかった（図 13）。

図 13 - Mean (±SD) PD marker level/activity-time curve for caplacizumab versus placebo after single i.v. administration

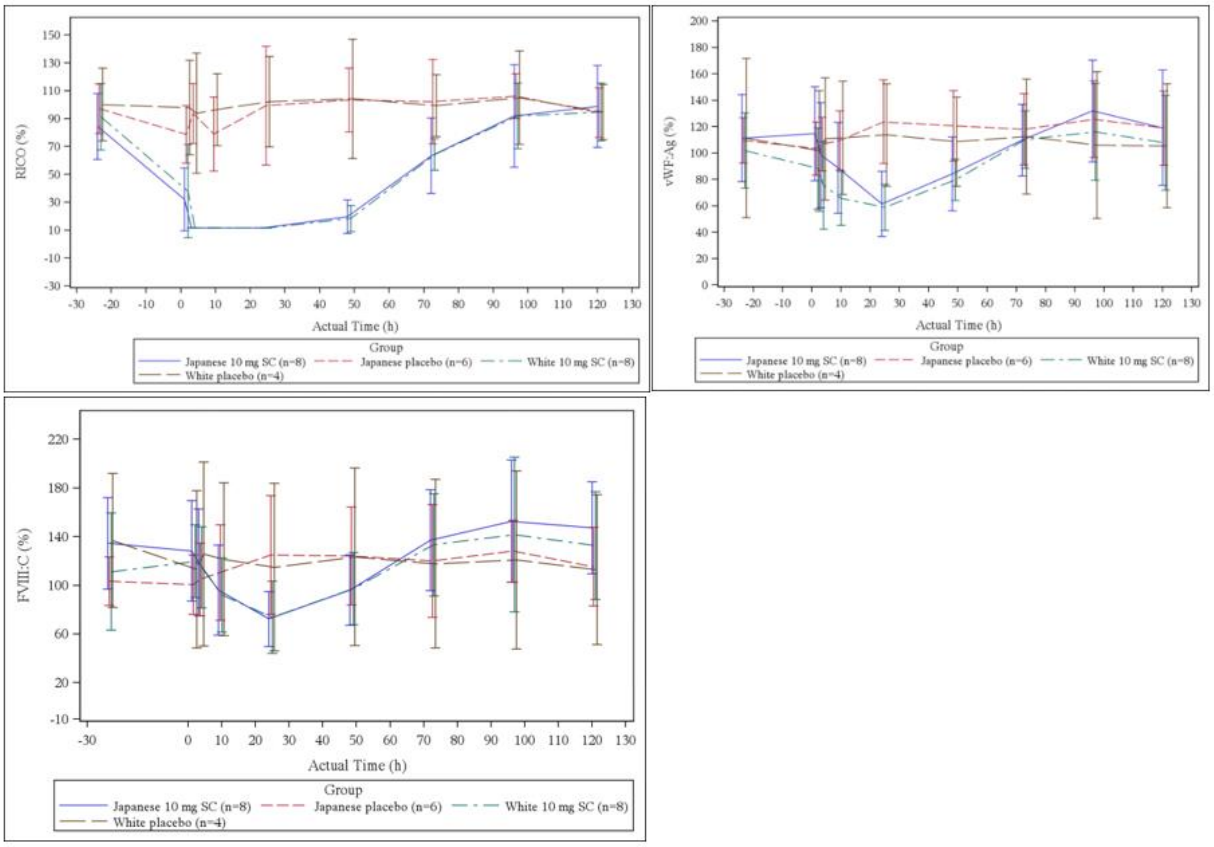



単回 SC 投与

カプラシズマブ 10 mg を単回 SC 投与したところ、白人及び日本人被験者で同程度の RICO 阻害効果が 48 時間まで認められた。ベースライン値までの回復は日本人、白人被験者ともに 96 時間であった。プラセボ群では RICO 阻害は認められなかった（図 14）。

カプラシズマブ 10 mg SC 群では、日本人及び白人被験者で vWF:Ag 値の低下が同程度に見られた。ベースラインからの変化率も同程度であり、投与後 24 時間に最大の減少が見られた。ベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は、日本人では−49.88 ± 23.48、白人では−43.08 ± 14.74 であった。ベースライン値への回復は、日本人、白人被験者ともに 72 時間であった。プラセボには変化がなく、vWF:Ag 値は安定していた（図 14）。全てのカプラシズマブ群において、FVIII:C 値の僅かな低下が認められた。この低下は一時的なもので、日本人及び白人被験者で同様のパターンが見られた。ベースライン値までの回復は日本人、白人被験者ともに 72 時間であった。プラセボ群では低下は認められなかった（図 14）。

図 14 - Mean (±SD) PD marker level/activity-time curve for caplacizumab versus placebo after single s.c. administration



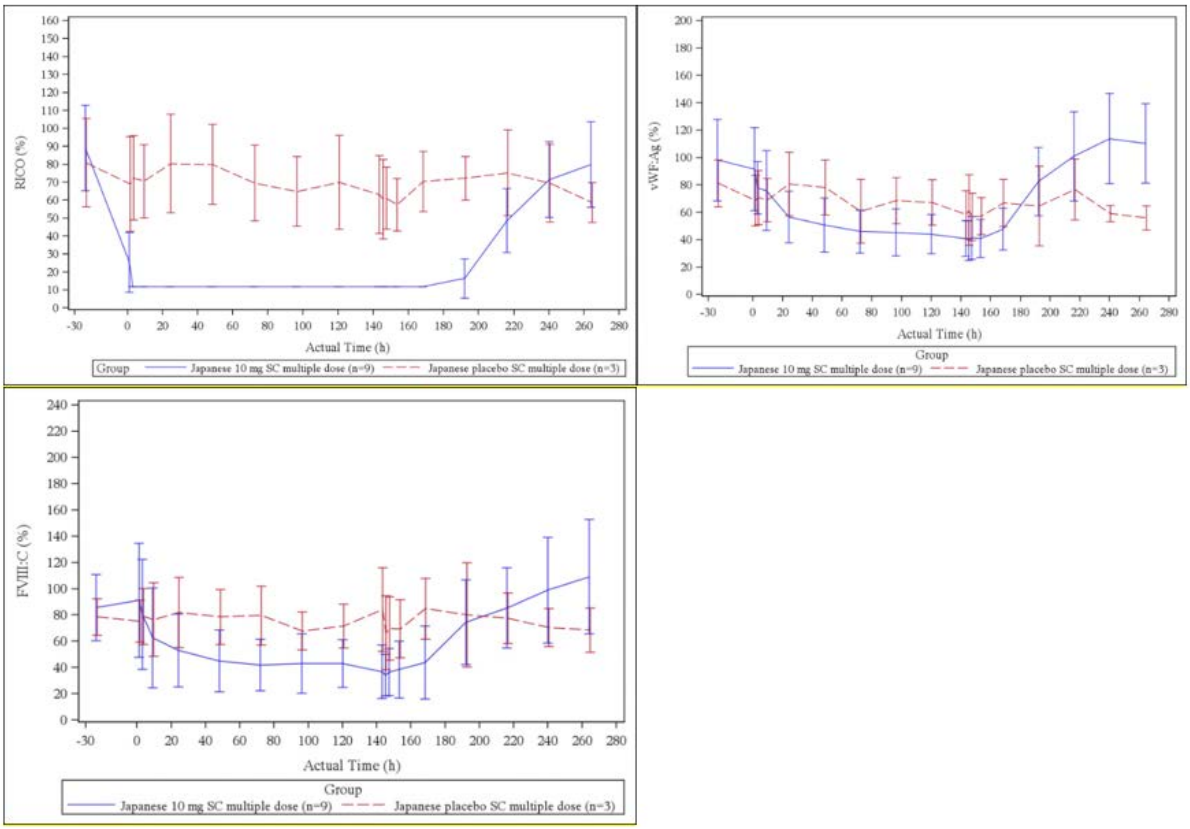

反復 SC 投与

日本人被験者にカプラシズマブを Day 7（168 時間）まで反復 SC 投与したところ、Day 8（192 時間）まで RICO を完全に阻害した。ベースライン値への回復は、Day 7 の最終投与後 96 時間に見られ、これは単回SC投与で見られた回復と同様であった。プラセボ群では阻害効果は認められなかった（図 15）。

vWF:Ag 値の低下は、カプラシズマブ群とプラセボ群の両方で認められた。ベースラインでは、プラセボ群の平均 vWF:Ag 変化率±標準偏差（81.27 ± 17.13%）は、カプラシズマブ群の平均値（98.20 ± 29.87%）よりも低かった。ベースラインからの変化率の最大値±標準偏差は、カプラシズマブ群では Day 7 投与後 1 時間で−58.96 ± 23.12%、プラセボ群では投与後 120 時間で−25.37 ± 17.92%であった。プラセボ群は、ベースラインの vWF:Ag 値が低かったが（平均値±標準偏差：81.27±17.13%）に対し、カプラシズマブ群では 98.20 ± 29.87%、vWF:Ag 値は投与期間中、ほぼ一定に保たれた。ベースライン値への回復は、Day 7 の最終投与後 72 時間に見られ、これは単回 SC 投与で見られた回復と同様であった（図 15）。

カプラシズマブ群では、FVIII:C 値の低下が認められた。ベースラインからの変化率の最大値±標準偏差は、Day 7 投与前（カプラシズマブ群 : −51.53 ± 17.40%）及び Day 5（プラセボ群 : −10.80±4.713%）に認められた。ベースライン値への回復は、Day 7 の最終投与後 72 時間に見られ、これは単回の SC 投与で見られた回復と同様であった。プラセボ群では低下は認められなかった（図 15）。

図 15 - Mean (±SD) PD marker level/activity-time curve for caplacizumab versus placebo during multiple s.c. administration




### 2.1.4.3 安全性

安全性データは Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 12]に記載した。

本試験では、死亡、SAE、投与中止に至った TEAE、並びに、重篤又は重大な過敏症の TEAE の発現はなかった。

全体で 16 名の被験者に TEAE が 1 件以上発現した（パート 1：カプラシズマブ 5 mg IV 投与の日本人被験者 2 名［33.3%］、カプラシズマブ 10 mg IV 投与の白人被験者 5 名［62.5%］、カプラシズマブ 10 mg IV 投与の日本人被験者 1 名［12.5%］、カプラシズマブ 10 mgSC 投与の白人被験者 2 名［25.0%］、プラセボ投与の白人被験者 1 名［25.0%］及び日本人被験者 1 名［16.7%］、パート 2：カプラシズマ

ブ 10 mg SC 投与の日本人被験者 4 名［約 44.4%］）。カプラシズマブ 10 mg を SC 投与した日本人被験者（パート 1）、プラセボ投与の白人被験者（パート 1）、プラセボを連日投与した日本人被験者（パート 2）では、いずれも TEAE は報告されなかった。カルプラシズマブ 10 mg を 1 日 1 回投与した日本人被験者 1 名（11.1%）に発現した中等度の TEAE（吐き気及び嘔吐）の 2 件を除き、本試験の TEAE は全て重症度が軽度であると判断された。また、全ての TEAE は試験終了時までに消失又は軽快したとみなされた。

## 2.2　後天性 TTP 患者を対象とした試験

### 2.2.1　ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験

本試験は、第 2 相、ランダム化、単盲検、プラセボ対照試験であり、後天性 TTP の急性発作を有する患者を対象に、血漿交換（PE）及び免疫抑制薬の補助療法としてのカプラシズマブの有効性及び安全性を評価するために実施した。

治験中の最初の PE 開始前 6 時間から 15 分以内に、被験者にカプラシズマブ（液剤）10 mg 又はプラセボを単回 IV 投与した。治験中の初回 PE は後天性 TTP の現発作のための 1 回目の PE 実施（被験者が PE 開始前にランダム化された場合、被験者の大部分が該当）、又は、2 回目の PE 実施（被験者が 1 回目の PE 実施後にランダム化された場合）のいずれかとした。治験中の最初の PE 実施後 30 分以内にカプラシズマブ 10 mg 又はプラセボを SC 投与した。その後、カプラシズマブ 10 mg 又はプラセボの連日 SC 投与を PE 期間中（漸減及び増悪のための PE を含む）PE 終了後 30 分以内に行い、最後の PE 後 30 日間継続投与した。

PK/PD 評価のための血液試料は、臨床試験の最初の PE 開始前 6 時間から 15 分及び Day 1 の投与後 5～10 分、3～6 時間、8～24 時間に採取した；Day 2 は、PE 後の治験薬投与前及び投与後 1～6 時間、6～12 時間、18～24 時間に採取した；最後の PE 後で治験薬投与前に 1 試料採取した；PE 期間中は 1 日 4 試料（治験薬投与前、投与後 1～6 時間、6～12 時間、18～24 時間であって次回の治験薬投与前、または PE 漸減の場合は次回の PE 前）採取した；PE 後は 1 週間に 2 試料（治験薬投与前、ただし PE 漸減の場合は PE 後、及び治験薬投与後 4～8 時間）採取した。さらに、30 日の投与期間終了後（追跡調査期間）にも試料を採取した。

#### 2.2.1.1　薬物動態

PK データは、Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Appendix 16.5.2]に記載した。カプラシズマブ群では、血漿中カプラシズマブ濃度は初回投与（IV 投与）後 5～10 分に最高濃度に達した（平均±標準偏差：1819.7 ± 1018.19 ng/mL）。カプラシズマブの平均血漿中濃度は、連日 PE 実施の最終日に 358.8 ± 188.5 ng/mL となり、カプラシズマブ SC 投与による治療期間中に定常状態に達した（連日 PE 後期間中の平均値は 508.4～744.0 ng/mL）（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.4.4]）。カプラシズマブ投与の中止後、平均血漿中濃度は低下し、1 か月後の追跡調査では定量下限未満となった。

## 2.2.1.2 薬力学

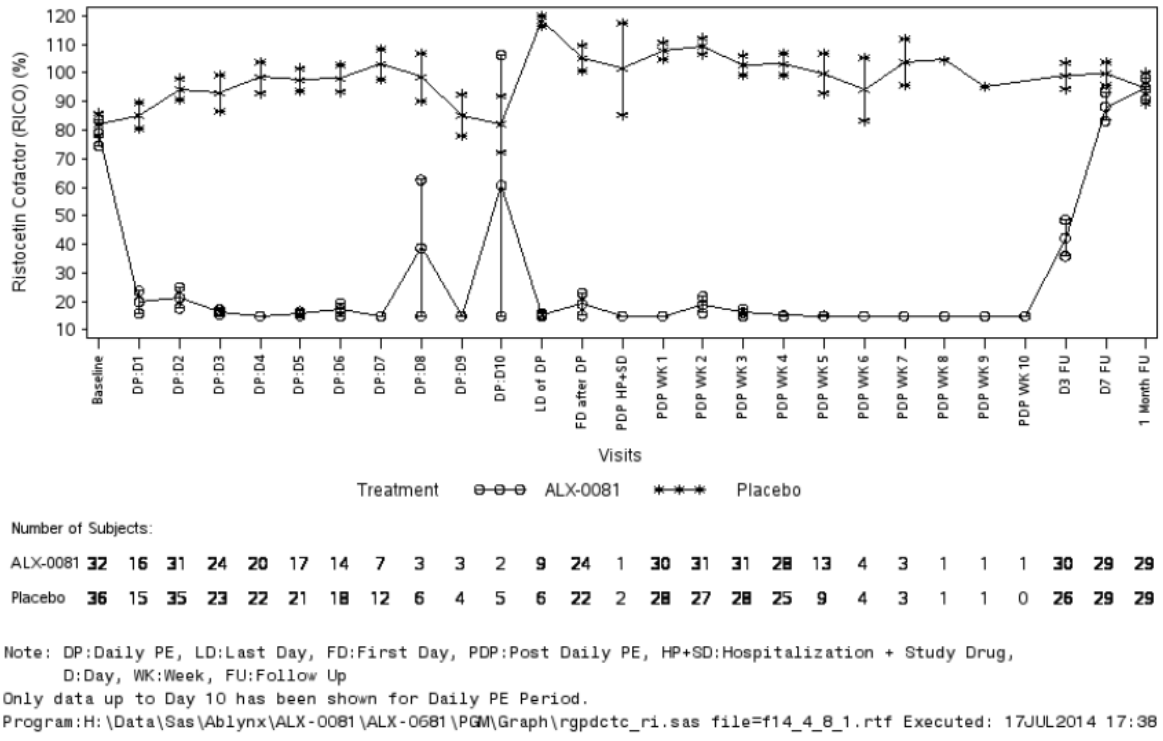
### 2.2.1.2.1 RICO

RICO の結果は、Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Appendix 16.5.7]に記載した。これらのデータの要約は、Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.4.1.7.1]に記載した。

平均血漿中 RICO の経時変化推移を図 16 に示す。ベースラインでは、両群とも平均 RICO は約 80%であった。カプラシズマブ群では、連日 PE 実施の Day 1 で、平均 RICO は 20%に近いかそれを下回るレベルまで低下した。平均 RICO は、連日 PE 期間後も 20%未満が持続した。追跡調査期間の Day 3 までに、カプラシズマブ群の平均 RICO は約 40%まで上昇した。

プラセボ群では、連日 PE 期間中はベースラインと比較して RICO の変化は見られず、連日 PE 後期間中に RICO レベルがベースラインから僅かに上昇し、追跡調査期間中に再び僅かに低下した。

図 16 - Ristocetin Cofactor Activity Time Curve (Mean ± Standard Error) in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (Safety Population)




### 2.2.1.2.2 vWF:Ag

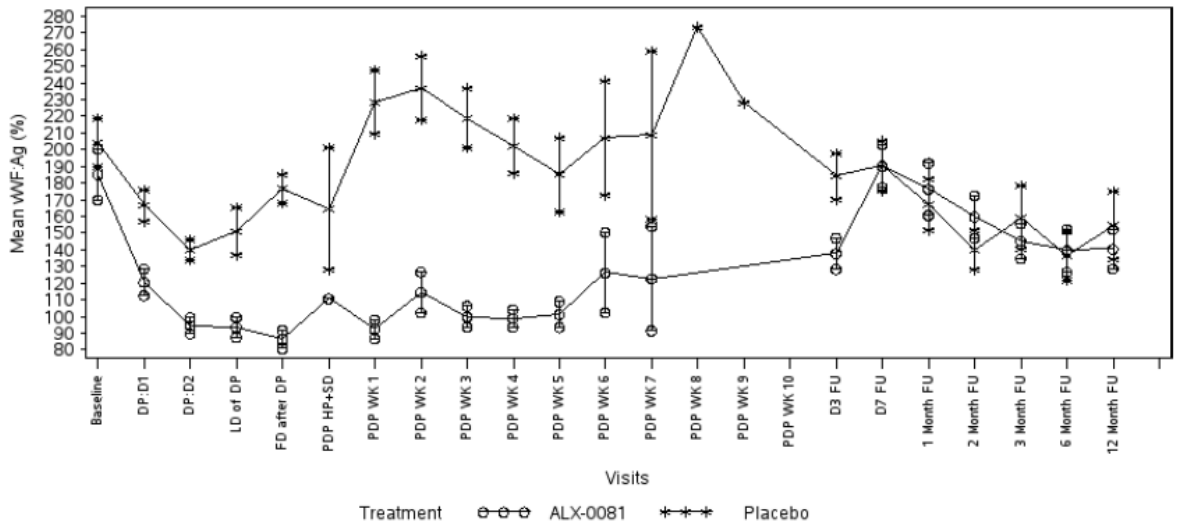
vWF:Ag の結果は、Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Appendix 16.5.5]に記載した。これらのデータの要約は、Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.4.1.7.2]に記載した。

平均 vWF:Ag 濃度推移を図 17 に示す。平均 vWF:Ag 濃度のベースラインは、健康被験者で見られた平均 vWF:Ag 濃度と比較して高かった。カプラシズマブ群では、連日 PE の Day 1 で平均 vWF:Ag 濃度

の低下が見られた。平均 vWF:Ag 濃度は、連日 PE 実施の Day 2 にはベースラインから約 46%低下し、連日 PE 後 1 日目まで同程度に低下したレベルを維持した。その後、vWF:Ag 濃度は連日 PE 実施後期間中に僅かに上昇したが、投与期間中はベースラインレベルを大きく下回っていた。カプラシズマブの投与を終了すると、vWF:Ag 濃度は追跡調査期間 Day 7 までに速やかにベースラインレベルに回復した。プラセボ群では、最初に僅かに低下した後、vWF:Ag はベースラインを上回るレベルまで上昇し、連日 PE 後期間終了時までベースラインを上回るか、その前後のレベルで推移し、追跡調査期間の Day 3 と Day 7 にはベースラインレベルまで低下した。

追跡調査期間の 7 日目から 12 か月間の追跡調査では、vWF:Ag の平均値は両群で同程度に低下した。

図 17 - Pharmacodynamic Parameter - von Willebrand Factor: Antigen Time Curves (Mean ± Standard Error) in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) (Safety Population)




Number of Subjects:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ALX-0081 | 33 | 34 | 34 | 25 | 24 | 1 | 29 | 32 | 31 | 28 | 14 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 30 | 29 | 31 | 29 | 25 | 22 | 21 |
| Placebo | 34 | 35 | 35 | 22 | 23 | 2 | 26 | 29 | 28 | 25 | 9 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 | 27 | 28 | 30 | 24 | 22 | 21 | 21 |

Note: DP:Daily PE, LD:Last Day, FD:First Day, PDP:Post Daily PE, HP+SD:Hospitalization + Study Drug, D:Day, WK:Week, FU:Follow Up

Program:H:\Data\Sas\Ablynx\ALX-0081\ALX-0681\PGM\Graph\rgpdctc.sas file=f14_4_8_2.rtf Executed: 17JUL2014 17:38

### 2.2.1.3 安全性

臨床検査評価の結果の概要は、Module 2.7.4 に記載した（凝固系パラメータは Module 2.7.4 [3.2.1.1 項]、安全性臨床検査は Module 2.7.4 [3.2.1.2 項]）。心血管系のモニタリング、バイタルサイン、身体所見については、Module 2.7.4 [4.2.1 項]に、出血関連事象（臨床的に意義のある出血及び 修正版免疫性血小板減少性紫斑病出血スコア）については、Module 2.7.4 [4.2.1 項]に記載した。

要約すると、カプラシズマブ群で 34 名（97.1%）574 件、プラセボ群で 37 名（100%）545 件の TEAE が認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE は、プラセボ群（13.5%）よりも、カプラシズマブ群（57.1%）で多かった。よく見られたカプラシズマブとの因果関係が否定できない TEAE は、鼻出血（22.9%）、挫傷（11.4%）、血栓性血小板減少性紫斑病（8.6%）、筋肉痛（8.6%）であった。AE の重症度は、大部分が軽度又は中程度であった。カプラシズマブ群 20 名（57.1%）及びプラセボ群 19 名（51.4%）に、1 件以上の SAE が発現した（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 37]）。カプラシズマブ群でよく見られた SAE は、血栓性血小板減少性紫斑病（13 名［37.1%］16 件）及びめまい（2 名［5.7%］2 件）であった。カプラシズマブ群において、2 名以上に発現したその他の SAE はなかった。プラセボ群で最もよく見られた SAE は血栓性血小板減少性紫斑病（13 名［35.1%］17 件）であった。プラセボ群において、2 名以上に発現したその他の SAE はなかった。また、カプラシズマブ群での死亡例はなかった。

AE の結果についての詳細は、Module 2.7.4 [2.2.1 項]に記載した。

### 2.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験

本試験は、第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験で、後天性 TTP の急性発症を有する患者を対象として標準治療にカプラシズマブを追加投与したときの有効性及び安全性を評価した。

治験薬投与期間

1. 連日 PE 期間：ランダム化後最初の PE 実施前 6 時間から 15 分以内に単回初期用量の治験薬 10 mg を被験者に IV 投与した。治験薬 10 mg を投与した。その後は、連日 PE 実施の全期間を通じて、PE 終了後 2 時間以内に治験薬 10 mg を SC 投与した。
2. 30 日間の連日 PE 後期間：PE 後 30 日間、治験薬 10 mg を連日 SC 投与した。この期間は PE 漸減のための調整はしなかった。退院後、被験者は治験薬の準備及び SC 投与法を習得した後、自己投与が許可された。

最初の血小板数の回復（血小板数が 150,000/μL［150 × $10^9$/L］以上となった後 5 日以内に連日 PE を中止）後、血小板減少症が再発し、連日 PE の再開が必要となった場合、当初の投与割付けにかかわらず、非盲検で被験者に対しカプラシズマブ投与及び連日 PE の併用治療を行った。当初の投与割付けについては、盲検化は解除されなかった。その後、被験者の病状が悪化した場合は、現場の医療慣行に従って、連日 PE 及び適切な免疫抑制薬投与の標準治療が開始された。2 回目以降の病状増悪に対しては、再投与は行わなかった。

治療の延長

PE 投与終了後 30 日を超えて治験薬投与の期間延長をする際には、TTP 発症の再発に関する多くのリスク要因を考慮し、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、a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13（ADAMTS13）活性プロファイル（1st

International Standard ADAMTS13 Plasma を基準として校正された方法で、地域専門標準検査機関で毎週測定され、密接な相関性が示された）の他、施設の日常診療として測定している場合は抑制因子の存在等の基礎疾患活動の継続を示す他の所見及び症状を含めた。週 1 回の測定で ADAMTS13 活性が 10%未満を維持又は基礎疾患活動の他の所見を有する被験者に対しては、7 日単位で最大 28 日間、治験薬の投与を継続した。これと並行して、免疫抑制治療の最適化は、連日 PE 期間後の 3 週目の診察から検討されることになっており、ステロイド薬の用量が減少した人に対する増量又はステロイド薬の再開、リツキシマブ等の他の免疫抑制薬の投与開始又は継続などが考えられた（標準治療に従って使用）。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した場合、又は、他の基礎疾患活動が改善の所見を示した場合、治験薬投与延長を中止することとした。

追跡調査期間

最後の SC 投与後、4 週間にわたって被験者を追跡調査した。被験者が治験薬治療終了後（すなわち追跡調査期間中）に初回又は 2 回目の TTP 再燃を起こした場合は、実施医療機関の医療慣行に従い、連日 PE と適切な免疫抑制薬の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。

### 2.2.2.1 薬物動態

PK データは、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix 16.2.4]に記載した。

連日 PE 期間の終了時（Week 1、すなわち連日 PE を中止した 1 日後）、カプラシズマブの平均トラフ血漿中濃度±標準偏差は 441 ± 136 ng/mL であった。その後、二重盲検の連日 PE 後期間中、カプラシズマブの平均血漿中濃度のトラフ値は 443～529 ng/mL の範囲であった。非盲検でのカプラシズマブ投与後でも同様の結果が得られた。

### 2.2.2.2 薬力学

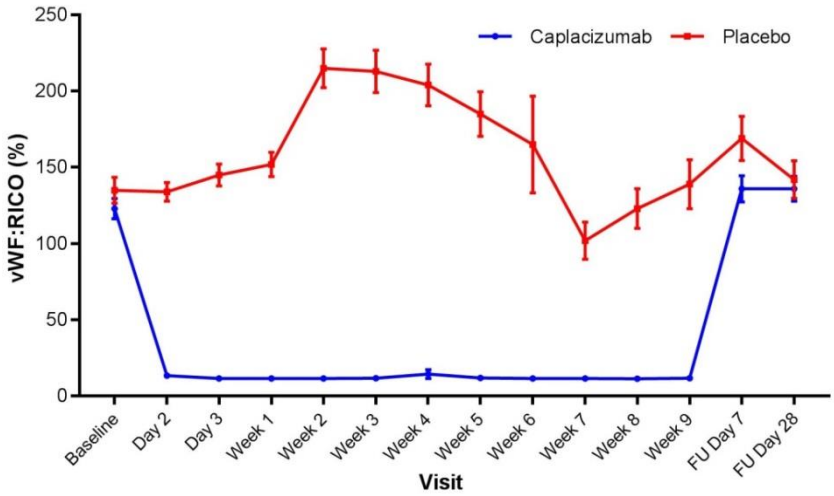
#### 2.2.2.2.1 RICO

RICO の結果は、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.3.1]に記載した。これらのデータについて、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.4.1]に要約を記載した。

二重盲検投与期間中の各時点における RICO を図 18 に示す。ベースライン時の RICO の平均値±標準偏差は、カプラシズマブ群で 123 ± 53.4%、プラセボ群で 135 ± 68.4%であった。カプラシズマブ群では、投与後の最初の評価時点（すなわち、連日 PE Day 2）までに、平均 RICO が 20%未満のレベルに低下した。平均 RICO は二重盲検投与期間中 20%未満を維持し、最終投与後 7 及び 28 日目の追跡調査来院時には、ベースラインと同程度のレベルに回復した。非盲検カプラシズマブ投与後の RICO の観察結果は、二重盲検カプラシズマブ投与後の観察結果と同様で、カプラシズマブ投与 2 日目（すなわち、最初の治験薬投与後の最初の評価）の時点において 26 名中 25 名、3 日目の時点において 26 名中 26 名の被験者で観察された RICO は 20%未満であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.4.1]）。

プラセボ群では、平均 RICO は投与期間中に緩やかに増加し、28 日目の観察期間にはベースラインに近い値に戻った（図 18）。この結果は、vWF:Ag で観察された増加と一致している（2.2.2.2.2 項）。

図 18 - vWF:RICO activity Phase III ALX0681-C301 (HERCULES)




vWF:RICO values of <20% represents the threshold for pharmacological activity of caplacizumab; Day 2-3 is daily PE period, Week 1 - Week 9 is post-daily PE period, FU = follow-up. Graphs shows mean ± standard error of the mean (report [A068-C-2018-001]).

### 2.2.2.2.2 vWF:Ag

vWF:Ag の結果は Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.3.1]に記載した。これらのデータの要約は、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.4.2]に記載した。

ベースラインの平均 vWF:Ag 濃度は、健康被験者で観察された平均 vWF:Ag 濃度に比べて高かった。カプラシズマブ群では、平均 vWF:Ag 濃度は、二重盲検連日 PE 期間中に急速に低下し、治験薬投与 3 日目にはベースラインからの平均低下率が約 48%に達した。その後、二重盲検連日 PE 後期間中に vWF:Ag 濃度は僅かに上昇したが、ベースラインレベル以下に留まった。追跡調査期間中、vWF:Ag 濃度はベースラインレベルまで急速に回復した。非盲検カプラシズマブ投与後の観察結果は、二重盲検カプラシズマブ投与後の観察結果と同様であった。

プラセボ群では、平均 vWF:Ag 濃度は、二重盲検連日 PE 期間中に僅かに低下し、プラセボ投与 2 日目にはベースラインからの平均低下率は約 14%となった。その後、vWF:Ag 濃度は連日 PE 後の二重盲検期間中にベースラインを超えて増加し、3 週目にはベースラインからの平均増加率が約 53%に達した。この観察結果は、本試験における RICO の結果と一致している（2.2.2.2.1 項）。その後、平均 vWF:Ag 濃度は徐々に低下し、追跡調査期間中の 28 日目ではベースラインに戻った。

#### 2.2.2.3　安全性

全試験期間中、二重盲検カプラシズマブ群で 69 名（97.2%）、二重盲検プラセボ群で 71 名（97.3%）に AE が発現した。そのうち、二重盲検カプラシズマブ群では 41 名（57.7%）、二重盲検プラセボ群では 32 名（43.8%）で、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。TEAE の特徴は、非盲検カプラシズマブ群と二重盲検カプラシズマブ群で同様であった。非盲検カプラシズマブ群では、25 名（89.3%）に AE が発現し、そのうちの 20 名（71.4%）では、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

二重盲検プラセボ群と比較して、二重盲検カプラシズマブ群でより多く発現した治験薬と関連する TEAE は、鼻出血、歯肉出血、挫傷であった。二重盲検カプラシズマブ群と比較して二重盲検プラセボ群でより多く発現し、両群に共通してよく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、注射部位疼痛であった。非盲検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、歯肉出血、カテーテル留置部位出血、鼻出血であった。

試験中に 4 名の被験者が死亡した。二重盲検カプラシズマブ群の 1 名は、治験薬を使用していない追跡調査期間中に脳虚血により死亡し､治験責任医師により死亡は治験薬との関連なしと判断された。二重盲検プラセボ群の 3 名は、いずれも全治験薬投与期間中に卒中の出血性変化、血栓性血小板減少性紫斑病及び敗血症性ショック、低酸素症（肺出血を伴う低酸素症）により死亡した。

AE の結果についての詳細は、Module [2.7.4]に記載した。

### 2.2.3　ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験は、プロトコールに従って ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した（すなわち、最終追跡調査の来院［28 日］を完了した）被験者を対象とした追跡調査試験であり、後天性 TTP を再発した被験者に対するカプラシズマブの長期的な安全性と有効性及びその反復使用を評価した。

方法

被験者は ALX0681-C301 試験で最終追跡調査の来院（28 日）と同時又はその後 1 か月以内に予定したベースライン来院を開始し、以降 3 年間にわたり年 2 回（6 か月ごと）の来院を実施した。この 3 年間、被験者は後天性 TTP 再発の治療として非盲検でカプラシズマブを投与した。

#### 2.2.3.1　薬物動態

全ての PK データは Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 12.1]に記載した。

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

#### 2.2.3.2　薬力学

全ての PD データは、Module 5.3.5.2-2 ALX0681-C302 [Section 12.2]に記載した。

#### 2.2.3.2.1 RICO

再発のために治験薬を投与した被験者では、投与期間中、RICO（中央値）が 20%未満（標的の中和）に阻害された。投与中止後、RICO（中央値）はベースラインレベルまで回復した。

#### 2.2.3.2.2 vWF:Ag

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

### 2.2.3.3 安全性

全ての安全性データは、Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11]に記載した。

ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験に登録した被験者の中には、ALX0681-C301（HERCULES）試験の二重盲検期間中に初めてカプラシズマブを投与した者（N = 55）、ALX0681-C301（HERCULES）試験の非盲検期間中に初めてカプラシズマブを投与した者（N = 20）、ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験で初めてカプラシズマブを投与した者（N = 5）がいるため、Overall intention-to-observe（ITO）解析は複雑になる。ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験の期間中に得られたデータによると、ALX0681-C301（HERCULES）試験のいずれかの時点でカプラシズマブを投与した被験者に発現した AE 及び SAE の発生率は、ALX0681-C301（HERCULES）試験中にカプラシズマブを投与しなかった被験者とおおむね同様であった。再投与された再発（再投与）集団（N = 9）においては、安全性に関して懸念されるパターンは観察されなかった。プロトコールで定義された重大な血栓塞栓症の発生や死亡は報告されず、出血事象はおおむねカプラシズマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。全体として、ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験から得られたデータは、カプラシズマブ投与の長期的な安全性と、後天性 TTP 被験者におけるカプラシズマブの繰り返し使用の安全性を支持している。

AE の結果についての詳細は、Module [2.7.4]に記載した。

## 2.2.4 ALX0681-C202（EFC16297）試験

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に、標準治療に加えてカプラシズマブを投与した際の有効性と安全性を評価する第 2/3 相非盲検試験であった。

治験薬投与期間

1）連日 PE 期間（被験者ごとに異なる期間）：治験中最初の PE の 6 時間前から 15 分前までに IV 投与によりカプラシズマブ 10 mg の投与を行い、PE 実施の全期間においては、PE 終了後 2 時間以内にカプラシズマブ 10 mg を、連日 SC 投与する。

2）30 日間の連日 PE 後期間（30 日間）：連日 PE を中止した後、30 日間、カプラシズマブ 10 mg を連日 SC 投与する。

3）投与延長期間（被験者ごとに期間を設定、1 週間ごとに延長、最長 8 週間）：TTP 急性発症の再発の危険因子（ADAMTS13 の週間活性プロファイルに基づく）を考慮し、免疫抑制治療の最適化を伴う。

### 2.2.4.1 薬物動態

PK データは、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.3]に記載した。

連日 PE 期間の終了時（Week 1、最終 PE の 1 日後）、カプラシズマブの平均トラフ血漿中濃度±標準偏差は 630 ± 153 ng/mL であった。それ以降の連日 PE 後期間中では、カプラシズマブの平均トラフ血漿中濃度は 611～738 ng/mL の範囲であった。

### 2.2.4.2 薬力学

#### 2.2.4.2.1 RICO

RICO の結果は、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.2.1.1]に記載した。これらのデータの要約は、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.4.3]に記載した。

ベースライン時、RICO の平均値±標準偏差は 158 ± 67.8%であった。平均 RICO は、投与後の最初の評価時点である連日 PE の Day 2 には 20%未満のレベルまで低下した（20%未満の活性はカプラシズマブの薬理活性の閾値を示す）。平均 RICO は、投与期間中 Week 4 を除き 20%未満で推移した。追跡調査期間中、RICO レベルはベースラインに戻った（最終投与後の追跡調査期間の Day 7 : 208%、Day 28 : 213%）。

Week 4 の平均 RICO は 29.2%で、これは 20%の閾値を僅かに上回った。これは、医師の判断によりカプラシズマブ投与を中止した 1 名の被験者から得られた 280%という異常値が原因であった。4 週目に採取した他の全ての試料では、RICO は 20%未満であった。

後天性 TTP が再発した被験者では、再発 1 日目の RICO は 101%であった。2 回目の投与では、投与後の最初の評価時点、すなわち連日 PE の Day 2 までに、RICO は 20%未満まで低下した。RICO は、残りの治験薬投与期間を通じて 20%未満で推移した。追跡調査期間中、RICO はベースラインに戻った（最終投与後の追跡調査期間の Day 7：300%、Day 28：278%）。

#### 2.2.4.2.2 vWF:Ag

vWF:Ag の結果は、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.2.1.1]に記載した。これらのデータの要約は、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.4.1]に記載した。

ベースライン時の vWF:Ag の平均値±標準偏差は 220 ± 85.1%であった。

カプラシズマブ投与により、平均 vWF:Ag 濃度は連日 PE 期間中に急速に減少し、治験薬投与の Day 3 にはベースラインからの平均低下率は約 53%となった。その後、連日 PE 後の二重盲検期間中に vWF:Ag 値は僅かに上昇したが、後天性 TTP が再発した被験者を除き、ベースライン値以下で推移した。追跡

調査期間中、vWF:Ag 濃度はベースラインレベルまで急速に回復した（最終投与後の追跡調査期間の Day 7：296%、Day 28：267%）。

#### 2.2.4.3 安全性

全ての安全性データは、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2]に記載した。

全試験期間中、被験者に以下の TEAE が発現した：少なくとも 1 つの TEAE（21 名［100%］）、少なくとも 1 つの重篤な TEAE（5 名［約 23.8%］）、治験薬投与が中断された少なくとも 1 つの TEAE（5 名［約 23.8%］）、治験薬投与が中止された少なくとも 1 つの TEAE（2 名［約 9.5%］）。

本試験では、死亡に至る TEAE はなかった。

全試験期間中に出血イベントが 7 名（約 33.3%）、血栓塞栓性イベントが 2 名（約 9.5%）、過敏性反応が 12 名（約 57.1%）にそれぞれ 1 件以上発現した（各イベントは MedDRA 標準検索式［SMQ］に基づいて定義）。

AE 結果についての詳細は、Module [2.7.4]に記載した。

## 2.3 別の適応症における試験（経皮的冠動脈形成術を受けた患者）

### 2.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験

本試験は、待機的経皮的冠動脈形成術（PCI）を受けた安定狭心症患者を対象にカプラシズマブの用量漸増の安全性を評価するために、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 1 相用量漸増試験として実施した。

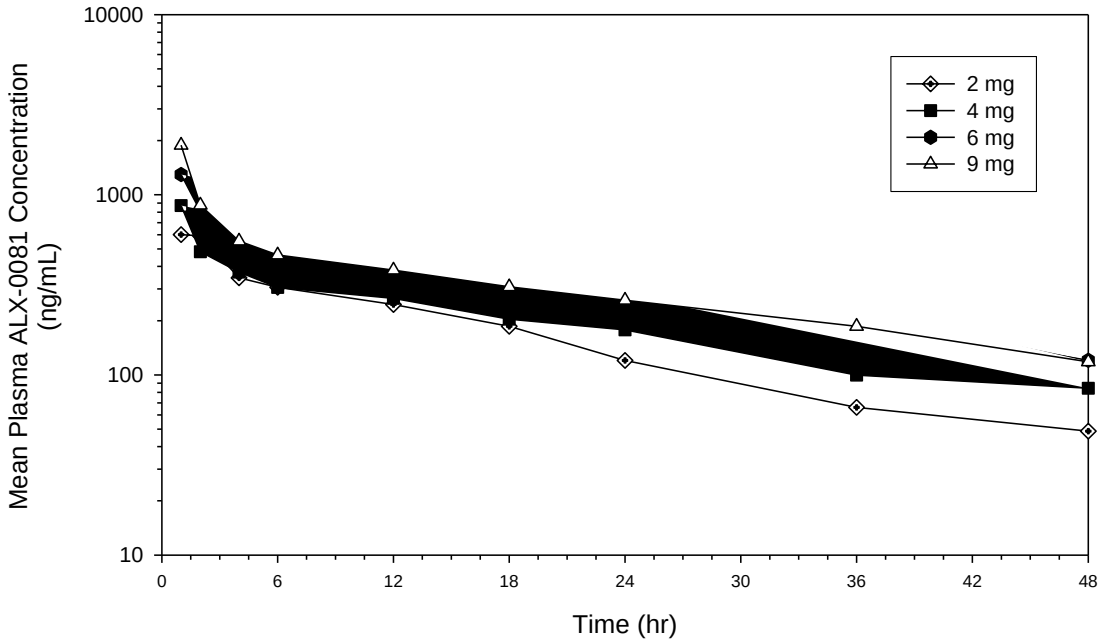
本試験は、二重盲検期及び非延長延長期で構成された。二重盲検期は二つのステージで実施し、「ステージ A」では主に忍容性を評価し、「ステージ B」では副次評価項目に関する追加情報を収集した。ステージ A では、カプラシズマブ 2、4、6 及び 9 mg を 60 分かけて単回点滴 IV 投与した。PK 及び PD 評価のため、血液試料は、投与前及び投与後 1、2、4、6、12、18、24、36 及び 48 時間に採取した。RICO を指標にして目標とする薬理効果を示す用量（生物学的有効量［BED］）を設定し、「ステージ B」を開始した。PK 及び PD 評価のための血液試料は、投与前、初回投与後 1、6、12、18、24、30 及び 48 時間、及び Day 7 に採取した。

#### 2.3.1.1 薬物動態

全ての PK データは、Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Appendix 16.5.3]に記載した。

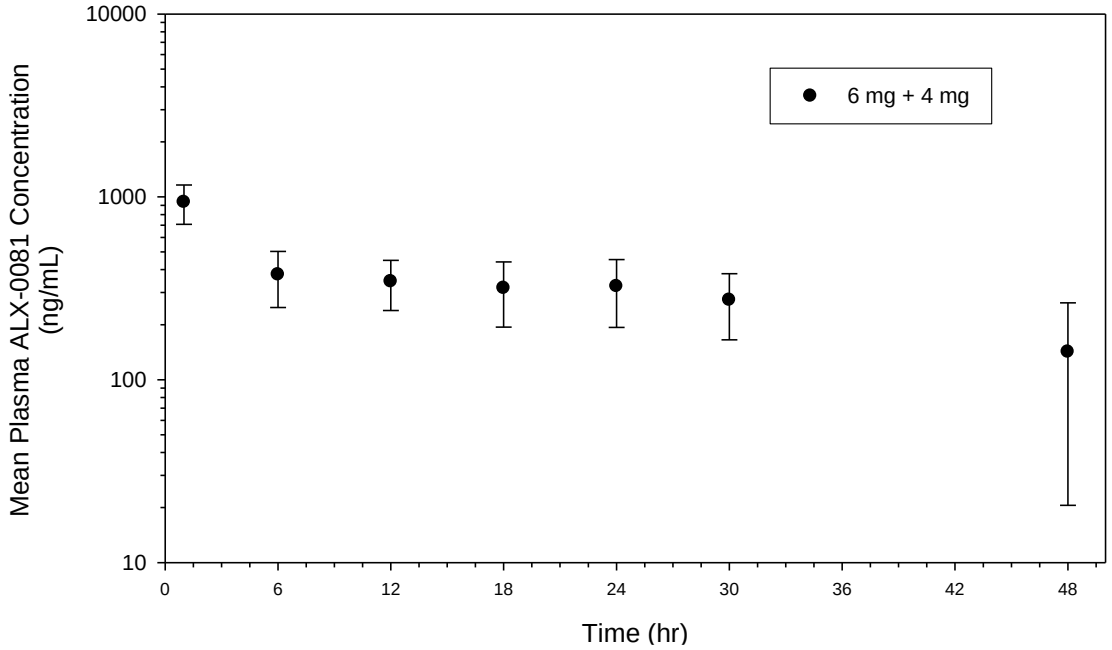
ステージ A 及び B で異なる用量を投与した後の時間経過に伴うカプラシズマブの平均血漿中濃度推移を、それぞれ図 19 及び図 20 に示す。

図 19 - Semi-logarithmic mean PK plasma curves per cohort (Stage A) in Study ALX-0081-1.2/08




n = 12

図 20 - Semi-logarithmic mean PK plasma curves per cohort (Stage B) in Study ALX-0081-1.2/08




n = 7

カプラシズマブの PK パラメータは、ノンコンパートメント解析で算出した。得られた値を表 8 に示す。

表 8 - Pharmacokinetics parameters per cohort (mean values) in Study ALX-0081-1.2/08

| Dose (mg) | $C_{max}$ (ng/mL) | $nC_{max}$ (ng/mL/mg) | $t_{1/2}$ (h) | $AUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL) | $nAUC_{0\text{-last}}$ (ng•h/mL/mg) | $AUC_{18\text{-}48}$ (ng•h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 653.7 | 326.8 | 22.28 | 7768.9 | 3884.4 | ND |
| 4 | 871.0 | 217.8 | 33.72 | 9356.6 | 2339.2 | ND |
| 6 | 1296.0 | 216.0 | 24.11 | 15248.4 | 2541.4 | ND |
| 9 | 1886.7 | 209.6 | 27.36 | 15145.9 | 1682.9 | ND |
| 6+4+4+4 *i.v.* 1 h infusion | 935.6 | ND | 28.14 | 14579.7 | ND | 8798.8 |

n = dose normalized, ND = not determined, i.v. = intravenous
$C_{max}$ = maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = terminal half-life; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measureable time; $AUC_{18\text{-}48}$ = AUC from 18 to 24 hours
Source: Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08 Appendix 16.5.3 [Table 14.2.2.1.2]

試験のステージ A では、$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-last}}$ で示されるように、全体的な曝露量は用量とともに増加した。用量比例性検討のための回帰分析結果では、4.5 倍の用量範囲において、$C_{max}$ は 2.9 倍、$AUC_{0\text{-last}}$ は 1.9 倍増加し、曝露量の増加は用量比よりも小さかった。

反復投与（ステージ B）では、投与後 6、12、18 及び 24 時間の濃度結果はトラフ値の増加はなく、初回投与後に定常状態に達していることを示している。

平均 $t_{1/2}$ は 22.28～33.72 時間であった。

## 2.3.1.2 薬力学

### 2.3.1.2.1 RIPA 及び RICO

全ての RIPA 及び RICO のデータは、Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Listing 16.2.6.1]に記載し、[Section 11.4.1]に要約を記載した。RIPA 及び RICO の測定法は、Module 2.7.1 [2.3 項]に記載した。

ステージ A において、カプラシズマブ投与被験者では RIPA 値の 10%未満への低下が認められ、2、4、6 及び 9 mg の単回点滴 IV 投与後、それぞれ最長 6、12、12 及び 18 時間維持された。投与後 12～36 時間で、RIPA 平均値は正常値（50%超）に回復した。効果を発現するまでの時間は、全てのカプラシズマブ群で 1 時間であった。9 mg 群で効果は最も長く持続した。カプラシズマブ 2、4、6 及び 9 mg 群では同様に、臨床的に意義のある RICO 阻害（20%未満）が、それぞれ最大 12、36、12 及び 24 時間維持された。RICO 値は 4 mg 群の 1 名を除き、全ての被験者で投与後 18～48 時間で正常値（50%超）に回復した。プラセボ群では、RIPA 及び RICO に変化は見られなかった。

ステージ B での平均 RIPA 値については、異常値（投与後 6 時間に一時的に値が上昇）を示した 1 名の被験者を除いて、カプラシズマブの投与（6 mg を単回投与した後、4 mg を 6 時間ごとに 3 回投与）後、平均 RIPA 値は最大で 24 時間にわたって 10%未満が維持された。投与後 48 時間には、1 名を除く全ての被験者で RIPA 値が正常に回復した。RICO レベルも同様に、Day 1 の投与後 60 分までに RICO レベル中央値がベースラインから 20%未満にまで著しく低下し、その完全阻害は Day 2 の投与後 30 時間まで維持した。以上の結果から、この PD 有効量が、臨床的に意義のある RICO 阻害作用を投与後 30 時間まで維持させるカプラシズマブの用法・用量であることが明らかとなった。ここでも、プラセボを投与したステージ B 期の被験者では RIPA や RICO に変化は見られなかった。

#### 2.3.1.2.2 vWF:Ag

全ての vWF:Ag データは Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a [Listing 16.2.6.2]に記載し、[Section 11.4.1]に要約を記載した。

ステージ A では、カプラシズマブ群は、投与後に vWF:Ag 濃度のベースラインからの一時的な低下が認められた。ベースラインからの変化率は最大で約 50%であった。プラセボ群では、vWF:Ag 濃度に臨床的に意義のある変化を示した被験者はいなかった。

ステージ B では、カプラシズマブ群において、vWF:Ag 濃度（中央値）の一過性の低下が認められた。vWF:Ag 濃度は、投与後 24 時間で最も低下し（絶対値 54.5%、中央値）、投与後 48 時間までに上昇し始めた（絶対値 76.0%、中央値）。プラセボ群では、vWF:Ag 濃度に有意な変化は認められなかった。

### 2.3.1.3 安全性

臨床検査評価の概要は、Module [2.7.4]に記載し（凝固系検査は[3.3.1.1 項]、安全性臨床検査は[3.3.1.2 項]、便潜血検査は[3.3.1.3 項]）、安全性に関する他の観察項目は Module 2.7.4 [4.3.1 項]に記載した。

大半の TEAE は軽度又は中等度であった。SAD（ステージ A）において最もよく見られた TEAE は、冠動脈解離、挫傷、血管迷走神経性失神、血腫であった。TEAE プロファイルに関しては、投与群間で明らかな臨床的差異はなかった。

MD（ステージ B）において最もよく見られた TEAE は、カプラシズマブ群ではカテーテル留置部位血腫と挫傷、プラセボ群では頭痛であった。非盲検延長期間中に最も多かった TEAE は処置後血腫で、次いで便秘、処置後出血、狭心症であった。合計 9 名に 14 箇所の血腫が発生したが、いずれも軽度（CTC グレード 1）であり、回復した。1 名の被験者において、PCI のための針挿入により右鼠径部に処置後血腫が発現したが、治験責任医師はこれを SAE とみなした。

ステージ A では 4 名（25%）に 8 件の SAE が発現し、ステージ B では 2 名（25%）に 3 件の SAE が発現した。治験責任医師は、これらの SAE のうち 1 件を除く全てを治験薬との因果関係はないと判断した。残りの SAE である血管偽動脈瘤は、ステージ A のカプラシズマブ 9 mg 群の被験者に発現したもので、カプラシズマブとの因果関係が否定できないと考えられた。非盲検延長期間中には死亡例はなく、治験責任医師が試験治療と関連すると評価した SAE もなかった。

用量依存性も認められなかった。また、いずれかの治験期間に参加した被験者のうち、DLT が発現した被験者及び死亡した被験者（CTC グレード 5）はいなかった。

AE の結果に関する詳細は、Module 2.7.4 [2.3.1 項]に記載した。

### 2.3.2　ALX-0081-2.1/09 試験

本試験は、高リスクの PCI を受けた患者を対象とした第 2 相試験であった。本試験は非盲検臨床試験としてデザインされた。参加被験者には、標準的な抗血栓療法に加えて、カプラシズマブ又は GPIIb/IIIa 阻害剤である ReoPro®のいずれかを 24 時間かけて投与した。

欧州の 39 施設において、364 名の被験者（カプラシズマブ群 181 名、ReoPro®群 183 名）をランダムに割り付け、治験薬を投与した。

PCI 処置の 5～15 分前にカプラシズマブを IV 投与し、PCI 後 18 時間まで 6 時間ごとに IV 投与を繰り返した（各被験者に 4 回投与）。カプラシズマブの初回用量は 6 mg で、その後 6 時間ごとに 4 mg を 3 回投与した。

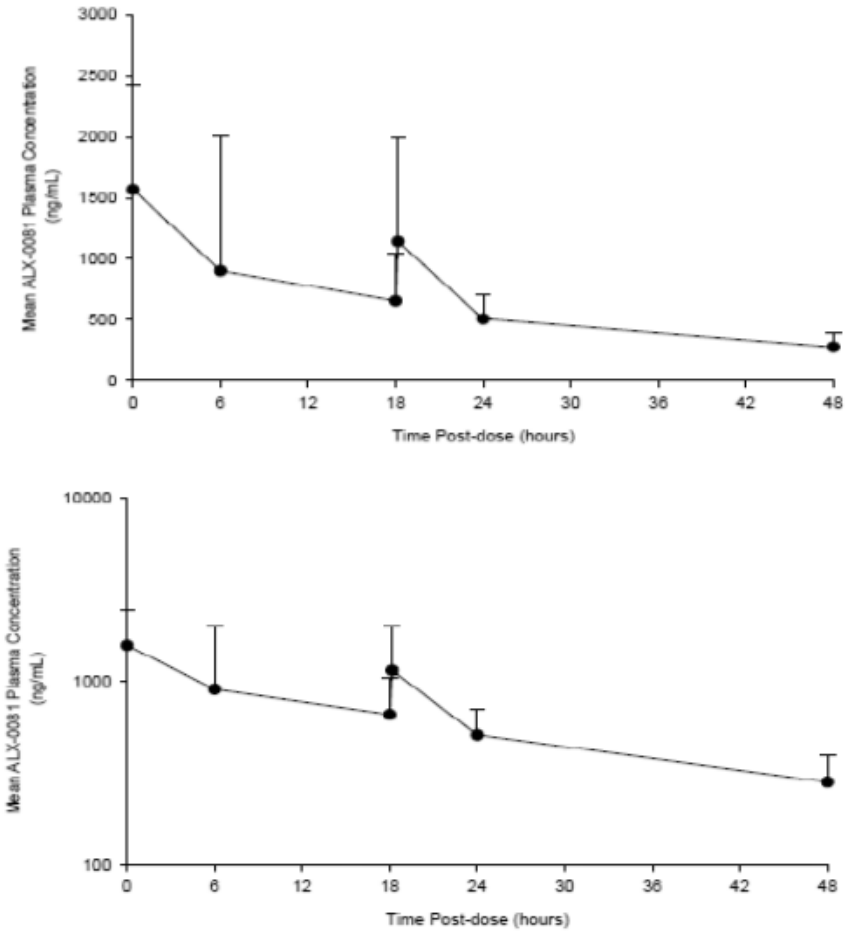
全ての被験者の投与期間は 24 時間で、被験者は Day 3 まで入院し、Day 7（±1 日）、Day 30（±3 日）、6 カ月目（±7 日）、1 年目（±7 日）まで観察期間とした。PK/PD 評価のための血液試料は、投与前、投与後 5 分、6、18 時間、18 時間+10 分、24 及び 48 時間に採取した。

#### 2.3.2.1　薬物動態

全ての PK データは Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Appendix 16.5.3]に記載した。

IV 投与後の経時的なカプラシズマブの平均血漿中濃度推移を図 21 に示す。カプラシズマブ濃度は、初回投与後 48 時間まで、又は、PCI を受けた後 18 時間までに IV 投与したときは、投与後 30 時間まで概ね検出可能であった。

図 21 - Mean caplacizumab plasma concentration-time profiles in Study ALX-0081-2.1/09




Mean (± SD) caplacizumab plasma concentration-time profiles after a 6 mg dose followed by three 4 mg doses (upper panel: linear scale; lower panel: semi-log scale)

### 2.3.2.2 薬力学

RICO 及び vWF:Ag の全ての結果は Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 Appendix 16.2 [Listing 16.6.1]に記載し、[Section 11.4.1.3.1]に要約を記載した。

#### 2.3.2.2.1 RICO

カプラシズマブの IV 投与後 5～10 分の採血時には、RICO は即時低下していたが、ReoPro®群では RICO の阻害は見られなかった。カプラシズマブ群においては、IV 投与後 24 時間にわたり臨床的に適切な RICO 阻害が維持された（20%未満、Module 4.2.2.1 [A001-BST-[redacted]-ANR-008-v1]）。IV 投与後 48 時間では、RICO（中央値±四分位範囲）は上昇し始めた（中央値 39.5 ± 30.0% ［範囲 14～105%］）。カプラシズマブ群における RICO の低下は、目標とする薬理効果、すなわち vWF を介した血小板凝集が 24 時間を超えて持続的に阻害する薬理効果が達成されたことを示している。

#### 2.3.2.2.2 vWF:Ag

ベースラインの vWF:Ag 濃度は、健康被験者と比較して両治療群とも上昇していた（カプラシズマブ群で 157%、ReoPro®群で 161%）。投与後 24 時間において、ReoPro®群では vWF:Ag 濃度の上昇（ベースラインから約 17%上昇）が見られたのに対し、カプラシズマブ群では vWF:Ag 濃度の低下（ベースラインから約 35%低下）が見られた。48 時間後には、vWF:Ag 濃度が僅かに上昇し始めた（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Section 11.4.1.3.1]）。

### 2.3.2.3 安全性

臨床検査評価の概要は、Module [2.7.4]に記載した（凝固系検査は[3.3.2.1 項]、潜在的な出血性合併症は[3.3.2.2 項]、安全性臨床検査は[3.3.2.3 項]）。カプラシズマブ群では 113 名（62.4%）、ReoPro®群では 105 名（57.4%）に、治験薬投与後 30 日以内に 1 回以上の TEAE が発現した。重症度（軽度、中等度、重度）、関連性（関連あり、多分関連あり、おそらく関連なし／関連なし）の各カテゴリーの TEAE を発症した被験者の割合は、両治療群で同程度であった。Day 30 までの試験期間中に、カプラシズマブ群では被験者の死亡はなく、ReoPro®治療群では 1 名（0.6%）が死亡した。さらに、9 名の被験者（カプラシズマブ群 5 名、ReoPro®群 4 名）が Day 30 以降、1 年間の追跡調査前に死亡した。これらの死亡に関連する事象は、カプラシズマブ群の被験者に発生した失神の事象が多分関連ありと考えられたこと事象を除き、全ておそらく関連なし/関連なしと考えられた。Day 28 に発症した失神のほか、被験者は死亡する前に貧血、非 ST 上昇型心筋梗塞（NSTEMI）、不整脈、感染を発症していた。被験者は発熱、感染及び失神のために入院した。死亡した日に心筋梗塞と脳血管発作が発症したが、これらは Day 31 に起きたため、治療による緊急性とは定義されなかった。これらの事象は治験薬投与とは関連性がないと考えられた（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/09 [Listing 16.3.4]）。投与後 30 日以内に SAE が発現したのは、カプラシズマブ群で 24 名（13.3%）、ReoPro®群で 18 名（9.8%）であった。カプラシズマブ群で最もよく見られた SAE は、処置後合併症と処置後心筋梗塞で、それぞれ 5 人（約 2.8%）の被験者で重篤と判断された。2 名（1.1%）に発現した SAE は、急性心筋梗塞、貧血、心房細動、ステント内冠動脈再狭窄処置後出血であった。治験薬の永久的な中止に至った AE の患者数は、両治療群で同程度であった（カプラシズマブ群で 9 名［5.0%］、ReoPro®群で 8 名［4.4%］であった）。バイタルサイン、心電図、身体所見については、治験薬群間で所見に顕著な差は認められなかった。AE の結果に関する詳細は、Module 2.7.4 [2.3.2 項]及び[4.3.2 項]）に記載した。

## 2.4 結論

カプラシズマブの PK は、標的分子を介した薬物動態（TMDD）の特徴を有し用量比例性を示さない。健康被験者では、カプラシズマブ 10 mg を 1 日 1 回 SC 投与したときのノンコンパートメント解析で算出した PK パラメータ（平均±標準偏差）は、定常状態での $AUC_{\tau}$ ＝ 8439 ± 1836 ng•h/mL、投与後 2.95～3.02 時間の $C_{max}$ ＝ 468.3 ± 150.8 ng/mL であった。初回投与で定常状態に達し、蓄積は最小限であった。第 3 相試験では、後天性 TTP 被験者におけるカプラシズマブの平均濃度は、連日 PE 終了時に 441 ± 136 ng/mL であり、連日 PE 後の期間中も平均して 443～529 ng/mL の範囲で推移した。

バイオマーカーとして vWF:Ag を用いて、標的の体内動態に対するカプラシズマブの薬理効果を測定した。後天性 TTP 被験者では、vWF:Ag の平均血漿中濃度が上昇している。異なる様々な被験者集団を調べ、全体を概観すると、ベースライン値は幅広い分布を示し、ほとんどの値は 50～200%の間であった。カプラシズマブの反復投与により、全ての臨床試験で vWF:Ag 濃度の一過性の低下が認められたが、投与中止後 7 日以内に標的濃度値はベースラインに回復した。

カプラシズマブの標的阻害の薬理効果は、vWF 活性の二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。カプラシズマブが vWF を介した血小板凝集を完全に阻害したことは、RIPA 及び RICO レベルがそれぞれ 10%及び 20%未満になることで示される。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験において治療期間中の RICO 値が 20%未満であったことは、後天性 TTP 被験者に施用されたカプラシズマブの用法・用量（カプラシズマブ 10 mg を 1 日 1 回 SC 投与）により、vWF を介する血小板凝集の完全阻害が達成されることを示している。

# 3　全試験を通しての結果の比較と解析

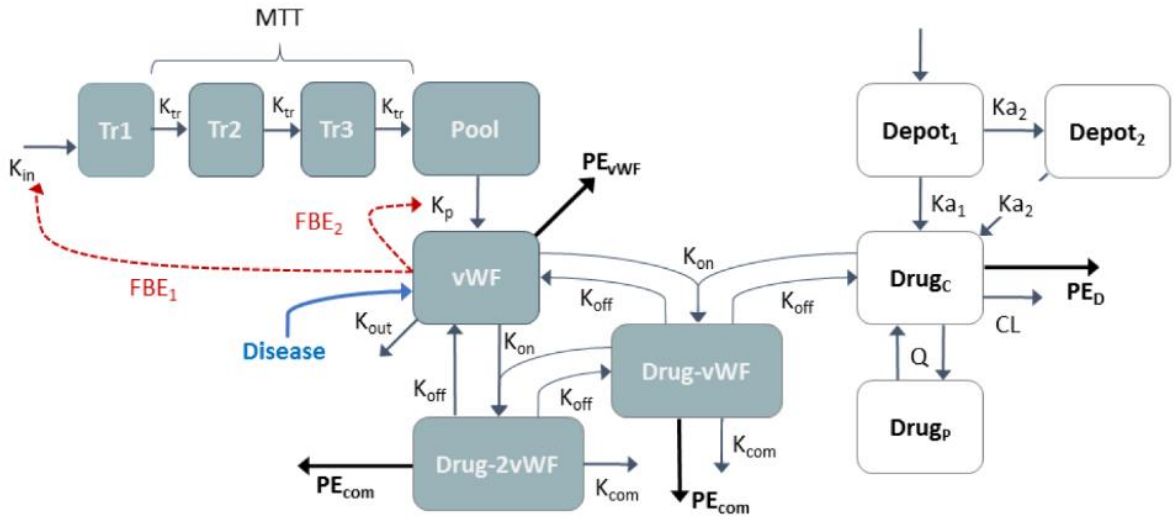
## 3.1　母集団 PK/PD モデル

### 3.1.1　モデル開発

モデルに基づく医薬品開発の手法を用いて、カプラシズマブの臨床開発を支援した。はじめに、健康被験者を対象とした最初の IV 及び SC 投与試験で、標的を十分に阻害できる投与法を特定することを目的として PK/PD モデルの開発に着手した。その後、開発した PK/PD モデルを最適化し、対象となる後天性 TTP 患者集団における薬物動態及び関連する薬力学的効果に影響を及ぼす要因を組み込んだ。最終 PK/PD モデルは、健康被験者、PCI 及び後天性 TTP 患者を対象に実施された様々な臨床試験から得られたデータを併合したデータセットを用いて構築した。*In vitro* 及び *in vivo* 試験結果によると、カプラシズマブは、後天性 TTP 患者などで観察される超高分子量 von Willebrand 因子（ULvWF）マルチマー（Module 5.3.1.4 [A068-C-20[redacted]-013]）と HV 及び PCI 患者などで観察される正常な vWF マルチマーとで同様の挙動を示すことから、これらのデータセットを併合することは妥当であると考えた。母集団 PK/PD モデルは、NONMEM 7.3 を用いた非線形混合効果モデルにより構築した（Module 5.3.4.2 [REP-1-ALX-antiVWF-PMX-1]）。

簡潔に説明すると、成人の異なる集団における IV 投与及び SC 投与後のカプラシズマブ及び vWF との相互作用に関する母集団 PK/PD モデルは、TMDD モデルによって適切に記述された。SC 投与後の二つの並行した一次吸収過程及び遊離型薬物の一次線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルを構築した。また、このモデルには二量体及び三量体の薬物-vWF 複合体を形成する過程も組み込まれている。さらに、vWF の産生、成熟、及び放出過程はトランジットコンパートメント及びプールコンパートメントで構成され、モデルには vWF が被験者のベースラインレベルより低下すると vWF の産生と放出が促進されるフィードバック効果が組み込まれている。後天性 TTP 患者の場合、疾患の進行及び PE 実施による抑制は、（i）時間に依存する疾患進行モデル、そして、（ii）PE による遊離型 vWF、遊離型薬物、薬物-vWF 複合体の除去により適切に表現することができる。後天性 TTP の疾患進行と PE 処置の影響を考慮するために使用される TMDD モデルを図 22 に示す。

図 22 - Schematic overview of the population PK/PD model in aTTP patients




**$Depot_1$**: depot compartment s.c dosing, **$Depot_2$**: delayed absorption compartment following s.c dosing, **$Drug_C$**: free drug compartment, **$Drug_P$**: peripheral drug compartment, **Drug-vWF**: dimer (drug-vWF) complex, **Drug-2VWF**: trimer (drug-vWF-drug) complex, **Tr1, Tr2, Tr3**: vWF precursor transit compartment, **MTT**: mean transit time, **Pool**: vWF precursor pool, **vWF**: free vWF, **$Ka_1$**: first-order (fast) absorption rate for s.c dosing, **$Ka_2$**: first-order (slow) absorption rate for s.c dosing, **CL**: drug non-target mediated clearance, **Q**: drug inter-compartmental clearance, **$PE_D$**: PE mediated drug elimination rate, **$K_{on}$**: association rate constant, **$K_{off}$**: dissociation rate constant, **$K_{com}$**: complex elimination rate, **$PE_{com}$**: PE mediated complex elimination rate, **$K_{out}$**: elimination rate of free vWF, **$PE_{vWF}$**: PE mediated free vWF elimination rate, **$K_{in}$**: production rate for vWF, **$K_{tr}$**: transit rate constant, **$K_p$**: pool transfer rate, **$FBE_1$**: feedback effect parameter 1, **$FBE_2$**: feedback effect parameter 2, **Disease**: disease effect on basel free vWF

体重は、標的分子を介さない線形クリアランス（CL）、コンパートメント間クリアランス（Q）、中心コンパートメントの分布容積（$V_c$）、末梢コンパートメントの分布容積（$V_p$）に対して、アロメトリー式により組み込んだ。共変量の影響は、層別化した予測値による補正済みの視覚的事後予測性能評価（VPC）における視覚的グラフ評価及び単変量解析に基づいて評価した。年齢、性別、人種、血液型、併用薬（抗凝固剤、免疫抑制薬又は抗生物質）、ADA の状態（任意の ADA、既存抗体［pre-Ab］、TE-ADA）は、PK 及び PD プロファイルに影響を及ぼさなかった。ベースラインのクレアチニンクリアランス（CRCL）のみが、CL に統計的に有意な共変量として同定され（ただし、相対標準誤差［RSE］は 46%と高値）、後天性 TTP 被験者の CRCL の中央値（100 mL/min）未満の被験者では、CL が僅かに低値だった。

PK 及び PD データを記述するモデルの妥当性を評価するため、標準的な goodness of fit（GOF）プロットを作成し、その検証には母集団予測値により補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）(1)を使用した。

PK/PD モデルの詳細は、モデリング＆シミュレーション報告書（Module 5.3.4.2 [REP-1-ALX-antiVWF-PMX-1]）に記載した。

### 3.1.2 結果

本解析は、異なる成人集団（健康被験者、PCI 又は後天性 TTP 患者）において、IV 及び SC 投与後のカプラシズマブの PK 及び PD（総 vWF:Ag 量）の特性を明らかにすることを目的として実施した。このモデルは、下記に示すシミュレーションに使用した。

- 後天性 TTP 患者の治療における用量の確認
- 体重が薬物曝露及び薬力学的効果に及ぼす影響
- 腎機能（CRCL）が薬物曝露及び薬力学的効果に及ぼす影響
- PE が薬物曝露及び薬力学的効果に及ぼす影響

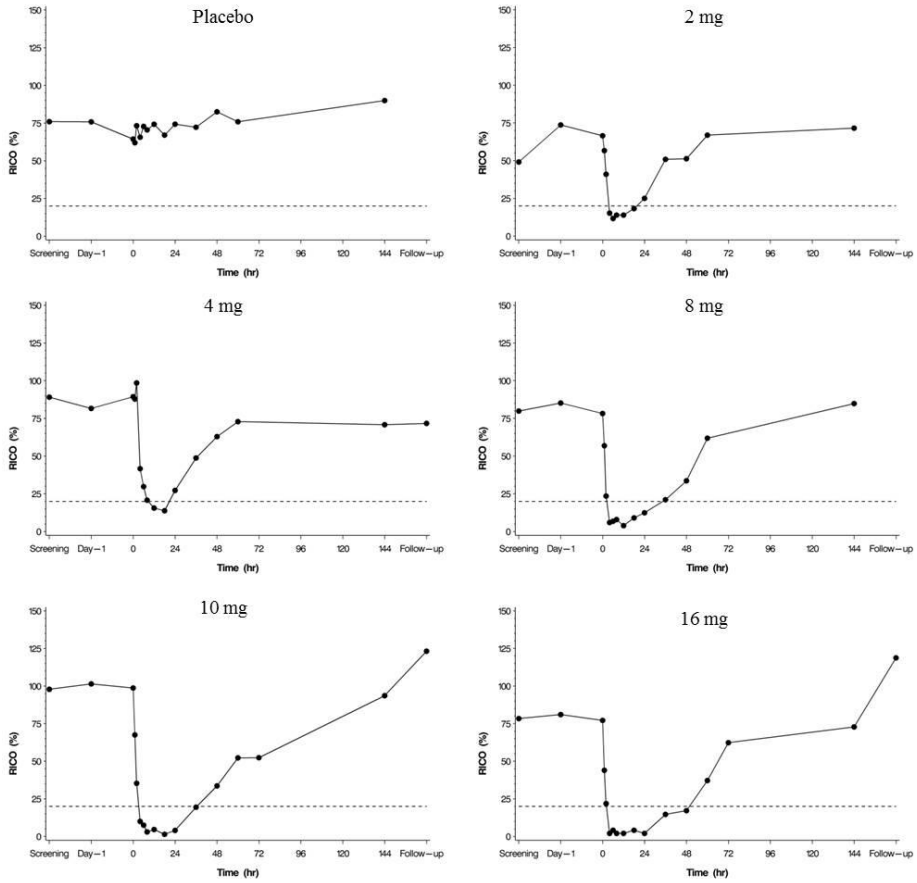
「0 時間にカプラシズマブを初回投与し、7 日間連日 PE を行い（開始時間＝［投与後］3 時間）、連日 PE 終了直後に 0、5、10 又は 15 mg のカプラシズマブを 1 日 1 回、40 日間投与する」という内容の標準的な試験デザインを採用して、利用可能な後天性 TTP 集団及び後天性 TTP で観察された共変量分布から n = 1000 名をサンプルとして抽出し、シミュレーションを実施した。詳細は、Module 5.3.4.2 [REP-2-ALX-antivWF-PMX-1]及び[REP2-Corrigendum-1-ALX-antiVWF-PMX-1]に記載した。

#### 3.1.2.1 後天性 TTP の治療に使用する用量レベルの確認

カプラシズマブの所定の用法・用量は、安全に血小板の vWF への結合を完全に阻害するように設計されていた。後天性 TTP は希少疾患で迅速処置が必要な急性の性質があるため、患者対象試験で用いることが可能な用法・用量は限定される。そこで、健康被験者を対象に異なる用量を評価した。

第 1 相試験（ALX-0681-1.1/08）では、カプラシズマブ 2、4、8、10 及び 16 mg を単回 SC 投与した。図 23 に、これらの被験者の RICO の平均値を示す。これらの結果から、10 mg 以上の用量から、RICO の完全な安定した 20%未満の阻害が 24 時間観察された。

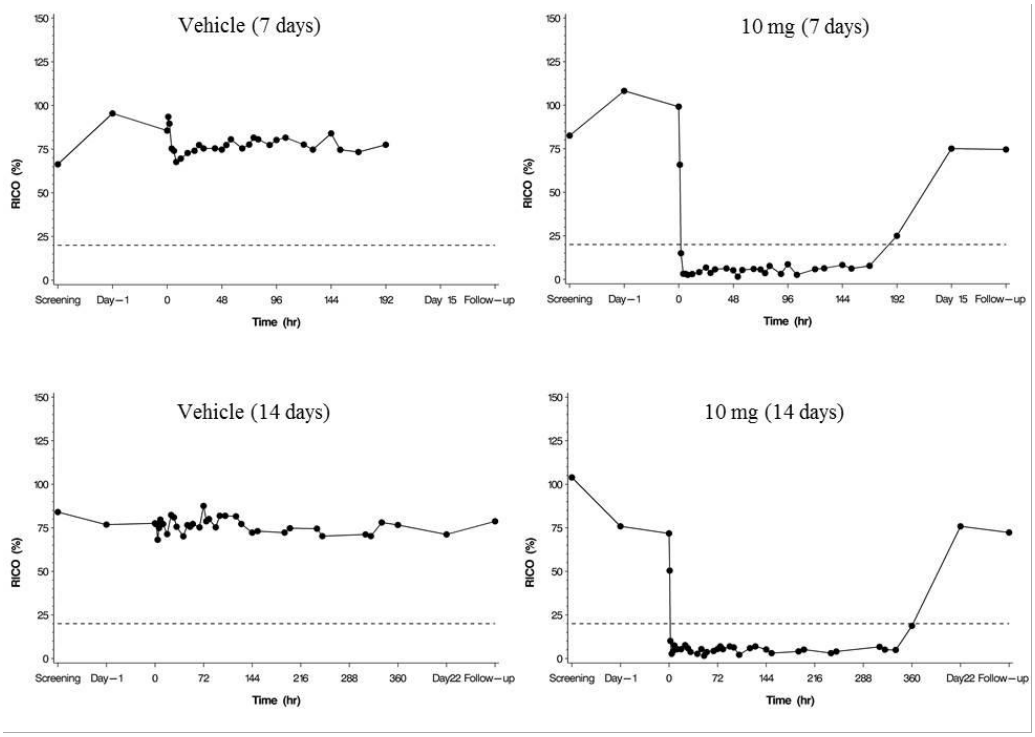
図 23 - RICO profiles after single administration of different dose levels of caplacizumab




Caplacizumab was subcutaneously administered at 2, 4, 8, 10 and 16 mg as a single administration. RICO activity (%) is graphed over time.

健康被験者にカプラシズマブ 10 mg を連日 7 日間又は 14 日間 SC 投与したところ、試験期間中安定した RICO 阻害効果が見られ（図 24）、治験薬投与を中止すると完全に回復した。これにより、単回投与の結果が確認され、本試験の結果から、健康被験者で、カプラシズマブ 10 mg を連日 SC 投与することで、投与期間中に標的と完全に結合することが示された。

図 24 - RICO profiles after daily administration of caplacizumab




Caplacizumab was subcutaneously administered daily at 10 mg for either 7 (top) or 14 (bottom) days. RICO activity (%) is graphed over time.

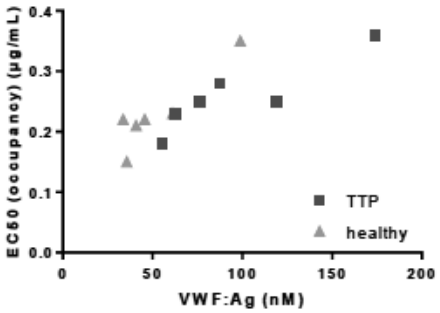
後天性 TTP 患者に対するカプラシズマブの用法・用量設定は、曝露反応が vWF:Ag 濃度に依存する特徴を組み込んだモデルを用いて、母集団 PK/PD シミュレーションによって裏付けられた。最終的な PK/PD モデルを用いたシミュレーションを含め、用量設定を支持するデータを以下に示す。

＜vWF:Ag の占有率は vWF の病状に依存しない＞

UL-vWF は、後天性 TTP の病態生理学的メディエーターである。ULvWF と通常の vWF のマルチマーはどちらも血小板に結合することができるが、通常の vWF は血小板に結合する前に A1 ドメインのコンフォメーションの活性化が必要となる。後天性 TTP 急性発症時には、ULvWF が分泌されるが、もはや著減している ADAMTS13 によって切断されないため、自然発生的な血小板の凝集が起こる。しかし、後天性 TTP 患者の循環血漿中の vWF では、分泌される vWF に比べて ULvWF のマルチマーが少ない。それは ULvWF が循環血中の微小血栓で消費されるためである可能性が高い(2)。急性期の後天性 TTP 患者の血漿中の vWF マルチマーは、健康被験者と比較して高い活性化状態を示しており、急性期の後天性 TTP では体循環中の vWF に活性化された A1 ドメインが存在することを示している(3)。健康被験者（正常な vWF を含む）及び後天性 TTP 患者（活性化状態の高い vWF を含む(3)のベースライン血漿に、カプラシズマブ濃度を上げてスパイクし、その後、ELISA を用いて標的占有率を測定し

た。vWF:Ag 濃度と、50%の標的占有率を達成するために必要なカプラシズマブ濃度との間には線形相関が認められた（図 25、Module 5.3.1.4 [A068-C-20[redacted]-013]）。

図 25 - Occupancy in function of target levels in healthy volunteers or aTTP patients.

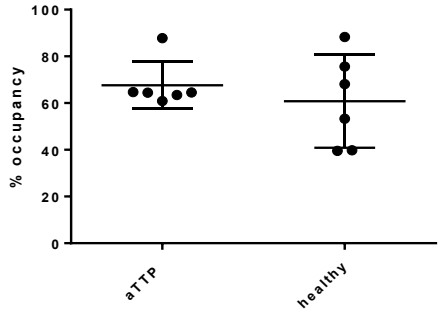



Plasma samples from healthy volunteers (n=6) or baseline plasma samples (obtained prior to start of the daily plasma exchange) from patients with aTTP (n=6) in study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) were spiked with increasing concentrations of caplacizumab, after which target occupancy was measured via an immunoassay that allows detection of vWF/caplacizumab complexes. The concentration response curve was fitted with a four parameter logistic regression curve. The concentration at which 50% of the maximum response was reached (EC50) was plotted in function of the vWF:Ag levels in the specific plasma sample.

＜標的を完全に抑制するには、健康被験者と後天性 TTP 被験者で同様の占有率が必要となる。＞

次に、健康被験者と後天性 TTP 被験者の血漿試料を用いて、RICO を 20%未満にするために必要なカプラシズマブの濃度を測定した。*In vitro* RICO を阻害するために必要なカプラシズマブの量は、vWF:Ag 濃度の増加に伴い増加し、後天性 TTP 被験者の試料は健康被験者の試料と比較してより多くのカプラシズマブを必要とした（Module 5.3.1.4 [A068-C-20[redacted]-013]）。次に、RICO を 20%未満に低下させるために必要なカプラシズマブの濃度に相当する占有率を求めた。80%の *in vitro* RICO 阻害に必要なカプラシズマブの絶対量が二つの集団で異なるにもかかわらず、80%の *in vitro* RICO 阻害に必要なカプラシズマブの濃度に関連する標的占有率は、健康被験者と後天性 TTP 被験者の両方で約 60%であった（図 26、Module 5.3.1.4 [A068-C-20[redacted]-013]）。したがって、急性期の後天性 TTP 患者では vWF は活性状態で存在しているが、血小板との結合を阻害するためには、健康被験者と同様の標的占有率が必要となる。

図 26 - Occupancy required for complete target neutralization in healthy and aTTP subjects

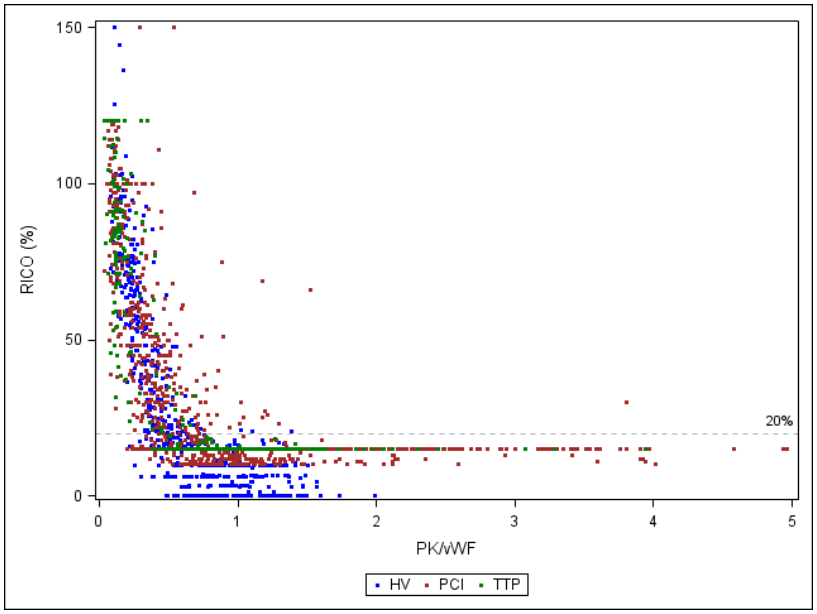



Plasma samples from healthy volunteers (n=6) or baseline plasma samples (obtained prior to start of the daily plasma exchange) from patients with aTTP (n=6) in study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) were spiked with increasing concentrations of caplacizumab after which (i) target occupancy was measured via an immunoassay allowing detection of vWF/caplacizumab complexes, and (ii) target neutralisation was measured via the RICO assay. The % occupancy required to completely suppress RICO activity (i.e. < 20%) was calculated through interpolation of the dose response curves.

この *in vitro* の結果は、健康被験者及び後天性 TTP 患者の血漿試料において標的が完全に中和されるときは、標的占有率も同様であることを示している。これは、vWF の活性化状態にかかわらず、カプラシズマブの結合様式が同様であることを示しており、有効な濃度を決定する唯一の要因は標的（すなわち、vWF:Ag）濃度であることを示している。

vWF:Ag 濃度（標的占有率の代替指標）に対するカプラシズマブ濃度の比に対する RICO を、異なる臨床試験で得られたマッチした試料についてプロットしたところ、健康被験者、PCI 及び後天性 TTP 被験者で同様のプロファイルが観察された（図 27）。この結果は、PK/PD モデリングのためにこれらの集団を併合することに更なる支持を示した。

図 27 - Correlation of molar PK/vWF ratio (as a surrogate for vWF occupancy) with RICO levels in different clinical studies with caplacizumab

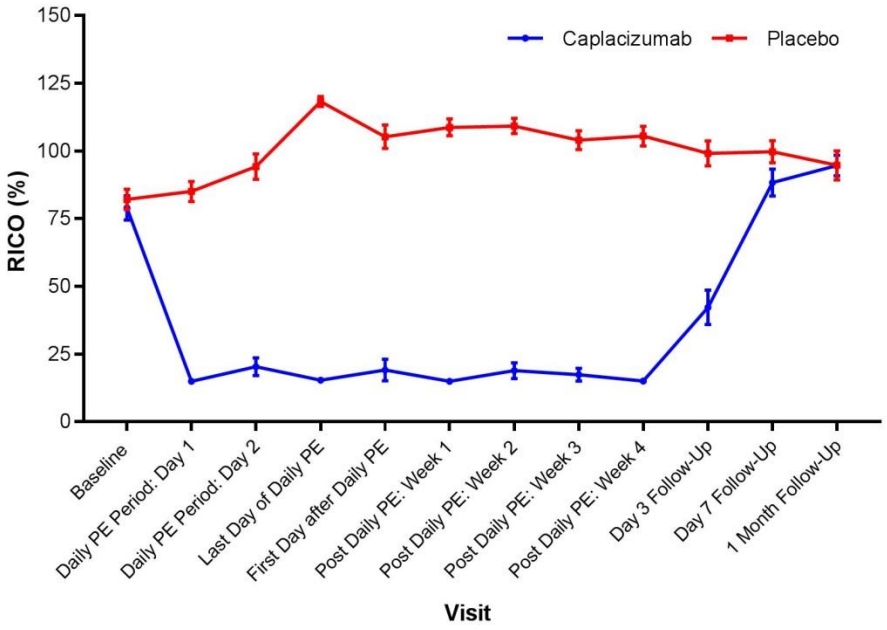



RICO activity as a function of target occupancy from study ALX-0681-1.1/08; study ALX0681-C102, study ALX-0081-1.2/08, study ALX-0081-2.1/09 and study ALX-0681-2.1/10 (TITAN). PK, vWF:Ag and RICO from time matched samples is shown using the ratio of PK/vWF:Ag as surrogate for target occupancy. Both PK and vWF:Ag levels were expressed in molarity of subunits (with caplacizumab being accounted for as having two binding sites for vWF). RICO values were expressed according to the dynamic range of the assay used. Values outside the dynamic range were expressed as the LLOQ or ULOQ.

＜カプラシズマブを投与した後天性 TTP 被験者＞

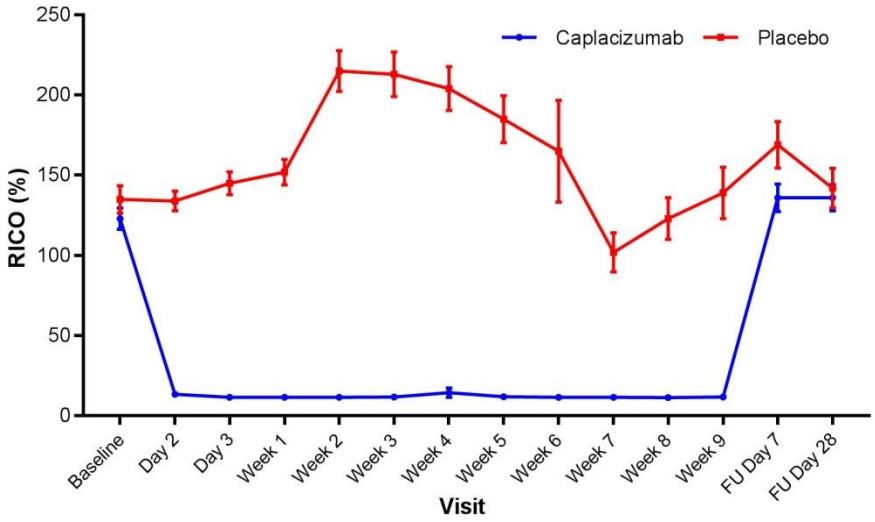
10 mg の用量が、第 2 相 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験で後天性 TTP 患者を対象に選択・検証され、その後、第 3 相 ALX0681-C301（HERCULES）試験に適用された。その後いずれの試験においても、血小板及び vWF の結合を即時に阻害するために、最初の PE 前にカプラシズマブ 10 mg を被験者に IV 投与した。そして、vWF の結合阻害を維持し血小板数を正常化するため、PE の度にカプラシズマブ 10 mg を連日 SC 投与した。連日 PE 後、vWF の結合阻害を維持し増悪防止のために、カプラシズマブ 10 mg を少なくとも 30 日間、連日 SC 投与した。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（RICO は 20%未満）が見られ（図 28、図 29）、血小板と vWF との相互作用を完全に阻害するのに十分な用量レベルであることが示された。

図 28 - RICO activity Phase II ALX-0681-2.1/10 (TITAN) study




RICO values of <20% represent the threshold for pharmacological activity of caplacizumab; for the purpose of the graph, values below the lower limit of quantification (LLOQ) of 15% were set at 15%, values above the upper limit of quantification (ULOQ) of 120% were set at 120%. PE = plasma exchange; FU = follow-up. Graphs shows mean ± standard error of the mean.

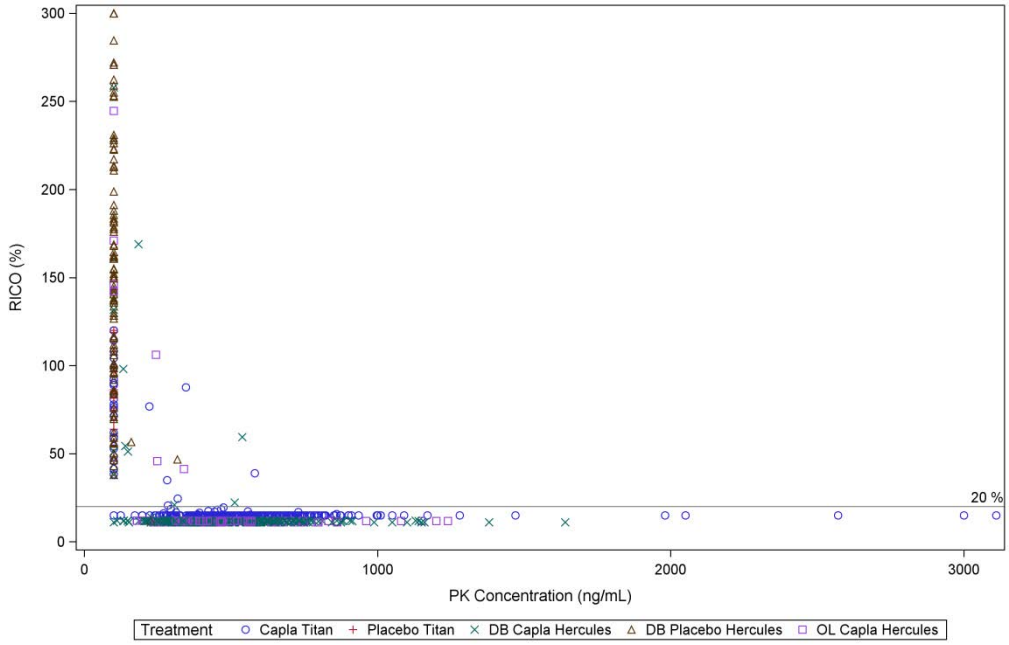
図 29 - RICO activity Phase III ALX0681-C301 (HERCULES)




RICO values of <20% represents the threshold for pharmacological activity of caplacizumab; Day 2-3 is daily PE period, Week 1 - Week 9 is post-daily PE period, FU = follow-up. Graphs shows mean ± standard error of the mean.

ALX-0681-2.1/10（TITAN）及び ALX0681-C301（HERCULES）試験で得られた後天性 TTP 被験者の併合データを用いて、vWF:Ag 濃度や体重にかかわらず、vWF 活性を完全に中和するために必要なカプラシズマブの血漿中濃度の目標値を設定した。この目的のために、カプラシズマブの二重盲検投与期間中に投与を受けた第 2 相 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び第 3 相 ALX0681-C301（HERCULES）試験の全ての後天性TTP被験者の2項目のデータが得られている試料について、PK濃度に対するRICOをプロットした（図 30）。この図は、体重や vWF:Ag 値にかかわらず、カプラシズマブの血漿中濃度が約 500 ng/mL 以上になると、標的が完全に中和（RICO が 20%未満）されていることを示唆している。カプラシズマブ濃度が 500 ng/mL 未満の場合、完全な標的中和は保証されない。

図 30 - RICO in relation to PK levels in caplacizumab treated aTTP patients




RICO activity in function of PK concentration from study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) and ALX0681-C301 (HERCULES). Plot contains all patients during the double blind and open label treatment period while on treatment with caplacizumab. RICO values were expressed according to the dynamic range of the assay used. Values outside the dynamic range were expressed as the LLOQ or ULOQ. OL: open label. DB: double blind.

＜予測薬物曝露及び vWF:Ag 反応モデルに基づくシミュレーション＞

最終 PK/PD モデルは、第 1 相 ALX0681-C102 生物学的同等性試験及び第 3 相 ALX0681-C301（HERCULES）試験のデータを追加して更新し、仮想的な後天性 TTP 患者集団における様々な用法・用量で予想される曝露と vWF:Ag 濃度への効果を評価するために使用した。

詳細は、Module 5.3.4.2 [REP-1-ALX-antivWF-PMX-1]、[REP-2-ALX-antivWF-PMX-1]及び[REP2-Corrigendum-1-ALX-antiVWF-PMX-1]に記載した。

シミュレーションには、標準的な試験デザインを採用した（n = 1000 名、利用可能な後天性 TTP 集団からサンプリング）。0 時間に 10 mg の IV 投与、7 日間の連日 PE（開始時間 = 3 h）、連日 PE 終了直後に 0、5、10 又は 15 mg のカプラシズマブを 1 日 1 回、40 日間投与、後天性 TTP 被験者で観察された共変量の分布などを含めた。

図 31 にモデルで予測した血漿中カプラシズマブ濃度推移を、図 32 には、3 用量の投与法における予測カプラシズマブ濃度（中央値）推移を重ね合わせて示す。図 33 には、モデルで予測した vWF:Ag 濃度のベースラインからの変化率の経時変化を示し、図 34 には、3 用量の投与法における予測 vWF:Ag 濃度（中央値）のベースラインからの変化率の経時変化を重ねて示す。

図 31 - Simulated plasma concentrations of caplacizumab during a repeated 5, 10, 15 mg daily subcutaneous dosing, following the first intravenous bolus (dark and light shaded areas represent respectively the 50% and the 90% CI)

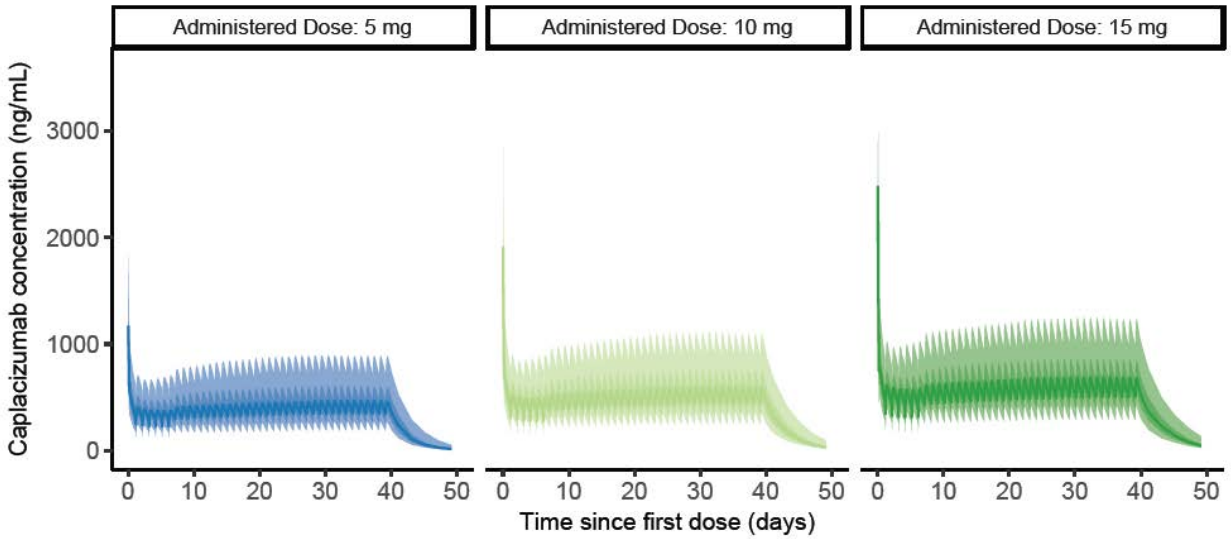


図 32 - Simulated median plasma concentrations of caplacizumab during a repeated 0, 5, 10, 15 mg daily subcutaneous dosing, following the first intravenous bolus

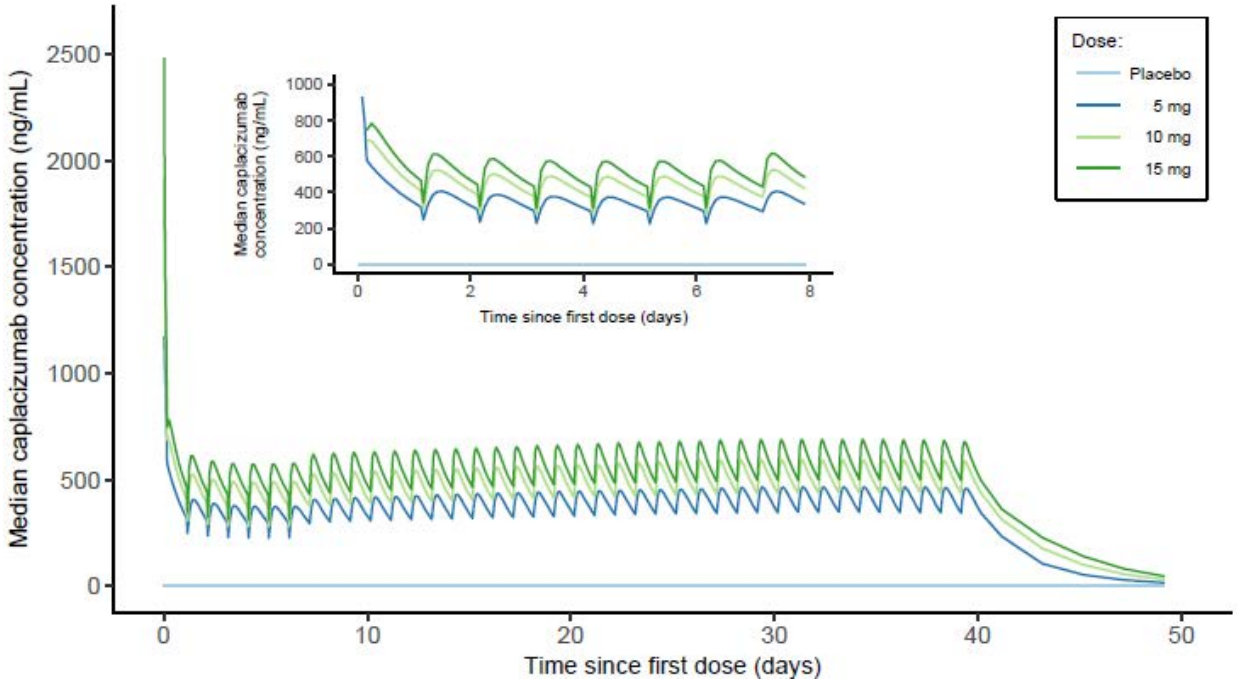



図 33 - Simulated vWF:Ag change from baseline during a repeated 0, 5, 10, 15 mg daily subcutaneous dosing, following the first intravenous bolus (dark and light shaded areas represent respectively the 50% and the 90% CI)

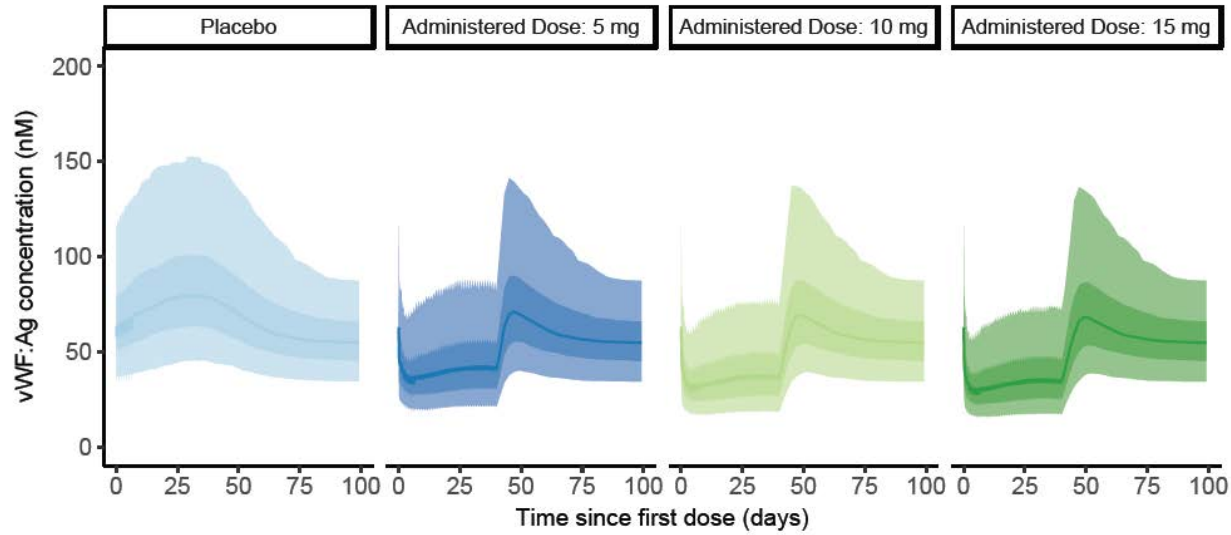


図 34 - Simulated median vWF:Ag change from baseline during a repeated 0, 5, 10, 15 mg daily subcutaneous dosing, following the first intravenous bolus

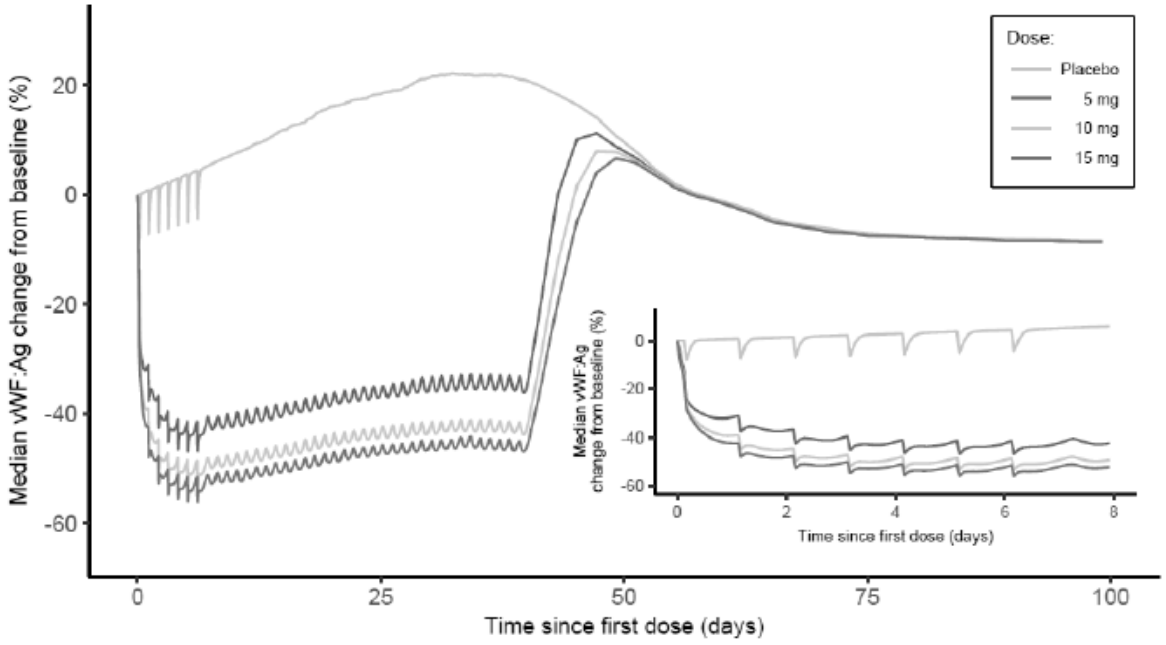
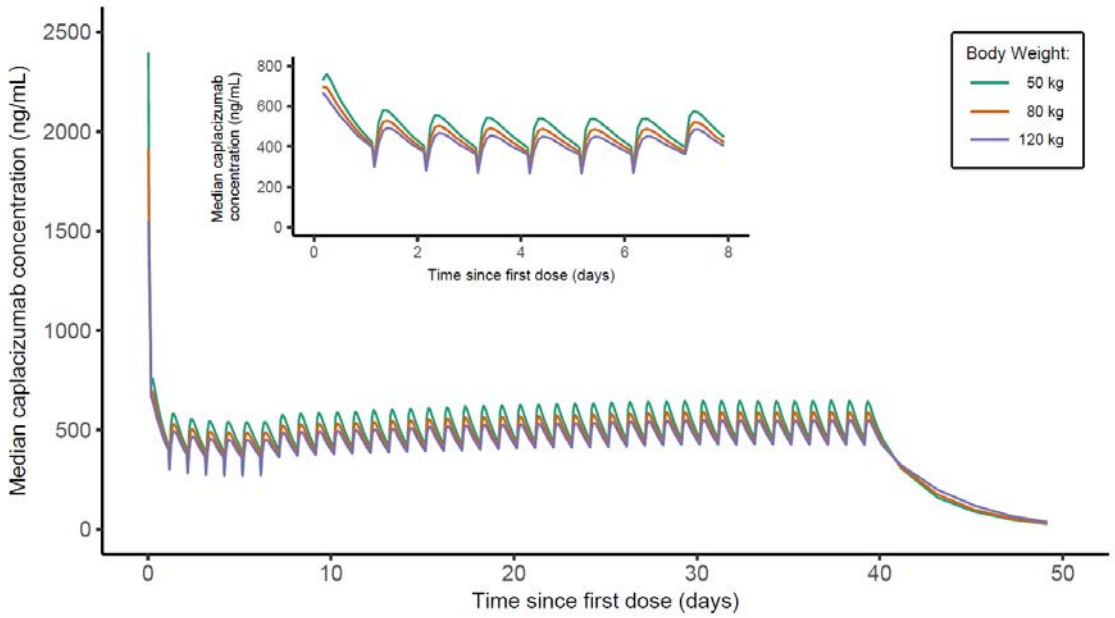



図 32 に示されているように、5 mg を 1 日 1 回 SC 投与した場合、カプラシズマブの平均濃度（中央値）は、標的を完全に中和するために必要な目標濃度である 500 ng/mL を大幅に下回ることがシミュレートされている（図 30）。一方、10 mg を 1 日 1 回連日投与の中央値では、カプラシズマブの平均濃度の中央値が 520 ng/mL となり、目標とする濃度に到達することが予測される。そのため、5 mg の投与では最適な標的阻害効果が得られないことが予想される。さらに、カプラシズマブ 5 mg 投与後の vWF:Ag 濃度の低下量は、10 mg 投与時と比較して大幅に低いことが確認された。対照的に、カプラシズマブ 10 mg と 15 mg の差がそれほど顕著ではなく、10 mg と 15 mg の両用量とも相対的な抑制効果を示し、vWF:Ag 濃度は 40 日間の全治療期間を通じてベースラインの 40%未満が維持されていた（図 34）。この結果は、10 mg 以上の用量でカプラシズマブ／vWF 複合体の消失速度が飽和し、最大の PD 反応が得られることを示唆している。以上のことから、カプラシズマブの 1 日 5 mg の連日投与は、カプラシズマブ／vWF 複合体の除去を飽和させることはなく、一方、カプラシズマブの 1 日 15 mg の連日投与は、ベースラインからの vWF:Ag 濃度の変化においては、1 日 10 mg の連日投与と比較して、後天性 TTP 集団全体に実質的なベネフィットが無いと考えられる。したがって、後天性 TTP 治療において、第 2 相及び第 3 相試験で使用された 10 mg の用量は、この希少疾患の適応において利用可能なデータによって十分に支持されると考えられる（Module 5.3.5.3 [A068-C-20[redacted]-001]）。投与期間は可変である。これについては、Module 2.7.3 [4.2 項]で詳しく記載した。

### 3.1.2.2　薬物曝露及び PD 効果に対する体重（BW）の影響

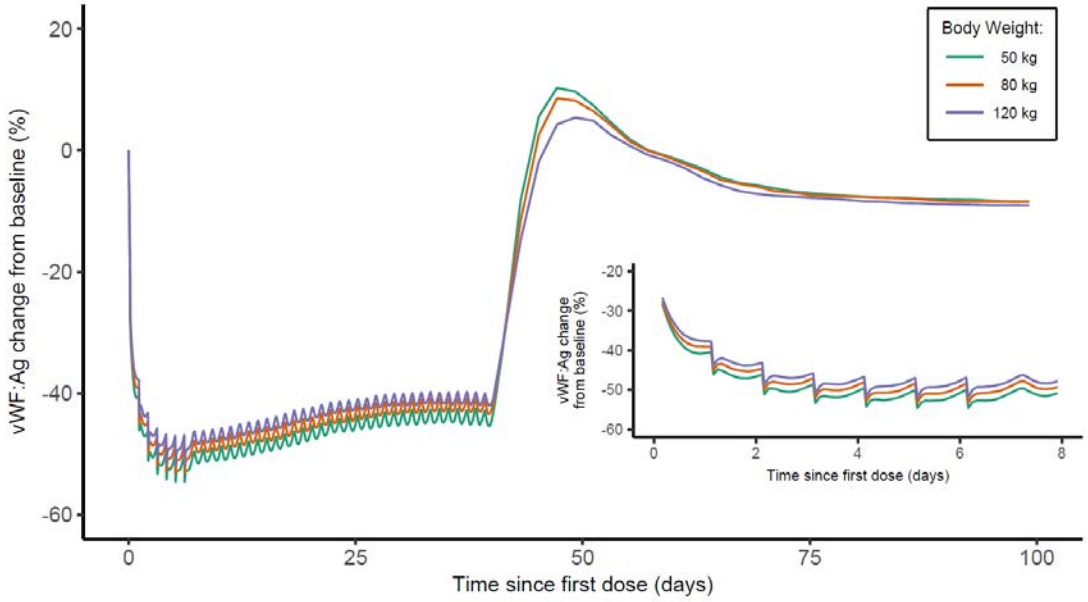
体重に 50、80 及び 120 kg の 3 つの固定値を用いたときの vWF:Ag 濃度の時間経過のシミュレーションを図 36 に示し、PE 実施中の時間経過については拡大図として示す。図 35 は、体重の違いのほとんどが投与後のカプラシズマブの $C_{max}$ に関連しており、体重が軽いほど濃度が高くなるが、その差は概して限定的であることを示している。

図 35 - Simulated median caplacizumab concentration time-course since first dose for different fixed body weights, including an inset graph with enlarged scale on the concentration time-course during PE treatment




vWF:Ag 濃度のベースラインからの相対的変化（中央値）を図 36 に示す。全体的に見て、シミュレーションは、体重の異なるグループのカプラシズマブの時間経過による濃度の僅かな違いが、vWF:Ag 濃度のベースラインからの相対的変化の時間経過の僅かな違いにつながることを示している。

図 36 - Simulated median vWF:Ag change from baseline since first dose for different fixed body weights, including an inset graph with enlarged scale on the time-course during PE treatment




### 3.1.2.3　薬物曝露及び PD 効果に対するベースライン CRCL の影響

CRCL に 90、60、30、15 mL/min の 4 つの固定値を用いたときのカプラシズマブ総濃度の中央値の時間経過を図 37 及び図 38 に示し、PE 実施中の時間経過についてはスケールを拡大したグラフを挿入した。開発した PK/PD モデル（Module 5.3.4.2 [REP-1-ALX-antiVWF-PMX-1]）では、ベースラインの CRCL が、カプラシズマブの線形クリアランスに僅かながらも統計的に有意な影響を及ぼしたにもかかわらず、シミュレーションでは、カプラシズマブ曝露量（図 37）及びその結果としての薬力学的反応（ベースラインからの vWF:Ag 濃度変化で評価）に大きな違いが認められないことが示唆された（図 38）。

図 37 - Simulated median caplacizumab concentration time-course since first dose for different fixed creatinine clearances, including an inset graph with enlarged scale on the concentration time-course during PE treatment

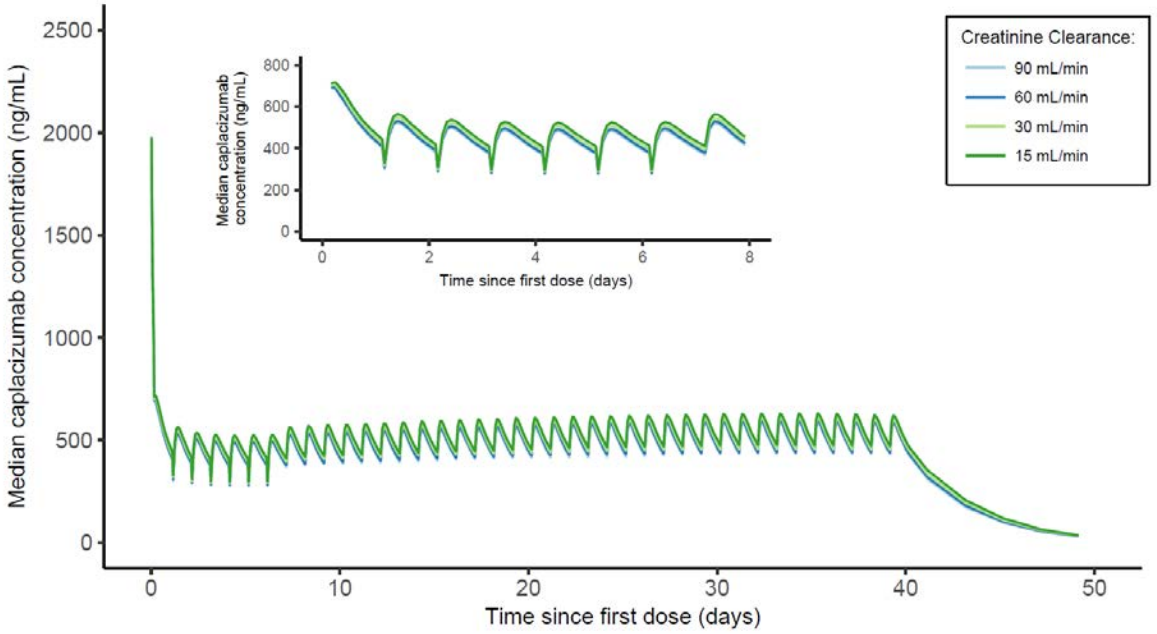
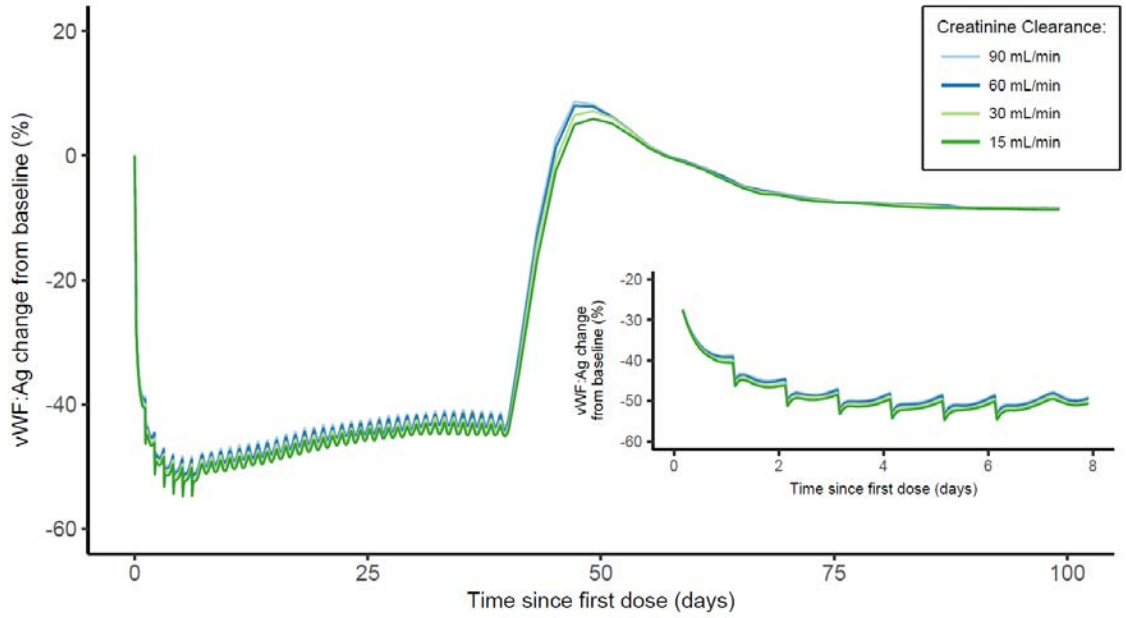


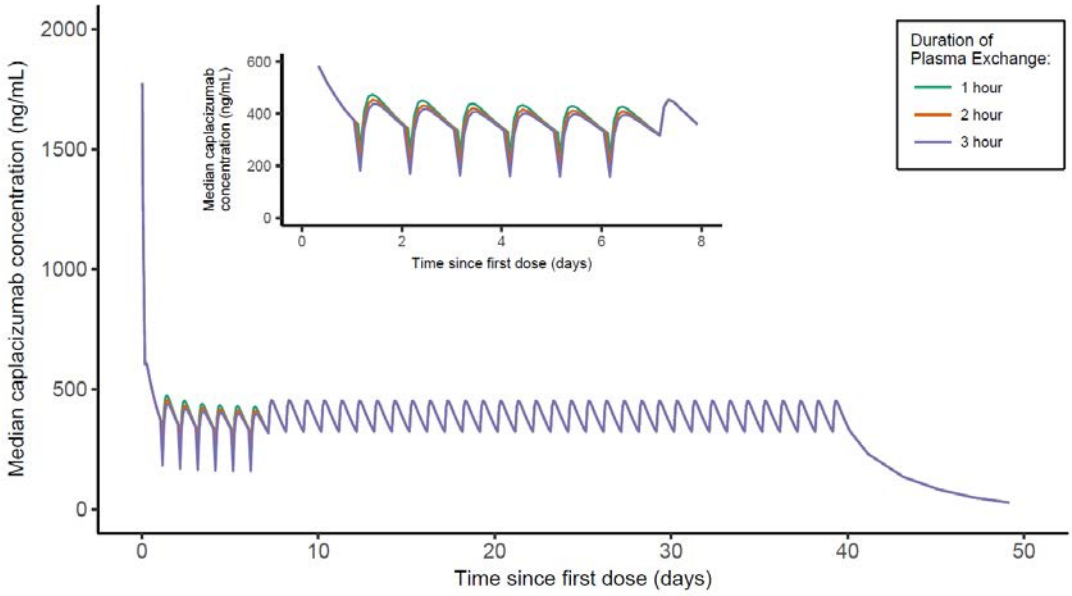

図 38 - Simulated median vWF:Ag change from baseline since first dose for different fixed creatinine clearances, including an inset graph with enlarged scale on the time-course during PE treatment



### 3.1.2.4　薬物曝露及び PD 効果に対する PE 持続時間の影響

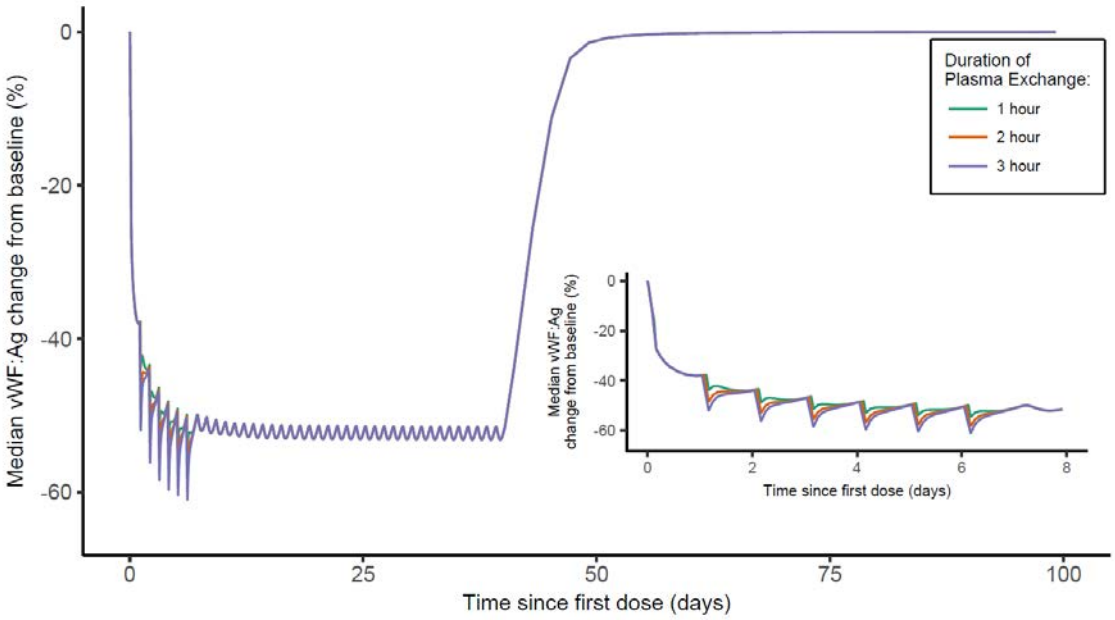
PE 持続時間を 1、2、3 時間と延長したときの、カプラシズマブ濃度（中央値）推移のシミュレーションを実施することにより、PE 持続時間の延長がカプラシズマブ PK に及ぼす影響について検討した結果を図 39（拡大図は PE 期間）に示す。

図 39 - Simulated median caplacizumab concentration time-course since first dose for PE durations of 1, 2, or 3 hours, including an inset graph with enlarged scale on the concentration time-course during PE treatment




カプラシズマブ濃度の時間推移は類似しているが、PE 持続時間の延長に伴い、僅かな濃度低下が認められた。vWF:Ag 濃度のベースラインからの変化率を、PE 持続中における経時変化の拡大図を含めて図 40 に示す。カプラシズマブ投与による vWF:Ag の減少は同程度であるが、vWF の減少率が PE 処理期間の延長に伴い僅かに増加することがわかる。

図 40 - Simulated median vWF:Ag change from baseline since first dose for PE durations of 1, 2, or 3 hours, including an inset graph with enlarged scale on the time-course during PE treatment




## 3.2　曝露－反応

後天性 TTP 患者を対象とした第 2 相 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び第 3 相 ALX0681-C301（HERCULES）試験の併合データを用いて、PE 終了時及び PE 後の最終来院時に観察されたカプラシズマブ濃度の四分位値で被験者を層別化した後、カプラシズマブの有効性及び安全性プロファイルを比較した（表 9、表 10 及び図 41）。PE 終了時のカプラシズマブ濃度は、第 4 四分位（625.5 ± 87.3 ng/mL）が第 1 四分位（220.3 ± 38.8 ng/mL）の 2.7 倍であった。また、投与期間における最終来院時のカプラシズマブ濃度は第 4 四分位（750.4 ± 157.3 ng/mL）が第 1 四分位（257.4 ± 74.1 ng/mL）の 2.7 倍であった。血小板数の正常化までの期間は 4 つの四分位群でほぼ同じであり（表 9 及び図 41）、曝露量が曝露－反応曲線のプラトーにあることを示唆している。

表 9 - Efficacy endpoints by PK quartile at the end of plasma exchange and end of the study drug treatment period in aTTP patients from the Phase II and III studies in patients with aTTP

| **End of Plasma Exchange[a]** | **Quartile 1 (149-<286) N = 21** | **Quartile 2 (286-<404) N = 22** | **Quartile 3 (404-<517) N = 21** | **Quartile 4 (517-861) N = 22** | **Placebo - N = 110** |
|---|---|---|---|---|---|
| Drug concentration (ng/mL) | 220.3 ± 38.8 | 348.7 ± 39.7 | 445.7 ± 24.4 | 625.5 ± 87.3 | - |
| Time to confirmed platelet response (days) (95% CI) | | | | | |
| N events | 18 | 22 | 20 | 22 | 92 |
| N censored | 3 | 0 | 1 | 0 | 18 |
| 25th percentile | 2.27 | 1.75 | 1.82 | 1.72 | 2.53 |
| | (0.59; 2.92) | (0.70; 2.64) | (0.69; 2.68) | (0.79; 1.86) | (1.87; 2.76) |
| Median | 2.95 | 2.68 | 2.72 | 1.88 | 3.48 |
| | (2.27; 4.00) | (1.75; 2.86) | (1.82; 2.90) | (1.71; 2.74) | (2.87; 3.84) |
| 75th percentile | 4 | 2.96 | 2.99 | 2.83 | 5.7 |
| | (2.95; 4.92) | (2.70; 3.94) | (2.72; 15.11) | (1.88; 4.54) | (4.49; 9.79) |

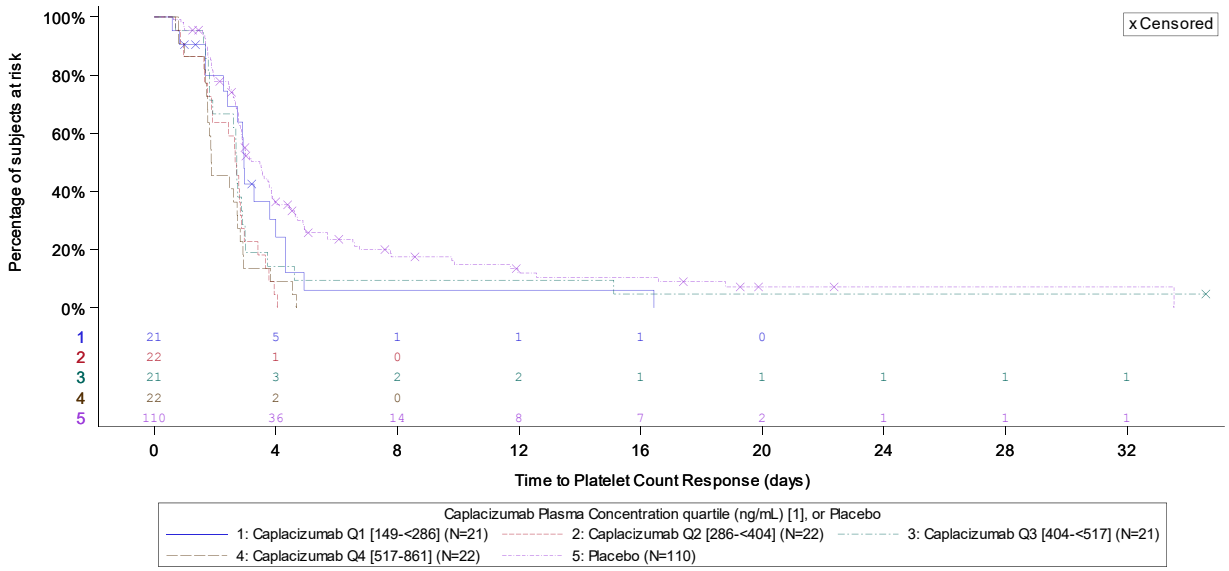
N = number of subjects in subgroup; CI = Confidence Interval; SD = standard deviation.

*a* Subjects randomized to treatment with caplacizumab are categorized by quartiles of the pre-dose Plasma Concentration closest to end of Daily PE. Subjects without a pre-dose concentration within ± 1 day of the end of Daily PE are excluded.

Quartiles are defined for subjects falling within 0%-≤25%, >25%-≤50%, >50%-≤75%, and >75%-100% of exposure. Subjects who had missing samples at end of plasma exchange or at the last treatment visit were excluded from the summary. Mean ± SD drug plasma levels are presented.

Plasma concentrations are retrieved from individual studies. Time to Platelet Count Response (with Phase III study definition applied to all subjects) is retrieved from integrated datasets.

図 41 - Exposure-response (time to confirmed platelet response) by quartile of caplacizumab exposure – Data pooled from the Phase II and III studies in patients with aTTP




Subjects randomized to treatment with caplacizumab are categorized by quartiles of the pre-dose Plasma Concentration closest to end of Daily PE. Subjects without a pre-dose concentration within +/- 1 day of the end of Daily PE are excluded. Plasma concentrations are retrieved from individual studies.
Time to Platelet Count Response (with HERCULES study definition applied to all subjects) is retrieved from integrated datasets.

PE 期間終了時及び治験薬投与期間終了時のいずれにおいても、カプラシズマブの曝露量が第 1 四分位から第4四分位まで高いほどTEAEや出血イベントの発生率が高くなる傾向は見られなかった(表 10)。

表 10 - Percentage of patients reporting adverse events by body system and preferred term at end of PE and end of study drug treatment by quartile of exposure from the Phase II and III studies in of subjects with in aTTP

| **End of Plasma Exchange**[a] | **Quartile 1 (149-<286) N=21** | | | **Quartile 2 (286-<404) N=22** | | | **Quartile 3 (404-<517) N=21** | | | **Quartile 4 (517-861) N=22** | | | **Placebo - N=110** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Drug concentration (ng/mL) | 220.3 ± 38.8 | | | 348.7 ± 39.7 | | | 445.7 ± 24.4 | | | 625.5 ± 87.3 | | | - | | |
| | n* | n | % | n* | n | % | n* | n | % | n* | n | % | n* | n | % |
| Any bleeding TEAE[b] | 7 | 5 | (23.8) | 9 | 6 | (27.2) | 12 | 6 | (28.5) | 13 | 7 | (31.8) | 41 | 23 | (20.9) |
| Eye disorders | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 1 | 1 | (4.7) | 0 | 0 | - | 1 | 1 | (0.9) |
| Gastrointestinal disorders | 3 | 3 | (14.2) | 3 | 3 | (13.6) | 2 | 2 | (9.5) | 3 | 3 | (13.6) | 3 | 3 | (2.7) |
| General disorders and administration site conditions | 2 | 2 | (9.5) | 1 | 1 | (4.5) | 1 | 1 | (4.7) | 2 | 2 | (9.0) | 5 | 5 | (4.5) |
| Injury, poisoning and procedural complications | 1 | 1 | (4.7) | 2 | 2 | (9.0) | 1 | 1 | (4.7) | 2 | 2 | (9.0) | 17 | 8 | (7.2) |
| Investigations | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 1 | 1 | (0.9) |
| Nervous system disorders | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 1 | 1 | (4.5) | 3 | 3 | (2.7) |
| Renal and urinary disorders | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 2 | 1 | (4.7) | 1 | 1 | (4.5) | 0 | 0 | - |
| Reproductive system and breast disorders | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 2 | 1 | (4.5) | 2 | 2 | (1.8) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 1 | 1 | (4.7) | 3 | 3 | (13.6) | 4 | 4 | (19.0) | 1 | 1 | (4.5) | 4 | 2 | (1.8) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 1 | 1 | (4.7) | 1 | 1 | (4.5) | 5 | 5 | (4.5) |

N = number of subjects in subgroup; n* = number of events; n = number of subjects with events; % = percentage of n based on N.

*a* Subjects randomized to treatment with caplacizumab are categorized by quartiles of the pre-dose Plasma Concentration closest to end of Daily PE. Subjects without a pre-dose concentration within +/- 1 day of the end of Daily PE are excluded.

*b* Treatment-emergent bleeding events (excluding TTP events), based on the Standardized MedDRA Query (SMQ) 'Haemorrhage terms (excluding laboratory terms)' with an onset date on or after the first dose of study medication. Subjects may have more than one AE per SOC and preferred term. At each level (SOC and preferred term) a subject is counted only once if he/she experienced one or more AE at that level. AEs are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 20.0 or higher)

表 10 - Percentage of patients reporting adverse events by body system and preferred term at end of PE and end of study drug treatment by quartile of exposure from the Phase II and III studies in of subjects with in aTTP (Continued)

| End of treatment[a] | Quartile 1 (100-<349) N=24 | | | Quartile 2 (349-<453) N=24 | | | Quartile 3 (453-<582) N=24 | | | Quartile 4 (582-<1380) N=25 | | | Placebo - N=97 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Drug concentration (ng/mL) | 257.4 ± 74.1 | | | 402.0 ± 29.0 | | | 504.6 ± 40.4 | | | 750.4 ± 157.3 | | | - | | |
| | n* | n | % | n* | n | % | n* | n | % | n* | n | % | n* | n | % |
| Any bleeding TEAE[b] | 52 | 18 | (75.0) | 33 | 13 | (54.1) | 29 | 12 | (50.0) | 24 | 12 | (48.0) | 68 | 34 | (35.0) |
| Eye disorders | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 1 | 1 | (4.1) | 1 | 1 | (4.0) | 1 | 1 | (1.0) |
| Gastrointestinal disorders | 11 | 9 | (37.5) | 10 | 6 | (25.0) | 4 | 4 | (16.6) | 6 | 5 | (20.0) | 7 | 7 | (7.2) |
| General disorders and administration site | 6 | 4 | (16.6) | 3 | 3 | (12.5) | 7 | 5 | (20.8) | 3 | 3 | (12.0) | 14 | 12 | (12.3) |
| Injury, poisoning and procedural | 8 | 5 | (20.8) | 3 | 2 | (8.3) | 2 | 2 | (8.3) | 2 | 2 | (8.0) | 17 | 9 | (9.2) |
| Musculoskeletal and connective tissue | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 1 | 1 | (1.0) |
| Nervous system disorders | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 1 | 1 | (4.1) | 0 | 0 | - | 1 | 1 | (1.0) |
| Renal and urinary disorders | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | 2 | 2 | (8.3) | 2 | 1 | (4.0) | 3 | 2 | (2.0) |
| Reproductive system and breast disorders | 6 | 4 | (16.6) | 1 | 1 | (4.1) | 1 | 1 | (4.1) | 2 | 2 | (8.0) | 4 | 4 | (4.1) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal | 18 | 10 | (41.6) | 15 | 9 | (37.5) | 9 | 8 | (33.3) | 6 | 4 | (16.0) | 9 | 5 | (5.1) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 1 | 1 | (4.1) | 1 | 1 | (4.1) | 1 | 1 | (4.1) | 1 | 1 | (4.0) | 9 | 8 | (8.2) |

N = number of subjects in subgroup; n* = number of events; n = number of subjects with events; % = percentage of n based on N.

*a* Subjects randomized to treatment with caplacizumab are categorized by quartiles of the pre-dose Plasma Concentration closest to end of Daily PE. Subjects without a pre-dose concentration within +/- 1 day of the end of Daily PE are excluded.

*b* Treatment-emergent bleeding events (excluding TTP events), based on the Standardized MedDRA Query (SMQ) 'Haemorrhage terms (excluding laboratory terms)' with an onset date on or after the first dose of study medication. Subjects may have more than one AE per SOC and preferred term. At each level (SOC and preferred term) a subject is counted only once if he/she experienced one or more AE at that level. AEs are coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 20.0 or higher)

## 3.3　特定の集団

### 3.3.1　民族的要因

#### 3.3.1.1　薬物動態

日本人及び白人健康被験者における薬物曝露量の比較（第 1 相試験 ALX0681-C103 2.1.4 項）

単回 IV 投与：日本人及び白人被験者にカプラシズマブ 10 mg を IV 投与したところ、日本人被験者の薬物曝露パラメータである $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は白人被験者と比較して平均 32%及び 27%高く、CL 及び $V_z$ はそれぞれ 20%及び 8.8%低いことが示された。この曝露量の差は、日本人と白人被験者のベースラインの vWF:Ag 濃度及び体重の差に起因するものと考えられた。白人被験者の結果は、やや大きいばらつきを示した。日本人及び白人被験者の平均半減期は、約 20 時間とほぼ同じ値を示した。血漿中カプラシズマブ PK パラメータの統計解析結果の要約を、表 11 に示す。カプラシズマブ 10 mg を単回 IV 投与した日本人（N = 8）及び白人被験者（N = 8）の体重の平均値±標準偏差は、それぞれ 66.5 ± 7.36 kg 及び 67.8 ± 12.47 kg であった。ベースラインの平均 vWF:Ag 濃度±標準偏差は、日本人被験者は 103.8 ± 30.86%、白人被験者は 88.6 ± 25.91%であった。

表 11 - Statistical assessment comparing intravenous caplacizumab pharmacokinetics between races

| Parameters (unit) | Geometric Means | | Geometric Mean Ratio | 90% Confidence Interval of Ratio |
|---|---|---|---|---|
| | N=8 Japanese | N=8 White | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1980 | 1501 | 1.319 | (0.983, 1.769) |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL) | 11560 | 9468 | 1.221 | (0.855, 1.744) |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | 16660 | 13070 | 1.274 | (0.915, 1.774) |

$C_{max}$ = maximum plasma concentration; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours; $AUC_{0\text{-}inf}$ = AUC from time zero to infinite time; h = hour
An analysis of variance (ANOVA) of the log-transformed pharmacokinetics (PK) parameters was used to assess the Geometric Mean (GM) of PK for Japanese versus White subjects with intravenous dosing. PK parameters were the dependent variables and race was included as explanatory variable in the Mixed Model. GMs, ratio of geometric means (GMR) and their confidence intervals (CIs) are shown on the original scale of measurement.

単回 SC 投与：日本人及び白人被験者にカプラシズマブ 10 mg を単回投与したところ、日本人被験者の薬物曝露パラメータである $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は白人被験者と比較して平均 28 及び 23%高く、CL 及び $V_z$ はそれぞれ 16%及び 11%低いことが示された。この曝露量の差は、日本人と白人被験者のベースラインの vWF:Ag 濃度及び体重の差に起因するものと考えられた。日本人及び白人被験者では、$t_{1/2}$、見かけの全身クリアランス及び見かけの分布容積の平均値は同様であった。血漿中カプラシズマブ PK パラメータの統計解析結果の要約を、表 12 に示す。カプラシズマブ 10 mg を単回 SC 投与した日本人

（N = 8）及び白人被験者（N = 8）の体重の平均値±標準偏差は、それぞれ 56.9 ± 3.31 kg 及び 66.3 ± 10.25 kg であった。ベースライン vWF:Ag 濃度の平均値±標準偏差については、日本人被験者は 111.4 ± 33.02%で、白人被験者は 102 ± 28.56%であった。

表 12 - Statistical assessment comparing subcutaneous caplacizumab pharmacokinetics between races

| Parameters (unit) | Geometric Means | | Geometric Mean Ratio | 90% Confidence Interval of Ratio |
|---|---|---|---|---|
| | N=8 Japanese | N=8 White | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 723.5 | 563.7 | 1.283 | (1.026, 1.606) |
| $AUC_{0-24}$ (ng•h/mL) | 22990 | 16870 | 1.363 | (0.918, 2.023) |
| $AUC_{0-inf}$ | 30340 | 24750 | 1.226 | (0.874, 1.719) |

$C_{max}$ = maximum plasma concentration; $AUC_{0-24}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours; $AUC_{0-inf}$ = AUC from time zero to infinite time; h = hour
An analysis of variance (ANOVA) of the log-transformed pharmacokinetics (PK) parameters was used to assess the Geometric Mean (GM) of PK for Japanese versus White subjects with subcutaneous dosing. PK parameters were the dependent variables and race was included as explanatory variable in the Mixed Model. GMs, ratio of geometric means (GMR) and their confidence intervals (CIs) are shown on the original scale of measurement.

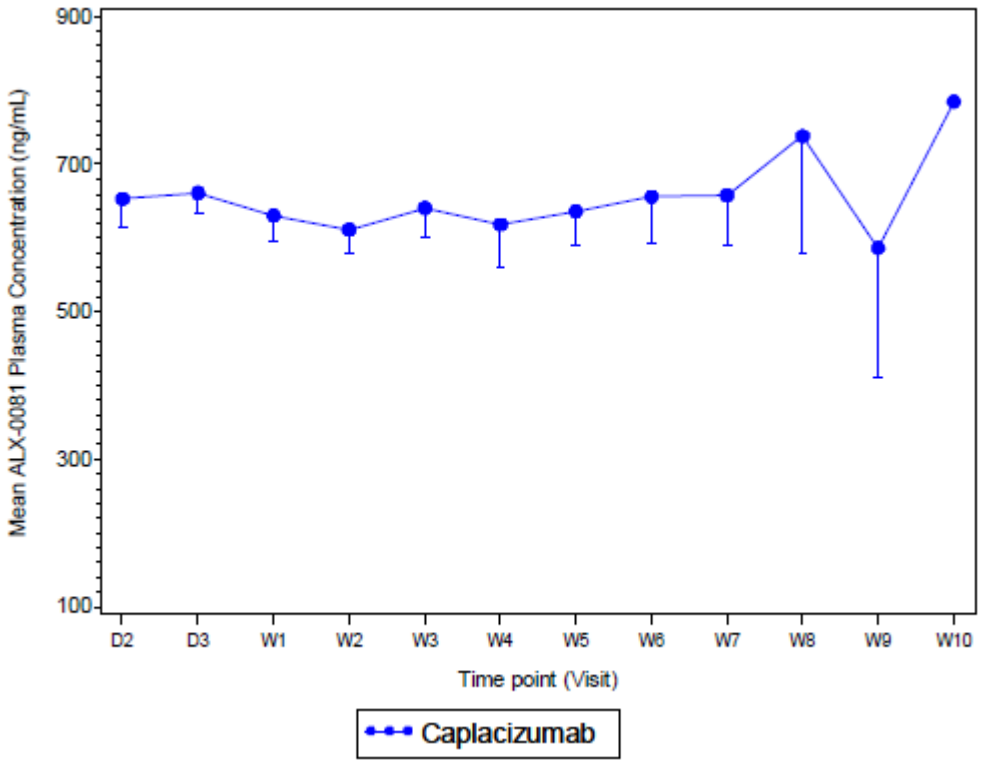
日本人及び白人被験者の相対的なバイオアベイラビリティは類似しており、全体的に PK は類似していると考えられた。したがって、民族的要因を考慮した PK に基づいて用量を調整する必要はないと考えられる。

また、ALX0681-C103 試験では、母集団 PK 解析を実施した（3.3.1.3 項及び Module 5.3.4.2 [REP-4-ALX-antiVWF-PMX-1]）。母集団 PK 解析の結果、人種（白人対日本人）は PK 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（3.3.1.3 項）。

日本人（日本第 2/3 相試験 ALX0681-C202［2.2.4 項］）及び海外の後天性 TTP 被験者における薬物曝露量の比較

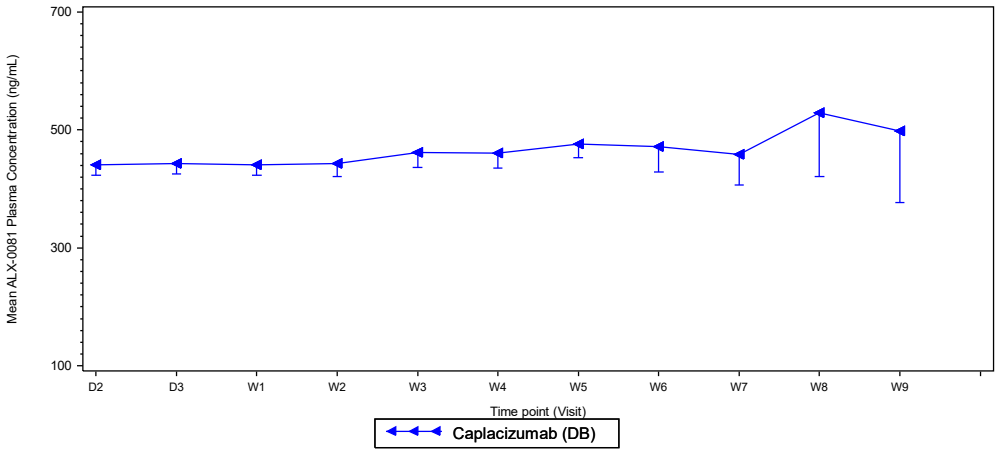
連日 PE 期間の終了時（第 1 週、すなわち連日 PE を中止した翌日）、カプラシズマブの平均±標準偏差トラフ血漿中濃度±標準偏差は 630 ± 153 ng/mL であった。その後、連日 PE 後の二重盲検期間において、カプラシズマブの平均血漿中濃度は 611～738 ng/mL の範囲であった。日本の後天性 TTP 被験者（ALX0681-C202［EFC16297］）で観察されたカプラシズマブ濃度は、海外の後天性 TTP 被験者（ALX0681-C301［HERCULES］試験）で観察された広い濃度範囲内に収まっているものの、ALX0681-C301（HERCULES）試験で観察された濃度よりも高い結果であった（図 42、図 43 及び表 13）。

図 42 - Mean (SD) total caplacizumab (ALX-0081) plasma concentration-time profiles in the Phase II/III Japanese study (ALX0681-C202［EFC16297］) in aTTP patients




Analysis period: first treatment period (from start of the study up to recurrence of TTP or study completion/discontinuation [if earlier])

図 43 - Mean (SD) total caplacizumab (ALX-0081) plasma concentration-time profiles in the oversea Phase III study (ALX0681-C301［HERCULES］) in aTTP patients




Analysis period: double blind (DB) treatment period (from start of the study up to recurrence of TTP or study completion/discontinuation [if earlier])

表 13 - Mean total caplacizumab (ALX-0081) plasma levels observed in the Phase II/III Japanese study (ALX0681-C202［EFC16297］) and in the oversea Phase III study (ALX0681-C301［HERCULES］) in aTTP patients

| Timepoint | ALX0681-C301 (HERCULES) | | | ALX0681-C202（EFC16297） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DB/First Treatment period[a] | n | Mean ± SD (ng/mL) | CV% | n | Mean ± SD (ng/mL) | CV% |
| Day 2 | 69 | 441 ± 147 | 33.2 | 21 | 653 ± 176 | 27.0 |
| Day 3 | 68 | 443 ± 139 | 31.5 | 21 | 661 ± 121 | 18.3 |
| Week 1 | 59 | 441 ± 136 | 31.0 | 19 | 630 ± 153 | 24.3 |
| Week 2 | 57 | 443 ± 162 | 36.6 | 17 | 611 ± 126 | 20.7 |
| Week 3 | 54 | 462 ± 182 | 39.4 | 17 | 641 ± 167 | 26.1 |
| Week 4 | 56 | 460 ± 184 | 39.9 | 15 | 618 ± 220 | 35.5 |
| Week 5 | 57 | 476 ± 176 | 37.0 | 14 | 636 ± 168 | 26.5 |
| Week 6 | 19 | 472 ± 187 | 39.6 | 7 | 656 ± 170 | 25.9 |
| Week 7 | 17 | 458 ± 210 | 45.9 | 7 | 658 ± 178 | 27.1 |
| Week 8 | 12 | 529 ± 374 | 70.6 | 3 | 738 ± 274 | 37.1 |
| Week 9 | 9 | 498 ± 362 | 72.8 | 2 | 587 ± 248 | 42.3 |
| Week 10 | - | - | - | 1 | 785 | NC |

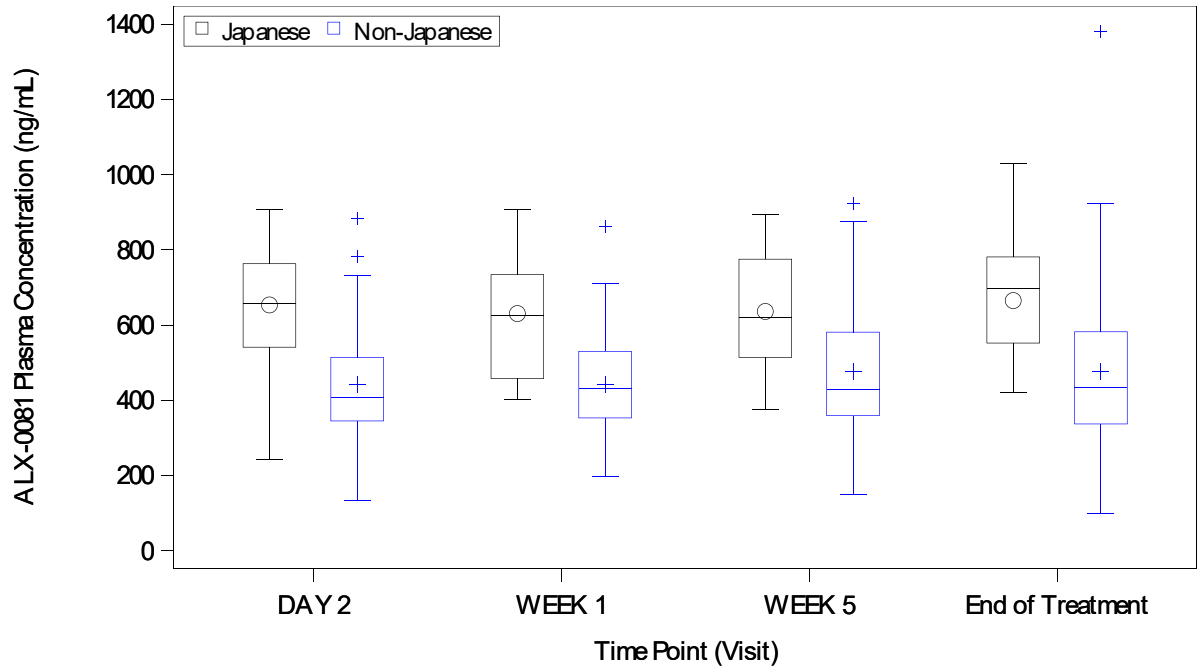
*a* First treatment period for ALX0681-C202(EFC16297) and double blind (DB) treatment period for ALX0681-C301 (HERCULES): from start of the study up to recurrence of TTP or study completion/discontinuation (if earlier)

Day 2-3 is daily PE period, Week 1 - Week 9 is post-daily PE period, FU = follow-up.

Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.2.1] and Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Table 47]

図 44 の箱ひげ図では、4 つの時点で観察された濃度の直接比較が可能である。図 44 の箱ひげ図では、Day 2（連日 PE 期間の時点）、Week 1（連日 PE 期間後の最初の時点）、Week 5（連日 PE 期間後の定常状態の時点）、及び投与終了の 4 つの時点で観察された濃度を直接比較することができる。

図 44 - Comparison total caplacizumab (ALX-0081) exposure between Japanese (ALX0681-C202 [EFC16297]) and non-Japanese ALX0681-C301 (HERCULES) aTTP patients during treatment with 10 mg caplacizumab




| Number of subjects | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Japanese | 21 | 19 | 14 | 18 |
| Non-Japanese | 69 | 59 | 57 | 65 |

End of treatment: the pre-dose plasma concentration closest to end of study drug treatment during the first treatment period for Japanese patients ALX0681-C202 (EFC16297) or double blind(DB) treatment period for non-Japanese subjects (HERCULES) in Post-Daily PE. Subjects without a pre-dose concentration in Post-Daily PE are excluded. Box and whisker plots (median; inter-quartile range; 1.5 * Inter-quartile range) are shown for total-ALX-0081 plasma levels at four timepoints: Day 2 (daily plasma exchange period timepoint), Week 1 (first timepoint in the post-daily plasma exchange period), Week 5 (steady-state timepoint in the post-daily plasma exchange period), and end-of-treatment timepoint.
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/QREG_CN_2021/REPORT/PGM/pk_bplot_drug2_pool_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_bplot_drug2_pool_s_f_i.rtf (02SEP2021 0:43)

海外で実施された第 2 相及び第 3 相試験に組み入れられた海外の後天性被験者を、カプラシズマブ曝露量の四分位値で層別化し、日本人及び非日本人間のより詳細な比較を実施した。日本人の後天性 TTP 被験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 被験者の第 4 四分位で観察されたものと同程度であった（表 14 及び図 45）。

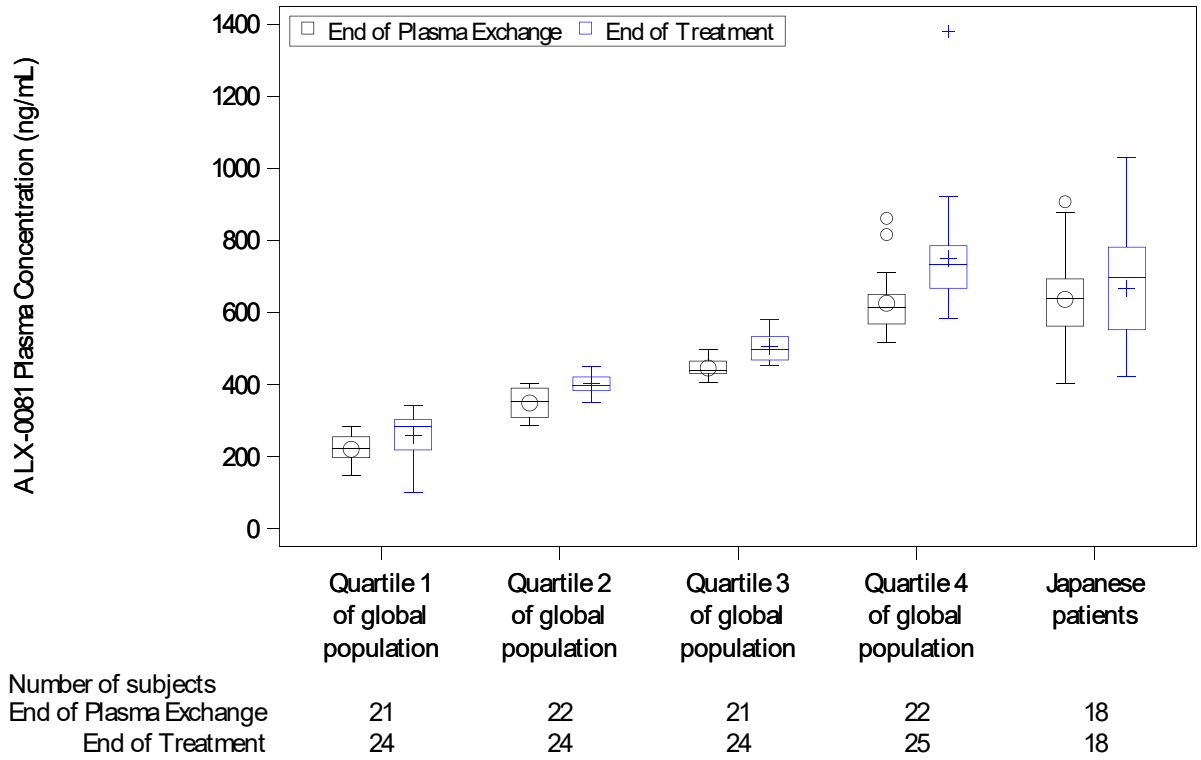
表 14 - Mean caplacizumab (ALX-0081) plasma levels observed in Japanese (ALX0681-C202［EFC16297］) and non-Japanese (global population pooled from the phase II［TITAN］and phase III［HERCULES］studies, stratified by quartile of exposure) aTTP patients during treatment with 10 mg caplacizumab

| | **ALX-0081 plasma concentrations (ng/mL)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Non-Japanese (global population) | | | | Japanese |
| End of plasma exchange[a] | Q1 (n=21) (149-<286) | Q2 (n=22) (286-<404) | Q3 (n=21) (404-<517) | Q4 (n=22) (517-861) | Safety population (n=18) |
| Drug concentration (ng/mL) | 220 ± 38.8 | 348.7 ± 39.7 | 445.7 ± 24.4 | 625.5 ± 87.3 | 636± 149 |
| End of treatment[b] | Q1 (n=24) (100-<349) | Q2 (n=24) (349-<453) | Q3 (n=24) (453-<582) | Q4 (n=25) (582-<1380) | Safety population (n=18) |
| Drug concentration (ng/mL) | 257.4 ± 74.1 | 402.0 ± 29.0 | 504.6 ± 40.4 | 750.4 ± 157.3 | 665± 164 |

*a* The pre-dose plasma concentration closest to end of Daily PE. Subjects without a pre-dose concentration within +/- 1 day of the end of Daily PE are excluded.

*b* The pre-dose plasma concentration closest to end of study drug treatment during the first treatment period for Japanese patients or single blind/double blind treatment period for non-Japanese subjects (global population) in Post-Daily PE. Subjects without a pre-dose concentration in Post-Daily PE are excluded.

図 45 - Comparison of mean caplacizumab (ALX-0081) plasma levels between Japanese (ALX0681-C202［EFC16297］and non-Japanese (global population pooled from the phase II ALX-0681-2.1/10［TITAN］and phase III ALX0681-C301［HERCULES］studies, stratified by quartile of exposure) aTTP patients during treatment with 10 mg caplacizumab




| Number of subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| End of Plasma Exchange | 21 | 22 | 21 | 22 | 18 |
| End of Treatment | 24 | 24 | 24 | 25 | 18 |

End of plasma exchange: the pre-dose plasma concentration closest to end of Daily PE. Subjects without a pre-dose concentration within +/- 1 day of the end of Daily PE are excluded.
End of treatment: the pre-dose plasma concentration closest to end of study drug treatment during the first treatment period for Japanese patients or single blind/double blind treatment period for non-Japanese subjects (global population) in Post-Daily PE. Subjects without a pre-dose concentration in Post-Daily PE are excluded.
Box and whisker plots (median; inter-quartile range; 1.5 * Inter-quartile range) are shown for total-ALX-0081 plasma levels at four timepoints: Day 2 (daily plasma exchange period timepoint), Week 1 (first timepoint in the post-daily plasma exchange period), Week 5 (steady-state timepoint in the post-daily plasma exchange period), and end-of-treatment timepoint.
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/QREG_CN_2021/REPORT/PGM/pk_bplot_drug3_pool_s_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/pk_bplot_drug3_pool_s_f_i.rtf (03SEP2021 4:45)

以上のように、日本人及び白人健康被験者にカプラシズマブ 10 mg を単回 IV 又は SC 投与したところ、日本人被験者の薬物曝露は白人被験者と比較してわずかに高かったが、この曝露量の差は、日本人と白人被験者のベースラインの vWF:Ag 濃度及び体重の差に起因するものと考える。また、日本の後天性 TTP 被験者で観察されたカプラシズマブ濃度は、海外の後天性 TTP 被験者で観察された濃度の幅広い範囲内に収まっているものの、平均的には海外集団で観察された濃度よりも高値を示した。海

外の後天性 TTP 被験者を曝露量の四分位で層別化した後、カプラシズマブの有効性及び安全性のプロファイルを比較した結果、4 つの四分位で有効性と安全性は同様であることが示された。日本人の後天性 TTP 被験者におけるカプラシズマブ血漿中濃度は、海外の被験者の第 4 四分位で観察された血漿中濃度と同程度であったことから、日本人の有効性及び安全性は海外の被験者と同様であると考えられ、このことは日本の第 2/3 相試験である ALX0681-C202（EFC16297）でも確認されている（2.2.2 項及び 2.2.4 項）。したがって、日本人の後天性 TTP 被験者と海外の後天性 TTP 被験者との PK の違いは、臨床的には重要な意味を持たないと考えられる。

### 3.3.1.2　薬力学

日本人及び白人健康被験者における PD の比較（第 1 相試験 ALX0681-C103 2.1.4 項）

PD は、日本人及び白人被験者間で類似していた（図 46、図 47、図 48 及び図 49）。カプラシズマブ 10 mg を単回 IV 又は SC 投与した被験者では、RICO の阻害は日本人及び白人被験者で同程度であり、それぞれ投与後 24 及び 48 時間までに RICO が完全に阻害された（20%未満）。

図 46 - Mean (± SD) of ristocetin cofactor activity (RICO) concentration-time curve for caplacizumab versus placebo after single IV administration (safety population)

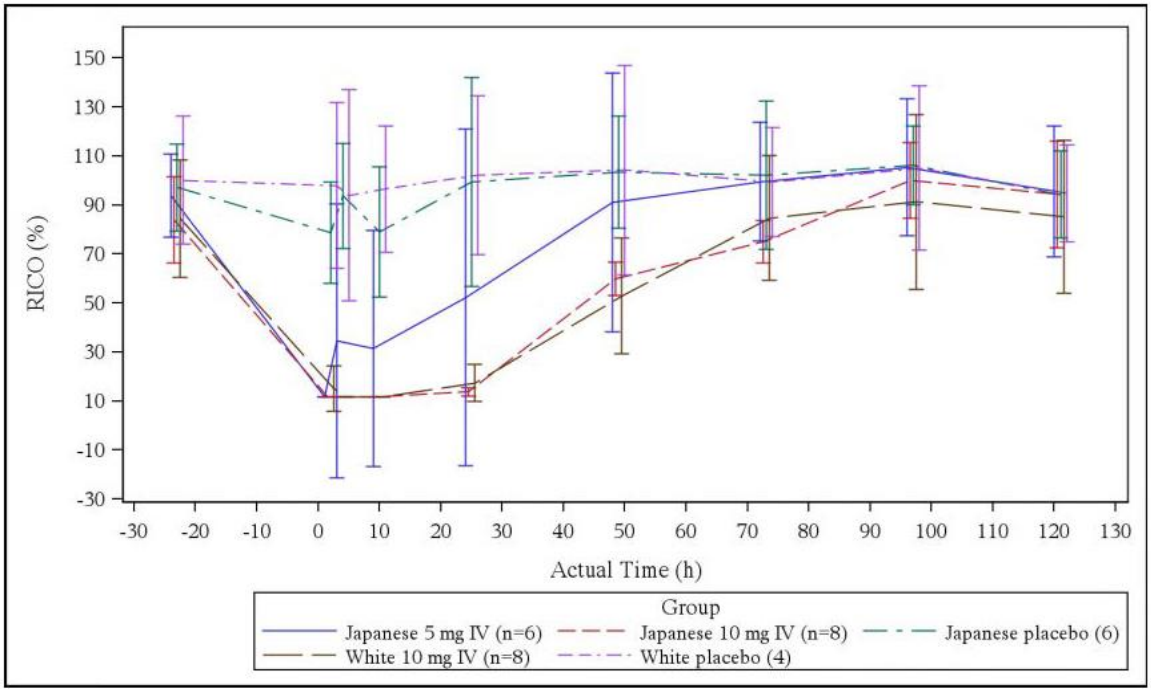


図 47 - Mean (± SD) of ristocetin cofactor activity (RICO) concentration-time curve for caplacizumab versus placebo after single SC administration (safety population)

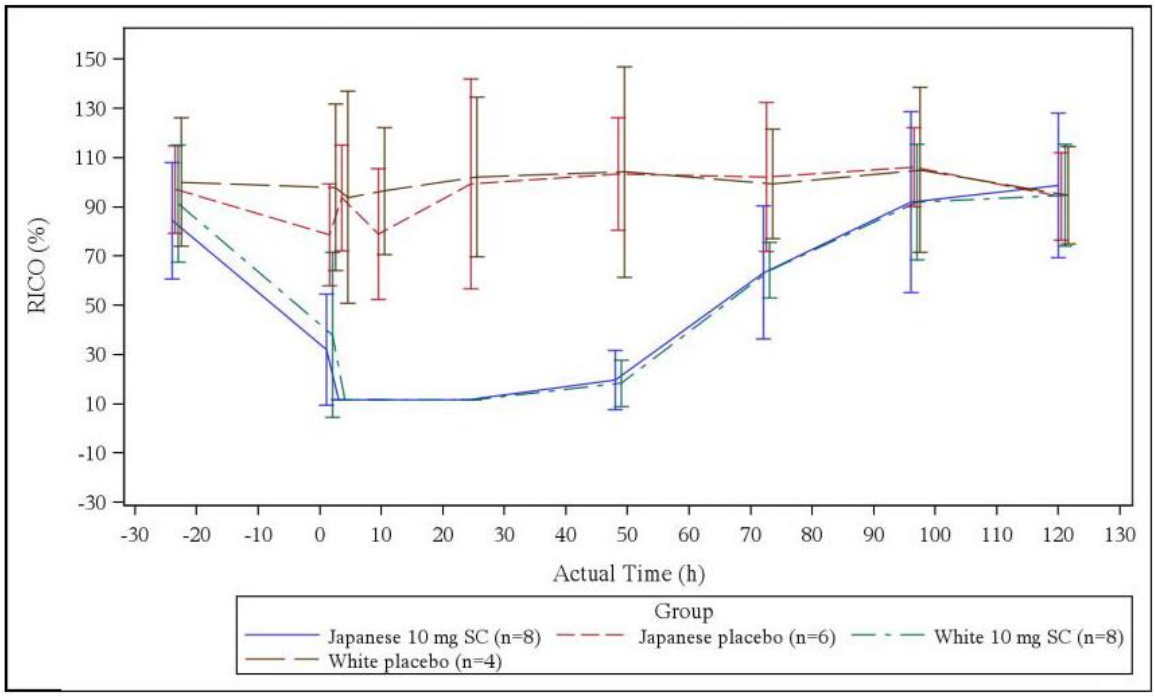


図 48 - Mean (± SD) of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) concentration-time curve for caplacizumab versus placebo after single IV administration (safety population)

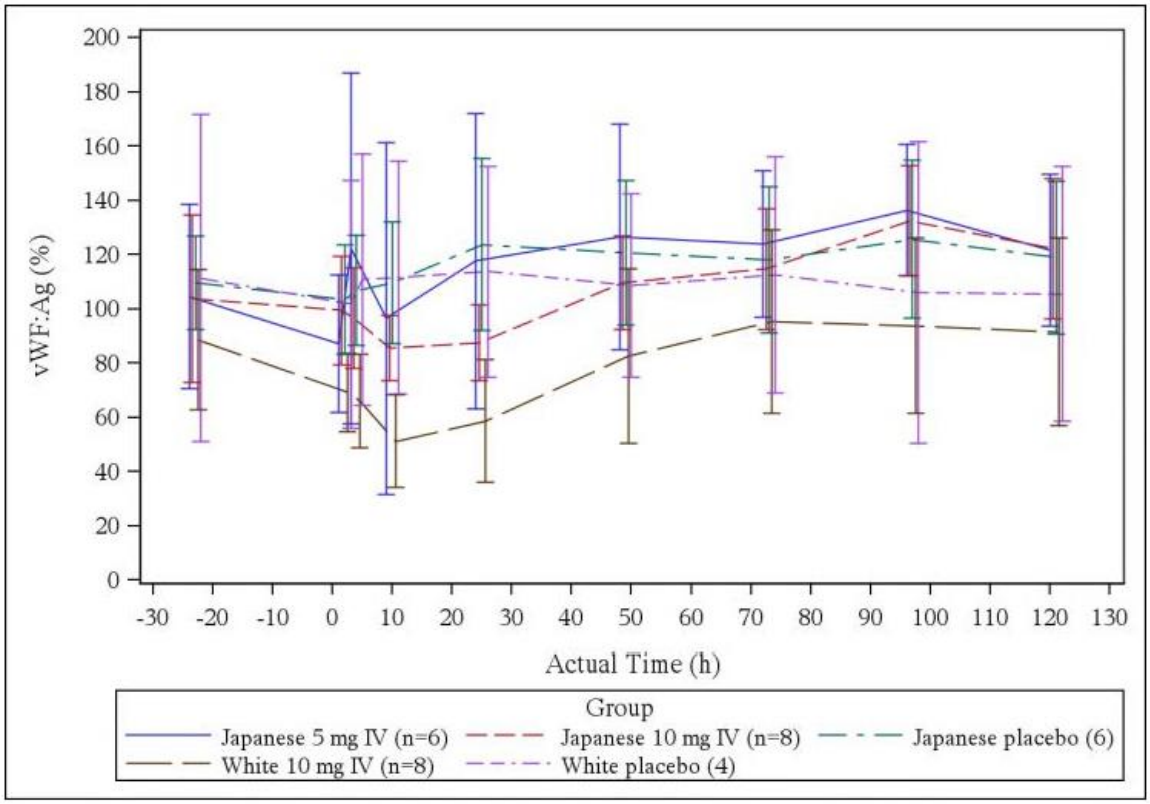
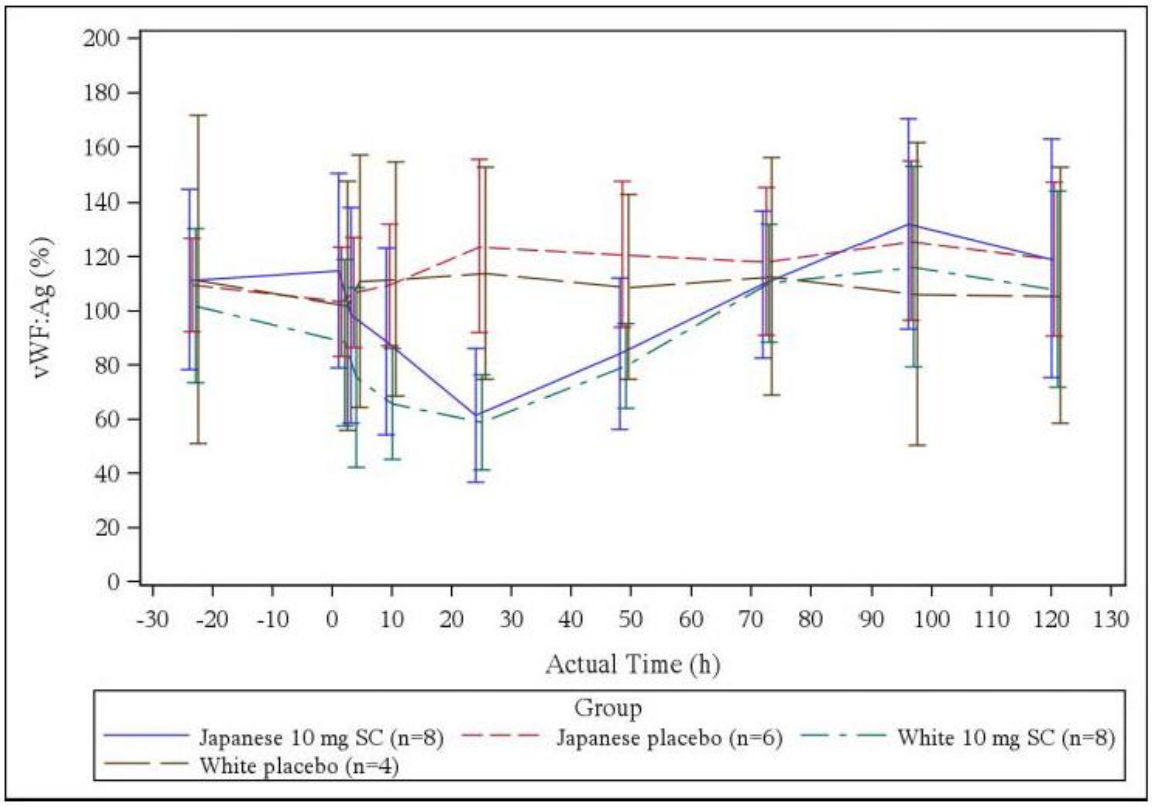


図 49 - Mean (± SD) of von Willebrand Factor Antigen (vWF:Ag) concentration-time curve for caplacizumab versus placebo after single SC administration (safety population)



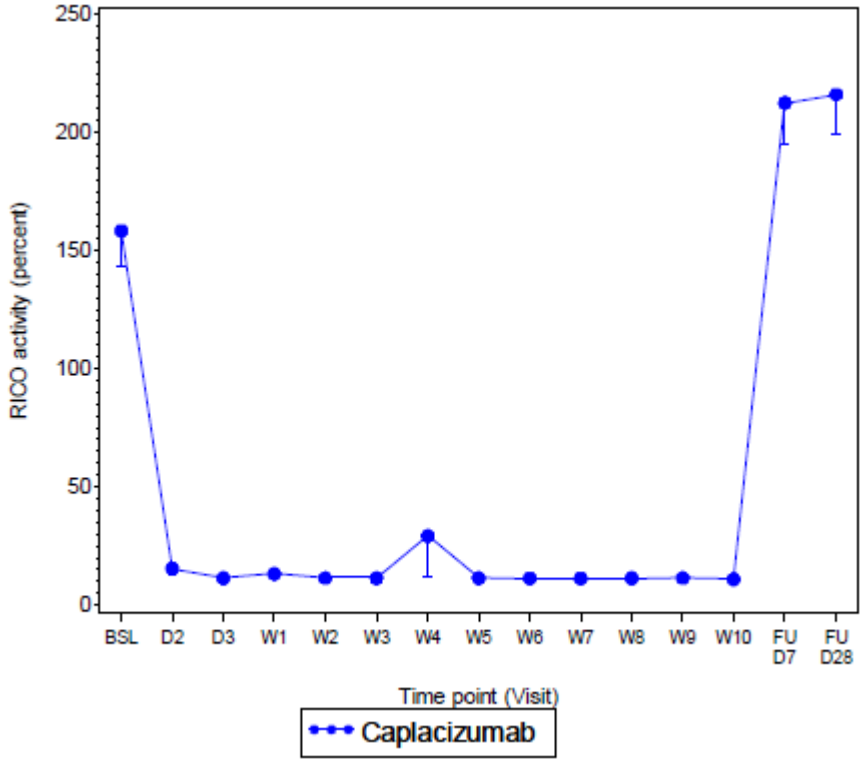

日本（国内第 2/3 相試験 ALX0681-C202［EFC16297］2.2.4 項）及び海外の後天性 TTP 被験者における PD の比較

日本人被験者ではカプラシズマブの平均曝露量がやや高いことが確認されたが、日本（日本第 2/3 相 ALX0681-C202［EFC16297］試験）及び海外の後天性 TTP 被験者（ALX0681-C301［HERCULES］試験）で観察された薬力学的プロファイルは類似している。

RICO：日本で実施された第 2/3 相 ALX0681-C202（EFC16297）試験において、ベースライン時の RICO の平均値±標準偏差は 158 ± 67.8%であったのに対し、海外の ALX0681-C301（HERCULES）試験のカプラシズマブ群では 123 ± 53.4%であった（表 15）。両試験において、カプラシズマブ投与後の最初の評価時点である連日 PE の Day 2 までに、平均 RICO は 20%未満のレベルまで低下した（20%未満の活性はカプラシズマブ薬理活性の閾値を表す）。カプラシズマブ投与後の平均 RICO は、ALX0681-C202（EFC16297）試験の Week 4 及び後天性 TTP が再発した 1 名の被験者を除き、両試験ともに 20%未満を維持した。Week 4 の時点で、日本のコホートにおける RICO の平均値は 29.2%であり、基準値である 20%を僅かに上回っていた。これは、鼻出血のためにカプラシズマブ投与を中止した被験者から得られた結果が 280%と異常になっていたためである。Week 4 に採取した他の全ての試料では、RICO は 20%未満であった。

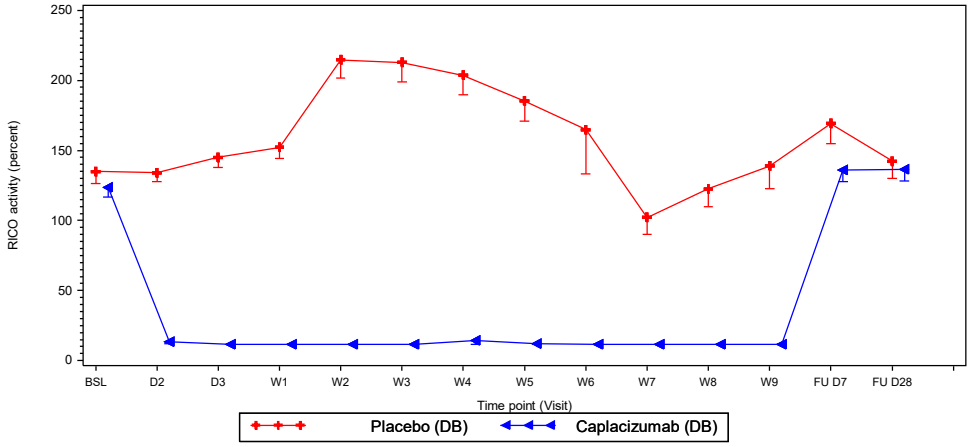
治験薬最終投与後の追跡調査期間中、1 回目（最終投与後 7 日目）及び 2 回目（最終投与後 28 日目）の来院時に測定した RICO 平均値は、ベースラインと同様のレベルに回復していた（図 50 及び図 51）。

図 50 - Mean (SD) RICO activity (%)-time profiles in Japanese aTTP patients in the Japanese Phase II/III study (ALX0681-C202［EFC16297］)




Analysis period: first treatment period (from start of the study up to recurrence of TTP or study completion/discontinuation [if earlier])
RICO values of <20% represents the threshold for pharmacological activity of caplacizumab; Day 2-3 is daily PE period, Week 1 - Week 10 is post-daily PE period, FU = follow-up. Graphs shows mean ± standard error of the mean

図 51 - Mean (SD) RICO activity (%)-time profiles in the global aTTP patients in the global Phase III study (HERCULES)




Analysis period: double blind (DB) treatment period (from start of the study up to recurrence of TTP or study completion/discontinuation [if earlier])
RICO values of <20% represents the threshold for pharmacological activity of caplacizumab; Day 2-3 is daily PE period, Week 1 - Week 9 is post-daily PE period, FU = follow-up. Graphs shows mean ± standard error of the mean.

表 15 - Comparison of mean RICO activity (%) in global Phase III (HERCULES) and in Japanese Phase II/III (ALX0681-C202［EFC16297］) studies in aTTP patients

| Timepoint | ALX0681-C301 (HERCULES) | | | ALX0681-C202 (EFC16297) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DB/First Treatment period[a] | n | Mean ± SD (%) | CV% | n | Mean ± SD (%) | CV% |
| Baseline | 66 | 123 ± 53.4 | 43.3 | 21 | 158 ± 67.8 | 42.8 |
| Day 2 | 69 | 13.5 ± 11.8 | 87.4 | 21 | 15.4 ± 13.1 | 84.8 |
| Day 3 | 68 | 11.6 ± 0.38 | 3.26 | 21 | 11.4 ± 0.33 | 2.90 |
| Week 1 | 61 | 11.6 ± 0.37 | 3.21 | 19 | 13.2 ± 7.86 | 59.7 |
| Week 2 | 56 | 11.6 ± 0.37 | 3.19 | 17 | 11.4 ± 0.34 | 3.02 |
| Week 3 | 53 | 11.7 ± 0.51 | 4.35 | 17 | 11.3 ± 0.35 | 3.06 |
| Week 4 | 55 | 14.5 ±21.2 | 147 | 15 | 29.2 ± 69.3 | 237 |
| Week 5 | 54 | 11.9 ± 1.47 | 12.4 | 14 | 11.4 ± 0.36 | 3.18 |
| Week 6 | 19 | 11.6 ± 0.37 | 3.20 | 7 | 11.2 ± 0.33 | 2.93 |
| Week 7 | 18 | 11.6 ±0.39 | 3.35 | 7 | 11.2 ± 0.33 | 2.93 |
| Week 8 | 14 | 11.5 ±0.41 | 3.56 | 3 | 11.3 ±0.46 | 4.10 |
| Week 9 | 9 | 11.8 ± 0.29 | 2.45 | 2 | 11.4 ± 0.57 | 4.96 |
| FU Day 7 | 58 | 136 ± 65.3 | 48.0 | 19 | 208 ± 75.4 | 36.2 |
| FU Day 28 | 56 | 136 ± 60.6 | 44.4 | 20 | 213 ± 79.3 | 37.2 |

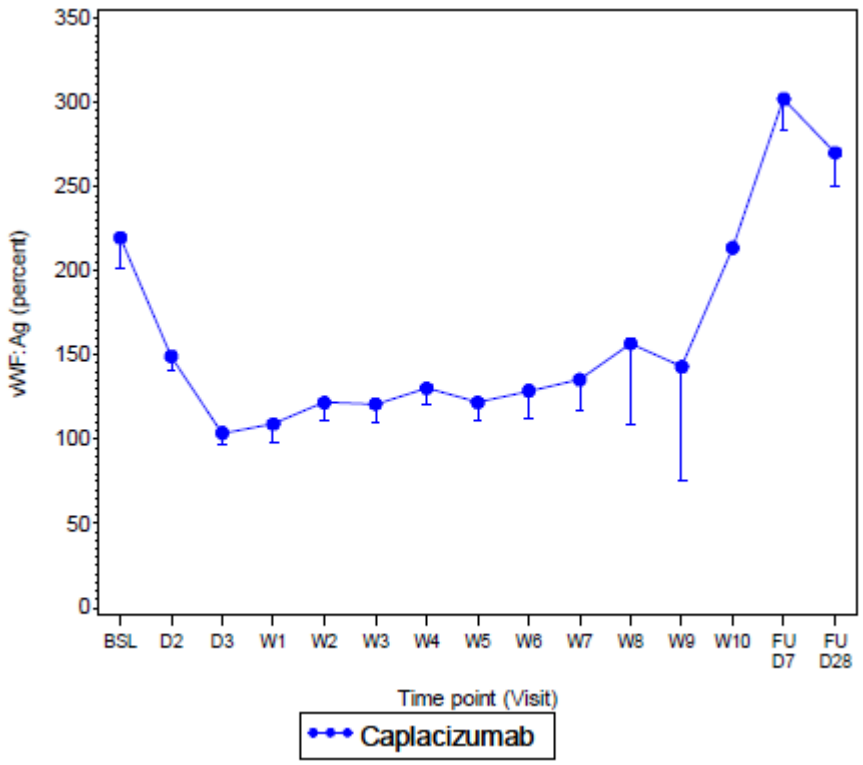
*a* First treatment period for ALX0681-C202 (EFC16297) and double blind (DB) treatment period for HERCULES: from start of the study up to recurrence of TTP or study completion/discontinuation［if earlier］

Day 2-3 is daily PE period, Week 1 - Week 9 is post-daily PE period, FU = follow-up.

Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.3.1], Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Table 50]

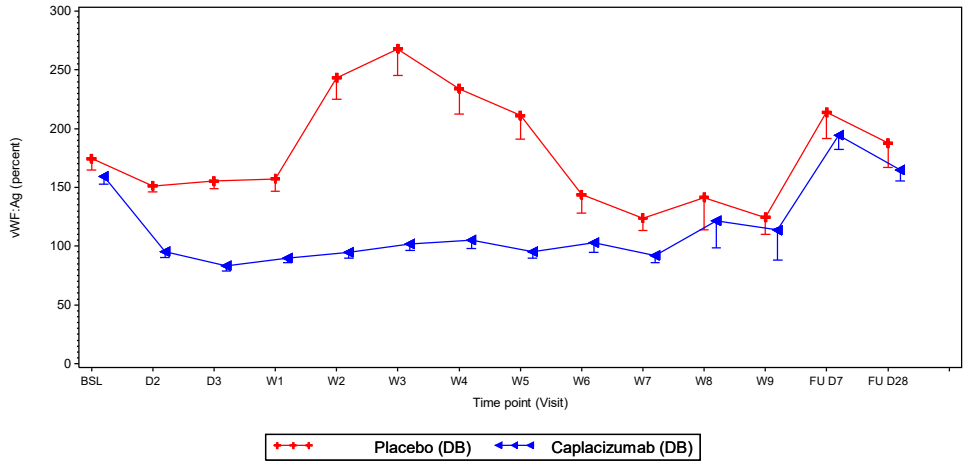
vWF:Ag：ALX0681-C301（HERCULES）試験のカプラシズマブ群では、ベースライン時の vWF:Ag の平均値 ± 標準偏差は、159 ± 52.4%であったのに対し、国内第 2/3 相 ALX0681-C202（EFC16297）試験では、は 220 ± 85.1%であった（表 16）。ALX0681-C202（EFC16297）試験では、平均 vWF:Ag 濃度が急速に低下し、ALX0681-C301（HERCULES）試験の二重盲検連日 PE 期間中の 48%に対し、治験薬投与 3 日目には 53%の低下が見られた。その後、vWF:Ag 濃度は、連日 PE 後の期間に僅かに上昇したものの、後天性 TTP が再発した被験者を除いて、ベースライン値を下回る濃度を維持した。追跡調査期間中、両試験ともに vWF:Ag 濃度はベースラインまで急速に回復した(図 52、図 53 及び表 16)。

図 52 - Mean (SD) vWF:Ag (%)-time profiles in Japanese aTTP patients in the Japanese Phase II/III study (ALX0681-C202［EFC16297］)




Analysis period: first treatment period (from start of the study up to recurrence of TTP or study completion/discontinuation [if earlier])
Day 2-3 is daily PE period, Week 1 - Week 10 is post-daily PE period, FU = follow-up. Graphs shows mean ± standard error of the mean.

図 53 - Mean (SD) vWF:Ag (%)-time profiles in the global aTTP patients in the global Phase III study (HERCULES)




Analysis period: first treatment period (from start of the study up to recurrence of TTP or study completion/discontinuation［if earlier］)
Day 2-3 is daily PE period, Week 1 - Week 10 is post-daily PE period, FU = follow-up. Graphs shows mean ± standard error of the mean.

表 16 - Comparison of mean VWF:Ag levels (%) in global Phase III (ALX0681-C301［HERCULES］) and in Japanese Phase II/III (ALX0681-C202[EFC16297]) studies in aTTP patients

| Timepoint | ALX0681-C301 (HERCULES) | | | ALX0681-C202 (EFC16297) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DB Treatment period[a] | n | Mean ± SD (%) | CV (%) | n | Mean ± SD (%) | CV (%) |
| Baseline | 65 | 159 ± 52.4 | 32.8 | 21 | 220 ± 85.1 | 38.7 |
| Day 2 | 68 | 95.2 ± 40.4 | 42.5 | 21 | 149 ± 39.3 | 26.4 |
| Day 3 | 68 | 83.2 ± 34.8 | 41.9 | 21 | 104 ± 34.7 | 33.4 |
| Week 1 | 59 | 89.8 ± 30.8 | 34.3 | 18 | 109 ± 46.3 | 42.4 |
| Week 2 | 55 | 94.7 ± 37.7 | 39.8 | 17 | 122 ± 43.2 | 35.5 |
| Week 3 | 53 | 102 ± 40.7 | 40.0 | 17 | 121 ± 44.6 | 36.9 |
| Week 4 | 55 | 105 ± 53.0 | 50.4 | 15 | 130 ± 39.4 | 30.2 |
| Week 5 | 52 | 95.5 ± 40.5 | 42.4 | 14 | 122 ± 41.0 | 33.6 |
| Week 6 | 19 | 103 ± 35.7 | 34.7 | 7 | 129 ± 43.7 | 34.0 |
| Week 7 | 17 | 92.0 ± 25.9 | 28.2 | 7 | 135 ± 47.8 | 35.3 |
| Week 8 | 14 | 121 ± 84.4 | 69.6 | 3 | 157 ± 83.6 | 53.3 |
| Week 9 | 9 | 114 ± 76.8 | 67.6 | 2 | 143 ± 95.2 | 66.5 |
| FU Day 7 | 58 | 194 ± 90.7 | 46.7 | 19 | 296 ± 79.4 | 26.8 |
| FU Day 28 | 55 | 165 ± 70.7 | 42.8 | 20 | 267 ± 88.7 | 33.2 |

*a* First treatment period for ALX0681-C202 (EFC16297) and double blind (DB) treatment period for HERCULES: from start of the study up to recurrence of TTP or study completion/discontinuation［if earlier］
Day 2-3 is daily PE period, Week 1 - Week 9 is post-daily PE period, FU = follow-up.
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.3.1], Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Table 48]

以上をまとめると、日本人被験者のカプラシズマブの平均曝露量がやや高いことが確認されたが、二つの試験で観察された薬力学的プロファイルは類似していると考えられる。

安全性

日本人患者を対象とした ALX0681-C202（EFC16297）試験で観察された全体的な安全性プロファイルは、ALX0681-C301（HERCULES）試験で観察されたものと同等であった。出血イベントの発生率は、ALX0681-C301（HERCULES）試験の被験者に比べて低い。ALX0681-C301（HERCULES）試験では、カプラシズマブによる二重盲検試験期間中に 1 回以上の出血イベント（SMQ「Haemorrhage」、基本語の TTP を含む）が発現した被験者の割合は 69.0%であった。C301 試験については、二重盲検カプラシズマブ群で 9 名（12.7%）に TTP が発現した。TTP 被験者 9 名を除外した後、1 回以上の出血イベント（SMQ「Haemorrhage」、基本語の TTP を除外）が発現した被験者の割合は、ALX0681-C301（HERCULES）試験では約 56.3%、ALX0681-C202（EFC16297）試験では 33.3%であった。

結論

第 2-3 相海外臨床試験で観察されたカプラシズマブの曝露量を四分位に層別化したところ、曝露量の多い被験者で TEAE の発生率が高いという傾向は見られなかった（2.2.2 項、2.2.4 項、表 9 及び表 10）国内の後天性 TTP 被験者で観察された平均的なカプラシズマブ曝露量は、海外の被験者に比べて高かったが、海外被験者における曝露量の第 4 四分位に近い値であった。国内の後天性 TTP 被験者においても、海外の第 2-3 相試験と同様に、vWF 活性を迅速かつ完全に阻害する薬力学的プロファイル（vWF:RICO）が認められた。日本と海外の後天性 TTP 被験者で観察された類似した薬力学的及び安全性プロファイルに基づき、日本人集団で観察された平均的な高い曝露量は、臨床的に有意な関連性はなく、用量調整の必要はないと考えられる。

### 3.3.1.3 母集団 PK/PD 解析：民族的要因の効果

＜日本人健康被験者（Module 5.3.4.2 [REP-4-ALX-antiVWF-PMX-1]、[REP-5-JAPSIM-ALX-antiVWF-PMX-1]）＞

先に開発した間接反応モデルに基づく母集団 PK/PD モデル（3.3.1 項）を、白人及び日本人の健康被験者を対象に IV 及び SC 投与後の vWF:Ag 濃度の経時的観察結果に基づいて、カプラシズマブ及び遊離 vWF の相互作用を説明するために適用した。カプラシズマブ投与後の白人及び日本人被験者の PK 及び PD 特性に、統計学的な有意差は認められなかった（Module 5.3.4.2 [REP-4-ALX-antiVWF-PMX-1]）。このモデルを基に、日本人の後天性 TTP 被験者の特別なサブグループにおけるカプラシズマブの薬物動態及び薬力学を評価するためのシミュレーションを実施した（Module 5.3.4.2 [REP-5-JAPSIM-ALX-antiVWF-PMX-1]、[POH0942]）。このモデルを基に、日本人の後天性 TTP 被験者の特定のサブグループにおけるカプラシズマブの薬物動態及び薬力学を評価するためのシミュレーションを実施した（Module 5.3.4.2 [REP-5-JAPSIM-ALX-antiVWF-PMX-1]、[POH0942]）。

- 15 歳以上 18 歳未満の青年患者（以下、青年患者）
- 30 kg 以上 40 kg 未満の低体重患者

シミュレーション結果から、青年及び低体重の日本人後天性 TTP 被験者では、それぞれ 18 歳以上及び体重 40 kg 以上の日本人成人被験者層と比較して、カプラシズマブの PK 及び PD に臨床的に重要な影響は認められないと考えられる（表 17 及び表 18）。

表 17 - Overview of the $AUC_{ss}$, $C_{ss,max}$ and $C_{ss,min}$ following the corresponding caplacizumab dose on day 40, for the median, 5th and 95th percentiles (prc.)

| | **$AUC_{ss}$ (ng•h/mL)** | | | **$C_{ss,max}$ (ng/mL)** | | | **$C_{ss,min}$ (ng/mL)** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (yr) | Median | 5th prc. | 95th prc. | Median | 5th prc. | 95th prc. | Median | 5th prc. | 95th prc. |
| ≥18 | 12607 | 6942 | 24526 | 654.8 | 370.6 | 1191.8 | 412.9 | 206.2 | 888.8 |
| 15-18 | 12734 | 7127 | 24466 | 662.6 | 381.1 | 1195.7 | 412.5 | 211.8 | 889.1 |

$AUC_{ss}$ = area under the plasma concentration-time curve at steady state; $C_{ss,max}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{ss,min}$ = minimum plasma concentration at steady state
Source: Module 5.3.4.2 POH0942 [Table 1]

表 18 - Overview of the $AUC_{tau}$, $C_{ss,max}$ and $C_{ss,min}$ at SS for the corresponding caplacizumab dose on day 40, for the median, 5th and 95th percentiles (prc.)

| | $AUC_{tau}$ (ng•h/mL) | | | $C_{ss,max}$ (ng/mL) | | | $C_{ss,min}$ (ng/mL) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WT (kg) | Median | 5th prc. | 95th prc | Median | 5th prc. | 95th prc. | Median | 5th prc. | 95th prc. |
| 30 | 14195 | 8768 | 28748 | 758.1 | 487.7 | 1408.8 | 440.8 | 241.3 | 971.5 |
| 35 | 13781 | 8331 | 28150 | 729.8 | 462.2 | 1388.5 | 435.1 | 233.5 | 974.5 |
| 40 | 13443 | 7984 | 27797 | 707.6 | 438.6 | 1365.6 | 428.3 | 228.0 | 976.0 |
| 60 | 12476 | 7134 | 26908 | 640.1 | 387.8 | 1286.8 | 412.5 | 211.0 | 983.4 |
| 90 | 11739 | 6440 | 26525 | 586.5 | 341.3 | 1240.6 | 398.2 | 196.1 | 1002.9 |

Simulations were performed for five fixed patient WTs of 30, 35, 40, 60, and 90 kg.
$AUC_{tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; $C_{ss,max}$ = maximum plasma concentration at steady state; $C_{ss,min}$ = minimum plasma concentration at steady state
Source: Module 5.3.4.2 POH0942 [Table 2]

＜日本人後天性 TTP 被験者（Module 5.3.4.2 [POH0901]）＞

日本人後天性 TTP 被験者の PK/PD データが入手可能になったため、日本人後天性 TTP 被験者におけるカプラシズマブの PK/PD を特徴付けるために、日本人及び白人健康被験者を対象に実施した第 1 相試験（ALX0681-C103）及び日本人後天性 TTP 患者を対象に実施した第 2/3 相試験（ALX0681-C202［EFC16297］）から得られたデータを併合して、母集団 PK/PD 解析を実施した。図 54 及び図 55 に、

日本で実施された ALX0681-C202（EFC16297）試験及び海外で実施された第 3 相試験（ALX0681-C301［HERCULES］、カプラシズマブ群のみ）で観察された個々の PK 及び vWF:Ag 濃度の経時変化を示す。

図 54 - Comparison of caplacizumab plasma levels observed in the aTTP Japanese cohort of study ALX0681-C202 (EFC16297) and the global ALX0681-C301 (HERCULES) Phase III trial

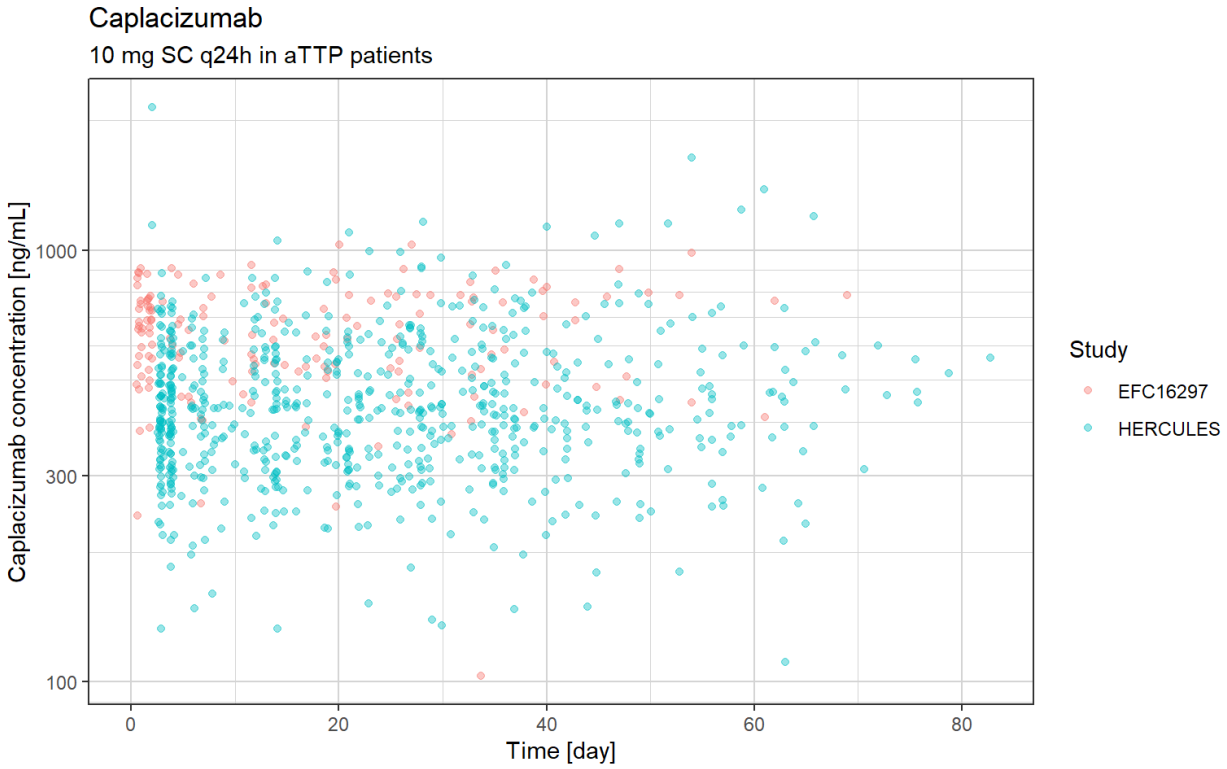
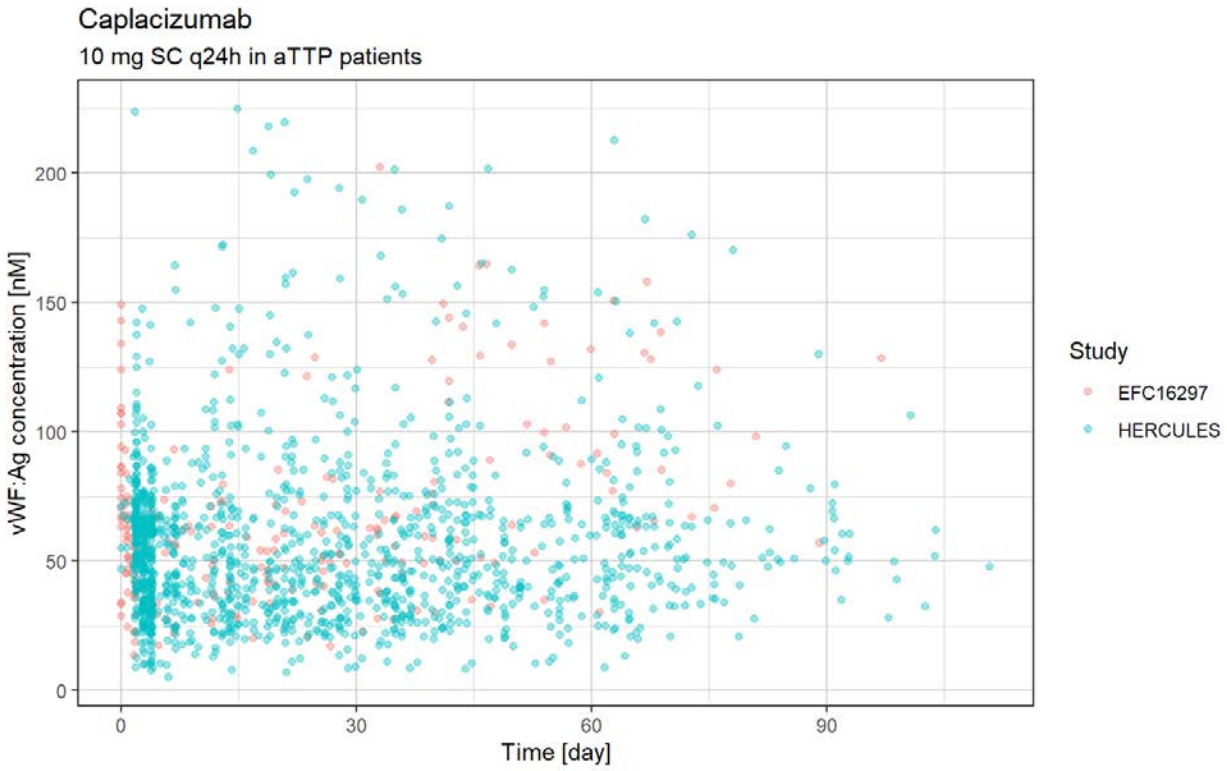


図 55 - Comparison of vWF:Ag levels observed in the aTTP Japanese cohort of study EFC16297 (ALX0681-C202) and the global ALX-0681-C301 (HERCULES) Phase III trial




これらのデータは、白人及び日本人の健康被験者を対象とした第 1 相試験の解析で得られた PK 及び PD 特性と組み合わせて、以前に開発した母集団 PK/PD モデルに適合した（Module 5.3.4.2 [REP-5-JAPSIM-ALX-antiVWF-PMX-1]、[POH0901]）。日本人後天性 TTP 患者集団のデータを記述するモデルの妥当性は、GOF プロット及び VPC を用いて評価した。GOF プロット（Module 5.3.4.2 [POH0901]）でモデル仕様に潜在的な不適切性が見られたため、データで裏付けられた主要なモデルパラメータ（PK、標的分子のターンオーバー、フィードバックパラメータなど）を再推定した。再評価の結果、モデルの適合性は改善され（Module 5.3.4.2 [POH0901]）、推定されたパラメータは、日本人後天性 TTP コホートにおけるベースラインの vWF:Ag 濃度とその産生率に対するフィードバック効果の推定値を除き、最初の母集団 PK/PD モデルでの推定値と比べて意味のある大きな差は認められなかった（表 19）。

表 19 - Comparison of parameters estimated in previous model (REP1, 4 and 5) and after addition of data from study ALX0681-C202 (EFC16297) (POH0901)

| | | Final PK/PD model | |
|---|---|---|---|
| Parameters | Unit | Value **REP5** | Value **POH0901** |
| Base HV | nM | 37.8[a] | 37.3-45.0[c] |
| Base aTTP | nM | **54.3**[b] | **85.6** |
| $K_{a1}$ | $h^{-1}$ | 0.111 | 0.0873 |
| $K_{a2}$ | $h^{-1}$ | 0.00477 | 0.00104 |
| CL | L/h | 4.89 | 4.97 |
| Q | L/h | 6.52 | 4.56 |
| $V_c$ | L | 5.14 | 4.54 |
| $V_p$ | L | 59.1 | 66.4 |
| $K_{com}$ | $h^{-1}$ | 0.163 | 0.149 |
| $FB_{1aTTP}$ | | **0.211** | **0.131** |
| $FB_{2aTTP}$ | | **0.710** | **0.877** |

Base HV: baseline vWF levels in healthy volunteers; Base aTTP: baseline vWF levels in aTTP patients; $K_{a1}$: first-order (fast) absorption rate for s.c dosing; $K_{a2}$: first-order (slow) absorption rate for s.c dosing; CL: drug non-target mediated clearance; Q: drug inter-compartmental clearance; $V_c$: volume of central compartment; $V_p$: volume of peripheral compartment, $K_{com}$: complex elimination rate constant; FB1HV: feedback effect parameter 1 in healthy volunteers; FB2HV: feedback effect parameter 2 in healthy volunteers, $FB_{1aTTP}$: feedback effect parameter 1 in aTTP patients; $FB_{2aTTP}$: feedback effect parameter 2 in aTTP patients, MTT: mean transit time.

*a* Baseline vWF:Ag estimated in REP1 for Healthy Volunteers, used for simulations reported in REP5.

*b* Baseline vWF:Ag estimated in REP1 for aTTP patients, used for simulations reported in REP5.

*c* Baseline vWF:Ag range estimated in REP4 for Healthy Volunteers, fixed in POH0901.

Source: Module 5.3.4.2 REP-5-JAPSIM-ALX-antiVWF-PMX-1 [Appendix 4], POH0901 [Table 6]

全体として、本解析の結果は、日本人患者集団の PK 特性が海外の患者集団と類似していることを示している。ALX0681-C202（EFC16297）試験でカプラシズマブの投与を受けた日本人後天性 TTP 患者集団では、vWF の産生速度がより速く、ベースラインの vWF:Ag 値がより高くなった可能性がある。vWF:Ag の値が高かったことにより、外国人後天性 TTP 患者集団で認められたカプラシズマブ濃度範囲の高い値に相当する高い薬物濃度につながったと考えられる（3.3.1.1 項）。日本人の 後天性 TTP 患者集団では、海外の患者集団と比較して、やや高い曝露量が観察されたが、これらの患者の安全性と有効性のプロファイルを考慮すると、臨床的には意味がないと考えられる。

### 3.3.2 小児集団

小児患者の登録を試みたものの、ALX0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験では、18 歳未満の患者を組み入れることができなかった。小児集団における後天性 TTP の発生率は極めて低いため、この集団を対象とした臨床試験は実施不可能であると考えられる。

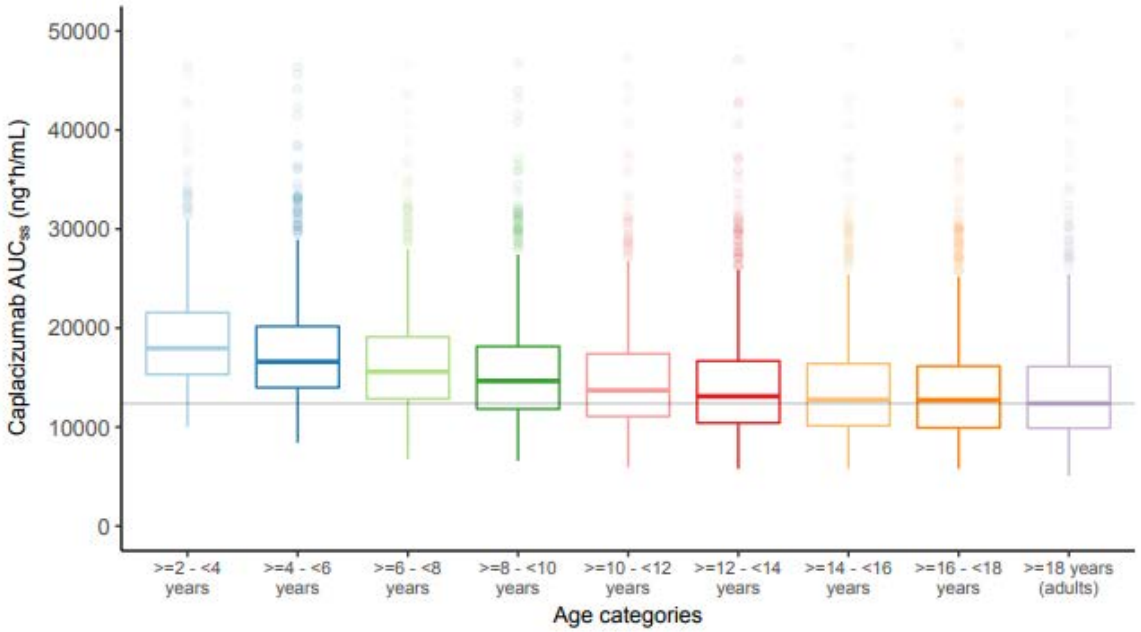
小児の後天性 TTP は、成人患者と類似していると考えられており、小児及び青年患者集団（特に小児患者と比較して後天性 TTP の頻度が高い青年層）にもアンメットメディカルニーズがあると考えら

れる。凝固系が成熟している小児に対しては、カプラシズマブの作用機序と、小児集団における後天性 TTP に関する現在の知見に基づき、カプラシズマブの有効性と安全性は成人と同様であると考えられる。モデリング＆シミュレーションデータは、体重 40 kg 以上の小児患者の用法・用量の調整をサポートするのに十分な頑健性があると考えられる。

モデリング＆シミュレーション解析（Module 5.3.4.2 [REP-3-PED-ALX-antiVWF-PMX-1]）は、2 歳以上の小児及び青年における適切な用法・用量を確立するために、小児及び成人の後天性 TTP 患者におけるカプラシズマブ投与後の薬物曝露量及び対応する PD 反応をモデルにより予測することを目的として実施した。

小児 1,000 名を含む 8 つの年齢カテゴリーを定義し、対応する個人の体重を NHANES データベースから抽出した。シミュレーションには、成人の後天性 TTP 被験者における最終 PK/PD モデル（3.1 項、Module 5.3.4.2 [REP-1-ALX-antiVWF-PMX-1]）のモデル構造及びパラメータ推定値を用いた。小児の典型的なクリアランス（CL）、コンパートメント間クリアランス（Q）、中心コンパートメント分布容積（Vc）、末梢コンパートメント分布容積（Vp）は、対応する成人のパラメータからアロメトリックスケーリングにより推定した。小児と成人集団では、性差のない分布、標的の発現量及び薬物－標的親和性を想定した。異なる年齢区分ごとにシミュレーションを行い、得られたカプラシズマブの曝露レベルを成人で予測された曝露レベルと比較した。10 mg を連日 SC 投与したときの曝露量のシミュレーション結果は、低体重小児（主に 10 歳未満の小児）で曝露量が高くなり、低体重の小児患者では用量調整する必要があることが示唆された（図 56）。

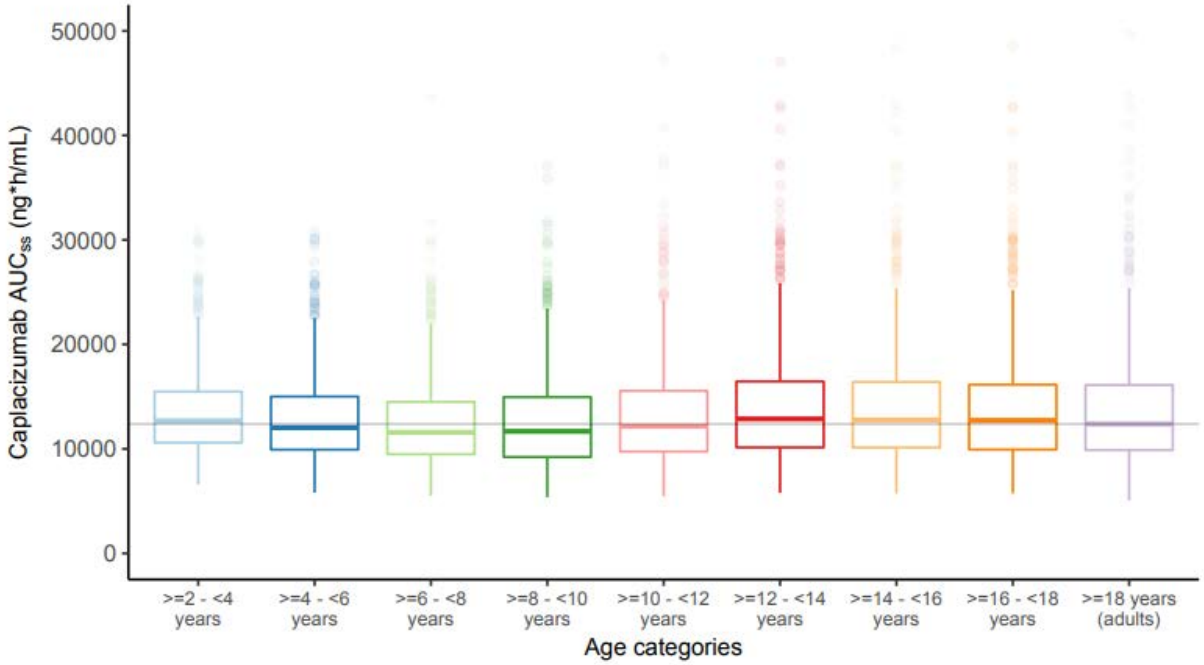
図 56 - Box-plots of caplacizumab AUCss for the different age categories, following daily SC dosing of 10 mg caplacizumab for forty days, including an IV loading dose of similar strength, 1 hour PE treatment during the first seven days and disease progression in vWF:Ag




The horizontal colored lines indicate the median AUCss, the boxes indicate the 25th and 75th percentiles, and the upper/lower whiskers extend from the box to the largest/smallest value no further than 1.5*IQR (inter-quantile range) from the box. The horizontal grey line indicates the median AUCss in the adult population for ease of comparison. Emphasis on outlying values (i.e. higher or lower than the wisker) were toned down.

シミュレーションによると、体重 40 kg 未満の小児の場合、5 mg に用量調整することで、年齢や体重の異なるグループ間で同程度の曝露量となることが示唆された（図 57）。

図 57 - Box-plots of caplacizumab AUCss for the different age categories, following daily SC weight based dosing for forty days of 5 mg caplacizumab for pediatric patients with body weight <40 kg and 10 mg caplacizumab for pediatric patients with body weight > 40 kg or adults, including an IV loading dose of similar strength, 1 hour PE treatment during the first seven days and disease progression in vWF:Ag




The horizontal colored lines indicate the median AUCss, the boxes indicate the 25th and 75th percentiles, and the upper/lower whiskers extend from the box to the largest/smallest value no further than 1.5*IQR (inter-quantile range) from the box. The horizontal grey line indicates the median AUCss in the adult population for ease of comparison. Emphasis on outlying values (i.e. higher or lower than the wisker) were toned down.

したがって、成人と同程度の曝露量を得るための推奨用量は、体重が 40 kg 以上で 12 歳以上の小児では 10 mg、体重が 40 kg 未満の場合は 5 mg とした。年齢の違いによる差はないと考えられるため、2～12 歳の小児にも同じ推奨用量が適用され、体重が 40 kg 以上の場合は 10 mg、40 kg 未満の場合は 5 mg となる。

### 3.3.3 腎障害

カプラシズマブの薬物動態は、試験した用量範囲において非線形であり、濃度依存性のクリアランスが認められる。カプラシズマブの全身クリアランスは、飽和性の標的分子を介した非線形クリアランス及び線形クリアランスの合計となる。後者は、標準的な全身での異化作用、遊離型薬物の腎排泄、及び近位尿細管空間での腎異化作用によると推察される。

腎臓では、分子の形状、電荷、及び分子サイズが糸球体ろ過の効率の主な決定要因となる。分子量 28 kDa のカプラシズマブは、一部は、糸球体でろ過されうる。

カプラシズマブの線形クリアランス全体に対する腎臓の寄与率は、腎臓以外の部位での異化作用に依存しており、腎クリアランス（異化／排泄）の大きさの程度は明確でない。

ナノボディの薬物動態は標的分子を介した体内動態を特徴としており、その結果、健康被験者の PK 特性は標的の発現量の多い後天性 TTP 患者とは異なるので、腎障害のある健康被験者を対象とした試験では、腎障害が薬物の体内動態に及ぼす影響や対象となる患者集団における安全性について直接的な情報が得られない可能性がある。一方、TTP 患者を対象とした腎障害試験の実施は、後天性 TTP の病態の特徴とその稀少性に加え、PE などの複雑な要因があるため非常に困難であり、腎障害が薬物の体内動態に及ぼす影響を正しく評価することができないことが予想される。

最終的な PK/PD モデル（Module 5.3.4.2 [REP-1-ALX-antiVWF-PMX-1]）では、ベースラインの CRCL（CRCL-Cockcroft & Gault）で表される腎機能がカプラシズマブの線形クリアランスに及ぼす影響について、単変量解析で検証した。CRCL は、後天性 TTP 患者の CRCL の中央値（100 mL/min）以下の後天性 TTP 患者では、RSE（相対標準誤差）が 46%と軽微であり、CL に対する統計的に有意な共変量としてモデルに含まれた。

腎機能が全身の薬物曝露量に及ぼす影響を適格に把握するために、ベースラインの CRCL が 90、60、30 及び 15 mL/min と異なる被験者を対象に、正常、軽度、中等度及び重度の腎機能の下限値を表すシミュレーションを行った（3.1.2.3 項及び Module 5.3.4.2 [REP-2-ALX-antiVWF-PMX-1]）。

このシミュレーションでは、ベースラインからの vWF:Ag の変化で表される薬物曝露量とその結果としての薬力学的反応が大きく異なることは示唆されなかった。

### 3.3.4　肝障害

ヒト vWF に結合した放射性標識カプラシズマブ（Module 4.2.2.3 [ALX-0081 TR038]）をマウスに投与したところ、放射能は主に肝臓で検出され、他の臓器（脾臓など）では少量しか検出されなかったことから、フリーの vWF に関する報告と非常によく似た分布挙動を示した(4, 5）。

vWF に対するマクロファージのスカベンジャーの役割は、主に肝臓で果たされているが、臓器の大きさを考慮しても脾臓も肝臓と同様に効率的にクリアランスプロセスに寄与している(5, 6)。vWF:Ag 濃度は、Child-Pugh スコアによる肝硬変のステージが上がるにつれて増加するが(7, 8)、相対的なコラーゲン結合及び RICO は対照と比較して有意に低下しており、何らかの機能が失われていることを示している(8)。

肝硬変患者では、肝硬変の重症度の増加に伴って ADAMTS13 活性が低下することから、微小血栓が形成されやすい状態にあると考えられる(9)。健康被験者を対象とした肝機能障害に特定した試験では、肝機能障害を呈する後天性 TTP 患者にカプラシズマブを安全かつ効果的に使用するための新たな知見は得られない。

出血のリスクが高まる可能性があるため、この集団にカプラシズマブを使用する場合は、ベネフィット／リスクの評価と綿密な臨床モニタリングが必要となる。

## 3.4 *IN VITRO* 薬物相互作用

ナノボディのカプラシズマブは、通常のタンパク質分解酵素によって異化されると考えられ、シトクロム P450（P450）やその他の薬物代謝酵素、トランスポーターとは直接相互作用しないため、*in vitro* の薬物相互作用試験は実施しなかった。サイトカインの調節は P450 の発現を変化させる間接的なメカニズムになりうるが、vWF を選択的に標的とするカプラシズマブは免疫調節作用を有するとは考えられず、サイトカインを介した P450 が関与する薬物相互作用が起きる可能性は低いと考える。

後天性 TTP の治療には、ステロイド薬とリツキシマブが使用されることが多く、血栓予防にはアスピリンと低分子ヘパリンが使用される。更に稀に、難治性の疾患にビンクリスチン、シクロホスファミド又はシクロスポリンが使用されている(10)。リツキシマブを除いて、これらの化合物は全て P450 を介して肝臓で迅速に代謝消失されることが知られているが、腎臓でのクリアランス経路は僅かである。これらの薬物とカプラシズマブとの併用を開始しても、薬物-ナノボディ相互作用は起きないと考えられる。

ナノボディは、抗体の可変領域に由来するもので、高い標的特異性を持つように選択・設計することができる。カプラシズマブは、vWF の A1 ドメインを選択的かつ特異的に阻害する。*In vitro* では、カプラシズマブは、ヘパリンの vWF への結合と部分的にしか競合しない。*In vivo* では、ヘパリンの主な標的効果は酵素阻害剤であるアンチトロンビン III との結合によって媒介されるため、併用投与されたヘパリンとカプラシズマブの PD 相互作用は臨床的には意味がないと考えられる。

出血のリスクを高める相乗効果の可能性があるため、経口抗凝固剤又は高用量ヘパリンを使用している患者にカプラシズマブ使う場合は、開始前にベネフィット／リスク評価を行い、綿密な臨床モニタリングを行う必要がある。

## 3.5 QT/$QT_C$ 評価

一般的に、QT 延長は高分子薬物に関連するリスクとは考えられていない。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、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 [4 項]）。

## 3.6 結論

カプラシズマブの PK についての結論は、母集団 PK/PD モデル解析から導出された。カプラシズマブは、SC 投与後、速やかかつほぼ完全に吸収され、循環血に分布する（算出された F = 0.901）。吸収後、カプラシズマブは標的をブロックし、血流量の多い臓器に分布する。後天性 TTP 患者のように vWF:Ag の血中濃度が高いと、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。そのため、カプラシズマブの $t_{1/2}$ は、カプラシズマブ濃度及び標的レベルに依存する。反復投与された場合、薬物の蓄積は制限される。標的分子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線形な高処理能力のタンパク質分解によって全身及び腎臓で消失されると考えられている。そのた

め、カプラシズマブの $t_{1/2}$ は、カプラシズマブ濃度及び標的レベルに依存する。反復投与された場合の蓄積は限定的である。

薬物の体内動態及び関連パラメータに対する内因性及び外因性因子の影響を、患者集団以外の集団において検討した。調査対象者において、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、カプラシズマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。体重は体内動態に影響を及ぼすが、想定される体重が 50～150 kg の範囲内であれば、薬力学的効果に有意な差が生じることはないと考えられる。

日本人被験者を対象とした試験では、体重や vWF:Ag 濃度などの重要な影響を及ぼす上位の共変量に対し、カプラシズマブの薬物動態に対する明らかな民族的要因の影響は認められなかった。得られた薬物濃度値は、海外の後天性 TTP 患者集団の上位四分位の範囲内であった。この結果は、日本人の vWF:Ag のベースライン濃度がやや高いことと関連している。これは、臨床的に有意な関連性はなく、用量調整の必要はないと考えられる。

小児の後天性 TTP 患者を第 2/3 相試験に組入れることができなかった。小児患者の用法・用量の調整をサポートするため母集団 PK/PD シミュレーションを実施した。成人モデルに基づくシミュレーションは、小児 SC 投与における体重別用量（体重 40 kg 以上には 10 mg、40 kg 未満には 5 mg）を推奨することの裏付けとなっている。

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されていない。試験対象となった後天性 TTP 集団では、腎機能は薬剤の曝露に中程度の影響を与えることが判明した。重度の腎機能障害を有する患者では、AE の追加リスクは見られなかった。

非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき、カプラシズマブの構造、大きさ、標的特異性を考慮すると、カプラシズマブは QT 間隔を延長しないと考えられる。

カプラシズマブは、免疫抑制薬と併用されることがある。

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ることから、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、重大な影響はないと考えられる。カプラシズマブは特異的な標的活性を有し、サイトカインを調節する蛋白質ではないため、併用する薬剤での間接的な代謝・トランスポーターに基づく薬物相互作用はないと考えられる。

全体的な臨床薬理学及び臨床データは、提案されている 1 日 10 mg の SC 投与法が後天性 TTP 患者の治療に最適であることを支持している。

# 4 特別な試験

## 4.1 免疫原性試験

カプラシズマブを用いて実施された臨床試験において、抗カプラシズマブ抗体（ADA）の分析に用いられた様々な生体試料分析法の概要は、Module 2.7.1 [2.2 項]に記載した。臨床免疫原性の結果の概要を以下の通り記載した。

カプラシズマブの免疫原性は、（i）健康被験者（日本人を含む）、（ii）後天性 TTP 患者（日本人を含む）、（iii）PCI 患者を対象とした 10 試験（表 1）で評価した。カプラシズマブは、単回又は反復投与で、IV 又は SC 投与された。カプラシズマブに結合する pre-Ab は、臨床試験及び市販のヒト試料の評価で検出された。これらの pre-Ab が検出される割合は、約 4%から約 63%の間で変化した。後天性 TTP 患者では、pre-Ab が患者によって産生されることもあれば、PE 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、カプラシズマブの PK、PD、臨床効果、安全性に影響を及ぼすことはなかった。後天性 TTP 患者を対象に実施した臨床試験における pre-Ab の発生率の概要を表 20 に示す。

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、カプラシズマブが投与された被験者に TE-ADA は検出されなかった。PCI を受ける高リスク患者を対象とした第 2 相試験（ALX-0081-2.1/0.9）では、被験者の約 10.9%に TE-ADA 反応が検出された。更に約 10.3%については、TE-ADA の検出が pre-Ab の存在によりマスクされた可能性がある。ADA 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 患者を対象に実施した 4 つの臨床試験で、TE-ADA（投与後に pre-Ab 結合領域に対するものではない ADA が出現することと定義）がカプラシズマブ投与患者の 3.1～14.3%に検出された（表 20）。ALX0681-C301（HERCULES）、ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）及び ALX0681-C202（EFC16297）試験を支持するために、ADA 陽性試料は、中和エピトープ解析法（NECA）及び薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法を用いて更に特徴づけた。治験薬投与下で産生された中和抗体（TE-NAb）の範囲は、NECA 及び薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法で、それぞれ 2.7～14.3%、0～12%であった。いずれの試験においても、pre-Ab、TE-ADA 及び TE-NAb が有効性に及ぼす影響は認められず、TE-ADA を有する被験者での重篤な有害事象は報告されなかった。

さらに、カプラシズマブを投与された日本人被験者とその他の集団との間で、pre-Ab、TE-ADA 及び TE-NAb に有意な差は認められなかった。PE はデータの解釈を複雑にし、また、ALX0681-C202（EFC16297）試験では日本人の後天性 TTP 患者の数が限られていたため、裏付けとなる統計解析を行うことができなかった。

表 20 - Incidences of pre-Ab, TE-ADA and TE-NAb observed in aTTP patients treated with caplacizumab

| Antibody type; n (%; active drug treated) | ALX-0681-2.1/10 (TITAN)[a] | ALX0681-C301 (HERCULES) | ALX0681-C302 (LTS16371/ Post-HERCULES) | ALX0681-C202 (EFC16297) |
|---|---|---|---|---|
| | N = 35 | N = 97 | N=75 | N = 21 |
| Pre-Ab positive | 17.1% (6/35) | 56.7% (55/97) | 26.7% (20/75) | 38.1% (8/21) |
| Drug induced TE-ADA positive | 8.6% (3/35) | 3.1% (3/97) | 10.7% (8/75) | 14.3% (3/21) |
| TE-NAb positive (with NECA) | N/A | 4.1% (4/97) | 2.7% (2/75) | 14.3% (3/21) |
| TE-NAb positive (with functional NAb) | N/A | 2.1% (2/97) | 12% (9/75) | 0% (0/21) |

*a* Note that the ADA and mADA bridging assays that were used in support of ALX-0681-2.1/10 (TITAN) were further optimized in later studies. More details on the different methods can be found in Module 2.7.1 [2.2 項].

最新の母集団 PK/PD モデルを用いて、ADA の $V_c$ 及び CL に対する影響を単変量解析で検証した。その結果、ADA のクラス（いずれかの ADA、pre-Ab 及び TE-ADA）が CL 及び $V_c$ に及ぼす影響について、統計的に有意な結果（p = 0.01 程度のレベル）は得られなかった。しかしながら、TE-ADA を有する被験者の数は少なく（約 2.8%）、PK に対する ADA の影響を排除することはできない（Module 5.3.4.2 [REP-1-ALX-antiVWF-PMX-2018]）。

### 4.1.1 健康被験者を対象にした試験

4 つの第 1 相試験（ALX-0081-01/06、ALX-0681-1.1/08、ALX0681-C102 及び ALX0681-C103）において、カプラシズマブを投与された被験者から TE-ADA は検出されず、免疫原性に関連する AE も発現しなかった。Pre-Ab は、プラセボ群と実薬群の両方で、4 つの試験に参加した被験者の 4.2～16.7%で検出された。

最初の臨床試験である ALX-0081-01/06 試験及び ALX-0681-1.1/08 試験では、初期に開発したブリッジング ELISA を用いた（Module 2.7.1 [2.2.1 項]）。試料はスクリーニング及び確認試験を行い、それ以上の特性解析は実施しなかった。その後、ALX0681-C102 試験及び ALX0681-C103 試験をサポートするために、ホモジニアスブリッジングアッセイを開発及びバリデートし、これらの試験の試料は、スクリーニング及び確認試験、そして、抗体価測定という 3 段階のアプローチで分析した。

Pre-Ab の存在は ADA 分析結果の解釈を困難にするため、ALX0681-C103 試験以降は 2 通りの測定法を実施した。この分析手法は、従来の ADA 測定に加えて、カプラシズマブの C 末端領域（pre-Ab 結合領域ともされる）に結合する pre-Ab とカプラシズマブの他の領域に結合する ADA を区別するための改変 ADA（mADA）測定を併用した。mADA 測定は、pre-Ab 領域に結合しない TE-ADA を特異的に検出するために開発された、C 末端のアラニン伸長検出試薬を用いた特性解析を目的としたアッセイである。アラニン伸長試薬では pre-Ab の結合が大きく減弱するため、この検出試薬を mADA 測定に使用すると、pre-Ab によるシグナルはバックグラウンドシグナルまで低下する。

mADA 測定法は、段階的な ADA 評価法に組み込まれた。最初のステップでは、全ての試料を段階的アプローチに従い、従来の ADA 測定により pre-Ab 及び TE-ADA の両方を検出した。次のステップでは、判断がつかないと分類された試料については、従来の ADA 測定で実施されていた段階的アプローチに従い mADA 測定を行った。分析法と被験者の分類に関する詳細は、Module 2.7.1 [2.2.1 項]に記載した。健康被験者を対象とした試験結果の要約を以下の項に記載した。

#### 4.1.1.1　ALX-0081-01/06 試験

第 1 相 ALX-0081-01/06 試験では、3 つの異なる時点（投与前、Day 4、追跡調査時［Day 14～Day 21］）で、免疫原性試験のために全被験者の血清試料を採取し、ADA の有無を分析した（Module 5.3.3.1 ALX-0081-01/06 [Section 12.3]及び[Appendix 16.1.12]）。10.0%（4/40）の被験者（カプラシズマブ投与 1 名、プラセボ投与 3 名）に pre-Ab が検出された。カプラシズマブ群では、単回 IV 投与で TE-ADA の反応が見られた被験者はいなかった。プラセボ群では、2 名の被験者が TE-ADA 陽性と判定された（約 10.5%）が、これは pre-Ab のレベルの違いによるものと考えられる。

#### 4.1.1.2　ALX-0681-1.1/08 試験

第 1 相 SC 投与試験（ALX-0681-1.1/08 試験）において、SAD パートでは、Day 1（投与前）、Day 7 及び Day 60 に ADA を測定した。反復 7 日間投与の MD パートでは、投与前、Day 7、Day 15 及び Day 60 に ADA 試料を採取した。14 日間反復投与の MD パートでは、投与前、Day 7、Day 22、Day 60 に ADA 試料を採取した。被験者の約 11.1%（4/36）に投与前の反応性が検出され、そのうち 3 名にカプラシズマブが投与された。3 名とも追跡調査時のスクリーニング測定では陰性であり、TE-ADA の反応は陰性であると考えられた（5.3.3.1 ALX-0681-1.1/08、[Section 12.5]及び[Immunogenicity report]）。

#### 4.1.1.3　ALX0681-C102 試験

ALX0681-C102 生物学的同等性試験では、全被験者を対象に、Day 1（投与前）、Day 15（投与前）、Day 18 及び Day 30 において免疫原性を評価した。試料は、スクリーニング及び確認並びに抗体価測定で評価された（Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 [Appendix 16.1.13]）。Day 18 の試料には低濃度の薬物が残存していた被験者もいた（ただし、これらはアッセイの drug tolerance limit を下回っており、Day 1、Day 15 及び Day 30 には薬物は存在しなかった）。被験者は、pre-Ab の状態（陰性か陽性か）と TE-ADA の状態（陰性、陽性又は不明、後者は pre-Ab が高レベルで存在するために TE-ADA の状態が決定でき

ない場合に使用される）に基づいて分類された。今回の試験では、被験者の約 4.2%（1/24）に pre-Ab が検出された。また、TE-ADA は検出されなかった。

#### 4.1.1.4　ALX0681-C103 試験

第 1 相 ALX0681-C103 試験では、日本人及び白人健康被験者を対象に、カプラシズマブ及びプラセボを単回 IV 及び SC 投与するパート 1 と、カプラシズマブ及びプラセボを反復 SC 投与するパート 2 で、免疫原性を評価した。パート 1 では、スクリーニング（投与前）、Day 1（投与前）、Day 14 及び Day 28（追跡調査期間）に採取した血清試料を用いて、合計 48 名の被験者を対象に免疫原性を評価した。パート 2 では、Day 34 に採取できなかった 1 試料を除き、合計 12 名の被験者について、スクリーニング（投与前）、Day 1（投与前）、Day 8、Day 20 及び Day 34（追跡調査期間）で免疫原性を評価した。

4.1.1 項及び免疫原性報告書（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Appendix 16.5]）に詳細が記載されているように、本試験では ADA 測定及び mADA 測定の 2 通りの測定法を実施した。ADA 及び mADA 評価を組み合わせた結果、プラセボ群では約 23.1%（3/13）、カプラシズマブ群では約 14.9%（7/47）に pre-Ab が認められた（約 16.7%、本試験での合計 10/60）。日本人 5 mg IV 群、白人 10 mg IV 群、日本人 10 mg IV 群、白人 10 mg SC 群、日本人 10 mg SC 群、日本人 10 mg SC 群（反復投与）において、それぞれ 0.0%（0/6）、25%（2/8）、0.0%（0/8）、0.0%（0/8）、12.5%（1/8）、約 44.4%（4/9）の ADA 保有率が認められた。「Pre-Ab positive-Equivocal」に分類された被験者の ADA 保有率は、カプラシズマブ投与被験者では約 8.5%（4/47）、プラセボ投与被験者では約 15.4%（2/13）であった。カプラシズマブ投与被験者（単回又は反復投与、IV 又は SC 投与）のうち、白人と日本人被験者の ADA 陽性率は、それぞれ 12.5%（2/16）及び約 16.1%（5/31）であった。

全体として、TE-ADA は、被験者（カプラシズマブ群、プラセボ群）のいずれからも検出されなかった。免疫原性の結果の概要は、Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 11.4]に記載した。

Pre-Ab が PK に及ぼす影響についても検討した。2 名の被験者では、トラフレベルが急速に低下したため、PK への pre-Ab の影響が否定できなかった。詳細は、Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 11.4.1]に記載した。さらに、Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 11.4.2]に記載されているように、RICO やベースラインの vWF:Ag 濃度の変化に対する pre-Ab の影響は認められなかった。

本試験では、注射部位の反応及び過敏症の報告はなかった（Module 5.3.3.3 ALX0681-C103 [Section 12.6]）。

本試験では TE-ADA が検出されなかったため、TE-ADA が PK/PD に及ぼす影響を評価することができなかった。

### 4.1.2　後天性 TTP 患者を対象にした試験

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］、ALX0681-C301［HERCULES］、ALX0681-C302［LTS16371/Post-HERCULES］、ALX0681-C202［EFC16297］）では、

カプラシズマブ群の3.1～14.3%にTE-ADAが認められ、免疫原性に関連するAEは報告されなかった。Pre-Abは、二つの試験に参加した被験者の17.1～56.7%に認められた（実薬群）。

4.1項で概説したように、カプラシズマブ投与日本人とその他の集団の後天性TTP患者の間には、pre-Ab、TE-ADA及びTE--NAbのいずれにおいても有意な差は認められなかった。PEはデータの解釈を複雑にし、また、ALX0681-C202（EFC16297）試験では日本人の後天性TTP患者の数が限られていたため、裏付けとなるような統計解析を行うことができなかった。

Module 2.7.1 [2.2項]で概説したように、後天性TTP患者を対象とした全ての試験では、pre-AbとTE-ADAを区別するために、従来のADA測定とmADA測定の2通りの測定法を実施した。Pre-Abが存在する場合にPE（後天性TTP患者に対する標準治療法）を実施すると、ドナー血漿中のpre-Abが患者に移行し、TE-ADA測定において薬剤に誘導・産生されたADAと誤認し偽陽性判定となる可能性があるので、ADAデータの解釈を更に複雑にする。

mADA測定法は、後天性TTP試験における段階的なADA評価法に組み込まれた。最初の段階で、全て試料を段階的なアプローチ（すなわち、スクリーニング、確認及び抗体価測定）に従って、通常のADA測定で分析し、pre-Ab及びTE-ADAの両者を検出した。次の段階で、ADA陽性と判定された試料は、通常のADA測定で実施されたのと同じ段階的アプローチを適用して、mADA測定で更に分析した。

さらに、ALX0681-C301（HERCULES）試験、ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験及びALX0681-C202（EFC16297）試験では、NECA及び薬理活性の阻害に基づくNAb測定法を行い、試料の特性を評価した。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。

後天性TTP患者を対象とした試験の結果を、以下の項にまとめた。

#### 4.1.2.1　ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験

後天性TTP患者を対象とした第2相ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験において、安全性集団に含まれる72名の被験者のうち71名でADAの試料分析（スクリーニング、確認、抗体価）が行われた（1名は試料が得られなかった）。ADA分析用試料採取は、治療期間中の様々な時点（ベースライン［カプラシズマブ投与前］、Day 14［PE期間に含まれることもある］、PE後の週1回［カプラシズマブ投与最終日まで］）及びカプラシズマブ投与中止後の1、2、3、6及び12か月に実施した。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の免疫原性結果の概要は、表21に示す（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.5.5]、詳細はModule 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Appendix 16.5.8]に記載した。）

試料中に薬物が存在する場合には、抗体価が過小評価される可能性があるが（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 16.5.8]）、ADA試料中の薬物濃度はADA測定のdrug tolerance limitを下回っていたため（Module 2.7.1 [3項]）、ADA検出の妨げにはならないと考えられた。

4.1.3項で述べたように、ADA測定法及びmADA測定法の2通りの測定法を適用した。生体試料分析法及び被験者の分類方法の詳細は、Module 2.7.1 [2.2項]に記載した。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の ADA/mADA の複合結果を表 21 に要約した。これらの結果は、プラセボ治療を受けた被験者に見られた TE-ADA は、PE 処置中にドナー血漿から患者に移された pre-Ab に起因する可能性があることを示している。また、Equivocal に分類された被験者の反応は pre-Ab に関連していることが示された。プラセボ群の結果を要約すると、薬剤による TE-ADA は検出されず、投与前の pre-Ab 反応が 8.1%（3/37）の被験者に検出され、43.2%（16/37）の被験者に投与後の pre-Ab 反応が検出された。

カプラシズマブ群の ADA 測定で、TE-ADA 陽性が検出された 4 名のうち 2 名においては、mADA 測定では ADA 反応が検出されなかったことから、この 2 名の TE-ADA は pre-Ab によるものであることが示された。他の 2 名の被験者では、薬剤誘導性の TE-ADA 反応が認められた。また、ADA 分析の結果（投与後の抗体価が投与前よりも低値）に基づき「pre-Ab 陽性で TE-ADA 陰性」と分類された被験者 1 名が、mADA 分析で薬剤誘導性 TE-ADA 反応を示した。考えられる説明としては、（i）mADA 測定は ADA 測定よりも感度が高く、ADA 測定では低い TE-ADA 反応が見逃されるが、mADA 測定では検出される可能性があること、又は、（ii）低レベルの TE-ADA が pre-Ab の存在により検出されずに残っている可能性があることが挙げられる。

カプラシズマブ群における ALX0681-2.1/10（TITAN）試験の結果を要約すると、薬剤誘導性の TE-ADA 反応は被験者の 8.6%（3/35）で確認され、投与前の pre-Ab 反応は被験者の 17.1%（6/35）で検出され、投与後の pre-Ab 反応は 5.7%（2/35）で検出された。

Pre-Ab 及び TE-ADA が PK/PD に及ぼす影響は、pre-Ab 及び薬剤誘導性の TE-ADA を持つ被験者と持たない被験者の間で PK/PD パラメータを比較することで評価した（ADA 及び mADA 測定結果に基づく）。個々の PK 及び PD パラメータのプロットを視覚的に評価したところ、TITAN 試験の対象となったカプラシズマブ治療を受けた被験者の PK 及び PD パラメータに、pre-Ab 及び TE-ADA は影響を及ぼさなかった。

カプラシズマブ群の免疫原性（pre-Ab 及び TE-ADA）は、免疫関連 AE に明らかな影響を及ぼさなかった。

表 21 - Immunogenicity results (ADA and mADA assay) in Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN)

| **Classification based on ADA assay results** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Treatment group** | **Pre-Ab pos** | **TE-ADA** | | | |
| | | **TE pos** | **EQ** | **Inconclusive** | **Missing[b]** |
| Placebo treated | 3/37 (8%) | 15/37 (41%) [15/30 (50%)][a] | 1/37 (3%) | 2/37 (6%) | 4/37 (11%) |
| Caplacizumab treated | 6/35 (17%) | 4/35 (11 %) [(4/32 (13 %)][a] | 0/35 (0%) | 1/35 (3%) | 2/35 (6%) |
| Overall mean | 9/72 (13%) | | | | |

| **Classification based on combined ADA and mADA assay results** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Treatment group** | **Pre-Ab pos** | | **Drug induced ADA** | | | |
| | **Predose[c]** | **On treatment** | **TE pos** | **EQ** | **Inconclusive** | **Missing[b]** |
| Placebo treated | 3/37 (8%) | 16/37 (43%) [16/30 (53%)][a] | 0/37 (0%) | 0/37 (0%) | 2/37 (6%) | 4/37 (11%) |
| Caplacizumab treated | 6/35 (17%) | 2/35 (6%) [2/30(7%)][a] | 3/35 (9%) [3/32 (9%)][a] | 0/35 (0%) | 1/35 (3%) | 2/35 (6%) |
| Overall mean | 9/72 (13%) | | | | | |

*a* Excluding missing and inconclusive subjects
*b* Missing:
placebo-treated subjects could not be classified as no pre-dose data is available
placebo-treated subject of the safety population was not classified as no samples were available
verum-treated subjects could not be classified as no pre-dose data is available
*c* none of the predose pre-Ab positive subjects received PE prior to study enrollment
ADA: anti-drug antibody; EQ: equivocal; mADA: modified bridging mADA assay; pos: positive; TE: treatment emergent

### 4.1.2.2 ALX0681-C301（HERCULES）試験

後天性 TTP 患者を対象とした第 3 相 ALX0681-C301（HERCULES）試験では、（i）プラセボ投与被験者（n = 73）及びカプラシズマブ投与被験者（n = 71）の二重盲検治療期間中、（ii）二重盲検期間中にプラセボ投与被験者（n = 26）及び二重盲検期間中にカプラシズマブ投与被験者（n = 2）の非盲検治療期間中、(iii) カプラシズマブ群の全ての被験者（二重盲検期間のみ及び非盲検期間中）(n = 97) を対象に ADA を評価した（Module 2.7.1 [3 項]）。ADA 試料は、Day 1、Week 1、Week 5、Week 9 及び追跡調査来院時に採取した。Week 9 の試験試料は、被験者が治験薬の最大延長期間を経た場合にのみ採取した。TTP の 2 回目以降の再発時には、連日 PE の開始時に試料を採取した。患者が非盲検の延長パートに登録されていた場合、追跡調査期間は「非盲検」が含まれていた（例：非盲検第 1 週）。

ALX0681-C301（HERCULES）試験の免疫原性の結果の概要を表 22 に示す。

二重盲検期間中、カプラシズマブ群では 60.6%（43/71）、プラセボ群では 63.0%（46/73）の被験者に（被験者由来又は PE 処置中にドナー血漿由来の）pre-Ab が検出された。なお、本試験ではランダム化の前に全ての被験者が 1 回の PE を受けることになっていたため、1 回目の PE 処置を受ける前の被験者の pre-Ab に関する情報はない。薬剤誘導性 TE-ADA は、カプラシズマブ群では 2.8%（2/71）、プラセボ群では 1.4%（1/73）に検出された。プラセボ群の被験者は、ベースライン試料のみで ADA、

mADA 及び中和抗体（NAb）の各アッセイが陽性であることが確認された。薬剤誘導性 TE-ADA は、pre-Ab 陰性者と pre-Ab 陽性者の間で均等に分布しており、pre-Ab の有無と薬剤誘導性 TE-ADA との間には関連性は認められなかった。カプラシズマブ群では 2.8%（2/71）、プラセボ群では 1.4%（1/73）の薬剤誘導性 TE-ADA が検出された。薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法では、二重盲検期間中、追跡調査試料（薬剤がウォッシュアウトされた試料）のみに適用したところ、カプラシズマブ投与被験者の 1.4%（1/71）、プラセボ投与被験者の 0%（0/73）に TE-NAb が検出された。

非盲検期間では、非盲検期間の前の二重盲検期間にカプラシズマブ又はプラセボで治療を受けた被験者について、ADA を個別に評価した。非盲検期間中、二重盲検期間中にカプラシズマブ及びプラセボを投与された被験者のうち、それぞれ 100.0%（2/2）、46.2%（12/26）が pre-Ab 陽性であった。薬剤誘導性 TE-ADA の発生率はそれぞれ 0.0%（0/2）、3.8%（1/26）であった。非盲検期間中、二重盲検期間中にプラセボ投与被験者のうち、NECA で 7.7%（2/26）、薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法で 3.8%（1/26）の被験者に TE-NAb が検出された。薬剤による TE-ADA と TE-NAb の発生率の差が小さいのは、ADA/mADA 測定と NAb 測定の間の測定感度の差と測定の変動性（境界陽性の場合）によって説明できる。

カプラシズマブ投与の全被験者のうち、56.7%（55/97）が pre-Ab を呈し、3.1%（3/97）が薬剤誘導性 TE-ADA 陽性に分類された。このことから、検出された ADA の大部分は、患者体内で誘発された pre-Ab、又は、多数の PE 処置中にドナー血漿から患者に移行した可能性のある pre-Ab であることを反映しており、薬剤誘導性の TE-ADA が発現する被験者はごく少数であることが更に確認された。カプラシズマブ投与被験者から TE の NAb が検出され、その発生率は 4.1%（4/97）及び 2.1%（2/97）であり、これらは、それぞれ NECA 及び薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法で測定され、後者の測定ではウォッシュアウトされた試料のみで検出された。TE-ADA 陽性の被験者は全員、1 件以上の NAb アッセイでも陽性であった。

以上のことから、ALX0681-C301（HERCULES）試験では、カプラシズマブ投与被験者（56.7%、55/97）とプラセボ投与被験者（63.0%、46/73）の両方において、同程度の頻度で pre-Ab が検出された。本試験（二重盲検法、非盲検期間）では、薬剤による TE-ADA 反応がカプラシズマブ投与被験者の 3.1%（3/97）、プラセボ投与被験者の 1.4%（1/73）に認められた。カプラシズマブ投与被験者のうち、TE--NAb は、NECA で 4.1%（4/97）、薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法で 2.1%（2/97）に検出された。プラセボ投与被験者（二重盲検期間）では、二つの NAb 測定法でそれぞれ 1.4%（1/73）、0.0%（0/73）の TE-NAb 陽性反応が得られた。

表 22 - ALX0681-C301 (HERCULES) incidences over the different treatment groups, analysis periods and bioanalytical methods (Safety Population)

| Antibody type; n (%) | Double Blind Period | | Open Label Period | | Overall Study Period |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 73) | Caplacizumab (N = 71) | OL after Placebo (N = 26) | OL after Caplacizumab (N = 2) | All treated with Caplacizumab (N = 97) |
| **Pre-Ab positive** | 46 (63.0) | 42 (60.6) | 12 (46.2) | 2 (100) | 55 (56.7) |
| **Drug induced TE-ADA positive** | 1 (1.4) | 2 (2.8) | 1 (3.8) | 0 | 3 (3.1) |
| **TE-NAb positive (with NECA)** | 1 (1.4) | 2 (2.8) | 2 (7.7) | 0 | 4 (4.1) |
| **TE-NAb positive (with functional NAb assay)** | 0 | 1 (1.4) | 1 (3.8) | 0 | 2 (2.1) |

Abbreviations: Ab=antibody; ADA=anti-drug antibodies; NAb=neutralizing antibody; OL=open-label; TE=treatment-emergent

本試験をサポートするために行われた部分集団解析の結果は以下の通りである。

投与期間の延長が ADA（pre-Ab 及び薬剤誘導性の TE-ADA）に及ぼす影響を、部分集団解析により評価した。投与延長による ADA（pre-Ab 及び薬剤による TE-ADA）への影響は認められなかった。リツキシマブが ADA（pre-Ab 及び薬剤誘導性 TE-ADA の両方）に及ぼす影響は、部分集団解析により評価された。試験期間中、カプラシズマブ群では 28 名（40.0%）、プラセボ群では 35 名（49.3%）の被験者がリツキシマブを使用した。全体として、4 名の患者に薬剤誘導性の TE-ADA が発現した。TE-ADA 陽性の被験者はいずれも、連日 PE の間又は薬剤誘導性 ADA が発現する前にリツキシマブは投与されていなかった。リツキシマブによる治療下では、薬剤誘導性 TE-ADA は発現しなかった。免疫抑制薬による治療は、患者が産生する pre-Ab にのみ影響を及ぼすと考えられる。リツキシマブによる治療と pre-Ab との間に明らかな関連性は認められなかった。この試験で使用された生体試料分析法では、pre-Ab の発生源を識別することができないため、患者が産生した pre-Ab に対するリツキシマブの影響を示すことはできなかった。結論として、リツキシマブが薬剤誘導性 TE-ADA の発現率に影響を及ぼした可能性があるが、薬剤誘導性 TE-ADA の全体的な発現率が低いことから、この結果は慎重に解釈する必要がある。

カプラシズマブ群の薬物動態に対する pre-Ab 又は TE-ADA の潜在的な影響は、カプラン・マイヤープロットの目視検査及び血小板数の正常化までの期間に関する記述統計量の表の検査により評価した。血小板数の正常化までの期間に、pre-Ab 又は TE-ADA の影響は認められなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.6.1]）。

ADA/mADA 測定結果に基づき被験者全体を分類し、分類ごとの薬物濃度の散布図又は平均図を作成した。そして、用量群ごとに被験者全体を分類し、分類ごとの薬物濃度の記述統計量の概要表を作成した。この概要表を目視することにより、pre-Ab 又は TE-ADA が薬物動態に及ぼす潜在的な影響を

検討した。同様の分析を NAb の被験者分類に基づいて行い、NAb データの臨床的関連性を評価するとともに、個々の PK 推移を目視で確認した。TE-ADA 陽性者 2 名については、薬物濃度の経時的な上昇が認められた。観察された薬物濃度は、平均して、pre-Ab を発現している被験者では pre-Ab を発現していない被験者に比べて低かった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.6.3]）。

RICO 及び vWF:Ag 濃度のベースラインからの変化率に基づき被験者全体を分類し、分類別にプロット（散布図又は平均図）した。RICO 及びベースライン vWF:Ag 濃度の変化率を被験者全体の分類別（ADA/mADA 測定結果に基づいた分類）及び用量群別に記述した概要表を作成した。この概要表を目視することにより、薬力学に及ぼす pre-Ab 又は TE-ADA の潜在的な影響を検討した。同様の分析を NAb の被験者分類に基づいて行い、NAb データの臨床的な関連性を評価するとともに、個々の PD プロファイルを目視で確認した。RICO に対する pre-Ab、TE-ADA、NAb の明らかな影響は認められなかった。vWF:Ag 濃度のベースラインからの変化に対する pre-Ab の明らかな影響は認められなかった。TE-ADA 陽性被験者は、経時的に vWF:Ag 濃度の増加を示した。この vWF:Ag の増加は、これらの被験者の少なくとも 1 名における薬物濃度の増加と関連している（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.6.2]）。

また、過敏性反応と pre-Ab 及び薬剤誘導性 TE-ADA の発現との関連性は認められなかった。薬剤誘導性 TE-ADA の発現率が低いことから、データの解釈には注意が必要である（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.6]）。

#### 4.1.2.3　ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験

第 3 相試験である ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験では、ALX0681-C301（HERCULES）試験（最終の追跡調査来院を完了）を完了した被験者は、この追跡調査試験に参加することができ、3 年間、年 2 回の追跡調査来院に参加した。この 3 年間、後天性 TTP 再発の治療のため、被験者に非盲検下でカプラシズマブを投与した。

ADA 試料は、スクリーニング及びベースライン、その後 6 か月、12 か月、18 か月、24 か月、30 か月、36 か月の追跡調査来院時又は早期終了来院時（該当する場合）に採取した。後天性 TTP が再発した場合、再発時、Day 3、Week 1、その後カプラシズマブ投与終了まで毎週、カプラシズマブ投与終了から 7 日後に試料を採取した。本試験に適用した測定法については 4.1.3 項に概要を記載した。免疫原性に関する報告書は、ADA 測定、mADA 測定、NECA 及び薬理活性の阻害に基づく NAb について、Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Appendix 16.2.5.2.1.7]、[Appendix 16.2.5.2.1.3]及び[Appendix 16.2.5.2.1.4]に記載した。免疫原性の結果の概要は、Module 5.3.5.2-2 ALX0681-C302 [Section 12.4]に記載した。

ITO 集団全体では、ALX0681-C301（HERCULES）試験のカプラシズマブ群（26.7%、20/75）と ALX0681-C301（HERCULES）試験の標準治療薬（SoC）群（20.7%、6/29）の両方で、同程度の割合で pre-Ab が検出された。薬剤による TE-ADA 反応は、ALX0681-C301（HERCULES）におけるカプラシズマブ投与被験者の 10.7%（8/75）に認められ、標準治療薬投与被験者には全く認められなかった（0/29）。TE-NAb は、NECA では 2.7%（2/75）、薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法では 12.0%（9/75）の被験者に検出された。SoC で治療を受けた被験者のうち、薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法及び

NECA を用いて、それぞれ 3.4%（1/29）及び 0%（0/29）の被験者が TE-NAb 陽性となった。Pre-Ab が PK に及ぼす影響について検討した。カプラシズマブ濃度は、平均して 5 週目までは同程度であったが、その後、pre-Ab が検出された ADA 陽性被験者では、pre-Ab が検出されない ADA 陰性被験者と比較して、薬物濃度が明らかな低下が認められた。両群とも被験者数が少ないため、このデータセットに関する大まかな結論は、慎重に解釈する必要がある。TE-ADA 又は NAb による PK（薬物濃度）への明らかな影響は認められなかった（Module 5.3.5.2-2 ALX0681-C302 [Section 12.4.1]）。免疫原性の評価では、ADA、mADA、NECA 又は薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法の読み取りデータと後天性 TTP の持続期間を有効性の指標として比較したが、これら評価した抗体が有効性に及ぼす明らかな影響はなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 12.4.2]）。RICO 及び vWF:Ag 濃度のベースラインからの変化に対して、pre-Ab、TE-ADA、NAb の明らかな影響は見られなかった（Module 5.3.5.2ALX0681-C302 [Section 12.4.3]）。さらに、過敏症反応と pre-Ab 及び薬剤誘導性 TE-ADA の存在との関連性は認められなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 11.7]）。

#### 4.1.2.4 ALX0681-C202（EFC16297）試験

第 2/3 相試験である ALX0681-C202（EFC16297）では、日本人の後天性 TTP 患者 21 名を対象に、連日 PE 及び免疫抑制薬からなる標準治療に加えてカプラシズマブ投与を行い、免疫原性を評価した。連日 PE 開始前にカプラシズマブ 10 mg を IV 投与し、その後、カプラシズマブ（10 mg）を 30 日間連日 SC 投与した。免疫原性は、Day 1、Week 1、 Week 5、Week 9 及び追跡調査来院時、並びに早期終了時に採取した血清試料で評価した。

この試験に適用したアッセイ戦略の概要は、4.1.2 項に記載した。免疫原性報告書は、ADA/mADA、NECA 及び薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法について、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.5.2.1.1]、[Appendix 16.2.5.2.1.2]及び[Appendix 16.2.5.2.1.3]にそれぞれ記載した。免疫原性の結果の概要は、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.6]に記載した。

ADA/mADA 複合評価では、38.1%（8/21）に pre-Ab が認められ、14.3%（3/21）が薬剤誘導性 TE-ADA 陽性と分類された。上述したように、pre-Ab 陽性の分類は、治療前に被験者に産生された可能性のある ADA やドナー血漿から移行した ADA を反映している可能性があるが、後者の分類は、本試験における薬剤誘導性 TE-ADA の真の発生率を反映していると考えられる。カプラシズマブを投与された被験者から TE-NAb が検出されたが、その発生率は NECA 法で 14.3%（3/21）、薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法で 0%（0/21）であった（後者はウォッシュアウトサンプルのみ）。

また、PK、PD（RICO 及び vWF:Ag）、臨床効果（血小板数の正常化までの期間）に対して、pre-Ab、TE-ADA、TE-NAb の影響は認められなかった。免疫原性が有効性、PK、PD に及ぼす影響についての詳細は、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.6.1]、[Section 5.6.2]及び[Section 5.6.3]にそれぞれ記載した。さらに、過敏症反応と pre-Ab 及び薬剤誘導性 TE-ADA の存在との関連性は認められなかった。本試験において、重度及び重篤な過敏症反応は認められなかった。詳細は、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.5]に記載した。

### 4.1.3 PCI を受けた患者を対象にした試験

PCI を受けた患者を対象に実施した二つの臨床試験（第 1 相 ALX-0081-1.2/08 試験及び第 2 相 ALX-0081-2.1/09 試験）では、TE-ADA はカプラシズマブ群被験者の 0～10.9%に認められ、pre-Ab は 2 試験の実薬群被験者の 15.8～19.6%に認められた。

Module 2.7.1[2.2 項]の概説したように、ALX-0081-1.2/08 試験及び ALX-0081-2.1/09 試験では、初期に開発したブリッジング ELISA を用いて測定した。ALX-0081-1.2/08 試験ではスクリーニング及び確認試験を行い、ALX-0081-2.1/09 試験ではスクリーニング及び抗体価測定を行った。さらに、ALX-0081-2.1/09 試験では、中和抗体の有無について薬理活性の阻害に基づく NAb 測定法を用いて評価した。

PCI を受けた患者を対象とした試験の結果の要約は、以下の項に記載した。

#### 4.1.3.1 ALX-0081-1.2/08 試験

第 1 相 ALX-0081-1.2/08 試験では、SAD、MD、非盲検延長の各期において、投与前、投与後 24 時間、7 日、30 日の 4 時点で免疫原性を評価した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08 [Appendix 16.5.2]）。Pre-Ab は被験者の 19.6%（9/46）に認められ、その全員にカプラシズマブが投与された（本試験の SAD 期に 2 人、MD 期に 1 名及び非盲検延長期に 6 名の被験者）。SAD 期に 1 名、MD 期に 1 名、非盲検延長期に 4 名の被験者に認められた pre-Ab は、追跡調査期間中も安定していた。これらの被験者では、TE-ADA を高感度で検出するには pre-Ab レベルが高過ぎた可能性がある。

#### 4.1.3.2 ALX-0081-2.1/09 試験

PCI を受けたハイリスク患者を対象とした第 2 相試験（ALX-0081-2.1/0.9）では、カプラシズマブ群に合計 181 名の被験者が含まれ、そのうち 174 名で ADA 測定を実施した。ADA は、投与前、Day 7 及び Day 30 に測定した（Module 5.3.5.4 ALX-0081-2.1/0.9 [Appendix 16.5.4]）。Pre-Ab は被験者の約 15.7%に認められた（27/171、3 名の被験者は投与前の検体が不足していたため、pre-Ab の状態を判定できなかった）。

TE-ADA は、被験者の 10.9%（17/156）で検出された。更に 10.3%（18/174）の被験者については TE-ADA の検出が投与前の反応の存在によって妨げられた可能性があるため、ADA を明確に分類することができなかった。中和抗体は検出されなかった。免疫原性に関連する AE は報告されなかった。

Pre-Ab が PK/PD パラメータに及ぼす影響については、pre-Ab が検出された被験者と検出されなかった被験者の PK/PD パラメータを比較することにより検討した（Module 5.3.5.3 [Immunogenicity Risk Assessment]）。グラフィカルプロット視覚的検査によると、これら二つのグループの間には差が見られず、本試験において pre-Ab が PK 及び PD パラメータに影響を及ぼさなかったことが確認された。

# 5　参考文献

1. Bergstrand, M., et al. (2011). Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal.13(2):143-151.
2. Lotta, L. A., et al. (2011). Platelet reactive conformation and multimeric pattern of von Willebrand factor in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura during acute disease and remission The Journal of Thrombosis and Haemostasis. 9(9):1744-1751.
3. Hulstein, J. J. J., et al. (2005). A novel nanobody that detects the gain-of-function phenotype of von Willebrand factor in ADAMTS13 deficiency and von Willebrand disease type 2B. Blood. 106(9):3035-3042.
4. Lenting, P. J., et al. (2004). An experimental model to study the in vivo survival of von Willebrand factor. Basic aspects and application to the R1205H mutation. The Journal of Biological Chemistry. 279(13):12102-12109.
5. van Schooten, C. J., et al. (2008). Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo. Blood. 112(5):1704-1712.
6. Lenting, P. J., et al. (2015). von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. Blood. 125(13):2019-2028.
7. Yilmaz, V. T., et al. (2015). Significant association between serum levels of von Willebrand factor (vWF) antigen with stages of cirrhosis. The Eurasian Journal of Medicine. 47(1):21-25.
8. Lisman, T., et al. (2006). Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity Hepatology. 44(1):53-61.
9. Uemura, M., et al. (2008) Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. The Journal of Thrombosis and Haemostasis. 99(6):1019-1029.
10. 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.

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－臨床概要

## 2.7.3 臨床的有効性

Total number of pages: 114

# 目　　次

**2.7.3 臨床的有効性 1**

**目　　次 2**

**表 目 次 5**

**図 目 次 8**

**略号と用語の定義 9**

**1　　背景及び概観 11**

1.1　　背景 11

1.2　　臨床的有効性の概要 11

**2　　個々の試験結果の要約 15**

2.1　　ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験 15
2.1.1　目的 15
2.1.2　選択及び除外基準 16
2.1.3　試験デザイン及び投与 16
2.1.4　ランダム化及び盲検化 18
2.1.5　有効性評価 18
2.1.6　症例数 20
2.1.7　解析手法 20
2.1.8　被験者の内訳 22
2.1.9　人口統計学的特性及びその他の特性 23
2.1.9.1　人口統計学的特性 23
2.1.9.2　疾患特性 24
2.1.10　併用薬 27
2.1.11　有効性解析 27
2.1.11.1　主要有効性結果 27
2.1.11.2　副次有効性結果 30

2.1.11.3 治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベント（事後解析） ..... 35
2.1.11.4 難治性 TTP（事後解析） ..... 37
2.1.11.5 臓器障害マーカー（事後解析） ..... 37
2.1.11.6 血漿交換（事後解析） ..... 41
2.1.12 有効性の結論 ..... 42
2.2 ALX-0681-C301（HERCULES）試験 ..... 43
2.2.1 目的 ..... 43
2.2.2 選択及び除外基準 ..... 44
2.2.3 試験デザイン及び投与 ..... 45
2.2.4 ランダム化及び盲検化 ..... 47
2.2.5 有効性評価 ..... 47
2.2.6 症例数 ..... 47
2.2.7 解析手法 ..... 48
2.2.8 被験者の内訳 ..... 49
2.2.9 人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 51
2.2.9.1 人口統計学的特性 ..... 51
2.2.9.2 疾患特性 ..... 53
2.2.10 併用薬 ..... 55
2.2.10.1 免疫抑制薬 ..... 55
2.2.10.2 免疫抑制薬以外の併用薬剤 ..... 58
2.2.10.3 抗血栓薬 ..... 59
2.2.11 有効性解析 ..... 60
2.2.11.1 主要有効性結果 ..... 60
2.2.11.2 主な副次有効性の結果 ..... 62
2.2.11.3 他の副次有効性評価項目 ..... 66
2.2.12 有効性の結論 ..... 70
2.3 ALX0681-C202（EFC16297）試験 ..... 72
2.3.1 目的 ..... 72
2.3.2 選択及び除外基準 ..... 73
2.3.3 試験デザイン及び投与 ..... 74
2.3.4 ランダム化及び盲検化 ..... 75
2.3.5 有効性評価 ..... 76
2.3.6 症例数 ..... 77

2.3.7 統計手法 77
2.3.8 被験者の内訳 77
2.3.9 人口統計学的特性及びその他の特性 78
2.3.9.1 人口統計学的特性 78
2.3.9.2 疾患特性 80
2.3.10 前治療及び併用療法 83
2.3.10.1 免疫抑制薬 83
2.3.10.2 免疫抑制薬以外の併用薬 84
2.3.10.3 抗血栓薬 85
2.3.10.4 ステロイド薬 86
2.3.11 有効性の解析 86
2.3.11.1 主要有効性評価項目 86
2.3.11.2 副次有効性評価項目 87
2.3.12 有効性の結論 99
**3 全試験を通しての結果の比較と解析 100**
3.1 試験対象集団 100
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 100
3.3 部分集団における結果の比較 102
**4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 104**
4.1 用量の設定根拠 104
4.2 臨床情報に基づいた推奨用法・用量の根拠 104
**5 効果の持続、耐薬性 106**
**6 参考文献 109**
**7 付録 111**

# 表 目 次

表 1 - Overview of design of studies ALX-0681-2.1/10 (TITAN), ALX0681-C301 (HERCULES), and ALX0681-C202 (EFC16297) ..... 13

表 2 - Subject disposition and analysis populations in Study ALX-0681-2.1/10 (all subjects) ..... 23

表 3 - Summary of subject demographics in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) ..... 24

表 4 - Summary of baseline disease characteristics in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) [1] ..... 26

表 5 - Analysis of time to confirmed platelet response in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) ..... 28

表 6 - Percentage of subjects in complete remission following initial daily plasma exchange in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) ..... 30

表 7 - Proportion of subjects with exacerbations of TTP within 30 days of last day of initial daily plasma exchange in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) ..... 31

表 8 - Percentage of subjects with relapse of TTP in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) ..... 32

表 9 - Proportion of subjects with an exacerbation or relapse of TTP between last day of initial daily plasma exchange and 12-month follow-up in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) ..... 33

表 10 - Summary of treatment-emergent major thromboembolic events (during treatment period) in Study ALX-0681-2.1/10 (Safety Population) ..... 36

表 11 - Summary of refractory disease in Study ALX-0681-2.1/10 (Safety population) ..... 37

表 12 - Summary table of analysis populations and study termination in Study ALX0681-C301 (all subjects) 50

表 13 - Summary of subject demographics in Study ALX0681-C301 (ITT population) ..... 52

表 14 - Summary of baseline disease characteristics in Study ALX0681-C301 (ITT population) ..... 54

表 15 - Immunosuppressive medications taken during the overall study period in Study ALX0681-C301 (ITT population) ..... 56

表 16 - Summary of total duration and cumulative dose of corticosteroid use during the study drug treatment period in Study ALX0681-C301 (ITT Population) ..... 57

表 17 - Most frequently used non immunosuppressive medications/therapies (preferred term used by at least 10% in any treatment group) during the overall study period in Study ALX0681-C301 (ITT population) ..... 58

表 18 - Antithrombotic medications taken during the overall study period in Study ALX0681 C301 (ITT population) ..... 59

表 19 - Kaplan-Meier analysis of time to platelet count response in Study ALX0681-C301 (ITT population) 60

表 20 - Percentage of subjects with TTP-related death, a recurrence of TTP, or at least one treatment-emergent major thromboembolic event in Study ALX0681-C301 (ITT population) ..... 63

表 21 - Kaplan-Meier analysis of time to normalization of all 3 of the organ damage marker levels in Study ALX0681-C301 (ITT population) ..... 65

表 22 - Treatment-emergent major thromboembolic events during the study drug treatment period in Study ALX0681-C301 (ITT population) ..... 68

表 23 - Summary of number of days of PE and total volume of PE during the study drug treatment period in Study ALX0681-C301 (ITT Population) ..... 69

表 24 - Summary of number of days in ICU and hospital during the study drug treatment period in Study ALX0681-C301 (ITT Population) ..... 70

表 25 - Trial termination: tabulation by study period - mITT population - Overall study period (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 78

表 26 - Demographic data - Tabulation and descriptive statistics - mITT population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 79

表 27 - Baseline Disease characteristics - Tabulation and descriptive statistics - mITT population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 81

表 28 - Concomitant immunosuppressive therapies - mITT population - Overall study period (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 83

表 29 - Concomitant antithrombotic therapies by generic term - mITT population - Overall study period (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 85

表 30 - Duration of corticosteroids use and cumulative dose of corticosteroids - mITT population - Overall treatment period (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 86

表 31 - Proportion of patients with a recurrence of TTP - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 87

表 32 - Proportion of patients with TTP-related death, a recurrence of TTP, or at least one treatment-emergent major thromboembolic event during overall treatment period – PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 88

表 33 - Time to platelet count response – PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 89

表 34 - Proportion of participants with platelet count ≥ 150 x $10^9$/L - PP population - Analysis period = First treatment (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 90

表 35 - Time to normalization of all 3 of the organ damage maker levels - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 91

表 36 - Time to normalization of all 3 of the organ damage maker levels with at least one abnormal biomarker at baseline - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 93

表 37 - Number of days of PE - PP population - Analysis period = First treatment - Analysis subperiod = Daily PE (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 94

表 38 - Number of days of PE - PP population - Overall treatment period (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 95

表 39 - Total volume of PE (absolute) - PP population - Analysis period = First treatment - Analysis subperiod = Daily PE ..... 95

表 40 - Total volume of PE (absolute) - PP population - Overall treatment period (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 95

表 41 - Number of days in ICU - PP population - Analysis period = First treatment - Analysis subperiod = Daily PE (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 96

表 42 - Number of days in ICU - PP population - Overall treatment period (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 96

表 43 - Number of days in ICU - PP population - Overall study period ..... 97

表 44 - Number of days in hospital - PP population - Analysis period = First treatment - Analysis subperiod = Daily PE (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 97

表 45 - Number of days in hospital - PP population - Overall treatment period (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 98

表 46 - Number of days in hospital - PP population - Overall study period ..... 98

表 47 - Demographic data - Tabulation and descriptive statistics - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 111

表 48 - Baseline Disease characteristics: Tabulation and descriptive statistics - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 112

表 49 - Summary of treatment-emergent thromboembolic events (during treatment period) in Study ALX-0681-2.1/10 (Safety Population) ..... 114

# 図 目 次

図 1 - Overview of the design and study periods of Phase II Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN) ..... 17

図 2 - Time to confirmed platelet response curves in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) ..... 29

図 3 - Time to first exacerbation of TTP in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) = recurrence-free survival or exacerbation-free survival ..... 31

図 4 - Evaluation of ADAMTS13 activity data in caplacizumab-treated subjects and placebo-treated subjects in Study ALX-0681-2.1/10 ..... 34

図 5 - Time to LDH normalization curves for subjects with elevated levels at baseline in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) ..... 38

図 6 - Time to troponin T or I normalization curves for subjects with elevated levels at Baseline in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) ..... 39

図 7 - Time to creatinine normalization curves for subjects with elevated levels at Baseline in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) ..... 40

図 8 - Mean number of plasma exchange days during the study drug treatment period in Study ALX-0681-2.1/10 (Safety population) ..... 41

図 9 - Overview of the design and study periods of Phase III Study ALX0681-C301 ..... 45

図 10 - Graphical presentation of 25th percentile, 50th percentile, and 75th percentile of time to platelet count response in Study ALX0681-C301 (ITT population) ..... 61

図 11 - Time to platelet response curves in Study ALX0681-C301 (ITT population) ..... 61

図 12 - Time to normalization of all 3 of the organ damage marker levels (LDH, cTnI and serum creatinine) in Study ALX0681-C301 (ITT population) ..... 66

図 13 - Overview of the design and study periods of Phase 3 Study ALX0681-C202 (EFC16297) ..... 74

図 14 - Kaplan-Meier plot of time to platelet count response - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 89

図 15 - Kaplan-Meier plot of time to normalization of all 3 of the organ damage maker levels - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 92

図 16 - Kaplan-Meier plot of time to normalization of all 3 of the organ damage maker levels with at least one abnormal biomarker at baseline - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297]) ..... 93

# 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 |
| ATC: | Anatomical Therapeutic Chemical classification／解剖治療化学分類法 |
| BMI: | body mass index／体格指数 |
| BU: | Bethesda units／ベセスダ単位 |
| CI: | confidence interval／信頼区間 |
| CMH: | Cochran-Mantel-Haenszel |
| CSR: | clinical study report／治験総括報告書 |
| cTnI: | cardiac troponin I／心筋トロポニン I |
| DVT: | deep venous thrombosis／深部静脈血栓症 |
| FU | Follow up ／追跡調査 |
| 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 |
| ICF: | informed consent form／同意説明文書 |
| 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 |
| ITT: | intent-to-treat |
| kDa: | kilo Dalton／キロダルトン |
| KM: | Kaplan-Meier |
| LDH: | lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素 |
| MedDRA: | Medical Dictionary for Regulatory Activities／国際医薬用語集 |
| mITT: | modified intent-to-treat |
| PCI: | percutaneous coronary intervention／経皮的冠動脈形成術 |
| PD: | pharmacodynamic(s)／薬力学 |
| PE: | plasma exchange／血漿交換 |
| PK: | pharmacokinetic(s)／薬物動態 |
| PP: | per protocol |
| pre-Ab: | pre-existing antibodies／既存抗体 |
| RICO: | ristocetin cofactor activity／リストセチン・コファクター活性 |
| SAP: | statistical analysis plan／統計解析計画書 |
| SD: | standard deviation／標準偏差 |
| SE: | standard error／標準誤差 |
| 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-drug antibodies／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 |
| TnI: | troponin I／トロポニン I |
| TnT: | troponin T／トロポニン T |
| 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 |
| vWF: | von Willebrand factor／von Willebrand 因子 |
| vWF:Ag: | von Willebrand factor antigen／von Willebrand 因子抗原 |
| 増悪: | 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、最初の 30 日間の連日 PE 後期間中に発現するもの |
| 再燃: | 血小板数の最初の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 |

# 1　背景及び概観

## 1.1　背景

カプラシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード：ALX-0081）（以下、カプラシズマブ）は、約 28 kDa のナノボディで、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。カプラシズマブは von Willebrand 因子（vWF）の A1 ドメインと結合し、vWF と血小板間の相互作用を特異的に阻害する。カプラシズマブは、後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に関連した重大な合併症の罹患率及び死亡率の原因となる微小血栓の形成を迅速かつ直接的に阻害し、後天性 TTP 患者に対する治療に用いるために開発された。

本項では、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）における後天性 TTP 患者を対象としたカプラシズマブの有効性の結果を中心に示す。さらに、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）におけるカプラシズマブの長期有効性の結果も補足として示す。

本申請の臨床データパッケージには、後天性 TTP 患者を対象とした試験に加え、健康被験者を対象とした第 1 相試験が 4 試験、経皮的冠動脈形成術（PCI）を受けた安定狭心症の患者を対象とした第 1 相試験が 1 試験、及び高リスク PCI 患者を対象とした第 2 相試験が 1 試験含まれる。これらの試験デザインの概要については、Module 2.5 [表 1]に示す。また、全試験における安全性の結果は、Module 2.7.4 に示す。

## 1.2　臨床的有効性の概要

後天性 TTP 患者を対象としたカプラシズマブの第 2 相、第 3 相及び第 2/3 相試験の試験デザインを表 1 に要約した。

- ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験：後天性 TTP 患者を対象に、標準治療（連日の血漿交換［PE］及び免疫抑制薬［ステロイド薬及びリツキシマブ］）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検討した第 2 相、ランダム化、単盲検、プラセボ対照試験
- ALX0681-C301（HERCULES）試験：後天性 TTP 患者を対象に、標準治療（連日 PE 及びステロイド薬等）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検討した第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
- ALX0681-C202（EFC16297）試験：日本人の後天性 TTP 患者を対象に、標準治療（連日 PE 及びステロイド薬等）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検討した第 2/3 相、非盲検、多施設共同試験

ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した被験者は、3 年間の追跡調査を行う ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）（第 3 相試験）への参加を可能とし、本治験中に再発を来した場合はカプラシズマブを投与することとした。本治験では、カプラシズマブ投与の長期有効性、後天性 TTP 再発を来した患者におけるカプラシズマブ再投与の安全性及び有効性、並びに後天性 TTP への長期的影響に関する結果を得た。

表 1 - Overview of design of studies ALX-0681-2.1/10 (TITAN), ALX0681-C301 (HERCULES), and ALX0681-C202 (EFC16297)

| 治験実施計画書の識別コード | 試験の相 | 試験デザイン | 対象集団 | 投与<br>（+PE・免疫抑制薬） | 目的 |
|---|---|---|---|---|---|
| **ALX-0681-2.1/10（TITAN）** | 2 | ランダム化、単盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設 | 後天性 TTP 患者<br><br>N = 75 | カプラシズマブ群（N = 36）：<br>治験中の初回 PE 実施前に 10 mg 静脈内投与、その後 PE 期間中はそれぞれの PE 後に 10 mg の皮下投与、最後の PE 後 30 日間 10 mg の連日皮下投与<br><br>プラセボ群（N = 39）：<br>カプラシズマブと同様の投与 | 主要目的：<br>血小板数の正常化までの期間の短縮の評価<br><br>副次目的：<br>疾患関連のその他の評価項目、及び安全性、免疫原性、PK、PD の評価 |
| **ALX0681-C301（HERCULES）** | 3 | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設 | 後天性 TTP 患者<br><br>N = 145 | カプラシズマブ群（N = 72）：<br>治験中の初回 PE 実施前に 10 mg 静脈内投与、その後連日 PE 期間中は PE 後に 10 mg を連日皮下投与。最終 PE 後少なくとも 30 日間 10 mg を連日皮下投与。治験薬投与は、基礎疾患である自己免疫疾患の徴候に基づき、1 週間単位の期間で最長 4 週間まで投与延長を可能とした。<br><br>プラセボ群（N = 73）：<br>カプラシズマブと同様の投与 | 主要目的：<br>より迅速に血小板数を正常化させることに関するカプラシズマブの有効性の評価<br><br>副次目的：<br>疾患関連の他の評価項目、及び安全性、免疫原性、PK、PD の評価 |
| **EFC16297 (ALX0681-C202)** | 2/3 | 非盲検、単群、多施設 | 後天性 TTP 患者<br><br>N = 21 | カプラシズマブ群（N = 21）：<br>治験中の初回 PE 実施前に 10 mg 静脈内投与、同日の PE 後に 10 mg を皮下投与。その後連日 PE 期間中は PE 後に 10 mg を皮下投与。最終 PE 後少なくとも 30 日間 10 mg を連日皮下投与。治験薬投与は、基礎疾患である自己免疫疾患の徴候に基づき、1 週間単位の期間で最長 8 週間まで投与延長を可能とした。 | 主要目的：<br>日本人でのカプラシズマブによる TTP 再発防止効果の評価<br><br>副次目的：<br>疾患関連の他の評価項目、及び安全性、免疫原性、PK、PD の評価 |

N = 被験者数; PD = 薬力学; PE = 血漿交換; PK = 薬物動態; TTP = 血栓性血小板減少性紫斑病

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、カプラシズマブ投与により、1）血小板数の正常化が確認されるまでの期間(1)、2）治験薬投与下での増悪の発生率(1)、3）治験薬投与期間中の重要な血栓塞栓性イベントの発現頻度及び治験期間中の後天性 TTP 関連死亡率(2)、並びに 4）難治性疾患の被験者数の割合(3)の減少が確認された。

ALX0681-C301（HERCULES）試験では、微小血栓における血小板消費を抑制し、カプラシズマブ投与が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。投与期間中の TTP 関連死、TTP 再発及び重要な血栓塞栓性イベントの複合、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意義がある統計的に有意なカプラシズマブ投与の治療効果も示された。

本試験の結果より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。

ALX 0681-C202（EFC16297）試験では、カプラシズマブ投与により TTP 再発が抑制された。また、全ての被験者において血小板数の正常化が確認され、臓器障害に関するバイオマーカーを正常化させる傾向があることも示された。

これら試験の詳細な概要を 2 項に示す。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験、ALX0681-C301（HERCULES）試験、ALX0681-C202（EFC16297）試験で投与した被験者全員の個々のプロファイルは Module 5 の治験総括報告書（CSR）に記載し、以下の情報を提示した。

- カプラシズマブの投与時期
- 血小板数の経時的推移
- 経時的な a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13（ADAMTS13）活性レベルの推移
- 連日 PE 期間、連日 PE 後の期間及び追跡調査期間（日数）
- 再発
- 免疫抑制薬（ステロイド薬±リツキシマブ）の開始日及び継続期間
- 血栓塞栓症
- 死亡
- 該当する場合は、集中治療室（ICU）入室期間
- 入院期間

# 2　個々の試験結果の要約

本項では、有効性評価試験の主要評価項目及び主な副次評価項目（±本評価項目の事後解析）の結果を中心に記載した。全ての評価項目の詳細を Module 5 の各 CSR に示す。

## 2.1　ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験は、後天性 TTP 患者を対象とし、標準治療（例：連日の PE 及び免疫抑制薬［ステロイド薬、リツキシマブ等］）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検討するための第 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。

本治験は、欧州連合臨床試験指令 2001/20/EC、1996 年 7 月付の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドライン及びヘルシンキ宣言に定められた倫理原則に従って実施した。

本治験は 11 か国の 32 施設で実施した。内訳は、オーストラリア（1 施設）、オーストリア（1 施設）、ベルギー（4 施設）、フランス（1 施設）、ドイツ（5 施設）、イスラエル（2 施設）、イタリア（4 施設）、スペイン（3 施設）、スイス（2 施設）、英国（1 施設）及び米国（8 施設）であった。

### 2.1.1　目的

本治験の主要目的は、血小板数の正常化（血小板数 150,000/μL［$150\times10^9$/L］以上の回復）までの期間の短縮を評価することであった。

血小板数の正常化は、血小板数 $150\times10^9$/L 以上の回復の最初の報告の 48 時間後に、新たな測定により血小板数 $150\times10^9$/L 以上及び乳酸脱水素酵素（LDH）が基準範囲上限（ULN）の 2 倍以下であることを確認することとした（血小板数の正常化の確認）。

本治験の副次目的には、以下の評価を含めた。

- 治療に反応した被験者数の改善
- PE 実施関連項目の減少
- 血液マーカーを含む、TTP の典型的徴候及び症状の消失又は改善までの期間の短縮
- 増悪及び再燃した被験者数の減少
- 急性期後安定状態での認知レベルの改善（成人のみ）
- 臨床症状及び臓器機能の改善
- PE 治療期間内（漸減期間を含む）及びその後の治験薬投与期間内の死亡率の減少
- 併用薬関連合併症の減少
- カプラシズマブによる補助療法の安全性及び免疫原性の評価

- 後天性 TTP を有する被験者におけるカプラシズマブの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）特性の同定

### 2.1.2 選択及び除外基準

本治験では、後天性 TTP の急性発作を有する症候性患者を対象とした。

参加対象は PE 治療が必要な、後天性 TTP と診断された青年（12 歳以上 18 歳未満）及び成人（18 歳以上）であった。

主な除外基準は以下の通りとした。

- 血小板数 $100\times10^9$/L 以上
- 敗血症により示される重症の活動性感染症（血液培養陽性有無にかかわらず昇圧薬が必要となるもの）
- 大腸菌 O157 又はそれに類する微生物による腸管感染症の臨床所見
- 抗リン脂質症候群
- 播種性血管内凝固症候群の診断
- 妊娠又は授乳
- 造血幹細胞、骨髄移植に関連する血栓性微小血管症
- 既知の先天性 TTP
- 活動性出血又は出血のリスクが高い状態
- 悪性動脈性高血圧
- 安全性上、中止（中断）することができない抗凝固剤による継続中の慢性治療
- 重症の肝機能障害又は重症の慢性腎障害
- 治験薬の有効成分又は添加剤に対する既知の過敏症
- TTP 以外で、重症の又は生命を脅かす臨床的な状態
- スクリーニング前の 30 日以内に別の治験薬又は治験機器の使用

### 2.1.3 試験デザイン及び投与

被験者に初回は治験中の最初の 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 又はプラセボを静脈内（IV）へ IV Push 法により投与した。治験中の初回 PE は後天性 TTP の現発作のための 1 回目の PE 実施（被験者が PE 開始前にランダム化された場合）又は 2 回目の PE 実施（被験者が 1 回目の PE 実施後にランダム化された場合）のいずれかとした。治験中の最初の PE 実施後 30 分以内にカプラシズマブ 10 mg 又はプラセボを皮下投与した。

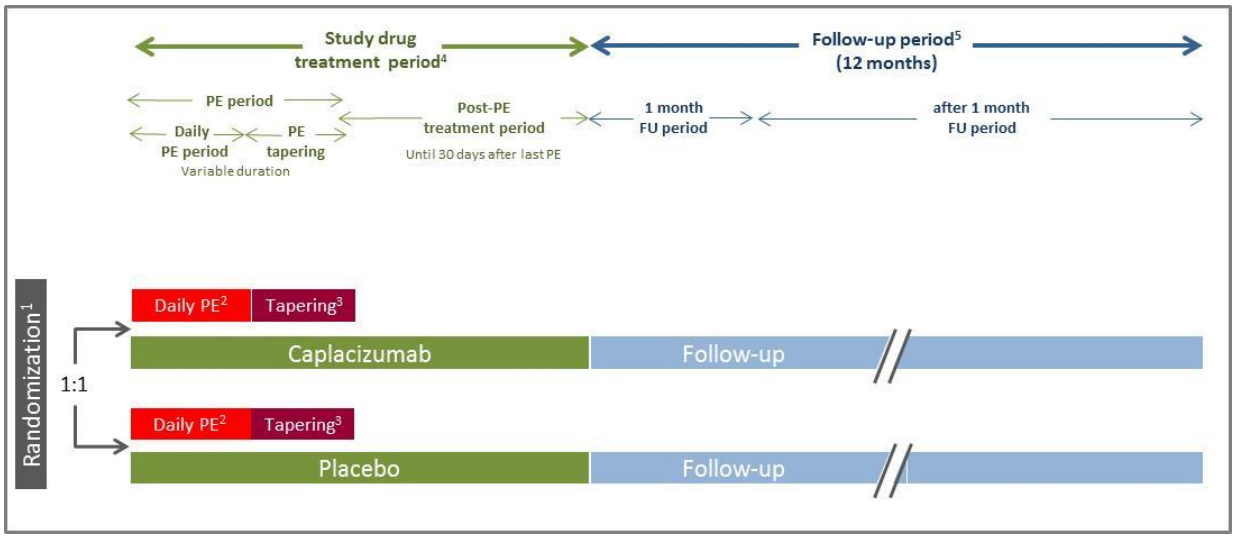
その後、カプラシズマブ 10 mg 又はプラセボの連日皮下投与を PE 期間中、PE 終了後 30 分以内に行い、最後の PE 後 30 日間継続した。治験薬投与は TTP 増悪による PE 再開の場合には、現発作時と同じ治療スケジュールで、最長合計治験薬投与期間が初回治験薬投与後 90 日までを限度として再開した。

治験薬の合計 1 日用量は、PE との併用投与の場合及び最後の PE 後の期間の場合ともにいずれも 10 mg とした。治験責任医師の判断により、1 日に 2 回以上の PE 実施が予定された場合、治験薬は各 PE 終了後 30 分以内に投与した。PE の頻度を 1 日 1 回未満に減らすことを PE の漸減と定義し、各実施医療機関の標準治療に従って可能とした。PE の漸減時には、治験薬は 1 日 1 回投与した。

被験者は全員、後天性 TTP の治療に関する施設のガイドラインに従って、治験責任医師により適切と判断された療法を各施設で受けた。この療法は PE に加え、以下の療法（ただしこれらに限定されない）を 1 つ以上含めることを許容した：免疫抑制薬（例：ステロイド薬、リツキシマブ）、抗血小板薬（例：アスピリン）、赤血球輸血又は葉酸補充による支持療法。血小板数の部分的回復（$100\times10^9$/L まで）が認められた後は、ガイドライン(4)で推奨されているように、静脈血栓塞栓症のリスクが高い被験者には、血栓予防として低分子ヘパリン及びアスピリンを使用可能とした。

全体的な試験デザインを図 1 に示す。

図 1 - Overview of the design and study periods of Phase II Study ALX-0681-2.1/10 (TITAN)




[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] FU period: covers the period from the date of the last study drug administration till the date of the 12-month FU visit. The FU period incorporates the “one month FU period” (from the date of last study drug administration until the date of the one month FU visit) and the “after one month FU period” (from the date of the 1-month FU visit until the date of the 12-month FU visit).
Abbreviations: aTTP = acquired thrombotic thrombocytopenia purpura; PE = plasma exchange; FU = follow-up

### 2.1.4　ランダム化及び盲検化

治験実施計画書第 1.0 版では、TTP の発作に対する PE を開始する前に、被験者をカプラシズマブ又はプラセボのいずれかの群にランダム化することとした。治験実施計画書第 12.0 版では、被験者がランダム化される前に初回の PE を受けることができるように改訂した。この場合、次回の PE 実施が本治験での 1 回目の PE とされ、ランダム化前に実施された PE の終了から 24 時間以内に開始することとした。この治験実施計画書の改訂は、患者募集を促進するために実施された。これにより、スクリーニング、患者への説明と同意取得、及びベースラインの手順を PE 開始前までに完了できない患者の参加も可能となった。また、欧州の Pediatric Investigation Plan に記載された要求事項に対応するため、治験進行中に青年被験者（12～18 歳未満）の募集を開始した（治験実施計画書第 11.0 版）。青年被験者はランダム化せずに、カプラシズマブ群のみに割り当てることとし、体重が 65 kg 以下の場合は体重に応じて調整した投与量を、65 kg を超える場合は成人用量の 10 mg を投与した。

当初、治験薬の投与方法は初回投与後の vWF タンパク質の機能を評価するリストセチン・コファクター活性（RICO）試験の結果を利用することとしたため、単盲検試験デザインが選択された。しかし、ロジスティック上の問題のため、中央検査機関での RICO 試験の結果を利用した場合にタイムリーな用量調整は困難であった。また、実施医療機関で実施される RICO 試験の結果を利用した場合、治験責任医師が実質的に非盲検となることから、二重盲検デザインは現実的ではなかった。このため、試験実施中に治験実施計画書が改訂（治験実施計画書第 8.0 版）され、RICO 試験の結果に基づいた用量調整の規定が削除された。しかしながら、主要評価項目の客観性から、単盲検デザインは維持された。

治験実施計画書改訂の詳細全てを Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.8.2] に示す。

### 2.1.5　有効性評価

有効性の主要評価項目は、血小板数の正常化（$150\times10^9$/L 以上）までの期間であり、血小板数が正常化した最初の報告の 48 時間後に、新たな測定により血小板数 $150\times10^9$/L 以上及び LDH が ULN の 2 倍以下であることを確認することとした。観察は、治験薬の初回投与から 30 日後に打ち切った。

主な副次評価項目は以下であった。

- 完全寛解（血小板数の正常化が確認され、最後の連日 PE 後から 30 日間増悪がないと定義）に達した被験者数及び割合
- TTP 増悪（血小板数の最初の正常化後の血小板減少症の再発で、連日 PE の再開を必要とし、最初の 30 日間の連日 PE 後期間中に発現するものと定義）の被験者数及び割合並びに最初の TTP 増悪までの期間
- TTP 再燃（血小板数の最初の正常化後の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）の被験者数及び割合
- 連日 PE 治療期間内（漸減を含む）及びその後の治験薬投与期間内の総死亡率
- その他の副次評価項目に関しては Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.5.3.2] に示す。

なお、治験実施計画書に従って、治験の全副次評価項目は 1 か月追跡調査時（治験薬投与最終日後 30 日）まで評価することとした。ただし、治験実施計画書と統計解析計画書（SAP）の間に不一致があったため、上記の増悪／再燃の解析については（SAP に記載のとおり）12 か月追跡調査時までで報告された。

事後解析として、1 か月追跡調査時までに報告された増悪／再燃についての解析も行われた。さらに、改訂された治験実施計画書第 12.0 版に従って、有効性の主要及び副次評価項目の全てについて、ランダム化前の 1 回の PE 実施の有無で層別した解析が行われた。ただし、ランダム化前に 1 回 PE を実施した被験者のサブグループは 6 名のみであったことから、層別サブグループの解析は主要評価項目についてのみ示した。他の有効性の評価項目については全て、（層別していない）全母集団の解析結果を本 Module に記載した。層別サブグループを用いた他の有効性の評価項目の解析結果は Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 に示す。

追加の事後解析が行われ、以下を含めた結果を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 に示す。

- 治験期間別に要約した PE パラメータ：PE 日数（初回の連日 PE 期間、治験薬投与期間中、及び 1 か月追跡調査時までの治験期間）（2.1.11.6 項）。
- 再燃及び増悪に関連する 10%未満の ADAMTS13 活性。重症の ADAMTS13 活性不足（10%未満）は、後天性 TTP の診断確定に使用され、また寛解時の再燃リスクの潜在的バイオマーカーとして認識されている(4)、(5)。現在、10%のカットオフレベルが、治験実施計画書で定められている 5%のカットオフよりもより臨床的に重要であるとみなされている（2.1.11.2.2.4 項）。
- 実施医療機関で実施された臨床検査の値に基づく、臓器障害バイオマーカーである LDH、トロポニン T（TnT）又はトロポニン I（TnI）、及びクレアチニン値の正常化までの期間（2.1.11.5 項）。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の CSR 完成後に、追加の事後解析が行われた。この解析は CSR 作成時以降に得られた後天性 TTP に関する知見を考慮に入れ、後天性 TTP の症状が発現している患者に対するカプラシズマブ投与の影響に関し理解を深めることができた。この事後解析は、以下で構成された。

- Intent-to-treat（ITT）集団での投与群別及び全体での、解剖治療化学分類法（ATC）のレベル 2 及びレベル 4 による PE の関連は問わない併用薬の使用を報告した被験者数及び割合（2.1.10 項）。
- 血小板数の正常化が確認されるまでの期間又は確認されなかった期間の Kaplan-Meier（KM）解析を繰り返したが、解析ではランダム化前の 1 回の PE 実施の有無での調整は行わなかった。結果として得られたイベントまでの時間の推計をグラフで表示した。中央値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル及び 95%信頼区間を表に示す（2.1.11.1 項、表 5）。

- 治験薬投与期間中の重大な血栓塞栓性イベントの発現率に対するカプラシズマブ投与の影響。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験で報告された血栓塞栓性の治験薬投与下での有害事象（TEAE）の発現の判定には、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「塞栓および血栓」が用いられた。
- 以下のいずれかとして定義された難治性 TTP。

  1. 連日 PE 療法にもかかわらず 7 日後に血小板数の正常化が得られない（すなわち、血小板数が $150\times10^9$/L 未満のまま。）（(6)から適用）。

     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(7)

難治性 TTP は予後不良である（すなわち死亡リスクが高い）（2.1.11.4 項）。

これら事後解析の結果を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Addendum] に示す。

### 2.1.6 症例数

本治験では 110 名の被験者をカプラシズマブ又はプラセボに 1:1 の比で組み入れることとした。この症例数は片側 2.5%の有意水準で 80%の検出力を用いた Log-rank 検定に基づいており、血小板数の正常化までの期間の中央値における 44%短縮を検出可能とした（プラセボ群の 6 日に対し、カプラシズマブ群では 3.4 日）。症例数には、被験者の 15%が追跡不能になるとの仮定も考慮に入れた。

本治験は 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで登録を実施したが、本希少疾患環境において募集は継続的に困難であり、募集は中断された。その時点で 75 名の被験者がランダム化されており、そのうち 36 名がカプラシズマブ群に、39 名がプラセボ群にランダム化されていた。全員が 1 か月の追跡調査期間を完了した。

### 2.1.7 解析手法

全データは投与群別に要約した。被験者の内訳及び人口統計学的特性に関しては、全被験者を要約するために合計を含めた。

別途規定した場合を除き全ての仮説検定は両側とし、有意水準 5%で実施した。

主要、副次及び追加の探索的評価項目は利用可能なデータに基づき解析した。別途規定した場合を除き欠測データの補完は実施しなかった。

主要有効性評価項目である血小板数の正常化までの期間は最初の治験薬投与から、日・時間及び分で測定した。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 KM 解析を ITT 集団及び Per Protocol（PP）集団で実施した。全被験者、及びランダム化前の 1 回の PE 実施の有無で層別した被験者について、解析を実施した。治験薬の最初の投与から 30 日以内に血小板数の正常化を達成しなかった場合、又は何らかの理由（死亡、中止、追跡不能）でデータを入手できなかった場合は、当該被験者について評価項目を打ち切りとした。

有効性の主要評価項目に関し、カプラシズマブは片側 Log-rank 検定を用いて優越性を評価するために有意水準 2.5%でプラセボ群と比較した。前臨床データに基づき、プラセボと比較して、カプラシズマブによる vWF の抑制により血小板数の正常化までの期間の短縮が予測されたため、Log-rank 検定は片側とした。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験では、有効性の結果は主要解析集団である ITT 集団（ランダム化された被験者全員と定義）で示す。PP 集団の結果は主要評価項目についてのみ示す。PP 集団に関するその他の解析結果は CSR に示す。

二次変数の解析には、多重性の調整は適用しなかった。

最初の治験薬投与から、TTP の最初の増悪までの期間、TTP の最初の再燃までの期間、及び最初の悪化又は再燃までの期間は、主要評価項目と同じ解析方法に従い、グラフで示した。

主要有効性評価項目の PP 集団で実施した感度分析は以下の解析とした；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；及び連日 PE 中のリツキシマブの使用の影響の評価。

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

- KM 解析を行い、TnT 値が正常化するまでの期間又は TnI 値が正常化するまでの期間を比較した。正常化するまでの期間は、施設基準値内に最初に達するまでの期間と定義した。ベースラインでリスクのある集団は、TnT 又は TnI のベースライン値が高い（ULN 超）ITT 集団の被験者で構成された。正常化する前に被験者が追跡不能になった場合（最後の測定時に打ち切り）、又は 1 か月追跡調査後に正常化に至らなかった場合（1 か月追跡調査で打ち切り）は、観察を打ち切った。LDH 及びクレアチニンについても同様の解析を行った。
- PE の日数は、安全性解析対象集団を基に、実際の投与ごとに要約した。全体的な要約及び治験期間ごとの要約も含めた。以下の治験期間を定義した：治験薬投与期間、連日 PE 期間、連日 PE 後期間及び 1 か月追跡調査期間。
- 基礎免疫疾患の活動性のバイオマーカーとしての ADAMTS13 活性の可能性を評価するため、利用できる ADAMTS13 活性データを後天性 TTP の臨床的寛解又は再発に関して評価した。後天性 TTP 事象は、治験中における発生時及び利用できる ADAMTS13 のプロファイルに基づいて、増悪、発現の再燃、又は新たな再燃に分類され、ADAMTS13 活性が 10%未満であった場合は、基礎免疫疾患が継続していると見なした。解析には安全性解析対象集団を使用した。スクリーニング及び 1 か月追跡調査来院までの他の来院で ADAMTS13 活性が 10%以上である被験者、又はデータ欠測の被験者（早期中止やサンプル欠損など）は解析から除外した。

統計解析手法の詳細を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 9.7] に、事後解析の詳細を [Section 9.8.3.3] に示す。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の CSR 完成後に行われた事後解析の追加情報に関しては、Module 5.3.5.1 ALX 0681-2.1/10 Addendum [Section 5] に示す。

### 2.1.8　被験者の内訳

被験者の内訳及び解析集団を表 2 に要約する。

ITT 集団はランダム化された 75 名で構成された（カプラシズマブ群 36 名、プラセボ群 39 名）。

安全性解析対象集団は、ランダム化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された 72 名で構成された（カプラシズマブ群 35 名、プラセボ群 37 名）。

PP 集団はランダム化された 25 名で構成された（カプラシズマブ群 10 名、プラセボ群 15 名）。合計 50 名が PP 集団から除外されたが、うち 48 名は重大な治験実施計画書逸脱（カプラシズマブ群、プラセボ群でそれぞれ 24 名）によるものであった。そのうちの大部分（各群 19 名）は投与不遵守であった。投与不遵守は投与許容時間の逸脱及び連日 PE 期間又は連日 PE 期間後の欠投与が少なくとも 1 日あったことを反映している（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 10.2]）。PP 基準に該当する被験者が少数であったため、主要評価項目の解析を除き、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験での要約では、PP 解析については記載していない。ただし、PP 集団の結果は、おおむね ITT 集団で確認された結果と類似していた（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.6]）。

約半数の被験者が本治験を完了（治験薬の投与を完了し 12 か月間の追跡調査来院を実施したと定義）した（カプラシズマブ群 20 名［55.6%］、プラセボ群 21 名［53.8%］）。被験者が本治験を完了しなかった主な理由は、治験依頼者による本治験の早期中止であった（カプラシズマブ群 9 名［25.0%］、プラセボ群 10 名［25.6%］）。本治験中にプラセボ群の 2 名が死亡した。1 名の死亡は被験者の早期中止の主な理由とされた。他の 1 名では被験者が死亡する 2 日前に治験責任医師の判断により治験が中止された（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 12.3.1.1]）。

表 2 - Subject disposition and analysis populations in Study ALX-0681-2.1/10 (all subjects)

| | **Caplacizumab** | **Placebo** | **Total** |
|---|---|---|---|
| Screened | NA | NA | 76 |
| Screen failures | | | 1 |
| Randomized | 36 | 39 | 75 |
| Not treated | 1 (2.8%) | 2 (5.1%) | 3 (4.0%) |
| ITT Population | 36 (100%) | 39 (100%) | 75 (100%) |
| Safety Population | 35 (97.2%) | 37 (94.9%) | 72 (96.0%) |
| PP Population | 10 (27.8%) | 15 (38.5%) | 25 (33.3%) |
| PK Population | 35 (97.2%) | 1 (2.6%) | 36 (48.0%) |
| | | | |
| Attended 1-month follow-up visit | 32 (88.9%) | 31 (79.5%) | 63 (84.0%) |
| Attended 3-month follow-up visit | 27 (75.0%) | 25 (64.1%) | 52 (69.3%) |
| Attended 6-month follow-up visit | 25 (69.4%) | 23 (59.0%) | 48 (64.0%) |
| Attended 12-month follow-up visit | 21 (58.3%) | 21 (53.8%) | 42 (56.0%) |
| | | | |
| Completed study [1] | 20 (55.6%) [2] | 21 (53.8%) | 41 (54.7%) |
| Discontinued prematurely | 16 (44.4%) | 18 (46.2%) | 34 (45.3%) |
| Study terminated by sponsor | 9 (25.0%) | 10 (25.6%) | 19 (25.3%) |
| | | | |
| If discontinued, primary reason: | | | |
| Adverse event/drug reaction | 3 (8.3%) | 0 | 3 (4.0%) |
| Subject withdrew consent | 1 (2.8%) | 3 (7.7%) | 4 (5.3%) |
| Lost to follow-up | 1 (2.8%) | 0 | 1 (1.3%) |
| Physician decision | 1 (2.8%) | 1 (2.6%) [3] | 2 (2.7%) |
| Protocol violation | 0 | 1 (2.6%) | 1 (1.3%) |
| Study terminated by sponsor | 9 (25.0%) | 10 (25.6%) | 19 (25.3%) |
| Pregnancy | 0 | 1 (2.6%) | 1 (1.3%) |
| Death | 0 | 1 (2.6%) | 1 (1.3%) |
| Other | 1 (2.8%) | 1 (2.6%) | 2 (2.7%) |

[1]Completion of the study is defined as completed study drug treatment and attended the 12-month FU visit.
[2] In 2 patients in the caplacizumab group, study drug treatment was permanently discontinued early (due to adverse event and by physician decision). Both however completed the follow-up period up to the 12-month FU visit.
[3] One subject was discontinued per physician decision 2 days before the subject died.
Percentages were based on the number of subjects randomized.
ITT Population = all subjects randomized, Safety Population = all subjects who received at least one dose of study drug, PP Population = randomized subjects who had no major protocol deviations and satisfactorily completed the study, PK Population = all subjects who received the study drug and for whom the primary PK data are considered to be sufficient and interpretable.
Abbreviations: FU = follow-up; ITT = Intent-to-Treat; NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; PP = Per Protocol
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 In-Text Table 8, Post-Text Table 14.1.1, Post-Text Table 14.3.4

## 2.1.9 人口統計学的特性及びその他の特性

### 2.1.9.1 人口統計学的特性

ITT 集団の人口統計学的特性を表 3 に示す。これらの特性は性別（女性がカプラシズマブ群 66.7%、プラセボ群 51.3%）を除き、投与群間で同様であった。本治験に参加した青年被験者はいなかった。

安全性解析対象集団と PP 集団の人口統計学的特性は、ITT 集団と同様であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 14.1.3.1]、[Table 14.1.3.3]）。

表 3 - Summary of subject demographics in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population)

| | | Caplacizumab N=36 | Placebo N=39 | Total N=75 |
|---|---|---|---|---|
| **Age (years)** [1] | n | 36 | 39 | 75 |
| | Mean | 40.6 | 42.5 | 41.6 |
| | SD | 12.70 | 13.18 | 12.90 |
| | Median | 39.5 | 41.0 | 40.0 |
| | Min, Max | 19, 72 | 21, 67 | 19, 72 |
| **Gender** | Male | 12 (33.3%) | 19 (48.7%) | 31 (41.3%) |
| | Female | 24 (66.7%) | 20 (51.3%) | 44 (58.7%) |
| **Ethnicity / Race** | Caucasian | 32 (88.9%) | 34 (87.2%) | 66 (88.0%) |
| | Black | 4 (11.1%) | 5 (12.8%) | 9 (12.0%) |
| | Asian | 0 | 0 | 0 |
| | Unknown | 0 | 0 | 0 |
| | Other | 0 | 0 | 0 |
| **Baseline BMI ($kg/m^2$)** | n | 25 | 37 | 62 |
| | Mean | 28.70 | 29.33 | 29.08 |
| | SD | 9.111 | 6.690 | 7.692 |
| | Median | 27.76 | 27.76 | 27.76 |
| | Min, Max | 16.2, 50.7 | 19.4, 45.7 | 16.2, 50.7 |

[1] Age at date of Informed Consent
Abbreviations: % = percentage based on N; BMI = body mass index; ITT = Intent-to-Treat; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in population; n = number of subjects with data available; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Table 14.1.3.2

人口統計学的特性の詳細を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.2]に示す。

### 2.1.9.2 疾患特性

ITT 集団のベースラインの疾患特性を表 4 に示す。疾患特性は投与群間で同様であった。

適格性基準に基づき、全ての被験者の血小板数は $100\times10^9$/L 未満であった。血小板数の平均は投与群間で類似しており、カプラシズマブ群では $21.1\times10^9$/L、プラセボ群では $28.0\times10^9$/L であった。本集団で想定されたとおり、大部分の被験者の LDH は基準値上限を超えており（カプラシズマブ群 88.9%、プラセボ群 82.1%）、継続的な溶血及び組織障害を反映していた。

検査した大部分の被験者（カプラシズマブ群 58.3%、プラセボ群 56.4%）の標準血漿中 ADAMTS13 活性は 5%未満であった。ADAMTS13 活性の 10%をカットオフとして実施した事後解析では、ADAMTS13 活性が 10%未満であった被験者は、カプラシズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 77.8%及び 76.9%であった。ADAMTS13 の機能阻害の結果では、各投与群の 30 名中 24 名（80.0%）が陽性を示した（0.5 ベセスダ単位［BU］/mL 以上）。

約 3 分の 2 の被験者（カプラシズマブ群 66.7%、プラセボ群 69.2%）が、現在の後天性 TTP の発作が初めての後天性 TTP の発作であった。

カプラシズマブ群の 2 名（5.6%）及びプラセボ群の 4 名（10.3%）が、ランダム化前に PE を実施した。

カプラシズマブ群の 19 名及びプラセボ群の 17 名で TnI 又は TnT の値が基準値上限を超えており、継続中の心虚血を反映していた。

表 4 - Summary of baseline disease characteristics in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) [1]

| | | Caplacizumab N=36 | Placebo N=39 | Total N=75 |
|---|---|---|---|---|
| **Platelets ($10^3$/$mm^3$)** | n | 35 | 37 | 72 |
| | Mean | 21.1 | 28.0 | 24.6 |
| | SD | 18.15 | 19.97 | 19.29 |
| | Median | 16.0 | 21.0 | 19.0 |
| | Min, Max | 2, 70 | 5, 84 | 2, 84 |
| **Initial Episode or Recurrent [2]:** | | | | |
| Initial | n (%) | 24 (66.7) | 27 (69.2) | 51 (68.0) |
| Recurrent | n (%) | 12 (33.3) | 12 (30.8) | 24 (32.0) |
| **PE Prior to Randomization:** | | | | |
| Yes | n (%) | 2 (5.6) | 4 (10.3) | 6 (8.0) |
| No | n (%) | 34 (94.4) | 35 (89.7) | 69 (92.0) |
| **ADAMTS13 activity** | | | | |
| <5% | n (%) | 21 (58.3) | 22 (56.4) | 43 (57.3) |
| ≥5% | n (%) | 9 (25.0) | 14 (35.9) | 23 (30.7) |
| Missing | n (%) | 6 (16.7) | 3 (7.7) | 9 (12.0) |
| <10% (post-hoc analysis) | n (%) | 28 (77.8) | 30 (76.9) | 58 (77.3) |
| ≥10% (post-hoc analysis) | n (%) | 2 (5.6) | 6 (15.4) | 8 (10.7) |
| Missing (post-hoc analysis) | n (%) | 6 (16.7) | 3 (7.7) | 9 (12.0) |
| **ADAMTS13 Functional Inhibitors (BU/mL) [3]:** | | | | |
| <0.5 | n (%) | 6 (16.7) | 6 (15.4) | 12 (16.0) |
| ≥0.5 and ≤2 | n (%) | 15 (41.7) | 9 (23.1) | 24 (32.0) |
| >2 | n (%) | 5 (13.9) | 8 (20.5) | 13 (17.3) |
| >>2 | n (%) | 4 (11.1) | 7 (17.9) | 11 (14.7) |
| Missing or not tested | n (%) | 6 (16.7) | 9 (23.1) | 15 (20.0) |
| **LDH >ULN** | n (%) | 32 (88.9) | 32 (82.1) | 64 (85.3) |
| **Cardiac Markers: Troponin T or I >ULN (post-hoc analysis)** | n (%) | 19 (52.8%) | 17 (43.6%) | 36 (48.0%) |

[1] Baseline was defined as the last assessment available prior to first administration of study drug.
[2] Episode was considered recurrent if, in the Medical History data, subject had one or more occurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura at the latest the month before the month of first dosing.
[3] ADAMTS13 Functional Inhibitors >2 when residual ADAMTS13 activity was between 11-25%, and >>2 when residual ADAMTS13 activity was 10% or less. Subjects were not tested for functional inhibitors if the baseline ADAMTS13 activity was >20% (according to the analytical plan)
Abbreviations: % = percentage based on N; ADAMTS13 = A disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1 motif, member 13; BU = Bethesda units; ITT = Intent-to-treat; LDH = lactate dehydrogenase; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects in population of interest; n = number of subjects with data available; PE = plasma exchange; SD = standard deviation; ULN = upper limit of normal
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Post-Text Table 14.1.4.1, Post-Hoc Post-Text Table 4, Post-Hoc Post-Text Table 7, Post-Hoc Post-Text Table 14

### 2.1.10 併用薬

PE 関連の併用薬及び非 PE 関連の併用薬を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 に示す（それぞれ[Table 14.1.5.6]及び[Table 14.1.5.7]）。

ITT 集団における、治験薬投与期間中に被験者に投与された全ての併用薬（PE との関連性を問わない）の事後解析を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum [Post-hoc Table 7.1.1] に示し、これらのうちいずれかの投与群で 4 名（10%超）以上の被験者に投与されたものを Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum [Table 1] に要約する。

最もよく使用された薬剤は全身投与のステロイド薬（カプラシズマブ群 33 名［91.7%］、プラセボ群 36 名［92.3%］）、酸関連疾患に対する薬剤（それぞれ 30 名［83.3%］及び 34 名［87.2%］）、並びに血液代用剤及び灌流液（それぞれ 30 名［83.3%］及び 30 名［76.9%］）であった。

連日 PE 期間中に後天性 TTP 治療のための併用薬としてリツキシマブを使用した被験者は、カプラシズマブ群ではプラセボ群より少なかった（それぞれ 2 名［5.6%］及び 9 名［23.1%］）（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 14.2.2.11])。連日 PE 期間以外の期間にリツキシマブを使用した被験者の割合の事後解析を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum [Post-hoc Table 7.1.2] に示す。

治験薬投与期間中に、カプラシズマブ群で 9 名（25.0%）、プラセボ群で 14 名（35.9%）が、リツキシマブを併用薬として使用した。全治験期間（追跡調査期間を含む）中に、カプラシズマブ群で 19 名（52.8%）、プラセボ群で 15 名（38.5%）がリツキシマブを使用した。カプラシズマブ群のこれら 19 名中 10 名は、追跡調査期間中にリツキシマブを開始した。

### 2.1.11 有効性解析

#### 2.1.11.1 主要有効性結果

##### 2.1.11.1.1 血小板数の正常化までの期間（血小板数が 150×$10^9$/L 以上への回復の確認）

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、カプラシズマブ群の方が有意に短かった（層別 Log-rank 検定 P 値 = 0.005）。プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群は任意の時点で血小板数の正常化を達成する確率が 2.197 倍高かった（ハザード比 = 2.197［95%信頼区間: 1.278, 3.778］）（表 5、Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [In Text Table 18]、Addendum [Table 2]、[Post-hoc Table 7.2.1.1] に基づく）。ITT 集団での血小板数の正常化確認までの時間曲線を図 2 に示す。ランダム化前の PE 実施の有無で層別した、ITT 集団の血小板数の正常化確認までの時間曲線を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [In-Text Figure 3] に示す。

表 5 - Analysis of time to confirmed platelet response in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population)

| | | Caplacizumab N=36 | Placebo N=39 |
|---|---|---|---|
| **Overall** | Median time to response (95% CI) - days | 2.97 (2.74, 3.65) | 4.79 (3.51, 5.94) |
| | 25th Percentile (95% CI) | 2.60 (1.92, 2.85) | 3.01 (2.46, 3.84) |
| | 75th Percentile (95% CI) | 4.31 (3.28, 7.31) | 11.37 (5.68, . )[5] |
| | Subjects with Confirmed Platelet Response, n (%) [1][2] | 31 (86.1) | 28 (71.8) |
| **Time to confirmed platelet response** | p-value[3] (Stratified Log-Rank Test) | 0.005 | |
| **Hazard Ratio** | Caplacizumab vs. placebo[4] (95% CI) | 2.197 (1.278, 3.778) | |
| **One PE Session Prior to Randomization: No** | Median time to response (95% CI) - days | 3.00 (2.74, 3.88) | 4.92 (3.21, 6.59) |
| | Subjects with Confirmed Platelet Response, n (%) [1][2] | 29 (80.6) | 24 (61.5) |
| **One PE Session Prior to Randomization: Yes** | Median time to response (95% CI) - days | 2.44 (1.92, 2.97) | 4.31 (2.91, 5.68) |
| | Subjects with Confirmed Platelet Response, n (%) [1][2] | 2 (5.6) | 4 (10.3) |

[1] Response was defined by a recovery of platelets ≥150,000/μL. This response had to be confirmed at 48 hours after the initial reporting of platelet recovery ≥150,000/μL by a *de novo* measure of platelets ≥≥150,000/μL and lactate dehydrogenase ≤ 2 x the ULN. Time to Response = [Date and time (hrs, min) of platelets ≥150,000/μL] – [Date and time (hrs, min) of first study drug administration]

[2] The denominator is the number of subjects in each treatment group.

[3] p-value from stratified log-rank test is based on an analysis stratified for presence/absence of one PE session prior to randomization.

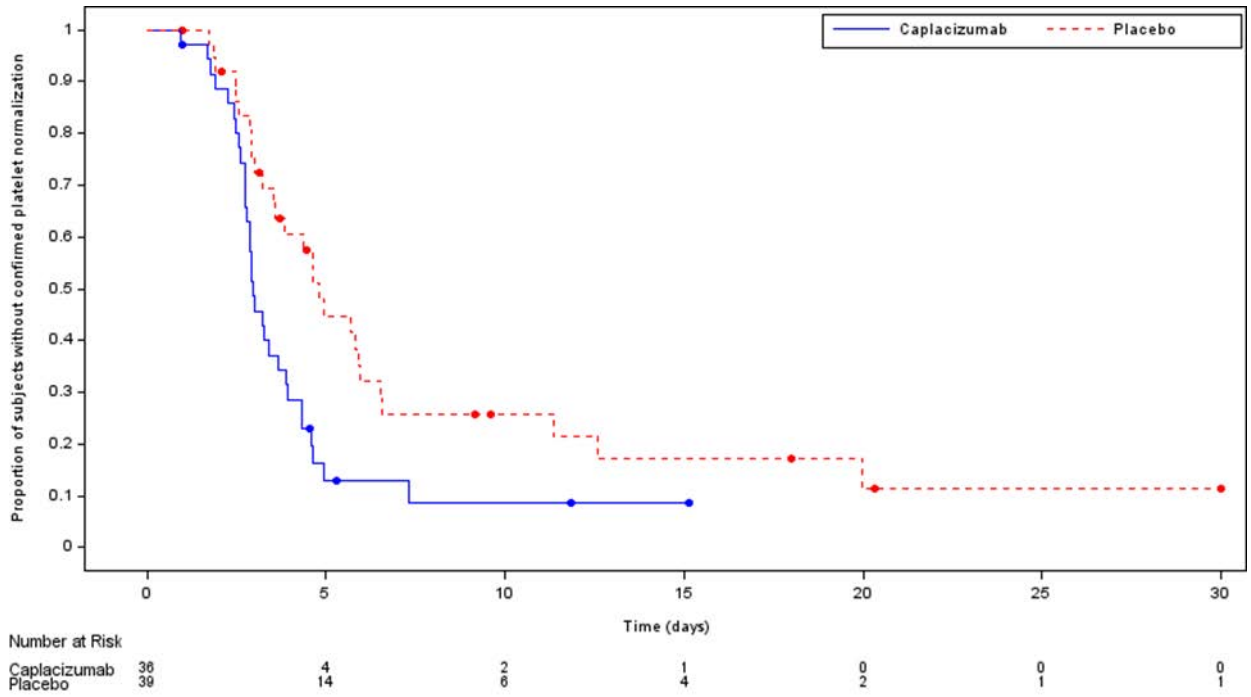
[4] Hazard ratio is on a stratified Cox proportional hazards regression model with One PE Session Prior to Randomization (Yes/No) as a covariate.

[5] Does Not Exist (could not be calculated)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = Intent-to-treat; N = number of subjects within the population of interest; n = number of subjects with data available; PE = plasma exchange; ULN = upper limit of normal range

Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 In-Text Table 18, Addendum Table 2, Post-hoc Table 7.2.1.1

図 2 - Time to confirmed platelet response curves in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population)




Censored observations are represented as dots. Any subject still at risk at 30 days was censored at 30 days.
Abbreviations: ITT = Intent-to-treat
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum Post-hoc Figure 7.2.1.1

### 2.1.11.1.2 感度分析

**PP 集団での解析**

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確率が 1.888 倍（95%信頼区間: 0.766, 4.650）高かった。ただし、ITT 集団と比べるとサンプル数は少数であり（PP 集団：25 名、ITT 集団：75 名）、投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（p = 0.174）。

ランダム化前 24 時間以内の PE 実施の有無で層別した PP 集団での血小板数の正常化確認までの時間曲線の解析を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.4.1.1.2.1] に示す。

**血小板数の正常化の確認の有無の解析**

一部の被験者では、最初の血小板数の正常化後 48 時間の新たな測定での血小板数 $150\times10^9$/L 以上及び LDH の基準値上限の 2 倍以下が確認されなかった。これらの被験者は主要有効性結果の解析ではデータを打ち切りとしたが、本感度分析では対象とした。主要解析と同様、確認された又は確認されなかった血小板数の正常化までの期間の中央値は、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（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum [Post-hoc Table 7.2.1.2]）。

ランダム化前 24 時間以内の PE 実施の有無で層別した、確認された又は確認されなかった血小板数の正常化までの時間の解析を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.4.1.1.2.3] に示す。

## 2.1.11.2 副次有効性結果

### 2.1.11.2.1 完全寛解

完全寛解は、最初の血小板数の正常化後 48 時間の血小板数が $150\times10^9$/L 以上かつ LDH が基準値上限の 2 倍以下であり、増悪がない状態と定義した。ITT 集団で初回の連日 PE 後に完全寛解した被験者の割合の要約を表 6 に示す。プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では明らかに高い割合の被験者が完全寛解を達成した。

表 6 - Percentage of subjects in complete remission following initial daily plasma exchange in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population)

| | | **Caplacizumab N=36** | **Placebo N=39** |
|---|---|---|---|
| **Complete Remission** [1] [2] | Number of subjects, n (%) | 29 (80.6) | 18 (46.2) |

[1] Complete Remission is defined as recovery of platelets (confirmed by platelets ≥150,000/μL and LDH ≤ 2 x the ULN at 48 hours after initial platelet response) and absence of exacerbation.
[2] Percentages based on overall population (N)
Abbreviations: ITT = Intent-to-treat; LDH = lactate dehydrogenase; N = number of subjects in population of interest; n = number of subjects with complete remission; ULN = upper limit of the normal range
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Appendix Listing 16.2.6.4, Post-Text Table 14.2.2.2.1

### 2.1.11.2.2 TTP の増悪及び再燃

#### 2.1.11.2.2.1 TTP の増悪

ITT 集団での初回の連日 PE の最終日から 30 日以内に TTP 増悪が見られた被験者の数及び割合を表 7 に示す。全体では、TTP 増悪が見られた被験者はカプラシズマブ群ではプラセボ群と比べて少なかった（それぞれ 3 名［8.3%］及び 11 名［28.2%］）。

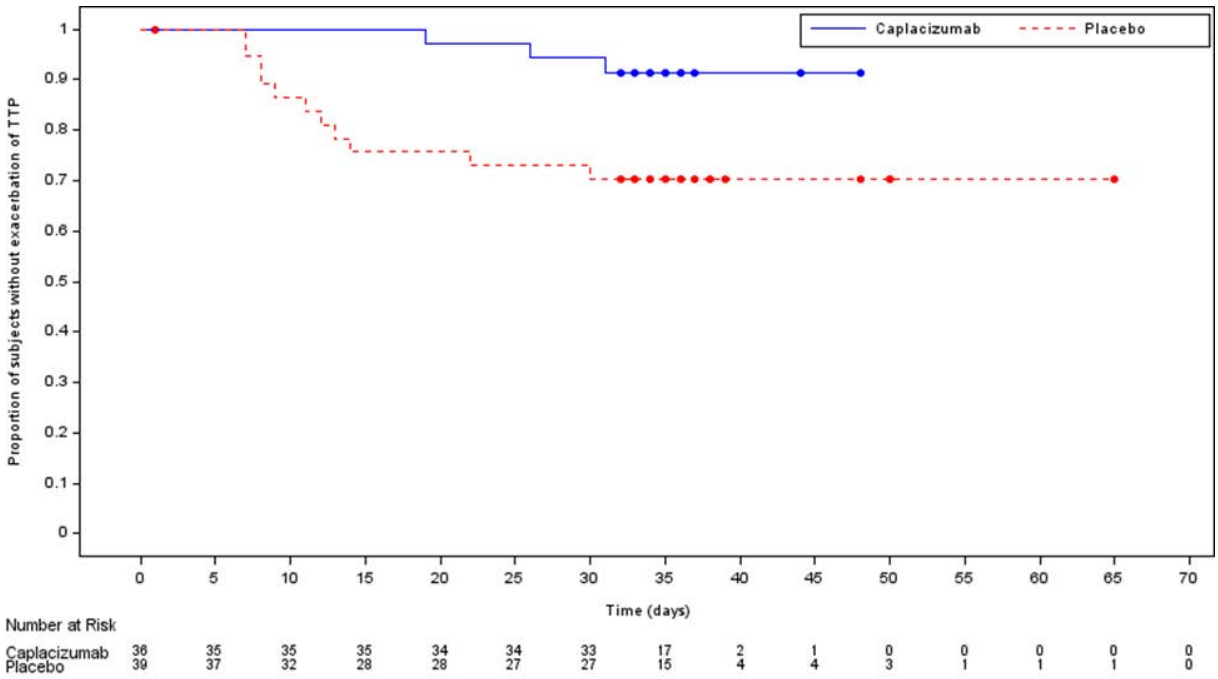
ITT 集団での最初の TTP 増悪までの期間の KM 解析を図 3 に示す。最初の TTP 増悪までの期間の中央値は、増悪が見られた被験者が両群ともに 50%未満であったことから算出できなかった。しかし、最初の増悪までの期間は、おおむねプラセボ群と比較してカプラシズマブ群で長かった。最初の増悪までの期間は、カプラシズマブ群の 3 名でそれぞれ、治験薬の初回投与後 19、26、31 日であった。最初の増悪までの期間は、プラセボ群の 11 名で初回投与後 7～30 日の間であり、9 名で 14 日以内、その他 2 名で 22 日及び 30 日であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.4.1.2.2.1]、[Appendix Listing 16.2.6.4]）。

表 7 - Proportion of subjects with exacerbations of TTP within 30 days of last day of initial daily plasma exchange in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population)

| | | Caplacizumab N=36 | Placebo N=39 |
|---|---|---|---|
| **Exacerbations of aTTP** [1] [2] | Number of subjects, n (%) | 3 (8.3) | 11 (28.2) |

[1] Exacerbation is defined as recurrent thrombocytopenia after initial recovery of platelet count, requiring re-initiation of daily PE, occurring during the first 30-day post-daily PE period
[2] Percentages based on overall population (N)
Abbreviations: TTP = thrombotic thrombocytopenia purpura; ITT= Intent-to-treat; N = number of subjects in population of interest; n = number of subjects with exacerbations; PE = plasma exchange
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Appendix Listing 16.2.6.4, Post-Text Table 14.2.2.3.1

図 3 - Time to first exacerbation of TTP in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population) = recurrence-free survival or exacerbation-free survival




Censored observations are represented by a dot.
Abbreviations: TTP = thrombotic thrombocytopenia purpura; ITT = Intent-to-treat
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum Post-hoc Figure 7.2.2.1

ランダム化前 24 時間以内の PE 実施の有無で層別した TTP 増悪の解析を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 14.2.2.3.5]（ITT）及び[Table 14.2.2.3.6]（PP）に示す。

### 2.1.11.2.2.2　TTP の再燃

ITT 集団での、12 か月追跡調査時まで又は 1 か月追跡調査時［事後］までに TTP が再燃（最後の連日 PE から 30 日を超えて発現する TTP の事象と定義）した被験者の割合を表 8 に示す。12 か月追跡調査期間中、カプラシズマブ群はプラセボ群と比較し、TTP が再燃した被験者が多かった（それぞれ 11 名［30.6%］及び 3 名［7.7%］）。そのうち、1 か月追跡調査期間中に再燃した被験者はプラセボ群ではいなかったのに対し、カプラシズマブ群では 8 名であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Appendix Listing 16.2.6.4]）。

表 8 - Percentage of subjects with relapse of TTP in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population)

| | | | **Caplacizumab N=36** | **Placebo N=39** |
|---|---|---|---|---|
| **Relapse of aTTP** [1] [2] | During 1-month follow-up period[3] | Number of subjects, n (%) | 8 (22.2) | 0 (0.0) |
| | During 12-month follow-up period [4] | Number of subjects, n (%) | 11 (30.6) | 3 (7.7) |

[1] Relapse is defined as recurrent thrombocytopenia after initial recovery of platelet count requiring re-initiation of daily PE, occurring after the 30-day post-daily PE period
[2] Percentages based on overall population (N)
[3] Note that 32 (88.9%) of the subjects in the caplacizumab group and 31 (79.5%) of the subjects in the placebo group were followed up to the 1-month follow-up visit (表 2)
[4] Note that 21 (58.3%) of the subjects in the caplacizumab group and 21 (53.8%) of the subjects in the placebo group were followed up to the 12-month follow-up visit (表 2)
Abbreviations: TTP = thrombotic thrombocytopenia purpura; ITT = Intent-to-treat; N=number of subjects in population of interest; n=number of subjects with relapses.
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Appendix Listing 16.2.6.4, Table 14.2.2.4.1

ランダム化前 24 時間以内の PE 実施の有無で層別した TTP の再燃の解析を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 14.2.2.4.3]（ITT）及び [Table 14.2.2.4.4]（PP）に示す。

### 2.1.11.2.2.3　TTP の増悪及び／又は再燃

全体として、ITT 集団では全治験期間（12 か月追跡調査時まで）において、TTP が増悪及び／又は再燃した被験者数及び割合はカプラシズマブ群及びプラセボ群で同程度であった（それぞれ 13 名［36.1%］及び 13 名［33.3%］）（表 9）。カプラシズマブ群及びプラセボ群のそれぞれ 1 名で TTP の増悪と再燃がいずれも認められたことを除いて、これらの被験者は全て TTP の増悪又は再燃のいずれかが認められた（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.4.1.2.2.3]、[Appendix Listing 16.2.6.4]）。

1 か月追跡調査時までに報告された全ての増悪／再燃の事後解析が実施された。全体として、ITT 集団ではカプラシズマブ群とプラセボ群で 1 か月追跡調査時までに TTP の増悪及び／又は再燃が見られた被験者の数及び割合は同様であった（カプラシズマブ群 10 名［27.8%］及びプラセボ群 11 名［28.2%］）（表 9）。

表 9 - Proportion of subjects with an exacerbation or relapse of TTP between last day of initial daily plasma exchange and 12-month follow-up in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population)

| | | | Caplacizumab N=36 | Placebo N=39 |
|---|---|---|---|---|
| **Exacerbation/ Relapse of aTTP**[1] | Including 1-month follow-up period [2] | Number of subjects, n (%) | 10 (27.8) | 11 (28.2) |
| | Including 12-month follow-up period [3] | Number of subjects, n (%) | 13 (36.1) | 13 (33.3) |

[1] Percentages based on overall population (N)
[2] Note that 32 (88.9%) of the subjects in the caplacizumab group and 31 (79.5%) of the subjects in the placebo group were followed up to the 1-month follow-up visit (表 2)
[3] Note that 21 (58.3%) of the subjects in the caplacizumab group and 21 (53.8%) of the subjects in the placebo group were followed up to the 12-month follow-up visit (表 2)
Abbreviations: TTP = thrombotic thrombocytopenia purpura; ITT = Intent-to-treat; N=number of subjects in population of interest; n=number of subjects with exacerbations or relapse
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Post-Text Table 14.2.2.5.1, Post-Hoc Post-text Table 13

### 2.1.11.2.2.4　増悪及び再燃に関する ADAMTS13 活性　事後解析（安全性解析対象集団）

ADAMTS13 の低活性と再発（増悪及び再燃）との関係を図 4 に示し、以下に説明する。

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

#### 2.1.11.2.2.4.1 増悪を認めた被験者

カプラシズマブ群では、3 名に増悪が見られ、3 名ともベースラインの ADAMTS13 活性は 10%未満であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Appendix Listing 16.2.6.4]、[Appendix Listing 16.2.3.4.1]）。そのうち、2 名は増悪時付近（増悪の 0～8 日前）の ADAMTS13 活性も 10%未満であり、1 名は増悪当日の ADAMTS13 活性が 39%であった（図 4）。プラセボ群では、11 名に増悪が見られ、そのうち 10 名がベースラインの ADAMTS13 活性が 10%未満であった。このうち 8 名について、増悪時周辺（増悪の 0～6 日前）の ADAMTS13 データが得られた；1 名を除く全例で ADAMTS13 活性が 10%未満であった。残りの被験者の結果は 11%であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.4.1.2.2.4]）。

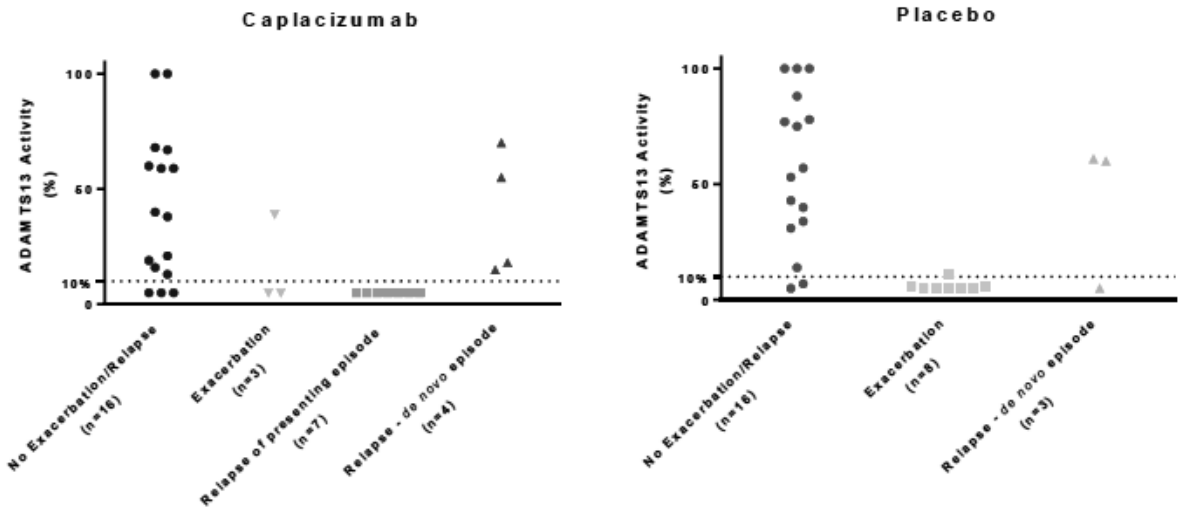
#### 2.1.11.2.2.4.2 再燃を認めた被験者

カプラシズマブ群において、追跡調査期間中に 11 名に再燃を認めた。そのうちの大半（7 名の被験者）は治験薬の最終投与から 10 日以内に再燃した（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Appendix Listing 16.2.6.4]）。これらの「早期再燃」した被験者のうちのほとんどは、ベースラインから治験薬投与中の最後の測定まで ADAMTS13 活性が 10%未満であり、存在する TTP の発作が消失していないことが示唆された（図 4）。対照的に、カプラシズマブの最終投与から 10 日より後に再燃した 4 名は治験薬投与期間中及び／又は治験薬投与終了時付近での ADAMTS13 活性が 10%以上であり、基礎疾患であ

る免疫疾患の解決を示唆している。これらの被験者での再燃はカプラシズマブの最終投与後 1 か月以降に発生しており、TTP の新規発作に関連していることが示唆された。

プラセボ群では、3 名が再燃した。全ての再燃は 1 か月追跡調査期間以降（試験治療中止後 161～356 日）に発生した。そのうち 2 名は治療期間終了時に ADAMTS13 活性が 10%以上であった。再燃時周辺の ADAMTS13 活性のデータは得られていない。他の 1 名は治療期間中及び 1 か月追跡調査期間時の ADAMTS13 活性は 10%未満であった。当該被験者のその後の ADAMTS13 測定値は得られていない（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Section 11.4.1.2.2.4]）。

図 4 - Evaluation of ADAMTS13 activity data in caplacizumab-treated subjects and placebo-treated subjects in Study ALX-0681-2.1/10




Data are represented as individual results. ADAMTS13 activity data available in subjects closest to the treatment stop, or ADAMTS13 activity data close to or on the day of exacerbation were used in this analysis. Subjects without ADAMTS13 activity data at the selected time points, or subjects without severe ADAMTS13 deficiency at screening and other visits up to the 1 month follow-up, or subjects who prematurely terminated from the study were excluded from this analysis.
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 In-Text Figure 13

### 2.1.11.2.3 全集団での死亡率

連日 PE 期間中又は治験薬投与期間中に死亡例は見られなかった。治験薬投与終了後から 1 か月追跡調査時までに 2 件の死亡例が報告され、いずれもプラセボ群であった（プラセボ群の 5.1%）（ALX-0681-2.1/10 [Section 12.3.1.1]、[Section 14.3.4]）。なお、これらの死亡例のうち 1 例は致死的な転帰を伴う重篤な有害事象を治験薬投与期間中に発現していた。

プラセボ群の 5[redacted] 歳の黒人男性は、 Day 1* に TTP 発作の再発のために PE が開始された。当該被験者は入院前にシクロスポリンの慢性予防投与を受けており、入院中も継続していた。被験者は PE に対して良好な反応を示さなかったため、治療を強化した（血漿交換量の増加、リツキシマブ



＊新薬承認情報提供時に置換

及びシクロホスファミドの投与開始）。治療にもかかわらず、LDH 値の上昇、難治性の血小板減少、腹痛及び精神状態の変化の症状が現れ、被験者の臨床状態は徐々に悪化した。被験者は　Day 21*　に医師判断により試験から離脱した。被験者は　Day 23*　に難治性疾患のため死亡した。

プラセボ群の 4[redacted] 歳の白人女性では、　Day 1*　に発症した初回の TTP に対して PE が開始された。その後、被験者は心障害が悪化し、中等度の高血圧、重度のフィブリノーゲン減少、重度のトロンビン時間減少、重度の腎機能障害及び重度の呼吸困難の TEAE を発現し、これらは全て後天性 TTP に関連すると考えられた。　Day 11*　、被験者は脳出血を発症し、重度の重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与を中止した。当該被験者はこの期間に血小板数が $150\times10^9$/L 以上に回復せず、血漿交換で良好なコントロールが得られなかった（　Day 11*　の血小板数は $30\times10^9$/L）。被験者は挿管され、出血に対してフィブリノーゲン、トラマドール、濃縮血小板が投与された。被験者は　Day 12*　に脳出血のため死亡した。

### 2.1.11.3 治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベント（事後解析）

治験薬投与期間中の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントの発現に対するカプラシズマブ投与の影響を評価する事後解析を実施した（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum [Section 6.3.3]）。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験で報告された血栓塞栓性の TEAE の発現を判断するため、SMQ「塞栓および血栓」(20000081)が使用された(SMQ に含まれる基本語の一覧を Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum [Appendix 1] に示す）。イベントの件数、イベントを発現した被験者の数及び割合を、安全性解析対象集団の投与群別に示す。治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントは、SMQ「塞栓および血栓」の基本語ごとにまとめて表 10 に示す。

SMQ の出力では、カプラシズマブ群の 5 名に 7 件の血栓塞栓性イベント：［肺塞栓症（1 件）、血栓性血小板減少性紫斑病（4 名に 4 件）及び一過性脳虚血発作（1 名に 2 件）］、プラセボ群の 16 名に 24 件の血栓塞栓性イベント：［急性心筋梗塞（2 名に 2 件）、深部静脈血栓症（1 件）、静脈血栓症（1 件）、虚血性脳卒中（1 件）、出血性脳卒中（1 件）、肺塞栓症（1 件）、医療機器関連の血栓症（1 件）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（11 名に 13 件）及び一過性脳虚血発作（2 名に 3 件）］が発現した（表 49）。

重大な血栓塞栓性イベントは SMQ で定義された TEAE を医学的に検討して決定した（表 10）。以下の SMQ 出力からの TEAE は以下の理由により重大な血栓塞栓性イベントとはみなされなかった。

- 一過性脳虚血発作は一過性のものであるため、重大な血栓塞栓性イベントとはみなされなかった。
- 「カテーテル血栓」として報告されたプラセボ群の 1 件のイベントは、被験者に臨床的な影響はなく、治験責任医師によりカテーテルの不具合と PE 装置のフィルターの血栓であることが明らかにされたため、重大な血栓塞栓性イベントとはみなされなかった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum [Appendix 2]）。

- 「血小板減少症（基本語：血栓性血小板減少性紫斑病）」として報告されたカプラシズマブ群の 1 件のイベントは、被験者の現疾患の特性の一部として報告されており（報告された有害事象の発現日：ランダム化の日）、投与に伴う重大な血栓塞栓性イベントとはみなされなかった。

以上のことから、上述のイベントを除き、カプラシズマブ群では 11.4%、プラセボ群では 37.8%の被験者が 1 件以上の重大な血栓塞栓性イベントを発現した。

表 10 - Summary of treatment-emergent major thromboembolic events (during treatment period) in Study ALX-0681-2.1/10 (Safety Population)

| | Caplacizumab (N=35) | | | Placebo (N=37) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred term** | **n*** | **n** | **(%)** | **n*** | **n** | **(%)** |
| Acute myocardial infarction | 0 | 0 | | 2 | 2 | (5.4%) |
| Deep vein thrombosis | 0 | 0 | | 1 | 1 | (2.7%) |
| Haemorrhagic stroke | 0 | 0 | | 1 | 1 | (2.7%) |
| Ischaemic stroke | 0 | 0 | | 1 | 1 | (2.7%) |
| Pulmonary embolism | 1 | 1 | (2.9%) | 1 | 1 | (2.7%) |
| Thrombotic thrombocytopenic purpura [1] | 3 | 3 | (8.6%) | 13 | 11 | (29.7%) |
| Venous thrombosis | 0 | 0 | | 1 | 1 | (2.7%) |
| **TOTAL** | **4** | **4 [2]** | **(11.4%)** | **20** | **14 [2]** | **(37.8%)** |

[1] This Preferred Term consisted of recurrences of TTP during the treatment period, defined in the protocol as exacerbations of TTP.
[2] A subject may have experienced more than 1 event.
Abbreviations: %=percentage of n based on N; N=number of subjects in population; n*=number of events; n=number of subjects with events; TTP= Thrombotic thrombocytopenic purpura.
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum Post-hoc Table 7.3.8

### 2.1.11.4 難治性 TTP（事後解析）

難治性とは、治療への反応である血小板数の増加がない又は非常に遅いことで、後天性 TTP 患者の生存に関する予後不良の指標である(7)。これは、連日 PE にもかかわらず 7 日後に血小板数の正常化が得られない(6)、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 を超えるものと定義された(8)。用いた定義に関係なく、カプラシズマブ群ではプラセボと比較して難治性の被験者の割合が低かった：連日 PE の 7 日後に血小板数の正常化が見られなかった被験者はカプラシズマブ群で 2 名（5.7%）、プラセボ群で 8 名（21.6%）、一方、4 日後に血小板数の倍増（LDH が ULN を超えた状態を伴う）を達成できなかった被験者はカプラシズマブ群とプラセボ群でそれぞれ 0 名（0.0%）と 4 名（10.8%）であった（表 11）。

表 11 - Summary of refractory disease in Study ALX-0681-2.1/10 (Safety population)

| | **Caplacizumab N=35** | **Placebo N=37** |
|---|---|---|
| **Refractory disease, n (%)** | | |
| Failure of platelet response after 7 days despite daily PE therapy [1] | 2 (5.7) | 8 (21.6)* |
| Absence of platelet count doubling after 4 days of standard treatment with LDH >ULN [2] | 0 (0) | 4 (10.8) |

* two patients in the placebo group who discontinued the study prematurely (before 7 days) without reaching the platelet count criteria (i.e., platelet count <150,000/µL) were counted as having refractory disease
[1] based on Sayani & Abrams, 2015 (6)
[2] based on Benhamou et al., 2014 (7)
Abbreviations: LDH=lactate dehydrogenase; N=number of subjects within the population of interest; n=number of subjects with data available; PE=plasma exchange; ULN=upper limit of normal
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum Post-hoc Table 7.2.2.1

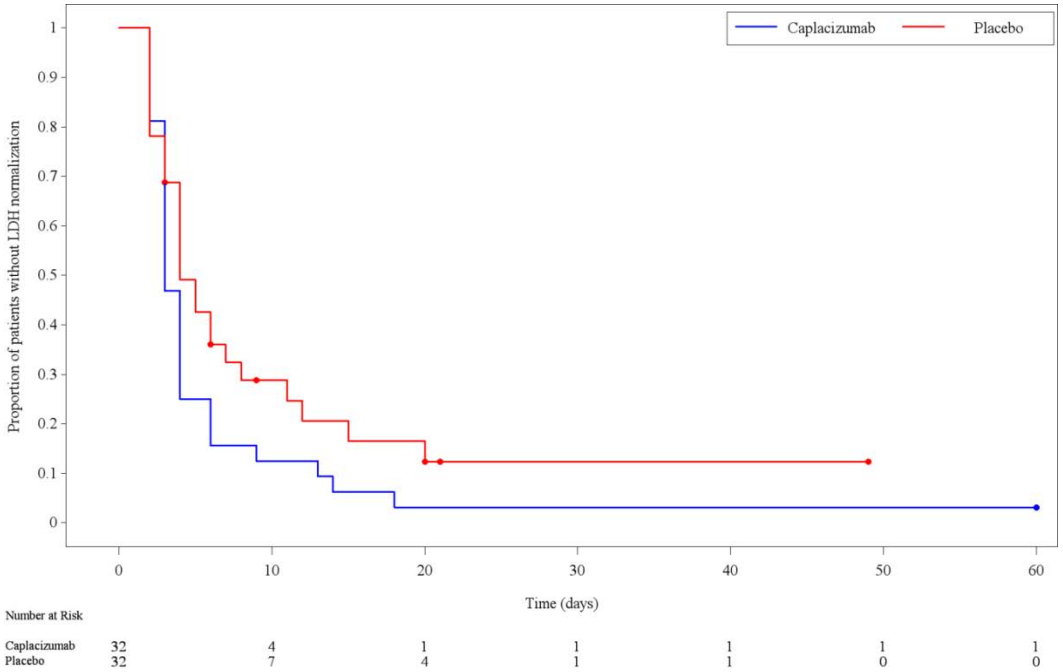
### 2.1.11.5 臓器障害マーカー（事後解析）

後天性 TTP 患者に特徴的な微小血管閉塞は、脳、心臓、腎臓を含む全身の臓器虚血に至る場合がある。この虚血障害の結果、急性死亡もしくは TTP 関連死や、長期的な転帰の悪化に至る可能性がある。したがって、治験実施施設の臨床検査値に基づき、特異的かつ臨床的に重要な臓器障害血清バイオマーカーである LDH、TnT 又は TnI、及びクレアチニンの事後解析を行った。LDH は臓器障害及び溶血のマーカーである。心筋トロポニン（I 又は T）は心筋障害の特異的なマーカーであり、クレアチニンは腎機能のマーカーである。

### 2.1.11.5.1 乳酸脱水素酵素

LDH 値の正常化までの期間を投与群別に比較する KM 解析を実施した（図 5）。ITT 集団において、ベースライン時点で LDH が高値（ULN 超）であった被験者数は、カプラシズマブ群で 32 名、プラセボ群で 32 名であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Post-hoc Post-Text Table 14]）。この結果から、プラセボが投与された被験者と比較してカプラシズマブが投与された被験者で、LDH 値の正常化が早まる傾向が示された。

図 5 - Time to LDH normalization curves for subjects with elevated levels at baseline in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population)

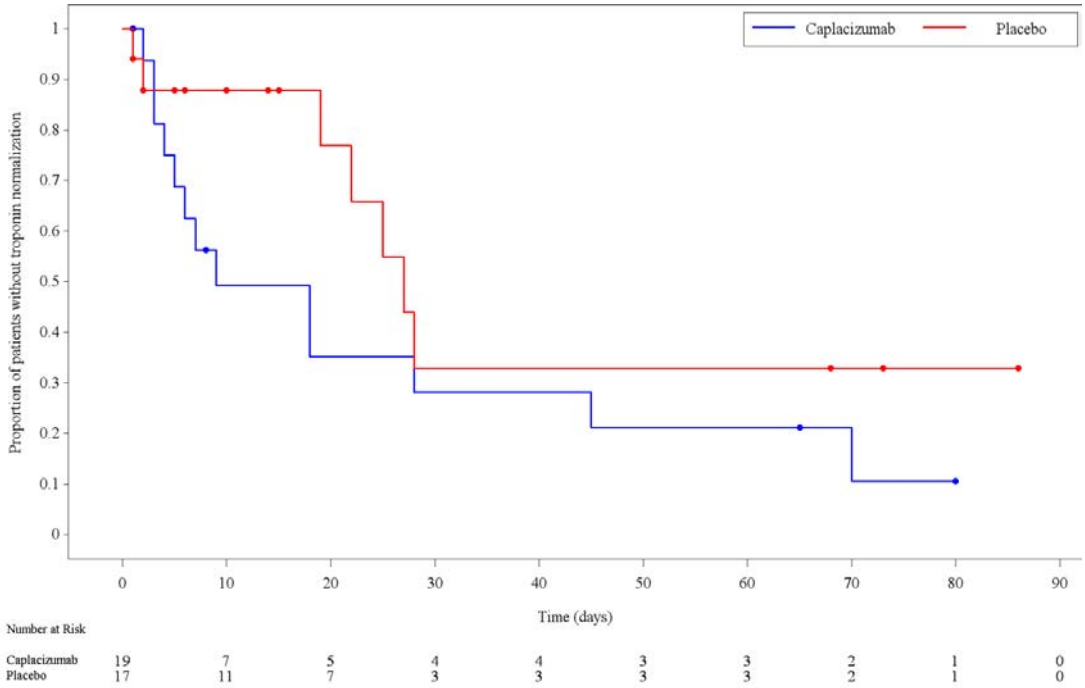



Censored observations are represented by a dot. Any patient still at risk at 1 month FU is censored.
Abbreviations: ITT = Intent-to-treat; LDH = lactate dehydrogenase
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Figure 14, and Peyvandi et al. 2016 (1)

### 2.1.11.5.2 トロポニン

TnT 又は TnI 値の正常化までの期間を投与群別に比較する KM 解析を実施した。ITT 集団において、ベースライン時点で TnT 又は TnI が高値（ULN 超）であった被験者数は、カプラシズマブ群で 19 名、プラセボ 17 名であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Post-hoc Post-Text Table 7]）。TnT 又は TnI の正常化までの時間曲線を図 6 に示す。KM 解析では、プラセボが投与された被験者と比較してカプラシズマブが投与された被験者で、TnT 又は TnI の正常化が早まる傾向が示された。

図 6 - Time to troponin T or I normalization curves for subjects with elevated levels at Baseline in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population)

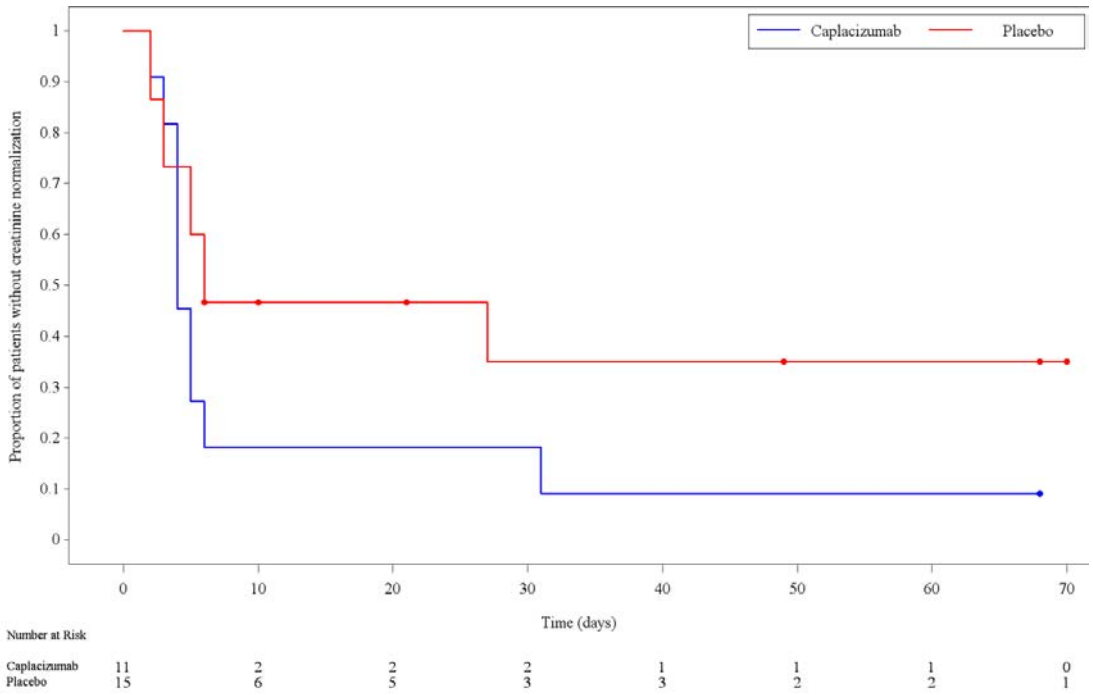



Censored observations are represented by a dot. Any patient still at risk at 1 month FU is censored.
Abbreviations: ITT = Intent-to-treat
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Figure 15, and Peyvandi et al. 2016 (1)

### 2.1.11.5.3 クレアチニン

血清クレアチニン値の正常化までの期間を投与群別に比較する KM 解析を実施した。ITT 集団において、ベースライン時点で血清クレアチニンが高値（ULN 超）であった被験者数は、カプラシズマブ群で 11 名、プラセボ群で 15 名であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Post-hoc Post-Text Table 8]）。クレアチニンの正常化までの時間曲線を図 7 に示す。KM 解析では、プラセボが投与された被験者と比較してカプラシズマブが投与された被験者で、血清クレアチニンの正常化が早まる傾向が示された。

図 7 - Time to creatinine normalization curves for subjects with elevated levels at Baseline in Study ALX-0681-2.1/10 (ITT population)




Censored observations are represented by a dot. Any patient still at risk at 1 month FU is censored.
Abbreviations: ITT = Intent-to-treat
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Figure 16, and Peyvandi et al. 2016 (1)

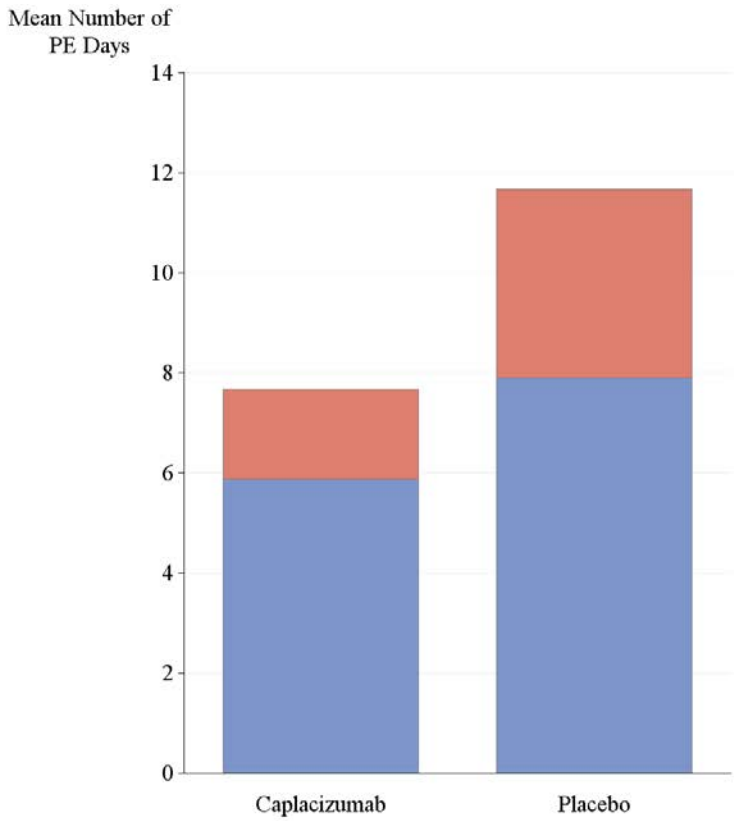
### 2.1.11.6 血漿交換（事後解析）

安全性解析対象集団での治験薬投与期間中に PE が実施された日数を図 8 に示す。

連日 PE 期間中、投与中の PE 日数の平均値±標準偏差はカプラシズマブ群では 5.9±2.43 日、プラセボ群では 7.9±6.43 日であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Post-hoc Post-text Table 10]）。また、ITT 集団における PE 量の平均値±標準偏差はそれぞれ 22,481.8±15,914.85 mL 及び 28,358.4± 21,344.16 mL であった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Post-text Table 14.2.2.6.1]）。

全治験薬投与期間を考慮した場合、PE 日数の平均値±標準偏差はカプラシズマブ群では 7.7±4.68 日であり、プラセボ群では 11.7±8.45 日であった。これは、カプラシズマブの投与により PE の必要性が減少したことを示している（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Post-hoc Post-text Table 10]）。

図 8 - Mean number of plasma exchange days during the study drug treatment period in Study ALX-0681-2.1/10 (Safety population)




Blue: number of PE days during the daily PE period; Red: number of PE days during the post-daily PE period
Source: Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 Addendum Post-hoc Figure 7.2.2.2

### 2.1.12 有効性の結論

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、カプラシズマブ群の方が有意に短かった（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確率が 2.197 倍高かった（ハザード比 = 2.197［95%信頼区間: 1.278, 3.778］）。

血小板数（$150\times10^9$/L 以上）の正常化が確認され、PE 終了後から 30 日間 TTP 増悪がないと定義した完全寛解は、カプラシズマブ群の大部分で達成され（80.6%）、プラセボ群では半数以下の達成であった（46.2%）。

TTP の増悪はカプラズマブ群の 3 名（8.3%）に対して、プラセボ群で 11 名（28.2%）に認められた。

再燃はプラセボ群の 3 名（7.7%）に対して、カプラシズマブ群では 11 名（30.6%）に認められた。カプラシズマブの最終投与後 10 日以内に再燃した 7 名は治験薬投与期間中 ADAMTS13 活性が低く、基礎にある自己免疫活性及び発症している TTP の発作が寛解しなかったことが示唆された。

「難治性」の用いた定義にかかわらず、プラセボ群と比較してカプラシズマブ群での難治性疾患を有する被験者の割合は低かった。

微小血栓における血小板消費、及びそれに続く組織虚血の進行に対する即時かつ直接的に予防する機能の結果として、カプラシズマブは TTP 関連死を減少させた。カプラシズマブ群では治験薬投与期間中に 1 件以上の重大な血栓塞栓性イベントを発現した被験者は少なかった（プラセボ群 37.8%、カプラシズマブ群 11.4%）。

事後評価では、連日 PE 期間中、及び治験薬投与期間中（増悪時も含め）、PE 日数の平均値がプラセボ群よりもカプラシズマブ群で少ないことが示され、カプラシズマブの有用性が更に示された。

## 2.2 ALX-0681-C301（HERCULES）試験

ALX0681-C301（HERCULES）試験は後天性 TTP 患者を対象とし、標準治療（治験実施計画書に定義：血漿量の 1~1.5 倍の PE、ステロイド薬及びリツキシマブ等の治験実施施設基準による他の治療）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検討するための第 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。

本治験は欧州連合臨床試験指令 2001/20/EC、1996 年 7 月付 ICH-GCP 及びヘルシンキ宣言にて定められた倫理原則に従って実施された。

試験には 15 か国の 55 施設で被験者が組み入れられた：オーストラリア（3 施設）、オーストリア（1 施設）、ベルギー（4 施設）、カナダ（4 施設）、チェコ（2 施設）、フランス（6 施設）、ハンガリー（2 施設）、イスラエル（4 施設）、イタリア（5 施設）、オランダ（1 施設）、スペイン（6 施設）、スイス（1 施設）、トルコ（3 施設）、英国（3 施設）及び米国（10 施設）。

### 2.2.1 目的

主要目的

更なる微小血管血栓症予防措置としてのより迅速な血小板数の正常化に対するカプラシズマブの有効性を評価することであった。

副次目的

- 治験薬投与期間中の TTP 関連死、TTP 再発及び重大な血栓塞栓性イベントを併合した評価項目に対する治験薬の効果を評価する
- 全治験期間の治験薬による TTP 再発防止効果を評価する
- 難治性 TTP に対する治験薬の効果を評価する
- 臓器障害のバイオマーカーに対する治験薬の効果を評価する：LDH、心筋トロポニン I（cTnI）、及び血清クレアチニン
- PE パラメータ（PE の日数及び血漿量）、ICU 入室日数、入院日数に対する治験薬の効果を評価する
- 有害事象（安全性）
- PD パラメータ：vWF、凝固第 VIII 因子活性（FVIII:C）、RICO
- PK パラメータ
- 免疫原性（抗カプラシズマブ抗体［ADA］）

### 2.2.2 選択及び除外基準

主な選択基準は以下のとおりとした。

- 同意説明文書（ICF）への署名時の年齢が 18 歳以上の成人男性又は女性（治験実施計画書第 3.0 版-小児第 1.0 版発行により、2 歳以上 18 歳未満の小児被験者の組入れが一部の施設で可能となった。当該試験では小児／青年の組み入れの可能性を確認し、2 歳以上 18 歳未満の被験者の組入れの承認が得られた施設のみ小児集団を対象とした）
- 後天性 TTP（初発又は再発）の臨床診断、血小板減少症及び赤血球断片化（例：破砕赤血球）の顕微鏡的所見を含む。
- 連日 PE の開始が必要で、ランダム化前に PE を 1 回受けた。
- 最初の PE 開始（すなわち、ランダム化前の PE）からランダム化後の最初の PE 開始（すなわち、治験中の最初の PE）までの最長期間は 24 時間とした。

主な除外基準は以下の通りとした。

- 血小板数 100,000/μL（$100\times10^9$/L）以上
- 血小板数が 30,000/μL（$30\times10^9$/L）超の場合（非典型溶血性尿毒症症候群［aHUS］の可能性がある場合を除く）、血清クレアチニン濃度が 200 μmol/L 超
- 以下を含むが以下に限定しない血小板減少症の他の原因がある
  - 大腸菌 O157 又はそれに類する微生物による腸内感染症の臨床所見
  - aHUS
  - 造血幹細胞、骨髄又は臓器移植に関連する血栓性微小血管症
  - 既知の敗血症又は敗血症の疑い
  - 播種性血管内凝固症候群の診断
- 先天性 TTP（治験組み入れ時に既知）
- 妊娠又は授乳
- 臨床的に重大な活動性出血又は出血のリスクが高い状態（血小板減少症を除く）
- 安全性上、中止（中断）することができない、以下の抗凝固剤を用いた既知の慢性治療（ただしこれに限るものではない）
  - ビタミン K 拮抗薬
  - ヘパリン又は低分子ヘパリン（LMWH）

- アセチルサリチル酸以外の非ステロイド性抗炎症剤

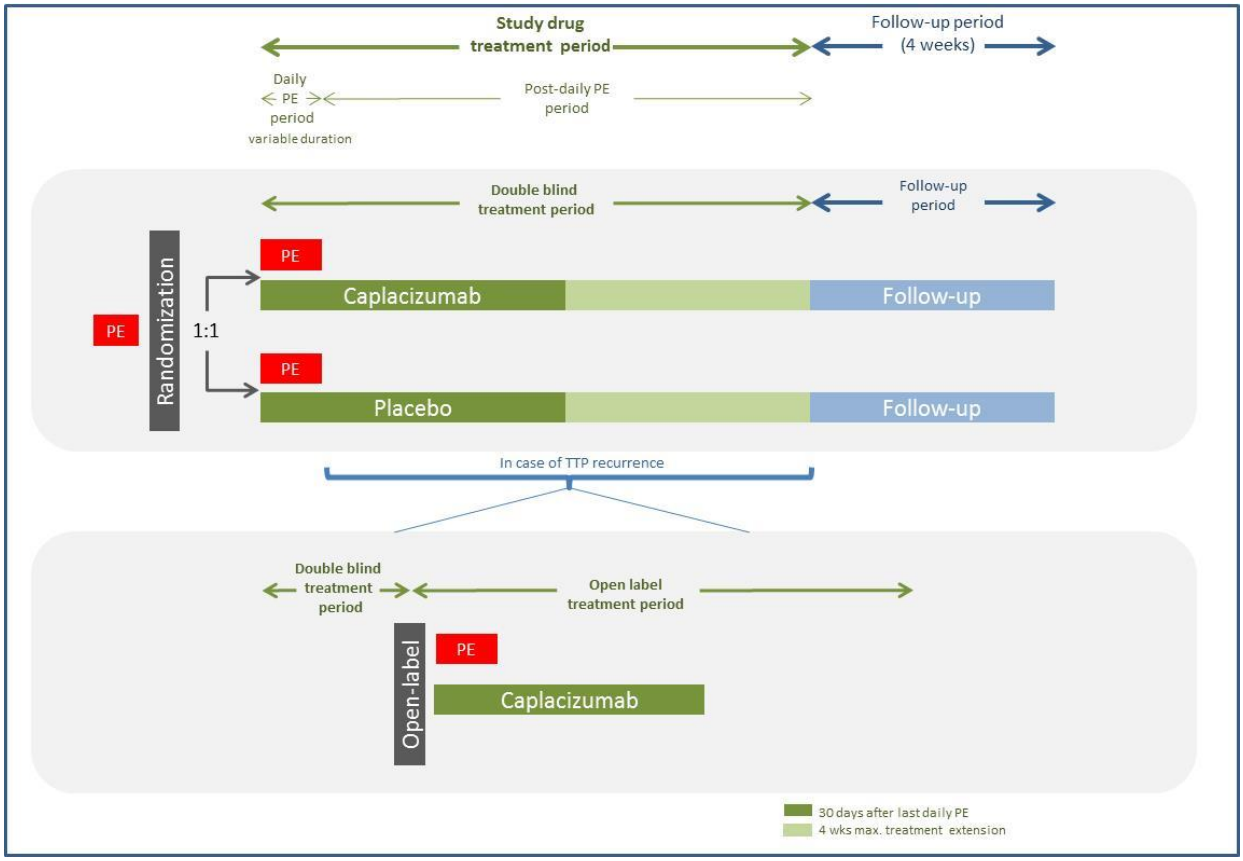
- 悪性動脈性高血圧
- 末期の悪性腫瘍等、TTP と関連するものを除き、余命が 6 か月未満の臨床状態
- 過去にカプラシズマブの臨床試験に組み入れられ、カプラシズマブを投与された又は割り付けられた投与群が不明の被験者（治験実施計画書第 2.0 版時点）

### 2.2.3 試験デザイン及び投与

被験者の適格性確認後、かつ PE 療法開始後に、成人被験者を標準治療に加えて、カプラシズマブ群又はプラセボの群に 1:1 の比率でランダム化された。ランダム化は神経学的合併症の重症度（Glasgow coma scale［GCS］12 以下又は GCS 13～15）により層別された。

治験期間を含む試験デザインの概要を図 9 に示す。

図 9 - Overview of the design and study periods of Phase III Study ALX0681-C301




Abbreviations: PE: plasma exchange, TTP: Thrombotic thrombocytopenic purpura

全体の治験期間は 2 つの期間で構成された。

**治験薬投与期間**

1. 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、IV Push 法により単回初期用量の治験薬 10 mg を被験者に静脈内投与した。その後、連日 PE 実施の全期間を通して、各連日の PE 終了から 2 時間以内に、治験薬 10 mg を 1 日 1 回皮下投与した。
2. 連日 PE 後期間（最終 PE から 30 日間）：治験薬 10 mg の連日皮下投与は連日 PE の中止後 30 日間継続した。この期間の PE 漸減の調整はしなかった。退院後、（治験薬の調製及び皮下投与の方法を習得した後）被験者による自己投与を可能とした。

再発（すなわち、血小板数の最初の回復［血小板数 $150\times10^9$/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、連日 PE 後期間中に発現したものと定義）時には、被験者に連日 PE と併せて最初の投与割付けにかかわらず非盲検でカプラシズマブを投与することとした。

最初の投与割付け時の盲検性は維持することとした。被験者に再度増悪が見られた場合、標準治療の連日 PE 及び適切な免疫抑制薬を治験実施施設の診療にしたがって開始することとした。2 回目以降の増悪では治験薬投与を再開しないこととした。

投与延長

連日 PE 終了後、30 日を超えての治験薬の投与延長は現在の TTP 事象の再燃の多くの危険因子より決定し、免疫抑制薬を最適化して併用することとした。危険因子には ADAMTS13 活性プロファイル（地域の専門基準検査室において、1st International Standard ADAMTS plasma と比較して校正、かつ相関関係を示した方法によって週 1 回測定）、並びに治験実施施設の日常診療として測定している場合は ADAMTS13 活性のインヒビターの存在等の基礎疾患活動の継続を示す他の所見や症状を含めた。治験薬の投与延長は、ADAMTS13 活性プロファイル（週 1 回測定）が 10%未満を維持又は基礎疾患活動の他の所見を有する被験者について、治験薬投与の継続は 7 日間ずつ追加し、最長で 28 日間投与することとした。

同時に、免疫抑制薬の最適化を 30 日間の連日 PE 後期間の Week 3 来院時に開始すること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（施設での標準的な診療で使用される）リツキシマブ等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、治験薬投与延長は中止することとした。

**追跡調査期間**

被験者は最終の治験薬皮下投与から 4 週間追跡調査を受けた。

治験薬投与完了後の追跡調査期間中に被験者に初回又はその後の TTP 再燃が見られた場合、標準治療の連日 PE 及び適切な免疫抑制薬を施設の診療に従って開始することとした。治験薬投与は再開しないこととした。

### 2.2.4 ランダム化及び盲検化

ランダム化は神経学的合併症の重症度により層別された（GCS：12 以下又は GCS：13～15）。層別は、層別パラメータが関連することが知られていない主要評価項目ではなく、神経学的合併症に関連する副次評価項目について均衡した投与群を確保するために設定された。

なお、治験薬投与期間中に再発が認められた被験者は、最初の投与割付けにかかわらず、開鍵することなく非盲検でカプラシズマブが投与された。

### 2.2.5 有効性評価

主要評価項目

最初に血小板数が $150\times10^9$/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される血小板数の正常化までの期間とした。

主な副次評価項目

主な副次評価項目は以下の通り階層的に順序付けた。

1. 治験薬投与期間（延長を含む）中に TTP 関連死、TTP 再発又は 1 件以上の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベント（例：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症）を発現した被験者の割合。TTP 関連死の可能性又は重大な血栓塞栓性イベントを発見した場合、治験責任医師は盲検下で開催された第三者委員会による判断のために追加情報の提供を要請された。
2. 全治験期間（4 週間の追跡調査期間を含む）で TTP が再発した被験者の割合。
3. 4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が見られず、LDH が基準範囲上限（ULN）を超えると定義される難治性 TTP の被験者の割合
4. 次の 3 つ全ての臓器障害マーカーの正常化までの期間：
   ― LDH、cTnI、及び血清クレアチニン

その他の副次評価項目を Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 2] に示す。

### 2.2.6 症例数

本治験で検証された仮説は血小板数の正常化（最初に血小板数が $150\times10^9$/L 以上となった後 5 日以内に連日 PE を中止した場合）までの期間に関するカプラシズマブのプラセボに対する優越性であった。必要となる症例数は、有意水準 5%で両側 Log-rank 検定を用いて血小板数の正常化までの期間の有意な短縮を検出するため 80%以上の検出力が得られるように算出された。組み入れ期間を 2.5 年間

とし、血小板正常化発現までの期間を 45 日間と設定した。カプラシズマブ群の被験者における血小板数の正常化までの期間の短縮が 40%と推定した。さらに、最初の治験薬投与後の最初の 10 日間の脱落率 10%を算出に考慮した。これらの条件に基づき、総症例数は被験者 132 名（事象数 121 件）で検出力は 80%となる。計画した総症例数である被験者 132 名は、大規模なサンプルによる近似及び有意水準 5%で両側カイ二乗検定を用いて、最初の主要副次評価項目の 20%減少を検出するための検出力も 83%となる。プラセボ群及びカプラシズマブ群でそれぞれ 30%及び 10%の発現率と想定される。

### 2.2.7 解析手法

ランダム化された全ての被験者を対象とした ITT 集団を、主な有効性解析に用いた。非盲検カプラシズマブ集団は、非盲検期間の独自の解析が実施された場合に用いた。

本治験の主要評価項目は血小板数の正常化までの期間であった。血小板数の正常化は最初に血小板数が $150\times10^9$/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。この定義を満たすには両方の条件を満たさなければならないこととした。両方の条件を満たした場合、血小板数が $150\times10^9$/L 以上となった時点を血小板数の正常化までの期間の算出に用いた。

二重盲検の連日 PE 期間からカットオフポイントまでのデータのみを、主要評価の解析に使用した。データのカットオフポイント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

血小板数が $150\times10^9$/L となる期間、連日 PE 終了時点、及び治験薬投与終了時点に応じて、事象が発現した時間及び観察の打ち切りについて潜在的なシナリオは異なる可能性があった（SAP 第 1.0 版）。

TTP 再発が認められた被験者を非盲検カプラシズマブ投与へ切り替えた場合、血小板数の正常化、すなわち最初に血小板数が $150\times10^9$/L 以上となった後の 5 日以内に連日 PE を中止した後に再発したことから、主要有効性評価項目の解析に影響はなかった。

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について、KM 解析に基づく両側層別 Log-rank 検定によって比較し、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 以下又は 13～15）を用いた。結果の p 値を有意水準 5%と比較した。

検証的な仮説検定は主な副次評価項目を階層的に順序付け実施した。これにより、より高位の評価項目に対して検定された全ての帰無仮説が棄却される場合、これらの評価項目について調整なしで同一の名目有意水準 5%で統計的に検定することができる。

最初の 3 つの副次評価項目である、TTP 関連死、TTP 再発又は 1 件以上の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントを発現した被験者の割合；全治験期間に TTP 再発が認められた被験者の割合；難治性 TTP の被験者の割合について、GCS 分類で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。4 番目の副次評価項目である、臓器障害マーカー値の正常化までの期間については、GCS 分類及

び LDH がベースラインで異常値を有する被験者かどうかで定義した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。

### 2.2.8 被験者の内訳

解析対象集団及び被験者の内訳は表 12 に要約する。評価時点ごとの被験者の内訳に関する情報を Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.1.1.3] に示す。

合計 145 名の被験者がランダム化され（すなわち、ITT 集団）、カプラシズマブ群 72 名及びプラセボ群 73 名であった。カプラシズマブ群 71 名及びプラセボ群 73 名が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団及び modified intent-to-treat（mITT）集団に含まれた。

PP 集団は重大な治験実施計画書逸脱がない被験者 81 名（カプラシズマブ群 41 名、プラセボ群 40 名）で構成された。

合計 93 名（カプラシズマブ群 60 名、プラセボ群 33 名）が DB 治験薬投与期間中に DB Week 5 の来院を完了した。全体として、25 名（カプラシズマブ群 20 名、プラセボ群 5 名）が少なくとも 1 週間の投与延長した（DB Week 6 来院を実施）。

- カプラシズマブ群では、2 名が 1 週間の投与延長、4 名が 2 週間の投与延長、5 名が 3 週間の投与延長、9 名が最大 4 週間の投与延長となった。
- プラセボ群では、1 名が 1 週間の投与延長、1 名が 3 週間の投与延長、3 名が最大 4 週間の投与延長となった。

合計 31 名（カプラシズマブ群 3 名、プラセボ群 28 名）で二重盲検の治験薬投与期間中に再発（TTP の増悪）が見られた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.2.2]）。このうち 3 名（DB カプラシズマブ群 1 名、DB プラセボ群 2 名）は再発した時点で治験を中止し、28 名（DB カプラシズマブ群 2 名、DB プラセボ群 26 名）に非盲検下でカプラシズマブを投与した（すなわち、非盲検ベースライン来院の実施）（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.3.2]、[Appendix Listing 16.2.1.4]）。非盲検下でカプラシズマブを投与した 28 名中 20 名は非盲検 Week 5 来院（30 日間の連日 PE 後）を完了し、そのうちの 7 名（最初は全例がプラセボ群にランダム化された）は少なくとも 1 週間の投与延長（非盲検 Week 6 来院の実施）、1 名は 2 週間の投与延長、1 名は 3 週間の投与延長、5 名は 4 週間の投与延長であった。

全体として、108 名（74.5%）が治験を完了（治験実施計画書に従って治療を完了し、最終の追跡調査 来院を実施）し、37 名（25.5%）が治験を中止した。プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群で早期に治験を中止した被験者の割合は低かった（31.5%［23 名］に対し 19.4%［14 名］）。最も多い治験中止の理由は有害事象であり、11 名（7.6%）（カプラシズマブ群 6 名［8.3%］、プラセボ群 5 名［6.8%］）が有害事象で中止した。

非盲検下でカプラシズマブを投与した 28 名（DB カプラシズマブ群 2 名、DB プラセボ群 26 名）のうち、8 名（DB カプラシズマブ群 1 名、DB プラセボ群 7 名）が治験を中止した。最も多い治験中止の理由は同意撤回（3 名）及び治験責任医師の判断（2 名）であった。

治験に組み入れられた 145 名のうち、129 名（カプラシズマブ群 68 名、プラセボ群 61 名）が追跡調査期間に移行した。なお、治験薬の投与を中止しても追跡調査での後治療の同意を撤回しなかった被験者については、治験実施計画書に従い、早期終了時来院並びに初回及び最終追跡調査来院を実施することとした。121 名（カプラシズマブ群 63 名、プラセボ群 58 名）が追跡調査期間の Day 7 に来院し、124 名（カプラシズマブ群 64 名、プラセボ群 60 名）が追跡調査期間の Day 28 に来院した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 10.1]）。

表 12 - Summary table of analysis populations and study termination in Study ALX0681-C301 (all subjects)

| **Population, N (%)** | **Caplacizumab (N = 72)** | **Placebo (N = 73)** | **All subjects (N = 145)** |
|---|---|---|---|
| Intent-to-treat | 72 (100) | 73 (100) | 145 (100) |
| Modified Intent-to-treat | 71 (98.6) | 73 (100) | 144 (99.3) |
| Per protocol | 41 (56.9) | 40 (54.8) | 81 (55.9) |
| Safety | 71 (98.6) | 73 (100) | 144 (99.3) |
| Open-label caplacizumab | 2 (2.8) | 26 (35.6) | 28 (19.3) |
| Had at least 1 week of DB treatment extensions | 20 (27.8) | 5 (6.8) | 25 (17.2) |
| 1 week of DB treatment extensions | 2 (2.8) | 1 (1.4) | 3 (2.1) |
| 2 weeks of DB treatment extensions | 4 (5.6) | 0 | 4 (2.8) |
| 3 weeks of DB treatment extensions | 5 (6.9) | 1 (1.4) | 6 (4.1) |
| 4 weeks of DB treatment extensions | 9 (12.5) | 3 (4.1) | 12 (8.3) |
| Completed | 58 (80.6) | 50 (68.5) | 108 (74.5) |
| Discontinued | 14 (19.4) | 23 (31.5) | 37 (25.5) |
| Primary reason for discontinuation: | | | |
| Adverse event | 6 (8.3) | 5 (6.8) | 11 (7.6) |
| Subject lost to follow-up | 0 | 1 (1.4) | 1 (0.7) |
| Non-compliance with study drug | 0 | 1 (1.4) | 1 (0.7) |
| Subject withdrew consent | 4 (5.6) | 5 (6.8) | 9 (6.2) |
| Legal representative withdrew consent | 0 | 1 (1.4) | 1 (0.7) |
| Death | 1 (1.4) | 3 (4.1) | 4 (2.8) |
| Physician's decision | 2 (2.8) | 4 (5.5) | 6 (4.1) |
| Other | 1 (1.4) | 3 (4.1) | 4 (2.8) |

Abbreviations: N = number of subjects within the population of interest (by treatment group)
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.3, Table 14.1.1.6

## 2.2.9　人口統計学的特性及びその他の特性

### 2.2.9.1　人口統計学的特性

ITT 集団での被験者背景を表 13 に示す。

ベースラインの被験者背景は人種及び血液型を除き、投与群間で不均衡は認められなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 10.3.1]）。

- プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では白人が少なく、アジア人が多かった。
- プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では血液型 A 型が少なく、B 型が多かった。

表 13 - Summary of subject demographics in Study ALX0681-C301 (ITT population)

| | Caplacizumab (N = 72) | Placebo (N = 73) | All Subjects (N = 145) |
|---|---|---|---|
| **Age (years)** | | | |
| N | 72 | 73 | 145 |
| Mean (SD) | 44.9 (13.46) | 47.3 (14.07) | 46.1 (13.78) |
| Median (Min; Max) | 44.0 (18; 77) | 45.0 (21; 79) | 45.0 (18; 79) |
| **Gender, n (%)** | 72 | 73 | 145 |
| Male | 23 (31.9) | 22 (30.1) | 45 (31.0) |
| Female | 49 (68.1) | 51 (69.9) | 100 (69.0) |
| **Height (cm)** | | | |
| N | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | 167.69 (8.772) | 166.22 (9.537) | 166.96 (9.150) |
| Median (Min; Max) | 165.10 (147.3; 184.0) | 165.05 (146.7; 189.2) | 165.10 (146.7; 189.2) |
| **Weight (kg)** | | | |
| N | 62 | 61 | 123 |
| Mean (SD) | 83.80 (20.120) | 83.23 (22.331) | 83.51 (21.159) |
| Median (Min; Max) | 83.00 (46.5; 145.7) | 78.00 (48.8; 149.6) | 80.00 (46.5; 149.6) |
| **BMI ($kg/m^2$)** | | | |
| N | 61 | 60 | 121 |
| Mean (SD) | 29.76 (7.030) | 30.25 (8.490) | 30.00 (7.760) |
| Median (Min; Max) | 27.80 (18.3; 53.5) | 27.55 (18.9; 59.3) | 27.80 (18.3; 59.3) |
| **Race, n (%)** | 69 | 64 | 133 |
| White | 47 (68.1) | 50 (78.1) | 97 (72.9) |
| Black or African American | 15 (21.7) | 13 (20.3) | 28 (21.1) |
| Asian | 4 (5.8) | 0 | 4 (3.0) |
| Far East Oriental | 1 (1.4) | 0 | 1 (0.8) |
| Asiatic Indian | 3 (4.3) | 0 | 3 (2.3) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 1 (1.4) | 0 | 1 (0.8) |
| Other [a] | 2 (2.9) | 1 (1.6) | 3 (2.3) |
| Missing [b] | 3 | 9 | 12 |
| **Ethnicity, n (%)** | 69 | 64 | 133 |
| Hispanic or Latino | 4 (5.8) | 2 (3.1) | 6 (4.5) |
| Non-Hispanic or Latino | 65 (94.2) | 62 (96.9) | 127 (95.5) |
| **Blood Group, n (%)** | 71 | 72 | 143 |
| O | 32 (45.1) | 32 (44.4) | 64 (44.8) |
| A | 24 (33.8) | 33 (45.8) | 57 (39.9) |
| B | 14 (19.7) | 6 (8.3) | 20 (14.0) |
| AB | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 2 (1.4) |
| Missing | 1 | 1 | 2 |

[a]: The race of 2 Filipino subjects (1 in each treatment group) and 1 Arab subject (caplacizumab group) was completed as "Other" in the Case Report Form (CRF).
[b]: Missing due to "not allowed to ask"
Abbreviations: BMI = body mass index; Min = minimum; Max = Maximum; N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with medication taken; SD = standard deviation
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.2.1

### 2.2.9.2 疾患特性

ITT 集団でのベースラインの疾患特性を表 14 に示す。

ベースラインの疾患特性は、TTP 発作の既往、疾患重症度、ADAMTS13 活性、及び臓器障害マーカー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（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 10.3.2]）。

- 治験組み入れ時に TTP 発作（再発）を有する被験者の割合はカプラシズマブ群で 33.3%、プラセボ群で 53.4%であった。
- 非常に重症の疾患を有する被験者の割合は、プラセボ群（34.2%）と比較して、カプラシズマブ群（41.7%）で多かった。ベースラインの疾患の重症度は French 重症度スコア(9)、重度神経障害（昏睡、痙攣発作、局所障害）(10)及び心臓障害（cTnI に基づく）(7)を用いて評価し、全ての因子は個々に不良な転帰と高い死亡率と関連するとされている。
- ADAMTS13 活性が 10%以上の被験者の割合は、プラセボ群（9.7%）と比較して、カプラシズマブ群（18.3%）で高かった。ベースラインで ADAMTS13 活性が 10%以上であった 20 名のうち、13 名は治験薬投与期間中の来院で ADAMTS13 活性が 10%未満となった、及び／又は過去に TTP 歴があった、及び／又は現在の発作での ADAMTS13 活性が 10%かそれを少し上回る程度（範囲は 10～25%）であり、これらは TTP の診断と一致していた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.2.2]、[Appendix Listing 16.2.6.1]）。
- ベースラインの ADAMTS13 活性が 10%以上であった残りの 7 名（カプラシズマブ 4 名、プラセボ 3 名）については、過去の TTP の病歴、又はその後の ADAMTS13 活性の測定を含む他の入手可能な情報に基づく後天性 TTP の診断を確認できなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 10.3.2]）。
- 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方が高かった。

表 14 - Summary of baseline disease characteristics in Study ALX0681-C301 (ITT population)

| | **Caplacizumab (N = 72)** | **Placebo (N = 73)** | **All Subjects (N = 145)** |
|---|---|---|---|
| **Baseline Platelet count ($10^9$/L)** | | | |
| N | 70 | 72 | 142[a] |
| Mean (SD) | 32.0 (27.19) | 39.1 (29.13) | 35.6 (28.32) |
| Median (Min; Max) | 24.0 (3; 119) | 25.5 (9; 133) | 24.0 (3; 133) |
| **Previous TTP episodes, n (%)** | 72 | 73 | 145 |
| Initial | 48 (66.7) | 34 (46.6) | 82 (56.6) |
| Recurrent | 24 (33.3) | 39 (53.4) | 63 (43.4) |
| **Number of previous TTP episodes, n (%)** | 72 | 73 | 145 |
| 0 | 48 (66.7) | 34 (46.6) | 82 (56.6) |
| 1 | 8 (11.1) | 21 (28.8) | 29 (20.0) |
| 2 | 9 (12.5) | 7 (9.6) | 16 (11.0) |
| >2 | 7 (9.7) | 11 (15.1) | 18 (12.4) |
| **Severity of disease, n (%)** | 72 | 73 | 145 |
| Very severe | 30 (41.7) | 25 (34.2) | 55 (37.9) |
| Less severe | 42 (58.3) | 48 (65.8) | 90 (62.1) |
| **ADAMTS13 activity, n (%)** | 71 | 72 | 143 |
| <10% | 58 (81.7) | 65 (90.3) | 123 (86.0) |
| ≥10% | 13 (18.3) | 7 (9.7) | 20 (14.0) |
| missing | 1 | 1 | 2 |
| **cTnI, n (%)** | 66 | 66 | 132 |
| ≤ ULN | 30 (45.5) | 31 (47.0) | 61 (46.2) |
| > ULN | 36 (54.5) | 35 (53.0) | 71 (53.8) |
| Missing | 6 | 7 | 13 |
| **cTnI (µg/L)** | | | |
| n | 66 | 66 | 132 |
| Mean (SD) | 3.47 (13.60) | 0.63 (1.57) | 2.05 (9.75) |
| Median (Min; Max) | 0.09 (0.01; 75.96) | 0.07 (0.01; 7.28) | 0.08 (0.01; 75.96) |
| **Lactate Dehydrogenase, n (%)** | 66 | 66 | 132 |
| ≤ ULN | 7 (10.6) | 10 (15.2) | 17 (12.9) |
| > ULN | 59 (89.4) | 56 (84.8) | 115 (87.1) |
| Missing | 6 | 7 | 13 |
| **Lactate Dehydrogenase (U/L)** | | | |
| n | 66 | 66 | 132 |
| Mean (SD) | 612.9 (445.45) | 517.4 (457.38) | 565.2 (452.28) |
| Median (Min; Max) | 449.5 (120; 2525) | 403.0 (151; 3343) | 422.0 (120; 3343) |
| **Serum creatinine, n (%)** | 66 | 66 | 132 |
| ≤ ULN | 53 (80.3) | 49 (74.2) | 102 (77.3) |
| > ULN | 13 (19.7) | 17 (25.8) | 30 (22.7) |
| Missing | 6 | 7 | 13 |
| **Serum creatinine (µmol/L)** | | | |
| n | 66 | 66 | 132 |
| Mean (SD) | 100.0 (99.9) | 102.0 (70.7) | 101.0 (86.2) |
| Median (Min; Max) | 77.0 (35; 717) | 82.5 (52; 482) | 80.0 (35; 717) |
| **GCS score, n (%)** | 71 | 72 | 143 |
| ≤ 12 | 6 (8.5) | 5 (6.9) | 11 (7.7) |
| 13-15 | 65 (91.5) | 67 (93.1) | 132 (92.3) |
| Missing | 1 | 1 | 2 |

| | Caplacizumab (N = 72) | Placebo (N = 73) | All Subjects (N = 145) |
|---|---|---|---|
| **SMMSE total score** | | | |
| n | 62 | 61 | 123 |
| Mean (SD) | 24.8 (8.88) | 25.3 (6.32) | 25.0 (7.69) |
| Median (Min; Max) | 28.0 (0; 30) | 27.0 (0; 30) | 28.0 (0; 30) |
| **RICO activity, %** | | | |
| n | 66 | 64 | 130 |
| Mean (SD) | 123.46 (53.401) | 135.04 (68.443) | 129.16 (61.306) |
| Median (Min; Max) | 123.10 (11.0; 300.0) | 126.75 (11.8; 300.0) | 124.45 (11.0; 300.0) |
| **vWF:Ag concentration, %** | | | |
| n | 65 | 64 | 129 |
| Mean (SD) | 159.49 (52.381) | 174.52 (79.754) | 166.95 (67.524) |
| Median (Min; Max) | 158.60 (32.0; 312.5) | 164.70 (22.5; 559.2) | 162.30 (22.5; 559.2) |
| **FVIII:C activity, %** | | | |
| n | 60 | 62 | 122 |
| Mean (SD) | 179.43 (61.709) | 168.35 (74.583) | 173.80 (68.499) |
| Median (Min; Max) | 177.30 (32.0; 335.9) | 166.85 (45.3; 409.2) | 173.00 (32.0; 409.2) |
| **Baseline C5a (mg/L), %** | | | |
| n | 66 | 62 | 128 |
| Mean (SD) | 0.014 (0.0110) | 0.017 (0.0375) | 0.016 (0.0272) |
| Median (Min; Max) | 0.011 (0.00; 0.07) | 0.013 (0.00; 0.30) | 0.012 (0.00; 0.30) |
| **Baseline C5b-9 (mg/L), %** | | | |
| n | 64 | 62 | 126 |
| Mean (SD) | 0.38 (0.276) | 0.26 (0.175) | 0.32 (0.237) |
| Median (Min; Max) | 0.27 (0.1; 1.3) | 0.22 (0.1; 1.0) | 0.25 (0.1; 1.3) |

Abbreviations: ADAMTS13 = A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin repeats 13; cTnI = cardiac troponin I; FVIII = coagulation factor VIII; GCS = Glasgow Coma Scale; Min = minimum; Max = Maximum; N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with medication taken; RICO = ristocetin cofactor activity; SD = standard deviation; SMMSE = Standardized mini mental state examination; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura; vWF:Ag = von Willebrand factor antigen
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.2.2

## 2.2.10 併用薬

### 2.2.10.1 免疫抑制薬

治験実施計画書に基づき、治験に参加した全ての被験者がステロイド治療を受けることとした。ステロイド治療は連日 PE 期間中（メチル）プレドニゾロン又は（メチル）プレドニゾンを 1 mg/kg/日以上で静脈内又は経口の用法・用量で開始／継続し、連日 PE の終了後最初の 1 週間継続投与することとした。その後、臨床適用として連日 PE の中止後 Day 30 までにステロイド薬を中止する目的で、ステロイド薬を治験責任医師の判断で漸減可能とした。30 日間の連日 PE 後期間の Week 3 来院時に、前2回の来院時のADAMTS13活性データ及び基礎疾患の他の臨床所見に基づきステロイド薬の漸減を再評価することとした。他の免疫抑制薬（例：リツキシマブ）については、治験実施施設での標準的な診療に従って使用可能とした。ステロイド薬の用量調整は治験責任医師の判断で実施した。

全治験期間中、免疫抑制薬はカプラシズマブ群で 72 名中 70 名（97.2%）、プラセボ群で 73 名中 71 名（97.3%）で使用された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 10.4.1]）。全治験期間中に使用された免疫抑制薬の概要を表 15 に示す。

表 15 - Immunosuppressive medications taken during the overall study period in Study ALX0681-C301 (ITT population)

| | **Caplacizumab (N = 72)** | **Placebo (N = 73)** |
|---|---|---|
| **Immunosuppressive medication taken, n (%)** | **70 (100)** | **71 (100)** |
| Corticosteroids | 69 (98.6) | 71 (100) |
| Rituximab | 28 (40.0) | 35 (49.3) |
| Other | 13 (18.6) | 4 (5.6) |
| *Mycophenolate mofetil* | *6 (8.6)* | *0* |
| *Immunoglobulin human normal* | *4 (5.7)* | *0* |
| *Splenectomy* | *2 (2.9)* | *1 (1.4)* |
| *Hydroxychloroquine* | *2 (2.9)* | *1 (1.4)* |
| *Bortezomib* | *2 (2.9)* | *0* |
| *Cyclophosphamide* | *1 (1.4)* | *1 (1.4)* |
| *Ciclosporin* | *1 (1.4)* | *1 (1.4)* |
| *Immunapherese* | *1 (1.4)* | *0* |

Note: The population taking at least one immunosuppressive is set at 100%. The incidence of specific medications is calculated using the total population taking at least one immunosuppressive as denominator.
Abbreviations: N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with medication taken
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 11

ITT 集団での各投与期に使用された免疫抑制薬をカテゴリー（ステロイド薬、リツキシマブ、その他）別に要約し、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.1.2.3] に示す。

全治験期間中、リツキシマブはカプラシズマブ群で 28 名（40.0%）、プラセボ群で 35 名（49.3%）に使用された。

リツキシマブは連日 PE 期間中、カプラシズマブ群 12 名（17.1%）及びプラセボ群 21 名（29.6%）に、連日 PE 後期間中、カプラシズマブ群 22 名（34.9%）及びプラセボ群 23 名（37.1%）に併用された。追跡調査期間中、リツキシマブはカプラシズマブ群 51 名中 9 名（17.6%）及びプラセボ群 32 名中 8 名（25.0%）に使用された。

DB 連日 PE 期間中の DB プラセボ群でリツキシマブがより頻回に使用されたが、それ以外では全治験期間中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様であった。

ITT 集団でのステロイド薬の使用期間及び累計投与量を表 16 に要約した。

治験薬投与期間中、両投与群でステロイド薬の総使用期間及び累計投与量は類似していた。

表 16 - Summary of total duration and cumulative dose of corticosteroid use during the study drug treatment period in Study ALX0681-C301 (ITT Population)

| | **Caplacizumab N=72** | **Placebo N=73** |
|---|---|---|
| **Total duration of corticosteroids use (days)** | | |
| N | 68 | 71 |
| Mean (SE) | 29.3 (19.01) | 30.4 (19.63) |
| Median (Min; Max) | 34.0 (1; 65) | 32.0 (1; 78) |
| **Cumulative dose of corticosteroids (mg)** | | |
| N | 68 | 71 |
| Mean (SE) | 2398.34 (3033.152) | 2352.27 (1730.379) |
| Median (Min; Max) | 1970.00 (60.0; 23125.0) | 1770.00 (100.0; 8440.0) |

Abbreviations: Min = minimum; Max = maximum; N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with events; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.2.8

### 2.2.10.2 免疫抑制薬以外の併用薬剤

全治験期間中、カプラシズマブ群で 72 名中 71 名（98.6%）、プラセボ群で 73 名中 72 名（98.6%）が免疫抑制薬以外の併用薬剤を使用した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.1.2.5]）。全治験期間中に各投与群で 8 名以上（10%超）が使用した免疫抑制薬以外の併用薬剤の概要を表 17 に示す。

表 17 - Most frequently used non immunosuppressive medications/therapies (preferred term used by at least 10% in any treatment group) during the overall study period in Study ALX0681-C301 (ITT population)

| | **Caplacizumab (N = 72)** | **Placebo (N = 73)** |
|---|---|---|
| **Non-immunosuppressive taken, n (%)** | **71 (100)** | **72 (100)** |
| Folic acid | 47 (66.2) | 38 (52.8) |
| Paracetamol | 40 (56.3) | 45 (62.5) |
| Potassium chloride | 32 (45.1) | 42 (58.3) |
| Calcium gluconate | 27 (38.0) | 32 (44.4) |
| Acetylsalicylic acid | 19 (26.8) | 23 (31.9) |
| Omeprazole | 16 (22.5) | 15 (20.8) |
| Red blood cells | 16 (22.5) | 14 (19.4) |
| Diphenhydramine hydrochloride | 13 (18.3) | 15 (20.8) |
| Furosemide | 10 (14.1) | 18 (25.0) |
| Pantoprazole | 17 (23.9) | 11 (15.3) |
| Pantoprazole sodium sesquihydrate | 13 (18.3) | 13 (18.1) |
| Calcium carbonate | 14 (19.7) | 11 (15.3) |
| Magnesium sulfate | 12 (16.9) | 13 (18.1) |
| Ondansetron | 15 (21.1) | 8 (11.1) |
| Ranitidine | 12 (16.9) | 11 (15.3) |
| Bactrim | 9 (12.7) | 12 (16.7) |
| Amlodipine | 8 (11.3) | 11 (15.3) |
| Lorazepam | 8 (11.3) | 11 (15.3) |
| Enoxaparin sodium | 9 (12.7) | 9 (12.5) |
| Fluconazole | 9 (12.7) | 8 (11.1) |
| Colecalciferol | 7 (9.9) | 9 (12.5) |
| Heparin | 4 (5.6) | 12 (16.7) |
| Plasma | 11 (15.5) | 5 (6.9) |
| Lansoprazole | 6 (8.5) | 8 (11.1) |
| Sodium chloride | 6 (8.5) | 8 (11.1) |
| Chlorphenamine | 9 (12.7) | 4 (5.6) |
| Ferrous sulfate | 10 (14.1) | 3 (4.2) |
| Metformin | 9 (12.7) | 3 (4.2) |
| Famotidine | 1 (1.4) | 9 (12.5) |
| Levothyroxine sodium | 8 (11.3) | 2 (2.8) |

Abbreviations: N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with medication taken
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.2.5

要約すると、治験薬投与期間中又は追跡調査期間中にほぼ全ての被験者が免疫抑制薬以外の併用薬剤を使用した。治験中に最も使用頻度の高かった併用薬剤は葉酸及びアセトアミノフェンであった。

### 2.2.10.3 抗血栓薬

全治験期間中に投与された抗血栓薬の要約を表 18 に示す。

全治験期間中、カプラシズマブ群 72 名中 35 名（48.6%）及びプラセボ群 73 名 42 名（57.5%）で抗血栓薬が使用された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.1.2.6.1]）。

これらの抗血栓薬は（国際的な TTP 治療ガイドラインに示されているように）主に血栓予防として使用された。使用目的として他に、重大な血栓塞栓性イベントに対する治療が含まれていた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 10.4.4]）。

表 18 - Antithrombotic medications taken during the overall study period in Study ALX0681 C301 (ITT population)

| | **Caplacizumab (N = 72)** | **Placebo (N = 73)** |
|---|---|---|
| **Antithrombotic therapies taken, n (%)** | **35 (100)** | **42 (100)** |
| **Heparin group** | **22 (62.9)** | **31 (73.8)** |
| Enoxaparin sodium | 9 (25.7) | 9 (21.4) |
| Heparin | 4 (11.4) | 12 (28.6) |
| Dalteparin | 3 (8.6) | 5 (11.9) |
| Enoxaparin | 2 (5.7) | 5 (11.9) |
| Nadroparin calcium | 3 (8.6) | 2 (4.8) |
| Dalteparin sodium | 2 (5.7) | 2 (4.8) |
| Heparin sodium | 1 (2.9) | 2 (4.8) |
| Heparin calcium | 1 (2.9) | 1 (2.4) |
| Bemiparin | 1 (2.9) | 0 |
| Tinzaparin sodium | 1 (2.9) | 0 |
| **Platelet aggregation inhibitors, excl heparin** | **22 (62.9)** | **27 (64.3)** |
| Acetylsalicylic acid | 19 (54.3) | 23 (54.8) |
| Acetylsalicylate lysine | 1 (2.9) | 4 (9.5) |
| Clopidogrel | 2 (5.7) | 1 (2.4) |
| Clopidogrel bisulfate | 1 (2.9) | 0 |
| Ticagrelor | 0 | 1 (2.4) |
| **Direct factor Xa inhibitors** | **3 (8.6)** | **1 (2.4)** |
| Rivaroxaban | 1 (2.9) | 1 (2.4) |
| Apixaban | 1 (2.9) | 0 |
| Edoxaban | 1 (2.9) | 0 |
| **Enzymes** | **0** | **2 (4.8)** |
| Alteplase | 0 | 2 (4.8) |
| **Vitamin K antagonists** | **0** | **1 (2.4)** |
| Warfarin sodium | 0 | 1 (2.4) |

Note: The population taking at least one antithrombotic treatment is set at 100%. The incidence of specific medications is calculated using the total population taking at least one antithrombotic treatment as denominator.
Abbreviations: N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with medication taken
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.1.2.6.1

治験薬投与期間ごとに使用された ITT 集団での抗血栓薬の要約を Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.1.2.6.1]に示す。

被験者の半数（50.7%）が治験薬投与期間中に抗血栓薬を使用しており、3 分の 1（33.3%）が追跡調査期間中に抗血栓薬を使用した。抗血栓薬を使用した被験者のうち、ヘパリン類の薬剤は 68.8%に、ヘパリンを除く血小板凝集阻害剤は 63.6%の被験者に使用された。一般名では、最も使用頻度が高い薬剤はアセチルサリチル酸であり、抗血栓薬を使用した被験者の 54.5%が使用していた。

DB 治験薬投与期間を通して、抗血栓薬を使用した被験者数は、ヘパリン類の薬剤を除き両投与群で同様であった。ヘパリン類の薬剤は、DB 連日 PE 期間中に使用した被験者数がプラセボ群と比較してカプラシズマブ群では少なかった（カプラシズマブ群で 63.0%、プラセボ群で 82.9%使用）（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 10.4.4]）。

## 2.2.11 有効性解析

### 2.2.11.1 主要有効性結果

ITT 集団における血小板数の正常化までの期間の解析結果を表 19 に示す。

血小板数の正常化が確認されるまでの期間は、KM 解析及び層別 Log-rank 検定に基づき DB プラセボ群と比較して、DB 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）。これは、Cox 比例ハザードモデル（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.1.2]）に基づき DB カプラシズマブ群と DB プラセボ群のハザード比 1.55（95%信頼区間: 1.095, 2.195）によって確認され、カプラシズマブが投与された被験者はプラセボが投与された被験者と比較して、任意の時点で血小板数の正常化を達成する確率が 1.55 倍高かったことを意味する（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.1]）。

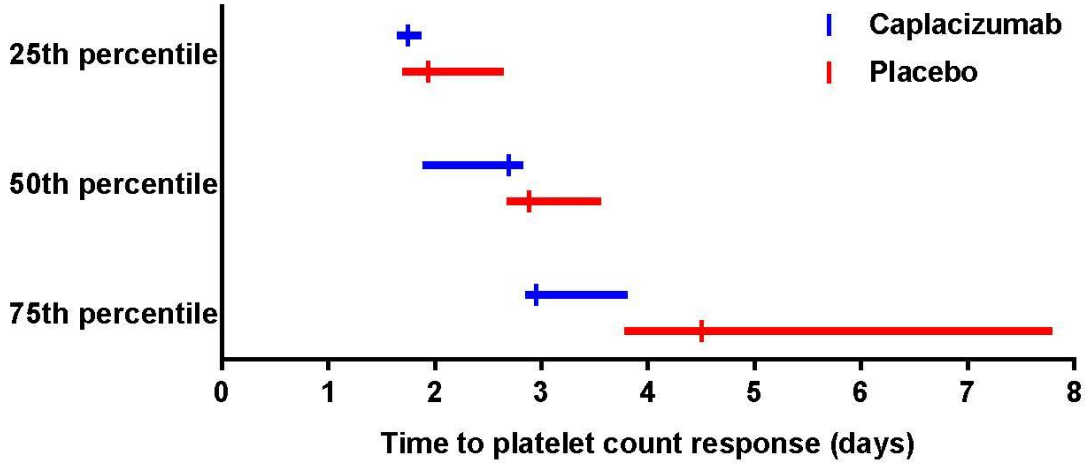
ITT 集団での血小板数の正常化までの時間曲線を図 11 に示す。

表 19 - Kaplan-Meier analysis of time to platelet count response in Study ALX0681-C301 (ITT population)

| | **Double-Blind Caplacizumab N = 72** | **Double-Blind Placebo N = 73** |
|---|---|---|
| 25th Percentile (95% CI) - days | 1.75 (1.65; 1.87) | 1.94 (1.70; 2.64) |
| 50th Percentile (95% CI) - days | 2.69 (1.89; 2.83) | 2.88 (2.68; 3.56) |
| 75th Percentile (95% CI) - days | 2.95 (2.85; 3.81) | 4.50 (3.78; 7.79) |
| p-value (stratified log-rank test) | 0.0099 | |
| Hazard ratio (95%CI) | 1.55 (1.095; 2.195) | |

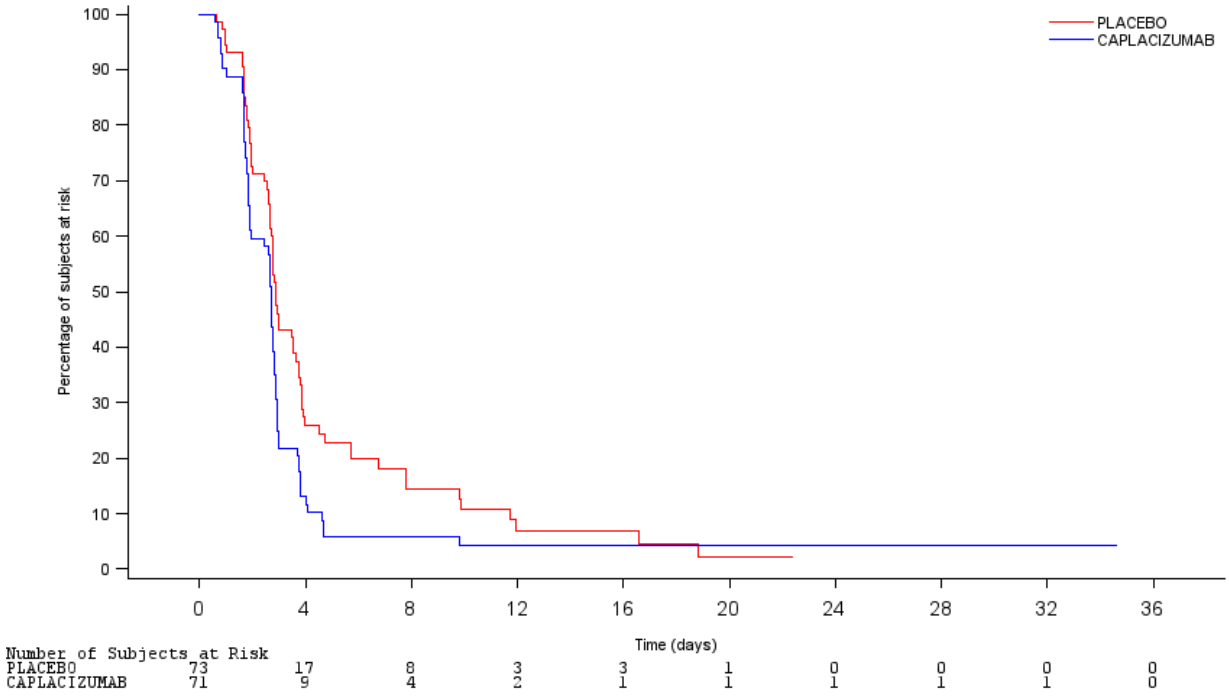
Abbreviations: N = number of subjects within the population of interest; CI = Confidence Interval
Source: Module 5.3.5.1-2 ALX0681-C301 Table 14.2.1.1.1

図 10 - Graphical presentation of 25th percentile, 50th percentile, and 75th percentile of time to platelet count response in Study ALX0681-C301 (ITT population)




Source: Module 5.3.5.1-2 ALX0681-C301 Table 14.2.1.1.1

図 11 - Time to platelet response curves in Study ALX0681-C301 (ITT population)




Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Figure 14.2.1.1.1

主要評価項目の感度分析はmITT集団及びPP集団を用い、結果をModule 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.1.3] 及び [Table 14.2.1.1.5] に示す。さらに、ITT集団での感度分析は血小板数の正常化について

異なる定義（制約のある血小板数の正常化の定義、及び血小板数が $150\times10^9$/L 以上であり、その後 5 日以内に連日 PE 中止は必要としないと定義）を用いて実施され、結果をそれぞれ Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.1.7] 及び [Table 14.2.1.1.9] に示す。Cox 比例ハザードモデルの結果は Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.1.4]、[Table 14.2.1.1.6]、[Table 14.2.1.1.8] 及び [Table 14.2.1.1.10] に示す。

主要有効性評価項目の ITT 集団での種々の感度分析から得られた結果は、主要有効性評価の結果を裏付けるものであった。

- mITT 集団では、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の正常化を達成する確率は 1.55 倍であった（層別 Log-rank 検定に基づき p = 0.0099、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.1.3]）。
- PP 集団において、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確率は 1.62 倍であった。PP 集団のサンプル数が少ないこと（DB カプラシズマブ群 41 名、DB プラセボ群 40 名）から、この差は統計的に有意でなかった（層別 Log-rank 検定に基づき p = 0.0520、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.1.5]）。
- 制約のある血小板数の正常化の定義を使用した主要有効性評価項目の解析の結果は、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の正常化を達成する確率が 1.57 倍であることを示した（層別 Log-rank 検定に基づき p = 0.009、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.1.7]）。
- 最初に血小板数が $150\times10^9$/L であり、その後 5 日以内に連日 PE 中止は必要としないとした血小板数の正常化の定義を使用した主要有効性評価項目の解析の結果は、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の正常化を達成する確率は 1.44 倍であることを示した（層別 Log-rank 検定に基づき p = 0.0318、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.1.9]）。

### 2.2.11.2 主な副次有効性の結果

#### 2.2.11.2.1 治験薬投与期間中の TTP 関連死、TTP 再発及び重大な血栓塞栓性イベント

ITT 集団で、TTP 関連死、TTP 再発、又は 1 回以上の重大な血栓塞栓性イベントを発現した被験者数及び割合を表 20 に要約した。

DB 治験薬投与期間中、DB プラセボ群に比較して DB カプラシズマブ群では 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発現した被験者の割合は有意に低かった（DB カプラシズマブ群で 71 名中 9 名［12.7%］、DB プラセボ群で 73 名中 36 名［49.3%］、p<0.0001）。

表 20 - Percentage of subjects with TTP-related death, a recurrence of TTP, or at least one treatment-emergent major thromboembolic event in Study ALX0681-C301 (ITT population)

| | **Double-Blind Caplacizumab (N = 72)** | **Double-Blind Placebo (N = 73)** |
|---|---|---|
| **Number of subjects assessed** | 71 | 73 |
| **Number of subjects with, n (%)** | | |
| TTP-related death | 0 | 3 (4.1) |
| Recurrence of TTP (exacerbation) | 3 (4.2) | 28 (38.4) |
| At least one treatment-emergent major thromboembolic event | 6 (8.5) | 6 (8.2) |
| **Total (at least one of the above mentioned events)** | **9 (12.7)** | **36 (49.3)** |
| **p-value (CMH test adjusting for GCS at randomization)** | **<0.0001** | |

Abbreviations: N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with events; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura
Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.2.1.2.1.1

### 2.2.11.2.2 全治験期間中の TTP 再発

ITT 集団において、治験期間全体（つまり、DB 治験薬投与期間及び追跡調査期間）で TTP が再発した被験者の数と割合を、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.2.2] 及び [Table 14.2.1.2.2] に示す。

全治験期間を考慮すると、DB プラセボ群と比較して DB カプラシズマブ群では TTP 再発が認められた被験者の割合は有意に低かった（p = 0.0004）。TTP 再発（すなわち、増悪もしくは再燃）は DB カプラシズマブ群の 12.7%（9/71 名）及び DB プラセボ群の 38.4%（28/73 名）で報告された。

- DB 治験薬投与期間では、TTP 再発（つまり、増悪）は DB カプラシズマブ群の 4.2%（3/71 名）及び DB プラセボ群の 38.4%（28/73 名）で報告された。
- 治験薬の投与がない追跡調査期間では、TTP 再発（つまり、再燃）は DB カプラシズマブ群の 9.1%（6/66 名）で報告され、DB プラセボ群では報告されなかった。

**DB 治験薬投与期間中の増悪**

カプラシズマブ群では、3 名（4.2%）に DB 治験薬投与期間中の増悪が認められた。これらの 3 名とも再発前に ADAMTS13 活性が 10%未満であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.6.1]）。そのうち、2 名は、感染症が血小板減少症を引き起こしたと考えられたが、残りの 1 名は治療を遵守していなかったため ADAMTS13 活性が低く、切迫した再発の危険があった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.2.2]）。

治験薬投与下で産生された抗カプラシズマブ抗体（TE ADA）はいずれの被験者でも検出されなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.11.1]）。

感染症が血小板減少症を引き起こした可能性のある 2 名は、治験薬投与期間中に迅速かつ持続的な vWF 標的中和の達成（すなわち、RICO 活性が 20%未満）を示したことから、カプラシズマブの曝露量は適切であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.2.2]、[Appendix Listing 16.2.5.1]）。増悪が認められた3名にステロイド薬が投与され、1名は増悪前にリツキシマブも投与された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.2.8]）。

一方、DB 治験薬投与期間中に、プラセボ群では 28 名の TTP の増悪が認められた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.2.1]、[Appendix Listing 16.2.3.2]）。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、有害事象として薬物誘発性／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（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.2.2]、[Appendix Listing 16.2.6.1]、[Appendix Listing 16.2.7.1]）。増悪が認められた 28 名にステロイド薬が投与され、このうち 12 名は増悪前にリツキシマブも投与された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.2.8]）。

**追跡調査期間中の再発**

DB カプラシズマブ群では、6名に追跡調査期間中での再燃が認められた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.2.2]、[Appendix Listing 16.2.3.2]）。再燃が認められた全例がカプラシズマブ及び PE の治療後 3 日以内に血小板数の正常化を達成し、カプラシズマブ投与中に完全寛解を維持した（完全な vWF 標的中和［RICO が 20%未満］）（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.3.1]、[Appendix Listing 16.2.5.1]）。治験薬投与中にこれら 6 名中 5 名にステロイド薬が併用投与され（1 名ではステロイド薬は投与されず、代わりにミコフェノール酸モフェチル及びヒドロクロロキンが投与された）、6 名中 2 名でリツキシマブが投与された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.2.8] ）。6 名全例が 30 日間の連日 PE 後期間の終了時に ADAMTS13 活性が低かった（10%未満）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。（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.6.1] ）。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。ADAMTS13 活性は投与延長期間を通して 10%未満のままであり、投与終了時も 10%未満であった。6 名全例が、カプラシズマブの最終投与から 8 日以内に再燃した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.3.2.2]）。

### 2.2.11.2.3 難治性 TTP

ITT 集団において、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 を超えると定義される難治性 TTP を有する被験者の割合を Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.2.3] に示す。

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 を超えると定義される難治性 TTP ((7)に基づく定義）は、DB 治験薬投与期間中に DB カプラシズマブ群では見られず、DB プラセボ群では 4.2%（3 名）に認められた。この厳格な難治性 TTP の定義に合致した被験者は全体的に少なかっ

たため、この差は統計的に有意ではなかった（p = 0.0572）（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.2.3]）。

### 2.2.11.2.4 臓器障害マーカー

ITT 集団の 3 つの臓器障害マーカー（つまり、LDH、cTnI、血清クレアチニン）全てが正常化するまでの期間を表 21 に示し、曲線グラフを図 12 に示す。

ベースラインでは、LDH、cTnI 及び血清クレアチニン濃度はカプラシズマブ群ではそれぞれ 59 名（89.4%）、36 名（54.5%）、13 名（19.7%）で ULN を上回っており、プラセボ群ではそれぞれ 56 名（84.8%）、35 名（53.0%）、17 名（25.8%）で ULN を上回っていた（表 14）。

この評価項目の KM 解析では、プラセボが投与された被験者と比較してカプラシズマブが投与された被験者で臓器障害マーカー（LDH、cTnI 及び血清クレアチニン）の正常化を早める傾向が示された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.3.2]、[Table 14.2.1.3.3]、[Table 14.2.1.3.4]）。

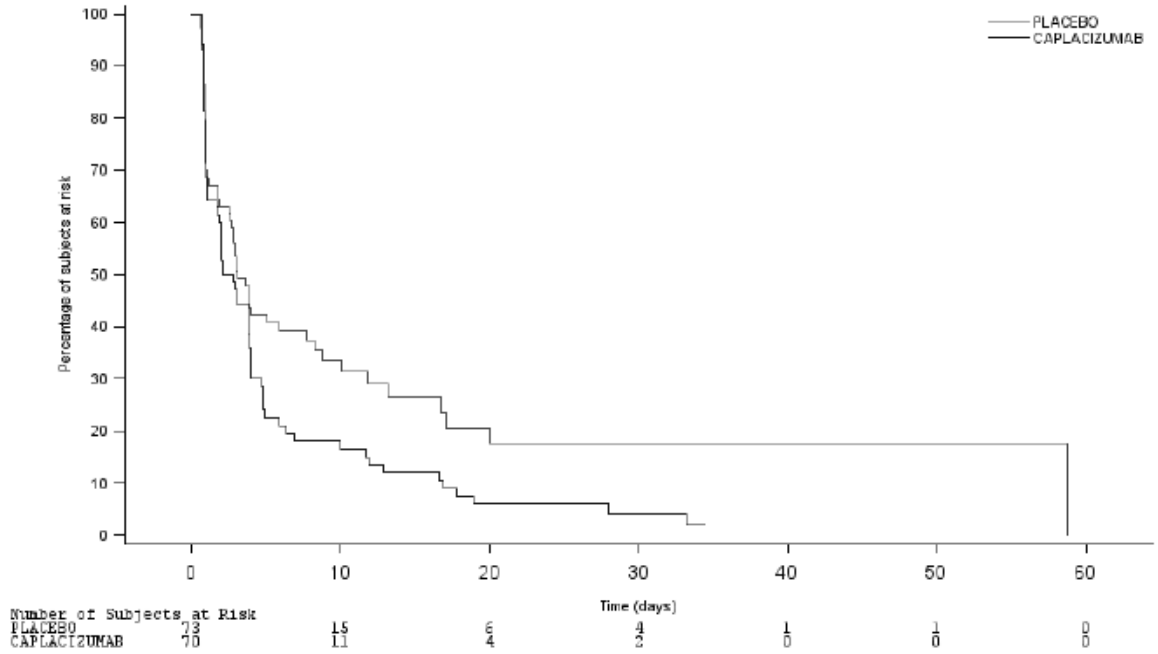
3 番目の副次評価項目（4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が見られず、LDH が基準範囲上限［ULN］を超えると定義される難治性 TTP の被験者の割合）において統計学的有意差が認められなかったために、これらの 4 番目の副次評価項目での正式な統計学的検定は実施しなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.2.4]）。

表 21 - Kaplan-Meier analysis of time to normalization of all 3 of the organ damage marker levels in Study ALX0681-C301 (ITT population)

| | **Double-Blind Caplacizumab N = 72** | **Double-Blind Placebo N = 73** |
|---|---|---|
| Number of subjects assessed | 66 | 66 |
| 25th Percentile (95% CI) - days | 0.97 (0.82; 1.76) | 0.97 (0.84; 1.81) |
| 50th Percentile (95% CI) - days | 2.86 (1.93; 3.86) | 3.36 (1.88; 7.71) |
| 75th Percentile (95% CI) - days | 4.84 (3.94; 11.71) | 13.13 (7.71; 58.73) |

Abbreviations: N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); CI = Confidence Interval
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.2.1.3.1

図 12 - Time to normalization of all 3 of the organ damage marker levels (LDH, cTnI and serum creatinine) in Study ALX0681-C301 (ITT population)




Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Figure 14.2.1.2.1

## 2.2.11.3 他の副次有効性評価項目

### 2.2.11.3.1 死亡率

ITT 集団における期間別の死亡した被験者の数及び死亡率を Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.3.6] 及び [Table 14.2.1.6.1] に示す。

全治験期間中に 4 名の死亡が認められ、盲検下での判定委員会によって TTP 関連死と判定された。

治験薬投与期間中に、DB プラセボ群の 3 名に死亡が認められたのに対し、DB カプラシズマブ群での死亡は認められなかった。これらの死亡は全て DB 連日 PE 期間中に認められた。

治験薬の投与がない追跡調査期間中に、カプラシズマブ群の 1 名が死亡し、プラセボ群では死亡は見られなかった。治験責任医師により、この死亡は治験薬とは関連性がないと判断された。

**治験薬投与期間中の死亡**

重大な既往歴のない 6[redacted] 歳の女性被験者（プラセボ群）は、初回 TTP 発作を発現し本治験に登録され、極めて重度な疾患を有していた。ベースラインの血小板数は $18\times10^9$/L、ベースラインの ADAMTS13 活性は 10%未満であった。Day 2（すなわち、DB 連日 PE 期間中）に重度の出血性梗塞（報告された用語：出血性変化を伴う悪化した大規模な虚血性脳卒中）が報告され、10 日後に死亡した。本事象は治験中止に至り、治験責任医師は、ステロイド薬及び PE との関連性はなく、治験薬との因果関係が

否定できないと判断した。被験者はヘパリン、メチルプレドニゾロンコハク酸ナトリウム、硝酸イソソルビド及びマンニトールによる併用療法を受けていた。当該被験者は治験中止前に血小板数の正常化を達成していなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.1]）。

[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の既往歴を有する7[redacted]歳の女性被験者（プラセボ群）は初回 TTP 発作を発現し本治験に登録され、極めて重度の疾患を有していた。ベースラインの血小板数は $21\times10^9$/L、ベースラインの ADAMTS13 活性は 10%未満であった。治験 Day 6 に重度の TTP（報告された用語：昏睡および死亡を伴う TTP の悪化）の発現及び 2 日後（Day 8）に敗血症性ショックの発現が報告された。同日（Day 8：つまり DB 連日 PE 期間中）に被験者はこれらの事象により死亡した。TTP 悪化の本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断され、治験中止に至った。敗血症性ショックの事象は、治験責任医師により治験薬とは関連性なしと判断された。両事象は、ステロイド薬又は PE に関連していないと判断された。これらの事象に対する併用療法は開始されなかった。本被験者は治験中止前に血小板数の正常化を達成していなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.1]）。

[redacted]及び[redacted]の既往歴を有する3[redacted]歳の女性被験者（プラセボ群）は 3 回目の TTP 発作を発現し本治験に登録され、重症度は低いと特徴づけられた。ベースラインの血小板数は $21\times10^9$/L、ADAMTS13 活性は 10%未満であった。Day 8（すなわち、DB 連日 PE 期間中）に重度の低酸素症（報告された用語：肺への出血を伴う低酸素症）が報告され、同日死亡が報告された。本事象により治験薬投与は中止された。治験責任医師は、治験薬との関連性はなく、ステロイド薬又は PE とは関連性がないと考えた。本事象では、塩化カルシウム、エピネフリン、インスリン、ノルエピネフリンの併用療法が開始された。当該被験者は治験中止前に血小板数の正常化を達成していなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.1]）。

**追跡調査期間中の死亡**

[redacted]及び[redacted]を併発していた7[redacted]歳の女性被験者（カプラシズマブ群）は、初回 TTP 発作を発現し治験に登録され、極めて重度の疾患を有していた。ベースラインの血小板数は $38\times10^9$/L、ベースラインの ADAMTS13 活性は 10%未満であった。血小板数の正常化までの期間は 35 日であった。被験者は 1 日後の PE 期間を完了し、治験薬投与終了後（Week 5）の ADAMTS13 活性は 62%であった。追跡調査期間の Day 5 に重度の脳虚血が報告され、3 日後に死亡が報告された。本事象は治験責任医師によって治験薬及びステロイド薬とは関連性がないと判断された。本事象に対して併用療法は開始されなかった。脳虚血が報告された日の血小板数は $61\times10^9$/L であったが、当該被験者が死亡した日にはさらに $14\times10^9$/L に減少した。トロポニン及び LDH も著しく上昇した（出典：CIOMS）（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 14.3.7]）。

### 2.2.11.3.2 重大な血栓塞栓性イベント

DB 治験薬投与期間中の治験薬投与下で 1 件以上の重大な血栓塞栓性イベントは DB カプラシズマブ群 6 名（8.5%）及び DB プラセボ群 6 名（8.2%）に発現した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.2.1]）。治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベントの概要を表 22 に示す。これらのイベントの詳細を Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.3.3.4] に示す。

最も判定される頻度が高かった治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントは、深部静脈血栓症に関する事象（カテーテル関連）（DB カプラシズマブ群 3 名［4.2%］及び DB プラセボ群 2 名［2.7%］）及び脳血管発作（DB カプラシズマブ群 2 名［2.8%］及び DB プラセボ群 3 名［4.1%］）であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301[Table 14.2.1.2.1]）。治験薬投与下でのその他の重大な血栓塞栓性イベントは、全て各投与群 1 名以下で報告された。なお、各投与群の 1 名で DB 治験薬投与期間中に 2 件の重要な血栓塞栓性イベントが報告された。

- カテーテルに伴う深部静脈血栓症に関連した基本語は、DB カプラシズマブ群の 2 名（2.8%）で報告された深部静脈血栓症、両投与群の各 1 名（1.4%）で報告された頸静脈血栓症及び DB プラセボ群の 1 名（1.4%）で報告された心臓内血栓であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.3.7]、[Table 14.2.1.2.1]）。
- 脳血管障害に関連する基本語は、DB カプラシズマブ群の 1 名（1.4%）で報告された脳梗塞及び出血性脳梗塞であり、脳微小塞栓症、塞栓性脳梗塞及び出血性梗塞の事象は、全て DB プラセボ群の 1 名（1.4%）で報告された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.3.7]、[Table 14.2.1.2.1]）。

表 22 - Treatment-emergent major thromboembolic events during the study drug treatment period in Study ALX0681-C301 (ITT population)

| Number of subjects with; n (%) | Double-Blind Caplacizumab (N = 71) | Double-Blind Placebo (N = 73) |
|---|---|---|
| **thromboembolic event adjudicated as:** | **6 (8.5)** | **6 (8.2)** |
| Cerebrovascular accident [a] | 2 (2.8) | 3 (4.1) |
| Myocardial infarction | 1 (1.4) | 1 (1.4) |
| Pulmonary embolism | 1 (1.4) | 0 |
| Deep venous thrombosis (spontaneous) [b] | 0 | 1 (1.4) |
| Deep venous thrombosis (catheter associated) [c] | 3 (4.2) | 2 (2.7) |

[a] Includes the preferred terms cerebral infarction, embolic cerebral infarction, haemorrhagic cerebral infarction, cerebral microembolism and haemorrhagic transformation stroke
[b] Includes the preferred term deep vein thrombosis
[c] Includes the preferred terms intracardiac thrombus, deep vein thrombosis and jugular vein thrombosis.
Abbreviations: N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with events
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.2.1.2.1, Table 14.2.1.2.1.1

### 2.2.11.3.3 国際的に合意された定義を用いた難治性 TTP

5 回の PE 及びステロイド治療にもかかわらず、持続的な血小板の増加が得られず、若しくは血小板数が 50,000/μL（$50\times10^9$/L）未満及び持続的な LDH の上昇（1.5×ULN 超）として、Scully らによる最新の国際的に合意された定義を用いて定義した難治性 TTP を有する ITT 集団の被験者の割合を Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.2.4] に示す。

DB 治験薬投与期間中、DB カプラシズマブ群ではいずれも難治性 TTP の定義に該当せず、DB プラセボ群の 7.0%（5/73 名）がこの難治性 TTP の定義に該当した（$p = 0.0178$）。

### 2.2.11.3.4 血漿交換日数及び総血漿量

治験薬投与期間中において、DB プラセボ群と比較して、DB カプラシズマブ群では、PE 日数の平均値を約 38%短縮（3.6 日短縮）、総 PE 量の平均値を約 41%減少（14.6 L 減少）させた（表 23）。

表 23 - Summary of number of days of PE and total volume of PE during the study drug treatment period in Study ALX0681-C301 (ITT Population)

| | **Caplacizumab**<br>**N=72** | **Placebo**<br>**N=73** |
|---|---|---|
| **NUMBER OF DAYS OF PE (DAYS)** | | |
| n | 71 | 73 |
| Mean (SE) | 5.8 (0.51) | 9.4 (0.81) |
| Median (Min; Max) | 5.0 (1; 35) | 7.0 (3; 46) |
| **TOTAL VOLUME OF PE (L) – Absolute Values** | | |
| n | 71 | 73 |
| Mean (SE) | 21.33 (1.619) | 35.93 (4.169) |
| Median (Min; Max) | 18.06 (5.3; 102.2) | 26.94 (4.0; 254.0) |

Abbreviations: Min = minimum; Max = maximum; N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); SE = standard error; PE = plasma exchange
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.2.1.5.2, Table 14.2.1.5.3

### 2.2.11.3.5 ICU 入室日数及び入院日数

全治験薬投与期間中において、DB プラセボ群と比較して、DB カプラシズマブ群では、ICU 入室期間の平均値を約 65%短縮（6.3 日短縮）、入院期間の平均値を約 31%短縮（4.5 日短縮）させた（表 24）。

表 24 - Summary of number of days in ICU and hospital during the study drug treatment period in Study ALX0681-C301 (ITT Population)

| | **Caplacizumab**<br><br>**N=72** | **Placebo**<br><br>**N=73** |
|---|---|---|
| **NUMBER OF DAYS IN ICU (DAYS)** | | |
| n | 28 | 27 |
| Mean (SE) | 3.4 (0.40) | 9.7 (2.12) |
| Median (Min; Max) | 3.0 (1; 10) | 5.0 (1; 47) |
| **NUMBER OF DAYS IN HOSPITAL (days)** | | |
| n | 71 | 73 |
| Mean (SE) | 9.9 (0.70) | 14.4 (1.22) |
| Median (Min; Max) | 9.0 (2; 37) | 12.0 (4; 53) |

a Data was analyzed according to the initial treatment allocation (both before and after switch to open-label caplacizumab).
Abbreviations: ICU = Intensive Care Unit; Min = minimum; Max = maximum; N = number of subjects within the population of interest (by treatment group); n = number of subjects with events; SE = standard error
Source: Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 Table 14.2.1.6.3, Table 14.2.1.6.4

## 2.2.12 有効性の結論

本治験の主要評価項目である血小板数の正常化までの期間（最初に血小板数が $150\times10^9$/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）は、KM 解析及び層別 Log-rank 検定に基づき DB プラセボ群と比較して DB 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）。これは、Cox 比例ハザードモデルに基づき DB カプラシズマブ群との DB プラセボ群のハザード（又は血小板数の正常化率）比 1.55（95%信頼区間: 1.095, 2.195）によって確認され、カプラシズマブが投与された被験者は任意の時点で血小板数の正常化を達成する確率が 1.55 倍高かったことを意味する。

DB 治験薬投与期間中、カプラシズマブ投与で、TTP 関連死、TTP 再発、又は 1 件以上の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントを発現した被験者の割合はプラセボ投与と比較して約 74%減少した（p<0.0001）（表 20、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.7.1]）。

- 治験薬投与期間中に死亡は、DB プラセボ群では 3 名（4.1%）に認められたが、DB カプラシズマブ群では認められなかった。
- 治験薬投与期間中の TTP 再発（増悪）は DB カプラシズマブ群 3 名（4.2%）及び DB プラセボ群 28 名（38.4%）に認められた。
- DB 治験薬投与期間中の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントは DB カプラシズマブ群 6 名（8.5%）及び DB プラセボ群 6 名（8.2%）に発現した。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、プラセボ群での治験薬投与下で発現した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（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.7.1]）。

カプラシズマブによる疾患再発予防は全治験期間中維持された。TTP 再発（増悪又は再燃）は DB カプラシズマブ群では被験者の 12.7%及び DB プラセボ群では被験者の 38.4%（p = 0.0004）に報告され、約 67%減少した。追跡調査期間中に TTP 再発（すなわち、再燃）が認められた DB カプラシズマブ群の被験者 6 名で、ADAMTS13 活性は治験薬投与終了時に依然として 10%未満であり、TTP が治験薬投与中止時点でまだ活動性を有していたことが示唆された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.7.1]、[Appendix Listing 16.2.3.2]、[Appendix Listing 16.2.6.1]）。

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 を超えると定義される難治性 TTP(7)は、DB 治験薬投与期間中に DB カプラシズマブ群では見られず、DB プラセボ群では 3 名（4.2%）に認められた。この厳格な難治性 TTP の定義に合致した被験者は全体的に少なかったため、統計的に有意ではなかった（p = 0.0572）（2.2.11.2.3 項）。最新の国際的に合意された定義(11)を用いて定義される難治性 TTP は、DB カプラシズマブ群では見られず、DB プラセボ群では 5 名に認められた（p = 0.0178）（2.2.11.3.3 項）ことから、上述の結果を裏付けるものであった。

KM 解析ではプラセボが投与された被験者と比較してカプラシズマブが投与された被験者で臓器障害マーカーである LDH、cTnI 及び血清クレアチニンの正常化を早める傾向が示された（2.2.11.2.4 項）。

治験薬投与期間中のカプラシズマブの投与の結果、PE 日数の平均値は約 38%短縮（3.6 日短縮）し、総 PE 量の平均値は約 41%減少（14.6 L 減少）した（2.2.11.3.4 項）。

治験薬投与期間中のカプラシズマブ投与の結果、ICU 入室期間の平均値は約 65%短縮（6.3 日短縮）し、入院期間の平均値は約 31%短縮（4.5 日短縮）した（2.2.11.3.5 項）。

## 2.3　ALX0681-C202（EFC16297）試験

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。

本治験は、ICH-GCP 及びヘルシンキ宣言にて定められた倫理原則に従って実施された。

本治験は、日本で実施され、11 施設で被験者が組み入れられた。

### 2.3.1　目的

主要目的

全治験期間のカプラシズマブによる TTP 再発防止効果を評価することであった。

副次目的

- 治験薬投与期間中の TTP 関連死､TTP 再発及び重大な血栓塞栓性イベントを併合した評価項目に対する治験薬の効果を評価する
- 更なる微小血管塞栓症の予防措置としての､血小板数の正常化に対する治験薬の有効性を評価する
- 難治性 TTP に対する治験薬の効果を評価する
- 臓器障害のバイオマーカー（LDH､cTnI 及び血清クレアチニン）に対する治験薬の効果を評価する
- PE パラメータ（PE の日数及び血漿量）、ICU 入室日数、入院日数に対する治験薬の効果を評価する
- 日本人の後天性 TTP 患者の認知状態に対する治験薬の効果を評価する
- 日本人の後天性 TTP 患者における治験薬の安全性プロファイルを評価する
- 日本人の後天性 TTP 患者における PD マーカーに対する治験薬の効果を評価する
- 日本人の後天性 TTP 患者における治験薬の PK プロファイルを評価する
- 日本人の後天性 TTP 患者における治験薬の免疫原性を評価する

### 2.3.2 選択及び除外基準

選択基準は以下のとおりとした。

- ICF への署名時の年齢が 18 歳以上の日本人成人男性又は女性
- 血小板減少症（血小板数 $100\times10^9$/L 未満と定義）、微小血管障害性溶血性貧血（赤血球断片化［例：破砕赤血球］をエビデンスとする）及び LDH 値の上昇を含め、臨床的に後天性 TTP（初発又は再発）と診断された被験者
- 連日 PE 療法を開始する必要があり、本治験への登録前に PE を最大 1 回受けたことがある被験者

主な除外基準は以下の通りとした。

- 血小板数が $100\times10^9$/L 以上
- 血小板数が $30\times10^9$/L 超で、血清クレアチニン値が 2.3 mg/dL 超（aHUS の可能性がある症例を除くため）
- 以下に示す血小板減少症の既知の原因（ただしこれに限るものではない）
  - 大腸菌 O157 又はそれに類する微生物による腸管感染症の臨床所見
  - aHUS
  - 造血幹細胞、骨髄又は臓器移植に関連する血栓性微小血管症
  - 既知の敗血症又は敗血症の疑い
  - 播種性血管内凝固症候群の診断
- 先天性の TTP（治験登録時に明らかな場合）
- 妊娠又は授乳
- 臨床的に重大な活動性出血又は出血のリスクが高い状態（血小板減少症を除く）
- 安全性上、中止（中断）することができない、以下の抗凝固剤を用いた既知の慢性治療（ただしこれに限るものではない）
  - ビタミン K 拮抗薬、直接経口抗凝固剤
  - ヘパリン又は低分子ヘパリン
- 悪性動脈性高血圧
- 末期の悪性腫瘍等、TTP と関連するものを除き、余命が 6 か月未満の臨床状態

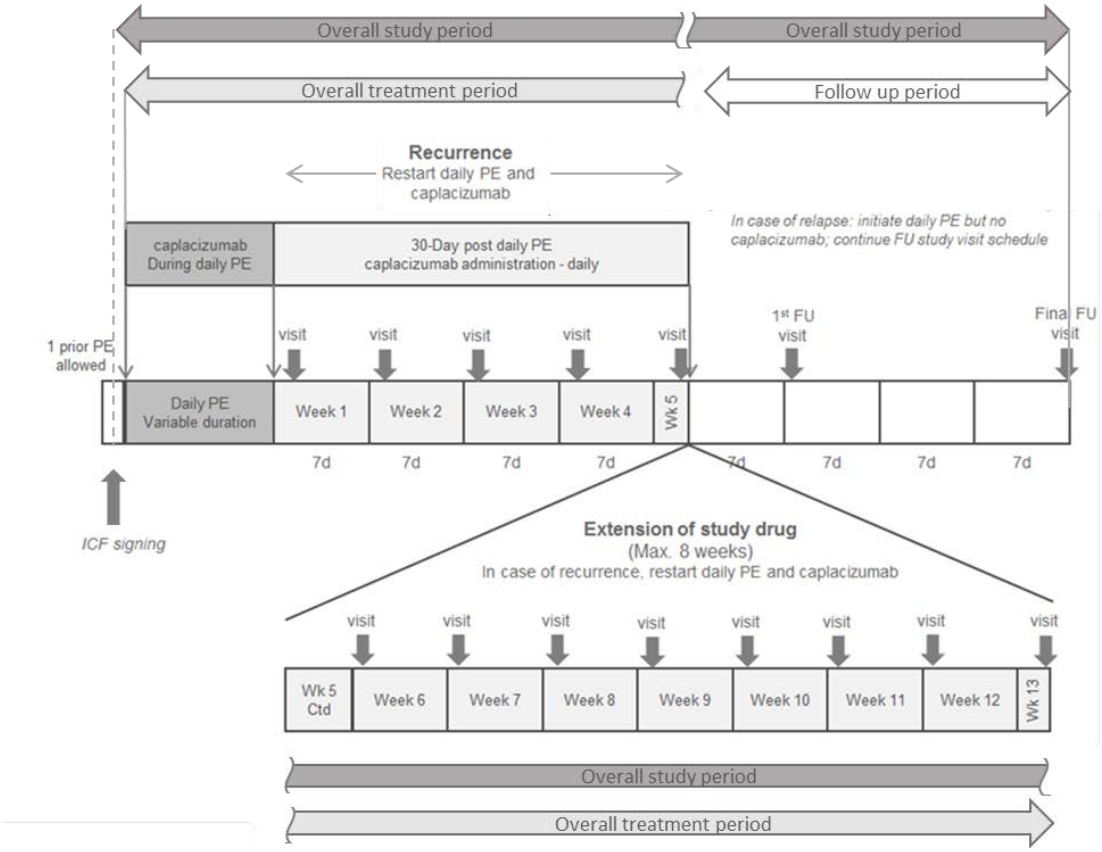
- 過去にカプラシズマブの臨床試験に参加し、カプラシズマブが投与された被験者、又は割り付けられた投与群が不明な被験者

### 2.3.3 試験デザイン及び投与

被験者の適格性確認後、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。

治験期間を含む試験デザインの概要を図 13 に示す。

図 13 - Overview of the design and study periods of Phase 3 Study ALX0681-C202 (EFC16297)




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

**治験期間（各被験者）**

予定された治験期間は被験者により異なり、約 2 か月間から、全治験薬投与期間中に投与を延長したり、再発したりした場合は最長で約 6 か月間とされた。

- スクリーニング期間：ICF に署名した時点から登録時まで。
- 全治験薬投与期間：全被験者については、連日 PE 期間（期間は可変）及び 30 日間の連日 PE 後期間であり、一部の被験者については、投与延長期間（1 週間延長し、基礎疾患である自己

免疫疾患の徴候が見られなくなるまで［例えば、ADAMTS13 活性が正常値で維持される証拠が見られる］、最長で計 8 週間）を含めた。

- 投与延長期間：治験薬投与の延長が必要か、またその延長期間は、再発の危険因子（徴候が見られない、基礎疾患である自己免疫疾患等）を基に決定し、最長 8 週間とした。この危険因子には、ADAMTS13 活性プロファイル（週 1 回測定）及び基礎疾患の活動性が継続していることを示すその他の徴候及び症状を含めた。
- TTP 再発：30 日間の連日 PE 後期間又は投与延長期間に初めて再発した場合、被験者は、連日 PE 及び最適化した免疫抑制薬（標準治療）を再開すると共に、カプラシズマブ投与を継続した。最初の治験薬投与期間（連日 PE 期間［期間は可変］及び 30 日間の連日 PE 後期間）及び投与延長期間（該当する場合）におけるカプラシズマブの投与スケジュール及び来院スケジュールは変わらないこととした。治験薬投与中 2 度目の TTP 再発が見られた場合はカプラシズマブの投与を中止し、追跡調査期間中に再発した場合はカプラシズマブの投与を再開せず、（いずれの場合も）「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2017」(12)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した。
- 追跡調査期間：初回及び最終の追跡調査来院は、それぞれ治験薬最終投与後 7 日及び 28 日とした。
- 全治験期間：ICF の署名時から治験薬最終投与後 28 日の最終の追跡調査来院まで。

<u>カプラシズマブ投与期間中の TTP 再発</u>

初回の TTP 再発は、血小板数の初期の回復（連日 PE を中止しても血小板数が $150\times10^9$/L 以上であることが確認されていた）後に再発した血小板減少症で、連日 PE 再開を要するものと定義した。初回の TTP 再発の場合、カプラシズマブは当初の治験薬投与期間と同じ方法及び来院スケジュールで投与した。引き続いて TTP が再発した場合は、「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2017」(12)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し、カプラシズマブの投与は中止することとした。

<u>追跡調査期間中の TTP 再発</u>

治験薬の投与終了後（すなわち追跡調査期間中）に後天性 TTP が再発した場合は、「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2017」(12)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し、カプラシズマブの投与は再開しないこととした。

### 2.3.4 ランダム化及び盲検化

本治験は単群、非盲検試験であった。

## 2.3.5 有効性評価

主要評価項目

全治験期間における TTP を再発した被験者の割合。本治験の成功基準は、全治験期間において評価可能な被験者（PP 集団）で TTP を再発した被験者の割合が 20%以下だった場合とした。

主な副次評価項目

- 全治験期間における TTP 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：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症［DVT］）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 $150\times10^9$/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した）
- Day 1、2、3、4、5 及び Day 10 並びに治験薬投与終了時（すなわち、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 $150\times10^9$/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 $50\times10^9$/L 未満でかつ持続する LDH の上昇（ULN の 1.5 倍を超える）と定義した難治性 TTP の被験者の割合
- 以下の 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、及び以下の 3 つの臓器障害マーカーの値がそれぞれ正常化するまでの期間

  ― LDH、cTnI、及び血清クレアチニン
- 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 PE 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された標準化ミニメンタルステート検査（SMMSE）総スコアのベースラインからの変化量
- 治験薬投与下で発現した血栓塞栓性イベントが 1 件以上認められた被験者の割合

その他の副次評価項目を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Table 1] に示す。

### 2.3.6 症例数

少なくとも 15 名の被験者で主要評価項目の評価が行えるように被験者を登録した。評価可能な被験者とは、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投与及び追跡調査を完了するか、TTP 再発が認められた被験者を指した。

本治験の被験者数については、実施可能性を考慮した。被験者数の計算は行わなかった。

ALX0681-C301（HERCULES）試験において、全治験期間中に再発した被験者の割合は、DB プラセボ群の被験者で 38.4%であったのに対し、DB カプラシズマブ群の被験者では 12.7%であった。

評価可能な被験者が 15 例の場合、被験者 3 例以下で再発（予想再発率は 20%）が見られると、全治験期間中にカプラシズマブの投与を受けた日本人被験者における TTP 再発率は、過去のデータと一致すると考えられた。

### 2.3.7 統計手法

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った。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 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した。本治験の成功基準は、全治験期間において評価可能な被験者（PP 集団）で TTP を再発した被験者の割合が 20%以下だった場合とした。また、この割合は、ALX0681-C301（HERCULES）試験の評価期間又は mITT 集団に準じた評価期間でも計算した。

副次評価項目は、適宜、観察数、平均、標準偏差及び割合等の記述統計量を用いて要約した。

### 2.3.8 被験者の内訳

合計 21 名の被験者が組み入れられ（組み入れられた集団）、治験薬が 1 回以上投与された（mITT 集団）（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.1.1]）。mITT 集団（21 名）のうち、15 名（71.4%）が治験薬の投与及び治験を完了し、他 6 名（28.6%）が治験薬の投与を中止し、治験を中止した（表 25、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.1.5.3]）。治験薬の投与中止理由は有害事象（2 名［9.5%］）及び医師の判断（4 名［19.0%］）であった。治験を中止した 6 名は PP 集団（15 名）からは除外された。

2 名に発現した治験薬投与中止に至った有害事象は、それぞれ肺胞出血及び肝機能異常であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 5.2.2.3]）。医師の判断により治験薬の投与中止となった 4 名のうち 2 名は入院時／ベースライン時の ADAMTS13 活性が 10%以上であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.1.8]、[Appendix 16.2.4.4.7]）。

表 25 - Trial termination: tabulation by study period - mITT population - Overall study period (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| Termination type | Caplacizumab (N=21) |
|---|---|
| Completed the study drug treatment | 15 (71.4) |
| Discontinued the study drug treatment | 6 (28.6) |
| Primary reason for discontinuation: | |
| ADVERSE EVENT | 2 (9.5) |
| PHYSICIAN DECISION | 4 (19.0) |
| Completed the trial | 15 (71.4) |
| Discontinued the trial | 6 (28.6) |
| Primary reason for discontinuation: | |
| ADVERSE EVENT | 2 (9.5) |
| PHYSICIAN DECISION | 4 (19.0) |

Note: The denominator for the percentage calculations is the number of subjects in the mITT population that started in the analysis period.
Patients who discontinued treatment were to be considered for trial completion if they performed remaining planned visits per protocol. n represents patients, not events.
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/dis_termination_os_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dis_termination_os_i_t_i.rtf (17AUG2021 3:00)

## 2.3.9 人口統計学的特性及びその他の特性

### 2.3.9.1 人口統計学的特性

mITT 集団のうち、11 名（52.4%）が男性、10 名（47.6%）が女性でほぼ同数であり、被験者は全て日本人であった（表 26、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.1.1]）。体格指数（BMI）の中央値は 24.74 kg/m$^2$、年齢の中央値は 59.0 歳であった。

PP 集団のうち、6 名（40.0%）が男性、9 名（60.0%）が女性であり、被験者は全て日本人であった（表 47）。BMI の中央値は 24.74 kg/m$^2$、年齢の中央値は 52.0 歳であった。

PP 集団での人口統計学的特性は mITT 集団とおおむね同様であった（表 47）。

表 26 - Demographic data - Tabulation and descriptive statistics - mITT population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=21)** |
|---|---|
| Age (years) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 56.7 (20.5) |
| Median | 59.0 |
| Min ; Max | 22 ; 86 |
| Gender, n (%) | |
| Male | 11 (52.4) |
| Female | 10 (47.6) |
| Race, n (%) | |
| Asian | 21 (100) |
| Japanese | 21 (100) |
| Far east oriental | 0 |
| Asiatic Indian | 0 |
| White | 0 |
| Black or African American | 0 |
| American Indian or Alaska Native | 0 |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0 |
| Other | 0 |
| Ethnicity, n (%) | |
| Not Hispanic or Latino | 21 (100) |
| Hispanic or Latino | 0 |
| Height (cm) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 161.0 (10.5) |
| Median | 161.0 |
| Min ; Max | 143 ; 177 |
| Weight (kg) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 65.42 (16.93) |
| Median | 62.90 |
| Min ; Max | 37.9 ; 103.5 |
| BMI ($kg/m^2$) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 25.09 (5.32) |
| Median | 24.74 |
| Min ; Max | 17.3 ; 36.2 |
| Blood group, n (%) | |
| O | 2 (9.5) |

| | Caplacizumab (N=21) |
|---|---|
| A | 8 (38.1) |
| B | 8 (38.1) |
| AB | 3 (14.3) |

Note: The denominator for the percentage calculation is the number of subjects in the mITT population, excluding missing values.
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_i_t_i.rtf (30JUN2021 1:56)

### 2.3.9.2 疾患特性

mITT 集団及び PP 集団のベースライン疾患特性をそれぞれ表 27 及び表 48 に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.2.1]、[Appendix 16.2.4.2.2]）。

mITT 集団での TTP 診断からの罹病期間の中央値は 2.0 日であり、16 名（76.2%）は過去に TTP 発作が認められたことがなく、5 名（23.8%）は過去に 1 回の TTP 発作が認められた。入院時／ベースラインでの ADAMTS13 活性が 10%未満であった被験者の割合は 85.7%（18 名）であった。

ベースラインでの血小板数、LDH、cTnI 及び血清クレアチニン値の中央値（最小値～最大値）を以下に示す。

- 血小板数（$10^9$/L）：21.5（8～78）
- LDH（U/L）：581.0（227～1929）
- cTnI（μg/L）：0.120（0.03～7.47）
- 血清クレアチニン（μmol/L）：79.5（49～294）

PP 集団での TTP 診断からの罹病期間の中央値は 1.0 日であり、12 名（80.0%）は過去に TTP 発作が認められたことがなく、3 名（20.0%）は過去に 1 回の TTP 発作が認められた。入院時／ベースラインでの ADAMTS13 活性が 10%未満であった被験者の割合は 100.0%（15 名）であった（表 48）。

ベースラインでの血小板数、LDH、cTnI 及び血清クレアチニン値の中央値（最小値～最大値）を以下に示す。

- 血小板数（$10^9$/L）：23.0（8～70）
- LDH（U/L）：575.0（227～1794）
- cTnI（μg/L）：0.120（0.03～3.52）
- 血清クレアチニン（μmol/L）：67.0（49～226）

PP 集団において、15 名全例が入院時／ベースラインで 10%未満の ADAMTS13 活性であったが、それ以外の結果はおおむね mITT 集団と同様であった。

表 27 - Baseline Disease characteristics - Tabulation and descriptive statistics - mITT population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=21)** |
|---|---|
| Time since TTP diagnosis (days) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 20.3 (64.6) |
| Median | 2.0 |
| Min ; Max | 1 ; 299 |
| Previous TTP episode, n (%) | |
| Initial | 16 (76.2) |
| Recurrent | 5 (23.8) |
| Number of previous TTP episode(s), n (%) | |
| 0 | 16 (76.2) |
| 1 | 5 (23.8) |
| 2 | 0 |
| >2 | 0 |
| ADAMTS13 activity at admission/baseline, n (%) | |
| < 10 % | 18 (85.7) |
| >= 10 % | 3 (14.3) |
| Baseline platelet count (10^9/L) | |
| Number | 20 |
| Mean (SD) | 28.4 (22.0) |
| Median | 21.5 |
| Min ; Max | 8 ; 78 |
| Baseline LDH (U/L) | |
| Number | 17 |
| Mean (SD) | 749.6 (531.6) |
| Median | 581.0 |
| Min ; Max | 227 ; 1929 |
| Baseline LDH category, n (%) | |
| <= ULN | 2 (11.8) |
| > ULN | 15 (88.2) |
| Missing | 4 |
| Baseline cTnI (ug/L) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 0.891 (1.808) |
| Median | 0.120 |
| Min ; Max | 0.03 ; 7.47 |
| Baseline cTnI category, n (%) | |
| <= ULN | 7 (33.3) |
| > ULN | 14 (66.7) |

| | Caplacizumab (N=21) |
|---|---|
| Baseline serum creatinine (umol/L) | |
| Number | 18 |
| Mean (SD) | 108.2 (65.4) |
| Median | 79.5 |
| Min ; Max | 49 ; 294 |
| Baseline serum creatinine category, n (%) | |
| <= ULN | 13 (72.2) |
| > ULN | 5 (27.8) |
| Missing | 3 |
| GCS at screening, n (%) | |
| <= 12 | 3 (14.3) |
| 13 - 15 | 18 (85.7) |
| Baseline SMMSE total score | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 17.3 (13.3) |
| Median | 26.0 |
| Min ; Max | 0 ; 30 |
| Severity of disease at baseline category, n (%) | |
| Very severe | 13 (61.9) |
| Less severe | 8 (38.1) |
| Baseline RICO (%) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 158.34 (67.80) |
| Median | 166.40 |
| Min ; Max | 16.2 ; 300.0 |
| Baseline vWF:Ag (%) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 219.53 (85.06) |
| Median | 215.80 |
| Min ; Max | 72.1 ; 372.9 |
| Baseline FVIII:C (%) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 204.69 (72.39) |
| Median | 201.00 |
| Min ; Max | 65.0 ; 333.9 |

Note: The denominator for the percentage calculation is the number of subjects in the mITT population, excluding missing values.

For cTnI value below the limited detection (0.03), the detection limited (0.03) was used for the descriptive statistics.

The definition of very severe for Severity of disease at baseline category: French severity score >= 3, severe neurological involvement (e.g. coma, seizures, focal deficit), or cardiac involvement (cTnI > 2.5 x ULN).

Platelet count assessed by central laboratory was used.

| | Caplacizumab (N=21) |
|---|---|

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/dem_basdisease_2nd_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basdisease_2nd_i_t_i.rtf (03AUG2021 6:45)

## 2.3.10 前治療及び併用療法

### 2.3.10.1 免疫抑制薬

mITT 集団でのカテゴリー別（ステロイド薬、リツキシマブ、その他）の併用された免疫抑制薬の概要を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.1] に示す。

全治験期間中に、21 名全例が以下のカテゴリーの免疫抑制薬を併用した：ステロイド薬（21 名［100%］）、リツキシマブ（10 名［47.6%］）及びその他（4 名［19.0%］）（表 28、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.1.8]）。「その他」にはシクロホスファミド（1 名）及びリツキシマブのバイオシミラー（3 名）が含まれた（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.2.8]）。

表 28 - Concomitant immunosuppressive therapies - mITT population - Overall study period (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | Caplacizumab (N=21) |
|---|---|
| No concomitant immunosuppressive therapies taken | 0 |
| Concomitant immunosuppressive therapies taken | 21 (100) |
| Corticosteroids | 21 (100) |
| Rituximab | 10 (47.6) |
| Other | 4 (19.0) |

Note: Selection of corticosteroids, other categories were based on CRF information on type of treatment (mapped to SDTM CMSCAT).
Selection of Rituximab category is based on ATC code L01XC.
Topical or transdermal medications were included for corticosteroids.
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/dem_conc_os_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_conc_os_i_t_i.rtf (30JUN2021 1:58)

全治験薬投与期間中に、21 名全例が以下のカテゴリーの免疫抑制薬を併用した：ステロイド薬（21 名［100%］）、リツキシマブ（10 名［47.6%］）及びその他（3 名［14.3%］）（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.1.7]）。

最初の連日 PE 期間中に、21 名全例が以下のカテゴリーの免疫抑制薬を併用した：ステロイド薬（21 名［100%］）及びリツキシマブ（5 名［23.8%］）（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.1.2]）。

最初の連日 PE 後期間中に、本期間に参加した 19 名全例が以下のカテゴリーの免疫抑制薬を併用した：ステロイド薬（19 名［100%］）、リツキシマブ（9 名［47.4%］及びその他（3 名［15.8%］）（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.1.3]）。

本治験において、1 名に TTP 再発が見られ 2 回目の投与を受けた。当該被験者はステロイド薬及びリツキシマブを、2回目の連日 PE 期間中及び連日 PE 後期間中に併用した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.1.4]、[Appendix 16.2.4.3.1.5]）。
mITT 集団において各解析期間で併用された全免疫抑制薬の概要（一般名別）、並びに前治療及び併用療法一覧をそれぞれ Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.2] 及び [Appendix 16.2.4.4.10] に示す。

### 2.3.10.2 免疫抑制薬以外の併用薬

mITT 集団において各解析対象期間で併用された全ての免疫抑制薬以外の併用薬の概要（一般名別）を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.3] に示す。

全治験期間中に、21 名全例が治験実施計画書に従って PE を併用した。PE 以外で最もよく使用された免疫抑制薬以外の併用薬（一般名）はスルファメトキサゾール；トリメトプリム（17 名［81.0%］）、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（15 名［71.4%］）、パラセタモール（15 名［71.4%］）及びランソプラゾール（11 名［52.4%］）であった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Table 55]）。

全治験薬投与期間中に免疫抑制薬以外の療法を使用した被験者数は、全治験期間中の当該被験者数と同じであり、その療法内訳にも顕著な違いは見られなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.3.7]、[Appendix 16.2.4.3.3.8]）。

最初の連日 PE 期間中に、21 名全例が治験実施計画書に従って PE を併用した。PE 以外で最もよく使用された併用薬を下記に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.3.2]）。

- d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（11 名［52.4%］）
- グルコン酸カルシウム（10 名［47.6%］）
- ランソプラゾール（9 名［42.9%］）
- パラセタモール（9 名［42.9%］）
- スルファメトキサゾール；トリメトプリム（9 名［42.9%］）

最初の連日 PE 後期間中に、本期間に参加した 19 名全例が免疫抑制薬以外の併用薬を使用した。最もよく使用された併用薬を下記に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.3.3]）。

- スルファメトキサゾール；トリメトプリム（15 名［78.9%］）
- パラセタモール（13 名［68.4%］）
- d-クロルフェニラミンマレイン酸塩（10 名［52.6%］）
- センノシド A・B カルシウム（9 名［47.4%］）
- ランソプラゾール（8 名［42.1%］）

本治験において、1 名に TTP 再発が見られ 2 回目の投与を受けた。当該被験者が、2 回目の連日 PE 期間中及び連日 PE 後期間中に使用した全ての免疫抑制薬以外の療法の概要（一般名別）をそれぞれ Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.3.4] 及び [Appendix 16.2.4.3.3.5] に示す。

### 2.3.10.3 抗血栓薬

mITT 集団において各解析対象期間で使用された全ての抗血栓薬の概要（一般名別）を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.4] に示す。

全治験期間中、9 名（42.9%）が以下の一般名に分類される抗血栓薬を併用した：アセチルサリチル酸（4 名［19.0%］）、ムコ多糖体多硫酸エステル（2 名［9.5%］）、アピキサバン（1 名［4.8%］）、クロピドグレル硫酸塩（1 名［4.8%］）、ヘパリン類似物質（1 名［4.8%］）及びワルファリンカリウム（1 名［4.8%］）（表 29、Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.4.8]）。

表 29 - Concomitant antithrombotic therapies by generic term - mITT population - Overall study period (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=21)** |
|---|---|
| No concomitant antithrombotic therapies taken | 12 (57.1) |
| Concomitant antithrombotic therapies taken | 9 (42.9) |
| ACETYLSALICYLIC ACID | 4 (19.0) |
| MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER | 2 (9.5) |
| APIXABAN | 1 (4.8) |
| CLOPIDOGREL BISULFATE | 1 (4.8) |
| HEPARINOID | 1 (4.8) |
| WARFARIN POTASSIUM | 1 (4.8) |

Note: Selection of 'Antithrombotic agent' category is based on ATC code 'B01A' excluding topical medications.
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/dem_antitherapy_os_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_antitherapy_os_i_t_i.rtf (30JUN2021 1:59)

全治験薬投与期間中、7 名（33.3%）が以下の一般名に分類される抗血栓薬を併用した：アセチルサリチル酸（4 名［19.0%］）、ムコ多糖体多硫酸エステル（2 名［9.5%］）、ヘパリン類似物質（1 名［4.8%］）及びワルファリンカリウム（1 名［4.8%］）（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.4.7]）。

最初の連日 PE 期間中、2 名（9.5%）が抗血栓薬（アセチルサリチル酸）を併用した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.4.2]）。

最初の連日 PE 後期間中、7 名（36.8%）が以下の一般名に分類される抗血栓薬を併用した：アセチルサリチル酸（4 名［21.1%］）、ムコ多糖体多硫酸エステル（2 名［10.5%］）、ヘパリン類似物質（1 名［5.3%］）及びワルファリンカリウム（1 名［5.3%］）（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.4.3]）。

1 名に TTP 再発が見られ 2 回目の投与を受けた。当該被験者は 2 回目の連日 PE 期間中及び連日 PE 後期間中には抗血栓薬を併用しなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.4.4]、[Appendix 16.2.4.3.4.5]）。

### 2.3.10.4 ステロイド薬

mITT 集団でのステロイド薬の使用期間及び累積使用量の情報を表 30 に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.4.3.6.1]。

全治験薬投与期間中、ステロイド薬の使用期間の中央値は 40.0 日間であり、累積使用量の中央値は 5220.21 mg であった。

表 30 - Duration of corticosteroids use and cumulative dose of corticosteroids - mITT population - Overall treatment period (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=21)** |
|---|---|
| Overall treatment period | |
| Total duration of corticosteroids use (days) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 43.4 (19.4) |
| Median | 40.0 |
| Min ; Max | 8 ; 90 |
| Cumulative dose of corticosteroids (mg) | |
| Number | 21 |
| Mean (SD) | 5198.88 (2697.05) |
| Median | 5220.21 |
| Min ; Max | 1352.8 ; 10721.6 |

Note: Cumulative dose is calculated based on prednisolone equivalent dose, please refer to SAP (Appendix A) for more details.
Topical or transdermal medications were excluded from the calculation of descriptive statistics.
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/dem_durcortic_ot_i_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_durcortic_ot_i_t_i.rtf (30JUN2021 2:00)

### 2.3.11 有効性の解析

### 2.3.11.1 主要有効性評価項目

### 2.3.11.1.1 全治験期間中の TTP 再発

TTP 再発は、血小板数の最初の回復［血小板数 150×$10^9$/L 以上で連日 PE を中止］後の血小板減少症の再発で、連日 PE の再開を必要とするものと定義した（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16-1-9 sap Section 2.1.3.1]）。

PP 集団において全治験期間中に TTP が再発した被験者数及び割合を表 31 に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.3.1]。各被験者の再発に関する情報を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.5.1] に示す。

PP 集団において、全治験期間中に TTP 再発が 1 名（6.7%）で認められた。全治験期間において評価可能な被験者（PP 集団）で TTP を再発した被験者の割合が 20%以下であり、事前に規定した本治験の成功基準が達成された。

表 31 - Proportion of patients 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)

mITT 集団での主要評価項目の補足的な解析を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.1.1.2] に示す。mITT 集団を対象として、全治験期間中に TTP 再発が 1 名（4.8%）で認められた。mITT 集団にて得られた結果は、PP 集団にて得られた主要有効性解析の結果と同様であった。

### 2.3.11.2 副次有効性評価項目

#### 2.3.11.2.1 全治験薬投与期間中又は追跡調査期間中の TTP 再発

全治験薬投与期間中及び追跡調査期間中に TTP が再発した被験者数の結果も表 31 に示す。

PP 集団において、全治験薬投与期間中の TTP 再発は 1 名（6.7%）で報告されたが、追跡調査期間中では認められなかった。

#### 2.3.11.2.2 TTP 関連死、TTP 再発及び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（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が 1 件以上認められた被験者数及び割合、並びにそれら事象の件数を表 32 に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.3.3]）。

各事象の定義は以下に示す。

- TTP 関連死：「臨床的に重要な TTP の事象」と分類され医師により「TTP による死亡」と記載された有害事象、及び／又は TTP 関連と判断され転帰が「死に至るもの」とされた有害事象（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16-1-9-sap Section 2.1.3.2]）。

- TTP 再発：2.3.11.1.1 項。
- 治験薬投与下で発現した血栓塞栓性イベント：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症［DVT］等と判断された事象（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16-1-9-sap Section 2.1.3.2]）。

PP 集団において TTP 関連死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はいなかった。上述のように、TTP 再発が 1 名（6.7%）で報告された。

表 32 - Proportion of patients with TTP-related death, a recurrence of TTP, or at least one treatment-emergent major thromboembolic event during overall treatment period – PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | | Caplacizumab (N=15) | |
|---|---|---|---|
| **Number of subjects with** | **E** | **n** | **(%)** |
| TTP-related death | 0 | 0 | |
| Recurrence of TTP | 1 | 1 | (6.7) |
| At least one treatment emergent major thromboembolic event | 0 | 0 | |
| Total (at least one of above mentioned events) | 1 | 1 | (6.7) |

CVA: Cerebrovascular accident, DVT-S: Deep venous thrombosis - spontaneous
Note: n = number of subjects with event, E = number of events
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_dttp_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_dttp_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:02)

mITT 集団で全治験薬投与期間中に 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が 1 件以上認められた被験者数の補足的な解析を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.1.2] に示す。

mITT 集団において TTP 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。

### 2.3.11.2.3 血小板数の正常化までの期間

PP 集団での血小板数の正常化までの期間及び KM 解析の解析結果をそれぞれ表 33 及び図 14 に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.3.7]、[Appendix 16.2.6.1.3.9]）。

血小板数の正常化までの期間は、血小板数が初めて $150\times10^9$/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 名全例（100%）で認められ、血小板数の正常化までの期間の中央値は 2.79 日（95%信頼区間: 1.758, 3.588 日）であった。

表 33 - Time to platelet count response – PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=15)** |
|---|---|
| Time to platelet count response | |
| Median survival (95% CI) (days) [a] | 2.79 (1.758 ; 3.588) |
| 25% quantile (95% CI) (days) [a] | 1.85 (0.876 ; 2.537) |
| 75% quantile (95% CI) (days) [a] | 3.65 (2.792 ; 3.984) |
| Number assessed | 15 |
| Number censored, n(%) | 0 |
| Number of events, n(%) | 15 (100) |

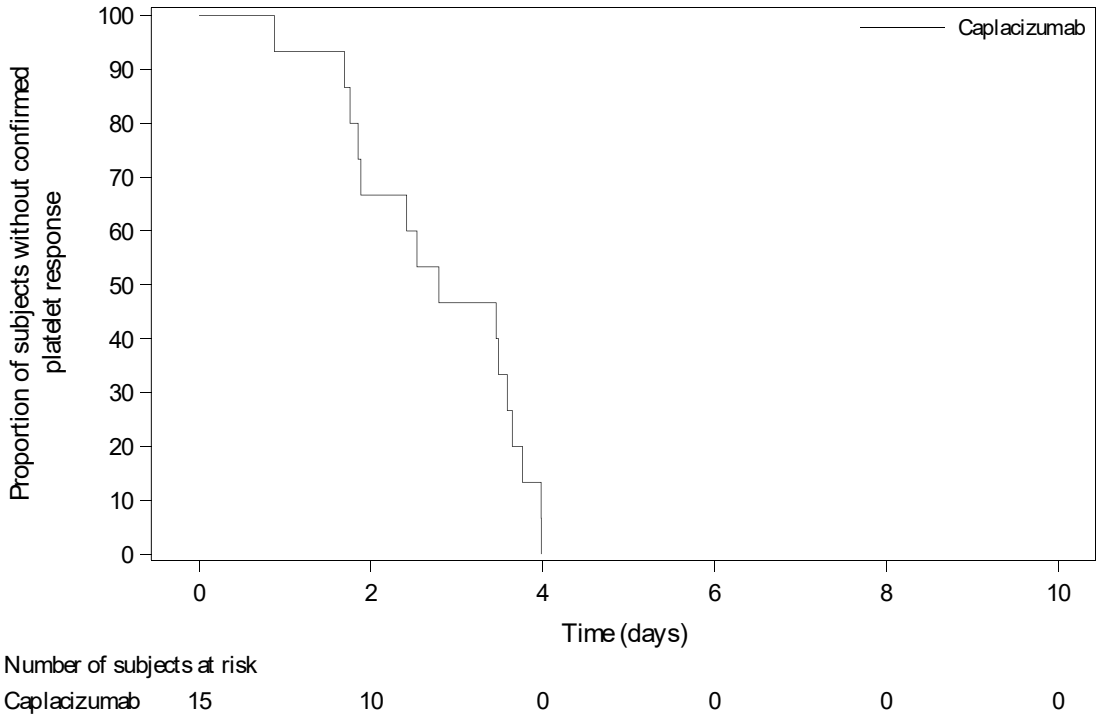
[a]Kaplan-Meier estimates

Note: Time to event was calculated from first study drug administration. Time to platelet count response was defined as initial platelet count >=150x10^9/L with subsequent stop of daily plasma exchange (PE) within 5 days.

If a time-to-event percentile or corresponding C.I. does not exist (due to too small number of events), it is replaced by "NC".

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_tte_plat_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_tte_plat_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:03)

図 14 - Kaplan-Meier plot of time to platelet count response - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])




PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_km_plat_p_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_plat_p_f_i.rtf (13OCT2021 6:59)

mITT 集団での血小板数の正常化までの期間の補足的な解析の結果を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.2.2] に示す。
mITT 集団では、血小板数の正常化は 21 名中 17 名（81.0%）で認められ、その期間の中央値は 3.49 日（95%信頼区間: 2.417, 3.982 日）であった。

### 2.3.11.2.4 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、Day 1、2、3、4、5 及び Day 10 並びに治験薬投与終了時に、血小板数が 150×10$^9$/L 以上であった被験者数及び割合を表 34 に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.2.3.1]）。各被験者の血小板数の情報を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.5.2] に示す。

初回の治験薬投与期間の Day 5 に 11 名の評価可能な被験者全例で血小板数が 150×10$^9$/L 以上に達した。治験薬投与終了時に、15 名中 13 名（86.7%）で血小板数が 150×10$^9$/L 以上に達した。

表 34 - Proportion of participants with platelet count ≥ 150 x 10$^9$/L - PP population - Analysis period = First treatment (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | | Caplacizumab (N=15) | |
|---|---|---|---|
| **Time point** | **n** | **n'** | **(%)** |
| Baseline [1] | 0 | 14 | |
| DAY 1 | 0 | 14 | |
| DAY 2 | 1 | 13 | (7.7) |
| DAY 3 | 5 | 15 | (33.3) |
| DAY 4 | 6 | 13 | (46.2) |
| DAY 5 | 11 | 11 | (100) |
| DAY 10 | 0 | 0 | |
| End of treatment [2] | 13 | 15 | (86.7) |

n=number of subjects with event; n'=number of assessable subjects (denominator of percentage calculation)
[1] Baseline is the last assessment before first intake of study drug (can be either a planned visit or unscheduled visit).
[2] Corresponds with the last weekly visit during treatment period.
All subjects with non-missing values are considered as assessable patients.
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_prop_plat_ft_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_prop_plat_ft_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:04)

2 回目の治験薬投与期間中、TTP 再発があった被験者で 2 回目の連日 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（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.2.3.2]、[Appendix 16.2.6.1.5.2]）。

mITT 集団での血小板数が 150×10$^9$/L 以上であった被験者数及び割合の補足的な解析を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.2.4.1] に示す。

補足的な解析で得られた結果は、PP 集団での解析結果とおおむね同様であり、mITT 集団にて初回の治験薬投与期間中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。

### 2.3.11.2.5 難治性 TTP の被験者の割合

難治性 TTP は、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 $50\times10^9$/L 未満でかつ持続する LDH の上昇（ULN の 1.5 倍を超える）と定義した。

PP 集団及び mITT 集団での難治性 TTP の被験者数及び割合の概要をそれぞれ Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.1.3] 及び [Appendix 16.2.6.1.2.1.4] に示す。

本治験では難治性 TTP の被験者は認められなかった。

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

PP 集団での 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の解析及び KM 解析をそれぞれ表 35 及び図 15 に示す。各被験者の臓器障害マーカー値の情報は Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.5.3] に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.3.1]、[Appendix 16.2.6.1.2.3.9]）。

各臓器障害マーカーの値の正常化は、LDH が ULN 以下、cTnI が ULN 以下、及び血清クレアチニンが ULN 以下と定義した。

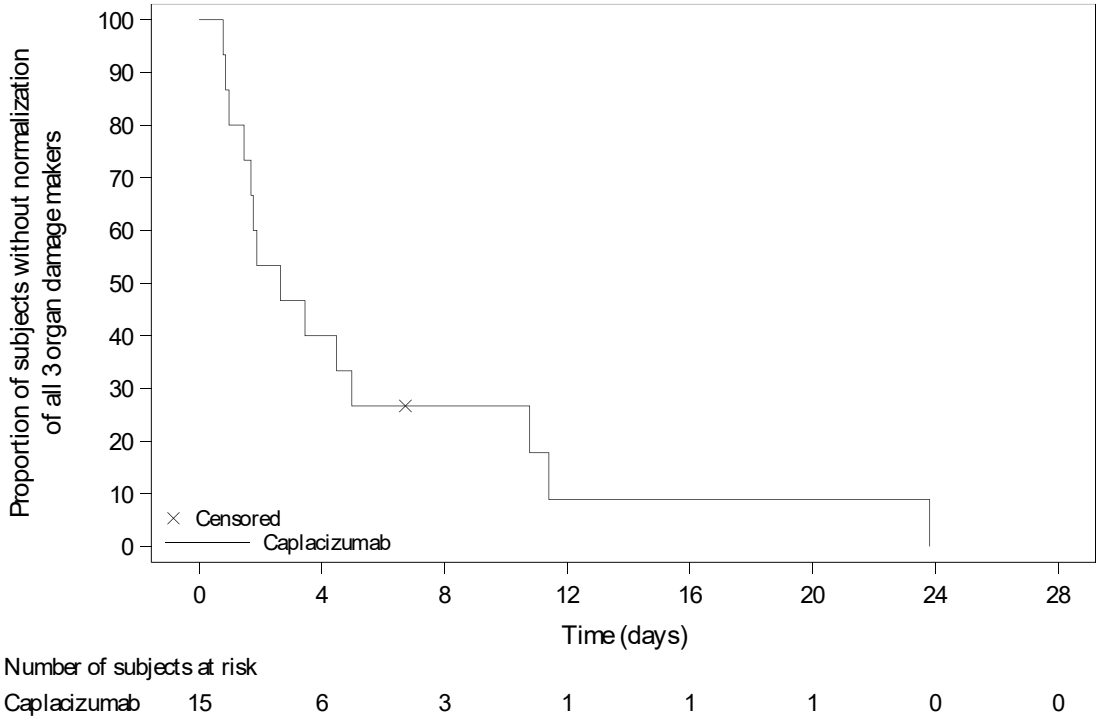
PP 集団において、15 名中 14 名（93.3%）で 3 つの臓器障害マーカーの値がすべて正常化し、臓器障害マーカーの正常化までの期間の中央値は 2.65 日（95%信頼区間: 0.977, 4.980 日）であった。

表 35 - Time to normalization of all 3 of the organ damage maker levels - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=15)** |
|---|---|
| Time to normalization of all 3 of the organ damage marker levels | |
| Median survival (95% CI) (days) [a] | 2.65 (0.977 ; 4.980) |
| 25% quantile (95% CI) (days) [a] | 1.47 (0.785 ; 1.884) |
| 75% quantile (95% CI) (days) [a] | 10.78 (2.653 ; 23.817) |
| | |
| Number assessed | 15 |
| Number censored, n(%) | 1 (6.7) |
| Number of events, n(%) | 14 (93.3) |

[a]Kaplan-Meier estimates
NC: Not calculated
Note: Time to event is calculated from first study drug administration.
If a time-to-event percentile or corresponding C.I. does not exist (due to too small number of events), it is replaced by "NC".
Biomarkers of organ damage: lactate dehydrogenase (LDH), cardiac troponin I (cTnI), and serum creatinine (CREAT).
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_norm_3od_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_norm_3od_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:04)

図 15 - Kaplan-Meier plot of time to normalization of all 3 of the organ damage maker levels - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])




PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_km_3od_p_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_3od_p_f_i.rtf (13OCT2021 7:00)

mITT集団での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の補足的な解析をModule 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.3.2] に示す。

mITT集団にて、21名中18名で3つの臓器障害マーカーの値がすべて正常化し、その期間の中央値は3.57日（95%信頼区間: 1.765, 10.778日）であった。

PP集団での、ベースライン時にバイオマーカーの異常値を1つ以上伴う、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の解析を表36に、KM解析を図16に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.3.3]、[Appendix 16.2.6.1.2.3.11]）。

PP集団において、14名がベースライン時にバイオマーカーの異常値を1つ以上伴っており、そのうち13名で3つの臓器障害マーカーの値がすべて正常化した。期間の中央値は3.05日（95%信頼区間: 1.466, 10.778日）であった。

表 36 - Time to normalization of all 3 of the organ damage maker levels with at least one abnormal biomarker at baseline - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=14)** |
|---|---|
| Time to normalization of all 3 of the organ damage maker levels with at least one abnormal biomarker at baseline | |
| Median survival (95% CI) (days) [a] | 3.05 (1.466 ; 10.778) |
| 25% quantile (95% CI) (days) [a] | 1.69 (0.785 ; 2.653) |
| 75% quantile (95% CI) (days) [a] | 10.78 (2.653 ; 23.817) |
| Number assessed | 14 |
| Number censored, n(%) | 1 (7.1) |
| Number of events, n(%) | 13 (92.9) |

[a]Kaplan-Meier estimates

NC: Not calculated

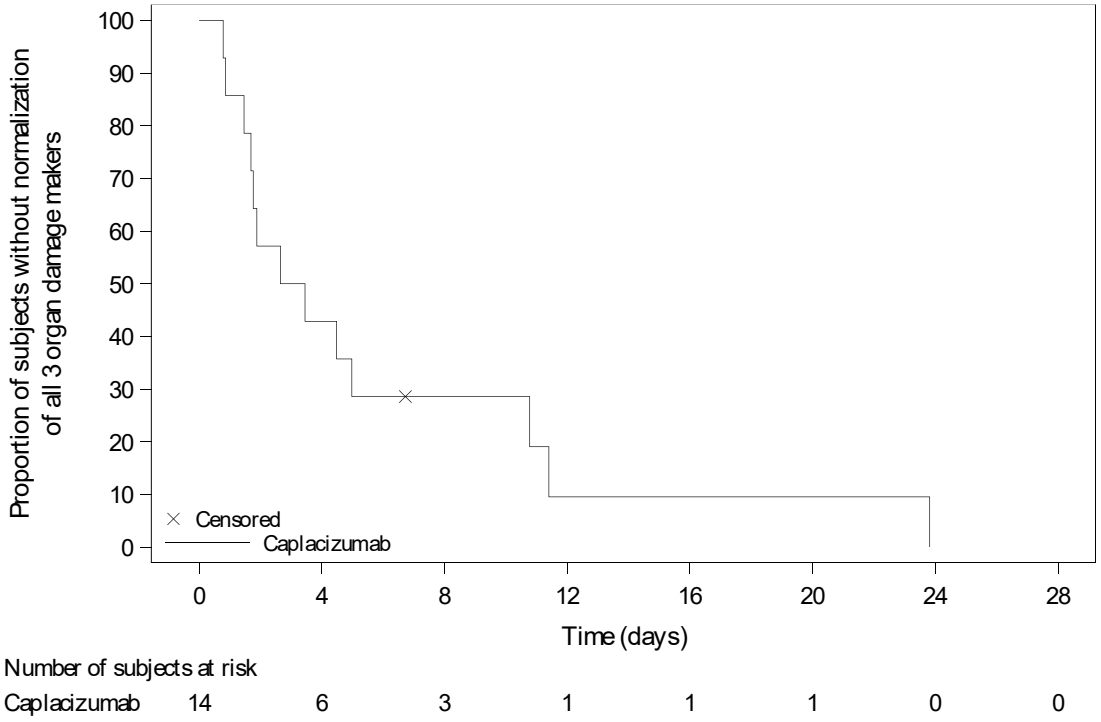
Note: Time to event is calculated from first study drug administration.

If a time-to-event percentile or corresponding C.I. does not exist (due to too small number of events), it is replaced by "NC".

Biomarkers of organ damage: lactate dehydrogenase (LDH), cardiac troponin I (cTnI), and serum creatinine (CREAT).

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_norm_3od_abn_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_norm_3od_abn_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:05)

図 16 - Kaplan-Meier plot of time to normalization of all 3 of the organ damage maker levels with at least one abnormal biomarker at baseline - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])




PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_km_3od_abn_p_f.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_km_3od_abn_p_f_i.rtf (13OCT2021 7:00)

mITT 集団での、ベースライン時にバイオマーカーの異常値を 1 つ以上伴う、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の補足的な解析を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.3.4] に示す。

mITT 集団にて、20 名がベースライン時にバイオマーカーの異常値を 1 つ以上伴っており、そのうち 17 名の被験者で 3 つの臓器障害マーカーの値がすべて正常化した。期間の中央値は 4.03 日（95%信頼区間: 1.765, 10.778 日）であった。

PP 集団での LDH、cTnI 及び血清クレアチニンの値が正常化するまでの期間はそれぞれ Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.3.5]、[Appendix 16.2.6.1.2.3.6] 及び [Appendix 16.2.6.1.2.3.7] に示す。

3 つの各臓器障害マーカーが正常化するまでの期間の中央値は LDH が 1.88 日（95%信頼区間: 0.867, 4.483 日）、cTnI が 2.26 日（95%信頼区間: 1.487, 11.403 日）及び血清クレアチニンが 1.88 日（95%信頼区間: 0.487, 4.403 日）であった。

### 2.3.11.2.7 血漿交換パラメータ

連日 PE 中止までの期間

PP 集団での連日 PE を中止するまでの期間の解析及び KM 解析をそれぞれ Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.4.1] 及び [Appendix 16.2.6.1.2.4.5] に示す。

PP 集団において、連日 PE を中止するまでの期間の中央値は 4.37 日（95%信頼区間: 3.421, 5.194 日）であった。

PE 日数

PP 集団での PE 日数を初回の連日 PE 期間を表 37、及び全治験薬投与期間を表 38 に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.4.2.1]、[Appendix 16.2.6.1.2.4.2.2]）。

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 期間中は 5 日（3～7 日）であり、全治験薬投与期間中は 5 日（3～11 日）であった。

表 37 - Number of days of PE - PP population - Analysis period = First treatment - Analysis subperiod = Daily PE (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=15)** |
|---|---|
| Number of days of plasma exchange (PE) | |
| Number | 15 |
| Mean (SEM) | 5.2 (0.30) |
| Median | 5.0 |
| Min ; Max | 3 ; 7 |

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_pe_day_fd_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pe_day_fd_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:06)

表 38 - Number of days of PE - PP population - Overall treatment period (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=15)** |
|---|---|
| Number of days of plasma exchange (PE) | |
| Number | 15 |
| Mean (SEM) | 5.5 (0.49) |
| Median | 5.0 |
| Min ; Max | 3 ; 11 |

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_pe_day_ot_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pe_day_ot_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:07)

総 PE 量（絶対量）

PP 集団での総 PE 量（絶対量）を初回の連日 PE 期間を表 39、及び全治験薬投与期間を表 40 に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.4.3.1]、[Appendix 16.2.6.1.2.4.3.2]）。

PP 集団において、総 PE 量（L）の中央値（最小値～最大値）は、初回の連日 PE 期間中は 24.60 L（13.4～42.0 L）であり、全治験薬投与期間中は 24.60 L（13.4～50.0 L）であった。

表 39 - Total volume of PE (absolute) - PP population - Analysis period = First treatment - Analysis subperiod = Daily PE

| | **Caplacizumab (N=15)** |
|---|---|
| Total volume of PE (L) (absolute) | |
| Number | 15 |
| Mean (SEM) | 24.38 (1.841) |
| Median | 24.60 |
| Min ; Max | 13.4 ; 42.0 |

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_pe_absol_fd_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pe_absol_fd_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:07)

表 40 - Total volume of PE (absolute) - PP population - Overall treatment period (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=15)** |
|---|---|
| Total volume of PE (L) (absolute) | |
| Number | 15 |
| Mean (SEM) | 25.89 (2.511) |
| Median | 24.60 |
| Min ; Max | 13.4 ; 50.0 |

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_pe_absol_ot_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pe_absol_ot_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:08)

### 2.3.11.2.8 ICU 入室／入院日数

ICU 入室日数

PP 集団での ICU 入室日数を初回の連日 PE 期間は表 41、全治験薬投与期間は表 42、及び全治験期間は表 43 に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.5.2.1]、[Appendix 16.2.6.1.2.5.2.2]、[Appendix 16.2.6.1.2.5.2.4]）。各被験者の情報を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.5.5] に示す。

全体で、7 名が ICU に入室した。各解析期間での ICU 入室日数の中央値（最小値～最大値）を以下に示す。

- 初回の連日 PE 期間：4.0 日（2～6 日）
- 全治験薬投与期間：5.0 日（2～8 日）
- 全治験期間：5.0 日（2～8 日）

表 41 - Number of days in ICU - PP population - Analysis period = First treatment - Analysis subperiod = Daily PE (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=15)** |
|---|---|
| Number of days in ICU | |
| Number | 7 |
| Mean (SEM) | 4.1 (0.63) |
| Median | 4.0 |
| Min ; Max | 2 ; 6 |

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_icu_fd_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_icu_fd_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:10)

表 42 - Number of days in ICU - PP population - Overall treatment period (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=15)** |
|---|---|
| Number of days in ICU | |
| Number | 7 |
| Mean (SEM) | 4.6 (0.81) |
| Median | 5.0 |
| Min ; Max | 2 ; 8 |

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_icu_ot_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_icu_ot_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:11)

表 43 - Number of days in ICU - PP population - Overall study period

| | Caplacizumab (N=15) |
|---|---|
| Number of days in ICU | |
| Number | 7 |
| Mean (SEM) | 4.7 (0.87) |
| Median | 5.0 |
| Min ; Max | 2 ; 8 |

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_icu_os_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_icu_os_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:11)

入院日数

PP集団での入院日数を初回の連日PE期間は表 44、全治験薬投与期間は表 45、及び全治験期間は表 46 に示す（Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.5.1.1]、[Appendix 16.2.6.1.2.5.1.2]、[Appendix 16.2.6.1.2.5.1.4]）。各被験者の情報を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.5.5] に示す。

全体で、15 名が入院した。各解析期間での入院日数の中央値（最小値～最大値）を以下に示す。

- 初回の連日 PE 期間：5.0 日（3～7 日）
- 全治験薬投与期間：34.0 日（10～44 日）
- 全治験期間：37.0 日（10～56 日）

なお、被験者の大多数が Day 8 より前に血小板数の正常化（及び連日 PE の中止）を達成したため、連日 PE 期間が他の期間よりも短くなった。

表 44 - Number of days in hospital - PP population - Analysis period = First treatment - Analysis subperiod = Daily PE (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | Caplacizumab (N=15) |
|---|---|
| Number of days in hospital | |
| Number | 15 |
| Mean (SEM) | 5.2 (0.30) |
| Median | 5.0 |
| Min ; Max | 3 ; 7 |

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_hosp_fd_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hosp_fd_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:08)

表 45 - Number of days in hospital - PP population - Overall treatment period (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | Caplacizumab (N=15) |
|---|---|
| Number of days in hospital | |
| Number | 15 |
| Mean (SEM) | 30.0 (2.74) |
| Median | 34.0 |
| Min ; Max | 10 ; 44 |

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_hosp_ot_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hosp_ot_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:09)

表 46 - Number of days in hospital - PP population - Overall study period

| | Caplacizumab (N=15) |
|---|---|
| Number of days in hospital | |
| Number | 15 |
| Mean (SEM) | 33.0 (3.59) |
| Median | 37.0 |
| Min ; Max | 10 ; 56 |

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/eff_hosp_os_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hosp_os_p_t_i.rtf (17AUG2021 3:10)

### 2.3.11.2.9 SMMSE 総スコアのベースラインからの変化量

被験者の認知状態を SMMSE を用いて評価した。SMMSE は 30 項目の簡易質問票である。一般的な集団において、スコアが 26～30 点で正常と考えられ、20～25 点では軽度な認知障害、10～20 点では中程度な認知障害、0～9 点では重度な認知障害の可能性があると判断される。

連日 PE 期間の Day 5（Day 2、3、4 は任意）、及び 30 日間の連日 PE 後期間の Week 1 及び Week 5 において、並びに最初と最後の追跡調査来院での SMMSE 総スコアのベースライン（Day 1）からの変化量を評価した。

SMMSE スコアの実側値及びベースラインからの変化量を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.2.6.1.1] ～ [Appendix 16.2.6.1.2.6.1.5] に示す。各被験者の SMMSE の情報は Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Appendix 16.2.6.1.5.4] に示す。

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での SMMSE 総スコアの中央値（最小値～最大値）は 30.0（29～30）であった。

TTP 再発が認められた被験者では、2 回目の治験薬投与期間中の SMMSE スコアは 2 回目の投与でのベースラインのスコアと比較して改善した。

## 2.3.12 有効性の結論

PP 集団において、全治験期間中に、TTP 再発が 1 名［6.7%］で認められた。したがって、主要有効性評価項目は、本治験の成功基準を達成した。

PP 集団における副次有効性評価項目でも、以下のとおりカプラシズマブの投与による好ましい効果が認められた。

- TTP 関連死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を有する被験者は認められなかった。
- 血小板数の正常化は 15 名全例で認められ、その期間の中央値は 2.79 日（95%信頼区間: 1.758, 3.588 日）であった。
- 本治験では難治性 TTP を伴う被験者は認められなかった。
- 14 名（93.3%）で 3 つの臓器障害マーカーの値がすべて正常化し、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。
- 初回の連日 PE 期間中、PE の日数の中央値（最小値～最大値）は 5 日（3～7 日）であった。
- 治験薬投与期間中、SMMSE スコアは増加し、改善が認められた。

# 3　全試験を通しての結果の比較と解析

主要な有効性データは、第 2 相 ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験、第 3 相 ALX0681-C301（HERCULES）試験及び日本人患者を対象とした ALX0681-C202（EFC16297）試験から得られた。

## 3.1　試験対象集団

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験の試験デザインを 2.1.3 項に、ALX0681-C301（HERCULES）試験の試験デザインを 2.2.3 項に、及び ALX0681-C202（EFC16297）試験の試験デザインを 2.3.3 項に示す。

それぞれの試験の相違点を以下に示す。

1. ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験は単盲検試験、ALX0681-C301（HERCULES）試験は二重盲検試験、ALX0681-C202（EFC16297）試験は非盲検試験であった。
2. ALX0681-C301（HERCULES）試験では、全ての被験者がランダム化される前に 1 回 PE を受ける必要があった。一方、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、当初ランダム化される前に PE を受けることは認められていなかったが、治験実施計画書第 12.0 版で被験者がランダム化される前に 1 回の PE を受けることができるように改訂された。非盲検試験の ALX0681-C202（EFC16297）試験では、初日の PE 前に静脈内投与、PE 後に皮下投与を受けた。
3. ALX0681-C301（HERCULES）試験及び ALX0681-C202（EFC16297）試験では、PE 療法及びステロイド療法の標準治療の実施が規定された。一方、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、標準治療に関する治験実施計画書での規定はなく、実施医療機関での後天性 TTP 治療のガイドラインに従い、治験責任医師が適切と判断した標準治療が実施された。
4. ALX0681-C301（HERCULES）試験及び ALX0681-C202（EFC16297）試験では、持続的な基礎免疫疾患のエビデンスがある場合は、免疫抑制薬を最適化して併用するとともに、連日 PE 終了後 30 日を超えてのカプラシズマブの投与延長が推奨された。一方、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、連日 PE の終了後 30 日以降の投与延長は認められていなかった。
5. ALX0681-C301（HERCULES）試験では、DB 治験薬投与期間中の再発時には、最初の投与割付け時の盲検性を維持して、被験者に非盲検でカプラシズマブを投与した。一方、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、カプラシズマブの非盲検投与への切替えは認められなかった。ALX0681-C202（EFC16297）試験では、非盲検でカプラシズマブを投与した。

## 3.2　全有効性試験の結果の比較検討

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験において、カプラシズマブの投与は血小板数の正常化までの期間を有意に短縮し、更なる血小板の粘着及び微小血栓の形成を迅

速に予防することが示された。ALX0681-C301（HERCULES）試験でランダム化前に 1 回 PE を受けることが必須条件として追加されると、血小板数の正常化までの期間が短縮されることが予想された（血小板数の正常化までの期間は TTP 発作の治療のための 2 回目の PE から始まるため）。実際に、両群の血小板数の正常化までの期間の中央値は、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験と比較して ALX0681-C301（HERCULES）試験の方が短かった。ALX0681-C301（HERCULES）試験及び ALX0681-C202（EFC16297）試験の結果は類似していた。

全ての試験において、カプラシズマブの投与は TTP の増悪を予防した。ただし、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、持続的な基礎免疫疾患を有する一部の被験者で早期再燃が認められた。ALX0681-C301（HERCULES）試験では、カプラシズマブの投与延長と標準治療の最適化により、治験薬投与終了後の早期再燃を予防することができた。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では被験者の 22.2%（8/36 名）に治験薬投与終了後の再燃が認められたのに対し、ALX0681-C301（HERCULES）試験ではカプラシズマブ投与終了後の再燃は 8.3%（6/72 名）に減少した。また、ALX0681-C202（EFC16297）試験で 1 名に認められた TTP 再発は、全治験薬投与期間に発現したものであった。
30 日間の PE 後期間以降のカプラシズマブの投与延長を判断するために疾患活動性マーカーを用いることにより、持続的な基礎免疫疾患の活動性に伴う早期再燃を効果的に予防できる。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験では、血栓塞栓性イベント（SMQ「塞栓および血栓」）は、カプラシズマブ群 4 名（11.4%）及びプラセボ群 14 名（37.8%）に発現した。
ALX0681-C301（HERCULES）試験では、血栓塞栓性イベント（重大な血栓塞栓性イベントと判断された）は、カプラシズマブ群 6 名（8.5%）及びプラセボ群 6 名（8.2%）に発現した。なお、HERCULES 試験では、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、非盲検でのカプラシズマブ投与に切替えられた。これは、プラセボ群での治験薬投与下で発現した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。
ALX0681-C202（EFC16297）試験では、血栓塞栓性イベントは 2 名（9.5%）に認められた。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験において、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 を超えると定義された難治性 TTP は、カプラシズマブが投与された被験者では見られなかった（プラセボを投与した被験者では、TITAN 試験の 4 名及び HERCULES 試験の 3 名に認められた）。ALX0681-C202（EFC16297）試験では難治性 TTP は認められなかった。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験では、カプラシズマブが投与された被験者では、プラセボが投与された被験者と比較して、LDH、トロポニン及びクレアチニンの正常化が早まる傾向が認められた。ALX0681-C202（EFC16297）試験の PP 集団では、14/15 名（93.3%）

の被験者で臓器障害のバイオマーカー（LDH、cTnI 及び血清クレアチニン）の正常化が認められ、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。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験では、治験薬投与期間中に、カプラシズマブが投与された被験者での死亡は認められなかった。ALX0681-C202（EFC16297）試験の PP 集団において死亡は認められなかった。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験では、カプラシズマブ投与の結果、プラセボ投与に比べて、PE 日数の平均値が短縮した（ALX-0681-2.1/10［TITAN］試験で約 25%［2.0 日］短縮、ALX0681-C301［HERCULES］試験で約 38%［3.6 日］短縮）。ALX0681-C202（EFC16297）試験の PP 集団では、初回の連日 PE 期間での PE 日数の中央値（最小値～最大値）は 5 日（3～7 日）、全治験薬投与期間では 5 日（3～11 日）であった。

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験、ALX0681-C301（HERCULES）試験及び ALX0681-C202（EFC16297）試験から得られたカプラシズマブの TTP 被験者に対する有効性の結果は類似していた。

### 3.3　部分集団における結果の比較

ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験で血小板数の正常化までの期間に関してランダム化前の PE（あり又はなし）での部分集団解析を実施した。ITT 集団でのランダム化前に PE を実施しなかった集団（カプラシズマブ群：29 名、プラセボ群：24 名）での血小板数の正常化確認までの期間の中央値は、カプラシズマブ群が 3.00 日（95% 信頼区間: 2.74, 3.88 日）、プラセボ群が 4.92 日（95% 信頼区間: 3.21, 6.59 日）であった。

ランダム化前の 24 時間以内の PE を受けた集団は少数（カプラシズマブ群：2 名、プラセボ群：4 名）であったが、血小板数の正常化確認までの期間の中央値は、カプラシズマブ群が 2.44 日（95%信頼区間: 1.92, 2.97 日）、プラセボ群が 4.31 日（95%信頼区間: 2.91, 5.68 日）であり、いずれの群でも、ランダム化前に PE を実施しなかった集団に比較して短かった（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Table 18]）。

ALX0681-C301（HERCULES）試験の ITT 集団を対象として、血小板数の正常化までの期間及び再発した被験者数及び割合に関して、ベースラインの ADAMTS13 活性値、TTP 発作の既往及びベースラインの重症度で層別した部分集団解析を行った。その結果、部分集団に関係なくカプラシズマブの投与を受けた被験者での有益性が認められた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.5]）。

ALX0681-C202（EFC16297）試験では、PP 集団の被験者 15 名すべてのベースライン時の ADAMTS13 活性値が 10%未満であったために、部分集団解析の結果は主要解析の結果と同じであった（表 48）。

以上より、各治験の部分集団における解析の結果はおおむね主要解析集団との結果と一致していたことが示された。

# 4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

カプラシズマブの国内推奨用法・用量は、以下のとおりである。

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

## 4.1　用量の設定根拠

TTP の治療のために第 2 相及び第 3 相試験中に使用された 10 mg の用量の設定根拠の詳細を Module 2.7.2 [3.1.2.1 項]に示す。

## 4.2　臨床情報に基づいた推奨用法・用量の根拠

後天性 TTP 再発の多くは、PE 終了後 1～4 週間以内に発生する。このような 30 日間の連日 PE 後期間中に見られる再発は増悪と呼ばれる(11)。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験の結果より、カプラシズマブの増悪予防効果が認められた（2.1.11.2 項、2.2.11.2 項）。

ALX0681-C301（HERCULES）試験では、持続的な基礎免疫疾患の徴候が見られた場合には、カプラシズマブの連日皮下投与を疾患の徴候が解消（ADAMTS13 活性の抑制又は阻害因子の存在など）するまで、もしくは最大 28 日間まで投与を継続することとした。本治験では、DB 治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は、DB カプラシズマブ群で 35 日（1～65 日）、DB プラセボ群で 23 日（2～66 日）であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 12.1]）。プラセボ群での被験者の曝露期間の中央値が短いのは、再発時に非盲検でのカプラシズマブ投与に切り替えたためであった。

カプラシズマブの投与期間は一定ではなく、ADAMTS13 活性などの疾患マーカーの回復に依存する。

ALX0681-C301（HERCULES）試験の結果（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.2.5.1]）から、患者の約 70%が PE 期間中及びその後 30 日間のカプラシズマブ投与期間中に発現している後天性 TTP 発作から回復すると予想される。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 の発作から回復し、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。これは、ADAMTS13 活性が 10%未満の寛解期の被験者にリツキシマブを先行的に投与した Hie らのデータ(13)と一致しており、ADAMTS13 活性の中央値を持続的に回復させるには平均して 1～3 か月かかる可能性があることが示された。

重要なことに、投与延長によるリスクは認められなかった。例えば、投与延長した被験者では投与延長しなかった被験者と比較して、TEAE 又は出血関連の TEAE は増加していなかった。投与延長群

では、投与非延長群と比較して、TEAE、重篤な有害事象、又は出血関連 TEAE は増加していなかった。

カプラシズマブを投与したほぼ全ての被験者で、投与延長の有無に関係なく、治験中に少なくとも 1 件の TEAE が報告された。基本語別では、カプラシズマブ群で多く見られた TEAE は、鼻出血、頭痛及び歯肉出血であった。これらの事象は、1 週間以上の投与延長があった被験者と投与延長がなかった被験者でほぼ同様の発現割合であった（鼻出血：延長有り 6/22 名［27.3%］、延長無し 17/49 名［34.7%］、頭痛：延長有り 5/22 名［22.7%］、延長無し 11/49 名［22.4%］、歯肉出血：延長有り 3/22 名［13.6%］、延長無し 10/49 名［20.4%］）（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.17]）。

カプラシズマブ群での重篤な有害事象は、少なくとも 1 週間の投与延長があった被験者では 22 名中 8 名（36.4%）、投与延長がなかった被験者では 49 名中 20 名（40.8%）に発現した（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.18]）。

また、出血イベントは、少なくとも 1 週間の投与延長があった 22 名中 15 名（68.2%）と、投与延長がなかった 49 名中 35 名（71.4%）で報告された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.1.19]）。

ALX0681-C202（EFC16297）試験では有効性の主要評価項目として、カプラシズマブの TTP 再発防止効果について検討した。全治験期間において、主要な解析対象集団であった PP 集団で 15 名中 1 名（6.7%）に再発が認められ、成功基準となる 20%以下であったことから、目的は達成された。mITT 集団における補足的な解析でも同様の結果が認められた。本試験における有効性の結果は ALX0681-C301（HERCULES）試験と類似しており、安全性の結果も ALX0681-C301（HERCULES）試験と比較して明らかな違いは認められなかった（M2.7.4 [5.2 項]）。

さらに、カプラシズマブの市販後（M2.7.4 [7 項]）における小児患者（18 歳未満）の結果からは新たな安全性の懸念は認められず、カプラシズマブの推奨用法・用量が支持された。

# 5　効果の持続、耐薬性

第 3 相 ALX0681-C301（HERCULES）試験及び第 2/3 相 ALX0681-C202（EFC16297）試験では、後天性 TTP 患者に連日 PE 終了後 30 日を超えてカプラシズマブの投与を延長（免疫抑制薬を最適化して併用）することが可能であったことから、効果の持続性又は耐薬性（経時的な効果の減弱）の検討について本項に示す。

投与延長は、ADAMTS13 活性の継続した低下、末梢血塗抹標本での組織球の存在、実施医療機関の日常診療として測定している場合は ADAMTS13 活性のインヒビターの存在等の基礎疾患活動の継続を示す所見や症状に基づき、治験責任医師が決定した。

ALX0681-C301（HERCULES）試験では、DB 治験薬投与期間中にプラセボ群で 28 名に増悪が見られたのに対し、カプラシズマブ群では 3 名に増悪が見られた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.2.1.2.2]）。

- プラセボ群では 28 名の TTP 増悪が認められた。このうち、増悪時の ADAMTS13 活性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。再発が認められた全 28 名にステロイド薬が投与され、このうち 12 名には増悪前にリツキシマブが投与された。
- カプラシズマブ群では 3 名に増悪が認められた。3 名とも治験薬投与期間を通して十分かつ持続的な vWF 標的中和が達成されたにもかかわらず（RICO 活性が 20%未満）増悪が見られ、このうち 2 名については、感染症が血小板減少症を引き起こした可能性がある。3 人目は ADAMTS13 活性が低く、また治療を遵守していなかった（被験者は週に 1 回の来院をしなかったために治験薬が 1 週間投与されなかった）（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.2.9]）。その後、当該被験者は治験薬の最終投与後 7 日に TTP の増悪が見られた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.1.3]、[Appendix Listing 16.2.7.1]）。したがって、これら 3 名全例で、増悪の根拠があり、有効性の消失が一因であるというエビデンスはなかった。

治験薬投与終了後 1 か月間の追跡調査期間中、DB カプラシズマブ群の 6 名で TTP の再燃が見られた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.2.2]）。これらの再発は、最後の連日 PE から 30 日を超えて発現し、TTP の国際的に合意された定義(11)によれば「再燃」と見なされる。再燃が認められた全被験者の ADAMTS13 活性は、治験薬投与終了時に 10%未満であり（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.6.1]）、治験薬投与終了時点で基礎免疫疾患が消失していなかったことが示唆された。そのうち 2 名は（ADAMTS13 活性が低いにもかかわらず、治験責任医師の判断により）カプラ

シズマブの投与が延長されなかったが、他の 4 名は治験実施計画書で許容された最長期間（4 週間）まで投与が延長された（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.3.2.2]）。当該 4 名の被験者は最長の投与延長を行ったにもかかわらず、適切に免疫抑制薬を最適化していなかったか、又は基礎免疫疾患を制御するためにさらなる期間が必要であったために、基礎免疫疾患は制御されなかった。

DB 治験薬投与期間中に TTP 再発（すなわち増悪）が見られた 31 名のうち、28 名（DB プラセボ群 26 名、DB カプラシズマブ群 2 名）が再発のため非盲検下でのカプラシズマブ投与に切り替えられた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.1.1.1]、[Table 14.2.1.2.2]）。これら 28 名中 7 名では、非盲検下で連日 PE 終了後､30 日を超えての治験薬の投与延長がされた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 10.1]）、[Appendix Listing 16.2.3.2]）。3 名で非盲検下でのカプラシズマブ投与終了後に TTP 再発（早期再燃）が見られた（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.2.4.2]）。DB カプラシズマブの投与終了後に早期再燃した被験者における治験薬投与終了時の ADAMTS13 活性は､10%未満であった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Appendix Listing 16.2.6.1]）。

血小板数の正常化達成時に基礎免疫疾患がまだ完全に消失していない（ADAMTS13 活性がまだ抑制されている、及び／又は抗 ADAMTS13 インヒビターの力価が高い等が根拠となる）被験者には、再発のリスクが大いにある(14)、(15)、(16)。実際、微小血栓プロセスにおける血小板消費が再開する可能性があり、そのために血小板数が再び減少し、連日 PE の再開が必要となる。カプラシズマブが投与された被験者では、血管内 vWF-血小板凝集体での血小板の消費が阻害されるため、基礎免疫疾患が完全に消失していない場合でも血小板数は減少せずに再発が予防される。

重要なことに、投与延長された被験者での TEAE、重篤な有害事象、又は出血関連 TEAE の発現は、投与延長されなかった被験者と比較し増加しなかった（4.2 項）ため、カプラシズマブの投与延長と安全性リスクの増加との関連性は示されていない。

耐薬性は免疫原性の評価によって検討された。ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験及び ALX0681-C301（HERCULES）試験でカプラシズマブが投与された TTP 被験者のそれぞれ 8.6%及び 3.1%に TE ADA が検出された（Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Appendix 16.5.9, Table 14]）、Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Table 14.3.5.3]）。ALX0681-C301（HERCULES）試験では TE ADA の中和活性が確認されたが、臨床上の効果や安全性に対する影響は認められなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 11.6.1]、[Section 12.6]）。

カプラシズマブに結合する既存抗体（pre-Ab）が治験期間中（M2.7.2 [4.1 項]）及び市販のヒト試料の評価中に認められた。これら pre-Ab の陽性率は 4～63%であった（M2.7.2 [4.1 項]）。後天性 TTP 患

者では、pre-Ab が被験者により産生される場合も、血漿交換中に血漿ドナーから移行する場合もある。pre-Ab の薬力学、臨床上の効果や安全性に対する影響は認められなかった。

なお、ALX0681-C301（HERCULES）試験では、治験実施計画書第 2.0 版の改訂後、前治験でカプラシズマブが投与された被験者又は割り当てられた投与群が不明な被験者は登録されなかった（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 9.8.1]）。

当該治験実施計画書の改訂前には、ALX-0681-2.1/10（TITAN）試験に参加した 1 名の被験者が ALX0681-C301（HERCULES）試験に登録された（5 年隔てた別の TTP の発作）が、当該被験者で ADA 反応は見られなかった（両試験ともに、Pre-Ab 陰性、TE ADA 陰性）（Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 14.3.7.2]、[Appendix Listing 16.2.11.1]、Module 5.3.5.1 ALX-0681-2.1/10 [Appendix 16.2.6, Listing 16.2.8.5]）。

また、ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した被験者を対象とした ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験（第 3 相継続試験）でも、再発後にカプラシズマブを投与した被験者で後天性 TTP の改善が認められ、耐薬性を示唆する結果は認められなかった（Module 5.3.5.2 ALX0681-C302 [Section 13]）。

さらに、ALX0681-C202（EFC16297）試験でも、全治験期間中の TTP 再発は 1 名のみに認められ、耐薬性を示唆する結果は認められなかった（2.3.11 項）。

# 6　参考文献

1. Peyvandi, F., et al. (2016). Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. The New England Journal of Medicine. 374(6): 511-522.
2. 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.
3. Peyvandi, F. and Callewaert, F. (2016). Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. The New England Journal of Medicine. 374(25): 2497-2498.
4. 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.
5. Kremer Hovinga, J. A., et al. (2010). Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 115(8): 1500-1511; quiz 1662.
6. Sayani, F. A. and Abrams, C. S. (2015). How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 125(25): 3860-3867.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Mariotte, E., et al. (2013). Unresponsive thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill adults. Intensive Care Medicine. 39(7): 1272-1281.
11. 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.
12. Matsumoto M., et al. (2017). Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. International Journal of Hematology. 106(1): 3-15.
13. Hie, M., et al. (2014). Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 124(2): 204-210.
14. Jin, M., et al. (2008). Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. British Journal of Haematology. 141(5): 651-658.

15. Bresin, E., et al. (2009). Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. Thrombosis and Haemostasis. 101(2): 233-238.
16. Cataland, S. R., et al. (2009). Demographic and ADAMTS13 biomarker data as predictors of early recurrences of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. European Journal of Haematology. 83(6): 559-564.

# 7 付録

表 47 - Demographic data - Tabulation and descriptive statistics - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | **Caplacizumab (N=15)** |
|---|---|
| Age (years) | |
| Number | 15 |
| Mean (SD) | 50.6 (19.4) |
| Median | 52.0 |
| Min ; Max | 22 ; 84 |
| Gender, n (%) | |
| Male | 6 (40.0) |
| Female | 9 (60.0) |
| Race, n (%) | |
| Asian | 15 (100) |
| Japanese | 15 (100) |
| Far east oriental | 0 |
| Asiatic Indian | 0 |
| White | 0 |
| Black or African American | 0 |
| American Indian or Alaska Native | 0 |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0 |
| Other | 0 |
| Ethnicity, n (%) | |
| Not Hispanic or Latino | 15 (100) |
| Hispanic or Latino | 0 |
| Height (cm) | |
| Number | 15 |
| Mean (SD) | 160.1 (9.3) |
| Median | 160.0 |
| Min ; Max | 146 ; 174 |
| Weight (kg) | |
| Number | 15 |
| Mean (SD) | 67.10 (16.72) |
| Median | 65.80 |
| Min ; Max | 43.6 ; 103.5 |
| BMI ($kg/m^2$) | |
| Number | 15 |
| Mean (SD) | 26.08 (5.53) |
| Median | 24.74 |

| | Caplacizumab (N=15) |
|---|---|
| Min ; Max | 18.4 ; 36.2 |
| | |
| Blood group, n (%) | |
| O | 2 (13.3) |
| A | 6 (40.0) |
| B | 5 (33.3) |
| AB | 2 (13.3) |

Note: The denominator for the percentage calculation is the number of subjects in the PP population, excluding missing values.
PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/dem_demo_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_demo_p_t_i.rtf (30JUN2021 1:57)

表 48 - Baseline Disease characteristics: Tabulation and descriptive statistics - PP population (Study ALX0681-C202 [EFC16297])

| | Caplacizumab (N=15) |
|---|---|
| Time since TTP diagnosis (days) | |
| Number | 15 |
| Mean (SD) | 23.6 (76.4) |
| Median | 1.0 |
| Min ; Max | 1 ; 299 |
| | |
| Previous TTP episode, n (%) | |
| Initial | 12 (80.0) |
| Recurrent | 3 (20.0) |
| | |
| Number of previous TTP episode(s), n (%) | |
| 0 | 12 (80.0) |
| 1 | 3 (20.0) |
| 2 | 0 |
| >2 | 0 |
| | |
| ADAMTS13 activity at admission/baseline, n (%) | |
| < 10 % | 15 (100) |
| >= 10 % | 0 |
| | |
| Baseline platelet count (10^9/L) | |
| Number | 14 |
| Mean (SD) | 28.1 (21.1) |
| Median | 23.0 |
| Min ; Max | 8 ; 70 |
| | |
| Baseline LDH (U/L) | |
| Number | 11 |
| Mean (SD) | 709.5 (507.9) |
| Median | 575.0 |
| Min ; Max | 227 ; 1794 |

| | Caplacizumab (N=15) |
|---|---|
| Baseline LDH category, n (%) | |
| <= ULN | 2 (18.2) |
| > ULN | 9 (81.8) |
| Missing | 4 |
| Baseline cTnI (ug/L) | |
| Number | 15 |
| Mean (SD) | 0.610 (1.162) |
| Median | 0.120 |
| Min ; Max | 0.03 ; 3.52 |
| Baseline cTnI category, n (%) | |
| <= ULN | 7 (46.7) |
| > ULN | 8 (53.3) |
| Baseline serum creatinine (umol/L) | |
| Number | 12 |
| Mean (SD) | 91.4 (51.9) |
| Median | 67.0 |
| Min ; Max | 49 ; 226 |
| Baseline serum creatinine category, n (%) | |
| <= ULN | 9 (75.0) |
| > ULN | 3 (25.0) |
| Missing | 3 |
| GCS at screening, n (%) | |
| <= 12 | 2 (13.3) |
| 13 - 15 | 13 (86.7) |
| Baseline SMMSE total score | |
| Number | 15 |
| Mean (SD) | 17.7 (13.6) |
| Median | 26.0 |
| Min ; Max | 0 ; 30 |
| Severity of disease at baseline category, n (%) | |
| Very severe | 9 (60.0) |
| Less severe | 6 (40.0) |
| Baseline RICO (%) | |
| Number | 15 |
| Mean (SD) | 134.97 (58.37) |
| Median | 147.20 |
| Min ; Max | 16.2 ; 225.0 |
| Baseline vWF:Ag (%) | |
| Number | 15 |
| Mean (SD) | 198.57 (77.66) |

| | Caplacizumab (N=15) |
|---|---|
| Median | 195.00 |
| Min ; Max | 72.1 ; 335.2 |
| | |
| Baseline FVIII:C (%) | |
| Number | 15 |
| Mean (SD) | 192.34 (73.40) |
| Median | 201.00 |
| Min ; Max | 65.0 ; 333.9 |

Note: The denominator for the percentage calculation is the number of subjects in the PP population, excluding missing values.

For cTnI value below the limited detection (0.03), the detection limited (0.03) was used for the descriptive statistics.

The definition of very severe for Severity of disease at baseline category: French severity score >= 3, severe neurological involvement (e.g. coma, seizures, focal deficit), or cardiac involvement (cTnI > 2.5 x ULN).

Platelet count assessed by central laboratory was used.

PGM=PRODOPS/ALX0081/EFC16297/CSR/REPORT/PGM/dem_basdisease_2nd_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/dem_basdisease_2nd_p_t_i.rtf (03AUG2021 6:45)

表 49 - Summary of treatment-emergent thromboembolic events (during treatment period) in Study ALX-0681-2.1/10 (Safety Population)

| | Caplacizumab (N=35) | | | Placebo (N=37) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | **Number of Events** | **Number of Subjects** | **Percent** | **Number of Events** | **Number of Subjects** | **Percent** |
| 急性心筋梗塞 | | | | 2 | 2 | (5.41%) |
| 深部静脈血栓症 | | | | 1 | 1 | (2.70%) |
| 出血性卒中 | | | | 1 | 1 | (2.70%) |
| 虚血性脳卒中 | | | | 1 | 1 | (2.70%) |
| 肺塞栓症 | 1 | 1 | (2.86%) | 1 | 1 | (2.70%) |
| 医療機器関連の血栓症 | | | | 1 | 1 | (2.70%) |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 4 | 4 | (11.43%) | 13 | 11 | (29.73%) |
| 一過性脳虚血発作 | 2 | 1 | (2.86%) | 3 | 2 | (5.41%) |
| 静脈血栓症 | | | | 1 | 1 | (2.70%) |
| TOTAL | 7 | 5 | (14.29%) | 24 | 16 | (43.24%) |

MedDRA-J 16.1

Note: the thromboembolic events were based on the Standardized MedDRA Query (SMQ) code 20000081 for 'embolic and thrombotic events'.

PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_pt_thromb_2110_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_pt_thromb_2110_s_t_j_i.rtf (18NOV2021 5:59)