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

## 2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

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

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

---

Total number of pages: 173

# 目　　次

**2.7.6 個々の試験のまとめ ..... 1**

**目　　次 ..... 2**

**表 目 次 ..... 4**

**1　　臨床試験一覧表 ..... 7**

**2　　個々の試験の概要 ..... 8**

2.1　BE 試験（ALX0681-C102 試験、参考資料） ..... 8

2.1.1　概要 ..... 8

2.2　静脈内投与試験（ALX-0081-01/06 試験、参考資料） ..... 17

2.2.1　概要 ..... 17

2.3　皮下投与試験（ALX-0681-1.1/08 試験、参考資料） ..... 22

2.3.1　概要 ..... 22

2.4　第 1 相試験（ALX0681-C103 試験、評価資料） ..... 26

2.4.1　概要 ..... 26

2.4.2　有害事象 ..... 40

2.5　TITAN 試験（ALX-0681-2.1/10 試験、参考資料） ..... 43

2.5.1　概要 ..... 43

2.6　HERCULES 試験（ALX0681-C301 試験、評価資料） ..... 51

2.6.1　概要 ..... 51

2.6.2　有害事象 ..... 65

2.7 日本人後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者を対象とした試験（ALX0681-C202［EFC16297］試験、評価資料） ..... 121

2.7.1 概要 ..... 121

2.7.2 有害事象 ..... 128

2.8 Post-HERCULES 試験（ALX0681-C302［LTS16371］試験、参考資料） ..... 145

2.8.1 概要 ..... 145

2.9 経皮的冠動脈形成術患者を対象とした第 1 相反復投与試験（ALX-0081-1.2/08 試験、参考資料） ..... 152

2.9.1 概要（二重盲検期） ..... 152

2.9.2 概要（非盲検延長期） ..... 160

2.10 経皮的冠動脈形成術患者を対象とした第 2 相試験（ALX-0081-2.1/09 試験、参考資料） ..... 167

2.10.1 概要 ..... 167

# 表 目 次

表 1 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（ALX0681-C103 試験） 40

表 2 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（ALX0681-C103 試験） ..... 41

表 3 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験期間（ALX0681-C301 試験） ..... 65

表 4 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験） ..... 76

表 5 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 二重盲検・連日 PE・治験薬投与期間- （ALX0681-C301 試験） ..... 85

表 6 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 二重盲検・連日 PE 後・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験） ..... 92

表 7 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 非盲検・連日 PE・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験） ..... 97

表 8 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 非盲検・連日 PE 後・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験） ..... 99

表 9 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 追跡調査期間（ALX0681-C301 試験） ..... 102

表 10 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験期間（ALX0681-C301 試験） ..... 107

表 11 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験） ..... 110

表 12 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 二重盲検・連日 PE・治験薬投与期間- （ALX0681-C301 試験） ..... 113

表 13 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 二重盲検・連日 PE 後・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験） ..... 115

表 14 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 非盲検・連日 PE・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験）..... 117

表 15 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 非盲検・連日 PE 後・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験）..... 118

表 16 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 追跡調査期間（ALX0681-C301 試験）..... 120

表 17 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験期間（ALX0681-C202 試験）..... 128

表 18 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）..... 131

表 19 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE- 初回の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）..... 134

表 20 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE 後- 初回の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）..... 136

表 21 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE- 2 回目の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）..... 138

表 22 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE 後- 2 回目の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）..... 138

表 23 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 追跡調査期間（ALX0681-C202 試験）..... 138

表 24 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験期間（ALX0681-C202 試験）..... 140

表 25 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）..... 141

表 26 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE- 初回の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）..... 142

表 27 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE 後- 初回の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）..... 142

表 28 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE- 2 回目の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）..... 143

表 29 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE 後-2 回目の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験） ..... 143

表 30 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 追跡調査期間（ALX0681-C202 試験） ..... 144

# 1　臨床試験一覧表

Module [5.2]に示す。

# 2　個々の試験の概要

## 2.1　BE 試験（ALX0681-C102 試験、参考資料）

[Module 5.3.1.2-1]

### 2.1.1　概要

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C102

**治験の標題**：

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

健康男性被験者を対象に、カプラシズマブの皮下用液体製剤及び凍結乾燥製剤の生物学的同等性及び忍容性を検討する第 1 相、単施設、非盲検、ランダム化、単回投与、クロスオーバー試験

**治験責任医師**：

[redacted] MBChB, MRCP (UK), FFPM, DPM

**治験実施医療機関**：

[redacted]

[redacted], UK.

**公表文献**：

本治験総括報告書作成時点での公表文献はない。

**治験期間**：

最初の被験者の組入れ日：2014 年 7 月 1 日

最後の被験者の完了日：2014 年 9 月 20 日

**開発のフェーズ**：

第 1 相

**目的**：

主要目的

- カプラシズマブの新規凍結乾燥皮下注射剤（A：新規製剤）の薬物動態特性を評価し、名目上の皮下投与量が同じであるカプラシズマブ対照液体製剤（B：対照製剤）との生物学的同等性を検討する

副次目的

- 新規製剤の安全性、忍容性及び薬力学（PD）パラメータを対照製剤と比較する

**治験方法**：

本治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。

24 名の被験者を 1：1 の比で投与順序 AB（12 名の被験者）又は投与順序 BA（12 名の被験者）にランダム化することとした。

投与 A（新規製剤；新規凍結乾燥の製剤）：抗 von Willebrand 因子（vWF）ナノボディであるカプラシズ

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C102

マブ 10 mg を凍結乾燥製剤の溶液（0.8 mL）として単回皮下投与（12.5 mg/mL）

投与 B（対照製剤；液体製剤）：抗 vWF ナノボディであるカプラシズマブ 10 mg を液体製剤（1 mLx2 回）として皮下投与（5 mg/mL）

パート 2 では被験者はパート 1 とは別の投与を受けた。被験者に投与前の Day -28～Day -7 にスクリーニングを行い、治験参加への適格性を確認した。いずれの投与パートも、Day 1（パート 1 の場合；パート 2 では Day 15）の投与と Day 14（パート 1 の場合；パート 2 では Day 28）までの評価期間（パート 1 ではウォッシュアウト期間に該当する）を含む 14 日間とした。適格な被験者は Day -1（パート 1 の場合；パート 2 では Day 14）に実施医療機関に入院し、Day 1（パート 1 の場合；パート 2 では Day 15）にカプラシズマブの単回投与を受けた。治験薬投与後の 72 時間の適切な観察を行うため、被験者は Day 4 の朝（パート 1 の場合；パート 2 では Day 18）まで実施医療機関に入院した。退院後、被験者は治験薬投与後 4、5、6、7 及び 10 日目に 5 回の外来受診並びに 2 回の追跡調査（追跡調査 1［2 回目投与の 2 週間後：Day 29］及び追跡調査 2［2 回目投与の 4 週間後：Day 43］）のために外来受診した。

**被験者数**：

予定：24 名

組入れ：24 名

ランダム化：24 名

完了：24 名

中止：0 名

**診断及び選択基準**：年齢が 18～55 歳で、体重が 55～100 kg 及び体格指数（BMI）が 18.5～30.0 kg/m$^2$ の白人男性（ヨーロッパ系白人）

**治験治療**

治験薬：カプラシズマブ

剤形：注射剤

投与経路：皮下投与

用法・用量：

投与 A（新規製剤；新規凍結乾燥製剤）：抗 vWF ナノボディであるカプラシズマブ 10 mg を凍結乾燥製剤の溶液（0.8 mL）として腹部に単回皮下投与した（12.5 mg/mL）。

投与 B（対照製剤；液体製剤）：抗 vWF ナノボディであるカプラシズマブ 10 mg を液体製剤（1 mLx2 回）として腹部に 2 回皮下投与した（5 mg/mL）。2 回目のカプラシズマブの溶液は、1 回目の接種後速やかに同じバイアルから採取した。

バッチ番号：

投与 A [redacted]

投与 B [redacted]

**投与期間**：カプラシズマブ 10 mg の単回皮下投与を 14 日以上の間隔で 2 回実施した。被験者は 2 回の追跡調査（追跡調査来院 1；2 回目投与の 2 週間後［Day 29］及び追跡調査来院 2；2 回目投与の 4 週間後［Day 43］）のために来院した。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C102

**評価基準**：

薬力学：

各被験者及び各投与期間でのリストセチン・コファクター活性（RICO）の以下の PD パラメータについて評価した。

発現までの時間：

RICO 測定値が 20%の閾値を下回った最初の時点の時間。RICO 測定値が 20%を下回らなかった被験者については、投与期間中に得られた最終評価（パート 1 ではパート 2 の投与前、パート 2 では追跡調査時）で終了した。

消失までの時間：

RICO 測定値が発現後に上昇し、20%の閾値に達した時点の時間。発現までの時間に至らなかった被験者又は RICO 測定値が再び 20%まで上昇しなかった被験者については、投与期間中に得られた最終評価（パート 1 ではパート 2 の投与前、パート 2 では追跡調査時）で終了した。

期間：

発現時間から消失時間までの間隔（h）。被験者が発現に至らなかった場合は、持続時間は 0 h とした。被験者が発現に至ったが、消失しなかった場合は、上記のように得られた最終評価で終了した。

各被験者及び各投与期間の von Willebrand 因子抗原（vWF:Ag）の以下の PD パラメータについて評価した。

AUEC：

時間 0 h から、線形台形法を用いて算出された最終測定可能データポイントまでに観察された、効果曲線下面積

AUEC_D：

実投与量で補正した AUEC。AUEC / 実投与量

EMax：

観察された効果・時間曲線から直接得られた最大効果値。この最大効果値は、各投与期間におけるベースラインからの最大減少値であった

EMax_D：

実投与量で補正した Emax。Emax / 実投与量

$t_{max}$：

観察された効果・時間曲線から直接得られた最大効果の時間

安全性：

安全性パラメータの評価は、以下の解析とした。

有害事象、臨床検査値（血液学的検査、凝固検査、血液生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、免疫原性（抗カプラシズマブ抗体［ADA］）、投与局所での忍容性に関する所見及び身体検査所見

薬物動態：

以下の血漿中カプラシズマブ濃度の PK パラメータは特に明記されていない限り各被験者及び投与群について算出した。

$C_{max}$、$t_{max}$：最高血漿中濃度及び最高血漿中濃度到達時間

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C102

$C_{max}$_D：実投与量で標準化した $C_{max}$、$C_{max}$ / 実投与量
$C_{last}$：推定された定量可能な最終時点の血漿中濃度
$AUC_{0\text{-}last}$：時間 0 から最終測定可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$_D：実投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}last}$ / 実投与量
$AUC_{0\text{-}\infty}$：無限大時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}last}$ + $C_{last}$ / λz 対数線形台形法を用いて算出された
$AUC_{0\text{-}\infty}$_D：実投与量で標準化した $AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$ / 実投与量
$\%AUC_{extra}$：無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積算出における補外率、100 x ($AUC_{0\text{-}\infty}$ - $AUC_{0\text{-}last}$) / $AUC_{0\text{-}\infty}$
$F_{rel}$：相対的生物学的同等性、100 x ($AUC_{0\text{-}\infty}$_D［製剤 A］ / $AUC_{0\text{-}\infty}$_D［製剤 B］)
λz：最終相消失速度定数、自然対数変換された薬物濃度 vs 時間の線形回帰直線の傾き
$R^2_{adj}$：$R^2$ 法により（ポイント数ごとの決定係数を指標にして）最適化された終末消失相の回帰直線の決定係数
$t_{1/2}$：最終相消失半減期、ln 2 / λz で算出される
CL/F：（見かけの）全身クリアランス、実投与量 / AUC
$V_Z$/F:（見かけの）最終相分布容積、CL/F / λz

**統計手法**：

**薬物動態データの統計解析**

投与量で標準化した PK パラメータである $C_{max}$_D 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$_D を 2 段階で混合モデルのアプローチによる公式な統計解析を実施した。この生物学的同等性解析は、フラグ立てした $AUC_{0\text{-}\infty}$_D の値を用いて又は用いずに行った。

この混合モデルには実際に投与を受けた治療、期、及び投与順序を固定効果、投与順序でネストした被験者を変量効果として含めた。最初のステップでは、2x2 のクロスオーバーでは、投与順序と治療と期の交互作用が交絡するため、このモデルを用いて投与順序による持ち越し効果の有無を調べた。

投与順序がいずれかのモデルにおける有意水準 10%で統計的に有意でない場合、それぞれの場合に持ち越し効果はないとみなした。その上で、前述の最初の混合モデルを用いて生物学的同等性を評価した。

液体製剤（投与 B）及び凍結乾燥製剤（投与 A）の比較のため、フルモデルから点推定及び 90%信頼区間を求めた。これらを逆変換（すなわち指数変換）し、モデルによる調整済み幾何平均比（GMR）及び GMR の 90%信頼区間を求めた。この比は投与 A/投与 B と定義した。GMR の p 値が示されると同様に、液体製剤と凍結乾燥製剤の比較のための両製剤の調整済み幾何平均及び被験者内のばらつきの値が示された。液体製剤と凍結乾燥製剤の比較のための $C_{max}$_D 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$_D 両方の GMR の 90%信頼区間が完全に採択域（80%;125%）に入れば、2 つの製剤は生物学的に同等であるとされた。

実際に投与された治療と投与順序を用いて、PK 集団に基づく統計解析を行った。モデルは SAS の PROC MIXED を使用して適合させ、手法は制限付き最尤法が指定され、固定効果の分母の自由度は Kenward-Roger 法を用いて算出した。

統計解析の前提となる分布仮定は、残差プロットの目視確認により評価した。正規確率プロットによって正規性を検討する一方、モデルの予測値に対して残差をプロットすることにより、等分散性を評価した。

薬力学データの統計解析

vWF:Ag 及び RICO 持続時間に関する AUEC_D 解析

vWF:Ag の AUEC_D 及び RICO 持続時間に関して公式な統計解析を実施した。これらの解析は、PK パラメータで説明したものと同じ手法で行った。

発現までの時間と消失までの時間の解析

治療、期、及び投与順序を因子として加えた Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて、RICO 発現及び消失それぞれの時間の解析を行った。最初に、投与順序を検定した。このモデルで発現又は消失までの時間に

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C102

関して投与順序が統計的に有意でない場合、持ち越し効果はないとした。次に、液体製剤（投与 B）と凍結乾燥の製剤（投与 A）を比較するためのハザード比、90%信頼区間、及び p 値をフルモデルから求めた。ハザード比を投与 A/投与 B と定義した。適切なプロットを用いて、比例ハザード性が成り立つことの妥当性を確認した。

ベースライン値の解析

期間 1 の潜在的影響を評価するために、vWF:Ag のベースライン値を比較した。

使用された混合モデルには、治療、順序、及び期間を固定効果、順序内の被験者を変量効果として含めた。2 つの期間を比較するために、期間を表す用語も加える必要があった。本解析で使用したベースライン値は変換しておらず、期間（期間 2～期間 1）のベースライン値の差の平均及び 90%信頼区間を示した。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C102

**要約**：

薬力学の結果：

カプラシズマブの両製剤の投与後、RICO の値が急速に低下した。阻害時間は 22～70 時間の範囲で被験者間のばらつきが見られたが、投与後 2～4 時間後に値は完全な RICO 阻害の閾値の下まで低下した。全ての被験者が投与後 72 時間までの消失までの時間を達成し、平均血漿濃度は投与後 72～144 時間の間に投与前の濃度まで戻った。

投与グループ間で、vWF:Ag、凝固第 VIII 因子活性（FVIII:C）及び RICO 消失までの時間についても、顕著な差はなかった。投与 B に比べて投与 A では発現までの時間は統計的に有意に早く、持続時間は統計的に有意により長かった。しかし、観察された違いは臨床的に関連があると見なされなかった。さらに、PK 評価のために最適化されたサンプリングスケジュールは、発現までの時間を正確に測定するためには適切ではなかった可能性があることから、これらの結果の解釈には注意が必要である。

カプラシズマブ投与後の RICO 低下は、投与 A 及び B の両方で vWF が媒介する血小板凝集の 24 時間以上に渡る持続的な阻害という標的薬理学的効果が達成されたことを示した。この効果にはまた、予想されていた vWF:Ag 及び凝固第 VIII 因子（FVIII）の低下が伴った。vWF:Ag 及び FVIII:C レベルが急速かつ可逆的に低下した。いずれの PD バイオマーカーについても、投与前濃度が投与後 72 時間までに回復した。したがって、カプラシズマブの薬力学的効果のウォッシュアウトは有効であると考えられた。さらに、両方の投与期間における vWF:Ag のベースライン濃度は同程度であった。

3 つの PD バイオマーカーの結果は、カプラシズマブの薬効薬理及び以前の臨床試験から得られた結果に基づいて予測されたとおりであった。

安全性の結果：

カプラシズマブの溶解した新規凍結乾燥皮下注射剤（A：新規製剤）及び対照液剤（B：対照製剤）10 mg の単回皮下投与の忍容性は良好であった。治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査、バイタルサイン及び ECG において臨床的に意味のある所見は認められなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない臨床的に意味のある身体所見及び治験薬投与下で産生された ADA が認められた被験者はいなかった。

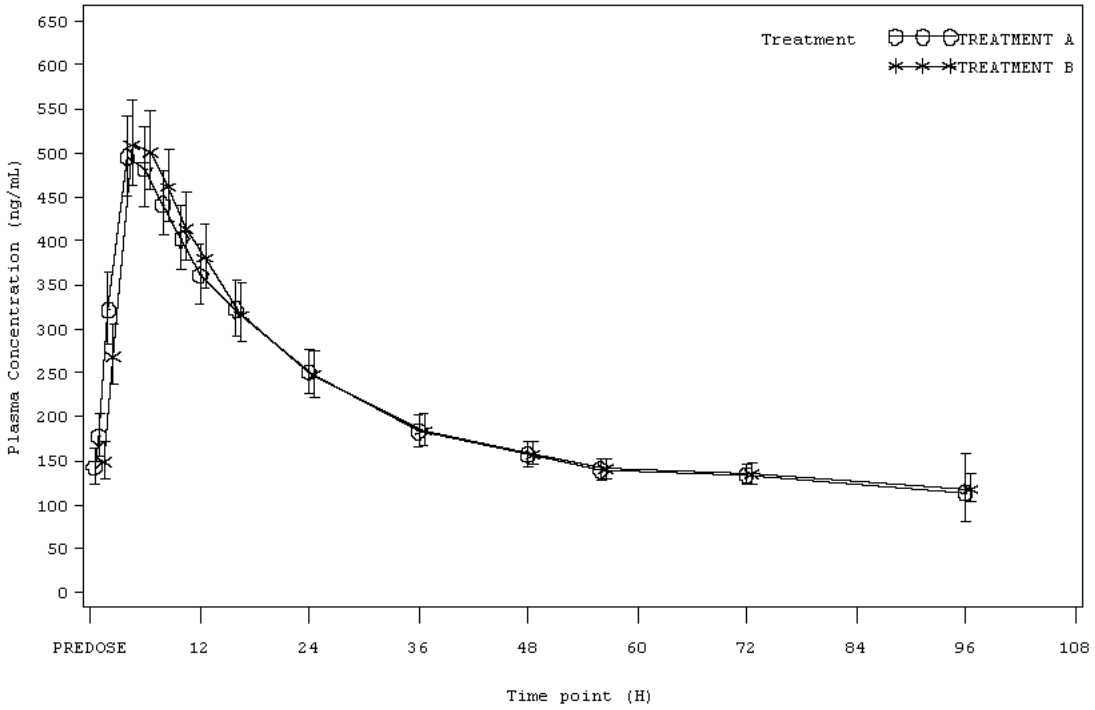
本試験では、11 名（45.8%）に 20 件の有害事象が発現した。有害事象を発現した被験者は投与 A の方が投与 B に比べて少なかった（それぞれ 3 名［12.5%］、10 名［41.7%］）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者は少数であった。両方の投与でよく見られた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、3 名（12.5%）（投与 A 及び投与 B でそれぞれ 1 名［4.2%］、2 名［8.3%］）に発現した注射部位紅斑であった。有害事象の発現割合については、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は投与 A の被験者の方が投与 B の被験者よりも低かった（それぞれ 2 名［8.3%］、7 名［29.2%］）。注射部位紅斑を除き、いずれかの投与後に 2 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。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 1 件（足関節部骨折）と投与 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、Grade 2 の 1 件（注射部位紅斑）を除き、全ての有害事象は重症度が軽度と判定された。上述の足関節部骨折を除く全ての有害事象について、試験終了時に回復が確認された。

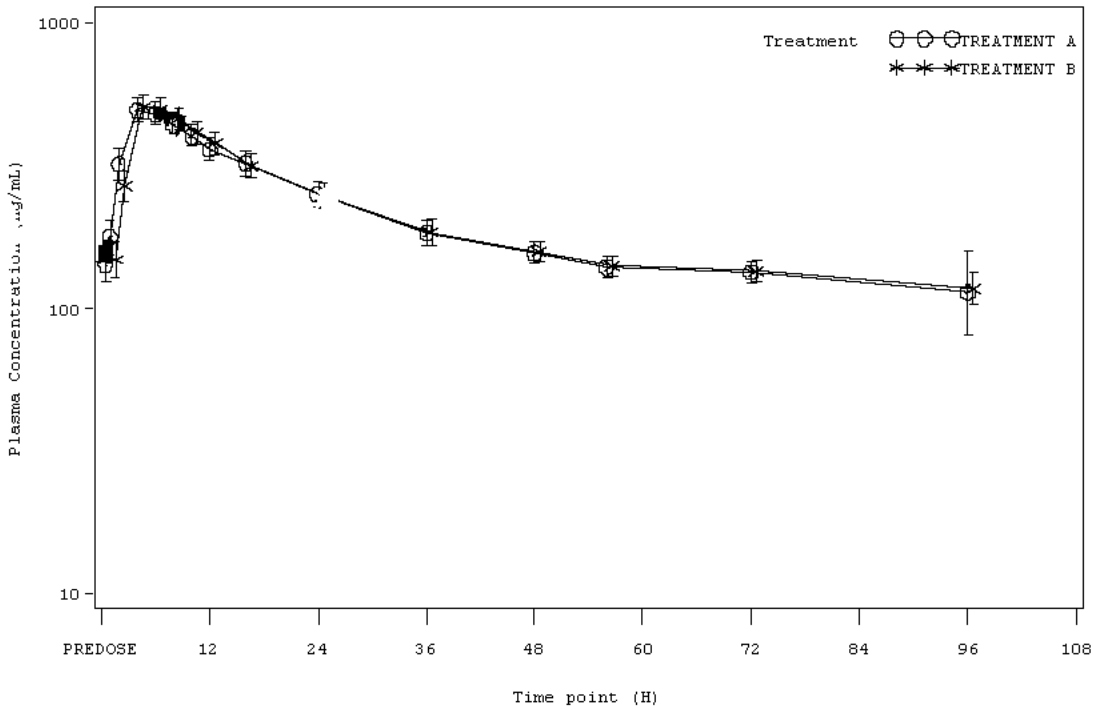
**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C102

薬物動態の結果：

投与 A と B の平均血漿濃度時間プロファイルを、線形目盛及び線形／対数目盛上に図示した。

線形目盛及び線形／対数目盛によって示した投与別のカプラシズマブの平均±標準偏差血漿濃度（ng/mL）



**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C102

All values of LLOQ 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 SC 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 SC injections of 1 mL each

Source: Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 Figure 2

カプラシズマブの 2 製剤（投与 A 及び B）の皮下投与後の濃度時間プロファイルは血管外投与と一致していた。さらに、カプラシズマブの濃度時間プロファイルは両製剤ともに各被験者で同様の傾向が見られ、$t_{max}$ の値も同程度であった。全体では、$C_{max}$_D、$AUC_{0\text{-}last}$_D、$AUC_{0\text{-}\infty}$_D の幾何平均値は両投与群で同程度であり、これは統計解析によって確認された。$AUC_{0\text{-}last}$_D の値は最終濃度定量可能時間によって更に区分された。最終定量可能濃度の発生範囲は両方の投与群で同程度であり、その結果の各グループの幾何平均値は投与群全体で同程度であった。各被験者において各投与の最終定量可能濃度の時間も同程度であることも確認された。さらに、両方の投与で $t_{1/2}$ は同程度であった。

2 回目の投与の投与前のデータからは、全ての被験者においてカプラシズマブが完全にウォッシュアウトされたことが示され、持ち越し効果はないことが示唆された。PK パラメータである $AUC_{0\text{-}\infty}$_D 及び $C_{max}$_D の生物学的同等性の解析結果を以下に示す。

| Dose Normalized Parameter | Treatment A | | Treatment B | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Adjusted Geometric Mean[a] | N | Adjusted Geometric Mean[b] | Ratio[b] (%) | 90% CI[c] (%) | P-value[d] | CVw[e] |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$_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

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.

Results were considered bioequivalent if the 90% CI for the parameters $AUC_{0\text{-}\infty}$_D and $C_{max}$_D lie entirely within the range (80%, 125%).

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 SC 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 SC injections of 1 mL each.

Source: Module 5.3.1.2 ALX0681-C102 Table14.2.2.2 and Table 8

結論：

- カプラシズマブ 10 mg の凍結乾燥製剤を溶解した溶液（投与 A）及び対照製剤の液剤 10 mg（投与 B）として皮下投与したときの $C_{max}$_D、$AUC_{0\text{-}last}$_D 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$_D の幾何平均は同程度であった。正式な統計解析により PK パラメータである $AUC_{0\text{-}\infty}$_D と $C_{max}$_D は有意水準 10%で生物的に同等であり、幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 102.40%（97.77%,107.25%）及び 97.22%（

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C102

93.81,100.75%）であることが確認された。

- $t_{max}$ の中央値は投与 A 及び投与 B で同程度であった。
- $t_{1/2}$ はいずれの投与でも同程度であった。
- 2 回目の投与の投与前のデータからは、全ての被験者においてカプラシズマブが完全にウォッシュアウトされたことが示され、持ち越し効果はないことが示唆された。
- 3 つの PD バイオマーカーの結果は、カプラシズマブの薬効薬理及び以前の臨床試験から得られた結果に基づいて予測されたとおりであった。
- 投与 A では投与 B と比較して、vWF:Ag パラメータ又は RICO 消失までの時間に統計的な有意差はなかった。
- 投与 A 及び B において FVIII:C に顕著な変化は認められなかった。
- 投与 A では投与 B と比較して RICO の発現までの時間は統計的に有意に早く、持続時間は統計的に有意に長かった。ただし、これらの結果は注意して解釈する必要がある。PK 評価のために最適化されたサンプリングスケジュールは、発現までの時間を正確に測定するためには適切でない可能性がある。
- 新規凍結乾燥製剤（投与 A）及び対照液剤（投与 B）の皮下投与によるカプラシズマブ 10 mg の単回投与の忍容性は良好であった。
- 有害事象の発現割合は投与 A の方が投与 B より低かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び投与局所の有害事象の発現割合には同様の傾向が確認された。
- 治験期間中に死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査、バイタルサイン及び ECG において臨床的に意味のある所見は認められなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない臨床的に意味のある身体所見の結果及び治験薬投与下で産生された ADA が認められた被験者はいなかった。

**報告書の日付**：2015 年 4 月 2 日

## 2.2 静脈内投与試験（ALX-0081-01/06 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.1-1]

### 2.2.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-01/06

**治験の標題**：

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

健康男性被験者を対象に、ナノボディ ALX-0081（カプラシズマブ）を用量漸増で単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験

**治験責任医師**：[redacted]

[redacted], Germany

**治験実施医療機関**：ドイツの第 1 相試験実施施設（単施設）

**公表文献**：本治験総括報告書作成時点での公表文献はない。

**治験期間**：

最初の被験者の組入れ日：2007 年 4 月 17 日

最後の被験者の完了日：2007 年 8 月 22 日

**開発のフェーズ**：第 1 相

**目的**：

- 主要目的
  - 健康男性被験者を対象に、カプラシズマブを用量漸増で単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する
- 副次目的
  - カプラシズマブの薬物動態（PK）プロファイルを評価する
  - カプラシズマブの免疫原性作用の可能性について評価する
  - 出血性素因及びその他の凝固系パラメータ（凝固因子）におけるカプラシズマブの効果を評価する

**治験方法**：

カプラシズマブを用量漸増で単回静脈内投与したときの第 1 相、単施設、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験

**被験者数**：

予定：6 コホート（各 6 名又は最初の 6 名に用量制限毒性［DLT］が見られた場合は 10 名）

評価：40 名（コホート 1～5：各 6 名、コホート 6：10 名［ただし、DLT は見られなかった］）

**診断及び選択基準**：年齢が 18～45 歳で、スクリーニング時及び Day -1 での凝固・出血性素因に関する評価指数が正常範囲内にある健康男性被験者

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-01/06

**治験治療**

治験薬：カプラシズマブは、大腸菌で生産されたヒト化二価ナノボディである。カプラシズマブは、von Willebrand 因子（vWF）の A1 ドメインを標的とし、vWF と血小板の相互作用を阻害する同一の 2 個のヒト化構成単位（PMP12A2h1）が 3 個のアラニンから成るリンカーによって架橋形成している。

剤形：注射剤

投与経路：静脈内投与

用法・用量：

コホート 1 の開始用量はカプラシズマブ 0.5 mg 又はプラセボとし、その後、コホート 2～6 で、開始用量のそれぞれ 2 倍、4 倍、8 倍、16 倍、24 倍の用量を投与した。各コホートのランダム化スキームは、コホート 1～6 の最初の 6 名の被験者に対しては 1：1 でランダム化、コホート 6 の最後の 4 名の被験者に対しては 3：1 でランダム化とした。

バッチ番号：[redacted]

**治験薬以外の薬剤**：該当しない

**投与期間**：各被験者にカプラシズマブ又はプラセボを 50 mL の一定量で 60 分かけて単回静脈内投与した。

**評価基準**：

薬力学：

- リストセチン誘導血小板凝集（RIPA）
- テンプレート出血時間

安全性：

- 検査機関でのモニタリング（凝固、安全性パラメータ）
- 糞便中の潜血検査
- 心血管モニタリング（心電図［ECG］、テレメトリー、バイタルサイン、身体所見）
- 有害事象（AE）、DLTs

薬物動態：$C_{max}$、$t_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{inf}$、$t_{1/2}$、MRT、CL、$V_z$

免疫原性：抗カプラシズマブ抗体の検出、治療に対するヒト抗ヒト抗体（HAHA）応答

**統計手法**：本試験は仮説の検証を目的としていないため、全てのデータを記述的に要約し、投与群間で比較した。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-01/06

**要約**：

安全性の結果：

カプラシズマブが投与された被験者の薬力学

- RIPA

RIPA の完全な阻害はベースラインからの低下が 10%未満と定義した。

コホート 1：信頼できる効果は見られなかった。

コホート 2：1 名の被験者で投与開始後 2 時間後の 1 時点に 10%未満の有意な低下が認められ、投与開始後 8 時間で 50%以上に回復した。

コホート 3 以降：カプラシズマブが投与された全ての被験者に 10%未満の阻害が認められた。

コホート 3～6 で完全な阻害が認められた全ての被験者では、投与終了後 1 時間で 10%未満に顕著に低下し、投与開始後 1 時間から 6 時間まで続き、コホート 3 では 6 時間から 24 時間の時点、コホート 4～6 では 1 時間から 12 時間の各時点及び 8 時間から 36 時間の各時点で 50%超に回復した。個人差は大きいが、コホート 3 では 2 mg で明確な薬力学的有効量に達し、コホート 4～6 では効果の持続時間が増加したと結論付けられた。コホート 6 では、投与後 12 時間まで最長の完全な飽和期間が認められた。コホート 3（2 mg）以降では、1 時間から 36 時間までの強度及び持続時間に関する用量依存的な効果が検出された。

- テンプレート出血時間

コホート 1：増加は見られなかった。

コホート 2：2 名で投与 1 時間後に 10 分超の増加が認められたが、両者とも 2 時間後には正常に戻った。

コホート 3：2 名で投与 1 時間後に 10 分超の増加が認められたが、両者とも 6 時間後には正常に戻った。

コホート 4：2 名で投与 1 時間後に 10 分超の増加が認められた。出血時間の延長は、圧迫包帯とテープの使用によってそれぞれ 6 時間後と 12 時間後に消失した。

コホート 5：2 名で投与 1 時間後に 10 分超の増加が認められたが、圧迫包帯とテープの使用によって 12 時間後には両者とも正常に戻った。

コホート 6：全ての被験者で投与 1 時間後に 10 分超の増加が認められたが、12 時間後には全員が正常に回復した。3 人の被験者に圧迫包帯とテープを使用した。

検査値の評価

- 凝固第 VIII 因子（FVIII）及び vWF

カプラシズマブが投与された 9 名（21 名中）のうち、コホート 1、2、及び 3 で 1 名、コホート 4、5 及び 6 で 2 名に FVIII 50%未満の減少が認められ、単一時点でのみ減少が認められた 2 名を除き、有害事象として報告された。50～150%という幅広い正常範囲を考慮すると、全被験者のベースラインからの減少率を評価することで、薬物による FVIII への影響を判断することがより有意義になると考えられる。その後、カプラシズマブが投与された全被験者で、投与後 2 時間～24 時間に FVIII が最大で 20～50%減少した。用量依存性は認められなかった。カプラシズマブが投与された 9 名（21 名中）のうち、コホート 2 で 1 名、コホート 1、4、5、6 で 2 名に vWF 50%未満の減少が認められ、1 名を除く全被験者で単一時点でのみの減少が認められたため、有害事象として報告された。vWF についても 50～150%という幅広い正常範囲であるため、ベースラインからの減少率を評価することで、薬物による vWF への影響を判断することがより有意義になると考えられる。カプラシズマブ投与下での vWF については、全被験者で投与後

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-01/06

1 時間～36 時間に最大で 20～40%減少した。この効果は、FVIII の減少に比べて顕著ではないが、投与後の効果発現がより早く、より持続性があると考えられる。このデータからも用量依存性は認められなかった。

- 活性化部分トロンボプラスチン時間

カプラシズマブに関連する明らかな影響は認められなかった。カプラシズマブに関連する可能性のある aPTT 値の CTC グレード 1 の上昇は、コホート 5 に 1 件、コホート 6 に 1 件の計 2 件のみ認められた。

糞便中の潜血検査

検査結果は陰性であった。

心血管モニタリング

心血管モニタリングでは重大な異常は認められなかった。

有害事象

ランダム化された 40 名中 19 名に 29 件の有害事象が発現した。その内訳は実薬群で 15 名に 25 件、プラセボ群で 4 名に 4 件であった。10 名に発現した 11 件は症状に基づく有害事象で、12 名に発現した 18 件は検査値の変化による事象であり、その全てが凝固系パラメータ（FVIII の減少、aPTT の増加、vWF の減少）に関連していた。1 件を除く全ての有害事象は、CTC グレード 1 に相当する軽度と判断された。プラセボ群の 1 名のみに CTC グレード 2 の中等度の頭痛が発現した。24 件について治験薬との因果関係が否定できないと判断され、主に凝固系パラメータ（FVIII 及び vWF）が影響を受けた臨床検査の事象であった（16 件）。5 件については治験薬との因果関係が否定され、そのうち、0.5 mg 群の 1 名及びプラセボ群の 1 名に認められた aPTT の上昇については、投与前のベースラインで既に発現していたため、「関連なし」と判断された。12 mg までの用量の 6 つのコホートでは、重篤な有害事象及び DLTs は発現しなかった。

薬物動態の結果：

薬物動態

検討した用量範囲内での用量比例性は AUC 及び $C_{max}$ のいずれについても認められず、最終相消失半減期は用量とともに増加した。その結果、非線形の薬物動態が認められた。2 mg（コホート 3）の用量から開始したカプラシズマブの薬物動態は、緩徐な最終消失相を伴う 2 コンパートメントモデルに沿ったものであると考えられた。2 コンパートメントモデルでの反復投与シミュレーションでは、速やかな蓄積の可能性が認められたが。しかしながら、本試験は健康被験者を対象としており、疾患により vWF 値が上昇した患者ではカプラシズマブの薬物動態が異なる可能性があることについて留意する必要がある。

薬物動態／薬力学の関連性

RIPA の完全な阻害（10%未満）は、vWF に対するカプラシズマブのモル比が 1 に達したときに、全ての被験者で一貫して達成されており、RIPA の完全な阻害には vWF の A1 ドメインの完全な占有が必要であることが示唆された。vWF と結合したカプラシズマブを主に反映する総 ALX 濃度は、薬力学的効果（RIPA）との相関関係を確認するために、vWF 占有率の代用として、単独または総 vWF 濃度とともに使用可能と考えられる。

免疫原性の結果：

40 名から採取した全 120 検体についてスクリーニング検査を実施した結果、8 名から採取した 12 検体が

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-01/06

陽性となり、確認分析を実施した。これらは全てカプラシズマブの存在下で有意に阻害された。2 名の検体で治験薬投与下での反応が認められ、いずれもプラセボ群であった。ほとんどの被験者では、アッセイでの反応は時間とともに減少することが認められた。カプラシズマブの標的抗原である遊離 vWF が偽陽性を示す可能性があるため、これらの結果については注意して解釈する必要がある。

単回投与で短い観察期間であったため、投与に関連した抗体検出は期待できなかった。

結論：

ヒトに初めて投与した今回の第 1 相試験は、カプラシズマブを単回静脈内投与した際の信頼できる安全性プロファイルの確認に適していた。完全に可逆的であった FVIII 及び vWF の血漿中濃度の低下に伴って発現した軽度で一過性の有害事象のみが発現し、12 mg までの用量でのカプラシズマブは安全と考えられた。バイオマーカーとしての RIPA で測定したカプラシズマブの薬理活性は 2 mg から認められ、総投与量 12 mg で最大持続時間 12 時間に達した。確認された薬物動態プロファイルは非線形性を示し、速やかな第 1 消失相とその後の長時間の第 2 消失相によって 2 コンパートメントを示した。免疫原性反応は認められなかった。第 2 相試験に移行しての更なる開発を妨げる所見は認められなかった。

**報告書の日付**：2007 年 12 月 20 日

## 2.3 皮下投与試験（ALX-0681-1.1/08 試験、参考資料）

[Module 5.3.3.1-2]

### 2.3.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0681-1.1/08

**治験の標題**： A phase I study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-vWF Nanobody® administered subcutaneously.
健康被験者を対象に、抗 von Willebrand 因子（vVF）ナノボディ（カプラシズマブ）を皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相試験

**治験責任医師**：
[redacted], MD
[redacted], The Netherlands

**治験実施医療機関**：
オランダの第 1 相試験実施施設（単施設）

**公表文献**：本治験総括報告書作成時点での公表文献はない。

**治験期間**：
最初の被験者の組入れ日：2008 年 11 月 27 日
最後の被験者の完了日：2009 年 5 月 22 日

**開発のフェーズ**：第 1 相

**目的**：

- カプラシズマブの最大耐量（MTD）又は生物学的有効量（BED）、及び第 2 相試験のための推奨用量を検討する
- 健康被験者にカプラシズマブを皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する
- 健康被験者にカプラシズマブを皮下投与したときの薬物動態を評価する
- 健康被験者にカプラシズマブを皮下投与したときの薬力学を評価する
- 健康被験者にカプラシズマブを皮下投与したときの免疫原性を評価する

**治験方法**：
第 1 相、単施設、用量漸増単回投与及び反復投与試験

本試験は 2 つのパートで構成されている。
パート 1：健康な男女の被験者を対象とした用量漸増単回投与（SAD）、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
パート 2：健康な男女の被験者を対象とした反復投与（MD）、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較試験

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0681-1.1/08

**被験者数**：

合計 20 名がパート 1 に参加して治験薬が投与された（4 名 x 5 コホート）。20 名（100%）が試験を完了し、重大な治験実施計画書違反は認められなかった。したがって、安全性解析対象集団は Per protocol（PP）集団と同一である。パート 2 では合計 8 名が 7 日間のコホートに、8 名が 14 日間のコホートに参加して、治験薬が投与された。全ての被験者（100%）が試験を完了し、重大な治験実施計画書違反は認められなかった。したがって、パート 2 でも、安全性解析対象集団は PP 集団と同一である。

**診断及び選択基準**：

1. 年齢が 18～55 歳までの白人の男性及び女性
2. 既往歴、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）及び臨床検査で臨床的に重要な異常が認められないこと
3. 体重が 55～100 kg 及び体格指数（BMI）が 18.5～29.9 kg/m²
4. スクリーニング時の凝固・出血性素因の評価指標変数（von Willebrand 因子［vWF］、凝固第 VIII 因子［FVIII］、リストセチン・コファクター活性［RICO］、活性化凝固時間［ACT］、プロトロンビン時間［PT］、活性化部分トロンボプラスチン時間［aPTT］）が基準範囲内であり、PT、aPTT については Day -1 でも基準範囲内であること
5. 口腔体温が 38°C 未満
6. 試験関連の手順を実施する前に、被験者が書面による同意説明文書（ICF）に署名し、日付を記入していること
7. 妊娠可能な女性については、治験期間中にマイクロジノン（Microgynon）30 の使用を準備すること
8. 父親になる可能性のある男性及び妊娠可能な女性については、治験期間中及び最終投与後 3 ヵ月間は二重バリア法による避妊をしなければならない
9. 追跡調査可能であること

**治験治療**

治験薬：

カプラシズマブは、大腸菌で生産されたヒト化二価ナノボディである。vWF の A1 ドメインを標的とし、vWF と血小板の相互作用を阻害する、同一の 2 個のヒト化構成単位（PMP12A2h1）が 3 個のアラニンから成るリンカーによって架橋形成している。

剤形：注射剤

投与経路：皮下投与

用法・用量：

最初のコホートでは、カプラシズマブ 2 mg 又はプラセボを開始用量とし、その後、パート 1 では、カプラシズマブ 4 mg、8 mg、10 mg、16 mg 又はプラセボを投与した。パート 2 における投与量は、7 日間及び 14 日間ともにカプラシズマブ 10 mg 又はプラセボとした。

バッチ番号：[redacted]

**治験薬以外の薬剤**：該当しない。

**投与期間**：

パート 1 では、各被験者に Day 1 に 2 mg、4 mg 又は 8 mg の用量又はプラセボを単回皮下投与、又は合計 10 mg 及び 16 mg の用量で 2 回の皮下投与を行った。パート 2 では、各被験者に 2 回に分けて合計 10 mg の用量又はプラセボを 1 日 1 回、7 日間又は 14 日間皮下投与した。

**治験実施計画書の識別コード：**ALX-0681-1.1/08

**評価基準：**

薬力学：凝固変数 aPTT、PT、vWF、FVIII、ACT 及び RICO

安全性：

- 臨床検査値の評価（凝固、安全性パラメータ）
- 糞便中の潜血検査
- 心血管モニタリング（ECG、テレメトリー、バイタルサイン、身体所見）
- 有害事象

薬物動態：$C_{max}$、$T_{max}$、$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-inf}$、$AUC_{0-\tau}$、$t_{1/2}$、MRT、CL、$V_z$

免疫原性：抗カプラシズマブ抗体（ADA）の測定

**統計手法：**

全てのデータを記述的に要約し、投与群間で比較した。パート 1 では PK パラメータの回帰分析を実施した。

**要約：**

安全性の結果：

全体として、カプラシズマブの忍容性は良好であり、有害事象が発現した被験者数及び有害事象の重症度には、カプラシズマブ群とプラセボ群の間で差は認められなかった。パート 1 では、いずれの用量においても治験薬との因果関係が否定できない有害事象は少なく、カプラシズマブ群で 2 名以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。パート 2（MD）の 7 日間パートでは、プラセボ群で 2/2 名（100.0%）に 2 件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現したのに対し、カプラシズマブ群では 5/6 名（83.0%）に 13 件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。パート 2（MD）の 14 日間パートでは、プラセボ群で 1/2 名（50.0%）に 1 件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現したのに対し、カプラシズマブ群では 6/6 名（100.0%）に 46 件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。用量依存性は認められなかったが、パート 2 では投与期間が長くなるにつれて挫傷や出血などの治験薬との因果関係が否定できない有害事象が多く発現したが、いずれも軽度であった。全ての注射部位反応及び穿刺部位反応は軽度であり、臨床的に重要な事象ではなかった。パート 1 では、有害事象の発現割合と重症度について用量との関連性は認められなかった。パート 2 で使用された実薬の用量は 1 用量のみであったため、有害事象の用量依存性に関する結論は得られなかった。

薬物動態／薬力学の結果：

皮下投与後、全ての投与群で血漿中濃度の上昇が見られ、$t_{max}$ の平均値は投与後 4～10 時間であった。$C_{max}$ の平均値は、2 mg、4 mg、8 mg、10 mg 及び 16 mg でそれぞれ 219.7 ng/ml、385.7 ng/ml、443.7 ng/ml、528.0 ng/ml 及び 611.0 ng/ml であった。全体として、$t_{1/2}$ は 4～16 mg の用量範囲内で同程度であった。MD での PK プロファイルでは、初回投与後に既に定常状態に達していることが示された（Module 5.3.3.1-2 ALX-0681-1.1/08 [Figure 16]）。カプラシズマブ 10 mg の 1 日 1 回、7 日間又は 14 日間連日反復皮下投与後の定常状態の PK パラメータは同程度であり、蓄積は認められなかった。回帰分析の結果、$C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ に用量比例性は認められなかったが、$AUC_{last}$ 及び $AUC_{inf}$ には用量比例性が認められた。

全ての投与群でバイオマーカーである RICO の急速な減少が、パート 1（SAD）の 2 mg 群での 70%から SAD のその他の投与群での約 90%までの範囲で認められた。投与約 72 時間後にはベースラインレベルに回復した。パート 2（MD）の 7 日間及び 14 日間のグループともに、投与後に約 90%の急速かつ持続的な減少が認められ、それぞれ 15 日後及び 22 日後にベースラインに回復した。パート 1 の全用量群におい

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0681-1.1/08

て、投与後 4～18 時間（2 mg）、12～18 時間（4 mg）、4～24 時間（8 mg）、4～36 時間（10 mg）及び 4～48 時間（16 mg）の各時間帯に RICO の完全阻害の限界値を下回る 20%にまで減少した。パート 2 の両群では、投与後 2～168 時間（7 日間）及び 2～360 時間（14 日間）に、RICO の完全阻害の限界値を下回る 20%にまで減少した。

クラスタリングの探索を主とした散布図の定性分析の結果、RICO、特に MD 後の RICO の散布図に明確な関連性が認められた。これらの散布図から、広範なカプラシズマブの血漿中濃度（7 日間反復投与では 100～500 ng/ml、14 日間反復投与では 100～350 ng/ml）で最大の効果（最大 80%の減少）が認められることが明らかになった。この結果から、カプラシズマブの血漿中濃度が比較的低くても、既に最大の効果が得られることを意味している。この効果は、PK と PD との間に明確な関連性が認められなかった 4 mg を除き、SAD 後の RICO の散布図でも認められた。これは、検体数が少ない（3 件）ことと、このコホートでの PK の個人差が大きいことが原因と考えられる。RICO で認められた広範なカプラシズマブの血漿中濃度での最大の効果は FVIII や vWF でも認められたが、効果はそれほど顕著ではなく、より大きな変動が認められた。

免疫原性の結果：

ADA 反応は、パート 1（SAD）の Day 1（投与前）、Day 7 及び Day 60、パート 2（ＭＤ）の Day 1（投与前）、Day 7、Day 15 及び Day 60 に測定した。合計 4 名で投与前に陽性反応が認められ、1 名に追跡調査（Day 60）で最初の陽性反応が認められた。しかし、治験薬投与下で陽性反応が認められた検体はなく、カプラシズマブに対する免疫原性反応がないことが示された。

結論：

要約すると、SAD 又は最長 14 日間の MD でのカプラシズマブの皮下投与の忍容性は良好であり、有害事象が発現した被験者数及び有害事象の重症度については差が認められなかった。全ての注射部位反応及び穿刺部位反応は軽度であり、臨床的に重要でないと判断された。FVIII 及び vWF に関する PD パラメータでは、投与前の値と比較して急速かつ可逆的な減少が認められた。これらの値は、最終投与後 24～72 時間で正常化し、用量依存的であった。バイオマーカーである RICO は、10 mg の単回投与後 24 時間以上にわたって、全ての被験者で完全に阻害され、生物学的有効性が示された。このバイオマーカーは、反復投与の全期間で完全阻害レベル以下に抑制され続け、生物学的有効性が 14 日間を超えて継続していることが示された。投与終了後 45 日間以上の解析による免疫原性試験の結果、カプラシズマブを 1 日 1 回、最長 14 日間反復皮下投与しても免疫原性反応は認められなかった。

**報告書の日付**：2009 年 8 月 18 日

## 2.4　第 1 相試験（ALX0681-C103 試験、評価資料）

[Module 5.3.3.3-1]

### 2.4.1　概要

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C103

**治験の標題**：

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.

日本人及び白人健康被験者におけるカプラシズマブの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験

**治験責任医師**：[redacted], MD

**治験実施医療機関**：

[redacted]

[redacted]

[redacted], United States

**公表文献**：本治験総括報告書作成時点での公表文献はない

**治験期間**：

最初の被験者の組入れ日（First Visit）：2017 年 6 月 5 日

最後の被験者の完了日（Last Visit）：2017 年 10 月 19 日

**開発のフェーズ**：第 1 相

**目的**：

- 主要目的
  - 日本人健康被験者を対象に、カプラシズマブを用量漸増単回静脈内及び単回皮下投与（パート 1）、並びにカプラシズマブを反復皮下投与（パート 2）したときの安全性及び忍容性を評価する
- 副次目的
  - 日本人及び白人健康被験者を対象に、カプラシズマブの単回静脈内投与又は皮下投与後の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）プロファイル（全 von Willebrand 因子抗原［vWF:Ag］濃度、凝固第 VIII 因子活性［FVIII:C］及びリストセチン誘導コファクター活性［RICO］）を比較する
  - 日本人健康被験者におけるカプラシズマブの免疫原性（抗カプラシズマブ抗体［ADA］）を評価する

**治験方法**：

本治験は、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静脈内及び皮下投与（パート 1）又は反復皮下投与（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第 1 相、単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、2 パート試験であった。

本治験の各パートは異なる被験者集団で実施した。PK 解析対象集団の基準を満たしていない被験者は代

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C103

替することとした。

**パート 1（単回投与）：**

- コホート 1／グループ 1：日本人被験者 8 名をカプラシズマブ 5 mg 静脈内投与又はプラセボに 3：1 の割付け比でランダム化した。
- コホート 2／グループ 2：日本人被験者 10 名と年齢及び体格指数（BMI）を合わせた白人被験者 10 名をカプラシズマブ 10 mg 静脈内投与又はプラセボに 4：1 の割付け比でランダム化した。
- コホート 2／グループ 3：日本人被験者 10 名と年齢及び BMI を合わせた白人被験者 10 名をカプラシズマブ 10 mg 皮下投与又はプラセボに 4：1 の割付け比でランダム化した。

本パートでは、日本人被験者を対象に 5 mg を単回静脈内投与、並びに日本人及び白人被験者を対象に 10 mg を単回静脈内及び皮下投与したときのカプラシズマブの安全性、忍容性、PK/PD プロファイル及び免疫原性を評価した。

**パート 2（反復投与）：**

- コホート 3／グループ 4：日本人被験者 12 名をカプラシズマブ 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与又はプラセボに 3：1 の割付け比でランダム化した。

本パートでは、日本人被験者を対象にカプラシズマブ 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したときの安全性、忍容性、PK/PD プロファイル及び免疫原性を評価した。

パート 1

スクリーニング期間：Day -28～Day -2 のいずれかの日のスクリーニング来院及び Day -1 に必須のスクリーニング来院からなる。

投与期間：パート 1 試験の被験者は、Day 4 の全ての評価が完了するまで実施医療機関に入院することが求められた。Day 4 の後、投与後 96 時間の Day 5 及び投与後 120 時間の Day 6、及び Day 14±1 にそれぞれ来院が予定された。

追跡調査（FU）期間：投与後 4 週間（FU 来院：Day 28±3）

パート 2

スクリーニング期間：Day -28～Day -2 のいずれかの日のスクリーニング来院及び Day -1 に必須のスクリーニング来院からなる。

投与期間：本治験のパート 2 の被験者は、Day -1 から Day 2 の全ての評価が完了するまで、及び Day 7 から Day 8 の全ての評価が完了するまで実施医療機関に入院することが求められた。Day 3、4、5、6（初回投与後 48、72、96 及び 120 時間）の午前中、Day 9、10、11 及び 12（最終投与後 48、72、96 及び 120 時間）並びに Day 20±1 に来院が予定された。

FU 期間：最終投与後 4 週間（FU 来院：Day 34±3）

**用量漸増及び安全性確認**

用量漸増又は反復投与は安全性モニタリング評価（SMR）が完了したのちに行われた。グループ 1 の被験者から得られたデータの評価（SMR 1）は、グループ 1 の全ての被験者が Day 14 に達してから行われた。コホート 2 の日本人被験者の最初の治験薬投与は、SMR 1 での肯定的な結果に基づいて行われた。コホート 2 の日本人被験者から得られたデータの評価（SMR 2）は、コホート 2 の全ての日本人被験者が Day 14 に達してから行われた。グループ 4 の被験者の最初の治験薬投与は、SMR 2 での肯定的な結果に基づいて行われた。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C103

**治験対象集団及び主な選択基準**：

日本人又は白人で年齢が 18 歳以上 65 歳以下の健康な男性及び女性被験者。

主な選択基準を以下のとおりとした。

- 健康被験者：同意説明文書（ICF）を理解した上で署名することができ、既往歴、バイタルサイン、身体所見、心電図（ECG）及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、凝固系パラメータ）に臨床的に意義のある又は問題となる異常が認められず、医学的評価で良好と治験責任医師が判断したもの。
- 性別：男性又は女性
- 同意取得時の年齢が 18 歳以上 65 歳以下
- スクリーニング時の BMI が 18 kg/m²以上 30 kg/m²未満
- 体重が 45 kg 以上 100 kg 未満（99 lbs 以上 220 lbs 未満）
- ベースライン時の vWF:Ag が 60%以上 170%未満（0.6-1.7 IU/mL）
- 妊娠可能な女性（最後の月経から 1 年以上経過した閉経後の女性、不妊手術、卵巣摘除術、子宮摘出術を受けた女性を除く）は、外来のスクリーニング来院時（Day -28～Day -2）及び Day -1 スクリーニング来院時の妊娠検査が陰性で、一般的に容認された適切な避妊法をスクリーニング時から少なくとも最終投与後 2 か月まで使用することに同意したもの。
- 以下の要件を満たす日本人又は白人被験者：
  - 日本人被験者は、国外での居住期間が 10 年を超えず、両親及び祖父母が日本で出生した民族的に日本人でなければならない。
  - 白人被験者は、その起源がヨーロッパ、中東又は北米にあり、両親及び祖父母が白人でなければならない。

主な除外基準を以下のとおりとした。

- 止血機構の異常若しくは血液疾患を示す徴候又は症状の既往歴。これには、血小板減少症、血小板症、血小板無力症、血友病、von Willebrand 病、血管性紫斑病、歯肉出血及び頻繁に起こる鼻出血、容易又は自然にできる挫傷、月経過多又は不正子宮出血、消化管出血又は髭剃りのような小さな創傷後の出血過多の既往歴を含むがこれに限らない。
- 先天性血管奇形（マルファン症候群など）及び出血性疾患（血友病、von Willebrand 病、クリスマス病など）の家族歴
- スクリーニング前 4 週間以内のいかなる外科的介入（抜歯を含む）若しくは外傷、又は治験参加中に予定されている外科的介入
- スクリーニング前 2 週間以内のビタミン K 拮抗薬（ワルファリンなど）、直接経口抗凝固薬（DOAC）及び高用量ヘパリン投与
- スクリーニング前 3 か月以内の献血（400 mL 超）若しくは血液製剤の使用、又はスクリーニング前 4 週間以内若しくは治験期間中に予定されている血漿交換
- スクリーニング前 30 日以内の他の臨床試験への参加
- 薬剤の成分に対する過敏症又はアレルギーの既往歴
- 生物学的製剤の投与歴：少なくともスクリーニング前 3 か月、又は生物学的製剤の半減期の 5 倍

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C103

のいずれか長い方

- 治験期間中又は最終投与後 2 か月以内に妊娠を計画していた女性
- 妊娠中又は授乳中の女性

**被験者数（予定及び評価対象）**

少なくとも 60 名の健康被験者（日本人被験者 40 名、白人被験者 20 名）が本試験に参加予定であり、上述の治験デザインの項に記載のとおり 3 コホート／4 グループに分けられた。

合計 60 名の被験者が予定どおり組入れられランダム化された。治験を完了した被験者は 59 名であった。カプラシズマブの 10 mg が静脈内投与された日本人被験者 1 名が追跡不能となり脱落した。

**治験治療**

**治験薬**：

治験薬は以下を含むキットとして提供された：

- 再調製用の凍結乾燥粉末を含むガラスバイアル 1 本（カプラシズマブ又はプラセボのいずれかを含む。詳細は以下を参照）
- 再調製用の溶剤を含むプレフィルドガラスシリンジ 1 本（注射用水［WFI］を含む）
- 再調製用の溶剤の移動とその後の再調製した薬剤の回収を容易にする医療機器「バイアルアダプター」 1 個
- アルコールパッド 2 枚

安全装置付き皮下用注射針又は静脈内用注射針が別途提供された。さらに、必要な用量 5 mg（0.4 mL）又は 10 mg（0.8 mL）を正確に投与するための目盛り付きシリンジが提供された。

治験薬成分の詳細：

- カプラシズマブ 10 mg－注射用凍結乾燥粉末：
  - カプラシズマブ 12.5 mg と賦形剤を含む凍結乾燥物が充填された FluroTec®ブチルストッパー付 ISO 2R ガラスバイアルで提示（以下参照）
  - 活性物質：カプラシズマブ（抗 vWF ナノボディ）
  - 活性：カプラシズマブは vWF の A1 ドメインに直接作用し、（超高分子量）vWF と血小板糖タンパク質 Ib 受容体糖タンパク質との相互作用を特異的に阻害し、それによって（超高分子量）vWF を介した血小板凝集を抑制する。
  - 含量：1 バイアルにカプラシズマブ 12.5 mg が含まれる。賦形剤：バイアル当たりクエン酸 0.21 mg、クエン酸三ナトリウム二水和物 5.58 mg、スクロース 70 mg、ポリソルベート 80 0.11 mg（pH 6.5±0.5）
  - 剤形：注射液用の粉末；WFI で注射液を再調整する。
  - 投与経路：静脈内投与又は皮下投与
- プラセボ - 注射液用凍結乾燥粉末：
  - 賦形剤のみを含む凍結乾燥物が充填された FluroTec®ブチルストッパー付 ISO 2R ガラスバイアルで提示（以下参照）
  - 活性物質：該当しない、プラセボの成分は実薬治験薬と同じで、活性物質を含まない。
  - 活性、含量：該当しない

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C103

- 賦形剤：バイアル当たりクエン酸 0.21 mg、クエン酸三ナトリウム二水和物 5.58 mg、スクロース 70 mg、ポリソルベート 80 0.11 mg（pH 6.5±0.5）
- 剤形：注射液用の粉末；WFI で注射液を再調整する。
- 投与経路：静脈内投与又は皮下投与

**バッチ番号**：

**製品コード及びバッチ番号（使用期限）**

- カプラシズマブ：[redacted]、[redacted]（2020 年 2 月）
- プラセボ：[redacted]、[redacted]（2019 年 12 月）

**観察期間**：

パート 1 では、被験者ごとの治験期間は最長 55 日であった。
パート 2 では、被験者ごとの治験期間は最長 57 日であった。

**試験手順**：

スクリーニング期間（パート 1 及びパート 2）（Day -28～-2）：

- 同意取得
- 適格性基準の確認
- 病歴
- バイタルサイン
- 身長、体重及び BMI
- 身体所見
- 12 誘導 ECG（3 回測定）
- 血清学的検査（ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウィルス及び C 型肝炎ウイルス）
- 臨床検査
- 尿検査
- 薬物スクリーニング（尿中）、アルコール検査（呼気）
- 妊娠検査（血液）
- 併用薬及び AE
- ベースライン時の vWF:Ag
- ベースライン時の免疫原性（ADA）

Day -1 ー 入院（パート 1 及びパート 2）：

- 適格性基準の確認
- 身体所見
- 12 誘導 ECG（3 回測定）
- 臨床検査

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C103

- 尿検査
- 薬物スクリーニング（尿中）、アルコール検査（呼気）
- 妊娠検査（血液又は尿）
- 併用薬及び AE
- PK（血漿）及び PD パラメータ（vWF:Ag、FVIII:C 及び RICO）
- 免疫原性（ADA）

Day 1（パート 1 及びパート 2）：

- ランダム化
- 治験薬投与
- バイタルサイン、併用薬及び AE
- 局所忍容性評価（パート 1 グループ 3 及びパート 2）
- PK（血漿及び尿）及び PD パラメータ（vWF:Ag、FVIII:C 及び RICO）

パート 1ー 投与後評価、退院及び FU 来院（Day 2～14［±1］、Day 4 に退院）：

- 身体所見
- 12 誘導 ECG（3 回測定）
- 臨床検査、尿検査、バイタルサイン、併用薬及び AE
- 局所忍容性評価（パート 1 グループ 3）
- PK（血漿及び尿）及び PD パラメータ（vWF:Ag、FVIII:C 及び RICO）
- 免疫原性（ADA）

パート 1 ー 最終 FU 来院（Day 28［±3］）：

- 身体所見
- バイタルサイン、併用薬及び AE
- 免疫原性（ADA）

パート 2 ー 投与、評価、退院及び FU 来院（Day 2～6、Day 2 に退院）：

- 治験薬投与
- 身体所見
- 12 誘導 ECG（3 回測定）
- 臨床検査、尿検査、バイタルサイン、併用薬及び AE
- 局所忍容性評価
- PK（血漿及び尿）及び PD パラメータ（vWF:Ag、FVIII:C 及び RICO）

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C103

パート 2 ― 再入院及び投与（Day 7）：

- 治験薬投与
- 12 誘導 ECG（3 回測定）
- バイタルサイン、併用薬及び AE
- 局所忍容性評価
- PK（血漿及び尿）及び PD パラメータ（vWF:Ag、FVIII:C 及び RICO）

パート 2 ― 投与後評価、退院及び FU 来院（Day 8～20［±1］、Day 8 に退院）：

- 身体所見
- 12 誘導 ECG（3 回測定）
- 臨床検査、尿検査、バイタルサイン、併用薬及び AE
- 局所忍容性評価
- PK（血漿及び尿）及び PD パラメータ（vWF:Ag、FVIII:C 及び RICO）
- 免疫原性（ADA）

パート 2 ― 最終 FU 来院（Day 34［±3］）：

- 身体所見
- バイタルサイン、併用薬及び AE
- 免疫原性（ADA）

早期中止来院（パート 1 及びパート 2）、規定来院の一部として実施した場合を除く手順：

- 身体所見
- 12 誘導 ECG（3 回測定）
- 臨床検査、尿検査、バイタルサイン、併用薬及び AE
- 免疫原性（ADA）

**評価基準：**

薬物動態：

単回及び反復投与後の血漿及び尿検体の実際の採取時間に基づいて、カプラシズマブのノンコンパートメント解析により算出される PK パラメータを以下に示した。

血漿中：

$C_{max}$　最高血漿中濃度

$T_{max}$　$C_{max}$ 到達時間

$C_{last}$　推定された定量可能な最終時点の血漿中濃度

$t_{1/2}$　最終相の消失半減期（グループ 1～3 のみ）

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C103

| | |
|---|---|
| $\lambda z$ | 最終相の消失速度定数（グループ 1～3 のみ） |
| $AUC_{0-t}$ | 対数線形台形法を用いて算出された時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| $t_{last}$ | 測定可能な濃度が得られた最終時点（$AUC_{0-t}$ に使用） |
| $AUC_{0-24}$ | 対数線形台形法を用いて算出された時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（グループ 1～2 のみ） |
| $AUC_{0-\infty}$ | 次の計算式により、無限大時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積：<br>$AUC = AUC_{0-t} + C_{last} / \lambda z$（グループ 1～3 のみ） |
| $AUC\tau$ | 対数線形台形法を用いて算出された投与間隔での血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| CL/(F) | 静脈内（経口）投与後の（見かけの）全身クリアランス（グループ 1～3 のみ） |
| Vz/(F) | 静脈内（経口）投与後の（見かけの）最終相分布容積（グループ 1～3 のみ） |
| F | 静脈内及び皮下投与の被験者（コホート 2）から得られた平均曝露パラメータから 10 mg 用量について推定したバイオアベイラビリティ |
| R | 蓄積係数、コホート 3 の被験者における $AUC\tau$ Day 7 / $AUC\tau$ Day 1 として算出 |

尿中：

| | |
|---|---|
| fe | 尿中排泄率 |
| Ae | 未変化体累積尿中排泄量 |
| $CL_R$ | Ae / $AUC_{0-\infty}$（パート 1）又は $AUC\tau$（パート 2）として算出した腎クリアランス |
| Cum $f_{e(tz)}$ | 未変化体累積尿中排泄率 |

薬力学：

以下の PD パラメータを収集した。

- 血漿中総 vWF:Ag 濃度
- RICO（抗体に基づく活性値ではなく、血小板を用いる）
- FVIII:C（凝固活性）

免疫原性：

免疫原性の検出方法は、従来の ADA 分析法と、補完し得る modified ADA（mADA）分析法の 2 つから成る。ADA 分析法で「既存抗体（Pre-Ab）陽性－疑い」と分類された被験者の検体のみが mADA 分析法で評価された。

提供されたパラメータは以下のとおりである。

- 検体ごとの ADA log10 値（力価）及び被験者ごとの被験者分類
- 一部の被験者についてのみ、検体ごとの mADA log10 値（力価）及び被験者ごとの被験者分類
- 全体の被験者分類（ADA 及び mADA 検出法結果に基づく）

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C103

安全性：

安全性評価は、治験実施中の被験者の安全性及び福祉を保障するための標準的な手順であった。有害事象（AE）、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査結果をモニタリングすることにより、安全性及び忍容性を評価した。

**統計手法：**

解析対象集団：

安全性解析対象集団には、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者を含めた。

PK 解析対象集団には、治験薬の投与を受け、十分かつ解釈可能な PK データを有する全ての被験者を含めた。パート 2 期間中の投与欠落、投与前の PK 検体採取欠落、2 回を超えて連続した PK 検体採取欠落、又は利用可能な PK 検体結果が 80%未満の場合は、PK 解析対象集団には不適格とみなした。

パート 2 における投与欠落／不適切な投与群割付けの場合、当該被験者を PK 解析対象集団から除外した。

サンプルサイズの検討：

少なくとも 60 名の年齢と BMI を合わせた日本人及び白人被験者のランダム化が予定された。評価可能な PK データを有する被験者が 60 名に達するよう、PK 解析対象集団の基準を満たしていない被験者は代替することとした。

パート 1 では、グループ 1 の被験者数 8 名（実薬とプラセボの割付け比は 3：1）は、治療量以下の用量における日本人被験者の安全性を評価するのに適切であると考えられた。グループ 2 及び 3 の被験者数（各 10 名、人種グループごとの実薬とプラセボの割付け比は 4：1）は、日本人及び白人被験者間の比較を可能とするために、カプラシズマブの有効性成分含量 10 mg の単回静脈内又は皮下投与後の安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性の情報を得ることが期待された。

パート 2 では、被験者数 12 名（実薬とプラセボの割付け比は 3：1）により、カプラシズマブの有効性成分含量 10 mg での反復投与後の安全性、忍容性、PK、PD 及び免疫原性の適切な情報を得ることが期待された。

薬物動態評価：

パート 2 では、定常状態に達した状態を視覚的に確認するため、トラフ濃度を経時的にプロットした。

尿検体のいずれかを採取していない場合、又は尿量が不明若しくは不十分な場合、Ae 及びそれに基づき算出される PK パラメータは算出できず、「算出不可」として一覧に記載した。算出 PK パラメータ（Ae、fe、$CL_R$、累積 fe）は、個々の被験者については算出されなかった。

パート 1 のグループ 2 及び 3 では、白人被験者から得られたデータを比較対象として使用し、分散分析（ANOVA）モデルを用いてカプラシズマブの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}$、$C_{max}$ の対数変換値及びその 90%信頼区間を比較した。

全ての PK パラメータは、算術平均、標準偏差、中央値及び範囲を含む記述統計量を用いて要約した。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C103

PK に対する人種の治療効果は、静脈内投与（グループ 2）及び皮下投与（グループ 3）の PK パラメータについて、それぞれ共分散分析（ANCOVA）モデルを構築することにより評価した。ANCOVA モデルには、対数変換された $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24}$、$C_{max}$ を従属変数として、人種、性別、体重を説明変数として含めた。

薬力学評価：

PD パラメータ（vWF:Ag、FVIII:C、RICO）は、探索的に図示し、算術平均、標準偏差、中央値及び範囲を含む記述統計量を用いて要約した。

PK/PD（vWF:Ag）の関係は、モデルパラメータの人種効果を分析する非線形混合効果モデルにより検討した。

免疫原性評価：

免疫原性は、被験者ごとの個別の結果の一覧表及び要約表により評価した。免疫原性データは、PK 及び PD の計測値と相関していた。さらに、免疫原性は、考えられる安全性所見とも相関していた。

安全性評価：

安全性データは、安全性解析対象集団に基づいて解析した。安全性は、報告された AE、身体所見の異常所見、バイタルサイン測定値、12 誘導 ECG 及び臨床検査結果に基づき評価した。

有害事象及び併用薬は、それぞれ MedDRA Version 20.0 及び World Health Organization Drug Dictionary Enhanced を用いてコード化した。

治験中に報告された全ての AE は被験者ごとのデーター覧にし、MedDRA 器官別大分類（SOC）別及び基本語別に作表した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は全て、因果関係別及び重症度別に要約した。治験中止に至った重篤な有害事象及び事象は一覧にした。治験薬の曝露状況及び治験薬遵守状況を作表した。ECG 測定値は、記述統計を用いて用量のコホートごとに要約した。ECG データも被験者ごとの一覧表にした。

臨床検査パラメータの連続値については、それぞれの臨床検査の基準範囲に基づき、結果を低値、正常値、高値に分類した。発現数及び割合は、ベースラインから投与後評価のいずれかの時点において分類に変化がある被験者について、用量群別及び人種別に示した。全ての基準範囲外及び臨床的に意義のある臨床検査結果は、被験者データー覧で特定した。臨床検査パラメータの実測値及びベースラインからの経時的な変化は、用量群別及び人種別に記述的に要約した。

臨床検査の血液学的検査、血液生化学検査、凝固系パラメータ及び尿検査は一覧表にした。全ての基準範囲外及び臨床的に意義のある臨床検査結果は、被験者データー覧で特定した。ベースライン値からの変化量は、一覧表に含めた。

バイタルサイン及び 12 誘導 ECG の実測値及びベースラインからの経時的な変化は、用量群別及び人種別に記述的に要約した。

身体所見及び婦人科検査の異常所見は一覧表にした。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C103

**要約**：

薬物動態の結果：

パート 1 試験は、日本人及び白人の健康被験者を対象としたカプラシズマブの単回静脈内又は皮下投与後の PK を評価するようデザインされた。パート 2 試験は、日本人の健康被験者を対象としたカプラシズマブの反復皮下投与後の PK を評価するようデザインされた。

単回静脈内投与：

カプラシズマブの PK プロファイルは、標的 vWF に結合した薬物のみが循環血液中に存在し続けるため、標的介在性薬物動態により検討した。その結果、5 mg 及び 10 mg の静脈内投与後、非線形の動態が認められた。

カプラシズマブ 10 mg が静脈内投与された日本人被験者と白人被験者では、体重当たりの投与量及びベースライン vWF:Ag 値で標準化したときの $C_{max}$、$AUC_{0-24}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は同程度であった。$C_{max}$、$AUC_{0-24}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（GMR）は、それぞれ 1.11、1.028 及び 1.072 であった。白人被験者の結果は、僅かに高い変動を示した。日本人被験者の $t_{1/2}$ の平均値は白人被験者と同程度であり、約 21 時間であった。

単回皮下投与：

カプラシズマブ 10 mg が皮下投与された日本人被験者と白人被験者では、体重当たりの投与量及びベースライン vWF:Ag 値で標準化したときの $C_{max}$、$AUC_{0-24}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は同程度であった。$C_{max}$、$AUC_{0-24}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の GMR は、それぞれ 0.9919、1.053 及び 0.9476 であった。日本人被験者の $t_{1/2}$ の平均値は白人被験者と同程度であり、約 37 時間であった。日本人被験者と白人被験者の CL/F 及び $V_z$/F の平均値も同程度であった。

日本人被験者と白人被験者の相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。F $AUC_{0-\infty}$は、日本人被験者で 1.871、白人被験者で 1.838 であった。皮下投与では、吸収／分布の速度が消失速度を下回ったため、フリップフロップの動態が認められた。

本治験は正式な「生物学的同等性」を示す統計学的な検出力を示すには不十分であるが、全体のデータから、日本人被験者と白人被験者間で重要な PK の差は示されなかった。したがって、薬物動態に基づく民族間の用量調整は不要と考えられた。

反復皮下投与：

パート 2 において、カプラシズマブの曝露量は 7 日間の反復投与後に減少した。Day 1 の $AUC_{0-24}$ は 11360 (4273) h·ng/mL で、Day 7 の $AUC_{0-24}$ は 8439 (1836) h·ng/mL であった。Day 7 のこの減少は、標的の修飾、すなわち標的 vWF 量の減少に関連していた。

薬力学の結果：

本治験中、パート 1 の被験者は、カプラシズマブ 5 mg 若しくはプラセボの単回静脈内投与、カプラシズマブ 10 mg 若しくはプラセボの単回静脈内投与、又はカプラシズマブ 10 mg 若しくはプラセボの単回皮下投与を受けた。パート 2 の被験者は、カプラシズマブ 10 mg 又はプラセボの 7 日間反復皮下投与を受けた。

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C103

単回静脈内投与：

治験薬が単回静脈内投与された被験者では、カプラシズマブが投与された日本人被験者と白人被験者間で RICO の抑制は同程度であり、24 時間まで完全な RICO 抑制（<20%）が認められた。カプラシズマブ 10 mg 投与の被験者は 72～96 時間で回復が認められ、カプラシズマブ 5 mg 投与の被験者は 48 時間で回復が認められた。プラセボ群では意義のある抑制は認められなかった。

カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与群の白人被験者で vWF:Ag 値の最大の減少が認められた。この投与群のベースライン値は他の用量群より低かった。カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与群で、日本人被験者のベースラインからの最大平均変化量±標準偏差が-18.34±29.03 であったのに比べ、白人被験者のベースラインからの最大平均変化量±標準偏差は-37.43±21.97 であった。全てのカプラシズマブ用量群のベースライン値までの回復時間は、カプラシズマブ 5 mg 投与の日本人被験者で 24 時間、カプラシズマブ 10 mg 投与の日本人被験者で 48 時間、カプラシズマブ 10 mg 投与の白人被験者で 48 時間であった。プラセボ群では、vWF:Ag 値の意義のある減少は認められなかった。

カプラシズマブ投与の全ての白人被験者及び日本人被験者で、FVIII:C 値の僅かな減少が認められた。全てのカプラシズマブ用量群のベースライン値までの回復時間は、カプラシズマブ 5 mg 投与の日本人被験者で 24 時間、カプラシズマブ 10mg 投与の日本人被験者及び白人被験者で 48 時間であった。プラセボ群では、FVIII:C 値の意義のある減少は認められなかった

単回皮下投与：

カプラシズマブ 10 mg を皮下投与した白人被験者と日本人被験者で、同程度の RICO 阻害が 48 時間まで認められた。ベースラインまでの回復時間は、日本人被験者と白人被験者の両方とも 96 時間であった。プラセボ群では意義のある RICO 阻害は認められなかった。

カプラシズマブ 10 mg 皮下投与群では、日本人被験者と白人被験者で認められた vWF:Ag 値の減少は同程度であった。ベースラインからの変化量も同程度であり、24 時間後に最大の減少が認められた。ベースラインからの平均変化量±標準偏差は、日本人被験者で-49.88±23.48、白人被験者で-43.08±14.74 であった。ベースライン値への回復時間は、日本人被験者と白人被験者の両方とも 72 時間であった。プラセボでは変化は認められず、vWF:Ag 値は安定していた。

全てのカプラシズマブ群で FVIII:C 値の僅かな減少が認められた。減少は一時的であり、日本人被験者と白人被験者で同様のパターンが認められた。ベースラインまでの回復時間は、日本人被験者と白人被験者の両方とも 72 時間であった。プラセボ群では意義のある減少は認められなかった。

反復皮下投与：

日本人被験者にカプラシズマブを Day 7（168 時間）まで反復皮下投与したところ、Day 8（192 時間）まで完全な RICO 阻害が認められた。

ベースライン値への回復は Day 7 の最終投与後 96 時間で認められ、単回皮下投与で認められた回復と同様であった。プラセボ群では意義のある阻害は認められなかった。

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。ベースラインからの変化量の最大値±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。ベースラインにおけるプラセボ群の平均値±標準偏差（81.27±17.13%）は、カプラシズマブ群の値（98.20±29.87%）よりも低かったが、vWF:Ag 値は投与期

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C103

間中を通して一定していた。ベースライン値への回復は Day 7 の最終投与後 72 時間で認められ、単回皮下投与で認められた回復と同様であった。

カプラシズマブ群では FVIII:C 値の減少が認められた。ベースラインからの最大変化量±標準偏差は、Day 7 投与後 1 時間（カプラシズマブ群で-51.53±17.40）及び Day 5（プラセボ群で-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 時間に認められ、単回皮下投与で認められた回復と同様であった。プラセボ群では意義のある減少は認められなかった。

免疫原性の結果：

本治験中、パート 1 の被験者は、カプラシズマブ 5 mg 若しくはプラセボの単回静脈内投与、カプラシズマブ 10 mg 若しくはプラセボの単回静脈内投与、又はカプラシズマブ 10 mg 若しくはプラセボの単回皮下投与を受けた。パート 2 の被験者は、カプラシズマブ 10 mg 又はプラセボの 7 日間反復 SC 投与を受けた。

カプラシズマブ群（単回投与又は反復投与、静脈内又は皮下投与のいずれか）では、白人被験者と日本人被験者の Pre-Ab 保有率は、それぞれ 12.5%（2/16 名）及び約 16.1%（5/31 名）であった。

「Pre-Ab 陽性－疑い」に分類された被験者は、カプラシズマブが投与された被験者とプラセボが投与された被験者でそれぞれ約 8.5%（4/47 名）及び約 15.4%（2/13 名）であった。

異なる用量群で比較した場合、単回静脈内投与、単回皮下投与及び反復皮下投与群での Pre-Ab 保有率は、それぞれ約 9.1%（2/22 名）、約 6.3%（1/16 名）及び約 44.4%（4/9 名）であった。「Pre-Ab 陽性－疑い」は、単回静脈内投与、単回皮下投与及び反復皮下投与で、それぞれ約 4.5%（1/22 名）、約 6.3%（1/16 名）及び約 22.2%（2/9 名）であった。Pre-Ab 陽性又は「Pre-Ab 陽性－疑い」の被験者で治験薬投与下で産生された抗カプラシズマブ抗体（TE ADA）反応を発現した被験者はいなかった。全体として、カプラシズマブ群又はプラセボ群で、TE ADA が認められた被験者はいなかった。

安全性の結果：

本治験では、死亡、重篤な有害事象、治験中止に至った TEAE、重度／重篤な過敏症の TEAE はなかった。

全体で、被験者 12 名で治験薬との関連がある TEAE が少なくとも 1 件認められた（パート 1：カプラシズマブ 5 mg 静脈内投与の日本人被験者 1 名［16.7%］、カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の白人被験者 3 名［37.5%］、カプラシズマブ 10 mg 静脈内投与の日本人被験者 1 名［12.5%］、カプラシズマブ 10 mg 皮下投与の白人被験者 2 名［25.0%］、プラセボ投与の日本人被験者 1 名［16.7%］、パート 2：カプラシズマブ 10 mg を反復皮下投与の日本人被験者 4 名［44.4%］）。カプラシズマブ 10 mg 皮下投与の日本人被験者（パート 1）、プラセボ投与の白人被験者（パート 1）又はプラセボを連日投与した日本人被験者（パート 2）では、TEAE は報告されなかった。

カプラシズマブ 10 mg が反復皮下投与（パート 2）された日本人被験者カプラシズマブ 10 mg が反復皮下投与（パート 2）された日本人被験者で発現した中等度の悪心及び嘔吐（各 1 名）を除き、治験中の TEAE は全て軽度と判断された。発現した中等度の TEAE 2 件を除き、治験中の TEAE は全て軽度と判断された。全ての TEAE は、治験終了までに消失したか、軽快したとみなされた。

結論：

- カプラシズマブの PK プロファイルは、標的 vWF に結合した薬物のみが循環血液中に存在するため、標的分子を介する薬物動態により決定される。結果として、カプラシズマブの静脈内投与後に非線形性の動態が認められた。更に具体的に言うならば、曝露量は用量比を下回って増加し

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C103

た。カプラシズマブの遊離分画は、全身及び腎臓から異化を経て消失されると推測される。しかし、単回静脈内投与後、カプラシズマブは、僅かな量が初回の尿検体（3 時間）のみで検出された。最高尿中排泄量は用量 10 mg の 0.047 mg（0.47%）であった。

- パート 2 では、7 日間投与後の薬物曝露量は減少した。Day 1 の $AUC_{0\text{-}24}$ は 11360（4273）h·ng/mL、Day 7 の $AUC_{0\text{-}24}$ は 8439（1836）h·ng/mL であった。Day 7 のこの減少は、標的の修飾、すなわちカプラシズマブとの結合が可能な vWF 量の減少に関連していた。
- 被験者の人口統計学的特性は、特に体重とベースライン時の vWF:Ag 値に不均衡が認められた。したがって、複数の感度分析を行った。
  - カプラシズマブ 10 mg が静脈内投与された日本人被験者と白人被験者では、体重当たりの投与量及びベースライン vWF:Ag 値で標準化したときの $C_{max}$、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の値は同程度であった。白人被験者では日本人被験者よりも高い変動が示された。日本人被験者と白人被験者の $t_{1/2}$ の平均値は同程度であり、約 20 時間であった。
  - カプラシズマブ 10 mg が皮下投与された日本人被験者と白人被験者では、体重当たりの投与量及びベースライン vWF:Ag 値で標準化したときの $C_{max}$、AUC0-24 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の値は同程度であった。日本人被験者と白人被験者の $t_{1/2}$ の平均値は同程度であり、約 37 時間であった。日本人被験者と白人被験者の CL/F 及び $V_z$/F の平均値も同程度であった。
- 日本人被験者と白人被験者の相対的バイオアベイラビリティは同程度であった。F $AUC_{0\text{-}\infty}$は、日本人被験者で 1.871、白人被験者で 1.838 であった。皮下投与では、吸収／分布の速度が消失速度を下回ったため、フリップフロップの動態が認められた。
- 日本人被験者と白人被験者間で意義のある PD の差は認められなかった。
- 3 つの PD バイオマーカー（RICO、vWF:Ag 及び FVIII:C）の全ての回復までの時間は、カプラシズマブの単回及び反復皮下投与で同程度であった。
- 3 つの PD バイオマーカー全ての結果は、カプラシズマブの薬理作用及び以前の臨床試験の所見に基づき予想されたとおりであった。
- Pre-Ab は、カプラシズマブが投与された被験者で 14.9%（7/47 名）及びプラセボが投与された被験者で 23.1%（3/13 名）に認められたものの、TE ADA を発現した被験者はいなかった。
- TE ADA はいずれの被験者でも認められなかった。
- 被験者 2 名については、PK に対する Pre-Ab の影響を除外することはできなかった。他の全ての被験者については、PK に対する Pre-Ab の影響は認められなかった。
- RICO 又はベースライン vWF:Ag 値の変化率に対する Pre-Ab の影響は認められなかった。
- TEAE は、日本人被験者で 8 名、白人被験者で 8 名に認められた。
- 死亡、SAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、重度／重篤な過敏症の TEAE は報告されなかった。
- TEAE 2 件（悪心及び嘔吐）が中等度と判断された。これらの TEAE はいずれも治療せずに消失した。
- MedDRA 標準検索式（SMQ）「出血」（臨床検査用語を除く）に基づく治験薬との関連がある出血障害の TEAE が 7 件報告され、その内訳は鼻出血（3 件）、歯肉出血（1 件）、挫傷（1 件）及び斑状出血（2 件）であった。これらの事象の重症度は全て軽度であった。
- カプラシズマブは全ての投与群で忍容性が良好であり、その安全性プロファイルはその作用機序と一致していた。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C103

**報告書の日付**：2018 年 4 月 25 日

## 2.4.2 有害事象

全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 1 及び表 2 に示す。

表 1 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（ALX0681-C103 試験）

| | Part I[a] | | | | | | | Part II[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%)** | **5 mg i.v Japanese (N=6)** | **10 mg i.v White (N=8)** | **10 mg i.v Japanese (N=8)** | **10 mg s.c. White (N=8)** | **10 mg s.c. Japanese (N=8)** | **Pooled Placebo White (N=4)** | **Pooled Placebo Japanese (N=6)** | **10 mg s.c. Japanese (N=9)** | **Placebo Japanese (N=3)** |
| Any TEAE | 2 (33.3) | 5 (62.5) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 0 | 1 (25.0) | 1 (16.7) | 4 (44.4) | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 1 (12.5) | 0 | 1 (25.0) | 1 (16.7) | 2 (22.2) | 0 |
| 便秘 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (25.0) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (25.0) | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (11.1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 発熱 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 側腹部痛 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (16.7) | 2 (25.0) | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 3 (33.3) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 2 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (11.1) | 0 |
| 頭痛 | 1 (16.7) | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (11.1) | 0 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 月経困難症 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%) | Part I[a] 5 mg i.v Japanese (N=6) | 10 mg i.v White (N=8) | 10 mg i.v Japanese (N=8) | 10 mg s.c. White (N=8) | 10 mg s.c. Japanese (N=8) | Pooled Placebo White (N=4) | Pooled Placebo Japanese (N=6) | Part II[b] 10 mg s.c. Japanese (N=9) | Placebo Japanese (N=3) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 2 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 2 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| 水疱 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |

Note: TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.
Note: Table sorted by SOC by alphabetic order and PT by alphabetic order.
Each subject is counted only once for each system organ class and once for each preferred term.
a Subjects in Part I received a single dose of i.v. or s.c. caplacizumab or placebo at the indicated dose.
b Subjects in Part II received 10 mg s.c. caplacizumab or placebo daily for 7 days.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c103_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c103_s_t_te_j_i.rtf (30MAR2021 3:35)

## 表 2 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（ALX0681-C103 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%) | Part I[a] 5 mg i.v Japanese (N=6) | 10 mg i.v White (N=8) | 10 mg i.v Japanese (N=8) | 10 mg s.c. White (N=8) | 10 mg s.c. Japanese (N=8) | Pooled Placebo White (N=4) | Pooled Placebo Japanese (N=6) | Part II[b] 10 mg s.c. Japanese (N=9) | Placebo Japanese (N=3) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any Drug Related TEAE | 1 (16.7) | 3 (37.5) | 1 (12.5) | 2 (25.0) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 4 (44.4) | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 2 (22.2) | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (11.1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| 注射部位疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 発熱 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 挫傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n(%) | Part I[a] | | | | | | | Part II[b] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 5 mg i.v Japanese (N=6) | 10 mg i.v White (N=8) | 10 mg i.v Japanese (N=8) | 10 mg s.c. White (N=8) | 10 mg s.c. Japanese (N=8) | Pooled Placebo White (N=4) | Pooled Placebo Japanese (N=6) | 10 mg s.c. Japanese (N=9) | Placebo Japanese (N=3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 側腹部痛 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (16.7) | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 3 (33.3) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (11.1) | 0 |
| 頭痛 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (11.1) | 0 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 2 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 2 (25.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (22.2) | 0 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (11.1) | 0 |

Note: TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.
Note: Table sorted by SOC by alphabetic order and PT by alphabetic order.
Each subject is counted only once for each system organ class and once for each preferred term.
a Subjects in Part I received a single dose of i.v. or s.c. caplacizumab or placebo at the indicated dose.
b Subjects in Part II received 10 mg s.c. caplacizumab or placebo daily for 7 days.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c103_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c103_s_t_rel_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

## 2.5 TITAN 試験（ALX-0681-2.1/10 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-1]

### 2.5.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0681-2.1/10

**治験の標題**：

A Phase II, single-blind, randomised, placebo-controlled trial to study the efficacy and safety of anti-von Willebrand factor Nanobody administered as adjunctive treatment to patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura

後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者に補助治療として投与された抗 von Willebrand 因子ナノボディの有効性及び安全性を検討する第 2 相、単盲検、ランダム化、プラセボ対照試験

**治験調整医師**：

Dr. Flora. Peyvandi, Angelo Bianchi Bonomi Haemophilia & Thrombosis Centre, IRCCS Maggiore Hospital Foundation, University of Milan, Italy.

**治験実施医療機関**：

11 か国の 32 施設：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）

**公表文献**：

Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, Artoni A, Westwood JP, Mansouri Taleghani M, Jilma B, Callewaert F, Ulrichts H, Duby C, Tersago D; TITAN Investigators. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):511-22.

**治験期間：3 年**

最初の患者の組入れ日：2011 年 1 月 7 日

最後の患者の完了日：2014 年 3 月 14 日

**開発のフェーズ**：第 2 相

**目的**：

主要目的

- 血小板数の正常化までの期間の短縮：血小板数の正常化の達成により定義され、本正常化の最初の報告後 48 時間時に確認される。

副次目的（長期疾患転帰を含む）

- 治療に反応する被験者数の改善
- 血漿交換（PE）実施関連項目の減少
- 血液マーカーを含む、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の典型的症状の消失又は改善までの期間の短縮
- 増悪（血小板数の正常化後の血小板減少症再発で最後の連日 PE 後 1 日以上 30 日以内に連日 PE 治療再開を必要とすると定義）及び再燃（最後の連日 PE 後 30 日を超えて発現する TTP の新たな事象と定義）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）

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0681-2.1/10

- 臨床症状及び臓器機能の改善
- PE 治療期間内及びその後の治験薬投与期間（漸減を含む）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

**治験方法**：

本治験は第 2 相多施設共同、単盲検、並行デザイン、ランダム化、プラセボ対照試験であった。主な対象集団は、PE 治療が必要な、後天性 TTP の急性発作を有する成人症候性被験者とした。治験参加の適格性確認後、成人被験者を 1:1 の比率でランダム化しカプラシズマブ又はプラセボのいずれかを投与した。

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 法により急速注射した。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 分以内に治験薬 10 mg を皮下（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。治験薬の合計 1 日用量は、PE と併用投与した場合 10 mg 及び最後の PE 後の期間の場合 10 mg とした。1 日に 2 回の PE 実施が予定された場合、治験薬は PE 終了後 30 分以内に投与し、1 日用量は 20 mg とした。PE が 1 日 1 回未満の場合（すなわち、漸減中）、治験薬は 1 日 1 回投与した。治験薬投与は TTP 増悪による PE 再開の場合に最長合計投与期間が初回治験薬投与後 90 日までを限度として継続した。

欧州の Pediatric Investigation Plan に記載された要求事項に対応するため、Independent Ethics Committee/Institutional Review Board 及び治験責任医師が合意した施設では、本治験には適格性基準に合致した青年被験者（12～18 歳未満）の組入れを可能とした。青年被験者はランダム化しないこととし、カプラシズマブのみを投与することとした。青年被験者は成人と同じ投与スケジュールで体重に基づいた用量を投与することとした。

治験薬投与最終日後 30 日まで、被験者は治験の主要及び副次評価項目を評価され、再燃及び他の三次（長期）評価項目を最長 1 年間追跡することとした。組入れ、治験実施、安全性評価及び血小板数の正常化／再燃評価、再投与及び治験薬用量変更のための臨床検査パラメータは各施設の臨床検査室で評価した。PD 及び PK パラメータは中央又は専門臨床検査機関で分析した。

独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）は治験中に集積した安全性データをモニターし、治験継続について提言した。

**患者数**：

予定：成人 110 名

ランダム化：成人 75 名（カプラシズマブ群 36 名及びプラセボ群 39 名）

さらに、本治験は青年被験者の組み入れも可とした。青年被験者は組み入れられなかった。

本治験は組入れ率が低かったため、最後にランダム化された被験者が 1 か月追跡調査来院に達したとき、早期中止した。12 か月追跡調査来院を完了しなかった全被験者について、治験終了前に被験者が治験実施計画書に従った来院をしなかった場合に規定外の来院を実施した。

投与：72 名（カプラシズマブ群 35 名及びプラセボ群 37 名）

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0681-2.1/10

**評価**：

有効性：75 名（カプラシズマブ群 36 名及びプラセボ群 39 名）

安全性：72 名（カプラシズマブ群 35 名及びプラセボ群 37 名）

**診断及び選択基準**：

本治験の対象集団には PE 治療を必要とする、後天性 TTP の急性発作を有する症候性被験者を含めた。主な選択基準は以下のとおりとした：

1. 18 歳以上（成人）又は 12～18 歳未満（青年）
2. 男性又は女性、許容可能な避妊方法を受け入れる意思がある
3. TTP の臨床診断を有する患者
4. PE を必要とする（治験のランダム化前に 1 回の PE 実施は許容される）
5. 追跡調査が可能な患者
6. 同意説明文書及びアセント文書（青年で該当する場合）に署名及び日付が得られた

選択及び除外基準の詳細は治験総括報告書の本文に示した。

**治験治療**

**治験薬**：カプラシズマブ

剤形：注射剤

投与経路：IV、SC

用法・用量：

カプラシズマブは PE 実施に対する既定の時間に投与する。成人では、各治験薬投与はカプラシズマブ 10 mg とした。最初の治験薬投与は、IV Push 法による単回 IV 急速注射で投与し、その後 SC 投与した。その後の全治験薬投与は、該当する場合 PE 終了後 30 分以内又は前回投与の 24 時間以内に、連日 SC 注射とした。

青年被験者は成人と同じ投与スケジュールで体重に基づいた用量を投与することとした。

バッチ番号：

カプラシズマブの 7 バッチが治験期間中に IV Push 法による IV 急速注射用に施設に配送された。使用期限 2012 年 10 月のロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]；使用期限 2015 年 4 月のロット番号：[redacted]及び[redacted]。

カプラシズマブの 6 バッチが治験期間中に SC 注射用に施設に配送された。使用期限 2012 年 10 月のロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]；使用期限 2015 年 4 月のロット番号；[redacted]及び[redacted]。

**対照薬**：プラセボ

剤形：注射剤

投与経路：IV、SC

用法・用量：

識別不能なプラセボを同じ投与経路及びスケジュールに従って投与した。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0681-2.1/10

**バッチ番号**：

プラセボの 7 バッチが治験期間中に IV Push 法による IV 急速注射用に施設に配送された。使用期限 2012 年 10 月のロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]；並びに使用期限 2015 年 4 月のロット番号：[redacted]及び[redacted]。

プラセボの 6 バッチが治験期間中に SC 注射用に施設に配送された。使用期限 2012 年 10 月のロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]；並びに使用期限 2015 年 4 月のロット番号[redacted]及び[redacted]。

**投与期間**：

血小板数の回復は PE 治療期間に依存するため投与期間は不定で、最長 90 日までとした。連日 SC 投与期間は不定で、連日 PE との併用期間、最後の連日 PE 後 1 日目、該当する場合は PE 漸減との併用期間、及び PE 後 30 日間、治験薬を投与した。

**観察期間**：

本治験総括報告書には、全被験者の 1 か月追跡調査までのデータから得られた結果、並びに、1 か月追跡調査来院を超えて治験を継続した全被験者（治験の早期中止のため 12 か月追跡調査に達しなかった被験者を含む）の 1 か月から 12 か月追跡調査の間の利用可能な時点の結果を示す。

**評価基準**：

主要評価項目：

以下の基準に基づく血小板数の正常化までの期間：

- 血小板数 150,000 /µL（150x10$^9$/L）以上の回復

血小板数の正常化は、血小板数 150x10$^9$/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 150x10$^9$/L 以上及び乳酸脱水素酵素（LDH）が正常上限の 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）。

副次評価項目：

全評価項目はランダム化から治験薬投与終了後 30 日以内の期間に評価した。

- 完全寛解（血小板数の正常化が確認され増悪がないと定義）に達した被験者数及び割合
- TTP 増悪の被験者数及び割合（血小板数の正常化確認後、最後の連日 PE 後 1 日以上 30 日以内に連日 PE 治療の再開が必要な血小板減少症の再発と定義）並びに最初の TTP 増悪までの期間
- TTP が再燃（最後の連日 PE 後 30 日を超えて発現する TTP の新規事象と定義）した被験者数及び割合
- 連日 PE 実施数、使用した総血漿量及び連日 PE 日数
- PE 治療期間内及びその後の治験薬投与期間（漸減を含む）内の総死亡率
- 治験薬投与 Day 30（最終投与日来院）時及び 1 か月追跡調査時に血小板数 150x10$^9$/L 以上の被験者数及び割合
- 完全寛解時及び治験薬投与期間（漸減を含む）終了時に身体所見及び有害事象（AE）として確認された TTP 関連所見及び症状の消失又は改善（有害事象共通用語規準 v4.0 スケールでグレード 1 以上の改善）（それぞれの被験者数及び AE の総数）
- PE 治療関連 AE の発現頻度、例えば以下の事象であるが以下に限定しない：カテーテル挿入による出血、敗血症、カテーテル関連血栓症、気胸、水分過負荷、低酸素症、低血圧、アナフィラキシー様反応及び輸血関連急性肺障害

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0681-2.1/10

- 治験薬投与下での有害事象（TEAE）の発現頻度及び重症度、並びに治験薬との関連性
- 最終治験薬投与後 30 日以内の抗カプラシズマブ抗体（ADA）の発現
- PK 及び PD 特性

事後解析

- 安全性集団に基づく、実際の治療別及び治験期間別（連日 PE 期間、連日 PE 期間後投与中、及び最終治験薬投与後の 1 か月追跡調査）に要約した PE の量及び PE 日数
- 再発 TTP 疾患に関する基礎疾患活動性のマーカーとしての A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13（ADAMTS13）活性
- トロポニン（TnT 又は TnI）、クレアチニン及び LDH 値の正常化までの期間の探索的 Kaplan-Meier 解析
- 出血及び免疫関連の TEAE

**統計手法**：

全データは投与群別に要約した。さらに、適切な場合、全被験者を要約するために全投与群を含めた。

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、副次及び長期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日から、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、ランダム化前の 1 回の PE 実施の有無で層別した Kaplan-Meier 解析を Intent-to-Treat で実施した。何らかの原因による追跡調査からの脱落（死亡を含む）、又は評価項目を達成しなかったために、最初の治験薬投与後 30 日の規定期間に合致しなかった場合はデータを打ち切った。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%でプラセボと比較した。カプラシズマブによる血小板数の正常化までの期間の短縮はカプラシズマブによる von Willebrand 因子（vWF）の抑制（前臨床データに基づく）のため log-rank 検定は片側とした。

Kaplan-Meier 推定に加え、ベースライン時の疾患特性（ADAMTS13 活性 5%未満対 5%以上、vWF 濃度［連続］、最初の TTP 発作対再発の TTP、ランダム化前の 1 回の PE 実施の有無）及び投与期間を通したリストセチン・コファクター活性［RICO］抑制 20%未満の有無に対応する Cox 比例ハザード回帰モデルをカプラシズマブ群及びプラセボ群のハザード比及びそのハザード比の 95%信頼区間を推定するために用いた。これらの解析結果は治験総括報告書に記載した。

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（バイアスの可能性）の評価。これらの解析結果は治験総括報告書に記載した。

全ての安全性パラメータは投与群別に記述的に要約した。臨床検査の連続変数は、実測結果、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率として全ての利用可能な来院について投与群別に要約した。シフト表は血液学、凝固及び生化学パラメータについて示した。PD パラメータの被験者特性プロット並びに PD パラメータ及び投与別の要約統計量は安全性集団について示した。

独立 DSMB は治験中に発生した安全性データをモニターした（継続的な重篤な有害事象確認及び「早期安全性確認」すなわち治験実施計画書に従い、16 名［カプラシズマブ群 8 名及びプラセボ群 8 名］の治験薬投与が完了したとき）。「早期安全性確認」に基づき、DSMB は治験依頼者に治験実施計画書の変更なく治験を継続できることを勧告した。正式な中止基準による安全性の中間解析はカプラシズマブ群の被験者のうち 28 名に投与され、評価されたときに実施した。安全性の中間解析の検討により、DSMB は治

**治験実施計画書の識別コード：**ALX-0681-2.1/10

験実施計画書の変更なく治験を継続することを勧告した。DSMB によるデータの収集、解析及び検討の手順及び責任並びにその見解及び勧告の伝達及び記録は DSMB 規定に明記した。

**要約：**

有効性の結果：

主要評価項目である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く（p=0.005）、ランダム化前の 1 回の PE 実施の有無を考慮に入れたプラセボ群に対するカプラシズマブ群のハザード比（95%信頼区間）は 2.197（1.278, 3.778）であった。ランダム化前 24 時間以内に PE 治療を受けなかった被験者（n=69）では、血小板数の正常化までの期間の中央値はカプラシズマブ群で 3.00（2.74, 3.88）日、プラセボ群で 4.92（3.21, 6.59）日であった。ランダム化前 24 時間以内に PE 治療を受けた被験者（n=6）では、血小板数の正常化までの期間の中央値（95%信頼区間）はカプラシズマブ群で 2.44（1.92, 2.97）日、プラセボ群で 4.31（2.91, 5.68）日であった。

初回連日 PE 後の完全寛解はプラセボ群と比較してカプラシズマブ群の方が被験者の数及び割合が高く、カプラシズマブ群で 29 名（80.6%、95%信頼区間：64.0, 91.8）に対してプラセボ群で 18 名（46.2%、95%信頼区間：30.1, 62.8）であった。

30 日間の連日 PE 後期間における TTP 増悪はプラセボ群 11 名（28.2%、95%信頼区間：15.0, 44.9）と比較してカプラシズマブ群 3 名（8.3%、95%信頼区間：1.8, 22.5）の方が発現した被験者は少なかった。

TTP の再燃（最後の連日 PE 後 30 日を超えて発現した TTP 事象）はプラセボ群 3 名（7.7%、95%信頼区間：1.6, 20.9）と比較してカプラシズマブ群 11 名（30.6%、95%信頼区間：16.3, 48.1）の方が発現した被験者は多かった。カプラシズマブ群の 8 名では、再燃は治験実施計画書に従ったカプラシズマブ投与中断の 30 日以内に発現した。これら 8 名のうち 7 名はカプラシズマブ投与中止後 4～10 日以内に再燃し、投与期間中 ADAMTS13 活性 10%未満が継続したことから、基礎にある自己免疫活性が寛解しなかったことを示している（事後解析）。

連日 PE 期間中の 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。連日 PE 治療後期間中の、PE 日数の平均値±標準偏差はそれぞれ 4.5±3.84 日及び 7.0±5.28 日であった。全治験期間（1 か月追跡調査まで）中の PE 日数の平均値はそれぞれ 10.2±6.64 日及び 11.7±8.45 日であった。連日 PE 期間投与中の PE 量の平均値±標準偏差はカプラシズマブ群では 19923±8177.7 mL、プラセボ群では 28307±21393.7 mL であった。連日 PE 治療後期間中、PE 量の平均値±標準偏差はそれぞれ 14305±12157.6 mL 及び 25025±23478.4 mL であった。全治験期間（1 か月追跡調査まで）中の平均値はそれぞれ 36014±25935.3 mL 及び 41834±31183.2 mL であった（事後解析）。

連日 PE 期間内又は治験薬投与期間内に死亡は発現しなかった。治験薬投与終了と 1 か月追跡調査までの間に死亡が 2 件発現し、いずれもプラセボ群であった（プラセボ群の被験者の 5.1%）

血小板数 $150x10^9$/L 以上は治験薬投与 Day 30（最終治験薬投与日）時にプラセボ群の 30 名（76.9%；95%信頼区間：60.7, 88.9）と比較してカプラシズマブ群の 33 名（91.7%；95%信頼区間：77.5, 98.2）の被験者の方が多かった。1 か月追跡調査時の血小板数 $150x10^9$/L 以上はプラセボ群の 30 名（76.9%；95%信頼区間：60.7, 88.9）と比較してカプラシズマブ群の 29 名（80.6%；95%信頼区間：64.0, 91.8）であった。

PD 評価：RICO の平均値は治験薬投与期間を通してほぼ 20%未満に抑制された。カプラシズマブ群の vWF:Ag 濃度、及び FVIII:C 濃度は治験薬投与期間中に全体的に減少し、治験薬投与期間を通してプラセボ群より低かった。カプラシズマブ投与終了後、RICO の平均値は回復し、vWF:Ag 濃度及び FVIII:C 濃度は増加し、遅くとも 1 か月追跡調査までにプラセボ群の濃度と同様となった。

探索的解析（事後解析）では、LDH、トロポニン及びクレアチニンの臓器障害マーカーの正常化がより速い傾向が示された。

**治験実施計画書の識別コード：**ALX-0681-2.1/10

安全性の結果：

全治験薬曝露期間は両投与群間で同様であった。

カプラシズマブ群では合計 574 件の TEAE が 34 名（97.1%）に、プラセボ群では 545 件の TEAE が 37 名（100%）に報告された。本治験では器官別大分類（SOC）別で最もよく見られる TEAE は両投与群において「胃腸障害」及び「神経系障害」であった。

全体及び投与群別で、多くの TEAE の重症度は軽度であった。重度の TEAE が発現した被験者の割合はカプラシズマブ群の方がプラセボ群と比較して高かった（それぞれ 18 名［51.4%］対 14 名［37.8%］）。

プラセボ群の 2 名は治験薬投与終了（そのうち 1 名は死亡に至る AE のため治験薬投与中止）から 1 か月追跡調査までの期間に死亡した。両方の死亡は治験薬とおそらく関連なし／関連なしと考えられた。カプラシズマブ群で治験中に死亡した被験者はいなかった。

重篤な TEAE はカプラシズマブ群の 20 名（57.1%）及びプラセボ群の 19 名（51.4%）に報告された。SOC 別で最もよく見られる重篤な TEAE は「血液およびリンパ系障害」であり、カプラシズマブ群（14 名［40.0%］）とプラセボ群（13 名［35.1%］）の被験者で同様の割合で報告された。次によく見られる重篤な TEAE は「神経系障害」であり、カプラシズマブ群（5 名［14.3%］）がプラセボ群（3 名［8.1%］）より高かった。重篤な治験薬投与下での治験薬との関連ありの有害事象はカプラシズマブ群の 7 名（20%）に報告され、プラセボ群では報告されなかった。

臨床的に関連する出血の発現頻度は両投与群で低かったが、連日 PE の最初の 1 週間はカプラシズマブ群の方がプラセボ群と比較して高かった（6 名対 2 名）。いずれの投与群でも追跡調査の Day 3 若しくは 7 又は 1、2、3、6、若しくは 12 か月追跡調査で臨床的に関連する出血を発現した被験者はいなかった。出血の発現頻度が低かったことは修正 Immune thrombocytopenic purpura 出血スコアの平均値が低いことによって示され、ベースライン及び治験中を通して両投与群で見られた。

出血関連 TEAE を発現した被験者数及び割合はプラセボ群（14 名［37.8%］）よりカプラシズマブ群（19 名［54.3%］）の方が高かった。多くの出血関連 TEAE の重症度は軽度（84/101 件［83.2%］）又は中等度（14/101 件［13.9%］）であった。出血関連 TEAE のうち鼻出血が最もよく見られた基本語であった（カプラシズマブ群では 11 名［31.4%］に 16 件、プラセボ群では 4 名［10.8%］に 8 件見られ、全て軽度又は中等度であった。）。各群の 2 名が重篤な出血関連 TEAE を発現し、プラセボ投与の被験者 1 名は致死的な転帰であった。貧血はプラセボ群（8 名［21.6%］）と比較してカプラシズマブ群（3 名［8.6%］）の被験者で低い割合で報告された。貧血の 2 例（カプラシズマブ群の 2 名［5.7%］）のみが重度と考えられた；これらの 2 例のうち 1 例は重篤と考えられた（事後解析）。

免疫関連 TEAE のいずれかが発現した被験者数及び割合はプラセボ群（12 名［32.4%］）よりカプラシズマブ群（17 名［48.6%］）の方が高かった；多くの免疫関連 TEAE は重症度が軽度（43/65 件［66.2%］）又は中等度（20/65 件［30.8%］）であった。カプラシズマブ群の 1 名のみが PE 期間中にアレルギー性皮膚炎の重篤な TEAE を発現し、重症度は中等度、治験薬と関連の可能性あり及び PE と関連ありと判断された。この被験者は PE 期間中に 2 件のワクチン接種部位反応の非重篤な TEAE も発現し、両方とも重症度は重度、治験薬とおそらく関連なし／関連なしと考えられた（事後解析）。

治験薬の投与中止に至った TEAE のいずれかを発現した被験者数及び割合は両投与群とも低かったが、カプラシズマブ群（4 名［11.4%］）の方がプラセボ群（2 名［5.4%］）と比較して高かった。

出血パラメータ（血小板数、有効性パラメータを含まない）又は血液生化学検査には投与群間で臨床的に関連のある差は見られなかった。身体所見及びバイタルサインの結果について顕著な所見又は投与群間の差は見られなかった。

投与前に既存抗体が被験者の 13%に検出された。治験薬投与下での抗カプラシズマブ抗体（TE ADA）はカプラシズマブ群の被験者の 9%で検出され、プラセボ群の被験者では TE ADA は検出されなかった。カプラシズマブ群の免疫原性（既存抗体及び／又は TE ADA）の PK/PD パラメータへの影響は明らかではなかった。

また、既存抗体又は TE ADA と安全性所見の間に相関は見られなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0681-2.1/10

薬物動態の結果：

PK データよりカプラシズマブ群では、カプラシズマブ濃度の平均値が初回カプラシズマブ投与（IV 急速注射として投与）後 5～10 分で速やかにピークまで増加することが示された。カプラシズマブ血漿中濃度の平均値はカプラシズマブの SC 投与の投与期間中に定常状態に達した。カプラシズマブ投与中止後、カプラシズマブ血漿中濃度の平均値は減少し、1 か月追跡調査までに定量限界より低くなった。

結論：

結論として、本治験の主要評価項目を達成し、血小板数の正常化までの期間に臨床的に意義のある改善が見られた。すなわち、血小板数回復までの期間について統計的にプラセボ群に対するカプラシズマブ群の優越性が示された（p=0.005）。主な副次評価項目である完全寛解率、増悪数、PE の量及び日数の減少は治療効果を支持する結果であった。本治験の結果から標準的治療を受けている後天性 TTP を有する患者の治療としてカプラシズマブの臨床的有効性はプラセボに優る臨床的有効性が得られた。治験薬の安全性プロファイルは全体的に TTP を有する被験者に見られるものであり、カプラシズマブの薬理作用と一貫性があり、受け入れ可能なものであった。したがって、カプラシズマブのベネフィット・リスク評価は本治験の結果に基づき後天性 TTP を有する患者に良好であると考えられた。

後天性 TTP の治療のためのカプラシズマブのさらなる臨床開発を支持する結果であった。

**報告書の日付**：2015 年 5 月 29 日

## 2.6　HERCULES 試験（ALX0681-C301 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-2]

### 2.6.1　概要

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C301

**治験の標題**：

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.

後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者を対象としたカプラシズマブの有効性及び安全性を検討する第 3 相、二重盲検、ランダム化、並行群間、多施設共同プラセボ対照試験

**治験調整医師**：

Marie Scully, MD, MRCP, FRCPath, Department of Haematology, University College London Hospitals

**治験実施医療機関**：

15 か国の 55 施設：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）

**公表文献**：

Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK; HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2019;380(4):335-346.

**治験期間**：

最初の患者の組入れ日（First Visit）：2015 年 11 月 19 日

最後の患者の完了日（Last Visit）：2017 年 8 月 16 日

**開発のフェーズ**：第 3 相

**目的**：

- 主要目的
  - 更なる微小血管血栓症予防措置としての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
- 副次目的
  - 治験薬投与期間中の血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）関連の死亡、TTP の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カプラシズマブの効果を評価する
  - 全治験期間のカプラシズマブによる TTP の再発防止効果を評価する
  - 難治性 TTP に対するカプラシズマブの効果を評価する
  - 臓器障害のバイオマーカーに対するカプラシズマブの効果を評価する：乳酸脱水素酵素（LDH）、心筋トロポニン I（cTnI）、及び血清クレアチニン
  - 血漿交換（PE）パラメータ（PE の日数及び血漿量）、集中治療室（ICU）入室日数、入院日数に対するカプラシズマブの効果を評価する

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C301

- 有害事象（AE）
- 薬力学（PD）マーカー：von Willebrand 因子抗原（vWF:Ag）、凝固第 VIII 因子活性（FVIII:C）、リストセチン・コファクター活性（RICO）
- 薬物動態（PK）パラメータ
- 免疫原性（抗カプラシズマブ抗体［ADA］）

**治験方法：**

本治験は後天性 TTP の急性発症を有する被験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する第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本治験では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した。さらに、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並びに全治験期間中の TTP 再発、難治性 TTP 及び臓器障害マーカーの正常化までの期間を検討する評価項目に対するカプラシズマブ投与による有効性を評価した。

治験参加への適格性の確認後及び PE 開始後、被験者は 1:1 の比率でランダム化され、標準治療に追加してカプラシズマブ又はプラセボが投与された。ランダム化は Glasgow coma scale（GCS）の重症度で層別した。

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。

標準治療：

- ランダム化時の推定血漿量の 1～1.5 倍の血漿（例：新鮮凍結血漿、有機溶媒界面活性剤／ウイルス不活化血漿、寒冷上清成分）を用いて PE を 1 日 1 回実施した。ランダム化前の PE は治験責任医師の裁量で行った。
- 血小板数が 150x$10^9$/L 以上となってから、連日 PE を 2 日以上継続することとした。血小板数の正常化後の PE 漸減は、その頻度を 1 日 1 回未満に減らすことと定義し、できるだけ推奨しないが、考慮する場合、Medical Monitor と検討することとした。
- 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/日以上静脈内（IV）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 a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin repeats 13（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：他の免疫抑制薬（例：リツキシマブ）の使用は施設での標準的な診療に従って使用可能としたが、治験実施計画書でステロイド治療が必要とされていることを考慮することとした。

治験薬投与：

連日 PE 期間

- 初期 IV 投与：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 急速注射により単回初期用量の治験薬 10 mg を被験者に投与することとした。10 mg の IV 急速注射は最初の増悪又は再燃の治療のために実施する最初の PE 実施前にも実施することとした。
- 連日皮下（SC）投与：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 SC 注射で 1 日 1 回投与した。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C301

被験者は原則として連日 PE 期間中は入院することとした。例外については Medical Monitor と検討することとした。

30 日間の連日 PE 後期間

治験薬 10 mg の連日 SC 投与は連日 PE の終了後 30 日間継続することとした。この期間の PE 漸減の調整はしないこととした。退院後、（治験薬の準備及び SC 注射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。

投与延長期間

30 日を超えての治験薬投与延長は TTP 再発の多くの危険因子より決定し、免疫抑制治療を最適化して実施することとした。危険因子には ADAMTS13 活性プロファイル（週 1 回測定）、並びに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。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、免疫抑制治療の最適化を 30 日間の連日 PE 後期間の Week 3 来院時に開始を検討することとし、これには漸減したステロイド薬の漸増又は再開、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治療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。

TTP 再発

- 増悪は、血小板数の最初の回復（血小板数 150x$10^9$/L 以上で 5 日以内に連日 PE を中止）後の血小板減少症の再発で、連日 PE の再開を必要とし、30 日間の連日 PE 後期間中に発現するものと定義した。
- 再燃は、血小板数の最初の回復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 後期間後に発現するものと定義した。

増悪

TTP の最初の増悪時には、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。カプラシズマブ投与及び来院スケジュールは最初の投与期間中と同じとし、IV 急速注射、連日 PE（期間は不定）、連日 PE 後 30 日間及び必要な場合は投与延長期間中継続投与した。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治療を施設の診療に従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の再開はしないこととした。

投与延長期間中の再燃

投与延長期間中の治験薬投与を受けている間に被験者に最初の TTP 再発が見られた場合、適切な免疫抑制治療と併せて連日 PE を標準治療の一部として開始することとした。治験薬投与は最初の投与割付けにかかわらず、最初の投与割付け時の盲検性を維持して、非盲検でカプラシズマブを継続投与することとした。カプラシズマブ投与及び来院スケジュールは最初の投与期間中と同じとし、IV 急速注射、連日 PE（期間は不定）、連日 PE 後 30 日間及び必要な場合は投与延長期間中継続投与した。被験者に再度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治療を施設の診療に従って開始することとした。2 回目以降の再燃では治験薬投与の再開はしないこととした。

4 週間追跡調査（FU）期間中の再燃

治験薬投与完了後の FU 期間中に被験者に 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治療を施設の診療に従って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。

上述の通り、増悪又は再燃を 2 回以上経験した被験者には治験薬投与の再開はしないこととした。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C301

**患者数**：

予定：

予定被験者数は約 132 名の成人被験者とし、1:1 の比率で 2 群にランダム化され、ランダム化前の神経学的合併症の重症度により層別された（GCS スコア 12 以下又は GCS スコア 13 以上 15 以下）。

ランダム化：

合計 145 名の被験者（カプラシズマブ群 72 名及びプラセボ群 73 名）が本治験に組み入れられた（すなわち、ランダム化された）。

投与：144 名（カプラシズマブ群 71 名、プラセボ群 73 名）

**評価**：

有効性：145 名（カプラシズマブ群 72 名、プラセボ群 73 名）

安全性：144 名（カプラシズマブ群 71 名、プラセボ群 73 名）

**診断及び選択基準**：

後天性 TTP の臨床診断を有し、連日 PE の開始が必要な成人。

主な選択基準を以下のとおりとした。

- 同意説明文書（ICF）の署名時に 18 歳以上の成人男性又は女性。
  治験実施計画書 v3.0-小児 v1.0 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。本治験では、小児／青年の組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とおりとした。

- 血小板数 $100x10^9$/L 以上
- 血小板数が $30x10^9$/L 超の場合（非典型溶血性尿毒症症候群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管感染症の臨床所見
  - 非典型溶血性尿毒症症候群
  - 造血幹細胞、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）

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C301

- ビタミン K 拮抗薬
- ヘパリン又は低分子量ヘパリン
- アセチルサリチル酸以外の非ステロイド性抗炎症剤

- 悪性動脈性高血圧
- 末期の悪性腫瘍等、TTP と関連するものを除き、余命が 6 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患者

**治験治療**

**治験薬：**

カプラシズマブ又はプラセボ

剤形：

治験薬は以下を含むキットとして提供された。

- 再調製用の凍結乾燥粉末を含むガラスバイアル（カプラシズマブ又はプラセボのいずれかを含む。詳細は以下を参照）
- 再調製用の溶剤を含むプレフィルドガラスシリンジ（注射用水［WFI］を含む）。
- 再調製用の溶剤の移動とその後の再調製した薬剤の回収を容易にする医療機器「バイアルアダプター」
- SC 注射用の安全針（最初の IV 急速注射用の針はキットに含まれない）
- アルコールパッド 2 枚

治験薬成分の詳細：

- カプラシズマブ 10 mg –注射液用 凍結乾燥粉末：
  - カプラシズマブ 12.5 mg と賦形剤を含む凍結乾燥物が充填された FluroTec®ブチルストッパー付 ISO 2R ガラスバイアル（以下参照）
  - 活性物質：カプラシズマブ（抗 von Willebrand 因子（vWF）ナノボディ）。
  - 活性：カプラシズマブは vWF の A1 ドメインに直接作用し、（超高分子量）vWF と血小板糖タンパク質 Ib 受容体糖タンパク質との相互作用を特異的に阻害し、それによって（超高分子量）vWF を介した血小板凝集を抑制する。
  - 含量：1 バイアルにカプラシズマブ 12.5 mg が含まれる。これには、再調製及び液体の移動中に損失する可能性のある最大 2.5 mg のカプラシズマブを補うため過剰充填されている。製剤は、付属のキットを使用して WFI 1 mL で再調製し、カプラシズマブ 10 mg 投与が可能となる。
  - 賦形剤：バイアル当たりクエン酸 0.21 mg、クエン酸三ナトリウム二水和物 5.58 mg、スクロース 70 mg、ポリソルベート 80 0.11 mg（pH 6.5±0.5）
  - 剤形：注射液用の粉末；WFI で注射液を再調整する。
  - 投与経路：IV（初回投与及び初回増悪又は再燃後の初回 PE 実施前）、SC（その後の全投与）
- プラセボ - 注射液用 凍結乾燥粉末：

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C301

- 賦形剤を含む凍結乾燥物が充填された FluroTec®ブチルストッパー付 ISO 2R ガラスバイアル（以下参照）
- 活性物質：該当しない。プラセボの成分は実薬治験薬と同じで、活性物質を含まない。
- 活性、含量：該当しない
- 賦形剤：バイアル当たりクエン酸 0.21 mg、クエン酸三ナトリウム二水和物 5.58 mg、スクロース 70 mg、ポリソルベート 80 0.11 mg（pH 6.5±0.5）
- 剤形：注射液用の粉末；WFI で注射液を再調整する。
- 投与経路：IV（初回投与及び初回増悪又は再燃後の初回 PE 実施前）、SC（その後の全投与）

**投与経路**：IV（初回投与及び初回増悪又は再燃後の初回 PE 実施前）、SC（その後の全投与）

**用法・用量**：10 mg/日

**バッチ番号**：

- 製品コード及びバッチ番号（使用期限）
  - カプラシズマブ：[redacted]（2016 年 1 月）、[redacted]（2019 年 2 月）、[redacted]（2020 年 12 月）
    バッチ [redacted] 及び [redacted] の使用期限は、（60 ヵ月まで）期間延長のため治験実施中にそれぞれ 2017 年 1 月及び 2020 年 2 月に延長された。
  - プラセボ：[redacted]（2019 年 12 月）

**投与期間**：治験薬投与期間、投与延長期間及び非盲検投与期間（観察期間参照）

**観察期間**：

被験者毎の予定治験期間は 2～6 か月の範囲であった。

- スクリーニング期間：ICF 署名からランダム化まで
- 治験薬投与期間：連日 PE 期間（期間不定）及び 30 日間の連日 PE 後期間
- 投与延長期間：7 日延長、最長 28 日、すなわち 4 回 x7 日
- 非盲検投与期間：30 日間の連日 PE 後期間中の増悪又は投与延長期間中の再燃が発現した場合（最初の増悪又は再燃）、被験者に連日 PE の再開及び最適化した免疫抑制治療と併せて非盲検でカプラシズマブを投与することとした。カプラシズマブ投与及び来院スケジュールは最初の投与期間中（連日 PE［期間不定］及び 30 日間の連日 PE 後期間）及び該当する場合は投与延長期間と同じとした。
- 4 週間 FU 期間：FU 来院は治験薬投与最終日後 7 及び 28 日に実施することとした。

**評価基準**：

**治験手順**

- スクリーニング
  - 同意取得
  - 適格性基準の確認
  - TTP 歴（及び可能な場合は入院時の ADAMTS13 活性レベル）を含む病歴
  - GCS

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C301

- 出血評価
- 血小板数、血液塗抹標本、血清クレアチニン（院内）
- 妊娠検査（尿及び血液）
- 人口統計学的特性
- 併用薬
- AE

- 治験薬投与期間及び FU 期間
  - ランダム化（FU 中は除く）
  - 治験薬投与及び PE+ステロイド薬（FU 中は除く）
  - 血小板数、血液塗抹標本
  - LDH、血清クレアチニン、cTnI、ADAMTS13 活性
  - 補体因子 C5a 及び C5b-9（FU 中は除く）
  - 神経系の評価（昏睡、昏迷、発作、失見当識／錯乱、不全片麻痺／片麻痺、局所神経障害、激越、構語障害を含む）
  - 認知評価（標準化ミニメンタルステート検査［SMMSE］）
  - 臨床的に重大な TTP 事象
  - AE、安全性臨床検査パラメータ、身体所見、心電図（ECG）、バイタルサイン
  - 併用薬
  - 出血評価
  - PK（FU 中は除く）、PD パラメータ（vWF:Ag、FVIII:C 及び RICO）
  - 免疫原性（ADA）

評価基準：

主要評価項目：

最初に血小板数が 150x10$^9$/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

主な副次評価項目：

主な副次評価項目は以下のとおり階層的に順序付けられる：

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
2. 全治験期間（4 週間の FU 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 が正常上限（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≤1xULN 及び cTnI≤1xULN、並びに血清クレアチニン≤1xULN までの期間

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C301

他の副次評価項目

- 治験薬投与中（延長を含む）及び治験薬投与終了後に TTP 再発が認められた被験者の割合、並びに当該事象の数
- 全治験期間（4 週間の FU 期間を含む）に治験薬投与下での臨床的に重要な TTP 関連事象が認められた被験者の割合、及び当該事象の数
- Day 5 までの血小板数の曲線下面積（血小板数が 150x$10^9$/L 以上の場合は、150x$10^9$/L 時まで）
- 4 つの期間中の死亡率：最初の連日 PE 期間、全治験薬投与期間、FU 期間（治験薬投与中止後 4 週間）及び全治験期間
- 臓器障害マーカー：LDH≤1xULN までの期間
- 臓器障害マーカー：cTnI≤1xULN までの期間
- 臓器障害マーカー：血清クレアチニン≤1xULN までの期間
- 4 つの期間で臓器障害マーカー（cTnI 及び血清クレアチニン）が 1xULN を超えて増加した被験者の割合：最初の連日 PE 期間、全治験薬投与期間、FU 期間（治験薬投与中止後 4 週間）及び全治験期間
- 30 日間の連日 PE 後期間の Day 1、2、3、4 及び 5 並びに Week 1 及び 5、最初及び最後の FU 来院時の神経学的評価に基づく神経症状のある被験者の割合
- 30 日間の連日 PE 後期間の Day 1、2、3、4 及び 5 並びに Week 1 及び 5、最初及び最後の FU 来院時の SMMSE 合計スコアのベースラインからの変化量
- 30 日間の連日 PE 後期間の Day 1、2、3 及び 4 並びに Week 1 及び 5、最初及び最後の FU 来院時に心虚血及び不整脈／伝導異常、又はその一方の所見を有する被験者の割合
- 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、治験薬投与期間中の最後の週 1 回来院）に血小板数が 150x$10^9$/L 以上の被験者の割合
- 連日 PE 中止までの期間
- 出血事象（出血 treatment-emergent adverse event［TEAE］）
- 1 件以上の治験薬投与下での血栓塞栓症（MedDRA 標準検索式［SMQ］に基づく塞栓症及び血栓症［動脈、静脈、及び血管の種類不明並びに動脈と静脈の混合］）を有する被験者の割合
- 重篤な有害事象及び有害事象
- PE パラメータ：2 つの期間の日数と総量（絶対及び正常化）：最初の連日 PE 期間及び全治験薬投与期間
- 4 つの期間における ICU 滞在日数及び入院日数：最初の連日 PE 期間、全治験薬投与期間、FU 期間（治験薬投与中止後 4 週間）及び全治験期間
- PD パラメータ：vWF:Ag、FVIII:C、RICO
- PK パラメータ
- 免疫原性（ADA）

主な副次評価項目を構成する個々の項目も「他の副次評価項目」として別々に解析した。

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C301

**統計手法：**

サンプルサイズ：

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 150x$10^9$/L 以上となった後 5 日以内に連日 PE を中止した場合）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。必要なサンプルサイズは有意水準 5%で両側 Log-rank 検定を用いて血小板数の正常化までの期間の有意な短縮を検出するため 80%以上の検出力が得られるように算出された。発現期間は 2.5 年とみなし、発現までの期間は 45 日と設定した。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中央値の短縮が 40%（血小板数正常化率の比 1.67）と推定した。プラセボ群の正常化までの期間の中央値を 7 日と仮定すると、これに対応するカプラシズマブ群の正常化までの期間の中央値は 4.2 日となる。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、総サンプルサイズは被験者 132 名（事象数 121 件）で検出力は 80%となる。計画した総サンプルサイズの被験者 132 名は、大規模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、最初の主要な副次評価項目の 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%の発現割合と想定される。

ランダム化：

被験者は 1 対 1 の比率で 2 群のいずれかにランダム化された。ランダム化は神経学的合併症の重症度（GCS12 以下又は GCS13 以上 15 以下）により層別された。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。

主要評価項目の解析：

カプラシズマブ群とプラセボ群における血小板数の正常化までの期間は、Kaplan-Meier（KM）解析に基づく両側層別 Log-rank 検定を実施し、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 以上 15 以下）を用いた。結果の p 値を有意水準 5%と比較した。

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

血小板数の正常化までの期間は、ランダム化後の最初の治験薬の IV 初期投与の時点から算出した。KM 解析では、何らかの理由で最初の治験薬投与後の規定の期間である 45 日に満たない場合（例：本期間内に評価項目を達成しなかった場合又は追跡不能の被験者）は観察を打ち切った。

副次評価項目の解析：

主な副次評価項目

主な副次評価項目に対して検証的な仮説検定を実施した。5%の family-wise error rate で偽陽性の結論に至る割合を制御するために、固定順序法を適用した。主な副次評価項目を階層的に順序付けた。これにより、検定が事前に規定した順序で実施され、より高位の評価項目（主要評価項目を含む）に対して検定された全ての帰無仮設が棄却される場合、これらの評価項目について調整なしで同じ名目有意水準 5%で統計的に検定することができる。特定の評価項目で検定が統計的に有意でなかった場合、すなわち順序が中断された場合、残りのより下位の評価項目の検証的な検定は実施しないこととした。主な副次評価項目の 2 群間の統計的比較は以下の計画した解析により実施した（階層順）。

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：脳血管発作又は心筋梗塞）を発現した被験者の割合：神経学的合併症の重症度（ランダム化に用いた層別因子）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定。両群に

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C301

ついて、非盲検のカプラシズマブへの移行前に発現した事象のみを本解析で評価した。

2. 全治験期間（4 週間の FU 期間を含む）に TTP 再発が認められた被験者の割合：神経学的合併症の重症度（ランダム化に用いた層別因子）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定。両群について、非盲検のカプラシズマブへの移行前に発現した事象のみを本解析で評価した。
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 ULN を超えると定義される難治性 TTP の被験者の割合：神経学的合併症の重症度（ランダム化に用いた層別因子）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定。
4. 3 つの臓器障害マーカーの正常化までの期間：神経学的合併症の重症度及び LDH のみ（cTnI 又は血清クレアチニンを除く）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。評価項目を達成する前にいずれかの初回投与群から非盲検のカプラシズマブへ移行した被験者は移行した時点で打ち切った。

他の副次評価項目

全ての他の評価項目は標準統計量（必要に応じて、観察数、平均値、標準偏差、及び割合）、又は KM 解析を用いて要約した。

**要約：**

集団の特性：

合計 145 名の被験者がランダム化され（すなわち、intent-to-treat 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、安全性集団及び modified intent-to-treat 集団に含まれた。カプラシズマブ群にランダム化された被験者 1 名は最初の治験薬投与前に同意を撤回した。

被験者の人口統計学的特性は後天性 TTP を有する集団で予想されるとおりであった。ベースラインの疾患特性は、カプラシズマブ群に不利な TTP 発作の既往、疾患重症度、ADAMTS13 活性、及び臓器障害マーカーcTnI 及び LDH 濃度を除き投与群間でおおむね不均衡は認められなかった。特に、プラセボ群と比較して、カプラシズマブ群では再発発作を有する被験者が少なく、治験組入れ時に非常に重症の疾患を有する特徴が多く見られた。また、ADAMTS13 活性レベルが 10%未満の被験者の割合はプラセボ群と比較してカプラシズマブ群の方が低かった。cTnI 及び LDH 濃度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。

有効性の結果：

主要評価項目

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 150x$10^9$/L 以上となった後 5 日以内に連日 PE を中止した場合と定義）は、KM 解析及び層別 Log-rank 検定に基づき二重盲検（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な減少を示した（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 DB プラセボ群のハザード（又は血小板数正常化率）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。

主な副次評価項目

DB 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）。

- DB 治験薬投与期間中に TTP に関連する原因での死亡は、DB プラセボ群では 3 名（4.1%）であったが、DB カプラシズマブ群では認められなかった。
- DB 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

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C301

ボ群 28 名（38.4%）に認められた。

- DB 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。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。全ての他の治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントは各投与群 1 名以下で報告された。

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。FU 期間中に TTP 再発（すなわち、再燃）を経験した DB カプラシズマブ群の被験者 6 名で、ADAMTS13 活性レベルは治験薬投与終了時に 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。

全体として、PE 期間及びその後 30 日間のカプラシズマブ投与中に被験者の約 70%が発現している TTP 発作から回復した。30 日間の連日 PE 後期間終了時に進行中の疾患活動性の所見を有する被験者のほとんどで、免疫抑制薬の最適化と併せて最長 4 週間のカプラシズマブ投与を延長した結果、発現している TTP 発作からの回復が認められた。30 日間の連日 PE 後期間終了時に進行中の疾患活動性の所見を有する被験者の少数で、免疫抑制薬が更に最適化される必要がある可能性があった。したがって、実際の診療現場では、TTP 再燃からこのような患者を保護するために、発現している TTP 発作から回復するまではカプラシズマブ投与を延長すべきである。

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 は、DB 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）。

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。3 つの臓器障害マーカーを個別に検討した結果、3 つの臓器障害マーカーのそれぞれの正常化までの期間の中央値は DB プラセボ群と比較して DB カプラシズマブ群の方が数値的に早かった。

連日 PE 期間中、DB カプラシズマブ群 31 名（43.7%）及び DB プラセボ群 34 名（46.6%）で cTnI 濃度が上昇した。プラセボ群の 2 名において、この期間の cTnI 濃度が最大の時点で心筋梗塞が AE として報告された。連日 PE 後期間中、DB カプラシズマブ群 10 名（15.4%）及び DB プラセボ群 16 名（25.0%）で cTnI 濃度上昇が認められた。これらの被験者のうちカプラシズマブ群の 1 名及びプラセボ群の 1 名で、この期間の cTnI 濃度が最大の時点で心筋梗塞が AE として報告された。FU 期間中、DB カプラシズマブ群 2 名（3.0%）及び DB プラセボ群 2 名（5.1%）に cTnI 濃度上昇が認められた。これらの被験者のうちカプラシズマブ群で cTnI 上昇が認められた 1 名及びプラセボ群で cTnI 上昇が認められた 1 名で、心筋梗塞が投与期間中に AE として報告され、FU 期間開始時に継続中の AE として報告された（上述も参照）。

連日 PE 期間中、DB カプラシズマブ群 11 名（15.5%）及び DB プラセボ群 18 名（24.7%）に血清クレアチニン濃度上昇が見られた。連日 PE 後期間中、DB カプラシズマブ群 12 名（18.5%）及び DB プラセボ群 10 名（15.6%）に血清クレアチニン濃度上昇が見られた。FU 期間中、血清クレアチニン濃度上昇はそれぞれ 2 名（3.0%）及び 1 名（2.6%）に認められた。これらの被験者のいずれも透析による治療は必要としなかった。

他の副次評価項目

被験者の多くは Day 4 までに血小板数 $150x10^9$/L 以上を達成し、この時点で DB カプラシズマブ群（75.8%）は DB プラセボ群（56.1%）と比較して基準を達成した被験者が多かった。

全治験期間中の治験薬投与下での臨床的に重大な TTP 関連事象（治験責任医師による判断）はカプラシズマブ群の 36.1%及びプラセボ群の 60.3%に被験者に認められた。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C301

ベースラインで DB カプラシズマブ群 11 名（16.9%）及び DB プラセボ群 14 名（22.6%）は神経学的症状を有していた。連日 PE 期間中に神経学的症状を有する被験者数は両投与群で減少し、連日 PE 中止 1 週間後には DB カプラシズマブ群 3 名（4.6%）及び DB プラセボ群 7 名（11.3%）であった。30 日間の連日 PE 後期間の終了までに、神経学的症状を有する被験者数は更に両投与群で 2 名まで減少し、Day 28 の FU 来院時には DB カプラシズマブ群で 1 名及び DB プラセボで 2 名であった。

ベースライン時、SMMSE の中央値（最小値～最大値）は DB カプラシズマブ群 28（0～30）及び DB プラセボ群 27（0～30）であった。投与期間中、SMMSE スコアは両投与群で増加（すなわち、改善）し、連日 PE 期間中の Day 5 では DB カプラシズマブ群 30（7～30）及び DB プラセボ群 29（0～30）、30 日間の連日 PE 後期間の終了時には DB カプラシズマブ群 30（7～30）及び DB プラセボ群 30（19～30）であった。Day 28 の FU 来院時、SMMSE の中央値（最小値～最大値）は DB カプラシズマブ群 30（23～30）及び DB プラセボ群 30（21～30）であった。

全治験薬投与期間中のカプラシズマブ投与の結果、PE 日数の平均値は約 38%減少（3.6 日減少）した。

全治験薬投与期間中のカプラシズマブ投与の結果、ICU 滞在期間の平均値は約 65%減少（6.3 日減少）し、入院期間の平均値は約 31%減少（4.5 日減少）した。

薬力学の結果：

全治験薬投与期間を通してカプラシズマブ群で RICO の平均値は 20%未満（中和の目標値）まで抑制された。PD パラメータの vWF:Ag 濃度の平均値及び FVIII:C 濃度の平均値は投与初期（連日 PE 期間）に低下し、全治験薬投与期間を通してカプラシズマブ群はプラセボ群より低かった。

カプラシズマブ投与中止後、RICO の平均値は回復し、vWF:Ag 濃度の平均値及び FVIII:C 濃度の平均値は増加し、FU 期間中のプラセボ群の濃度と同様であった。

安全性の結果：

DB 投与期間の治験薬曝露期間の中央値（最小値～最大値）は、DB カプラシズマブ群では 35（1～65）日、DB プラセボ群では 23（2～66）日であった。非盲検（OL）投与期間中、OL カプラシズマブ投与期間の中央値（最小値；最大値）は 36.5（3～65）日であった。プラセボ群にランダム化された被験者の曝露期間の中央値は、再発後の OL カプラシズマブへの移行のため短かった。

全治験期間中、DB カプラシズマブ群 69 名（97.2%）及び DB プラセボ群 71 名（97.3%）に 1 件以上の TEAE が報告された。OL カプラシズマブ群では、25 名（89.3%）に 1 件以上の TEAE が報告された。治験中に 4 件の死亡が見られ、3 名は全治験薬投与期間中（全てプラセボ群）に死亡し、カプラシズマブ群の 1 名は被験者が実薬を使用していない FU 期間中に死亡した（事象は治験責任医師により治験薬投与と関連ないと評価された）。

全治験期間中、重篤な有害事象（SAE）は DB カプラシズマブ群 28 名（39.4%）及び DB プラセボ群 39 名（53.4%）に報告された。OL カプラシズマブ群の 7 名（25.0%）に 1 件以上の SAE が報告された。治験実施計画書に従い、TTP 再発は SAE として報告することとした。報告された最も頻度が高い SAE は TTP であり、DB カプラシズマブ群 9 名（12.7%）は DB プラセボ群 29 名（39.7%）と比較して少なかった。

治験責任医師により少なくとも治験薬と関連の可能性ありと判断された SAE は、全治験期間に DB カプラシズマブ群 10 名（14.1%）及び DB プラセボ群 4 名（5.5%）であった。DB カプラシズマブ群で最もよく見られた治験薬投与下での SAE は鼻出血であった（4 名［5.6%］）。

DB カプラシズマブ群 5 名（7.0%）及び DB プラセボ群 9 名（12.3%）に、治験薬中止に至る TEAE が報告された。治験薬中止に至った TTP（DB カプラシズマブ群 1 名［1.4%］及び DB プラセボ群 2 名［2.7%］）を除くと、治験薬中止に至る全 TEAE は各投与群で 1 名以下であった。OL カプラシズマブ群の 1 名（3.6%）に治験薬中止に至る TEAE が報告された。これは TTP 再発の事象と考えられ、治験実施計画書に従って、治験薬中止が必要であった。

全治験期間に最もよく見られた TEAE の器官別大分類は一般・全身障害および投与部位の状態（DB カプ

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C301

ラシズマブ群 37 名［52.1%］及び DB プラセボ群 36 名［49.3%］）、胃腸障害（DB カプラシズマブ群 36 名［50.7%］及び DB プラセボ群 27 名［37.0%］）、及び神経系障害（DB カプラシズマブ群 32 名［45.1%］及び DB プラセボ群 27 名［37.0%］）であった。

基本語別では、全治験期間中に報告された頻度が最も高かった TEAE は TTP（DB カプラシズマブ群 9 名［12.7%］及び DB プラセボ群 29 名［39.7%］）、鼻出血（DB カプラシズマブ群 23 名［32.4%］及び DB プラセボ群 2 名［2.7%］）、頭痛（DB カプラシズマブ群 16 名［22.5%］及び DB プラセボ群 6 名［8.2%］）であった。カプラシズマブ群の鼻出血及び頭痛の TEAE の頻度は、連日 PE 期間中（鼻出血 9 名［12.7%］及び頭痛：3 名［4.2%］）より連日 PE 後期間中（鼻出血：15 名［23.1%］及び頭痛：11 名［16.9%］）の方が高かった。OL カプラシズマブ群の TEAE の種類は DB カプラシズマブ群と同様であった。

TEAE は多くの被験者（DB カプラシズマブ群 28 名［39.4%］及び DB プラセボ群 27 名［37.0%］）で重症度は軽度であった。中等度の TEAE は DB カプラシズマブ群 26 名（36.6%）が DB プラセボ群 20 名（27.4%）と比較して高い頻度で報告された。重度の TEAE は DB カプラシズマブ群 15 名（21.1%）と比較して DB プラセボ群 24 名（32.9%）の方が高い頻度で報告された。

最も高い頻度で報告された投与と関連がある TEAE は鼻出血（DB カプラシズマブ群 17 名［23.9%］及び DB プラセボ群 1 名［1.4%］）、歯肉出血（DB カプラシズマブ群 8 名［11.3%］及び DB プラセボ群 0 名）、挫傷（DB カプラシズマブ群 5 名［7%］及び DB プラセボ群 3 名［4.1%］）であった。OL カプラシズマブ群では、20 名（71.4%）に治験責任医師により少なくとも関連の可能性ありと判断された TEAE が報告された。

特に注目すべき有害事象

全治験期間中の出血イベントの TEAE（SMQ「出血」）は、DB カプラシズマブ群 49 名（69.0%）及び DB プラセボ群 49 名（67.1%）に報告された。OL カプラシズマブ群の合計 22 名（78.6%）に 1 件以上の出血に関連する TEAE が報告された。

最もよく見られた出血イベントの TEAE は鼻出血（DB カプラシズマブ群 23 名［32.4%］及び DB プラセボ群 2 名［2.7%］）、歯肉出血（DB カプラシズマブ群 13 名［18.3%］及び DB プラセボ群：1 名［1.4%］）であった。全治験期間中の出血イベントの TEAE の多く（DB カプラシズマブ群 27 名［38%］及び DB プラセボ群：27 名［37%］）は重症度が軽度であった。

治験薬投与期間中のほとんどの出血イベントの TEAE は治験責任医師により治験薬と関連ありと考えられた（DB カプラシズマブ群：33 名［46.5%］；DB プラセボ群：17 名［23.3%］）。治験薬と関連ありと考えられた出血イベントの TEAE の多くは、被験者の治験完了時に回復していた。

投与と関連ありの出血イベントの SAE は DB カプラシズマブ群 8 名（11.3%）及び DB プラセボ群 3 名（4.1%）に報告された。最も高頻度に報告された投与と関連ありの出血 SAE は鼻出血（DB カプラシズマブ群 4 名［5.6%］及び DB プラセボ群：0 名）であった。

他の重要な有害事象

全治験期間中の過敏症反応（SMQ 過敏症）は DB カプラシズマブ群 24 名（33.8%）及び DB プラセボ群 22 名（30.1%）に報告された。カプラシズマブが投与された被験者に治験薬に対するアナフィラキシーの報告はなかった。アナフィラキシー性輸血反応（すなわち、PE 及び輸血に起因する過敏症反応）が DB カプラシズマブ群 1 名（1.4%）及び DB プラセボ群 3 名（4.1%）に報告され、アレルギー性輸血反応が DB カプラシズマブ群 2 名（2.8%）及び DB プラセボ群 1 名（1.4%）に報告された。

最も高頻度で報告された過敏症反応は蕁麻疹（DB カプラシズマブ群 12 名［16.9%］及び DB プラセボ群 5 名［6.8%］）、発疹（DB カプラシズマブ群 5 名［7.0%］及び DB プラセボ群：9 名［12.3%］）、アナフィラキシー性輸血反応（すなわち、PE 及び輸血に起因する過敏症反応）が DB カプラシズマブ群 1 名［1.4%］及び DB プラセボ群：3 名［4.1%］）に報告され、他の全ての過敏症反応は各投与群 2 名以下に発現した。過敏症反応と既存抗体（pre-Ab）及び薬物誘発性の治験薬投与下で産生された抗カプラシズマブ抗体（TE ADA）の存在との関連は見られなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C301

SMQ で特定した、血栓塞栓性イベントの発現頻度は、DB カプラシズマブ群 14 名（19.7%）が DB プラセボ群 37 名（50.7%）と比較して低かった。最も高頻度に報告された血栓塞栓性イベントは TTP（DB カプラシズマブ群 9 名［12.7%］及び DB プラセボ群 29 名［39.7%］）、深部静脈血栓症（DB カプラシズマブ群 3 名［4.2%］及び DB プラセボ群 1 名［1.4%］）、心筋梗塞（DB カプラシズマブ群 1 名［1.4%］及び DB プラセボ群 3 名［4.1%］）であった。OL カプラシズマブ群では、4 名（14.3%）に TTP が報告され、1 名（3.6%）に大静脈血栓症が報告された。

治験中の妊娠はなかった。

臨床検査結果

一般に、ベースラインで血液学的パラメータに異常が見られた被験者はベースライン後の全時点で正常範囲内の値の方向への改善を示し、改善は FU 来院（Day 28）まで維持された。

両投与群でベースラインのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、及びビリルビン値の平均値が上昇していた。全パラメータについて、両投与群のベースライン後の値は安定を維持するか正常範囲内に回復した。血清クレアチニン及び C-反応性蛋白の異常な高値がベースラインで見られ、両パラメータの平均値は両投与群で治験の経過中に減少し、FU 来院までに最小値に達した。投与群間で重大な不均衡はなかった。

最も高頻度に報告された臨床検査異常に関する TEAE は低カリウム血症（DB カプラシズマブ群 6 名［8.5%］及び DB プラセボ群 14 名［19.2%］）、貧血（DB カプラシズマブ群 4 名［5.6%］及び DB プラセボ群 6 名［8.2%］）、高血糖（DB カプラシズマブ群 4 名［5.6%］及び DB プラセボ群 4 名［5.5%］）であった。DB カプラシズマブ群で報告された全臨床検査関連 TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。DB プラセボ群では、貧血、高血糖、低カリウム血症、低リン酸血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（全て DB プラセボ群の 1 名に報告された）の事象が重度と報告された。他の全ての TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。

他の安全性パラメータ

バイタルサイン（体温、脈拍、及び血圧）の平均値は投与群間で同様であった。バイタルサインに関する TEAE の多くは重症度が軽度又は中等度であった。

治験薬投与下の身体所見の異常については投与群間で重大な不均衡はなかった。

全ての ECG 関連 TEAE の重症度は、重度と報告された DB カプラシズマブ群の 1 名の心室細動の SAE 及び DB プラセボ群の 1 名の心筋梗塞の SAE を除き、軽度又は中等度であった。

薬物動態の結果：

連日 PE 後期間中の血漿中カプラシズマブ濃度の平均値は 441 ng/mL～529 ng/mL であった。一般に、カプラシズマブ投与 Day 3 時点で、データを有する全ての被験者の RICO レベルは 20%未満であり治験薬投与期間中継続した。これはカプラシズマブが投与された全ての被験者で目標薬物濃度に達し、維持することが可能であったことを示している。

本治験で用いた用量（1 日 10 mg）は望ましい RICO 抑制、その結果として TTP 患者の（超高分子量）vWF の血小板結合能を抑制するために適切であると考えられる。

免疫原性の結果：

Pre-Ab はカプラシズマブ群 56.7%（55/97 名）及びプラセボ群（DB 期間）63%（46/73 名）の両群で同様の発現割合で検出された。本治験では、治験薬による TE ADA 反応はカプラシズマブ群の 3.1%（3/97 名）及びプラセボ群の 1.4%（1/73 名）で認められた。中和抗体エピトープ解析法（neutralizing epitope characterization assay［NECA］）及び機能性 NAb 解析による、カプラシズマブ群での治験薬投与下で産生された中和抗体（TE NAb）は、NECA では 4.1%（4/97 名）、機能性 NAb 解析では 2.1%（2/97 名）に検出された。プラセボ群（DB 期間）の TE NAb は、NECA では 1.4%（1/73 名）、機能性 NAb 解析では 0%（0/73 名）に検出された。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C301

平均して、観察された薬物濃度は pre-Ab が見られない被験者と比較して pre-Ab を有する被験者の方が低かった。PD（RICO 及び vWF:Ag）及び臨床的有効性（血小板数の正常化までの期間）に対する pre-Ab の影響は見られなかった。

結論：

本治験の主要評価項目を達成し、微小血栓における血小板消費の予防と一貫して、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。投与中の TTP 関連死、TTP 再発及び重大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が示された。本治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。

さらに、本治験は疾患活動が進行中の被験者にカプラシズマブ投与を延長したときにカプラシズマブの予防効果の持続性の所見も示した。本所見に基づき、カプラシズマブ投与は既存の発作から回復するまで継続する必要があると考える。

カプラシズマブの安全性プロファイルは良好であるが、作用機序と一貫して、最も高頻度の AE として皮膚粘膜出血が報告された。

カプラシズマブは、vWF 介在性血小板接着を迅速に遮断することにより、後天性 TTP の患者の新規治療法として期待される。

**報告書の日付**：2018 年 6 月 18 日

## 2.6.2 有害事象

全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を、それぞれ表 3～表 9 及び表 10～表 16 に示す。なお、死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 ALX0681-C301 [Section 14.3.7]に示した。

表 3 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験期間（ALX0681-C301 試験）

| | Double-blind PLACEBO (N=73) | | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71) | | OL CAPLACIZUMAB (N=28) | | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS**<br>**Preferred Term** | **n (%)** | **E** | **n (%)** | **E** | **n (%)** | **E** | **n (%)** | **E** |
| Any TEAE | 71 (97.3) | 532 | 69 (97.2) | 571 | 25 (89.3) | 243 | 92 (94.8) | 814 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 36 (49.3) | 65 | 37 (52.1) | 73 | 18 (64.3) | 41 | 53 (54.6) | 114 |
| カテーテル留置部位出血 | 5 (6.8) | 5 | 5 (7.0) | 6 | 8 (28.6) | 10 | 13 (13.4) | 16 |
| 疲労 | 6 (8.2) | 6 | 10 (14.1) | 10 | 2 (7.1) | 2 | 12 (12.4) | 12 |
| 発熱 | 6 (8.2) | 6 | 10 (14.1) | 12 | 1 (3.6) | 1 | 11 (11.3) | 13 |
| 末梢性浮腫 | 7 (9.6) | 8 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 2 | 5 (5.2) | 6 |
| 無力症 | 4 (5.5) | 4 | 3 (4.2) | 4 | 2 (7.1) | 3 | 5 (5.2) | 7 |
| 胸痛 | 5 (6.8) | 6 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| カテーテル留置部位疼痛 | 5 (6.8) | 5 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位内出血 | 3 (4.1) | 5 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位疼痛 | 4 (5.5) | 4 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位血腫 | 3 (4.1) | 4 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 疼痛 | 1 (1.4) | 1 | 4 (5.6) | 7 | 0 | 0 | 4 (4.1) | 7 |
| 悪寒 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 4 | 3 (3.1) | 5 |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 2 (7.1) | 2 | 4 (4.1) | 4 |
| 末梢腫脹 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位出血 | 0 | 0 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位反応 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位発疹 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位蕁麻疹 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血管穿刺部位内出血 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位出血 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 投与部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 投与部位出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| カテーテル留置部位内出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| カテーテル留置部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| カテーテル留置部位炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 薬物不耐性 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身健康状態低下 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位過敏反応 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位刺激感 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位知覚異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 恥骨上痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 全身性炎症反応症候群 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 27 (37.0) | 49 | 36 (50.7) | 72 | 14 (50.0) | 46 | 49 (50.5) | 118 |
| 悪心 | 7 (9.6) | 8 | 10 (14.1) | 12 | 2 (7.1) | 2 | 12 (12.4) | 14 |
| 歯肉出血 | 1 (1.4) | 1 | 13 (18.3) | 14 | 4 (14.3) | 5 | 17 (17.5) | 19 |
| 便秘 | 5 (6.8) | 6 | 7 (9.9) | 7 | 4 (14.3) | 6 | 11 (11.3) | 13 |
| 下痢 | 5 (6.8) | 5 | 7 (9.9) | 7 | 4 (14.3) | 7 | 11 (11.3) | 14 |
| 腹痛 | 4 (5.5) | 4 | 5 (7.0) | 5 | 2 (7.1) | 4 | 7 (7.2) | 9 |
| 嘔吐 | 4 (5.5) | 5 | 3 (4.2) | 3 | 2 (7.1) | 2 | 5 (5.2) | 5 |
| 上腹部痛 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 4 (14.3) | 8 | 5 (5.2) | 9 |
| 消化不良 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 2 (7.1) | 2 | 4 (4.1) | 4 |
| 口内乾燥 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 歯痛 | 3 (4.1) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 5 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 7 |
| 口の錯感覚 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 腹部不快感 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| 口腔内出血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 腹壁血腫 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 萎縮性舌炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 大腸炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 齲歯 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 消化管壊死 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 吐血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 腸管虚血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸管穿孔 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| メレナ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 嚥下痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 小腸閉塞 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 27 (37.0) | 55 | 32 (45.1) | 61 | 11 (39.3) | 16 | 42 (43.3) | 77 |
| 頭痛 | 6 (8.2) | 10 | 16 (22.5) | 20 | 6 (21.4) | 6 | 22 (22.7) | 26 |
| 浮動性めまい | 8 (11.0) | 8 | 7 (9.9) | 8 | 2 (7.1) | 3 | 9 (9.3) | 11 |
| 錯感覚 | 6 (8.2) | 6 | 8 (11.3) | 9 | 0 | 0 | 8 (8.2) | 9 |
| 感覚鈍麻 | 3 (4.1) | 3 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 痙攣発作 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 昏睡 | 2 (2.7) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 異常感覚 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 構語障害 | 2 (2.7) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 味覚異常 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 昏迷 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 失神 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 認知障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注意力障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 嗜眠 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 記憶障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 失神寸前の状態 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 振戦 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 味覚消失 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 失声症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 平衡障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 脳虚血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 脳微小塞栓症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 書字障害 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 塞栓性脳梗塞 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 顔面麻痺 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 卒中の出血性変化 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不全片麻痺 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 知覚過敏 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 反射亢進 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋緊張亢進 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 腓骨神経麻痺 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 会話障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 雷鳴頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 強直性痙攣 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 28 (38.4) | 46 | 23 (32.4) | 39 | 15 (53.6) | 31 | 38 (39.2) | 70 |
| 蕁麻疹 | 5 (6.8) | 8 | 12 (16.9) | 14 | 1 (3.6) | 1 | 13 (13.4) | 15 |
| 発疹 | 9 (12.3) | 11 | 5 (7.0) | 6 | 4 (14.3) | 4 | 9 (9.3) | 10 |
| そう痒症 | 6 (8.2) | 6 | 5 (7.0) | 6 | 2 (7.1) | 4 | 7 (7.2) | 10 |
| 点状出血 | 5 (6.8) | 5 | 4 (5.6) | 4 | 3 (10.7) | 5 | 7 (7.2) | 9 |
| 斑状出血 | 4 (5.5) | 4 | 2 (2.8) | 2 | 3 (10.7) | 3 | 5 (5.2) | 5 |
| 紅斑 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| ざ瘡 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 3 | 2 (2.1) | 4 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| 脱毛症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管浮腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 接触皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 皮膚乾燥 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 斑 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪床出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 光線過敏性反応 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 全身性そう痒症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 脂漏 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 皮膚色素脱失 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 皮膚出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 皮膚反応 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 14 (19.2) | 17 | 32 (45.1) | 63 | 9 (32.1) | 11 | 41 (42.3) | 74 |
| 鼻出血 | 2 (2.7) | 2 | 23 (32.4) | 36 | 5 (17.9) | 5 | 28 (28.9) | 41 |
| 呼吸困難 | 2 (2.7) | 2 | 7 (9.9) | 10 | 3 (10.7) | 3 | 10 (10.3) | 13 |
| 咳嗽 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 労作性呼吸困難 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 4 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 4 |
| 胸水 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 湿性咳嗽 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| 喀血 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 低酸素症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 呼吸不全 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺気腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低炭酸症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 喉頭不快感 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 肺うっ血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 35 (47.9) | 40 | 15 (21.1) | 17 | 9 (32.1) | 13 | 23 (23.7) | 30 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 29 (39.7) | 29 | 9 (12.7) | 10 | 4 (14.3) | 4 | 12 (12.4) | 14 |
| 貧血 | 6 (8.2) | 9 | 4 (5.6) | 4 | 4 (14.3) | 8 | 8 (8.2) | 12 |
| 白血球増加症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ節症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 小球性貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血栓性微小血管症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 16 (21.9) | 29 | 25 (35.2) | 38 | 6 (21.4) | 7 | 31 (32.0) | 45 |
| 尿路感染 | 4 (5.5) | 4 | 4 (5.6) | 4 | 0 | 0 | 4 (4.1) | 4 |
| 真菌感染 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 0 | 4 (5.6) | 4 | 0 | 0 | 4 (4.1) | 4 |
| 気管支炎 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| カンジダ感染 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 医療機器関連感染 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| 肺炎 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 3 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 3 |
| 単純ヘルペス | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| インフルエンザ | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 口腔真菌感染 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 口腔ヘルペス | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 気道感染 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 敗血症性ショック | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 菌血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 細菌性膣症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 結膜炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| サイトメガロウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 医療機器関連敗血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 憩室炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| エンテロバクター性菌血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| メタニューモウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 鼻ヘルペス | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 口腔細菌感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 鼻炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 副鼻腔炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 全身性感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 真菌性舌感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯膿瘍 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 膣感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外陰膣真菌感染 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 20 (27.4) | 24 | 20 (28.2) | 35 | 6 (21.4) | 13 | 26 (26.8) | 48 |
| 四肢痛 | 6 (8.2) | 7 | 4 (5.6) | 6 | 0 | 0 | 4 (4.1) | 6 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 関節痛 | 3 (4.1) | 3 | 4 (5.6) | 4 | 3 (10.7) | 4 | 7 (7.2) | 8 |
| 背部痛 | 3 (4.1) | 3 | 5 (7.0) | 5 | 1 (3.6) | 1 | 6 (6.2) | 6 |
| 筋力低下 | 2 (2.7) | 2 | 4 (5.6) | 5 | 0 | 0 | 4 (4.1) | 5 |
| 筋痙縮 | 3 (4.1) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 筋肉痛 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 2 (7.1) | 3 | 4 (4.1) | 5 |
| 側腹部痛 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 関節腫脹 | 0 | 0 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 顎痛 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 関節障害 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 瘻孔 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 鼡径部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 四肢不快感 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中足骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋骨格硬直 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 横紋筋融解症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 腱炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 26 (35.6) | 38 | 15 (21.1) | 25 | 5 (17.9) | 9 | 20 (20.6) | 34 |
| 低カリウム血症 | 14 (19.2) | 15 | 6 (8.5) | 6 | 2 (7.1) | 2 | 8 (8.2) | 8 |
| 高血糖 | 4 (5.5) | 4 | 4 (5.6) | 5 | 1 (3.6) | 2 | 5 (5.2) | 7 |
| 低カルシウム血症 | 5 (6.8) | 8 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 3 | 3 (3.1) | 4 |
| 食欲減退 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 糖尿病 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 高乳酸血症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 低リン酸血症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 3 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 3 |
| アシドーシス | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 体液貯留 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高フェリチン血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 高ナトリウム血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高リン酸塩血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 高尿酸血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 低アルブミン血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 |
| ２型糖尿病 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ビタミンＤ欠乏 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 22 (30.1) | 27 | 16 (22.5) | 21 | 4 (14.3) | 5 | 20 (20.6) | 26 |
| 不眠症 | 8 (11.0) | 8 | 6 (8.5) | 7 | 0 | 0 | 6 (6.2) | 7 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 不安 | 6 (8.2) | 6 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 5 |
| 激越 | 4 (5.5) | 4 | 5 (7.0) | 6 | 0 | 0 | 5 (5.2) | 6 |
| 錯乱状態 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 失見当識 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 幻覚 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 睡眠障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 感情不安定 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 譫妄 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| うつ病 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 躁病 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心因性多飲症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 18 (24.7) | 33 | 11 (15.5) | 13 | 7 (25.0) | 17 | 18 (18.6) | 30 |
| 挫傷 | 10 (13.7) | 24 | 5 (7.0) | 7 | 2 (7.1) | 10 | 7 (7.2) | 17 |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 3 (4.1) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| アレルギー性輸血反応 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 腹壁損傷 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 処置後血腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 処置後出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 処置による頭痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 気管出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 2 | 1 (1.0) | 2 |
| 外傷性血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 血管障害 | 14 (19.2) | 17 | 15 (21.1) | 20 | 7 (25.0) | 8 | 22 (22.7) | 28 |
| 高血圧 | 8 (11.0) | 8 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 5 |
| 血腫 | 2 (2.7) | 2 | 3 (4.2) | 7 | 2 (7.1) | 2 | 5 (5.2) | 9 |
| 低血圧 | 2 (2.7) | 3 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 5 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| ほてり | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| 頚静脈血栓症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 潮紅 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 微小血管症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 静脈炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 表在性血栓性静脈炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 心臓障害 | 14 (19.2) | 21 | 16 (22.5) | 20 | 3 (10.7) | 6 | 19 (19.6) | 26 |
| 洞性頻脈 | 3 (4.1) | 5 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 4 | 5 (5.2) | 8 |
| 頻脈 | 4 (5.5) | 4 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| 徐脈 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 心筋梗塞 | 3 (4.1) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 動悸 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 急性心筋梗塞 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 狭心症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 冠動脈攣縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 第二度房室ブロック | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 左脚ブロック | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心タンポナーデ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心原性ショック | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 期外収縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心臓内血栓 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心嚢液貯留 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心室細動 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心室性頻脈 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 臨床検査 | 12 (16.4) | 33 | 10 (14.1) | 23 | 8 (28.6) | 13 | 18 (18.6) | 36 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (4.1) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.7) | 4 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 血中クレアチニン増加 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 肝酵素上昇 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 3 (4.2) | 5 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 5 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 血圧上昇 | 2 (2.7) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| リンパ球数減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 体重増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中重炭酸塩減少 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中フィブリノゲン減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中マグネシウム減少 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中尿素増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 心雑音 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図ＳＴ部分下降 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心電図異常Ｔ波 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心電図Ｔ波振幅減少 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心電図異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 国際標準比増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| リンパ球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 単球数増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 好中球数増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| プロカルシトニン増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| プロトロンビン時間延長 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 赤血球数減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 網状赤血球数増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 網状赤血球百分率増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 2 | 1 (1.0) | 2 |
| 腎および尿路障害 | 11 (15.1) | 14 | 8 (11.3) | 12 | 2 (7.1) | 2 | 10 (10.3) | 14 |
| 血尿 | 2 (2.7) | 2 | 5 (7.0) | 7 | 2 (7.1) | 2 | 7 (7.2) | 9 |
| 排尿困難 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 頻尿 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多尿 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 腎臓痛 | 2 (2.7) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 膀胱痙縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 高カリウム尿症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎結石症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 排尿躊躇 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿臭異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 4 (5.5) | 4 | 12 (16.9) | 16 | 2 (7.1) | 2 | 14 (14.4) | 18 |
| 腟出血 | 2 (2.7) | 2 | 4 (5.6) | 5 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 6 |
| 月経過多 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 3 | 1 (3.6) | 1 | 4 (4.1) | 4 |
| 外陰腟痛 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 良性前立腺肥大症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 月経困難症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 出血性卵巣嚢胞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 骨盤底筋力低下 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 前立腺閉塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 陰嚢浮腫 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 精巣痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 眼障害 | 7 (9.6) | 9 | 8 (11.3) | 11 | 1 (3.6) | 2 | 9 (9.3) | 13 |
| 霧視 | 5 (6.8) | 5 | 5 (7.0) | 6 | 0 | 0 | 5 (5.2) | 6 |
| 眼乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 眼出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 眼痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 光視症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 視力低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 視力障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.4) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| 回転性めまい | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 難聴 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 内分泌障害 | 2 (2.7) | 4 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| クッシング様症状 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 副腎機能不全 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 2 (2.7) | 3 | 2 (2.8) | 4 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 4 |
| 胆管結石 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 |
| 胆道仙痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 胆嚢炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆嚢壊死 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞損傷 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 高ビリルビン血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 薬物過敏症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73) n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71) n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28) n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97) n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 血清病 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 外科および内科処置 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 抜歯 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 収れん薬療法 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |

Note: n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event, OL=Open-label.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_te_os_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

表 4 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73) n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71) n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28) n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97) n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any TEAE | 70 (95.9) | 493 | 68 (95.8) | 466 | 25 (89.3) | 216 | 91 (93.8) | 682 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 35 (47.9) | 59 | 37 (52.1) | 70 | 18 (64.3) | 39 | 53 (54.6) | 109 |
| カテーテル留置部位出血 | 5 (6.8) | 5 | 5 (7.0) | 6 | 8 (28.6) | 10 | 13 (13.4) | 16 |
| 疲労 | 6 (8.2) | 6 | 10 (14.1) | 10 | 2 (7.1) | 2 | 12 (12.4) | 12 |
| 発熱 | 6 (8.2) | 6 | 10 (14.1) | 12 | 0 | 0 | 10 (10.3) | 12 |
| 末梢性浮腫 | 6 (8.2) | 7 | 3 (4.2) | 3 | 1 (3.6) | 2 | 4 (4.1) | 5 |
| 無力症 | 3 (4.1) | 3 | 2 (2.8) | 3 | 2 (7.1) | 3 | 4 (4.1) | 6 |
| 胸痛 | 5 (6.8) | 6 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| カテーテル留置部位疼痛 | 5 (6.8) | 5 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位内出血 | 3 (4.1) | 4 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位疼痛 | 4 (5.5) | 4 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位血腫 | 3 (4.1) | 4 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 疼痛 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 6 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 6 |
| 悪寒 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 4 | 3 (3.1) | 5 |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 2 (7.1) | 2 | 4 (4.1) | 4 |
| 末梢腫脹 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位出血 | 0 | 0 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位反応 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位発疹 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 注射部位蕁麻疹 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血管穿刺部位内出血 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位出血 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 投与部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 投与部位出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| カテーテル留置部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| カテーテル留置部位炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 全身健康状態低下 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位過敏反応 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位刺激感 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位知覚異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 恥骨上痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 全身性炎症反応症候群 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 26 (35.6) | 48 | 35 (49.3) | 61 | 13 (46.4) | 40 | 47 (48.5) | 101 |
| 悪心 | 7 (9.6) | 8 | 8 (11.3) | 10 | 1 (3.6) | 1 | 9 (9.3) | 11 |
| 歯肉出血 | 1 (1.4) | 1 | 12 (16.9) | 13 | 4 (14.3) | 5 | 16 (16.5) | 18 |
| 便秘 | 5 (6.8) | 6 | 7 (9.9) | 7 | 3 (10.7) | 5 | 10 (10.3) | 12 |
| 下痢 | 5 (6.8) | 5 | 4 (5.6) | 4 | 4 (14.3) | 7 | 8 (8.2) | 11 |
| 腹痛 | 4 (5.5) | 4 | 5 (7.0) | 5 | 2 (7.1) | 3 | 7 (7.2) | 8 |
| 嘔吐 | 4 (5.5) | 5 | 2 (2.8) | 2 | 2 (7.1) | 2 | 4 (4.1) | 4 |
| 上腹部痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 3 (10.7) | 7 | 3 (3.1) | 7 |
| 消化不良 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 2 (7.1) | 2 | 4 (4.1) | 4 |
| 口内乾燥 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| 歯痛 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 4 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 6 |
| 口の錯感覚 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 腹部不快感 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| 口腔内出血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 腹壁血腫 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 齲歯 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 消化管壊死 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 吐血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 腸管虚血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸管穿孔 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| メレナ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 嚥下痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 小腸閉塞 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 25 (34.2) | 51 | 30 (42.3) | 46 | 10 (35.7) | 14 | 39 (40.2) | 60 |
| 頭痛 | 5 (6.8) | 9 | 14 (19.7) | 15 | 5 (17.9) | 5 | 19 (19.6) | 20 |
| 浮動性めまい | 7 (9.6) | 7 | 5 (7.0) | 6 | 2 (7.1) | 3 | 7 (7.2) | 9 |
| 錯感覚 | 5 (6.8) | 5 | 7 (9.9) | 7 | 0 | 0 | 7 (7.2) | 7 |
| 感覚鈍麻 | 3 (4.1) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 痙攣発作 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 昏睡 | 2 (2.7) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 異常感覚 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 構語障害 | 2 (2.7) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 味覚異常 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 昏迷 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 失神 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 認知障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注意力障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 記憶障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 失神寸前の状態 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 振戦 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 味覚消失 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 失声症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 平衡障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 脳微小塞栓症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 書字障害 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 塞栓性脳梗塞 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 顔面麻痺 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 卒中の出血性変化 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不全片麻痺 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 知覚過敏 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 反射亢進 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋緊張亢進 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 会話障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 雷鳴頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 強直性痙攣 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 27 (37.0) | 43 | 21 (29.6) | 34 | 13 (46.4) | 27 | 34 (35.1) | 61 |
| 蕁麻疹 | 5 (6.8) | 8 | 11 (15.5) | 13 | 1 (3.6) | 1 | 12 (12.4) | 14 |
| 発疹 | 8 (11.0) | 10 | 4 (5.6) | 5 | 4 (14.3) | 4 | 8 (8.2) | 9 |
| そう痒症 | 6 (8.2) | 6 | 5 (7.0) | 6 | 2 (7.1) | 3 | 7 (7.2) | 9 |
| 点状出血 | 5 (6.8) | 5 | 2 (2.8) | 2 | 3 (10.7) | 5 | 5 (5.2) | 7 |
| 斑状出血 | 4 (5.5) | 4 | 2 (2.8) | 2 | 3 (10.7) | 3 | 5 (5.2) | 5 |
| 紅斑 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| ざ瘡 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 3 | 2 (2.1) | 4 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| 脱毛症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管浮腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 爪床出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 光線過敏性反応 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 全身性そう痒症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 皮膚色素脱失 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 皮膚反応 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 14 (19.2) | 17 | 31 (43.7) | 55 | 9 (32.1) | 11 | 40 (41.2) | 66 |
| 鼻出血 | 2 (2.7) | 2 | 21 (29.6) | 34 | 5 (17.9) | 5 | 26 (26.8) | 39 |
| 呼吸困難 | 2 (2.7) | 2 | 7 (9.9) | 8 | 3 (10.7) | 3 | 10 (10.3) | 11 |
| 咳嗽 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 労作性呼吸困難 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 胸水 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 湿性咳嗽 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 喀血 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 低酸素症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 呼吸不全 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺気腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低炭酸症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 喉頭不快感 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 肺うっ血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 34 (46.6) | 39 | 7 (9.9) | 7 | 5 (17.9) | 9 | 11 (11.3) | 16 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 29 (39.7) | 29 | 3 (4.2) | 3 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 4 |
| 貧血 | 5 (6.8) | 8 | 3 (4.2) | 3 | 4 (14.3) | 8 | 7 (7.2) | 11 |
| 白血球増加症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ節症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血栓性微小血管症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 14 (19.2) | 20 | 19 (26.8) | 25 | 5 (17.9) | 6 | 24 (24.7) | 31 |
| 尿路感染 | 4 (5.5) | 4 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 真菌感染 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 気管支炎 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| カンジダ感染 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 医療機器関連感染 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 肺炎 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 3 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 3 |
| 単純ヘルペス | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| インフルエンザ | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 口腔ヘルペス | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気道感染 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 敗血症性ショック | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 菌血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 細菌性膣症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| サイトメガロウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 医療機器関連敗血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| エンテロバクター性菌血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 副鼻腔炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 全身性感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 真菌性舌感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯膿瘍 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 腟感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 16 (21.9) | 19 | 15 (21.1) | 25 | 6 (21.4) | 12 | 21 (21.6) | 37 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 四肢痛 | 5 (6.8) | 6 | 4 (5.6) | 4 | 0 | 0 | 4 (4.1) | 4 |
| 関節痛 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 | 2 (7.1) | 3 | 4 (4.1) | 5 |
| 背部痛 | 2 (2.7) | 2 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 5 |
| 筋力低下 | 2 (2.7) | 2 | 3 (4.2) | 4 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 4 |
| 筋痙縮 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 筋肉痛 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 2 (7.1) | 3 | 4 (4.1) | 5 |
| 側腹部痛 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節腫脹 | 0 | 0 | 3 (4.2) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 3 |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 顎痛 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 鼡径部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 四肢不快感 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中足骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 頚部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 横紋筋融解症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 腱炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 26 (35.6) | 38 | 13 (18.3) | 18 | 5 (17.9) | 9 | 18 (18.6) | 27 |
| 低カリウム血症 | 14 (19.2) | 15 | 5 (7.0) | 5 | 2 (7.1) | 2 | 7 (7.2) | 7 |
| 高血糖 | 4 (5.5) | 4 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 2 | 5 (5.2) | 6 |
| 低カルシウム血症 | 5 (6.8) | 8 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 3 | 2 (2.1) | 3 |
| 食欲減退 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 糖尿病 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 高乳酸血症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 低リン酸血症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| アシドーシス | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 体液貯留 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高フェリチン血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 高ナトリウム血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高リン酸塩血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 高尿酸血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 低アルブミン血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| ２型糖尿病 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ビタミンＤ欠乏 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 22 (30.1) | 26 | 16 (22.5) | 20 | 3 (10.7) | 4 | 19 (19.6) | 24 |
| 不眠症 | 8 (11.0) | 8 | 6 (8.5) | 7 | 0 | 0 | 6 (6.2) | 7 |
| 不安 | 6 (8.2) | 6 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 5 |
| 激越 | 4 (5.5) | 4 | 5 (7.0) | 6 | 0 | 0 | 5 (5.2) | 6 |
| 錯乱状態 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 失見当識 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 幻覚 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 睡眠障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 感情不安定 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 躁病 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 18 (24.7) | 33 | 11 (15.5) | 13 | 7 (25.0) | 16 | 18 (18.6) | 29 |
| 挫傷 | 10 (13.7) | 24 | 5 (7.0) | 7 | 2 (7.1) | 9 | 7 (7.2) | 16 |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 3 (4.1) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| アレルギー性輸血反応 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 腹壁損傷 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 処置後血腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 処置後出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 処置による頭痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 気管出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 2 | 1 (1.0) | 2 |
| 外傷性血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 血管障害 | 14 (19.2) | 16 | 14 (19.7) | 16 | 7 (25.0) | 8 | 21 (21.6) | 24 |
| 高血圧 | 8 (11.0) | 8 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 5 |
| 血腫 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 4 | 2 (7.1) | 2 | 4 (4.1) | 6 |
| 低血圧 | 2 (2.7) | 3 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 5 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| ほてり | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| 頚静脈血栓症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 潮紅 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 微小血管症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 静脈炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 表在性血栓性静脈炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 心臓障害 | 13 (17.8) | 19 | 15 (21.1) | 19 | 3 (10.7) | 5 | 18 (18.6) | 24 |
| 洞性頻脈 | 3 (4.1) | 5 | 4 (5.6) | 4 | 1 (3.6) | 3 | 5 (5.2) | 7 |
| 頻脈 | 4 (5.5) | 4 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| 徐脈 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 心筋梗塞 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動悸 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 急性心筋梗塞 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 狭心症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 第二度房室ブロック | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 心タンポナーデ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心原性ショック | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 期外収縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心臓内血栓 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心嚢液貯留 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心室細動 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心室性頻脈 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 臨床検査 | 12 (16.4) | 33 | 7 (9.9) | 17 | 7 (25.0) | 9 | 14 (14.4) | 26 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (4.1) | 3 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.7) | 4 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 血中クレアチニン増加 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 肝酵素上昇 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 血圧上昇 | 2 (2.7) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 体重増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中重炭酸塩減少 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中フィブリノゲン減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中マグネシウム減少 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血中尿素増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 心雑音 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図ＳＴ部分下降 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心電図異常Ｔ波 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 心電図Ｔ波振幅減少 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心電図異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 国際標準比増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 単球数増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 好中球数増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| プロカルシトニン増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 赤血球数減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 網状赤血球数増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 網状赤血球百分率増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 9 (12.3) | 12 | 7 (9.9) | 9 | 2 (7.1) | 2 | 9 (9.3) | 11 |
| 血尿 | 2 (2.7) | 2 | 4 (5.6) | 5 | 2 (7.1) | 2 | 6 (6.2) | 7 |
| 排尿困難 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 頻尿 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多尿 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 腎臓痛 | 2 (2.7) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱痙縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 高カリウム尿症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎結石症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 排尿躊躇 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿臭異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 4 (5.5) | 4 | 11 (15.5) | 15 | 2 (7.1) | 2 | 13 (13.4) | 17 |
| 腟出血 | 2 (2.7) | 2 | 4 (5.6) | 5 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 6 |
| 月経過多 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 3 | 1 (3.6) | 1 | 4 (4.1) | 4 |
| 外陰腟痛 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 月経困難症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 出血性卵巣嚢胞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 骨盤底筋力低下 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 前立腺閉塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 陰嚢浮腫 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 精巣痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 眼障害 | 7 (9.6) | 8 | 6 (8.5) | 8 | 1 (3.6) | 2 | 7 (7.2) | 10 |
| 霧視 | 5 (6.8) | 5 | 5 (7.0) | 5 | 0 | 0 | 5 (5.2) | 5 |
| 眼乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 眼出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 眼痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 視力低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 視力障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 回転性めまい | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 難聴 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 内分泌障害 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| クッシング様症状 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 副腎機能不全 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 2 (2.7) | 3 | 2 (2.8) | 3 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 3 |
| 胆管結石 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 胆道仙痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 胆嚢炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆嚢壊死 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞損傷 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 高ビリルビン血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 薬物過敏症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 外科および内科処置 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 抜歯 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |

Note: n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event, OL=Open-label.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_te_ot_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

表 5 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 二重盲検・連日 PE・治験薬投与期間-（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| Any TEAE | 56 (76.7) | 277 | 57 (80.3) | 228 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 24 (32.9) | 32 | 21 (29.6) | 30 |
| カテーテル留置部位出血 | 2 (2.7) | 2 | 5 (7.0) | 5 |
| 疲労 | 2 (2.7) | 2 | 3 (4.2) | 3 |
| 発熱 | 3 (4.1) | 3 | 7 (9.9) | 7 |
| 末梢性浮腫 | 3 (4.1) | 4 | 1 (1.4) | 1 |
| 無力症 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 |
| 胸痛 | 5 (6.8) | 6 | 1 (1.4) | 1 |
| カテーテル留置部位疼痛 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 |
| 注射部位内出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 注射部位疼痛 | 4 (5.5) | 4 | 1 (1.4) | 1 |
| 疼痛 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 4 |
| 悪寒 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位内出血 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位出血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 全身健康状態低下 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 注射部位知覚異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 恥骨上痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 胃腸障害 | 17 (23.3) | 27 | 23 (32.4) | 32 |
| 悪心 | 4 (5.5) | 5 | 6 (8.5) | 7 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 8 (11.3) | 8 |
| 便秘 | 4 (5.5) | 5 | 4 (5.6) | 4 |
| 下痢 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 |
| 腹痛 | 3 (4.1) | 3 | 3 (4.2) | 3 |
| 嘔吐 | 2 (2.7) | 3 | 1 (1.4) | 1 |
| 上腹部痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 口内乾燥 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 歯痛 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 口の錯感覚 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 齲歯 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 消化管壊死 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 吐血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| メレナ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 小腸閉塞 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 19 (26.0) | 29 | 19 (26.8) | 25 |
| 頭痛 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 3 |
| 浮動性めまい | 3 (4.1) | 3 | 4 (5.6) | 4 |
| 錯感覚 | 4 (5.5) | 4 | 5 (7.0) | 5 |
| 痙攣発作 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 |
| 昏睡 | 2 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| 異常感覚 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 構語障害 | 2 (2.7) | 3 | 1 (1.4) | 1 |
| 味覚異常 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 昏迷 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 |
| 失神 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 |
| 注意力障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 記憶障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 失神寸前の状態 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 |
| 振戦 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 塞栓性脳梗塞 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 脳症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 顔面麻痺 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 出血性脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 卒中の出血性変化 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 反射亢進 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 筋緊張亢進 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 会話障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 強直性痙攣 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 15 (20.5) | 29 | 16 (22.5) | 22 |
| 蕁麻疹 | 5 (6.8) | 8 | 11 (15.5) | 13 |
| 発疹 | 4 (5.5) | 6 | 1 (1.4) | 1 |
| そう痒症 | 5 (6.8) | 5 | 3 (4.2) | 3 |
| 点状出血 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 |
| 斑状出血 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| ざ瘡 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 血管浮腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 顔面腫脹 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (12.3) | 10 | 19 (26.8) | 21 |
| 鼻出血 | 1 (1.4) | 1 | 9 (12.7) | 9 |
| 呼吸困難 | 2 (2.7) | 2 | 3 (4.2) | 3 |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 労作性呼吸困難 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 |
| 胸水 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 |
| 喀血 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 |
| 低酸素症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 低炭酸症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 喉頭不快感 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 肺うっ血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (9.6) | 9 | 4 (5.6) | 4 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 貧血 | 4 (5.5) | 6 | 3 (4.2) | 3 |
| 白血球増加症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| リンパ節症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 血栓性微小血管症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 10 (13.7) | 11 | 6 (8.5) | 6 |
| 尿路感染 | 3 (4.1) | 3 | 1 (1.4) | 1 |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 医療機器関連感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 単純ヘルペス | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 敗血症性ショック | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 菌血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 細菌性膣症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| サイトメガロウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 胃腸炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 全身性感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 真菌性舌感染 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (8.2) | 6 | 5 (7.0) | 6 |
| 四肢痛 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 0 | 0 | 3 (4.2) | 3 |
| 筋力低下 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 2 |
| 顎痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 四肢不快感 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 横紋筋融解症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 21 (28.8) | 27 | 10 (14.1) | 14 |
| 低カリウム血症 | 11 (15.1) | 11 | 5 (7.0) | 5 |
| 高血糖 | 3 (4.1) | 3 | 2 (2.8) | 2 |
| 低カルシウム血症 | 3 (4.1) | 6 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 高乳酸血症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 低リン酸血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| アシドーシス | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 体液貯留 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 高フェリチン血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 高ナトリウム血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 高リン酸塩血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 高尿酸血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 低アルブミン血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| ２型糖尿病 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 17 (23.3) | 21 | 11 (15.5) | 14 |
| 不眠症 | 5 (6.8) | 5 | 2 (2.8) | 2 |
| 不安 | 5 (6.8) | 5 | 4 (5.6) | 4 |
| 激越 | 4 (5.5) | 4 | 5 (7.0) | 6 |
| 錯乱状態 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 |
| 失見当識 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 幻覚 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 |
| 睡眠障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 感情不安定 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 12 (16.4) | 20 | 8 (11.3) | 8 |
| 挫傷 | 5 (6.8) | 13 | 3 (4.2) | 3 |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 3 (4.1) | 3 | 1 (1.4) | 1 |
| アレルギー性輸血反応 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 |
| 注入に伴う反応 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 処置後血腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 処置による頭痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 血管障害 | 11 (15.1) | 13 | 7 (9.9) | 7 |
| 高血圧 | 5 (6.8) | 5 | 1 (1.4) | 1 |
| 血腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 低血圧 | 2 (2.7) | 3 | 4 (5.6) | 4 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 深部静脈血栓症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 頚静脈血栓症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 潮紅 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 微小血管症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 表在性血栓性静脈炎 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 8 (11.0) | 10 | 13 (18.3) | 15 |
| 洞性頻脈 | 2 (2.7) | 4 | 2 (2.8) | 2 |
| 頻脈 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 |
| 徐脈 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 |
| 心筋梗塞 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 動悸 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 洞性徐脈 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 |
| 急性心筋梗塞 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 心タンポナーデ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 心原性ショック | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 期外収縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 心嚢液貯留 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 心室細動 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 心室性頻脈 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 臨床検査 | 6 (8.2) | 20 | 5 (7.0) | 12 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 |
| 血圧上昇 | 2 (2.7) | 3 | 0 | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 血中重炭酸塩減少 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 血中フィブリノゲン減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 血中マグネシウム減少 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 心電図ＳＴ部分下降 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 心電図異常Ｔ波 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 心電図Ｔ波振幅減少 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 国際標準比増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 単球数増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 好中球数増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| プロカルシトニン増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 赤血球数減少 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 網状赤血球数増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 網状赤血球百分率増加 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 白血球数増加 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 3 (4.1) | 3 | 3 (4.2) | 4 |
| 血尿 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 3 |
| 頻尿 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 多尿 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 高カリウム尿症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 尿臭異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (4.1) | 3 | 4 (5.6) | 5 |
| 腟出血 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 |
| 外陰腟痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 月経困難症 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 骨盤底筋力低下 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 精巣痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 眼障害 | 4 (5.5) | 4 | 1 (1.4) | 1 |
| 霧視 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 難聴 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 肝胆道系障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 肝細胞損傷 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 高ビリルビン血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 抜歯 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |

Note: n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_te_bd_j_i.rtf (30MAR2021 3:35)

表 6 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 二重盲検・連日 PE 後・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=64)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=65)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| Any TEAE | 57 (89.1) | 216 | 52 (80.0) | 238 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 20 (31.3) | 27 | 27 (41.5) | 40 |
| カテーテル留置部位出血 | 3 (4.7) | 3 | 1 (1.5) | 1 |
| 疲労 | 4 (6.3) | 4 | 7 (10.8) | 7 |
| 発熱 | 3 (4.7) | 3 | 4 (6.2) | 5 |
| 末梢性浮腫 | 3 (4.7) | 3 | 2 (3.1) | 2 |
| 無力症 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| カテーテル留置部位疼痛 | 3 (4.7) | 3 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位内出血 | 3 (4.7) | 4 | 2 (3.1) | 2 |
| 注射部位血腫 | 3 (4.7) | 4 | 1 (1.5) | 1 |
| 疼痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 2 |
| 悪寒 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位紅斑 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 末梢腫脹 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 注射部位出血 | 0 | 0 | 3 (4.6) | 3 |
| 注射部位反応 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位発疹 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 注射部位蕁麻疹 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 血管穿刺部位出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位過敏反応 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位刺激感 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 全身性炎症反応症候群 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 15 (23.4) | 21 | 22 (33.8) | 29 |
| 悪心 | 3 (4.7) | 3 | 3 (4.6) | 3 |
| 歯肉出血 | 1 (1.6) | 1 | 5 (7.7) | 5 |
| 便秘 | 1 (1.6) | 1 | 3 (4.6) | 3 |
| 下痢 | 3 (4.7) | 3 | 3 (4.6) | 3 |
| 腹痛 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| 嘔吐 | 2 (3.1) | 2 | 1 (1.5) | 1 |
| 消化不良 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 歯痛 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 3 |
| 口の錯感覚 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=64)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=65)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 直腸出血 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 腹部不快感 | 2 (3.1) | 2 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (3.1) | 2 | 0 | 0 |
| 口腔内出血 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 腹壁血腫 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 出血性胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 腸管虚血 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 腸管穿孔 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| メレナ | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 神経系障害 | 14 (21.9) | 22 | 16 (24.6) | 21 |
| 頭痛 | 5 (7.8) | 8 | 11 (16.9) | 12 |
| 浮動性めまい | 4 (6.3) | 4 | 2 (3.1) | 2 |
| 錯感覚 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| 感覚鈍麻 | 3 (4.7) | 3 | 1 (1.5) | 1 |
| 異常感覚 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 認知障害 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 味覚消失 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 失声症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 平衡障害 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 脳微小塞栓症 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 書字障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 不全片麻痺 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 知覚過敏 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 14 (21.9) | 14 | 7 (10.8) | 12 |
| 発疹 | 4 (6.3) | 4 | 3 (4.6) | 4 |
| そう痒症 | 1 (1.6) | 1 | 3 (4.6) | 3 |
| 点状出血 | 3 (4.7) | 3 | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 2 (3.1) | 2 | 2 (3.1) | 2 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 脱毛症 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 光線過敏性反応 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 皮膚反応 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 (9.4) | 7 | 20 (30.8) | 34 |
| 鼻出血 | 1 (1.6) | 1 | 15 (23.1) | 25 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=64)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=65)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 5 (7.7) | 5 |
| 咳嗽 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 労作性呼吸困難 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 湿性咳嗽 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 呼吸不全 | 2 (3.1) | 2 | 0 | 0 |
| 肺気腫 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 29 (45.3) | 30 | 3 (4.6) | 3 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 28 (43.8) | 28 | 3 (4.6) | 3 |
| 貧血 | 2 (3.1) | 2 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (6.3) | 9 | 16 (24.6) | 19 |
| 尿路感染 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| 真菌感染 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 気管支炎 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| カンジダ感染 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 医療機器関連感染 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| インフルエンザ | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 気道感染 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 敗血症性ショック | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 医療機器関連敗血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| エンテロバクター性菌血症 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 歯膿瘍 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 腟感染 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 11 (17.2) | 13 | 12 (18.5) | 19 |
| 四肢痛 | 3 (4.7) | 3 | 4 (6.2) | 4 |
| 関節痛 | 2 (3.1) | 2 | 2 (3.1) | 2 |
| 背部痛 | 2 (3.1) | 2 | 1 (1.5) | 1 |
| 筋力低下 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| 筋痙縮 | 2 (3.1) | 2 | 1 (1.5) | 1 |
| 筋肉痛 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| 側腹部痛 | 2 (3.1) | 2 | 0 | 0 |
| 関節腫脹 | 0 | 0 | 3 (4.6) | 3 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=64)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=65)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 顎痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 腱炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 10 (15.6) | 11 | 4 (6.2) | 4 |
| 低カリウム血症 | 4 (6.3) | 4 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| 低カルシウム血症 | 2 (3.1) | 2 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 糖尿病 | 2 (3.1) | 2 | 0 | 0 |
| 低リン酸血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| ビタミンD欠乏 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 5 (7.8) | 5 | 5 (7.7) | 6 |
| 不眠症 | 3 (4.7) | 3 | 4 (6.2) | 5 |
| 不安 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 躁病 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 8 (12.5) | 13 | 4 (6.2) | 5 |
| 挫傷 | 7 (10.9) | 11 | 3 (4.6) | 4 |
| 腹壁損傷 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 血管障害 | 3 (4.7) | 3 | 7 (10.8) | 9 |
| 高血圧 | 3 (4.7) | 3 | 3 (4.6) | 3 |
| 血腫 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 4 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 頚静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 心臓障害 | 7 (10.9) | 9 | 4 (6.2) | 4 |
| 洞性頻脈 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| 頻脈 | 2 (3.1) | 2 | 0 | 0 |
| 徐脈 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 動悸 | 2 (3.1) | 2 | 0 | 0 |
| 狭心症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 第二度房室ブロック | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 心臓内血栓 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 9 (14.1) | 13 | 3 (4.6) | 5 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (4.7) | 3 | 0 | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (3.1) | 4 | 1 (1.5) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=64)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=65)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 血中クレアチニン増加 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 肝酵素上昇 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 体重増加 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 血中尿素増加 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 心雑音 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 心電図異常 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 体重減少 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 6 (9.4) | 9 | 4 (6.2) | 5 |
| 血尿 | 2 (3.1) | 2 | 2 (3.1) | 2 |
| 排尿困難 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 頻尿 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 腎臓痛 | 2 (3.1) | 3 | 0 | 0 |
| 急性腎障害 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 膀胱痙縮 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 腎結石症 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 排尿躊躇 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.6) | 1 | 9 (13.8) | 10 |
| 腟出血 | 0 | 0 | 3 (4.6) | 3 |
| 月経過多 | 1 (1.6) | 1 | 3 (4.6) | 3 |
| 外陰腟痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 出血性卵巣嚢胞 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 前立腺閉塞 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 陰嚢浮腫 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 眼障害 | 4 (6.3) | 4 | 6 (9.2) | 7 |
| 霧視 | 2 (3.1) | 2 | 5 (7.7) | 5 |
| 眼出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 眼痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 視力障害 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| クッシング様症状 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 副腎機能不全 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=64)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=65)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | 1 (1.6) | 2 | 1 (1.5) | 2 |
| 胆管結石 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 胆道仙痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 胆嚢炎 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 胆嚢壊死 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 薬物過敏症 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 季節性アレルギー | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 外科および内科処置 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 抜歯 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |

Note: n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_te_bp_j_i.rtf (30MAR2021 3:35)

表 7 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 非盲検・連日 PE・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 22 (78.6) | 82 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 (28.6) | 11 |
| カテーテル留置部位出血 | 5 (17.9) | 6 |
| 注射部位血腫 | 1 (3.6) | 1 |
| 顔面浮腫 | 2 (7.1) | 2 |
| カテーテル留置部位血腫 | 1 (3.6) | 1 |
| カテーテル留置部位炎症 | 1 (3.6) | 1 |
| 胃腸障害 | 6 (21.4) | 10 |
| 歯肉出血 | 2 (7.1) | 2 |
| 便秘 | 2 (7.1) | 2 |
| 消化不良 | 2 (7.1) | 2 |
| 口内乾燥 | 1 (3.6) | 1 |
| 血便排泄 | 2 (7.1) | 2 |
| 口唇出血 | 1 (3.6) | 1 |
| 神経系障害 | 3 (10.7) | 5 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 頭痛 | 1 (3.6) | 1 |
| 浮動性めまい | 1 (3.6) | 2 |
| 痙攣発作 | 1 (3.6) | 1 |
| 味覚異常 | 1 (3.6) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (21.4) | 8 |
| 蕁麻疹 | 1 (3.6) | 1 |
| 発疹 | 2 (7.1) | 2 |
| そう痒症 | 1 (3.6) | 1 |
| 点状出血 | 1 (3.6) | 1 |
| 斑状出血 | 1 (3.6) | 1 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (3.6) | 1 |
| アレルギー性そう痒症 | 1 (3.6) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (7.1) | 2 |
| 鼻出血 | 1 (3.6) | 1 |
| 湿性咳嗽 | 1 (3.6) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (14.3) | 5 |
| 貧血 | 4 (14.3) | 5 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (7.1) | 2 |
| 口腔カンジダ症 | 1 (3.6) | 1 |
| インフルエンザ | 1 (3.6) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (10.7) | 4 |
| 関節痛 | 1 (3.6) | 2 |
| 鼡径部痛 | 1 (3.6) | 1 |
| 頚部痛 | 1 (3.6) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 5 (17.9) | 7 |
| 低カリウム血症 | 1 (3.6) | 1 |
| 高血糖 | 1 (3.6) | 2 |
| 低カルシウム血症 | 2 (7.1) | 2 |
| 糖尿病 | 1 (3.6) | 1 |
| 低アルブミン血症 | 1 (3.6) | 1 |
| 精神障害 | 2 (7.1) | 2 |
| 不安 | 1 (3.6) | 1 |
| 易刺激性 | 1 (3.6) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (17.9) | 10 |
| 挫傷 | 2 (7.1) | 7 |
| 注入に伴う反応 | 1 (3.6) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 処置後血腫 | 1 (3.6) | 1 |
| 処置後出血 | 1 (3.6) | 1 |
| 血管障害 | 3 (10.7) | 3 |
| 高血圧 | 1 (3.6) | 1 |
| ほてり | 1 (3.6) | 1 |
| 大静脈血栓症 | 1 (3.6) | 1 |
| 心臓障害 | 1 (3.6) | 3 |
| 洞性頻脈 | 1 (3.6) | 3 |
| 臨床検査 | 4 (14.3) | 6 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (3.6) | 1 |
| 肝酵素上昇 | 1 (3.6) | 1 |
| リンパ球数減少 | 1 (3.6) | 1 |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (3.6) | 1 |
| プロカルシトニン増加 | 1 (3.6) | 1 |
| 白血球数増加 | 1 (3.6) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 1 (3.6) | 1 |
| 血尿 | 1 (3.6) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (3.6) | 1 |
| 腟出血 | 1 (3.6) | 1 |
| 眼障害 | 1 (3.6) | 2 |
| 眼乾燥 | 1 (3.6) | 1 |
| 視力低下 | 1 (3.6) | 1 |

Note: n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event, OL=Open-label.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_te_ld_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

## 表 8 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 非盲検・連日 PE 後・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=25)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 21 (84.0) | 134 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=25)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 15 (60.0) | 28 |
| カテーテル留置部位出血 | 3 (12.0) | 4 |
| 疲労 | 2 (8.0) | 2 |
| 末梢性浮腫 | 1 (4.0) | 2 |
| 無力症 | 2 (8.0) | 3 |
| 胸痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 注射部位疼痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 注射部位血腫 | 1 (4.0) | 1 |
| 悪寒 | 1 (4.0) | 1 |
| 注射部位紅斑 | 2 (8.0) | 4 |
| 注射部位そう痒感 | 2 (8.0) | 2 |
| 末梢腫脹 | 1 (4.0) | 1 |
| 注射部位反応 | 2 (8.0) | 2 |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (4.0) | 1 |
| 投与部位血腫 | 1 (4.0) | 1 |
| 投与部位出血 | 1 (4.0) | 1 |
| 注射部位腫脹 | 1 (4.0) | 1 |
| 胃腸障害 | 10 (40.0) | 30 |
| 悪心 | 1 (4.0) | 1 |
| 歯肉出血 | 2 (8.0) | 3 |
| 便秘 | 2 (8.0) | 3 |
| 下痢 | 4 (16.0) | 7 |
| 腹痛 | 2 (8.0) | 3 |
| 嘔吐 | 2 (8.0) | 2 |
| 上腹部痛 | 3 (12.0) | 7 |
| 口唇出血 | 1 (4.0) | 1 |
| 上部消化管出血 | 1 (4.0) | 1 |
| 下腹部痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 嚥下痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 神経系障害 | 8 (32.0) | 9 |
| 頭痛 | 4 (16.0) | 4 |
| 浮動性めまい | 1 (4.0) | 1 |
| 昏迷 | 1 (4.0) | 1 |
| 嗜眠 | 1 (4.0) | 1 |
| 振戦 | 1 (4.0) | 1 |
| 雷鳴頭痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 (36.0) | 19 |
| 発疹 | 2 (8.0) | 2 |
| そう痒症 | 2 (8.0) | 2 |
| 点状出血 | 3 (12.0) | 4 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=25)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 斑状出血 | 2 (8.0) | 2 |
| 紅斑 | 1 (4.0) | 1 |
| 多汗症 | 1 (4.0) | 3 |
| 紅斑性皮疹 | 2 (8.0) | 2 |
| 爪床出血 | 1 (4.0) | 1 |
| そう痒性皮疹 | 1 (4.0) | 1 |
| 皮膚色素脱失 | 1 (4.0) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7 (28.0) | 9 |
| 鼻出血 | 4 (16.0) | 4 |
| 呼吸困難 | 3 (12.0) | 3 |
| 胸水 | 1 (4.0) | 1 |
| 鼻閉 | 1 (4.0) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (12.0) | 4 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 (4.0) | 1 |
| 貧血 | 2 (8.0) | 3 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (16.0) | 4 |
| 真菌感染 | 1 (4.0) | 1 |
| 単純ヘルペス | 1 (4.0) | 1 |
| 膀胱炎 | 1 (4.0) | 1 |
| ブドウ球菌感染 | 1 (4.0) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (20.0) | 8 |
| 関節痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 背部痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 筋痙縮 | 1 (4.0) | 1 |
| 筋肉痛 | 2 (8.0) | 3 |
| 中足骨痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (4.0) | 2 |
| 低カリウム血症 | 1 (4.0) | 1 |
| 低カルシウム血症 | 1 (4.0) | 1 |
| 精神障害 | 1 (4.0) | 2 |
| 錯乱状態 | 1 (4.0) | 1 |
| 失見当識 | 1 (4.0) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (12.0) | 6 |
| 挫傷 | 1 (4.0) | 2 |
| 硬膜下血腫 | 1 (4.0) | 1 |
| 気管出血 | 1 (4.0) | 2 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=25)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 外傷性血腫 | 1 (4.0) | 1 |
| 血管障害 | 4 (16.0) | 5 |
| 血腫 | 2 (8.0) | 2 |
| 低血圧 | 1 (4.0) | 1 |
| ほてり | 1 (4.0) | 1 |
| 静脈炎 | 1 (4.0) | 1 |
| 心臓障害 | 2 (8.0) | 2 |
| 頻脈 | 1 (4.0) | 1 |
| 第二度房室ブロック | 1 (4.0) | 1 |
| 臨床検査 | 3 (12.0) | 3 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (4.0) | 1 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (4.0) | 1 |
| 体重増加 | 1 (4.0) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 1 (4.0) | 1 |
| 血尿 | 1 (4.0) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (4.0) | 1 |
| 月経過多 | 1 (4.0) | 1 |
| 耳および迷路障害 | 1 (4.0) | 1 |
| 回転性めまい | 1 (4.0) | 1 |

Note: n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event, OL=Open-label.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD 2022 JPN/REPORT/PGM/ae socpt c301 s t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_te_lp_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

表 9 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 追跡調査期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (NO OL) (N=39)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (NO OL) (N=66)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=24)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=90)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any TEAE | 18 (46.2) | 39 | 36 (54.5) | 105 | 11 (45.8) | 27 | 47 (52.2) | 132 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (12.8) | 6 | 2 (3.0) | 3 | 2 (8.3) | 2 | 4 (4.4) | 5 |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (NO OL) (N=39)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (NO OL) (N=66)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=24)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=90)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 末梢性浮腫 | 1 (2.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 無力症 | 1 (2.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 注射部位内出血 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 悪寒 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位内出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 薬物不耐性 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (2.6) | 1 | 8 (12.1) | 11 | 5 (20.8) | 6 | 13 (14.4) | 17 |
| 悪心 | 0 | 0 | 2 (3.0) | 2 | 1 (4.2) | 1 | 3 (3.3) | 3 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 便秘 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 下痢 | 0 | 0 | 3 (4.5) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.3) | 3 |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 1 (4.2) | 1 | 2 (2.2) | 2 |
| 歯痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 口腔内出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 萎縮性舌炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 大腸炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 口内炎 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 4 (10.3) | 4 | 9 (13.6) | 15 | 2 (8.3) | 2 | 11 (12.2) | 17 |
| 頭痛 | 1 (2.6) | 1 | 5 (7.6) | 5 | 1 (4.2) | 1 | 6 (6.7) | 6 |
| 浮動性めまい | 1 (2.6) | 1 | 2 (3.0) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 |
| 錯感覚 | 1 (2.6) | 1 | 2 (3.0) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 昏睡 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 異常感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 認知障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 注意力障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 嗜眠 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳虚血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 腓骨神経麻痺 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (7.7) | 3 | 4 (6.1) | 5 | 3 (12.5) | 4 | 7 (7.8) | 9 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 発疹 | 1 (2.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 点状出血 | 0 | 0 | 2 (3.0) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (NO OL) (N=39)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (NO OL) (N=66)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=24)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=90)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 接触皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 皮膚乾燥 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嵌入爪 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 斑 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脂漏 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 皮膚出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 6 (9.1) | 8 | 0 | 0 | 6 (6.7) | 8 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 2 (3.0) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 2 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 2 |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 2 (3.0) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 |
| 湿性咳嗽 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (2.6) | 1 | 8 (12.1) | 10 | 4 (16.7) | 4 | 12 (13.3) | 14 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 0 | 0 | 6 (9.1) | 7 | 3 (12.5) | 3 | 9 (10.0) | 10 |
| 貧血 | 1 (2.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 小球性貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (10.3) | 9 | 11 (16.7) | 13 | 1 (4.2) | 1 | 12 (13.3) | 14 |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 真菌感染 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 0 | 2 (3.0) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| カンジダ感染 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 口腔真菌感染 | 1 (2.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 口腔ヘルペス | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 結膜炎 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 憩室炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 喉頭炎 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| メタニューモウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 鼻ヘルペス | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 口腔細菌感染 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 鼻炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| ウイルス感染 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (NO OL) (N=39)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (NO OL) (N=66)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=24)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=90)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (10.3) | 5 | 9 (13.6) | 10 | 1 (4.2) | 1 | 10 (11.1) | 11 |
| 四肢痛 | 1 (2.6) | 1 | 2 (3.0) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 |
| 関節痛 | 1 (2.6) | 1 | 2 (3.0) | 2 | 1 (4.2) | 1 | 3 (3.3) | 3 |
| 背部痛 | 1 (2.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 筋痙縮 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 側腹部痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 関節障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 瘻孔 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 筋骨格硬直 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 5 (7.6) | 7 | 0 | 0 | 5 (5.6) | 7 |
| 低カリウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 高血糖 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 低リン酸血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 2 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 2 |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 精神障害 | 1 (2.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 | 1 (4.2) | 1 | 2 (2.2) | 2 |
| 譫妄 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| うつ病 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心因性多飲症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 挫傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 血管障害 | 1 (2.6) | 1 | 3 (4.5) | 4 | 0 | 0 | 3 (3.3) | 4 |
| 血腫 | 1 (2.6) | 1 | 2 (3.0) | 3 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 3 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 心臓障害 | 1 (2.6) | 2 | 1 (1.5) | 1 | 1 (4.2) | 1 | 2 (2.2) | 2 |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 心筋梗塞 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 冠動脈攣縮 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 左脚ブロック | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 4 (6.1) | 6 | 3 (12.5) | 4 | 7 (7.8) | 10 |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 3 (4.5) | 4 | 0 | 0 | 3 (3.3) | 4 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (NO OL) (N=39)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (NO OL) (N=66)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=24)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=90)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| リンパ球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| プロトロンビン時間延長 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 白血球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 2 (5.1) | 2 | 2 (3.0) | 3 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 3 |
| 血尿 | 0 | 0 | 2 (3.0) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 |
| 排尿困難 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多尿 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 眼障害 | 1 (2.6) | 1 | 3 (4.5) | 3 | 0 | 0 | 3 (3.3) | 3 |
| 霧視 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 光視症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 耳痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 内分泌障害 | 1 (2.6) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| クッシング様症状 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺腫 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 胆管結石 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 血清病 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 外科および内科処置 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 収れん薬療法 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |

Note: n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event, OL=Open-label.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_te_fup_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

表 10 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any TREATMENT-RELATED TEAE | 32 (43.8) | 64 | 41 (57.7) | 101 | 20 (71.4) | 60 | 60 (61.9) | 161 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 13 (17.8) | 20 | 12 (16.9) | 16 | 11 (39.3) | 21 | 23 (23.7) | 37 |
| カテーテル留置部位出血 | 3 (4.1) | 3 | 2 (2.8) | 3 | 4 (14.3) | 6 | 6 (6.2) | 9 |
| 疲労 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 発熱 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 無力症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位内出血 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位疼痛 | 4 (5.5) | 4 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位血腫 | 1 (1.4) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 4 | 3 (3.1) | 5 |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位反応 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位発疹 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位内出血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位出血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与部位出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| カテーテル留置部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位過敏反応 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位刺激感 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位知覚異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 胃腸障害 | 3 (4.1) | 3 | 16 (22.5) | 19 | 9 (32.1) | 13 | 24 (24.7) | 32 |
| 悪心 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 8 (11.3) | 9 | 4 (14.3) | 5 | 12 (12.4) | 14 |
| 下痢 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 3 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 4 |
| 口の錯感覚 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| 口腔内出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 腹壁血腫 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 吐血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| メレナ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 |
| 嚥下痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 3 (4.1) | 3 | 3 (4.2) | 4 | 3 (10.7) | 3 | 6 (6.2) | 7 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 浮動性めまい | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 異常感覚 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 出血性脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 卒中の出血性変化 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 雷鳴頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (8.2) | 6 | 3 (4.2) | 5 | 3 (10.7) | 3 | 6 (6.2) | 8 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 発疹 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| そう痒症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 点状出血 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 斑状出血 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| ざ瘡 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 光線過敏性反応 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (2.7) | 2 | 18 (25.4) | 26 | 3 (10.7) | 4 | 21 (21.6) | 30 |
| 鼻出血 | 1 (1.4) | 1 | 17 (23.9) | 25 | 3 (10.7) | 3 | 20 (20.6) | 28 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 労作性呼吸困難 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喀血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小球性貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 2 | 1 (1.0) | 2 |
| 真菌感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 2 (7.1) | 2 | 4 (4.1) | 4 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 中足骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 低カリウム血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 精神障害 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (5.5) | 7 | 6 (8.5) | 8 | 2 (7.1) | 4 | 8 (8.2) | 12 |
| 挫傷 | 3 (4.1) | 6 | 5 (7.0) | 7 | 0 | 0 | 5 (5.2) | 7 |
| 処置後血腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 気管出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 2 | 1 (1.0) | 2 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 4 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 4 |
| 血腫 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 4 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 4 |
| 心臓障害 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 2 | 3 (3.1) | 4 |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 2 | 1 (1.0) | 2 |
| 頻脈 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 期外収縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心室細動 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 臨床検査 | 4 (5.5) | 7 | 1 (1.4) | 3 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 4 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.7) | 4 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 肝酵素上昇 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 2 (2.7) | 2 | 4 (5.6) | 5 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 6 |
| 血尿 | 1 (1.4) | 1 | 4 (5.6) | 5 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 6 |
| 高カリウム尿症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (2.7) | 2 | 4 (5.6) | 5 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 6 |
| 腟出血 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 3 | 1 (3.6) | 1 | 4 (4.1) | 4 |
| 月経過多 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 眼障害 | 2 (2.7) | 4 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 霧視 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 眼出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.4) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |

Note: Treatment-related is defined as at least possibly drug related according to the investigator, or a missing drug relatedness.
n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event, OL=Open-label.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_rel_os_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

## 表 11 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Any TREATMENT-RELATED TEAE | 31 (42.5) | 62 | 40 (56.3) | 99 | 20 (71.4) | 56 | 59 (60.8) | 155 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 12 (16.4) | 19 | 12 (16.9) | 16 | 11 (39.3) | 21 | 23 (23.7) | 37 |
| カテーテル留置部位出血 | 3 (4.1) | 3 | 2 (2.8) | 3 | 4 (14.3) | 6 | 6 (6.2) | 9 |
| 疲労 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 発熱 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 無力症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位内出血 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位疼痛 | 4 (5.5) | 4 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位血腫 | 1 (1.4) | 2 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 4 | 3 (3.1) | 5 |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位反応 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 注射部位発疹 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 注射部位蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位内出血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位出血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与部位出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| カテーテル留置部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位過敏反応 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位刺激感 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 注射部位知覚異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 3 (4.1) | 3 | 16 (22.5) | 19 | 9 (32.1) | 12 | 24 (24.7) | 31 |
| 悪心 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 8 (11.3) | 9 | 4 (14.3) | 5 | 12 (12.4) | 14 |
| 下痢 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 3 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 4 |
| 口の錯感覚 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部不快感 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (7.1) | 2 | 2 (2.1) | 2 |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 腹壁血腫 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 吐血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| メレナ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 |
| 嚥下痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 神経系障害 | 3 (4.1) | 3 | 3 (4.2) | 4 | 3 (10.7) | 3 | 6 (6.2) | 7 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 浮動性めまい | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 異常感覚 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 出血性脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 卒中の出血性変化 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 雷鳴頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (8.2) | 6 | 3 (4.2) | 5 | 3 (10.7) | 3 | 6 (6.2) | 8 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 発疹 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| そう痒症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 点状出血 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 1 (3.6) | 1 | 2 (2.1) | 2 |
| 斑状出血 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| ざ瘡 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 光線過敏性反応 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (2.7) | 2 | 18 (25.4) | 26 | 3 (10.7) | 4 | 21 (21.6) | 30 |
| 鼻出血 | 1 (1.4) | 1 | 17 (23.9) | 25 | 3 (10.7) | 3 | 20 (20.6) | 28 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 労作性呼吸困難 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喀血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 2 | 1 (1.0) | 2 |
| 真菌感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 2 (7.1) | 2 | 3 (3.1) | 3 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 中足骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 低カリウム血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 精神障害 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 3 (4.1) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (5.5) | 7 | 6 (8.5) | 8 | 2 (7.1) | 4 | 8 (8.2) | 12 |
| 挫傷 | 3 (4.1) | 6 | 5 (7.0) | 7 | 0 | 0 | 5 (5.2) | 7 |
| 処置後血腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 気管出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 2 | 1 (1.0) | 2 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 4 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 4 |
| 血腫 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 4 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 4 |
| 心臓障害 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 | 1 (3.6) | 1 | 3 (3.1) | 3 |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 頻脈 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 期外収縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 心室細動 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 臨床検査 | 4 (5.5) | 7 | 1 (1.4) | 3 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 3 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.7) | 4 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 肝酵素上昇 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 2 (2.7) | 2 | 3 (4.2) | 4 | 1 (3.6) | 1 | 4 (4.1) | 5 |
| 血尿 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 4 | 1 (3.6) | 1 | 4 (4.1) | 5 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | Double-blind CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=97)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 高カリウム尿症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (2.7) | 2 | 4 (5.6) | 5 | 1 (3.6) | 1 | 5 (5.2) | 6 |
| 腟出血 | 1 (1.4) | 1 | 3 (4.2) | 3 | 1 (3.6) | 1 | 4 (4.1) | 4 |
| 月経過多 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 眼障害 | 2 (2.7) | 3 | 2 (2.8) | 2 | 0 | 0 | 2 (2.1) | 2 |
| 霧視 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 眼出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.4) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.6) | 1 | 1 (1.0) | 1 |

Note: Treatment-related is defined as at least possibly drug related according to the investigator, or a missing drug relatedness.
n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event, OL=Open-label.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_rel_ot_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

表 12 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 二重盲検・連日 PE・治験薬投与期間- （ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| Any TREATMENT-RELATED TEAE | 22 (30.1) | 36 | 24 (33.8) | 35 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 (15.1) | 13 | 5 (7.0) | 5 |
| カテーテル留置部位出血 | 2 (2.7) | 2 | 2 (2.8) | 2 |
| 発熱 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 無力症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 注射部位内出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 注射部位疼痛 | 4 (5.5) | 4 | 1 (1.4) | 1 |
| 注射部位紅斑 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 注射部位そう痒感 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 非心臓性胸痛 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位内出血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 血管穿刺部位出血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 注射部位知覚異常 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (1.4) | 1 | 9 (12.7) | 9 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 悪心 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 6 (8.5) | 6 |
| 下痢 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 吐血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| メレナ | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 神経系障害 | 2 (2.7) | 2 | 1 (1.4) | 1 |
| 浮動性めまい | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 出血性脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 卒中の出血性変化 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (5.5) | 4 | 2 (2.8) | 4 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| そう痒症 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 点状出血 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 斑状出血 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| ざ瘡 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (2.7) | 2 | 6 (8.5) | 6 |
| 鼻出血 | 1 (1.4) | 1 | 5 (7.0) | 5 |
| 労作性呼吸困難 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 喀血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 2 (2.7) | 2 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (4.1) | 6 | 4 (5.6) | 4 |
| 挫傷 | 2 (2.7) | 5 | 3 (4.2) | 3 |
| 処置後血腫 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 心臓障害 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 2 |
| 頻脈 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 期外収縮 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 心室細動 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 1 (1.4) | 1 | 2 (2.8) | 3 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=73)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=71)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 血尿 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 3 |
| 高カリウム尿症 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 腟出血 | 1 (1.4) | 1 | 1 (1.4) | 1 |
| 眼障害 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.4) | 1 | 0 | 0 |

Note: Treatment-related is defined as at least possibly drug related according to the investigator, or a missing drug relatedness.
n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_rel_bd_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

表 13 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 二重盲検・連日 PE 後・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=64)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=65)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| Any TREATMENT-RELATED TEAE | 15 (23.4) | 26 | 30 (46.2) | 64 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (6.3) | 6 | 8 (12.3) | 11 |
| カテーテル留置部位出血 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 疲労 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 発熱 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 注射部位内出血 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位血腫 | 1 (1.6) | 2 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位紅斑 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位反応 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位発疹 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 注射部位蕁麻疹 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位過敏反応 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 注射部位刺激感 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 胃腸障害 | 2 (3.1) | 2 | 9 (13.8) | 10 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 3 (4.6) | 3 |
| 下痢 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 3 |
| 口の錯感覚 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=64)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=65)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 腹部不快感 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 腹壁血腫 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| メレナ | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 神経系障害 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 3 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 異常感覚 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (3.1) | 2 | 1 (1.5) | 1 |
| 発疹 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 光線過敏性反応 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 14 (21.5) | 20 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 14 (21.5) | 20 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 精神障害 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 不眠症 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (1.6) | 1 | 3 (4.6) | 4 |
| 挫傷 | 1 (1.6) | 1 | 3 (4.6) | 4 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 4 |
| 血腫 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 4 |
| 心臓障害 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 頻脈 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 4 (6.3) | 7 | 1 (1.5) | 3 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (3.1) | 2 | 0 | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (3.1) | 4 | 1 (1.5) | 1 |
| 肝酵素上昇 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | PLACEBO (N=64)<br>n (%) | E | CAPLACIZUMAB (N=65)<br>n (%) | E |
|---|---|---|---|---|
| 腎および尿路障害 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 血尿 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.6) | 1 | 4 (6.2) | 4 |
| 腟出血 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 2 |
| 月経過多 | 1 (1.6) | 1 | 2 (3.1) | 2 |
| 眼障害 | 2 (3.1) | 2 | 2 (3.1) | 2 |
| 霧視 | 1 (1.6) | 1 | 1 (1.5) | 1 |
| 眼出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (1.6) | 1 | 0 | 0 |

Note: Treatment-related is defined as at least possibly drug related according to the investigator, or a missing drug relatedness.
n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_rel_bp_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

表 14 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 非盲検・連日 PE・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TREATMENT-RELATED TEAE | 13 (46.4) | 17 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (14.3) | 6 |
| カテーテル留置部位出血 | 3 (10.7) | 4 |
| 注射部位血腫 | 1 (3.6) | 1 |
| カテーテル留置部位血腫 | 1 (3.6) | 1 |
| 胃腸障害 | 3 (10.7) | 4 |
| 歯肉出血 | 2 (7.1) | 2 |
| 血便排泄 | 1 (3.6) | 1 |
| 口唇出血 | 1 (3.6) | 1 |
| 神経系障害 | 1 (3.6) | 1 |
| 浮動性めまい | 1 (3.6) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (3.6) | 1 |
| 鼻出血 | 1 (3.6) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (3.6) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=28)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| インフルエンザ | 1 (3.6) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (3.6) | 1 |
| 低カルシウム血症 | 1 (3.6) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (3.6) | 1 |
| 処置後血腫 | 1 (3.6) | 1 |
| 心臓障害 | 1 (3.6) | 1 |
| 洞性頻脈 | 1 (3.6) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (3.6) | 1 |
| 腟出血 | 1 (3.6) | 1 |

Note: Treatment-related is defined as at least possibly drug related according to the investigator, or a missing drug relatedness.
n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event, OL=Open-label.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_rel_ld_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

表 15 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 非盲検・連日 PE 後・治験薬投与期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=25)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TREATMENT-RELATED TEAE | 14 (56.0) | 39 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 9 (36.0) | 15 |
| カテーテル留置部位出血 | 1 (4.0) | 2 |
| 疲労 | 1 (4.0) | 1 |
| 注射部位疼痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 注射部位血腫 | 1 (4.0) | 1 |
| 注射部位紅斑 | 2 (8.0) | 4 |
| 注射部位そう痒感 | 2 (8.0) | 2 |
| 注射部位反応 | 2 (8.0) | 2 |
| 投与部位出血 | 1 (4.0) | 1 |
| 注射部位腫脹 | 1 (4.0) | 1 |
| 胃腸障害 | 6 (24.0) | 8 |
| 歯肉出血 | 2 (8.0) | 3 |
| 下痢 | 2 (8.0) | 2 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | OL CAPLACIZUMAB (N=25)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 口唇出血 | 1 (4.0) | 1 |
| 上部消化管出血 | 1 (4.0) | 1 |
| 嚥下痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 神経系障害 | 2 (8.0) | 2 |
| 頭痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 雷鳴頭痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (12.0) | 3 |
| 発疹 | 1 (4.0) | 1 |
| 点状出血 | 1 (4.0) | 1 |
| 紅斑性皮疹 | 1 (4.0) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (8.0) | 3 |
| 鼻出血 | 2 (8.0) | 2 |
| 呼吸困難 | 1 (4.0) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (4.0) | 1 |
| 真菌感染 | 1 (4.0) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (8.0) | 2 |
| 中足骨痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (4.0) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (4.0) | 3 |
| 硬膜下血腫 | 1 (4.0) | 1 |
| 気管出血 | 1 (4.0) | 2 |
| 腎および尿路障害 | 1 (4.0) | 1 |
| 血尿 | 1 (4.0) | 1 |
| 耳および迷路障害 | 1 (4.0) | 1 |
| 回転性めまい | 1 (4.0) | 1 |

Note: Treatment-related is defined as at least possibly drug related according to the investigator, or a missing drug relatedness.
n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event, OL=Open-label.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_rel_lp_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

表 16 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 追跡調査期間（ALX0681-C301 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Double-blind PLACEBO (NO OL) (N=39) | | Double-blind CAPLACIZUMAB (NO OL) (N=66) | | OL CAPLACIZUMAB (N=24) | | CAPLACIZUMAB TOTAL (N=90) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | E | n (%) | E | n (%) | E | n (%) | E |
| Any TREATMENT-RELATED TEAE | 2 (5.1) | 2 | 2 (3.0) | 2 | 3 (12.5) | 4 | 5 (5.6) | 6 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位内出血 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 口腔内出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 小球性貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 | 1 (1.1) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 血尿 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 |
| 眼障害 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 1 (2.6) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Treatment-related is defined as at least possibly drug related according to the investigator, or a missing drug relatedness.
n=number of subjects with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event, OL=Open-label.
The denominator for the percentage calculations is the total number of subjects per treatment group and per analysis period in the safety population.
MedDRA-J 20.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_c301_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_c301_s_t_rel_fup_j_i.rtf (30MAR2021 3:36)

## 2.7 日本人後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者を対象とした試験（ALX0681-C202［EFC16297］試験、評価資料）

[Module 5.3.5.2-1]

### 2.7.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：EFC16297 (ALX0681-C202)

**治験の標題**：

An open-label multicenter trial to study the efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.

日本人の後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者を対象としたカプラシズマブの有効性及び安全性を検討する非盲検、多施設共同試験

**治験調整医師**：[redacted]（[redacted]）

**治験実施医療機関**：

11 施設（日本）

**公表文献**：

本治験総括報告書作成時点での公表文献はない

**治験期間**：

最初の患者の組入れ日：2019 年 10 月 21 日

最後の患者の完了日：2021 年 5 月 19 日

**開発のフェーズ**：

第 2/3 相

**目的**：

主要目的

- 全治験期間のカプラシズマブによる血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の再発防止効果を評価する。

副次目的

- 治験薬投与期間中の TTP 関連の死亡、TTP の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カプラシズマブの効果を評価する。
- 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カプラシズマブの有効性を評価する。
- 難治性 TTP に対するカプラシズマブの効果を評価する。
- 臓器障害のバイオマーカー（乳酸脱水素酵素［LDH］、心筋トロポニン I［cTnI］及び血清クレアチニン）に対するカプラシズマブの効果を評価する。
- 血漿交換（PE）パラメータ（PE の日数及び血漿量）、集中治療室入室日数及び入院日数に対するカプラシズマブの効果を評価する。
- 日本人の後天性 TTP 患者における認知状態に対するカプラシズマブの効果を評価する。
- 日本人の後天性 TTP 患者におけるカプラシズマブの安全性プロファイルを評価する。
- 日本人の後天性 TTP 患者における薬力学（PD）マーカーに対するカプラシズマブの効果を評価す

**治験実施計画書の識別コード**：EFC16297 (ALX0681-C202)

る。

- 日本人の後天性 TTP 患者におけるカプラシズマブの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。
- 日本人の後天性 TTP 患者におけるカプラシズマブの免疫原性を評価する。

**治験方法**：

本治験は、後天性 TTP の急性発症を有する 18 歳以上の日本人被験者を対象とし、標準治療に加えてカプラシズマブが投与されたときの有効性及び安全性を評価するための単群、非盲検試験である。

本治験への参加の適格性が確認された後、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。

カプラシズマブ投与期間中の TTP の再発

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 150,000 /μL［150x$10^9$/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する。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、同じ方法及び来院スケジュールで投与されることとした。引き続いて TTP が再発した場合は、TTP 診療ガイド 2017 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。

追跡調査（FU）期間中の TTP の再発

治験薬の投与終了後（すなわち FU 期間中）に TTP が再発した場合は、TTP 診療ガイド 2017 に従って、連日 PE 及び適切な免疫抑制薬による標準治療を開始することとした。カプラシズマブの投与は再開しないこととした。

**患者数**：

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することとした。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 FU を完了するか、TTP の再発が認められた被験者を指す。

予定：少なくとも 15 名

組入れ：21 名

投与：21 名

**評価**：

有効性：

- Modified intent-to-treat（mITT）集団：21 名
- Per-protocol（PP）集団：15 名

安全性：21 名

薬物動態：21 名

**診断及び選択基準**：

18 歳以上の日本人男性又は女性で、連日 PE の開始を必要とする後天性 TTP（初発又は再発）と臨床的に診断されたもの。

後天性 TTP の臨床診断には、血小板減少症（血小板数 100,000/μL 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 濃度の上昇が含まれる。非典型溶血性尿毒症症候群の可能性がある患者、その他の血小板減少症及び先天性 TTP の患者は除外した。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC16297 (ALX0681-C202)

**治験治療**

カプラシズマブ 10 mg

**治験薬**：カプラシズマブ 10 mg

**剤形**：注射用凍結乾燥粉末

**投与経路**：静脈内投与（初回投与）、皮下投与（2 回目以降の全ての投与）

**用法・用量**：

- 初日投与：PE 前に 10 mg を静脈内投与。その日の PE 終了後、10 mg を皮下投与。
- PE 期間中の 2 回目以降の投与：毎日、PE 終了後に 10 mg を皮下投与。
- 連日 PE 期間の中止以降：毎日 10 mg を皮下投与。

**バッチ番号**：[redacted]

**治験薬以外の薬剤**：

**標準治療**

PE（例：新鮮凍結血漿）：

**実施方法**：推定血漿量の 1～1.5 倍で PE を毎日実施することとした。組入れ前の PE は最大 1 回まで認められた。各実施医療機関の検査で血小板数が 150,000 /μL 以上になってから、連日 PE を少なくとも 2 日間続けることとした。PE を漸減することはできないこととした。

**ステロイド薬投与**：

**剤形**：

メチルプレドニゾロン製剤又はプレドニゾロン製剤

**投与経路**：

メチルプレドニゾロンは静脈内投与、プレドニゾロンは静脈内投与又は経口投与

**用法・用量**：

メチルプレドニゾロン 1 g/日を 3 日間、又はプレドニゾロン 1 mg/kg/日を連日 PE 期間中及びその期間終了後の最初の 1 週間投与することとした。その後、連日 PE 終了後の Day 30 までにステロイド薬を離脱するために、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、ステロイド薬を漸減することができることとした。30 日間の連日 PE 後期間の Week 3 に、過去 2 回の来院時の a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin repeats 13（ADAMTS13）活性値が重度に抑制されている場合（ADAMTS13 活性値 10%未満）、ステロイド薬漸減について再評価することとした。

**その他の免疫抑制薬**：

**剤形**：その他の免疫抑制薬（例：リツキシマブ）

**投与経路**：製剤の添付文書を参照

**用法・用量**：治験責任医師又は治験分担医師の指示に従う。

**投与期間**：

**投与群**：カプラシズマブ 10 mg 群

**投与期間**：

- 連日 PE 期間（被験者により期間は可変）
- 30 日間の連日 PE 後期間（30 日間）

**治験実施計画書の識別コード：**EFC16297 (ALX0681-C202)

- 投与延長期間（被験者により期間は可変。1 週間から最長 8 週間までの延長）

**評価基準：**

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 TTP を再発した評価可能な被験者（PP 集団）の割合が 20%以下だった場合とした

副次評価項目：

- 全治験期間における TTP の再発数に加えて、治験薬投与期間（延長期間を含む）及び FU 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）が 1 件以上認められた被験者の割合
- 血小板数の正常化までの期間：血小板数が初めて 150,000 /μL 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
- 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 150,000 /μL 以上であった被験者の割合
- 5 回の PE 及びステロイド治療にもかかわらず、持続性血小板減少症、持続する血小板数の増加不足又は血小板数が 50,000 /μL 未満かつ持続する LDH の上昇（基準範囲上限［ULN］の 1.5 倍を超える）と定義される難治性 TTP の被験者の割合
- 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：LDH が 1xULN 以下、cTnI が 1xULN 以下かつ血清クレアチニンが 1xULN 以下になるまでの期間
- 臓器障害マーカー：LDH が 1xULN 以下になるまでの期間
- 臓器障害マーカー：cTnI が 1xULN 以下になるまでの期間
- 臓器障害マーカー：血清クレアチニンが 1xULN 以下になるまでの期間
- 連日の PE 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、FU 期間（治験薬投与終了後 4 週間）及び全治験期間の 4 期間中の PE の日数及び総血漿量（絶対量及び正常化までに投与された量）
- 4 期間中の集中治療室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）、全治験薬投与期間、FU 期間（治験薬投与終了後 4 週間）及び全治験期間の 4 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 FU 来院での標準化ミニメンタルステート検査（SMMSE）総スコアのベースラインからの変化量
- 治験薬投与下で発現した血栓塞栓性イベント（基本語の「TTP」を含まない MedDRA 標準検索式の「塞栓および血栓」［動脈、静脈、血管タイプ不明あるいは混合型］に基づく）が 1 件以上認められた被験者の割合
- 有害事象及び重篤な有害事象
- 出血イベント
- PD パラメータ：von Willebrand 因子抗原（vWF:Ag）、凝固第 VIII 因子活性（FVIII:C）、von Willebrand 因子リストセチン・コファクター活性（vWF:RICO）
- カプラシズマブの血漿中総濃度
- 抗カプラシズマブ抗体（ADA）

**治験実施計画書の識別コード：**EFC16297 (ALX0681-C202)

**統計手法：**

被験者数の計算：

本治験の被験者数については、実施可能性を考慮した。被験者数の算出は行わなかった。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。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、二重盲検プラセボ群で 38.4%であったのに対し、二重盲検カプラシズマブ群では 12.7%であった。評価可能な被験者が 15 名の場合、被験者 3 名以下で再発（予想再発率は 20%）が認められると、全治験期間中にカプラシズマブが投与された日本人被験者における TTP の再発率は、過去のデータと一致すると考えられた。

主要解析：

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 FU を完了するか、治験実施計画書に従って TTP の再発が認められた評価可能な被験者（PP 集団）に基づいて割合を算出した。本治験の成功基準は、全治験期間において TTP を再発した評価可能な被験者（PP 集団）の割合が 20%以下だった場合とした。再発は重篤な有害事象として記録した。この割合は、ALX0681-C301（HERCULES）試験に準じた評価期間でも算出した。

副次評価項目の解析：

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。

**治験実施計画書の識別コード：**EFC16297 (ALX0681-C202)

**要約：**

集団の特性：

mITT 集団において、全員が日本人であり男性が 11 名（52.4%）、女性が 10 名（47.6%）とほぼ同数であった。体格指数（BMI）の中央値は 24.74 kg/m$^2$ であった。年齢の中央値は 59.0 歳であった。16 名（76.2%）は過去の TTP 発作がなく、残りの 5 名（23.8%）では過去に 1 回の TTP 発作を有していた。入院時／ベースラインの ADAMTS13 活性値が 10%未満の被験者の割合は 85.7%（18 名）であった。

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

曝露状況：

全治験期間における曝露期間の中央値（最小値～最大値）は 35.00 日（7.0～69.0 日）であった。治験薬が投与された 21 名のうち、7 名が 1 週間以上投与を延長した。初回の治験薬投与期間における治験薬投与遵守の割合（中央値）は 97.06%であり、連日 PE 期間が 100%及び連日 PE 後期間が 96.67%であった。

有効性の結果：

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

PP 集団における TTP 関連死又は治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベントが認められた被験者はいなかった。15 名（100%）の全ての被験者で血小板数の正常化が認められ、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。本治験で難治性 TTP の被験者はいなかった。14 名（93.3%）で 3 つの臓器障害マーカーの正常化が認められ、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。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。初回の治験薬投与期間中、SMMSE スコアは増加し改善が認められた。

薬力学の結果：

おおむね、カプラシズマブ投与の Day 2 の時点で、評価可能なデータを有する被験者は RICO が 20%を下回り、これは治験薬投与期間を通して維持していた。これはカプラシズマブが投与された全被験者において目標薬物濃度が達成され、維持されたことを示している。本治験で使用した投与方法（1 日 10 mg）は後天性 TTP 患者において期待した RICO 抑制に到達し、結果的に（超高分子量）vWF の血小板結合能の抑制に十分であると考えられる。

カプラシズマブの投与後、RICO の平均値は追跡調査 Day 7 までにベースライン値に戻り、vWF:Ag 及び FVIII:C の平均値は増加した。

安全性の結果：

全治験期間中、治験薬投与下での有害事象（TEAE）は、21 名（100%）130 件で認められた。よく見られた TEAE（被験者の 10%以上）は、便秘（9 名［42.9%］）、不眠症（6 名［28.6%］）、蕁麻疹、低カリウム血症、アレルギー性輸血反応（それぞれ 4 名［19.0%］）、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（それぞれ 3 名［14.3%］）であった。

TEAE の重症度別では軽度が 6 名（28.6%）、中等度が 10 名（47.6%）及び重度が 5 名（23.8%）であった。

**治験実施計画書の識別コード**：EFC16297 (ALX0681-C202)

治験責任医師の判断による治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、12 名（57.1%）に認められた。よく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（被験者の 5%以上）は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、鼻出血、胃腸出血（それぞれ 2 名［9.5%］）であった。

治験薬最終投与後の 28 日間の FU 期間中に死亡に至った TEAE は報告されなかった。治験薬最終投与後 33 日に 1 名の被験者が下部消化管出血の重篤な有害事象により死亡したが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。この被験者は Day 16 に急性胆嚢炎を発症し、外科的手術を受けた。この被験者は[redacted]を伴う[redacted]の基礎疾患を有していた。この被験者は Day 25 に肺胞出血を発症し、入院したが死亡した。

重篤な TEAE は、5 名（23.8%）に認められた。治験責任医師の判断による治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、１名（4.8%）に認められ、肺胞出血であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、肝機能異常及び肺胞出血（それぞれ 1 名［4.8%］）であり、いずれも治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

特に注目すべき有害事象（AESI）として、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加（ULN の 3 倍以上の増加）が 6 名に認められた。基本語別では、AESI はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 名）、肝機能異常（2 名）及び C 型肝炎（1 名）であった。これらの事象のうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 3 名中 2 名、肝機能異常の 2 名中 1 名は治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された。肝機能異常を発現した被験者は治験薬投与を中断した。C 型肝炎の 1 名及び肝機能異常の 2 名中 1 名の事象は初回の治験薬投与期間の連日 PE 期間に、それ以外の事象は初回の治験薬投与期間の連日 PE 後期間に認められた。全ての AESI の重症度は軽度又は中等度であった。なお、非重篤の drug induced liver dysfunction（基本語：薬物性肝障害）が 1 名に認められたが、治験責任医師によって軽度と判断され、治験薬投与は継続したが回復した。本事象は AESI の基準に該当しなかった。

全治験期間中に出血イベント、血栓塞栓性イベント及び過敏症反応（いずれも MedDRA 標準検索式に基づいて定義）が、それぞれ 7 名（33.3%）、2 名（9.5%）及び 12 名（57.1%）に報告された。

過敏症反応と既存抗体（pre-Ab）及び薬物誘発性の治験薬投与下で産生された抗カプラシズマブ抗体（TE ADA）との関連は見られなかった。

薬物動態の結果：

カプラシズマブの平均血漿中濃度は連日 PE 後期間で 611～785 ng/mL の範囲であった。

その他の結果：

本治験の全被験者のうち、38.1%（8/21 名）で pre-Ab が検出され、14.3%（3/21 名）が TE ADA 陽性に分類された。治験薬投与下で産生された中和抗体は中和抗体エピトープ解析法（neutralizing epitope characterization assay）及び機能的中和抗体アッセイで測定され、それぞれ 14.3%（3/21 名）及び 0%（0/21 名）の頻度でカプラシズマブを投与された被験者で検出された。PK、PD（RICO 及び vWF:Ag）、臨床的有効性（血小板数反応までの時間）又は安全性に対する pre-Ab、TE ADA 又は NAb の影響は見られなかった。

結論：

本治験では、TTP の再発が少なく、血小板数の正常化、臓器障害マーカーの正常化及び SMMSE スコア改善が多くの被験者で認められたことから、カプラシズマブの有効性が示された。後天性 TTP を有する日本人被験者において、カプラシズマブはおおむね良好な忍容性を示した。

**報告書の日付**：2021 年 10 月 25 日

## 2.7.2 有害事象

全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE を、それぞれ表 17～表 23 及び表 24～表 30 に示す。なお、死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2 ALX0681-C202 [Section 8.3.3]に示した。

**表 17 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験期間（ALX0681-C202 試験）**

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 21 (100) | 130 |
| 胃腸障害 | 13 (61.9) | 24 |
| 便秘 | 9 (42.9) | 10 |
| 肛門紅斑 | 2 (9.5) | 2 |
| 胃腸出血 | 2 (9.5) | 2 |
| 悪心 | 2 (9.5) | 2 |
| 消化不良 | 1 (4.8) | 1 |
| 消化管穿孔 | 1 (4.8) | 1 |
| 痔核 | 1 (4.8) | 1 |
| 大腸潰瘍 | 1 (4.8) | 1 |
| 肛門周囲痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 直腸潰瘍 | 1 (4.8) | 1 |
| 口内炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 嘔吐 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12 (57.1) | 16 |
| 蕁麻疹 | 4 (19.0) | 4 |
| 発疹 | 3 (14.3) | 3 |
| ざ瘡 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮脂欠乏症 | 1 (4.8) | 1 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 (4.8) | 1 |
| おむつ皮膚炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮膚乾燥 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮下出血 | 1 (4.8) | 1 |
| そう痒症 | 1 (4.8) | 1 |
| 紫斑 | 1 (4.8) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 9 (42.9) | 15 |
| 医療機器関連感染 | 2 (9.5) | 2 |
| 口腔カンジダ症 | 2 (9.5) | 2 |
| 気腫性膀胱炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 毛包炎 | 1 (4.8) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | <br>E |
|---|---|---|
| Ｃ型肝炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 腹膜炎 | 1 (4.8) | 1 |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 1 (4.8) | 2 |
| 肺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 細菌性肺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 腎盂腎炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 尿路感染 | 1 (4.8) | 1 |
| 臨床検査 | 9 (42.9) | 10 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (14.3) | 3 |
| 心電図ＱＴ延長 | 2 (9.5) | 2 |
| 血圧低下 | 1 (4.8) | 1 |
| 心電図Ｔ波逆転 | 1 (4.8) | 1 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (4.8) | 1 |
| 眼圧上昇 | 1 (4.8) | 1 |
| ブドウ球菌検査陽性 | 1 (4.8) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 8 (38.1) | 10 |
| 低カリウム血症 | 4 (19.0) | 4 |
| 低マグネシウム血症 | 2 (9.5) | 2 |
| 脱水 | 1 (4.8) | 1 |
| 高血糖 | 1 (4.8) | 1 |
| 低血糖 | 1 (4.8) | 1 |
| テタニー | 1 (4.8) | 1 |
| 精神障害 | 7 (33.3) | 7 |
| 不眠症 | 6 (28.6) | 6 |
| 譫妄 | 1 (4.8) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (28.6) | 9 |
| アレルギー性輸血反応 | 4 (19.0) | 4 |
| 挫傷 | 1 (4.8) | 1 |
| 注入に伴う反応 | 1 (4.8) | 2 |
| 皮膚裂傷 | 1 (4.8) | 1 |
| 創傷出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 心臓障害 | 5 (23.8) | 5 |
| 急性心不全 | 1 (4.8) | 1 |
| 洞性徐脈 | 1 (4.8) | 1 |
| 上室性頻脈 | 1 (4.8) | 1 |
| 頻脈 | 1 (4.8) | 1 |
| 心室性頻脈 | 1 (4.8) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (23.8) | 8 |
| 鼻出血 | 2 (9.5) | 4 |
| しゃっくり | 1 (4.8) | 1 |
| 気縦隔症 | 1 (4.8) | 1 |
| 誤嚥性肺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 肺胞出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (19.0) | 6 |
| 注射部位紅斑 | 1 (4.8) | 1 |
| 注射部位出血 | 1 (4.8) | 2 |
| 注射部位疼痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 注射部位発疹 | 1 (4.8) | 1 |
| 発熱 | 1 (4.8) | 1 |
| 肝胆道系障害 | 4 (19.0) | 4 |
| 肝機能異常 | 2 (9.5) | 2 |
| 急性胆嚢炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 薬物性肝障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (14.3) | 3 |
| 貧血 | 1 (4.8) | 1 |
| 好中球減少症 | 1 (4.8) | 1 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 (4.8) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (14.3) | 4 |
| 関節痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 背部痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 筋力低下 | 1 (4.8) | 1 |
| 四肢痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 3 (14.3) | 3 |
| 腎機能障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 尿失禁 | 1 (4.8) | 1 |
| 尿閉 | 1 (4.8) | 1 |
| 耳および迷路障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 回転性めまい | 1 (4.8) | 1 |
| 眼障害 | 1 (4.8) | 1 |
| ドライアイ | 1 (4.8) | 1 |
| 免疫系障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 薬物過敏症 | 1 (4.8) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 神経系障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 脳梗塞 | 1 (4.8) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 前立腺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 血管障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (4.8) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_te_os_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

表 18 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 21 (100) | 110 |
| 胃腸障害 | 13 (61.9) | 17 |
| 便秘 | 9 (42.9) | 9 |
| 悪心 | 2 (9.5) | 2 |
| 肛門紅斑 | 1 (4.8) | 1 |
| 胃腸出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 痔核 | 1 (4.8) | 1 |
| 肛門周囲痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 口内炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 嘔吐 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 11 (52.4) | 14 |
| 発疹 | 3 (14.3) | 3 |
| 蕁麻疹 | 3 (14.3) | 3 |
| ざ瘡 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮脂欠乏症 | 1 (4.8) | 1 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮膚乾燥 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮下出血 | 1 (4.8) | 1 |
| そう痒症 | 1 (4.8) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 紫斑 | 1 (4.8) | 1 |
| 臨床検査 | 9 (42.9) | 9 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (14.3) | 3 |
| 心電図ＱＴ延長 | 2 (9.5) | 2 |
| 血圧低下 | 1 (4.8) | 1 |
| 心電図Ｔ波逆転 | 1 (4.8) | 1 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (4.8) | 1 |
| 眼圧上昇 | 1 (4.8) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (38.1) | 10 |
| 医療機器関連感染 | 2 (9.5) | 2 |
| 口腔カンジダ症 | 2 (9.5) | 2 |
| 毛包炎 | 1 (4.8) | 1 |
| Ｃ型肝炎 | 1 (4.8) | 1 |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 肺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 尿路感染 | 1 (4.8) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 8 (38.1) | 10 |
| 低カリウム血症 | 4 (19.0) | 4 |
| 低マグネシウム血症 | 2 (9.5) | 2 |
| 脱水 | 1 (4.8) | 1 |
| 高血糖 | 1 (4.8) | 1 |
| 低血糖 | 1 (4.8) | 1 |
| テタニー | 1 (4.8) | 1 |
| 精神障害 | 7 (33.3) | 7 |
| 不眠症 | 6 (28.6) | 6 |
| 譫妄 | 1 (4.8) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (28.6) | 9 |
| アレルギー性輸血反応 | 4 (19.0) | 4 |
| 挫傷 | 1 (4.8) | 1 |
| 注入に伴う反応 | 1 (4.8) | 2 |
| 皮膚裂傷 | 1 (4.8) | 1 |
| 創傷出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 心臓障害 | 5 (23.8) | 5 |
| 急性心不全 | 1 (4.8) | 1 |
| 洞性徐脈 | 1 (4.8) | 1 |
| 上室性頻脈 | 1 (4.8) | 1 |
| 頻脈 | 1 (4.8) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 心室性頻脈 | 1 (4.8) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (19.0) | 6 |
| 注射部位紅斑 | 1 (4.8) | 1 |
| 注射部位出血 | 1 (4.8) | 2 |
| 注射部位疼痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 注射部位発疹 | 1 (4.8) | 1 |
| 発熱 | 1 (4.8) | 1 |
| 肝胆道系障害 | 4 (19.0) | 4 |
| 肝機能異常 | 2 (9.5) | 2 |
| 急性胆嚢炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 薬物性肝障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (19.0) | 6 |
| 鼻出血 | 2 (9.5) | 4 |
| しゃっくり | 1 (4.8) | 1 |
| 肺胞出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (14.3) | 4 |
| 関節痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 背部痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 筋力低下 | 1 (4.8) | 1 |
| 四肢痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (9.5) | 2 |
| 貧血 | 1 (4.8) | 1 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 (4.8) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 2 (9.5) | 2 |
| 腎機能障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 尿閉 | 1 (4.8) | 1 |
| 耳および迷路障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 回転性めまい | 1 (4.8) | 1 |
| 免疫系障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 薬物過敏症 | 1 (4.8) | 1 |
| 神経系障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 脳梗塞 | 1 (4.8) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 前立腺炎 | 1 (4.8) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 血管障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (4.8) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_te_ot_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

## 表 19 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE- 初回の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 19 (90.5) | 53 |
| 胃腸障害 | 8 (38.1) | 10 |
| 便秘 | 6 (28.6) | 6 |
| 胃腸出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 悪心 | 1 (4.8) | 1 |
| 肛門周囲痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 嘔吐 | 1 (4.8) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 6 (28.6) | 7 |
| 低カリウム血症 | 2 (9.5) | 2 |
| 低マグネシウム血症 | 2 (9.5) | 2 |
| 脱水 | 1 (4.8) | 1 |
| 高血糖 | 1 (4.8) | 1 |
| テタニー | 1 (4.8) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (28.6) | 6 |
| 蕁麻疹 | 3 (14.3) | 3 |
| 発疹 | 2 (9.5) | 2 |
| 皮下出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 精神障害 | 5 (23.8) | 5 |
| 不眠症 | 4 (19.0) | 4 |
| 譫妄 | 1 (4.8) | 1 |
| 心臓障害 | 4 (19.0) | 4 |
| 洞性徐脈 | 1 (4.8) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 上室性頻脈 | 1 (4.8) | 1 |
| 頻脈 | 1 (4.8) | 1 |
| 心室性頻脈 | 1 (4.8) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (19.0) | 4 |
| アレルギー性輸血反応 | 4 (19.0) | 4 |
| 臨床検査 | 4 (19.0) | 4 |
| 心電図ＱＴ延長 | 2 (9.5) | 2 |
| 血圧低下 | 1 (4.8) | 1 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (4.8) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (14.3) | 4 |
| 医療機器関連感染 | 2 (9.5) | 2 |
| Ｃ型肝炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 口腔カンジダ症 | 1 (4.8) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (9.5) | 2 |
| 注射部位出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 発熱 | 1 (4.8) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (9.5) | 2 |
| 背部痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 四肢痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (9.5) | 2 |
| 鼻出血 | 1 (4.8) | 1 |
| しゃっくり | 1 (4.8) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 貧血 | 1 (4.8) | 1 |
| 肝胆道系障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 肝機能異常 | 1 (4.8) | 1 |
| 神経系障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 脳梗塞 | 1 (4.8) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_te_fd_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

表 20 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE 後- 初回の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=19)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 17 (89.5) | 55 |
| 胃腸障害 | 6 (31.6) | 7 |
| 便秘 | 3 (15.8) | 3 |
| 肛門紅斑 | 1 (5.3) | 1 |
| 痔核 | 1 (5.3) | 1 |
| 悪心 | 1 (5.3) | 1 |
| 口内炎 | 1 (5.3) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (31.6) | 8 |
| ざ瘡 | 1 (5.3) | 1 |
| 皮脂欠乏症 | 1 (5.3) | 1 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 (5.3) | 1 |
| 皮膚乾燥 | 1 (5.3) | 1 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (5.3) | 1 |
| そう痒症 | 1 (5.3) | 1 |
| 紫斑 | 1 (5.3) | 1 |
| 発疹 | 1 (5.3) | 1 |
| 臨床検査 | 5 (26.3) | 5 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (15.8) | 3 |
| 心電図Ｔ波逆転 | 1 (5.3) | 1 |
| 眼圧上昇 | 1 (5.3) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (21.1) | 5 |
| 毛包炎 | 1 (5.3) | 1 |
| 口腔カンジダ症 | 1 (5.3) | 1 |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 1 (5.3) | 1 |
| 肺炎 | 1 (5.3) | 1 |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 1 (5.3) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (21.1) | 5 |
| 挫傷 | 1 (5.3) | 1 |
| 注入に伴う反応 | 1 (5.3) | 2 |
| 皮膚裂傷 | 1 (5.3) | 1 |
| 創傷出血 | 1 (5.3) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (15.8) | 4 |
| 注射部位紅斑 | 1 (5.3) | 1 |
| 注射部位出血 | 1 (5.3) | 1 |
| 注射部位疼痛 | 1 (5.3) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=19)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 注射部位発疹 | 1 (5.3) | 1 |
| 肝胆道系障害 | 3 (15.8) | 3 |
| 急性胆嚢炎 | 1 (5.3) | 1 |
| 薬物性肝障害 | 1 (5.3) | 1 |
| 肝機能異常 | 1 (5.3) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 3 (15.8) | 3 |
| 低カリウム血症 | 2 (10.5) | 2 |
| 低血糖 | 1 (5.3) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (15.8) | 4 |
| 鼻出血 | 2 (10.5) | 3 |
| 肺胞出血 | 1 (5.3) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (10.5) | 2 |
| 関節痛 | 1 (5.3) | 1 |
| 筋力低下 | 1 (5.3) | 1 |
| 精神障害 | 2 (10.5) | 2 |
| 不眠症 | 2 (10.5) | 2 |
| 腎および尿路障害 | 2 (10.5) | 2 |
| 腎機能障害 | 1 (5.3) | 1 |
| 尿閉 | 1 (5.3) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (5.3) | 1 |
| 血栓性血小板減少性紫斑病 | 1 (5.3) | 1 |
| 心臓障害 | 1 (5.3) | 1 |
| 急性心不全 | 1 (5.3) | 1 |
| 耳および迷路障害 | 1 (5.3) | 1 |
| 回転性めまい | 1 (5.3) | 1 |
| 免疫系障害 | 1 (5.3) | 1 |
| 薬物過敏症 | 1 (5.3) | 1 |
| 血管障害 | 1 (5.3) | 1 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (5.3) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_te_fp_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

表 21 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE- 2 回目の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=1)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 1 (100) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (100) | 1 |
| 尿路感染 | 1 (100) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_te_sd_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

表 22 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE 後- 2 回目の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=1)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 1 (100) | 1 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (100) | 1 |
| 前立腺炎 | 1 (100) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_te_sp_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

表 23 - 器官別大分類及び基本語別：TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 追跡調査期間（ALX0681-C202 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 8 (38.1) | 20 |
| 胃腸障害 | 5 (23.8) | 7 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 肛門紅斑 | 1 (4.8) | 1 |
| 便秘 | 1 (4.8) | 1 |
| 消化不良 | 1 (4.8) | 1 |
| 胃腸出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 消化管穿孔 | 1 (4.8) | 1 |
| 大腸潰瘍 | 1 (4.8) | 1 |
| 直腸潰瘍 | 1 (4.8) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (23.8) | 5 |
| 気腫性膀胱炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 腹膜炎 | 1 (4.8) | 1 |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 細菌性肺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 腎盂腎炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (9.5) | 2 |
| 気縦隔症 | 1 (4.8) | 1 |
| 誤嚥性肺炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (9.5) | 2 |
| おむつ皮膚炎 | 1 (4.8) | 1 |
| 蕁麻疹 | 1 (4.8) | 1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 好中球減少症 | 1 (4.8) | 1 |
| 眼障害 | 1 (4.8) | 1 |
| ドライアイ | 1 (4.8) | 1 |
| 臨床検査 | 1 (4.8) | 1 |
| ブドウ球菌検査陽性 | 1 (4.8) | 1 |
| 腎および尿路障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 尿失禁 | 1 (4.8) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_te_fup_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

表 24 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験期間（ALX0681-C202 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 12 (57.1) | 20 |
| 臨床検査 | 4 (19.0) | 4 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (9.5) | 2 |
| 心電図Ｔ波逆転 | 1 (4.8) | 1 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (4.8) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (14.3) | 5 |
| 注射部位紅斑 | 1 (4.8) | 1 |
| 注射部位出血 | 1 (4.8) | 2 |
| 注射部位疼痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 注射部位発疹 | 1 (4.8) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (14.3) | 5 |
| 鼻出血 | 2 (9.5) | 4 |
| 肺胞出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 胃腸障害 | 2 (9.5) | 2 |
| 胃腸出血 | 2 (9.5) | 2 |
| 肝胆道系障害 | 2 (9.5) | 2 |
| 薬物性肝障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 肝機能異常 | 1 (4.8) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (4.8) | 1 |
| 創傷出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮下出血 | 1 (4.8) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_rel_os_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

表 25 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 全治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 11 (52.4) | 19 |
| 臨床検査 | 4 (19.0) | 4 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (9.5) | 2 |
| 心電図Ｔ波逆転 | 1 (4.8) | 1 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (4.8) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (14.3) | 5 |
| 注射部位紅斑 | 1 (4.8) | 1 |
| 注射部位出血 | 1 (4.8) | 2 |
| 注射部位疼痛 | 1 (4.8) | 1 |
| 注射部位発疹 | 1 (4.8) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (14.3) | 5 |
| 鼻出血 | 2 (9.5) | 4 |
| 肺胞出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 肝胆道系障害 | 2 (9.5) | 2 |
| 薬物性肝障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 肝機能異常 | 1 (4.8) | 1 |
| 胃腸障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 胃腸出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (4.8) | 1 |
| 創傷出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮下出血 | 1 (4.8) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_rel_ot_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

表 26 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE- 初回の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=21)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 4 (19.0) | 5 |
| 胃腸障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 胃腸出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (4.8) | 1 |
| 注射部位出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 臨床検査 | 1 (4.8) | 1 |
| ヘモグロビン減少 | 1 (4.8) | 1 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 鼻出血 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 皮下出血 | 1 (4.8) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_rel_fd_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

表 27 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE 後- 初回の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=19)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| Any TEAE | 10 (52.6) | 14 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (15.8) | 4 |
| 注射部位紅斑 | 1 (5.3) | 1 |
| 注射部位出血 | 1 (5.3) | 1 |
| 注射部位疼痛 | 1 (5.3) | 1 |
| 注射部位発疹 | 1 (5.3) | 1 |
| 臨床検査 | 3 (15.8) | 3 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (10.5) | 2 |
| 心電図Ｔ波逆転 | 1 (5.3) | 1 |

| PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS<br>Preferred Term | Caplacizumab (N=19)<br>n (%) | E |
|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (15.8) | 4 |
| 鼻出血 | 2 (10.5) | 3 |
| 肺胞出血 | 1 (5.3) | 1 |
| 肝胆道系障害 | 2 (10.5) | 2 |
| 薬物性肝障害 | 1 (5.3) | 1 |
| 肝機能異常 | 1 (5.3) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (5.3) | 1 |
| 創傷出血 | 1 (5.3) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_rel_fp_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

## 表 28 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE- 2 回目の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）

No data

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_rel_sd_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

## 表 29 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 連日 PE 後-2 回目の治験薬投与期間（ALX0681-C202 試験）

No data

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_rel_sp_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

表 30 - 器官別大分類及び基本語別：治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団- 追跡調査期間（ALX0681-C202 試験）

| | Caplacizumab (N=21) | |
|---|---|---|
| **PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS**<br>**Preferred Term** | **n (%)** | **E** |
| Any TEAE | 1 (4.8) | 1 |
| 胃腸障害 | 1 (4.8) | 1 |
| 胃腸出血 | 1 (4.8) | 1 |

Note: n=number of patients with event, E=number of events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
The denominator for the percentage calculations is the total number of patients per analysis period in the safety population.
Table sorted by decreasing frequency of SOC and PT.
MedDRA-J 24.0
PGM=PRODOPS/ALX0081/OVERALL/CTD_2022_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_16297_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_16297_s_t_rel_fup_j_i.rtf (27AUG2021 4:48)

## 2.8 Post-HERCULES 試験（ALX0681-C302［LTS16371］試験、参考資料）

[Module 5.3.5.2-2]

### 2.8.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C302/LTS16371

**治験の標題**：Prospective Follow-up Study for Patients who Completed Study ALX0681-C301 (HERCULES) to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of caplacizumab (Post-HERCULES)

ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した被験者でのカプラシズマブの長期安全性及び有効性を評価する前向き追跡調査試験

**治験調整医師**：[redacted], United Kingdom

**治験実施医療機関**：

13 か国の 43 施設（オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ハンガリー、イタリア、イスラエル、スペイン、スイス、トルコ、英国及び米国）

**公表文献**：本治験総括報告書作成時点での公表文献はない。

**治験期間**：

最初の被験者の組入れ日：2016 年 10 月 6 日

最後の被験者の完了日：2020 年 10 月 23 日

**開発のフェーズ**：第 3 相

**目的**：

（i）カプラシズマブの長期安全性及び有効性の評価、（ii）後天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）を再発した被験者に対するカプラシズマブ再投与の安全性及び有効性の評価、（iii）後天性 TTP の長期的影響を示す

**治験方法**：

本試験は ALX0681-C301（HERCULES）試験を完了した後天性 TTP 患者を対象とした前向き追跡調査試験であった。被験者は ALX0681-C301（HERCULES）試験で最終追跡調査の来院（Day 28）と同時又はその後 1 か月以内に予定したベースライン評価で試験を開始し、以降 3 年間にわたり年 2 回の来院を実施した。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された。

標準治療：施設の標準治療として、以下を含めた。

- 血漿交換（例、新鮮凍結血漿、有機溶媒界面活性剤／ウイルス不活化血漿及び低温血清）
- ステロイド療法
- その他の免疫抑制薬の使用（例：リツキシマブ）

**被験者数**：

組入れ数：104 名

ALX0681-C301（HERCULES）試験（以下、C301 試験）中にカプラシズマブが投与された被験者：75 名

C301 試験中にカプラシズマブが投与されなかった被験者：29 名

**治験実施計画書の識別コード：**ALX0681-C302/LTS16371

**評価：**

全 Intention-to-observe（ITO）集団：104 名

全 ITO 集団（疾患関連マーカー、薬力学［PD］、免疫原性及び安全性の解析に使用）：ALX0681-C302（LTS16371/Post-HERCULES）試験（以下、C302 試験）に組み入れられた被験者で C301 試験中にカプラシズマブがランダム化又は非盲検により投与された被験者と C302 試験への組入れ前にカプラシズマブが投与されなかった被験者に分けられる。

有効性 ITO 集団：78 名

有効性 ITO 集団（後天性 TTP 関連事象、Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status［RBANS］、36-Item Short Form questionnaire［SF-36］及び Headache Impact Test［HIT-6］を含む有効性に関する 6 か月に 1 回の追跡調査の解析に使用）：C301 試験中又は C302 試験開始前に後天性 TTP を再発しなかった ITO 集団の被験者。C302 試験では、後天性 TTP が再発する時点まで被験者を解析対象とした。

再発集団：19 名

再発集団：ITO 集団の中で、C302 試験中に 1 回以上の再発が認められた被験者

再投与された再発（再投与）集団：9 名

再投与集団：以下の理由で 2 回以上治験薬が投与された被験者： i ）C301 試験（ランダム化又は後天性 TTP 再発のために非盲検によって）で治験薬が投与され、C302 試験中に 1 回以上治験薬が再投与された。 ii ）C302 試験で再発に対し 2 回以上治験薬が再投与された。

**診断及び選択基準：**

C301 試験の最終追跡調査来院（Day 28）を完了し、本治験実施計画書に定められた検査・手順等を開始する前に同意した 18 歳以上の成人男性又は女性

カプラシズマブの投与基準：妊娠中又は近い将来に妊娠を予定している被験者、又は C301 試験若しくは C302 試験で治験薬に対する重度又は重篤な過敏症反応の既往歴がある被験者へのカプラシズマブの投与は許容しなかった。

**治験治療**

治験薬：カプラシズマブ

剤形：

注射用 10 mg 凍結乾燥製剤

投与経路：

静脈内投与（初回投与）、皮下投与（以降の全ての投与）

用法・用量：

投与方法：被験者は、連日の血漿交換（PE）実施前の 6 時間から 15 分前にカプラシズマブの単回用量 10 mg を静脈内急速注射により投与された。その後、PE 実施期間中を通して連日、各連日 PE 終了から 2 時間以内に、カプラシズマブ 10 mg の皮下投与を実施した。連日 PE の終了後も、カプラシズマブ 10 mg の皮下投与を 30 日間継続した。この 30 日間にわたるカプラシズマブの投与は後天性 TTP 再発の多くの危機因子を基に判断し、最適化した免疫抑制薬による治療も併用した。治験責任医師が持続性かつ活動性の基礎疾患を有すると判断した被験者では、カプラシズマブの投与を 7 日間単位で最長 28 日間まで延長

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C302/LTS16371

可能とした。

バッチ番号：

[redacted]、[redacted]、[redacted]

**投与期間**：連日 PE 期間、30 日間の連日 PE 後期間（治験責任医師の判断に基づき、追加で 7 日間、最長 28 日間、投与期間の延長を可能とした）

**観察期間**：3 年

**評価基準**：

有効性：

- 後天性 TTP 関連事象（重大な血栓塞栓性イベント及び後天性 TTP の再発を含む）
- 認知評価：RBANS（現地語で RBANS が利用できる国のみ）
- 生活の質（QOL）の評価
  - HIT-6
  - SF-36

安全性：

安全性評価は、有害事象（重篤な有害事象を含む）、重大な血栓塞栓イベント、過敏症反応、出血イベント（明確な出血、内出血、点状出血のような症状が現れる出血傾向を示す事象）、カプラシズマブの投与中止に至った有害事象及び臨床検査値に基づいた。特に、後天性 TTP の悪化及び再発は重篤な有害事象として報告した。

薬物動態：

薬物動態（PK）：カプラシズマブを投与した場合のカプラシズマブ濃度を含む PK パラメータ

薬力学：von Willebrand 因子抗原（vWF:Ag）濃度及びリストセチン・コファクター活性（RICO）（再発及び治験薬による治療の場合）を含む PD パラメータ

疾患関連マーカー：臓器障害マーカーとして a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin repeats 13 活性及びトロポニン I

免疫原性：カプラシズマブの全身性免疫原性は抗カプラシズマブ抗体（ADA）測定用の血液検体で評価した。

**統計手法**：

年 2 回の追跡調査来院での評価に関連する全ての有効性評価項目は、有効性 ITO 集団で解析した。全体の試験集団及び解析グループごとに要約した。グループごとの解析では、以下の群別に提示した。

- 「C301 試験でカプラシズマブ群にランダム化」：C301 試験でカプラシズマブ群にランダム化され、かつ、C301 試験中又は C302 試験開始前（C302 試験中に初めて再発を評価するまで）に再発しなかった被験者と定義した。
- 「C301 試験でプラセボ群（標準治療）にランダム化」：C301 試験でプラセボ群（標準治療）にランダム化され、かつ、C301 試験中又は C302 試験開始前（C302 試験中に初めて再発を評価するまで）に再発しなかった被験者と定義した。

C301 試験中又は C301 試験の最終追跡調査来院（Day 28）から C302 試験のスクリーニング／ベースラインまでに再発した被験者については、グループごとの解析としては検討しなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C302/LTS16371

再発期間での評価に関連する全ての有効性評価項目は、再発集団を使用して解析した。これらの評価項目におけるカプラシズマブの再投与の効果は記述統計量で評価した。グループごとの解析は特に記載がない限り、以下の群別について提示した。

- 治験薬投与：C302 試験で再発に対してカプラシズマブが投与された再発集団の被験者と定義した。
- 治験薬未投与：C302 試験で再発に対してカプラシズマブが投与されなかった再発集団の被験者と定義した。

安全性評価の結果は、投与群ごとに要約した。
全 ITO 集団では、以下の群別に提示した。

- C301 試験でカプラシズマブが投与された被験者：C301 試験（二重盲検期又は非盲検期）でカプラシズマブが投与された被験者
- C301 試験でプラセボ（標準治療）が投与された被験者：C301 試験で一度もカプラシズマブが投与されなかった被験者

全 ITO 集団は、カプラシズマブ投与の長期安全性、免疫原性及びバイオマーカーを評価するために用いた。

C302 試験での再発集団では、有害事象を以下の群別に提示した。

- C302 試験でカプラシズマブが投与された被験者
- C302 試験でカプラシズマブが投与されなかった被験者

全ての安全性解析は全 ITO 集団及び再発集団で実施し、特に記載がない限り、以下の共通ルールを使用した。

- 6 か月に 1 回の追跡調査来院に関連した解析では、ベースライン値はスクリーニング／ベースライン来院での値として定義した。再発期間に関連した解析では、ベースライン値は再発時の来院での値として定義し、それぞれの再発期間について個別に算出した。
- 各被験者での複数のパラメータの評価（臨床検査値など）では、ベースライン値はパラメータごとに決定した。
- 中央測定機関／測定値の読み取りに基づく定量的な安全性パラメータの場合、ベースラインから来院までの変化及び実測値の記述統計量を要約した。
- 安全性変数の解析を記述的に要約した。

PK、PD 及び疾患関連バイオマーカーの解析を記述的に要約した。

免疫原性は、要約の表、図及び個々の被験者の一覧表を用いて評価した。6 か月に 1 回の追跡調査来院での評価に関する全ての免疫原性データは以下の群別による全 ITO 集団を用いて解析した。

- C301 試験でカプラシズマブが投与された被験者：C301 試験（二重盲検期又は非盲検期）でカプラシズマブが投与された被験者

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C302/LTS16371

- C301 試験でプラセボ（標準治療）が投与された被験者：C301 試験で一度もカプラシズマブが投与されなかった被験者

再発期間中の評価に関連する免疫原性データは再発集団での以下の解析集団で解析した。

- 治験薬投与：後天性 TTP の再発に対して C302 試験でカプラシズマブが投与された被験者
- 治験薬未投与：後天性 TTP の再発に対して C302 試験でカプラシズマブが投与されなかった被験者

**要約**：

集団の特性：全 ITO 集団では、ベースラインの人口統計学的特性及び被験者の疾患特性で投与群間の不均衡は認められなかった。カプラシズマブが投与された被験者の疾患特性は、全体の後天性 TTP 患者集団を反映していた。全 ITO 集団では、併用薬を使用した被験者の割合で投与群間におおむね不均衡は認められなかった。

有効性の結果：有効性 ITO 集団での解析では、追跡調査の 36 か月間を通して、C301 試験でプラセボ群（標準治療）にランダム化された被験者と比較して、C301 試験でカプラシズマブ群にランダム化された被験者では後天性 TTP の再発を含む後天性 TTP 関連事象が少ない傾向が見られた。

後天性 TTP 再発集団における治療効果を解析するにはサンプル数が少ないため、注意して解釈する必要がある。再発集団では、データポイントが不十分であるため後天性 TTP の治療抵抗性については算出できなかった。治験薬投与群及び治験薬未投与群の血小板数正常化までの期間は、データのある被験者数が少ないため、結論は得られなかった。

C302 試験中、カプラシズマブが再投与された被験者も含め、再発に対してカプラシズマブが投与された全ての被験者で後天性 TTP が改善した。

有効性 ITO 集団における認知機能（RBANS スコアの平均値及び中央値）は、C301 試験でカプラシズマブ群にランダム化された被験者とプラセボ群（標準治療）にランダム化された被験者で同程度の結果であり、36 か月にわたって僅かに改善した。

有効性 ITO における SF-36 スコアは長期にわたって持続的に安定しており、特に C301 試験でカプラシズマブ群にランダム化された被験者で顕著であった。C301 試験でプラセボ群（標準治療）にランダム化された被験者では、時間に伴って両方向（改善及び悪化）のスコアにばらつきがあった。C301 試験でプラセボ群（標準治療）にランダムされた被験者では、HIT-6 でもばらつきが見られた。

再発集団における QOL データはデータ収集数が非常に少なく、結論を導くことができなかった。

安全性の結果：C302 試験に組み入れられた被験者の中には、C301 試験の二重盲検期間（N=55）、C301 試験の非盲検期間（N=20）、C302 試験の期間（N=5）にそれぞれ初めてカプラシズマブが投与された被験者がいるため、全 ITO 集団での解析は複雑であった。

C302 試験の中の入手可能なデータに基づき、C301 試験でカプラシズマブが投与された被験者で報告された有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、C301 試験でカプラシズマブが投与されなかった被験者とおおむね類似していた。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C302/LTS16371

再投与集団（N=9）では、安全性の懸念は認められなかった。治験実施計画書で定義された重大な血栓塞栓性イベントや死亡の報告はなく、出血イベントは概してカプラシズマブの既知の安全性プロファイルを反映していた。

全体を通して、C302 試験から得られたデータにより、後天性 TTP 患者におけるカプラシズマブ投与の長期安全性及びカプラシズマブの再投与の安全性が裏付けられた。

薬物動態の結果：投与期間中のカプラシズマブ濃度は後天性 TTP 患者を対象に実施された過去の試験で認められたものと同一の範囲内であった。

薬力学の結果：再発に対してカプラシズマブが投与された被験者のでは、RICO の中央値は投与期間を通して 20%未満（標的とする中和状態）に抑制された。PD パラメータである vW:Ag 値の中央値は投与初日（連日 PE 期間）に減少し、投与期間中の以降の評価時点で低い値を維持した。カプラシズマブの投与中止後、RICO 活性の中央値は回復し、vWF:Ag の平均値は増加し、ベースライン値と類似していた。

免疫原性の結果：免疫原性の評価の結果、ADA、modified ADA、中和抗体及び neutralizing epitope characterization assay の読み取り値について、aTTP の期間によって測定した有効性には明らかな影響は認められなかった。既存抗体、治験薬投与下で産生された ADA（TE ADA）又は中和抗体が RICO 及び vWF:Ag 濃度のベースラインからの変化率に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

結論：

以下の事項により、長期安全性及び有効性に関する結論については制約があることを考慮する必要がある。

- 少ない被験者数
- C301 試験でのカプラシズマブの曝露量と C302 試験での医学的管理の観点での C302 試験集団の複雑な不均一性
- 限定されたカプラシズマブ投与／曝露期間（一方、長期の安全性評価は長期間の継続投与が設定されて実施されることが多い）

C301 試験中にカプラシズマブの投与にランダム化された被験者では、36 か月間にわたる長期の追跡調査期間中の後天性 TTP 関連事象（後天性 TTP 再発を含む）が少ない傾向が示された。

C301 試験中に後天性 TTP 治療としてカプラシズマブが投与された被験者では、投与されなかった被験者と比較して、新たな安全性の懸念事項は示されなかった。

C302 試験中でのカプラシズマブの反復投与に伴う安全性の懸念は認められなかった。

臨床的反応、免疫原性、PK、PD 及び有害事象について得られたデータに基づき、カプラシズマブの反復投与は後天性 TTP の再発に対する治療として概して安全で有効であると考えられた。

グループごとの被験者数が少ないため、認知機能及び QOL に及ぼす後天性 TTP の臨床的な影響については限定的な記述のみとした。今回の解析において、本試験での認知機能及び QOL に関する要約統計によって、カプラシズマブが投与された被験者ではこれらの測定値が安定していた、又は経時的に僅かに改善することが示唆されたが、カプラシズマブが投与されなかった被験者との明らかな差はなかった。事後解析でデータを更に詳細に検討し、当初の解釈が正しいことを確認する。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX0681-C302/LTS16371

結論として、これらのデータから、後天性 TTP の再発に対する再投与を含むカプラシズマブの長期安全性及び有効性が裏付けられた。

**報告書の日付**：2021 年 6 月 15 日

## 2.9 経皮的冠動脈形成術患者を対象とした第 1 相反復投与試験（ALX-0081-1.2/08 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.4-1a]、[Module 5.3.5.4-1b]

### 2.9.1 概要（二重盲検期）

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

**治験の標題**：

A phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ALX-0081 multiple dose administrations in stable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI).

経皮的冠動脈形成術（PCI）を受けた安定狭心症患者におけるカプラシズマブの反復投与、第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験

**治験責任医師**：Prof. Dr. [redacted]

**治験実施医療機関**：[redacted], Belgium.

**治験期間**：

最初の患者の組入れ日：2008 年 5 月 27 日

最後の患者の完了日：2009 年 1 月 8 日

**開発のフェーズ**：第 1 相

**目的**：

主要目的：

- カプラシズマブの最大耐量（MTD）及び／又は生物学的有効量（BED）と第 2 相の推奨用量を決定する

副次目的：

- PCI 患者におけるカプラシズマブの漸増用量の安全性及び忍容性を評価する
- 治療に対する生物学的及び臨床的反応を評価する

**治験方法**：

本試験は、待機的 PCI を受けた安定狭心症患者におけるカプラシズマブの漸増用量の安全性を評価するために、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、用量漸増第 1 相試験として単施設で実施された。

2 段階で実施：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評価した。各投与については、4 名又は 8 名の被験者グループがランダムに割り当てられ（3：1）カプラシズマブ又はプラセボを投与した。ステージ A のカプラシズマブの開始用量は 2 mg の単回投与で、予定された用量及び用量ごとの被験者数を治験治療の「実際の用量漸増」の表に示す。治験薬の静脈内投与の開始は PCI 処置の 60 分前に開始した。治験薬は 60 分かけて投与した。

ステージ A の最初の 2 つの用量レベルの組み入れ及び投与には時間をずらした方法を用いた。例：被験者は順次（各被験者を順番に）投与を受け、投与間に最低でも 24 時間の観察期間を設けた。3 つ目の用量レベルからのカプラシズマブ又はプラセボを投与している被験者の組入れと投与は、広範囲にわたるモニタリングを必要とする臨床的に重大な安全性の問題がない場合に投与が許可された。

ステージ A では、カプラシズマブ又はプラセボの単回投与は、治験薬に関連した用量制限毒性（DLT）の

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

発現及び／又は標的の薬理学的効果（6 時間以上の von Willebrand 因子［vWF］を介した血小板凝集の完全阻害）が確認されるまで漸増した。ステージ A では最大 4 段階の用量レベルまで必要であると予想された。安全性と血小板凝集は各用量レベルで評価し、次の用量への増量若しくはステージ B へ進むかどうかの決定には、治験データ安全性モニタリング委員会（DSMB）の推奨に基づいた。両ステージにて、各投与量の全ての被験者が治験薬の投与を受けるまで増量は実施しなかった。本試験の DSMB は、2 名の臨床科学者と 1 名の医薬品安全性責任者で構成された。DSMB は事前に定義された手順に従い運営され、安全性データ、DLT、薬力学（PD）データ及び用量変更について協議するための定期的な会議が設けられた。DLT は、標準的な DLT 定義を使用して定められ、有害事象の共通用語基準スケール Ver3.0 を使用して評価した。

標的薬理効果の用量が確立された後、ステージ B が開始された。最初に、被験者はステージ A で安全で薬理学的に有効であると判断された投与量のカプラシズマブ又はプラセボの投与を受け、その後 6 時間ごとに 3 回カプラシズマブ又はプラセボの投与を受けた（18 時間にわたって合計 4 回の投与を受けた）。その後の投与量は治験薬関連の DLT が発現するまで又は目標の薬理学的効果が実証されるまで（vWF を介した血小板凝集の完全阻害が最初の 6 時間及び 24 時間以上）漸増した。両ステージで、4 つの用量レベルが必要であると予想された。ステージ B の用量レベル 1 で目標の薬理効果及び BED に達したため、用量レベル 1 のみを適用した（開始用量である 6 mg の投与を受け、その後 6 時間ごとに 4 mg の投与を受けた）。

本試験では、MTD は、カプラシズマブが投与された被験者の 33%以上が DLT を発現した用量を下回る用量レベルとして定義した。vWF を介した血小板凝集の 24 時間以上の阻害によって定義される薬理学的有効性の最大レベルまで、DLT が観察されなかった場合、正式な MTD の代わりに BED が確立された。

ステージ B が完了し BED を決定した後、カプラシズマブを用いた非盲検延長期を開始した（治験実施計画書改訂 2 版、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

**患者数**：

予定：64 名

ランダム化集団:

ステージ A（16 名）：2 mg（4 名）、4 mg（4 名）、6 mg（4 名）及び 9 mg（4 名）

ステージ B（8 名）：6 mg、続いて 6 時間ごとに 4 mg（8 名）

**診断及び選択基準**：

18 歳以上の男性又は女性で、カナダ心臓血管協会（CCS）分類の III 度以下に分類された自己冠動脈の de novo 病変に対して待機的 PCI を受けた安定狭心症患者

**治験治療**

治験薬：カプラシズマブ

剤形：注射剤

投与経路：静脈内投与

用法・用量：

投与スケジュールは以下に従う。

ステージ A はカプラシズマブを用量レベル 1、2、3 及び 4 に対して、それぞれ 2 mg、4 mg、6 mg 及び 9 mg の開始用量で静脈内に単回投与した。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

**ステージ B では、ステージ B の用量レベル 1 で目標の薬理効果／BED に達し、用量レベル 1 のみを静脈内投与した（6 mg の開始用量で投与し、その後は、6 時間ごとに 4 mg の用量を投与）。**

**バッチ番号：**

**ステージ A：ALX-0081[redacted]**

**ステージ B：ALX-0081[redacted]**

**実際の用量漸増**

| Dose level n | Number of patients receiving ALX-0081 | Number of patients receiving placebo | First dose (mg) | Subsequent doses (mg) every six hours |
|---|---|---|---|---|
| Atage A | | | | |
| 1 | 3 | 1 | 2 | |
| 2 | 3 | 1 | 4 | |
| 3 | 3 | 1 | 6 | |
| 4 | 3 | 1 | 9 | |
| Stage B | | | | |
| 1 | 6 | 2 | 6 | 4 |

In both stages, dose escalation did not proceed until all the patients within each dose level were treated with study medication.
Source: Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08a Table 2

**治験薬以外の薬剤：プラセボ**

**剤形：注射剤**

**投与経路：静脈内投与**

**バッチ番号：**

**ステージ A：プラセボ[redacted]**

**ステージ B：プラセボ[redacted]**

**投与期間：1 日。被験者は最終投与後最低 90 日間及び既存の有害事象が消失するまで追跡調査された。**

**評価基準：**

**主要評価項目：**

- **カプラシズマブの DLT を評価する**

**副次評価項目：**

- **カプラシズマブの投与に関連する有害事象を評価する**
- **カプラシズマブの免疫原性を評価する（例：抗カプラシズマブ抗体［ADA］の発現）**
- **カプラシズマブの vWF への結合及び vWF を介した血小板凝集の阻害を評価することによって、カプラシズマブの薬理学的作用を評価する**

**治験実施計画書の識別コード：**ALX-0081-1.2/08

以下の基準が評価された。

有効性：

薬力学：

- 放射性免疫沈降リストセチン誘導血小板凝集（RIPA）アッセイ、リストセチン・コファクター活性（RICO）アッセイ
- vWF、凝固第 VIII 因子（FVIII）

臨床転帰：

- 主要有害心イベント（MACE）
- 心血管リスクのプロファイルと治験薬のプロファイルの関連性
- 心筋の微小血管抵抗の評価
- 治験薬投与後少なくとも 90 日で、再狭窄、心筋梗塞又はその他の心イベント及び電話による死亡の評価

安全性：

- バイタルサインのパラメータ（血圧、心拍数、体温）
- 身体検査及び血管への影響の評価（内出血、血腫、注射及び穿刺部位並びに髭剃りの切り傷での出血、歯磨き後の歯肉出血、鼻出血、血尿及びその他の異常な出血を確認する）
- 12 誘導心電図（ECG）（PCI ワイヤーによる心筋内の ST/T 変化）
- 臨床検査
  - 肝機能検査：総ビリルビン、総タンパク質、アルカリホスファターゼ（AP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）、乳酸脱水素酵素（LDH）及びアルブミン
  - 腎機能検査：クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、尿素、尿酸、クレアチニン、ナトリウム（$Na^+$）、カリウム（$K^+$）、クロライド（$Cl^-$）及びカルシウム（$Ca^{2+}$）
  - 血液学的検査：ヘモグロビン（Hb）、ヘマトクリット、赤血球（RBC）数、白血球（WBC）数、白血球分画、血小板、網状細胞、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）及び平均赤血球容積（MCV）
  - 凝固検査：プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、フィブリノゲン及び国際標準化比（INR）
  - サイトカイン：インターロイキン-2（IL-2）、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、腫瘍壊死因子-α（TNF-α）及びインターフェロンガンマ（IFN-γ）
- 治験薬に関連する有害事象（出血性合併症、穿刺部位の血管合併症）
- 便潜血検査

免疫原性：

- 抗カプラシズマブ抗体（ADA）の測定

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

ADA の結果を個別に解析し、免疫原性レポートに記載した。

薬物動態：

- PK パラメータ（時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}last}$］、時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}inf}$］、最高血漿中濃度［$C_{max}$］、$C_{max}$ に至達するまでの時間［$t_{max}$］、消失速度定数［kel］、消失半減期［$t_{1/2}$］、クリアランス［CL］、定常状態での分布容積［Vdss］、平均滞留時間［MRT］、投与量で標準化した時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$nAUC_{0\text{-}last}$］及び用量で標準化した最大血中濃度［$nC_{max}$］）。$nAUC_{0\text{-}last}$ 及び $nC_{max}$ はステージ A の用量を用量漸増のために算出した。
- 他の分析のために、血小板の少ない血漿は保管された。

**統計手法**：

本試験は、仮説を証明することを目的としていなかったため、全てのデータは投与群ごとに記述的に要約し、正式な統計的検定は実施しなかった。

主要な解析対象集団は、盲検化された薬剤を少なくとも 1 回投与された全ての被験者からなる安全性解析対象集団であった。PK 解析は、PK を算出するのに十分な PK 結果が得られた安全性解析対象集団の全ての被験者で構成された PK 解析対象集団に対して実施した。

人口統計的パラメータ（年齢、身長、体重、体格指数［BMI］及び人種）は安全性及び PK 解析対象集団（異なる場合）について記述統計量を示した。特に明記されていない限り、連続データは、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び観測数の観点から要約した。カテゴリカルデータは、頻度及び割合の観点から要約した。RIPA（%）の観測値及びベースラインからの変化量は、記述統計（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）によって要約した。RICO（%）、FVIII（%）及び vWF（%）の観測値及びベースラインからの変化量は、例数、中央値、四分位範囲（IQR）、最小値及び最大値によって要約した。INR は<1、1～2、>2 に分類し、PT は<80、80～100、>100 に分類した。頻度及び割合は、要約表に示した。サイトカインパラメータ（測定値とベースラインからの変化量の両方）は、例数、中央値、IQR、最小値及び最大値を用いて要約した。

全ての安全性パラメータ（身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、生化学／血液学評価、併用薬及び有害事象）は、投与群ごとに記述的に要約した。量的変数は例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値で示した。質的変数は、頻度と割合を含む度数分布表によって示した。さらに、試験前から投与後までの安全性パラメータ（基準範囲内、基準範囲外）のシフトテーブルを示した。有害事象は MedDRA に従ってコード化し、器官別大分類、基本語及び下層語ごとに表示した。

全ての PK パラメータの記述統計量は投与群ごとに算出した。

免疫原性の結果は、全ての被験者について投与群及び時点ごとに一覧及び表を作成した。中間解析はステージ A の後に実施した。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

**要約**：

有効性の結果：

ステージ A（2 mg、4 mg、6 mg、9 mg）及びステージ B（6 mg の単回投与とそれに続く 6 時間ごとの 4 mg での 3 回の投与）でのカプラシズマブの単回及び反復投与は本治験中に評価した PD パラメータにおいて有効性が高いことが明確に示された。

vWF を介した血小板凝集（RIPA<10%と定義）を 6 時間以上（全ての被験者において）完全に阻害するという薬理学的効果の目標は、ステージ A の用量レベル 1（2 mg）及び用量レベル 4（9 mg）で達成された。ステージ B の場合、DSMB はカプラシズマブ 6 mg を開始用量とすることを推奨した。この決定は主に PD 効果の被験者間変動の観点から安全性の考慮により推進された。ステージ B の場合、vWF を介した血小板凝集を 24 時間以上完全に阻害する BED（RIPA<10%と定義）は、カプラシズマブの初期用量 6 mg に続いて、6 時間ごとに 4 mg のカプラシズマブを投与することにより達成された。

- RIPA 及び RICO

RIPA と RICO の両方において、全てのカプラシズマブ群で顕著な阻害が認められた。

ステージ A では、RIPA の値 10%未満がカプラシズマブの 2、4、6、9 mg の単回投与後にそれぞれ最大 6、12、12 及び 18 時間持続した。RIPA の値は、投与後 12 時間から 36 時間後で 50%超に回復した。発現時間は、投与後 1 時間で全てのカプラシズマブ群で同一であった。9 mg 群は効果の持続時間が最も長かった。臨床的に重要な RICO 阻害（<20%）は、2、4、6、9 mg のカプラシズマブ群でそれぞれ最大 12、36、12 及び 24 時間持続した。RICO の値は 4 mg 群 1 名の被験者を除く全ての被験者で投与後 12～48 時間には基準範囲内（>40%）に回復した。RICO 阻害の期間とカプラシズマブの用量レベルの明確な関連性は認められなかった。

ステージ B では、カプラシズマブ投与後（6 mg の単回投与後、6 時間ごとに 4 mg を 3 回投与）に平均 RIPA 値 10%未満が最大 24 時間維持された。全ての被験者において、RIPA 値は投与後 48 時間で基準範囲内（>10%）に回復した。臨床的に重要な RICO 阻害は、全ての被験者で最大 30 時間維持された。

- FVIII 及び vWF

ステージ A において、カプラシズマブ群の 12 名中 10 名の被験者に、投与後 1 時間から FVIII の低下が見られた。1 名の被験者に投与後 2 時間で FVIII の低下が見られた。投与後 4 時間で、FVIII の相対レベルと絶対レベルの両方が、全ての被験者で回復した。カプラシズマブ群の 6 名の被験者は、ベースライン値と比較して 50%以上の FVIII の相対的な低下が見られた。その内訳は、2 mg 及び 4 mg 群で各 1 名と 6 mg 及び 9 mg 群で各 2 名であった。6 mg 群の 1 名は、5 つの連続した時点（投与後 2～18 時間）で基準範囲を下回る（<50%）絶対 vWF 値を示した。さらに 5 名は、少なくとも 1 つの時点で vWF 値がベースラインから 50%以上低下した。FVIII 又は vWF 値の低下はいずれも、異常な／臨床的に意義のある PD 評価または有害事象として報告されなかった。

ステージ B では、カプラシズマブ群の FVIII 及び vWF の中央値に同様の低下が見られた。FVIII 又は vWF 値の低下はいずれも、異常な／臨床的に意義のある PD 評価又は有害事象として報告されなかった。

ステージ A とステージ B の両方で、臨床転帰（MACE、心血管リスクのプロファイルと治験薬のプロファイルの関連性、心筋の微小血管抵抗との関係）及び心筋の微小血管抵抗はカプラシズマブの影響を受けなかった。

**治験実施計画書の識別コード：**ALX-0081-1.2/08

安全性の結果：

ステージ A（2 mg、4 mg、6 mg、9 mg）及びステージ B（6 mg の単回投与後、6 時間ごとに 4 mg を 3 回投与）でカプラシズマブの単回及び反復投与は、PCI を受けた安定狭心症の被験者において忍容性が高く安全であった。DSMB は、治験全体を通じて、関連する全ての臨床検査パラメータ、有害事象及び重篤な有害事象を確認し、DLT を発現した被験者はいないと結論付けた。治験中に死亡した被験者はいなかった。少数の被験者で、両ステージにおいて重篤な有害事象（ステージ A：4 名の被験者で 8 件の重篤な有害事象、ステージ B：2 名の被験者で 3 件の重篤な有害事象）を発現した。これらの重篤な有害事象について、治験責任医師は、1 件を除いて治験薬との関連はないが、疾患・手順等に関連していると判断した。治験責任医師が治験薬及び手順に関連している可能性があると判断した唯一の重篤な有害事象は血管偽動脈瘤であり、ステージ A におけるカプラシズマブ 9 mg 群の被験者で認められた事象であった。また、ステージ A の 1 名の被験者とステージ B の 2 名の被験者で MACE が認められた。これらの MACE はいずれも治験責任医師によって治験薬との関連なしと判断された。静脈内投与で予測されるとおり、投与関連反応は認められたが、いずれも回復した。一部の被験者に内出血が発現したが、出血に関連する合併症が認められた被験者はいなかった。

治験責任医師によって治験中に異常かつ臨床的に重要であると判断された臨床検査値が見られた被験者は 1 名だけであった。この被験者は、ステージ A に参加し、臨床的に重要な臨床検査値異常が発生した。この被験者は、重篤な有害事象としてヘモグロビン減少、低カリウム血症及び低ナトリウム血症を発現した。これら全ては治験責任医師により治験薬との因果関係はなく、治験薬及び手順に関連しないと判断された。また、3 名における臨床検査値は、症例報告書で異常かつ臨床的に重要なものではないと報告されたが、有害事象又は重篤な有害事象として報告された。ステージ A では、カプラシズマブ 2 mg 群の被験者で、Day 30 に γ-GT の上昇が認められた。これは治験薬との因果関係はなく、治験手順に関連しない重篤な有害事象であった。また、1 名の被験者では入院に至ったトロポニン増加が見られた。この被験者は後に心筋心膜炎と診断された。治験責任医師の見解では、本事象は治験薬に関連するとは考えられず、治験手順にも関連しないとされた。

ステージ B では、プラセボ群の被験者にトロポニン T 増加が認められ、治験責任医師は本事象が生命を脅かすもの（グレード 4）と判断したが、治験薬とは関連せず、治験の手順とも関連しない。6 mg+4 mg 群の被験者ではヘモグロビン減少が認められ、治験責任医師は治験薬及び手順とは関連のない有害事象と判断した。

本試験では、バイタルサイン、心電図、身体検査の評価結果から、明らかな臨床的異常は認められなかった。

本試験に参加した被験者の大部分では、前回の身体検査以降、出血や内出血は見られなかった。両ステージとも少数の被験者が血腫を発現した。

これらの血腫は治験責任医師により重篤な有害事象とはみなされなかった。全ての血腫は Day 3（48 時間）までに消失した。PCI 中、いずれのステージの被験者も偽動脈瘤は疑われなかった。しかし、1 名の被験者がステージ A で血管偽動脈瘤を発現した。本被験者は PCI の 1 日後に血管偽動脈瘤の重篤な有害事象を発現し、治験責任医師は治験薬及び治験の手順に関連している可能性があると判断した。

したがって、ステージ A でのカプラシズマブの用量漸増又はステージ B でのカプラシズマブの反復投与により、カプラシズマブの安全性プロファイルに新たな懸念は認められなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

結論：

カプラシズマブは全ての用量で良好な忍容性を示した。BED（6 mg の単回投与後、4 mg を 6 時間ごとに 3 回投与）が確立された。本試験の結果に基づき、カプラシズマブの安全性、生物学的及び臨床的有効性を更に検討するために第 2 相試験を開始する予定である。

**報告書の日付**：2009 年 8 月 12 日

## 2.9.2 概要（非盲検延長期）

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

**治験の標題**：

An open-label extension of: A phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ALX-0081 multiple dose administrations in stable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI).

非盲検延長期：経皮的冠動脈形成術（PCI）を受けた安定狭心症患者におけるカプラシズマブの反復投与、第 1 相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験

**治験責任医師**：Prof. Dr. [redacted]

**治験実施医療機関**：[redacted], Belgium

**治験期間**：

2008 年 5 月 27 日～2009 年 1 月 8 日（二重盲検期）

2009 年 3 月 23 日～2009 年 11 月 17 日（非盲検延長期）

**開発のフェーズ**：第 1 相

**目的**：

- ヒトにおけるカプラシズマブの最適な投与経路（静脈内急速注射又は 1 時間の点滴）を決定する
- カプラシズマブに対する標的の薬理学的効果及び全体的な生物学的並びに臨床的反応に関する追加情報を収集する

**治験方法**：

本治験は待機的 PCI を受けた安定狭心症患者におけるカプラシズマブの漸増用量の安全性を評価するための、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化、用量漸増第 1 相試験（ALX-0081-1.2/08）の非盲検延長期である。二重盲検試験の主要目的は、カプラシズマブの最大耐量（MTD）、生物学的有効量（BED）、及び第 2 相における推奨用量を決定することであった。二重盲検試験を 2 段階で実施した。主に忍容性を評価するステージ A と、副次評価項目に関する追加情報を収集し BED を確立するステージ B であった。ステージ A では、カプラシズマブ又はプラセボの単回投与は、治験薬関連の用量制限毒性（DLT）が発現するまで又は標的の薬理学的効果（von Willebrand 因子［vWF］を介した血小板凝集の完全な阻害が 6 時間以上になる）が確認されるまで漸増された。標的の薬理学的効果の用量が確立されると、ステージ B を開始した。最初に、被験者はステージ A で安全かつ薬理学的に有効であると判断された初回投与を受け、以降 6 時間ごとにカプラシズマブ又はプラセボを 3 回単回投与した（合計 4 回の投与が 18 時間にわたって行われた）。以降の投与量は、治験薬関連の DLT が発現するまで又は標的の薬理学的効果（vWF を介した血小板凝集の完全阻害が最初の 6 時間及び 24 時間以上になる）が実証されるまで漸増した。ステージ B の用量レベル 1（カプラシズマブ 6 mg の開始用量と以降 6 時間ごとに 1 回 4 mg の 3 回の単回用量）で目標の薬理学的効果及び BED に達し、この用量が [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の治験実施計画書改訂 2 版の非盲検延長期の用量として選ばれた。

非盲検延長期は、二重盲検期と同じ治験実施施設で、同一の手順と選択／除外基準を用いて実施した。主な違いは、治験薬の投与方法である。非盲検延長期では、カプラシズマブは点滴又は急速注射のいずれかで投与した。非盲検延長期は BED で投与する 22 名の被験者の登録を予定した。登録された最初の 4 名の被験者は BED で 4 回の静脈内急速注射を受けた。急速注射が点滴よりも忍容性が低い場合（DLT が観察された場合）、又は標的の薬理学的効果（リストセチン・コファクター活性［RICO］バイオマーカーの 24 時間の阻害）が得られなかった場合、残りの 18 名の被験者は 1 時間以上の静脈内点滴を受けることとした。急速注射の忍容性が良好で、1 時間の点滴と同様に目標の薬理学的効果である 24 時間の RICO 阻

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

害が得られた場合、その後の 18 名の被験者全員にそれぞれ 4 回の急速注射を行うこととした。

非盲検延長期では、全ての被験者がカプラシズマブの急速注射を受けた。非盲検延長期には対照薬のプラセボは含まれず、全ての被験者が同じ用量とスケジュールのカプラシズマブ（BED）を投与されることが予定された。非盲検延長期の最初の 4 名の被験者は、二重盲検試験のステージ B において誤った治験薬が投与された。最初の 2 名の被験者はプラセボの静脈内急速注射、次の 2 名の被験者はカプラシズマブ（BED）の静脈内急速注射を受けた。

**患者数**：

計画時：22 名

実際の集団：22 名の被験者：20 名のカプラシズマブ投与被験者及び 2 名のプラセボ投与被験者

**診断及び選択基準**：

18 歳以上の男性又は女性で、カナダ心臓血管学会（CCS）分類の III 度以下に分類された自己冠状動脈の de novo 病変に対して待機的 PCI を受けた安定狭心症患者。

**治験治療**

治験薬：カプラシズマブ

剤形：注射剤

投与経路：静脈内投与

用法・用量：

以下に、計画及び実際の投与スケジュールを示す。カプラシズマブは初期用量 6 mg で静脈内急速注射と以降 6 時間ごとに 4 mg を 3 回単回投与した。この投与スケジュールは、二重盲検試験のステージ B より決定された BED である。

バッチ番号：ALX-0081[redacted]（二重盲検期及び非盲検延長期）

計画した投与

| | Number of patients receiving ALX-0081 | Number of patients receiving placebo | First dose (mg) | Subsequent doses (mg) every six hours |
|---|---|---|---|---|
| Open-label extension | | | | |
| 1 | 22 | 0 | 6 | 4 |

Source: Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b Table 1

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

**実際の投与**

| | Number of patients receiving ALX-0081 | Number of patients receiving placebo | First dose (mg) | Subsequent doses (mg) every six hours |
|---|---|---|---|---|
| Open-label extension | | | | |
| 1 | 20 | 2* | 6 | 4 |

The first two patients enrolled were administered placebo i.v. bolus injections in error. In addition, the next two patients received the BED using a medication batch from Stage B (double-blind) in error.
Source: Module 5.3.5.4 ALX-0081-1.2/08b Table 2

**治験薬以外の薬剤**：

非盲検延長期ではプラセボ対照は計画されていなかったが、最初の 2 名の被験者は誤ってプラセボの静脈内急速注射を受けた。

剤形：注射剤

投与経路：静脈内投与

バッチ番号：プラセボ[redacted]

**投与期間**：1 日。被験者は最終投与後最低 90 日間、既存の有害事象が消失するまで追跡調査された。

**評価基準**：

安全性：

以下の基準を評価した。

- バイタルサインのパラメータ（血圧、心拍数、体温、呼吸数）
- 身体所見及び血管への影響の評価（内出血、血腫、注射及び穿刺部位並びに髭剃りの切り傷での出血、歯磨き後の歯肉出血、鼻出血、血尿及びその他の異常な出血を確認する）
- 12 誘導心電図（ECG）（PCI ワイヤーを介した心筋内の ST/T 変化）
- 臨床検査
  - 肝機能検査：総ビリルビン、総タンパク質、アルカリホスファターゼ（AP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）、乳酸脱水素酵素（LDH）及びアルブミン
  - 心臓マーカーを含む腎臓機能検査：クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、尿素、尿酸、クレアチニン、ナトリウム（$Na^+$）、カリウム（$K^+$）、クロライド（$Cl^-$）及びカルシウム（$Ca^{2+}$）
  - 血液細胞数：ヘモグロビン（Hb）、ヘマトクリット、赤血球（RBC）数、白血球（WBC）数、白血球分画、血小板、網状細胞、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）及び平均赤血球体積（MCV）
  - 凝固検査：プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、フィブリノゲン及び国際標準化比（INR）
  - サイトカイン：（インターロイキン-2（IL-2）、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、腫瘍壊死因子 α（TNF-α）及びインターフェロン-γ（IFN-γ）

**治験実施計画書の識別コード：**ALX-0081-1.2/08

- 治験薬に関連する有害事象（出血性合併症、穿刺部位の血管合併症）
- 便潜血検査

追加検査

- クレアチンキナーゼ-MB（CK-MB）、CK-MB/CK、トロポニン T、C-反応性タンパク（CRP）、可溶性 ST2 及び B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）

免疫原性：

- 抗カプラシズマブ抗体（ADA）の測定

薬物動態：

- PK パラメータ（時間 0 から定量下限以上の濃度が得られた最終時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}last}$］、時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\text{-}inf}$］、最高血漿中濃度［$C_{max}$］、$C_{max}$ に到達するまでの時間［$t_{max}$］、消失速度定数［kel］、消失半減期［$t_{1/2}$］及びクリアランス［CL］、定常状態での分布容積［Vdss］及び平均滞留時間［MRT］）。
- 他の分析のために、血小板の少ない血漿は保管された。

有効性：

<u>薬力学：</u>

- RICO 分析
- vWF、凝固第 VIII 因子（FVIII）

<u>臨床転帰：</u>

- 主要有害心イベント（MACE）
- 心血管リスクのプロファイルと治験薬のプロファイルの関連性
- 心筋の微小血管抵抗の評価
- 治験薬投与後少なくとも 90 日で、再狭窄、心筋梗塞又はその他の心イベント及び電話による死亡の評価

**統計手法：**

非盲検延長期では仮説を証明することを目的としていなかったため、全てのデータは投与群ごとに記述的に要約し、正式な統計的検定は実施しなかった。

主要解析対象集団は、カプラシズマブが少なくとも 1 回投与された全ての被験者からなる安全性解析対象集団であった。PK 解析は、カプラシズマブを少なくとも 1 回投与し、意味のある PK パラメータを算出するのに十分な濃度-時間データが得られた、全ての被験者からなる PK 解析対象集団で実施した。

人口統計学的パラメータ（年齢、身長、体重、体格指数［BMI］及び人種など）は安全性及び PK 解析対

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

象集団（異なる場合）について記述統計量を示した。特に明記されていない限り、連続データは、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び観測数の観点から要約した。カテゴリカルデータは、頻度と割合の観点から要約した。RICO（%）、FVIII（%）及び vWF（%）の観測値及びベースラインからの変化量は、例数、中央値、四分位範囲（IQR）、最小値及び最大値によって要約した。INR は<1、1-2、>2 に分類し、PT は<80、80-100、>100 に分類した。頻度と割合を要約表に示した。サイトカインパラメータ（測定値及びベースラインからの変化量の両方）は、例数、中央値、IQR、最小値及び最大値を使用して要約した。

全ての安全性パラメータ（身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、生化学／血液学評価、併用薬及び有害事象）を記述的に要約した。追加臨床検査パラメータも記述的に説明した。定量的変数（INR、PT、サイトカイン、トロポニン T、CRP 及び BNP を除く）は、例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値で説明した。INR、PT 及びトロポニン T については分類し、頻度と割合を示した。サイトカインパラメータ、CRP 及び BNP は、例数、中央値、IQR、最小値及び最大値を使用して要約した。質的変数は、頻度と割合を含む度数分布表によって示した。有害事象は MedDRA に従ってコード化し、器官別大分類と基本語ごとに一覧表にした。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

**要約**：

有効性の結果：

カプラシズマブの静脈内急速注射（6 mg の単回投与とそれに続く 6 時間ごとに 4 mg の 3 回の投与）は、検討した PD パラメータにおいて強力な有効性を明確に示した。顕著な RICO、FVIII 及び vWF 阻害は、初回の静脈内急速注射から 6 時間以内に見られた。さらに、静脈内注入と同様に、静脈内急速注射を使用して、6 時間及び 24 時間以上で vWF を介した血小板凝集の完全な阻害（RICO 阻害によって判定）である標的の薬理学的効果に到達した。

臨床転帰（MACE、心血管リスクのプロファイルと治験薬のプロファイルの関連性、心筋の微小血管抵抗の評価）に関して顕著な臨床所見はなく、治験薬投与後の心外膜又は微小血管機能の改善若しくは悪化は認められなかった。

- RICO

カプラシズマブの静脈内急速注射を受けた 20 人の被験者全員が、RICO レベルの即時阻害を示した。全体的な中央値に基づくと、Day 1（注射後 6 時間）に RICO レベルの完全な阻害が明らかであった。RICO の実測値の中央値（最小値~最大値）はベースラインでは 130.5%（34%～>150%）であったが、Day 1 の注射後 6、12、18 時間ではそれぞれ 11.5%（<10%～39%）、11.0%（<10%～14%）、11.0%（<10%～14%）と劇的に減少した。RICO レベルの顕著な抑制は、2 日目（注射後 30 時間）まで持続し、その後、RICO レベルは 3 日目（注射後 48 時間）までに僅かに増加し始めた。Day 2 の注射後 24 時間及び 30 時間での RICO 値の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 11.0%（<10%～14%）及び 13.0%（<10%～23%）であった。注射後 48 時間では、RICO 値の中央値（最小値～最大値）は 28.5%（14%～77%）であった。ベースラインで観察された RICO 値は基準範囲内で、Day 7 までに中央値（最小値～最大値）が 148.5%（64%～>150%）と基準範囲内に回復した。

1 日目から 2 日目の間、カプラシズマブが投与された 20 名の被験者間の RICO 反応の変動は小さかった（IQR：2.0～5.0）。しかしながら、3 日目及び 7 日目では RICO 反応の変動が増加した（IQR はそれぞれ 15.5 及び 50.0）。臨床的に意味のある阻害（20%未満）は最大で 30 時間（2 日目）維持された。3 日目（48 時間）に、RICO レベルの阻害は臨床的に意味のあるレベルを僅かに上回った。カプラシズマブが投与された被験者の大半（18 名）では、ベースラインと比較して、50%以上の RICO の減少を示した。

- FVIII 及び vWF

FVIII 値はベースラインでは中央値（最小値～最大値）が 122.00%（78.2%～>200%）で、Day 1 の注射後 6 時間で中央値（最小値～最大値）が 90.85%（47%～>200%）と低下した。この FVIII 値の低下は、Day 1 の注射後 12 時間まで中央値（最小値～最大値）が 85.20%（43.7%～160.6%）と大きくなり、Day 2 の注射後 30 時間まで中央値（最小値～最大値）が 65.95%（47.1%～165%）と持続した。Day 7 には FVIII 値は中央値（最小値～最大値）が 154.95%（105.6%～>200%）と回復した。カプラシズマブが投与された被験者の半数以上（11 名）は、ベースラインレベルと比較して 50%以上の FVIII の相対的な低下を示した。

vWF 値はベースラインでは中央値（最小値～最大値）が 116.5%（65%～>120%）で、Day 1 の注射後 6 時間では中央値（最小値～最大値）が 77.0%（40%～>120%）と低下した。この vWF 値の低下は Day 1 の注射後 12 時間では中央値（最小値～最大値）が 67.5%（38%～>120%）と大きくなり、Day 3 の注射後 48 時間まで中央値（最小値～最大値）が 84.0%（51%～>120%）と持続した。7 日目には vWF 値は中央値（最小値～最大値）が 143.5%（66%～250%）と回復した。カプラシズマブが投与された被験者の半

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-1.2/08

数未満（8 名）はベースラインレベルと比較して 50%以上の vWF の相対的な低下を示した。

臨床転帰（MACE、心血管リスクのプロファイルと治験薬のプロファイルの関連性、心筋の微小血管抵抗の評価）はカプラシズマブによる影響を受けなかった。

安全性の結果：

PCI を受けた安定狭心症の被験者において、非盲検延長期中のカプラシズマブの静脈内急速注射の反復投与（6 mg の単回投与とそれに続く 6 時間ごとに 1 回 4 mg の 3 回投与）は、忍容性が高く安全であった。非盲検延長期中に DLT を発現した被験者や死亡した被験者はいなかった。20 名の被験者のうち、合計 16 名（80.0%）の被験者が有害事象を発現した。少数の被験者（n=3）は、非盲検延長期中に 1 件以上の重篤な有害事象を発現した。これら全ての重篤な有害事象は、治験責任医師により、治験薬との因果関係が否定され、疾患等に関連していると判断された。1 名の被験者が MACE を発現したが、治験責任医師は、本 MACE は治験薬に関連していないと判断した。静脈内急速注射で予測されるとおり、投与関連反応は認められたが、いずれも回復した。一部の被験者では内出血、2 名の被験者では軽度の出血（1 名は穿刺部位、1 名はカテーテル部位）が認められた。軽度の出血は、いずれも治験薬に関連しないため出血の合併症とはみなされなかった。非盲検延長期中に発現した 14 件の血腫のうち 1 件のみが治験責任医師によって重篤な有害事象と判断された。全ての血腫は軽度（グレード 1）で、回復した。

非盲検延長期中に治験責任医師によって異常かつ臨床的に重要であると判断された臨床検査値が見られた被験者は 3 名であった。1 名の被験者で Day 30 にクレアチンホスホキナーゼ増加が見られた。この被験者は[redacted]の病歴があり、非盲検延長期中に心血管系の有害事象を発現しなかった。さらに、本被験者は、スクリーニングの身体所見で異常な心血管所見（洞性徐脈）を有していたが、追跡調査（Day 30）までに回復した。また、1 名の被験者では、治験責任医師が有害事象と判断した Day 2 に心機能検査値が上昇していた。この事象は軽度（グレード 1）であり、消失した。治験責任医師は、この事象が治験薬に関連がある可能性はないと判断した。この被験者は[redacted]、[redacted]及び[redacted]の病歴があり、Day 3（48 時間）に異常かつ臨床的に重要ではない心電図所見（洞性徐脈）を示した。また、1 名における腎機能検査値は、スクリーニング及び追跡調査で異常かつ臨床的に重要なものと報告された。この被験者には中等度の[redacted]の病歴があり、非盲検延長期中に腎機能関連の有害事象は認められなかった。

本試験では、バイタルサイン、心電図又は身体検査の評価の結果から臨床的に意義のある異常は見られなかった。

したがって、カプラシズマブの BED では、静脈内急速注射をしたときに高い忍容性が認められ、点滴をしたときと比較してカプラシズマブの安全性プロファイルに新たな懸念は認められなかった。

結論：

BED でカプラシズマブを静脈内急速注射した非盲検延長期の結果は、点滴投与と同様に有用かつ安全であった。カプラシズマブの急速注射は、臨床的に意味のある出血イベントを引き起こさず、非免疫原性であり、vWF を介した血小板凝集を強力に阻害した。したがって、BED でのカプラシズマブの静脈内急速注射を第 2 相試験で用いることにより、より大きな患者集団でカプラシズマブの安全性、生物学的及び臨床的有効性を更に調査する。

**報告書の日付**：2010 年 3 月 31 日

## 2.10　経皮的冠動脈形成術患者を対象とした第 2 相試験（ALX-0081-2.1/09 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.4-2]

### 2.10.1 概要

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-2.1/09

**治験の標題**：
A phase II randomized, open-label clinical trial in high risk percutaneous coronary intervention (PCI) patients receiving standard antithrombotic treatment plus either ALX-0081 or GPIIb/IIIa inhibitor (ReoPro®) over a period of 24 hours.

標準的な抗血栓治療を受けている高リスク経皮的冠動脈形成術（PCI）患者を対象としてカプラシズマブ又は糖タンパク質（GP）IIb/IIIa 阻害薬（ReoPro®）を 24 時間投与する第 2 相、ランダム化、非盲検臨床試験

**治験調整医師**： Prof. Dr. [redacted], [redacted], Belgium.

**治験実施医療機関**：

7 か国の 39 施設：オーストリア（4 施設）、ベルギー（5 施設）、チェコ（4 施設）、ドイツ（3 施設）、イスラエル（7 施設）、ポーランド（14 施設）及びスイス（2 施設）

**公表文献**：本治験総括報告書作成時点での公表文献はない。

**治験期間**：

最初の患者の組入れ日（ランダム化）：2009 年 9 月 1 日

最後の患者の完了日（1 年追跡調査）：2012 年 3 月 29 日

本治験総括報告書は治験終了 1 年追跡調査来院までの結果を示す。

**開発のフェーズ**：第 2 相

**目的**：

主要目的：

高リスク PCI 患者におけるカプラシズマブの安全性、特に出血を GPIIb/IIIa 阻害薬 ReoPro®と比較する。

副次目的：

高リスク PCI 患者におけるカプラシズマブの忍容性、生物学的及び臨床的有効性を ReoPro®と比較する。

**治験方法**：

本試験は、高リスク PCI 患者におけるカプラシズマブと GPIIb/IIIa 阻害薬 ReoPro®の安全性、忍容性、並びに生物学的及び臨床的有効性を比較するための、多施設共同、ランダム化及び非盲検第 2 相試験であった。

PCI を受ける必要がある被験者を、PCI 前 48 時間以内にスクリーニングした。全ての被験者は、アセチルサリチル酸に加えてクロピドグレル及びヘパリンによる標準的な治療を受けた。適格な被験者をカプラシズマブ群又は ReoPro®群のいずれかにランダムに割り付け、非盲検で投与した。PCI の種類（待機的又は ad hoc）及びステントの種類（ベアメタルステント又は薬物溶出性ステント）によって被験者を層別した。

血管造影手順は、中央検査機関によって評価された。全ての有害事象（AE）は、どの AE が主要有害心イベント（MACE）、脳血管イベント（CVE）又は心筋梗塞の血栓溶解（TIMI）の出血事象に分類されるか

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-2.1/09

を決定する臨床評価委員会（CEC）によって判定された

さらに、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）は、過剰に出血事象が発現した場合に治験中止に関する勧告を行うために、治験中の出血事象及び重篤な有害事象の数をモニタリングした。

**患者数**：

予定：368 名

ランダム化：380 名（カプラシズマブ群：191 名、ReoPro®群：189 名）

投与：364 名（カプラシズマブ群：181 名、ReoPro®群：183 名）

**評価**：

有効性：364 名（カプラシズマブ群：181 名、ReoPro®群：183 名）

安全性：364 名（カプラシズマブ群：181 名、ReoPro®群：183 名）

**診断及び選択基準**：

48 時間以内に PCI を受ける必要がある男性及び女性被験者（18 歳以上）が登録された。不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、又は高リスク PCI を示す少なくとも 2 つの要因を有する安定狭心症の患者が対象であった。PCI のリスク要因は次のように定義した。

- 患者関連：糖尿病患者、腎機能の低下（糸球体濾過量［GFR］60 未満）、左心室駆出率の減少 35%未満、年齢 75 歳超、女性
- 病変／解剖学関連：SYNTAX スコア 26 超、分岐部病変、多枝病変、冠動脈内血栓

**治験治療**

**治験薬**：カプラシズマブ

剤形：注射剤

投与経路：静脈内投与

用法・用量：

カプラシズマブを PCI の 5～15 分前に静脈内急速注射として投与し、静脈内急速注射を PCI 後 18 時間後まで 6 時間ごとに繰り返し投与した（各被験者にカプラシズマブを 4 回投与した）。カプラシズマブの初回用量は 6 mg、その後は 4 mg を 3 回投与した。

バッチ番号：[redacted]（使用期限：2010 年 5 月 31 日、2011 年 5 月 31 日まで延長）

**対照薬**：ReoPro®

剤形：注射剤

投与経路：静脈内投与

用法・用量：

ReoPro®は添付文書に従い、静脈内急速注射の後に 12 時間連続注入した。用法・用量は、PCI の 10～60 分前に静脈内急速注射 0.25 mg/kg、続いて 0.125 μg/kg/min（最大 10 μg/min まで）連続注入を 12 時間行った。

バッチ番号：実施医療機関の薬剤部の市販 ReoPro®を本治験で使用した。

**投与期間**：

全ての被験者の投与期間は 24 時間とした。

**治験実施計画書の識別コード：**ALX-0081-2.1/09

**観察期間：**

患者は Day 3 まで入院し、Day 7（±1 日）、Day 30（±3 日）、6 か月（±7 日）及び 1 年（±7 日）に追跡調査のため来院した。

**評価基準：**

有効性：

主要評価項目：

- 30 日以内に以下の基準で分類された出血の発現割合と重症度：
  - TIMI 大出血事象
  - TIMI 小出血事象
  - TIMI 軽微な出血事象

主要変数は、少なくとも 1 件の治験中に発現した CEC により分類された TIMI 出血（大出血、小出血又は軽微な出血）が認められた被験者の割合と定義した。

副次評価項目：

- 上記 3 つの出血事象分類のそれぞれの発現割合を個々に評価する。
- MACE：
- 全ての原因による死亡（心血管性及び非心血管性を含む）
- 心筋梗塞
- 標的血管再血行再建術（TVR）（冠動脈バイパス術［CABG］又は PCI）の実施
- 脳卒中及び一過性脳虚血発作（TIA）を含む CVE。
- カプラシズマブ薬物動態（PK）パラメータ
- 薬力学（PD）評価：リストセチン・コファクター活性（RICO）分析、von Willebrand 因子（vWF）及び凝固第 VIII 因子（FVIII）
- カプラシズマブの免疫原性（例：抗カプラシズマブ抗体［ADA］の発現）

探索的評価項目：

- 全ての被験者における評価：
  - 心マーカー：トロポニン-I、トロポニン-T、トロポニン-I ウルトラ、クレアチンキナーゼ MB（CK-MB）及びクレアチンホスホキナーゼ（CPK）
  - 心電図（ECG）
  - サイトカイン：炎症性及び抗炎症性サイトカインの表現型（すなわちインターロイキン-2、4、6、10、12、腫瘍壊死因子 α、インターフェロン γ）。サイトカインデータは 1 年解析報告書で報告する。
  - 高感度 C-反応性タンパク（hsCRP）
  - 接着分子プロファイリング：可溶性 E-セレクチン、可溶性 P-セレクチン、可溶性血管細胞接着分子、可溶性細胞間接着分子-1

**治験実施計画書の識別コード：**ALX-0081-2.1/09

- TIMI flow
- 抗狭心症療法の再度の必要性
- 心血管リスクプロファイルによって層別された投与効果

- 被験者の部分集団における評価：
  - 最も重要な血管における心筋抵抗の指標
  - 抗血小板療法への反応性
  - 末梢動脈緊張内皮機能

安全性：

安全評価項目：

- AE
- 臨床検査評価
- 身体所見
- バイタルサイン

**統計手法：**

全ての統計的検定を片側 5%の有意水準で実施し、該当する場合は上限の信頼限界のみを提示した。特に明記しない限り、Intention to Treat（ITT）集団を全てのベースライン及び人口統計並びに主要及び副次評価項目の主要な集団として使用し、安全性集団を安全性の評価に使用した。全てのデータはランダム化された投与群によってリストされた。さらに、結果の頑健性を評価するために、出血、MACE 及び CVE の解析は per protocol（PP）集団でも実施した。本治験の主な結果は、判定された TIMI 大出血、小出血及び TIMI 軽微な出血事象と定義した医学的に重要な出血事象の割合であった。これらのデータを Cochran Mantel Haenszel 法を用いて比較し、ステントの種類と PCI の種類の 2 つの層別因子を含めた。解析結果には、相対リスク、片側上限 95%信頼限界及び関連する p 値が含まれる。Cochran Mantel Haenszel 法は、各投与群で観察され判定された MACE 事象の割合及び各投与群で観察され判定された CVE の割合でも実施した。

大出血、小出血及び軽微な出血の総数並びに MACE 及び CVE の複合した総数の公式な解析に加えて、データは事象の個々の分類（すなわち、大出血、小出血又は軽微な出血、全ての原因による死亡、心筋梗塞、TVR［CABG 又は PCI］）、脳卒中及び TIA でも要約した。

また、PD、臨床検査、その他全ての安全性データについて、観測値とベースライン値（該当する場合）からの変化量を示す要約も作成した。

DSMB は安全性データをモニタリングし、DSMB 手順書に規定された中間解析の結果を確認した。さらに、全ての AE は CEC によって判定され、CEC 手順書の規定に従って MACE、CVE、TIMI 出血（大出血、小出血又は軽微な出血）、又はこれらの事象のいずれにも分類されない事象として分類された。

表には標準的な要約統計を使用し、投与群別に以下の MACE 及び CE を有する被験者数を示した。その表では ITT と PP の両集団を使用し、CEC により判定された全ての MACE と CVE を要約した。

全ての安全性パラメータを投与群別に記述的に要約した。重症度及び治験薬との因果関係別の AE の表も作成した。「投与中断」又は「投与中止」が見られた被験者数と割合の要約も投与群別に示した。

**要約：**

有効性の結果：

30 日以内に CEC により判定された出血事象の被験者数は、カプラシズマブ群（36 名［19.9%］）で

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-2.1/09

ReoPro®群（28 名［15.3%］）よりも高く、相対リスクは 1.30、片側 p 値は 0.877 であった。治験責任医師によって評価された治験薬投与 30 日以内に少なくとも 1 件の出血関連事象が認められた被験者数は、両投与群において定量的に類似しており、カプラシズマブ群 59 名（32.6%）及び ReoPro®群 63 名（34.4%）であった。TIMI 分類により判定された大出血及び軽微な出血の数も、両投与群において定量的に類似しており、大出血がカプラシズマブ群 3 名（1.7%）及び ReoPro®群 2 名（1.1%）で、軽微な出血がカプラシズマブ群 25 名（13.8%）及び ReoPro®群 24 名（13.1%）であった。小出血はカプラシズマブ群 8 名（4.4%）、ReoPro®群 2 名（1.1%）に認められ、カプラシズマブ群で数値的に多かった。カプラシズマブ群 6 名（10.2%）及び ReoPro®群 4 名（6.3%）の被験者は輸血を必要とし、カプラシズマブ群では合計 16 単位、ReoPro®群では 21 単位の輸血が必要であった。出血事象のほとんどは、両投与群で重症度が軽度であった。

1 年追跡調査時、CEC により判定された出血事象の被験者数は、カプラシズマブ群（38 名［21.0%］）で ReoPro®群（29 名［15.8%］）よりも高いままであり、相対リスクは 1.30 から 1.33 に増加していた。

CEC により判定された MACE の被験者数は少なかった。カプラシズマブ群（10 名［5.5%］）は ReoPro®群（4 名［2.2%］）と比較してより多くの被験者に CEC により判定された MACE が認められた。

カプラシズマブ群で CEC により判定された MACE が認められた被験者のうち、9 名（5.0%）が心筋梗塞、5 名（2.8%）が TVR を実施していた（これらの被験者のうち 4 名は心筋梗塞と TVR の両方を有していた）。ReoPro®群で CEC により判定された MICE が認められた被験者のうち、3 名（1.6%）が心筋梗塞、1 名（0.5%）が TVR の実施及び全ての原因による死亡に分類された。1 名（0.6%）のみが CEC により判定された CVE を発現した。この被験者はカプラシズマブ群であり、CVE は脳卒中に分類された。

1 年追跡調査で、各投与群での追加の MACE 発現は減少し、カプラシズマブの PeoPro®に対する MACE の相対リスクは 2.28 から 1.58 に減少した。

要約すると、出血プロファイル、MACE 及び CVE を含む CEC によって判定された臨床結果に関して、カプラシズマブは統計的に有意なベネフィットがあると結論付けることができなかった。

PD 評価

予想されたとおり、カプラシズマブの急速注射 5~10 分後に、RICO の速やかな低下が見られたのに対し、ReoPro®投与では RICO の抑制は認められなかった。臨床的に関連する RICO 阻害（<20%）はカプラシズマブ群で初回の急速注射後 24 時間維持された。この効果は、カプラシズマブ群における vWF 抗原及び FVIII 活性の軽度で一過性の減少を伴い、カプラシズマブの薬理学に基づいて予想されたものであった。

探索的変数

心筋マーカー（トロポニン I、トロポニン T 及びトロポニン I ウルトラ、CK-MB 及び CPK）に関して、時間経過に伴う臨床的に有意な所見及び両投与群間の差は見られなかった。

心拍数、RR、PR、QRS 及び QT 間隔を含む心電図パラメータに関する顕著な所見は両投与群で全体的に認められなかった。

高リスク PCI 被験者の集団で予想されたとおり、ベースライン hsCRP 濃度は両投与群で著しく増加し、Day 2（急速注射後 24 時間）で更に増加し、Day 30 にはベースラインを下回る有意な低下を示した。

接着分子プロファイリングデータでは所見や傾向は認められなかった。

両投与群において、被験者の 98%が PCI 後に完全奏効（グレード 3）を示した。病変レベルにおける TIMI 血流について投与群間で顕著な違いは認められなかった。

内皮パルス振幅検査データに関して、時間経過による臨床的に有意な所見及び両投与群間の差異は認められなかった。

全体で 143 名（39.3%）の被験者が抗狭心症薬を併用投与され、298 名（81.9%）の被験者は Day 30 ま

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-2.1/09

での治験期間中にβ遮断薬が併用投与された。β遮断薬の使用について投与群間の違いは認められなかったが、カプラシズマブ群では 76 名（42.0%）及び ReoPro®群では 67 名（36.6%）の患者が Day 30 までの治験期間中に抗狭心症薬が併用投与された。カルシウムチャネル阻害薬に関しては、カプラシズマブ群の 74 名（40.9%）及び ReoPro®群の 87 名（47.5%）の患者が Day 30 までの治験期間中にカルシウムチャネル阻害薬が併用投与された。

安全性の結果：

本治験ではカプラシズマブによる治療に対して重大な安全上の懸念はなく、高リスク PCI 被験者の被験者集団において期待される結果が得られた。観察された主な安全性の結果は次のとおりである。

- カプラシズマブ群の投与量の平均値±標準偏差は 17.05±3.05 mg であり、中央値は 18.0 mg（範囲 6.0～18.0 mg）であった。ReoPro®群の投与量の平均値±標準偏差は、26.90±4.25 mg であり、中央値は 27.20 mg（範囲 7.20～36.00 mg）であった。
- 治験薬投与後 30 日以内に少なくとも 1 件の治験薬投与下での有害事象（TEAE）を報告した被験者の割合はカプラシズマブ群 113 名（62.4%）、ReoPro®群 105 名（57.4%）であった。TEAE で最もよく見られる器官別大分類（SOC）は、両投与群で傷害、中毒および処置合併症であった。
- 治験薬投与後 30 日以内の貧血の発現割合は両投与群でほぼ類似しており、カプラシズマブ群 6 名（3.3%）、ReoPro®群 5 名（2.7%）の被験者で Day 30 までの治験期間中の TEAE として貧血が見られた。ヘモグロビン減少はカプラシズマブ群のどの被験者にも TEAE として見られず、ReoPro®群の 1 名（0.5%）に見られた。ヘマトクリット減少及び赤血球数減少はカプラシズマブ群では TEAE として見られず、ReoPro®群では 3 名（1.6%）に見られた。傾向の変化は 1 年追跡調査時には見られなかった。
- 重症度（軽度、中等度又は重度）及び治験薬との因果関係（関連あり、関連の可能性あり又はほぼ関連なし／関連なし）の各カテゴリーの TEAE 被験者の割合は、両投与群で類似していた。
- ReoPro®群 1 名（0.5%）の被験者のみが治験中から Day 30 までの間に AE により死亡したが、カプラシズマブ群では AE による死亡は見られなかった。さらに 9 名の被験者（カプラシズマブ群の 5 名、ReoPro®群の 4 名）が Day 30 以降、1 年追跡調査前に死亡した。カプラシズマブ群の被験者に発現した関連の可能性ありと判断された失神を除き、他の事象は全て治験薬とほぼ関連なし／関連なしと判断された。
- 治験薬投与後 30 日以内に、重篤な TEAE はカプラシズマブ群 24 名（13.3%）、ReoPro®群 18 名（9.8%）の被験者に見られた。重篤な TEAE で最もよく見られる SOC は、カプラシズマブ群では傷害、中毒および処置合併症であり、ReoPro®群では心臓障害であった。
- 治験薬の投与中止に至った AE が見られた被験者数は両投与群で同様であり、カプラシズマブ群 9 名（5.0%）及び ReoPro®群 8 名（4.4%）であった。また、治験薬の投与中断に至った AE が見られた被験者数は、カプラシズマブ群 1 名（0.6%）及び ReoPro®群 5 名（2.7%）であった。
- 治験期間中に見られた血液学又は肝機能パラメータの変化のいずれも臨床的関連性はなかった。平均クレアチニンレベルは時間の経過とともに増加したのに対し、GFR の平均値は両投与群で僅かに低下した。両所見は、PCI を受けている患者で予測されるものであり、造影剤投与に関連していた可能性が高い。腎機能検査に関して、他の顕著な所見や投与群間に差は認められなかった。ベースラインで活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が高かったのは、ヘパリン治療による可能性が高い。その後、両投与群で時間の経過とともに平均 aPTT 値は減少し正常範囲に戻った。凝固因子に関して、他の顕著な所見や投与群間に差は認められなかった。
- 身体所見及びバイタルサインに関して、投与群間で顕著な所見及び相違は認められなかった。

**治験実施計画書の識別コード**：ALX-0081-2.1/09

結論：

本治験の結果から、高リスク PCI 患者における出血事象を減少させるという点で ReoPro®に対するカプラシズマブのベネフィットは示されなかった。しかしながら、カプラシズマブの十分な忍容性は示され、本治験ではカプラシズマブ投与に対する安全上の懸念はなかった。

**報告書の日付**：2013 年 2 月 4 日