

後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (後天性TTP) 診断と治療の最前線 ～TTP診療ガイド2023改定のポイント～

- 後天性TTP治療の第一選択としてカブリビ®注射用10mg(カプラシズマブ)が新たに記載
- TTP治療はADAMTS13活性検査の結果を待たずに開始する必要があるため、ADAMTS13活性著減の予想スコアリングシステム (FrenchスコアとPLASMICスコア) を追加
- リツキシマブに関して、Clinical Question (CQ) が設定され、推奨が追加

監修

松本 雅則 先生 奈良県立医科大学 血液内科学講座 教授・輸血部 部長

2022年9月、カブリビ®注射用10mg(一般名：カプラシズマブ)が、後天性TTPを効能又は効果として製造販売承認されました。カブリビは、血漿交換・免疫抑制療法との併用により、血漿交換以外で初めて、二重盲検試験で後天性TTPの死亡率を低下させました。

本冊子では、最新の知見に基づいたTTP診療ガイド2023の改定ポイントをまとめました。TTP診療ガイドは、TTP患者に対して最適な治療を提供するための指針です。TTP診療を行う可能性のある医師には、本冊子とあわせてTTP診療ガイド2023も熟読し、日常診療にお役立ていただければと思います。

微小血栓形成阻害剤／一本鎖ヒト化
抗 von Willebrand 因子モノクローナル抗体

薬価基準収載

カブリビ® 注射用10mg

Cablivi® Injection カプラシズマブ(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
[8.1-8.3、10.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

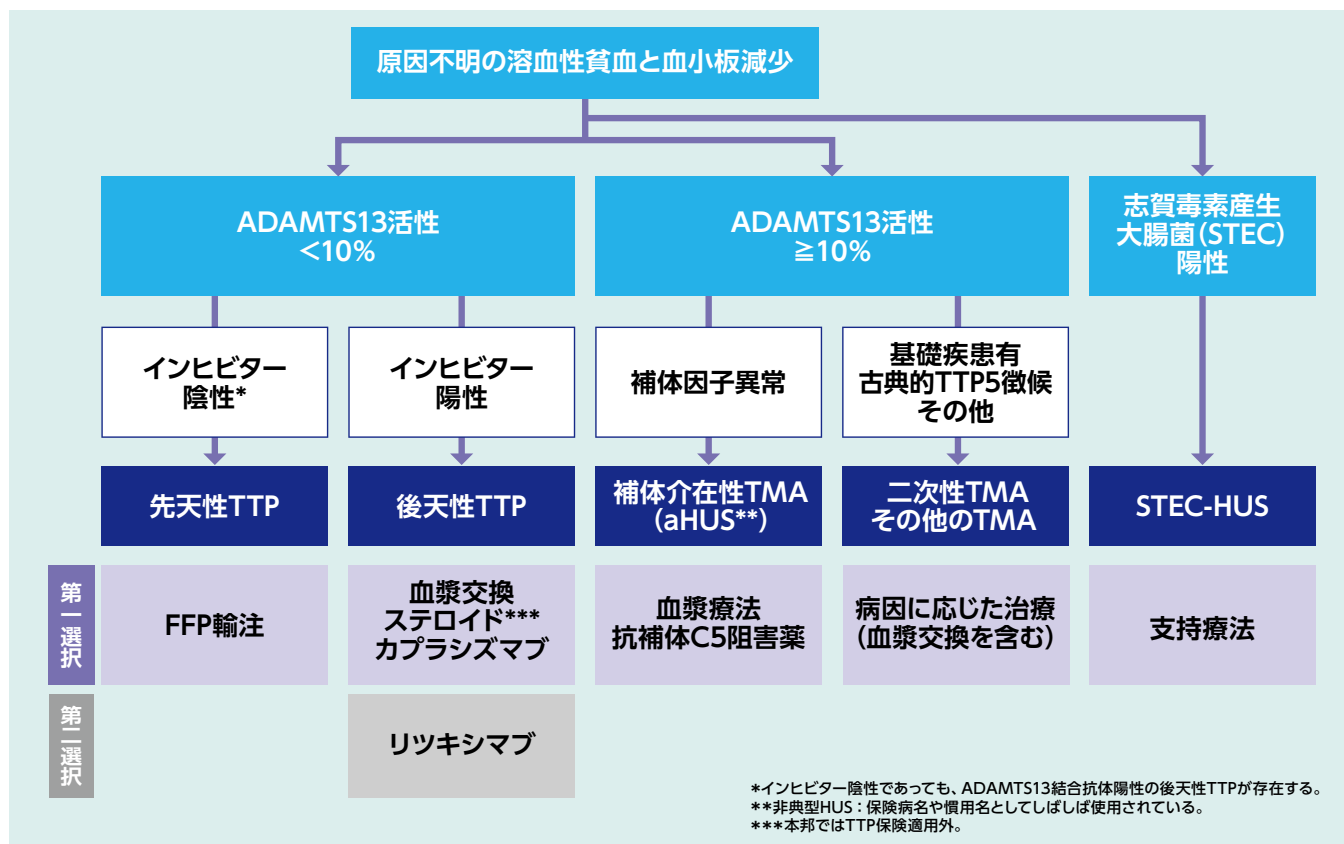
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者[出血を助長するおそれがある。][9.1.1参照]

カブリビ、注射用10mgの
製品ページはこちら



TTP診断と治療のフローチャート・推奨度

血栓性微小血管症 (TMA) の診断と治療



TTP分類による治療と推奨度、保険適用の有無

監修：奈良県立医科大学 血液内科学講座 教授・輸血部 部長 松本雅則先生

TTP分類	治療	推奨度・エビデンスの質	保険適用の有無	
後天性	急性期	FFPを置換液とした血漿交換	1A	○
		副腎皮質ステロイド療法 (パルス、高用量)	1B	×
		カプラシマブ	1A	○
		リツキシマブ	2B	×
		赤血球輸血	1A	○
		血小板輸血禁忌	1B	○
	難治 ^{注1)} ・再発 ^{注2)}	リツキシマブ	1B	○
		シクロホスファミド	2B	×
		ビンクリスチン	2B	×
		シクロスポリン	2B	×
		脾臓摘出	2C	×
		免疫グロブリン大量療法	2C	×
寛解期	リツキシマブ	2B ^{注3)}	×	
先天性	発作時・予防	FFP輸注	1B	○

注1) 急性期治療で血漿交換を5回以上実施しても血小板数<5万/μLの場合
 注2) 急性期治療で血小板数≥15万/μLに回復するが再度血小板数<5万/μLとなる場合

注3) ADAMTS13活性が10%未満に著減した場合に投与を検討する
 FFP, 新鮮凍結血漿

GRADEシステムによる推奨度

推奨度の強さ: 1.強い推奨; ほとんどの患者において、良好な結果が不良な結果より明らかに勝っており、その信頼度が高い
 2.弱い推奨; 良好な結果が不良な結果より勝っているが、その信頼度は低い

推奨の基になったエビデンスの質: A: 複数のRCTsにおいて確立したエビデンス、あるいは観察研究による極めて強いエビデンス

B: RCTsによる限定的なエビデンス、あるいは観察研究による強いエビデンス

C: 重大な弱点のあるRCTsによるエビデンス、観察研究による弱いエビデンス、あるいは間接的エビデンス

TTP治療はADAMTS13活性検査の結果を待たずに開始する必要があるため、ADAMTS13活性著減の予想スコアリングシステムであるFrenchスコアとPLASMICスコアが記載されました

TTPの診断

TTPの診断

原因不明の血小板減少と溶血性貧血を認めた場合にADAMTS13活性を測定し、10%未満に著減している症例をTTPと診断する。抗ADAMTS13自己抗体が陽性であれば後天性TTPと診断する。活性阻害抗体（インヒビター）が陰性であっても自己抗体が存在する場合があります。基礎疾患などを認めない場合は後天性原発性TTPと診断し、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患やチクロピジンなどの薬剤に関連してADAMTS13自己抗体が産生される場合には後天性二次性TTPと診断する。

ADAMTS13検査について

ADAMTS13活性測定には、当初は全長VWFを切断させる方法が用いられたが、切断反応に長時間を要するため、現在は短いVWF合成基質が用いられるようになった。これによって、手技が簡便となり数時間でADAMTS13活性の結果が得られるようになった。正常血漿の活性を100% (1U/mL) とした単位で示される。

ADAMTS13に対する自己抗体として、*in vitro*で活性を阻害する抗体（インヒビター）と、ADAMTS13に結合するが活性は阻害しない抗体（結合抗体）が知られている。自己抗体の多くはIgGであるが、IgAやIgMの場合もある。ADAMTS13自己抗体は、日本国内ではインヒビターを検査することが一般的であり、研究室レベルでのみ結合抗体の検査が可能である。インヒビターは、正常血漿と被検血漿を等量混合し、活性を50%低下させる力価を1 Bethesda Unit (BU) と定義する。後天性TTP症例の多くでインヒビターが検出されるが、1BU/mL以下の低力価インヒビターは判定が困難な場合がある。後述するようにADAMTS13インヒビターが陰性であっても、自己抗体が存在する後天性TTPである可能性がある。この場合の自己抗体は結合抗体であり、臨床所見より存在を予測することになる。

なお、日本国内でADAMTS13活性とインヒビター検査は保険適用となっているが、多くの病院では外注検査で対応するため結果を得るまでに3~5日程度の時間を要する。TTP治療を早急に開始するため、ADAMTS13活性著減を予想するスコアリングシステムとして、FrenchスコアとPLASMICスコアが用いられている（下表参照）。2つのスコアリングシステムはTMAが疑われる症例においてADAMTS13活性著減を予測するものであり、TMAの徴候がない症例で使用することは意味がない。

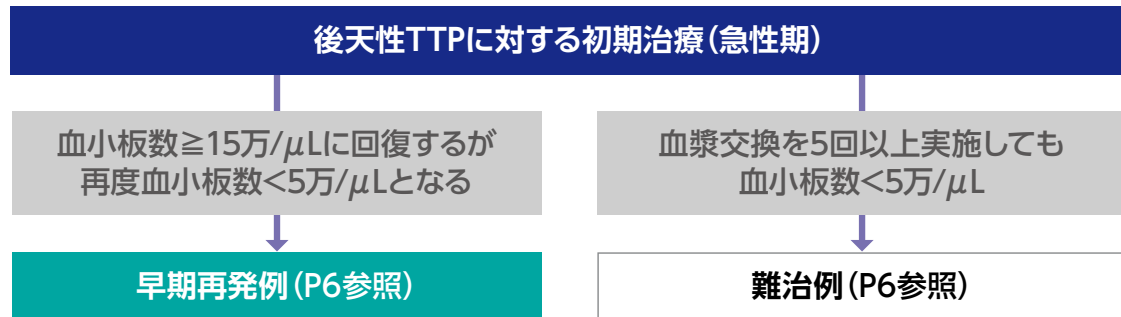
ADAMTS13活性著減の予想スコアリングシステム

指標	Frenchスコア	PLASMICスコア
血小板数	<30×10 ⁹ /L 【1点】	<30×10 ⁹ /L 【1点】
血清クレアチニン	<2.26mg/dL 【1点】	<2.0mg/dL 【1点】
間接ビリルビン>2mg/dL、 または網状赤血球>2.5%、 またはハプトグロビン検出限界未滿	—	【1点】
前年まで活動性の悪性腫瘍なし	—	【1点】
臓器移植または造血幹細胞移植の既往なし	—	【1点】
PT-INR<1.5	—	【1点】
MCV<90fl	—	【1点】
ADAMTS13活性著減の可能性	0点：2% 1点：70% 2点：94%	0-4点：0-4% 5点：5-24% 6-7点：62-82%

※Frenchスコアは2点満点、PLASMICスコアは7点満点。両スコアとも、TMAが疑われる症例において使用する。

後天性TTPの治療では、カプラシズマブの記載に加えて リツキシマブに関するCQが設定されました

後天性TTPの治療



監修：奈良県立医科大学 血液内科学講座 教授・輸血部 部長 松本雅則先生

急性期

a 血漿交換(推奨度 1A)

新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma, FFP)を置換液とした血漿交換を1日1回連日施行する。FFPの量は、患者循環血漿量(以下の計算式で概算可能)の1~1.5倍を用いて交換する。血漿交換が有効である理由として、1) ADAMTS13の補充、2) ADAMTS13インヒビターの除去、3) ADAMTS13で切断できないUL-VWFmの除去、などが予想される。アルブミンでは1)の効果が期待できないため、置換液として使用してはならない。なお、緊急避難的にFFP輸注が行われることがあるが、FFPを置換液とした血漿交換と比べると明らかに効果が劣ることが報告されている。

循環血漿量(mL) = 体重(kg) × 70(mL/kg) × (1 - ヘマトクリット/100)

● 血漿交換

FFP 50~75mL/kgを置換液として、1日1回連日、開始後1ヵ月を限度として、血小板数が正常化(15万/μL以上)して2日後まで連日施行する。

以前は血漿交換の回数が週3回までに制限されていたが、2018年4月から上記の国際基準と同様の血漿交換の回数が実施可能となった。

b 副腎皮質ステロイド療法(推奨度 1B)

ステロイドパルス療法、高用量ステロイドのいずれも使用されているが、どちらが優れているかは明らかになっていない。副腎皮質ステロイド投与によって、自己抗体の産生抑制が期待される。なお、高齢者や糖尿病、重症感染症患者などでは減量を考慮する。また、保険適用外であるが多くの症例で使用されている薬剤であるので、推奨度1にした。

● ステロイドパルス療法(保険適用外)

メチルプレドニゾロン 1,000mg

血漿交換実施後に1日1回約2時間かけて点滴静注する。

当初3日間継続、その後副腎皮質ステロイド量を漸減する。減量は、血小板数やADAMTS13検査などを参考に行うが、副腎皮質ステロイドの減量法については明確な科学的根拠は存在しない。精神神経症状の存在やICU管理などの影響で、点滴を継続する場合はメチルプレドニゾロン500mg/日、250mg/日、125mg/日を2日間ずつ投与し、その後副腎皮質ステロイド内服30mg/日に変更し、下記を参考に減量する。3日間点滴後すぐに内服に切り替える場合は、プレドニゾロン0.5~1mg/kg/日にし、下記を参考に減量する。

● 高用量ステロイド(保険適用外)

プレドニゾロン 1mg/kg/日内服

減量は、血小板数やADAMTS13検査などを参考に行う。1mg/kg/日を2週間維持し、その後0.5mg/kg/日まで比較的急速に減量する。それ以降は1週間ごとに2.5~5mg程度のペースで減量するが、血小板数やADAMTS13インヒビター力価を参考に減量する。

急性期 [つづき]

c カプラシズマブ (推奨度 1A)

カプラシズマブは、血小板とVWFの相互作用による血栓形成を直接的に阻害する低分子抗体である。血漿交換と副腎皮質ステロイド療法*に併用し、海外の無作為二重盲検試験で血小板の正常化までの期間を有意に短縮することが報告されている。国内でも第Ⅱ/Ⅲ相試験が実施された。

• カプラシズマブ療法

カプラシズマブ 10mg

投与初日は、血漿交換15分前までに10mgを静脈内投与し、血漿交換後に10mgを皮下投与する。その後、血漿交換実施期間中は血漿交換終了後に1日1回10mgを皮下投与する。血漿交換終了後も1日1回10mgを30日間皮下投与する。30日以降もADAMTS13活性が10%を超えない場合は、カプラシズマブの継続は追加で28日間可能である。なお、カプラシズマブの投与開始に関してADAMTS13活性著減を確認する前に開始可能であるが、活性が10%以上であることが確認されTTPが否定された場合は速やかに中止すべきである。

*本邦ではTTP保険適用外

d リツキシマブ (推奨度 2B)

リツキシマブは、CD20に対するモノクローナル抗体であり、体内のBリンパ球を減らすことでADAMTS13インヒビターの産生を抑制する。難治例を中心に広く使用されている薬剤である。日本国内では難治例、再発例のみに適応となっており急性期での使用は保険適用外であるが、後天性TTPの急性期に、リツキシマブ投与を考慮しても良い(CQ1)。

• リツキシマブ療法

リツキシマブ 375mg/m²

リツキシマブ投与によりインフュージョンリアクション(発熱、血圧低下、蕁麻疹、低酸素血症など)などの重篤な副作用が生じることがあるので、前投薬(抗ヒスタミン薬、アセトアミノフェン)を処方し、輸液ポンプにて徐々に投与速度を上げる。特に初回投与時には注意が必要である。血漿交換と併用する場合には血漿交換実施後に投与する。1週間に1回投与、合計4回。

CQ1 後天性TTPの急性期にリツキシマブ投与を推奨するか

[回答] 後天性TTPの急性期に、リツキシマブ投与を考慮しても良い(推奨度 2B) (保険適用外)

e 抗血小板薬 (推奨度 2B)

血小板とVWFを中心とした血小板血栓によってTTPが発症することから、抗血小板薬はTTP治療に有効である可能性がある。イタリアのグループの研究では、アスピリンとジピリダモールを急性期で使用した場合、治療反応性は変化がなかったが、死亡率の低下が報告されている。ただし、急性期での使用により出血症状が認められたとの報告がある。さらに、チクロピジンやクロピドグレルによって後天性TTPが発症することが報告されていることより、これらの薬剤の使用はTTP患者では避けられている。そのため、アスピリンの少量投与が血小板数5万/ μ L以上に回復した以降にTTPの再発予防に経験的に用いられているが、効果は明らかではない。また、アスピリンとカプラシズマブの併用は出血症状を助長する可能性があり避けるべきである。

• 抗血小板薬療法 (保険適用外)

アスピリン 81~100mg 1日1回、朝内服 副腎皮質ステロイド中止まで。

f その他の治療

赤血球輸血は心疾患のない患者ではヘモグロビン値7.0g/dL未満を目安に行うが、心疾患が存在すれば8.0g/dL未満を目安とする(推奨度 1A)。なお、血小板輸血は致死的な出血がある場合には適応となるが、それ以外の予防的使用は血栓症を増悪させる危険性があるため禁忌と考えられる(推奨度 1B)。

また、後天性二次性TTPで薬剤性の場合は原因薬剤を中止し、基礎疾患がある場合は、基礎疾患の治療を継続する。後天性二次性TTPでもADAMTS13活性が著減しているため、原発性と同様に血漿交換を実施する。

難治例、早期再発例

血漿交換を5回以上行っても血小板数が5万/ μ L以上に回復しない場合、もしくは15万/ μ L以上に回復しても再度血小板数が5万/ μ L未満に低下した場合には、血漿交換に加えてリツキシマブ投与を考慮する(推奨度 1B)。この場合に、血漿交換によるADAMTS13の投与に反応して、ADAMTS13インヒビターが上昇していること(ADAMTS13 inhibitor boosting)が予想されるので、ADAMTS13活性とインヒビター検査を反復することが望ましい。ADAMTS13活性とインヒビターは、TTPと診断した日から1ヵ月以内は、保険診療で1週間に1回測定可能であるが、カプラシズマブ使用中は追加で4週間測定可能である。ADAMTS13 inhibitor boostingの場合は、血漿交換のみでは十分な効果が得られないことが多いため、リツキシマブ治療の併用が強く推奨される。なお、TTPに対するリツキシマブの効果が明らかになるまでの期間は10~14日間であるので、その間も血漿交換が必要な場合が多い。

a リツキシマブ(推奨度 1B)

再発・難治例に対するリツキシマブは無作為化比較試験がないが、複数のPhase 2試験により治療の効果と安全性が確認されており、国内で保険適用もあることから推奨する(CQ2)。

CQ2 後天性TTPの再発・難治例にリツキシマブ投与を推奨するか

【回答】後天性TTPの再発・難治例にリツキシマブ投与を推奨する(推奨度 1B)

リツキシマブ以外に下記の治療が難治例、再発例に有効な場合があるが、全例に効果が期待できるわけではない。様々な投与方法があるが代表的なものを記載する。

b シクロホスファミド(推奨度 2B)(保険適用外)

シクロホスファミド 500mg/body

1日1回、2時間で投与、通常は1回のみ投与。

複数回投与は骨髄抑制の可能性あり。

c ビンクリスチン(推奨度 2B)(保険適用外)

ビンクリスチン 1mg/body、1日1回ゆっくり静脈投与、通常は1回のみ投与。

複数回投与は神経毒性、骨髄抑制の可能性あり。

d シクロスポリン(推奨度 2B)(保険適用外)

シクロスポリン 4mg/kg 1日2回に分けて連日内服投与。

シクロスポリンの血中濃度を確認し、トラフ100~200ng/mL程度を維持する。

e その他の治療(保険適用外)

以前は脾臓摘出(推奨度 2C)、免疫グロブリン大量療法(推奨度 2C)が難治例、再発例のTTPに対して実施されていたが、リツキシマブが使用されることが多くなり、現状では選択される機会が少なくなっている。

寛解期

寛解期となった場合、副腎皮質ステロイド治療*は、ADAMTS13活性およびインヒビターの経過を見ながらできるだけ早期に中止する。寛解期に特別な治療は存在しないが、再発の危険があるので最低数年程度は定期的に通院し、血小板数とADAMTS13検査などを行うことが望ましい。血小板数などが正常化した寛解期においても、ADAMTS13活性が著減し、インヒビターを認める場合がある。

寛解期にADAMTS13活性が著減している場合やインヒビターを認める場合は、再発率が高いことが報告されている。そのため先制的にリツキシマブの投与が行われている。後天性TTPの寛解期にADAMTS13活性が10%未満に著減した場合、再発予防にリツキシマブの投与を検討しても良い(保険適用外、CQ3)。

CQ3 後天性TTPの寛解期にADAMTS13活性が著減した場合、リツキシマブ投与を推奨するか

【回答】後天性TTPの寛解期にADAMTS13活性が10%未満に著減した場合、再発予防にリツキシマブの投与を検討しても良い(推奨度 2B)(保険適用外)

*本邦ではTTP保険適用外

【リツキシマブの効能又は効果に関連する注意】(抜粋)

5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。

カブリビ® 注射用10mg

Cablivi® Injection カブラシズマブ(遺伝子組換え)製剤

処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号	873399	承認年月	2022年9月
承認番号	30400AMX00437000	薬価基準収載年月	2022年11月
国際誕生年月	2018年8月	販売開始年月	2022年12月

貯法: 2~8℃で保存 有効期間: 60箇月

1. 警告

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。[8.1-8.3、10.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者[出血を助長するおそれがある。][9.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

成分	1/バイアル中の分量 ^{※1)}
有効成分	カブラシズマブ(遺伝子組換え) 12.5mg
添加剤	無水クエン酸 0.21mg
	クエン酸ナトリウム水和物 5.58mg
	精製白糖 70mg
	ポリソルベート80 0.11mg
添付溶解液	1シリンジ中 日局注射用水 1mL

本剤は大腸菌を用いて製造される。

注1) 本品は調製時の損失を考慮し、カブラシズマブ(遺伝子組換え) 10mgが投与できるよう、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

性状・剤形	白色の固体(凍結乾燥製剤)
pH	6.3~6.7 ^{注2)}
浸透圧 ^{注3)}	約1 ^{注2)}

注2) 1/バイアルを水1mLで溶解した時

注3) 生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

6. 用法及び用量

成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、本剤の投与初日は、血漿交換前に10mgを静脈内投与し、血漿交換終了後に10mgを皮下投与する。その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後1日1回10mgを皮下投与する。血漿交換期間後は、1日1回10mgを30日間皮下投与する。

なお、患者の状態に応じて、血漿交換期間後30日間を超えて本剤の投与を継続することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 1 診察ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤による治療は血漿交換及び適切な免疫抑制剤による標準療法と併用すること。
- 2 本剤による治療は可能な限り血漿交換療法の開始と同時期に開始すること。本剤の初回投与は血漿交換開始の15分前までに完了すること。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 3 血漿交換期間に本剤の投与を忘れた場合は、気付いた時点で速やかに投与すること。なお、血漿交換期間後に本剤の投与を忘れた場合には、投与予定時刻から12時間以内であれば投与することができる。12時間を超えた場合は、投与を1回省略し、通常の投与スケジュールに従い、次回分から投与すること。
- 4 血漿交換期間後30日間終了時点で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の症状又は徴候(ADAMTS13活性の低下持続等)が認められる場合は、免疫抑制療法の最適化を実施した上で、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の症状又は徴候(ADAMTS13活性の低下持続等)が消失するまで本剤の投与を継続することができる。ただし、本剤の投与期間は症例ごとの後天性血栓性血小板減少性紫斑病の再発リスク及び出血リスクを考慮して決定し、血漿交換期間後30日間を超えて本剤を投与する場合は4週間までを目安として漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1、17.1.2 参照]
- 5 本剤投与期間中に2回以上後天性血栓性血小板減少性紫斑病の再発が認められた場合は、2回目の再発に対する再投与は行わず、本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は出血の危険性を増大させる。本剤の投与により、生命を脅かす致死的な出血を含む大出血が報告されているため、出血等の徴候を注意深く観察すること。臨床的に重大な出血が生じた場合は、本剤の投与を中断し、必要に応じて血液専門医とも相談のうえ、迅速に止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行うこと。本剤の投与を再開する場合は、出血の徴候がないか、注意深く観察すること。[1.、8.2、8.3、10.2、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤の投与により、挫傷や出血が生じやすいこと、鼻血や歯茎からの出血が起こる可能性があること、通常よりも止血に時間がかかる可能性があることを患者に説明すること。通常とは異なる又は過度の挫傷、出血又は大出血の症状(頭痛、呼吸困難、疲労、低血圧、失神等を伴う)があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者に指導すること。また、他院(他科)を受診する際には、本剤を投与している旨を医師に必ず伝えるよう患者に指導すること。[1.、8.1、8.3、11.1.1 参照]
- 8.3 待機的手術、侵襲的な歯科処置又は他の侵襲的処置の7日前には本剤の投与を中止すること。手術による出血の危険性が消失し、本剤の投与を再開した後は、出血の徴候がないか注意深く観察すること。緊急手術が必要な場合には、血液専門医とも相談のうえ、止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行うこと。[1.、8.1、8.2、11.1.1 参照]
- 8.4 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
 - ・本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
 - ・自己投与は血漿交換期間後の1日1回10mg皮下投与の場合のみとすること。
 - ・自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
 - ・自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は医療機関へ連絡するよう患者に指導すること。
 - ・使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 活動性の出血を呈する患者(臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者を除く)又は出血リスクの高い患者

活動性の出血(臨床的に重大な出血を除く)又は基礎疾患に凝固障害(例えば血友病や他の血液凝固因子欠乏症)のある患者では治療上の有益性と危険性について検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与する場合は、観察を十分に行うこと。出血を助長する又は出血の危険性が増大する可能性がある。[2.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

治療上の有益性と危険性について検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断し、投与する場合は、観察を十分に行うこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。出血の危険性が増大するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊娠モルモットで胎児へ移行することが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬(ビタミンK拮抗薬、経口トロンビン阻害薬、凝固第X因子阻害薬、高用量ヘパリン等)、血栓溶解薬(ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等)[1.、8.1 参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるため、治療上の有益性と危険性を評価して慎重に判断すること。投与中は観察を十分にを行い、出血の発現に注意すること。	本剤は止血及び凝固に影響を及ぼす薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤(チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、アセチルサリチル酸等)[1.、8.1 参照]		本剤及び抗血小板薬の薬理作用のため、これら薬剤との併用により出血の危険性が増大するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血

脳出血(頻度不明)、消化管出血(頻度不明)等の生命を脅かす致死的な出血を含む大出血、鼻出血(18.6%)、歯肉出血(10.2%)等があらわれることがある。[1.、8.1-8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害		直腸出血、腹壁血腫、下痢
腎および尿路障害		血尿
生殖系および乳房障害		腔出血、月経過多
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応、発熱	カテーテル留置部位出血、注射部位出血、疲労
傷害、中毒および処置合併症		挫傷
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛
神経系障害		頭痛
皮膚および皮下組織障害		蕁麻疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤のバイアルと添付溶解液のシリンジが室温に戻っていることを確認すること。
- 14.1.2 単回投与用の溶解液を得るために、シリンジ中の日局注射用水1mLを用いて本剤を溶解すること。
- 14.1.3 ケーキ状の塊又は粉末が完全に溶解するまで、バイアルを穏やかに揺り動かすこと。振とうしないこと。
- 14.1.4 溶解した薬剤が無色澄明であることを目視により確認すること。溶解した薬剤はすべてバイアルからシリンジに移すこと。
- 14.1.5 溶解した薬剤はすぐに投与すること。すぐに投与できない場合、冷蔵保存(2℃～8℃)し、溶解後4時間以内に投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 初日の初回投与は、静脈内投与すること。その後の投与は、へその周囲を避けて腹部の適切な部位に皮下注射すること。腹部の同一部位に連続して皮下注射しないこと。
 - 14.2.2 他の製剤と混合しないこと。
 - 14.2.3 静脈内投与の際、静脈ラインを使用する場合は、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液のいずれかでラインをフラッシュすること。
 - 14.2.4 投与前の溶解液に異物や変色が見られた場合は使用しないこと。
 - 14.2.5 シリンジ内の溶解液は全量投与すること。
- ### 14.3 薬剤交付時の注意
- 14.3.1 患者が家庭で保存する場合においては、冷蔵庫内で保存することが望ましいが、室温(30℃以下)で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で2か月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないように指導すること。
 - 14.3.2 使用済みの医療機器等の処理については、主治医の指示に従うこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外第Ⅲ相試験(ALX0681-C301/HERCULES試験)では、本剤投与で下で産生された抗薬物抗体が本剤投与患者の3.1%に認められ、その全例で中和抗体が認められた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(ALX0681-C202試験)では、本剤投与で下で産生された抗薬物抗体が本剤投与患者の14.3%に認められ、その全例で中和抗体が認められた。抗体発現と臨床効果及び安全性との関連は明らかではない。

20. 取扱い上の注意

薬剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが累積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル [プレフィルドシリンジ(日本薬局方注射用水1mL)×1シリンジ付き]

2022年12月改訂(第2版)

★「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。 ★その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

患者向けTTP関連情報サイト
「TTPについて知っておきたいこと」
はこちら



製造販売元: **サノフィ株式会社**

〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。
サノフィ e-MR

検索

くすり相談室 0120-109-905
月～金 9:00-17:00

カプリビ、注射用10mgの
製品ページはこちら

