日本標準商品分類番号 873399

医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

カブリビを適正に ご使用いただくために

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］

サノフィ株式会社

sanofi

適正使用のお願い・目次

カブリビ®注射用10mg（一般名：カプラシズマブ、以下、本剤）は、血小板とvon Willebrand因子（VWF）のA1ドメインとの相互作用による微小血栓を、直接的に阻害する世界で初めてのVWFナノボディ抗体薬です。**後天性血栓性血小板減少性紫斑病（後天性TTP）**に対する血漿交換や免疫抑制薬との併用による微小血栓形成阻害を目的に、サノフィとAblynx社によって開発されました。

本冊子では、本剤を適正に使用していただくために、投与患者の選択、投与方法、重大な副作用（出血）の危険性とその対処法等について解説しています。
本剤の使用にあたっては、本冊子、最新の電子化された添付文書、総合製品情報概要をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

目次

作用機序 …… 3

適正使用のための確認事項 …… 4

投与患者の選択 …… 5

投与方法 …… 6

在宅自己投与にあたって …… 7

患者又は介護者（家族等）への説明 …… 8

本剤投与による注意事項～出血のリスクマネジメント～ …… 9

出血が疑われる又は発現した際の対処法 …… 10

臨床成績 …… 12

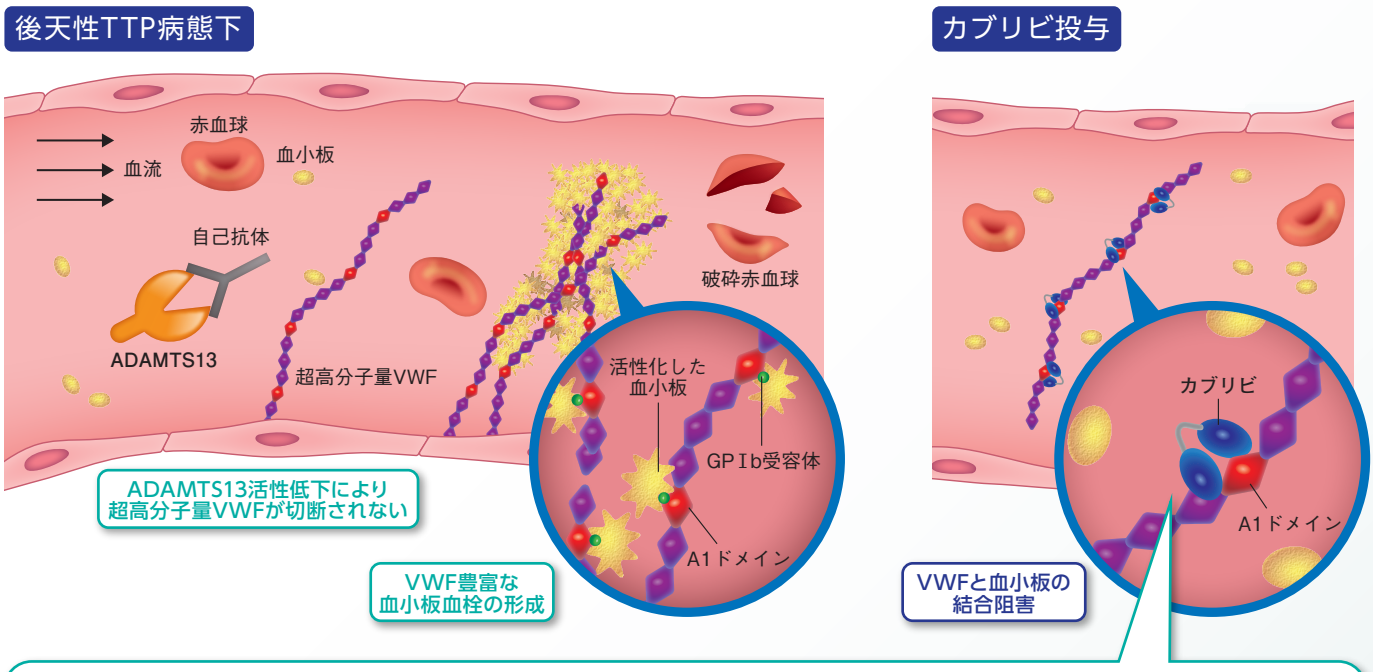
後天性TTPは生命を脅かす可能性のある血栓性微小血管症であり、全身の微小血管に血栓が生じ、顕著な血小板減少、溶血性貧血及び様々な重症度の臓器不全に至ります[1)]。後天性TTPは、主として阻害性自己抗体によるADAMTS13の重度の欠乏（<10%）により発症します[2)]。

ADAMTS13はVWF切断酵素（メタロプロテイナーゼ）で、VWFを適度な大きさに切断し血栓形成を制御していますが、ADAMTS13活性が低下すると、VWFの正常なプロセシングが行われず超高分子量VWF多量体（超高分子量VWF、UL-VWF）が蓄積します。

超高分子量VWFは、球状で立体構造が柔軟な形態で存在しますが、高ずり応力の発生する微小血管内では細長い構造に展開し、血小板結合部位であるA1ドメインが露出します。A1ドメインと血小板膜タンパクGPⅠb受容体が結合し、VWFが豊富な血小板血栓を形成します。

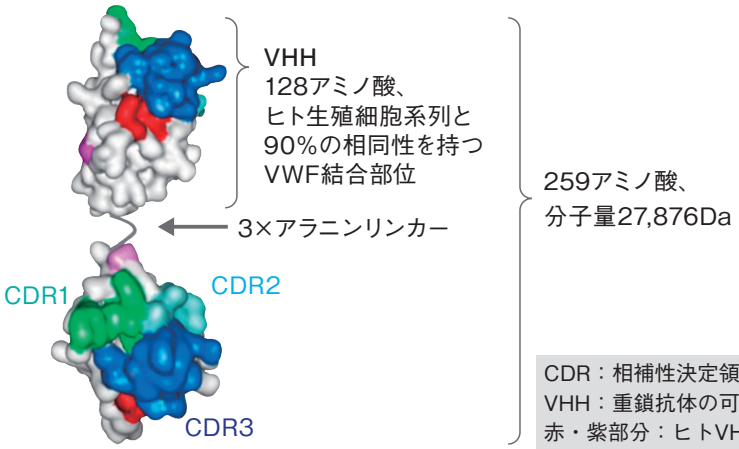
カブリビはVWFのA1ドメインと結合し、VWFを介した血小板の接着及び凝集を抑制することで、血栓の更なる形成を妨げ、全身の微小血管における血栓症の進行を抑制します。

高ずり応力の発生する微小血管内



カブリビの構造[3)]

カブリビは分子量約28kDaのナノボディで、同一の2つのヒト化免疫グロブリンの構成タンパクが、3個のアラニンからなるリンカーによって結合されています。ナノボディは、ラクダ科の動物で天然に産生される、重鎖のみからなる免疫グロブリンの重鎖可変領域から作製される治療用タンパク質の一種で、ヒト免疫グロブリン重鎖可変領域との配列及び構造に関する相同性が高いという特徴を持っています。



CDR：相補性決定領域
VHH：重鎖抗体の可変領域
赤・紫部分：ヒトVHと異なる残基

1）Scully M, et al. Br J Haematol. 2012; 158: 323–335.
2）Sadler JE, Blood. 2008; 112: 11–18.
3）社内資料：カブラシズマブの構造（CTD2.6.1.1）

適正使用のための確認事項

□ 後天性TTPの診断	本剤の臨床試験では、臨床的診断により投与が開始されました。
□ 投与患者の選択 P5参照	**適応とならない患者（禁忌）** **・禁忌に該当する患者** **投与に際し注意が必要な患者** ・活動性の出血又は凝固障害のある患者 ・重度の肝機能障害のある患者 ・妊婦、授乳婦、小児等、高齢者 ・他の薬剤を併用している患者（相互作用）
□ 投与方法 P6参照	本剤の用法及び用量、用法及び用量に関連する注意をご確認ください。
□ 患者又は介護者（家族等）への説明 P8参照	患者又は介護者（家族等）に患者用冊子「カブリビによる治療を始める患者さんへ」と患者安全性カード（「カブリビによる治療を始める患者さんへ」に付帯）を用いて注意事項を説明してください。『カブリビによる治療を始める患者さんへ』は患者又は介護者（家族等）にお渡しください。
□ ADAMTS13検査結果の確認	ADAMTS13検査の結果、後天性TTPの診断が否定された場合（例：ADAMTS13活性が10％以上）は、本剤の投与を速やかに中止してください。 **ADAMTS13検査について** **診断時は最初の血漿交換前に採血を行ってください。**
□ 在宅自己投与にあたって P7参照	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ってください。また、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してください。
□ 投与継続の判断 P6,7参照	血漿交換期間後30日間以降は、患者の後天性TTPの症状又は徴候（ADAMTS13活性の低下持続等）に応じて投与の継続を判断してください。

効能又は効果

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

適応とならない患者（禁忌）

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。）

投与に際し注意が必要な患者

活動性の出血又は凝固障害のある患者

活動性の出血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、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ります。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ってください。

重度の肝機能障害のある患者

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ため、本剤の使用についての情報はありません。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ってください。

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にのみ投与してください。

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してください。

小児等

小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、12歳以上かつ体重40kg以上の小児に対する本剤の投与経験はありません。投与に際しては、必要に応じて血液専門医との連携をお願いいたします。

高齢者

高齢者に対し用量調節や特定の注意喚起が必要となる情報はありません。患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。一般に高齢者では生理機能が低下しています。

他の薬剤を併用している患者（相互作用）

以下の薬剤と併用する場合は、出血の危険性が増大するおそれがあるため注意してください（併用注意）。

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、アルテプラーゼ等）	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ので、治療上の有益性と危険性を評価して慎重に判断してください。投与中は観察を十分に行い、出血の発現に注意してください。	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ります。
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）		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ります。

投与方法

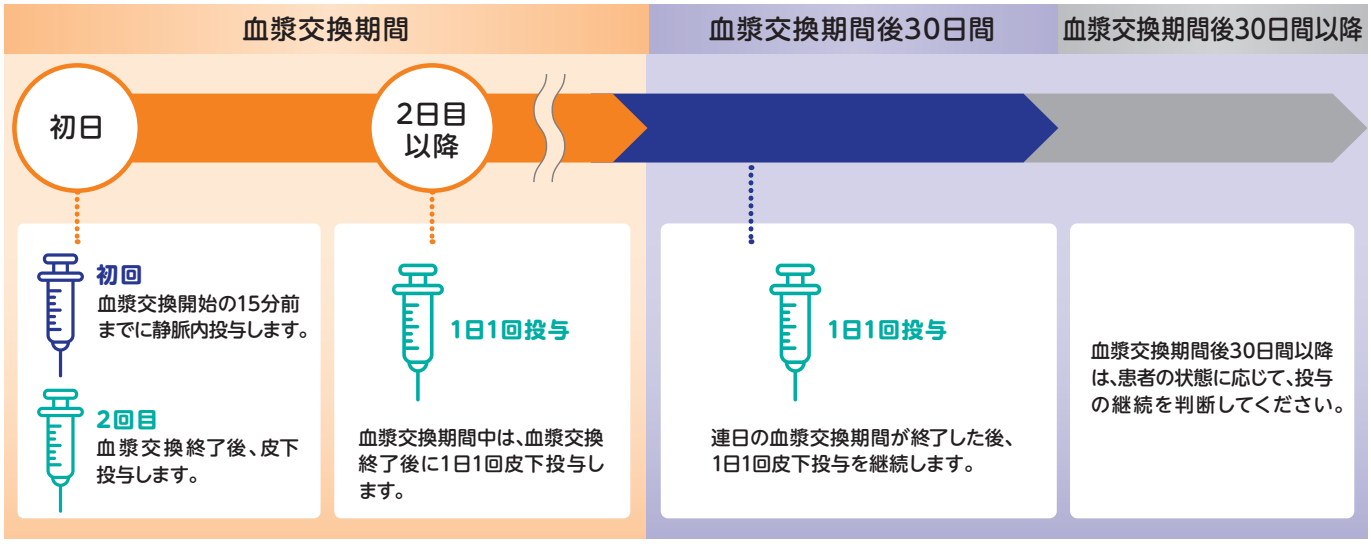
用法及び用量

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を皮下投与します。その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後に1日1回10mgを皮下投与します。血漿交換期間後は、1日1回10mgを30日間皮下投与します。
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ます。

用法及び用量に関連する注意

- 診療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薬による標準療法と併用**してください。また、本剤の投与期間は症例ごとの後天性TTPの再発と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ください。なお、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、治験薬が1回以上投与された被験者では全治験期間における投与期間の中央値は35日であり、最大の投与期間は69日でした[1)]。
- 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**してください。本剤の初回投与は血漿交換開始の15分前までに完了してください。
  ※本剤の臨床試験においては、1回のみの血漿交換療法が許容されていました。
- 血漿交換期間に本剤の投与を忘れた場合は、気づいた時点で速やかに投与してください。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ます。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、次回分から投与してください。
- 血漿交換期間後30日間終了時点で、後天性TTP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TTP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ます。

投与スケジュール



※ 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。

- 本剤投与期間中に**2回以上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、本剤の投与を中止してください。

1）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202試験）（承認時評価資料）

臨床試験での投与継続又は終了の判断基準

海外第Ⅲ相試験（HERCULES試験/ALX0681-C301試験）

投与の延長については、発症したTTPの再燃のいくつかの危険因子を基に判断し、最適化した免疫抑制療法を併用する。ADAMTS13活性プロファイルが10%未満又はその他の後天性TTPの臨床的徴候を示す場合には、治験薬の投与を7日間延長する。延長期間は最長28日間である。投与延長と並行して、免疫抑制療法を最適化しなければならず、30日間の連日血漿交換後期間のWeek3の来院時に実施する。ADAMTS13活性値が10%超の上昇傾向が継続された時又はその他の後天性TTPの所見が改善した時は、遅くとも投与延長の28日目までに治験薬の延長投与の中止を検討する。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202試験/EFC16297試験）

投与の延長については、発症したTTPの再燃の危険因子を基に判断し、最適化した免疫抑制療法を併用する。ADAMTS13活性プロファイルが10%未満又はその他の後天性TTPの臨床的徴候を示す場合には治験薬の投与を1週間延長する。延長期間は最長8週間である。投与延長と並行して、免疫抑制療法を最適化しなければならず、少なくとも30日間の連日血漿交換後期間のWeek3の来院時に実施する。少なくとも1週間の間隔を空けた2回の連続した測定でADAMTS13活性値が10%超となった場合（すなわち、上昇傾向が継続して示された場合）、治験薬の延長投与の中止を検討する。

※本剤投与期間中に**2回以上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、本剤の投与を中止してください。

在宅自己投与にあたって

以下の注意事項を確認した上で、在宅自己投与の適用を判断してください。
なお、適切に投与ができるよう、必要に応じて介護者の方にも十分な説明や教育を行ってください。

注意事項

- 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ってください。また、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してください。
- 本剤を処方する際には、使用方法等の患者教育を十分に実施したのち、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施してください。また、本剤の投与により発現する可能性のある副作用等についても十分説明し、自己投与後何らかの異常が認められた場合や投与後の止血効果が不十分な場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう指導してください。

在宅自己投与に移行する際のステップ

入院				外来
入院中にカブリビ投与開始	自己投与（調製及び皮下注射）に関する指導	患者による自己投与トレーニングを実施	在宅にて適切な治療が行えることを確認	**医師の管理指導のもと在宅自己投与の開始**

本剤の投与方法は医療関係者向け情報サイト「サノフィe-MR」にて動画でご紹介しています。ぜひご視聴ください。

患者又は介護者（家族等）への説明

患者用冊子「カブリビによる治療を始める患者さんへ」と患者安全性カード（「カブリビによる治療を始める患者さんへ」に付帯）を用いて、患者又は介護者（家族等）に以下の注意事項を説明してください。

- □ 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
- □ 本剤の投与により、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こと
- □ 患者が経口抗凝固薬、抗血小板薬又は血栓溶解薬を使用している場合は、出血の徴候及び症状に注意し、出血症状が現れた場合には、速やかに主治医に連絡すること
- □ 待機手術、侵襲的な歯科処置又は他の侵襲的手技を受ける場合は、手術又は処置を行う医師に対して、本剤を投与していることを知らせること
- □ 待機手術又は侵襲的処置が予定されていることについて、本剤を投与している医師に対して知らせること

患者安全性カード（カブリビによる治療を受けている方へ）の使い方

このカードには、治療に関する重要な情報が記載されています。本剤投与期間中と**本剤を最後に投与した日から1週間**は財布等に入れて携帯し、いつでも医師（歯科医師を含む）や薬剤師、看護師に見せられる準備をしておくよう説明してください。

本剤の投与開始日と終了日をご記入ください。

■カブリビを最初に投与した日

年　　月　　日

■カブリビを最後に投与した日

年　　月　　日

※患者さんご自身が記入する場合は、担当の医師にご確認ください。

ご注意いただきたいこと

カブリビは、出血（生命に関わる可能性のある出血を含む）の危険性を高める可能性があります。
次のような症状があらわれたときは、すぐに担当の医師、薬剤師または看護師に連絡してください。

- 異常な出血や内出血（あざ）
- 普段みられない以下の症状
  例：頭痛、息切れ、疲労感、めまい、ふらつきや失神

- 病院で後天性血栓性血小板減少性紫斑病以外の治療や検査、手術等を受ける際にも、医師（歯科医師を含む）、薬剤師または看護師にこのカードを見せてください。
- また、このカードとあわせて、「カブリビを使用する患者さんへ」冊子をよくお読みください。

RMP

カブリビによる治療を受けている方へ

このカードには、治療に関する重要な情報が記載されています。カブリビの投与期間中と、カブリビを最後に投与した日から1週間は、このカードをいつでも医師（歯科医師を含む）、薬剤師または看護師に見せられるよう携帯してください。

サノフィ株式会社

患者名や緊急連絡先、医療機関名等をご記入ください。

患者さんのお名前

■緊急時の連絡先

お名前

電話番号　（　　）

■カブリビの処方を受けている病院

病院名

電話番号　（　　）

担当医師

医療従事 者の方へ

この患者様は、カブリビ（カプラシズマブ）が処方されており、出血の危険性が増加しています。

- カブリビは、後天性血栓性血小板減少性紫斑病の治療薬で、血漿交換や免疫抑制薬と併用して使用します。von Willebrand因子（VWF）と血小板との相互作用を阻害することで、血小板凝集による血栓の生成を抑制します。
- カブリビは、出血（生命に関わる可能性のある出血を含む）の危険性を高める可能性があります。
- 血液凝固障害等の出血に関連する基礎疾患のある患者は注意する必要があります。
- 主に抗血小板薬または抗凝固薬を併用している患者において、生命に関わる致死的な出血の発現が報告されています。
- 出血に対して注意深く観察を行ってください。
- 重大な出血が発現した場合、カブリビの投与を中断してください。また、止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行ってください。
- 待機的手術、侵襲的な歯科処置または他の侵襲的処置の7日前にはカブリビの投与を中止してください。

※詳細は電子化された添付文書（電子添文）をご参照ください。

GS1 (01)14987199524762

2022年11月作成

専用アプリ「添文ナビ®」で読み取ることによりPMDAホームページに掲載された添付文書、電子化された本資料をご覧いただけます。

本剤は、止血の重要なタンパク質であるVWFのA1ドメインに結合することで、血小板とVWFの相互作用による微小血栓の形成を直接的に阻害します。そのため、本剤の投与により出血（生命に関わる可能性のある出血を含む）の危険性が高まる可能性があります。
以下の注意事項を参照し、本剤投与時は患者の状態を十分に観察してください。

重大な副作用

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ります。
- 主に抗血小板薬又は抗凝固薬を併用している患者において、生命に関わる致死的な出血の発現が報告されています。
- 基礎疾患を有し、出血の危険性が高くなる可能性のある患者には慎重に投与してください。
- 抗血小板薬又は抗凝固薬を併用している患者では、出血の危険性が増大する可能性があります（P5参照）。
- 投与に際し注意が必要な患者についてはP5を参照してください。

手術や処置に関する注意事項

- 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**してください。
- 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してください。
- 緊急手術が必要な場合には、止血作用を正常に戻すために臨床的に適切な処置を行ってください。
- 手術に関する患者又は介護者（家族等）への説明はP8を参照してください。

出血が発現した際の対処法

- 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てください。
- 必要に応じて血液専門医とも相談の上、**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**を行ってください。
- 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してください。
- 臨床試験での出血が疑われる又は発現した際の対処法についてはP10を参照してください。

出血の発現状況（国内・海外臨床試験）

後天性TTP患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（HERCULES試験/ALX0681-C301試験）の二重盲検投与期間において、出血関連事象*1の発現状況は、本剤投与群で64.8%（46/71例）、プラセボ群で47.9%（35/73例）でした。
後天性TTP患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202試験/EFC16297試験）において、出血関連事象*1は33.3%（7/21例）に認められました。
海外市販後において、生命を脅かす又は致死的な出血を含む大出血（脳出血・肺出血）*2が報告されています。

＊1 SMQ「出血」［臨床検査用語を除く］［狭義］に基づいて定義（「TTP」を除く）
＊2 大出血の定義：国際血栓止血学会標準化委員会（ISTH SSC）基準
1）致死的な出血
2）重要部位、重要臓器の出血
3）ヘモグロビン値20g/L（1.24mmol/L）以上の低下を伴う出血、又は2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を要する出血

医薬品リスク管理計画書（2022年12月23日版）

出血が疑われる又は発現した際の対処法

臨床試験での救済治療の規定、投与継続又は終了の判断基準と救済治療の実施状況を参考に、必要に応じて血液専門医とも相談の上、迅速に止血作用を正常に戻すための適切な処置を行ってください。

臨床試験での救済治療の規定

海外第Ⅲ相試験（HERCULES試験/ALX0681-C301試験）

出血がみられた全ての被験者は、標準的な医療及び/又は外科的介入によって出血の治療を受けるべきである。過量投与（疑い含む）に伴う臨床的に重要な出血の場合には、標準的な診療に従った出血に対する適切な治療を開始し、治験薬による治療を中断しなければならない。さらに、凝固第Ⅷ因子（FⅧ）又はFⅧ/VWF濃縮製剤による治療の必要性を評価するために、血漿中のVWF抗原（VWF:Ag）濃度及びFⅧ活性（FⅧ:C）を施設毎に測定してもよい。

海外第Ⅲ相試験（POST-HERCULES試験/ALX0681-C302試験）

出血性イベントを経験した全ての被験者は、標準的な医療及び/又は外科的介入を用いて治療されるべきである。VWF製剤は必要に応じてカブリビの中和剤として使用可能である。
過量投与（疑い含む）に伴う臨床的に重要な出血の場合には、標準的な診療に従った出血に対する適切な治療を開始し、治験薬による治療を中断しなければならない。さらに、FⅧ又はFⅧ/VWF濃縮製剤による治療の必要性を評価するために、血漿中のFⅧ:Cを施設毎に測定してもよい。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202試験/EFC16297試験）

緊急治療及び/又は外科的介入を必要とする重度の（生命を脅かす場合も含む）出血がみられ、治験薬の投与中断及び補充療法に対する反応が遅いVWF及び/又はFⅧの著しい低値を伴う場合、被験者への治験薬投与の中断を考慮する。過量投与（疑い含む）に伴う臨床的に関連する出血の場合には、標準的な診療に従い、出血に対する適切な治療を開始し、治験薬による治療を中断しなければならない。さらに、FⅧ又はFⅧ/VWF濃縮製剤による治療の必要性を評価するために、血漿中のVWF:Ag濃度及びFⅧ:Cを施設毎に測定してもよい。止血の治療が必要な時はいつでもレスキュー薬（FⅧ/VWF濃縮製剤）を使用できる。

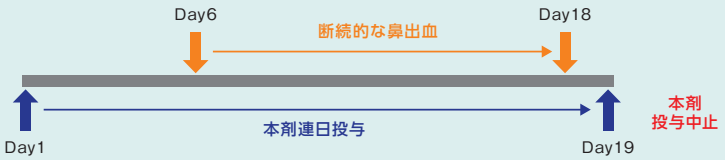
臨床試験での救済治療の実施状況

出血対応事例①（鼻出血）

症例概要：海外第Ⅲ相試験（HERCULES試験/ALX0681-C301試験）

患者：34歳、女性、BMI 33.7kg/m^2
副作用：鼻出血
病歴：TTPの再発エピソードを発現し、本試験に登録
既往歴：不安、頭痛
備考：本試験登録前にプレドニゾロン投与

Day6～：断続的な鼻出血
Day18：1時間以上出血が続き医療機関を受診
〈対応〉VWF/凝固第Ⅷ因子の複合体製剤を単回静脈内投与（4796IU）⇒10分後止血
Day19：重篤な有害事象として報告



本剤投与期間：Day1～19
血漿交換（Day1～4：4日間連続）

	検査値					
	ADAMTS13（%）	血小板数（/L）	RICO活性（%）	FⅧ活性（%）	VWF活性（%）	Hb（g/L）
登録時	14.6	49×10^9	11.8	63.1	36	–
Week2	79.8	399×10^9	11.8	31.9	20	–
Day18	–	315×10^9	–	–	–	122
Day53*	–	–	111.5	208.1	144.3	–

RICO，リストセチン・コファクター
＊最終フォローアップ来院時

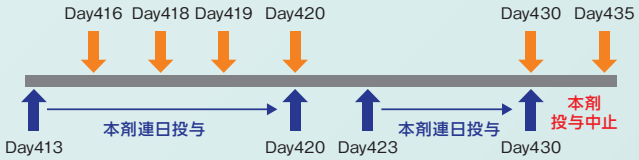
治験実施計画書では、治験薬を一時中断することと規定されていたが、ADAMTS13活性値が正常範囲であったため治験薬投与は再開されず、本事象により投与中止となった。鼻出血は治験薬投与の中止と同日に回復と判断された。他の有害事象の併発はなかった。
本事象は、治験責任医師により「治験薬との因果関係あり」と判定され、血漿交換及び副腎皮質ステロイドの使用との因果関係はなしと判定された。

出血対応事例②（尿道カテーテル使用時の血尿再発）

症例概要：海外第Ⅲ相試験（POST-HERCULES試験/ALX0681-C302試験）

患者：詳細不明
副作用：尿道カテーテル使用時の血尿再発
病歴：海外第Ⅲ相試験（HERCULES試験/ALX0681-C301試験）を完了し、本試験に登録

Day357：形質細胞性骨髄腫（重度）の悪化及び軽度の貧血
Day361：入院を伴う肺炎
Day413：TTP再発により入院
Day416：血尿（是正治療は未実施）
Day418：軽度の鼻出血（是正治療は未実施）
Day419：軽度の尿閉（是正治療は未実施）
Day420：尿路出血（尿道カテーテル内の血栓によるものと特定）により本剤中断
Day421：尿閉から回復
Day423：本剤再開
Day424：尿路出血から回復
Day430：中等度の血尿〈対応〉VWF含有凝固第Ⅷ因子製剤を単回静脈内投与（2000IU）及びfinasteride（経口：5mg）を含む是正治療実施
Day435：血尿から回復
Day436：TTP再発から回復、退院



本剤投与期間：Day414～430（Day420に一時中断、Day423に再開）
血漿交換（Day413～431：19日間連続）

	検査値				
	ADAMTS13（%）	血小板数（/L）	RICO活性（%）	VWF：Ag（%）	Hb（g/L）
ベースライン	9	195×10^9	–	–	118
Day416	39	33×10^9	11.8未満	130.6	–
Day440	28	214×10^9	>300	465	96

RICO，リストセチン・コファクター

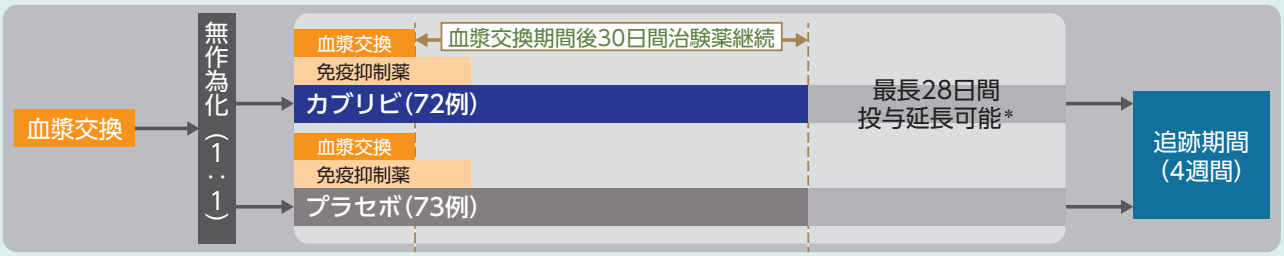
血尿により治験薬の投与は中止された。
Day430に発症した血尿は、Day435に回復したと評価された。Day436に、本被験者はTTPの再発から回復し、退院した。
TTPの再発に対する治験薬との因果関係評価は「おそらく関連なし又は関連なし」であり、副腎皮質ステロイドとの因果関係は否定された。血尿及び尿路からの出血に対する治験薬との因果関係の評価は「関連する可能性あり」であったが、血漿交換及び副腎皮質ステロイドとの因果関係は否定された。

臨床成績 海外第Ⅲ相試験（HERCULES試験/ALX0681-C301試験）（海外データ）

Scully M, et al. N Engl J Med. 2019; 380: 335-346.［利益相反：本試験はAblynx社の支援により行われた。］
社内資料：海外第Ⅲ相試験（HERCULES試験/ALX0681-C301試験）（承認時評価資料）

試験概要

目　　的：後天性TTPの標準治療（血漿交換等※）にカブリビを追加投与したときの有効性及び安全性の評価
対　　象：後天性TTPと診断され、血漿交換が必要で無作為化前に血漿交換を1回受けた患者145例
試験デザイン：海外、第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験（プラセボ対照）



TTP再発の場合、オープンラベルでのカブリビ投与が許容

<投与方法>
初回：治験薬10mgを血漿交換開始6時間から15分前に急速静脈内投与、2回目以降：治験薬10mgを血漿交換終了から2時間以内に連日皮下投与

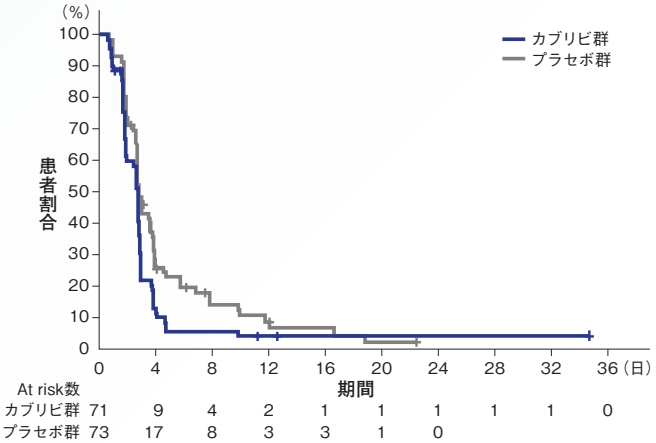
※：血漿交換は血小板数が15万/μL以上になってから、少なくとも2日間継続。標準治療として血漿交換の他、免疫抑制薬［（メチル）プレドニゾロン†又は（メチル）プレドニゾン（本邦未承認）を1mg/kg/日以上静脈内又は経口投与し、血漿交換中止後1週間継続投与。その後漸減・中止。］の投与が必須とされた。
＊：後天性TTPの症状又は徴候（ADAMTS13活性低下持続等）を示す場合　　†：本邦ではTTP保険適用外

層別因子：神経学的合併症の重症度（Glasgow coma scale：GCS12以下又はGCS13～15）
プレドニゾロンの本邦における用法及び用量：通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1日量として100mg/m²（体表面積）まで投与できる。川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして1日2mg/kg（最大60mg）を3回に分割経口投与する。
メチルプレドニゾロンの本邦における用法及び用量（抜粋）：〈急性循環不全〉出血性ショック：通常、メチルプレドニゾロンとして1回125～2000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。感染性ショック：通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1回1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

主要評価項目：血小板数の正常化までの期間
副次評価項目：◆ 治験薬投与期間中の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割合
◆ 全治験期間のTTP再発の割合、難治性TTPの割合、全ての又は各臓器障害マーカー正常化までの期間、各期間死亡率、血漿交換日数及び総血漿量、各期間の入院日数及びICU入室日数、PK及びPD、安全性など

有効性

血小板数の正常化までの期間（主要評価項目）（検証的解析結果）



血小板数の正常化：最初に血小板数が15万/μL以上となった後5日以内に血漿交換を中止

	カブリビ群※（n=72）	プラセボ群※（n=73）
25パーセンタイル（95%CI）	1.75日（1.65, 1.87）	1.94日（1.70, 2.64）
中央値（95%CI）	2.69日（1.89, 2.83）	2.88日（2.68, 3.56）
75パーセンタイル（95%CI）	2.95日（2.85, 3.81）	4.50日（3.78, 7.79）
ハザード比	1.55（95%CI：1.09, 2.19）*1（p=0.01*2）	

Kaplan-Meier法
＊1：Cox比例ハザードモデル
＊2：層別log-rank検定、層別因子：GCS（GCS12以下又はGCS13～15）

TTP関連死、TTP再発、重大な血栓塞栓性イベント、難治性TTP、死亡の割合（副次評価項目）

例数（%）	カブリビ群※（n=72）	プラセボ群※（n=73）	p値*1
治験薬投与期間中（ITT集団）			
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（副次評価項目）	9（12）	36（49）	<0.001
TTP関連死（副次評価項目）	0	3（4）	—
TTP再発（副次評価項目）	3（4）	28（38）	—
重大な血栓塞栓性イベント（副次評価項目）	6（8）	6（8）	—
難治性TTP（副次評価項目）	0	3（4）	0.06
全治験期間中（ITT集団）			
死亡*2（副次評価項目）	1（1.4）	3（4.1）	—
TTP再発（副次評価項目）	9（12）	28（38）	<0.001

＊1：GCS分類で調整したCMH検定、＊2：治験責任医師により全てTTP関連死と判定された。
カブリビ群で追跡期間中に認められたTTP関連死1例について、治験責任医師によりカブリビとの因果関係は否定された。

※：両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

安全性

安全性解析対象集団において、全治験期間中の有害事象は、カブリビ群で68例(95.8%)、プラセボ群で66例(90.3%)に認められました。
主な全治験期間中の重篤な有害事象*1(2%以上)は、カブリビ群で鼻出血4例(5.6%)及び頭痛2例(2.8%)、プラセボ群でアナフィラキシー性輸血反応3例(4.1%)及び敗血症性ショック2例(2.7%)でした。
投与中止に至った有害事象は、カブリビ群で上部消化管出血、鼻出血、TTP、心筋梗塞、心室細動各1例(1.4%)、プラセボ群でTTP 2例(2.7%)、卒中の出血性変化、低酸素症、深部静脈血栓症、頚静脈血栓症、心筋梗塞、アナフィラキシー性輸血反応及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各1例(1.4%)でした。
全治験期間中の死亡に至った有害事象は、カブリビ群で追跡期間中に脳虚血1例(1.4%)が認められましたが、カブリビとの因果関係は否定されました。プラセボ群では、卒中の出血性変化、TTP及び低酸素症各1例(1.4%)による死亡が認められました。

全治験期間中の安全性の概要

例数(%)	カブリビ群※(n=71)	プラセボ群※(n=73)
全有害事象*1	**68(95.8)**	**66(90.3)**
重篤な有害事象*1	23(32.4)	12(16.4)
投与中止に至った有害事象	5(7.0)	9(12.3)
死亡に至った有害事象	1(1.4)	3(4.1)
出血性有害事象*2	46(64.8)	35(47.9)
重篤な出血性有害事象*2	8(11.3)	1(1.4)

*1:TTPを除く、*2:TTP及びTMAを除く
有害事象名はMedDRA/J ver.20.0を用いて読み替えた。
※:両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

いずれかの群で5%以上に発現した有害事象(全治験期間中)

例数(%)	カブリビ群※(n=71)	プラセボ群※(n=73)
全有害事象(TTPを除く)	**68(95.8)**	**66(90.3)**
一般・全身障害及び投与部位の状態	37(52.1)	36(49.3)
カテーテル留置部位出血	5(7.0)	5(6.8)
疲労	10(14.1)	6(8.2)
発熱	10(14.1)	6(8.2)
末梢性浮腫	4(5.6)	7(9.6)
無力症	3(4.2)	4(5.5)
胸痛	1(1.4)	5(6.8)
カテーテル留置部位疼痛	1(1.4)	5(6.8)
注射部位疼痛	1(1.4)	4(5.5)
疼痛	4(5.6)	1(1.4)
胃腸障害	36(50.7)	27(37.0)
悪心	10(14.1)	7(9.6)
歯肉出血	13(18.3)	1(1.4)
便秘	7(9.9)	5(6.8)
下痢	7(9.9)	5(6.8)
腹痛	5(7.0)	4(5.5)
嘔吐	3(4.2)	4(5.5)
神経系障害	32(45.1)	27(37.0)
頭痛	16(22.5)	6(8.2)
浮動性めまい	7(9.9)	8(11.0)
錯感覚	8(11.3)	6(8.2)
皮膚及び皮下組織障害	23(32.4)	28(38.4)
蕁麻疹	12(16.9)	5(6.8)
発疹	5(7.0)	9(12.3)
そう痒症	5(7.0)	6(8.2)
点状出血	4(5.6)	5(6.8)
斑状出血	2(2.8)	4(5.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	32(45.1)	14(19.2)
鼻出血	23(32.4)	2(2.7)
呼吸困難	7(9.9)	2(2.7)
血液及びリンパ系障害	6(8.5)	8(11.0)
貧血	4(5.6)	6(8.2)

※:両群で、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

例数(%)	カブリビ群※(n=71)	プラセボ群※(n=73)
感染症及び寄生虫症	25(35.2)	16(21.9)
尿路感染	4(5.6)	4(5.5)
ウイルス性上気道感染	4(5.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害	20(28.2)	20(27.4)
四肢痛	4(5.6)	6(8.2)
関節痛	4(5.6)	3(4.1)
背部痛	5(7.0)	3(4.1)
筋力低下	4(5.6)	2(2.7)
代謝及び栄養障害	15(21.1)	26(35.6)
低カリウム血症	6(8.5)	14(19.2)
高血糖	4(5.6)	4(5.5)
低カルシウム血症	1(1.4)	5(6.8)
精神障害	16(22.5)	22(30.1)
不眠症	6(8.5)	8(11.0)
不安	4(5.6)	6(8.2)
激越	5(7.0)	4(5.5)
傷害、中毒及び処置合併症	11(15.5)	18(24.7)
挫傷	5(7.0)	10(13.7)
血管障害	15(21.1)	14(19.2)
高血圧	4(5.6)	8(11.0)
低血圧	4(5.6)	2(2.7)
心臓障害	16(22.5)	14(19.2)
洞性頻脈	4(5.6)	3(4.1)
頻脈	2(2.8)	4(5.5)
臨床検査	10(14.1)	12(16.4)
腎及び尿路障害	8(11.3)	11(15.1)
血尿	5(7.0)	2(2.7)
生殖系及び乳房障害	12(16.9)	4(5.5)
膣出血	4(5.6)	2(2.7)
眼障害	8(11.3)	7(9.6)
霧視	5(6.8)	5(7.0)

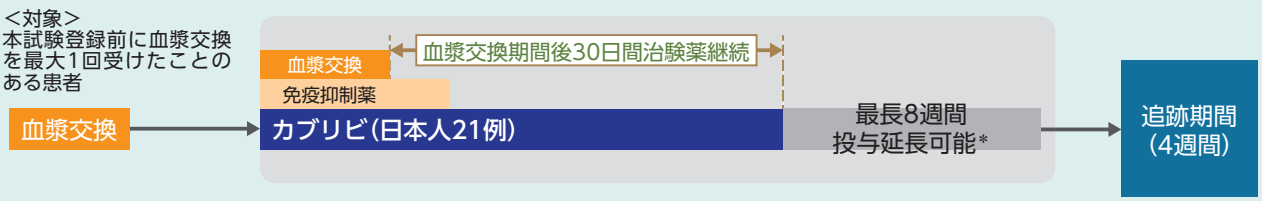
有害事象名はMedDRA/J ver.20.0を用いて読み替えた。

臨床成績 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202試験）

社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202試験）（承認時評価資料）

試験概要

目　　的：後天性TTPの標準治療（血漿交換等※）にカブリビを追加投与したときの有効性及び安全性の評価
対　　象：後天性TTPと診断され、血漿交換が必要で本試験登録前に血漿交換を最大1回受けた日本人患者21例
試験デザイン：国内、第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、非盲検、単群試験



<投与方法>
初回：治験薬10mgを血漿交換開始6時間から15分前に急速静脈内投与、2回目以降：治験薬10mgを血漿交換終了から2時間以内に連日皮下投与
※：血漿交換は血小板数が15万/μL以上になってから、少なくとも2日間継続。標準治療として血漿交換の他、免疫抑制薬［メチルプレドニゾロン†1g/日を3日間静脈内投与、又はプレドニゾロン†1mg/kg/日を血漿交換中止後1週間まで静脈内又は経口投与。その後漸減・中止。］の投与が必須とされた。
＊：後天性TTPの症状又は徴候（ADAMTS13活性低下持続等）を示す場合
†：本邦ではTTP保険適用外

プレドニゾロンの本邦における用法及び用量：通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1日量として100mg/m²（体表面積）まで投与できる。川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして1日2mg/kg（最大60mg）を3回に分割経口投与する。メチルプレドニゾロンの本邦における用法及び用量（抜粋）：〈急性循環不全〉出血性ショック：通常、メチルプレドニゾロンとして1回125～2000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。感染性ショック：通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1回1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mgを追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

主要評価項目：全治験期間におけるTTP再発の割合
副次評価項目：◆ 治験薬投与期間中又は追跡期間中のTTP再発の割合
◆ 治験薬投与期間中のTTP関連死の割合、1件以上の重大な血栓塞栓性イベント発生率、難治性TTPの割合
◆ 血小板数の正常化までの期間、全ての又は各臓器障害マーカー正常化までの期間、PK及びPD、安全性　など

有効性

TTP再発の割合（全治験期間中）（主要評価項目）

全治療期間における評価可能な患者（per-protocol：PP集団）において全治験期間中のTTP再発の割合は6.7%（1例）であり、事前に規定した本試験の成功基準である20%を下回りました。

TTP関連死、難治性TTP、重大な血栓塞栓性イベントの割合（副次評価項目）

例数（%）	カブリビ群※（PP集団）（n=15）	カブリビ群※（mITT集団）（n=21）
治験薬投与期間中		
TTP関連死	0	0
難治性TTP	0	0
重大な血栓塞栓性イベント	0	2（9.5）

※：カブリビ群において、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

安全性

安全性解析対象集団において、全治験期間中の有害事象は21例（100%）に認められました。
全治験期間中の重篤な有害事象は、急性胆嚢炎・肺胞出血、肝機能異常・TTP、C型肝炎・誤嚥性肺炎、消化管穿孔、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各1例（4.8%）でした。
全治験期間中に投与中止に至った有害事象は、肝機能異常及び肺胞出血が各1例（4.8%）でした。
全治験期間中に死亡に至った有害事象はありませんでしたが、治験薬投与終了後33日目に下部消化管出血による死亡が1例認められました。治験責任医師によりカブリビとの因果関係は否定されました。
出血性有害事象は7例（33.3%）で発現し、その内訳は、鼻出血及び胃腸出血が各2例（9.5%）、肺胞出血、挫傷、創傷出血、皮下出血、紫斑及び注射部位出血が各1例（4.8%）でした。そのうちカブリビとの因果関係が否定できない重篤な出血性有害事象は、肺胞出血1例（4.8%）でした。

安全性の概要（全治験期間中）

例数（%）	カブリビ群※（n=21）
全有害事象	**21（100）**
重篤な有害事象	5（23.8）
投与中止に至った有害事象	2（9.5）
死亡に至った有害事象	0
出血性有害事象*1	7（33.3）
血栓塞栓性イベント	2（9.5）
過敏性反応	12（57.1）

*1：TTPを除くMedDRA標準検索式「出血（検査項目を除く）」（狭義）に基づく

5%以上に発現した有害事象（全治験期間中）

例数（%）	カブリビ群※（n=21）
全有害事象	**21（100）**
胃腸障害	13（61.9）
便秘	9（42.9）
肛門紅斑	2（9.5）
胃腸出血	2（9.5）
悪心	2（9.5）
皮膚及び皮下組織障害	12（57.1）
蕁麻疹	4（19.0）
発疹	3（14.3）
感染症及び寄生虫症	9（42.9）
医療機器関連感染	2（9.5）
口腔カンジダ症	2（9.5）
臨床検査	9（42.9）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3（14.3）
心電図QT延長	2（9.5）

※：カブリビ群において、血漿交換の他、免疫抑制薬の投与が必須とされた。

例数（%）	カブリビ群※（n=21）
代謝及び栄養障害	8（38.1）
低カリウム血症	4（19.0）
低マグネシウム血症	2（9.5）
精神障害	7（33.3）
不眠症	6（28.6）
傷害、中毒及び処置合併症	6（28.6）
アレルギー性輸血反応	4（19.0）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5（23.8）
鼻出血	2（9.5）
肝胆道系障害	4（19.0）
肝機能異常	2（9.5）

有害事象名はMedDRA/J ver.24.0を用いて読み替えた。

専用アプリ「添文ナビ®」で読み取ることによりPMDAホームページに掲載された添付文書、電子化された本資料をご覧いただけます。紙媒体でご入用の場合には、当社医薬情報担当者又は下記問い合わせ先までご連絡くださいますようお願い申し上げます。

(01)14987199324762

【紙媒体の添付文書請求先】
サノフィ株式会社
カスタマー・サポート・センター（フリーダイヤル0120-852-297）
［受付時間］月～金 8:45～18:00（祝日・会社休日を除く）

電子化された添付文書を閲覧する
➡専用アプリ「添文ナビ®」を利用する

資料請求先：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

2024年4月
PV.CBL.RMP.24.047