

審議結果報告書

令和 4 年 8 月 29 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 カブリビ注射用10mg
〔一 般 名〕 カプラシズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 サノフィ株式会社
〔申請年月日〕 令和4年2月10日

〔審 議 結 果〕

令和4年8月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

〔承 認 条 件〕

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。
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集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。

審査報告書

令和4年8月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	カブリビ注射用 10 mg
〔一 般 名〕	カブラシズマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	令和4年2月10日
〔剤形・含量〕	1 バイアル中にカブラシズマブ（遺伝子組換え）12.5 mg を含有する用時溶解注射剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
〔本 質〕	カブラシズマブは、遺伝子組換え一本鎖二価モノクローナル抗体（VH-VH）であり、1～128 番目及び 132～259 番目は、それぞれヒト化抗ヒトフォン・ヴィレブランド因子（vWF）抗体の可変部からなり、相補性決定部はいずれもラマ H 鎖抗体に由来する。カブラシズマブは、259 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。 Caplacizumab is a recombinant single-chain bivalent monoclonal antibody (VH-VH) composed of variable regions of humanized anti-human von Willebrand factor (vWF) antibody at positions 1 – 128 and 132 – 259, whose complementarity-determining regions are derived from heavy-chain antibody from <i>Lama glama</i>. Caplacizumab is a protein consisting of 259 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列：

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGRFTS YNPMGWFRQA PGKGRELVA
      |
ISRTGGSTYY PDSVEGRFTI SRDNAKRMVY LQMNSLRAED TAVYYCAAAG
      |
VRAEDGRVRT LPSEYTFWQG GTQVTVSSAA AEVQLVESGG GLVQPGGSLR
      |
LSCAASGRTF SYNPMGWFRQ APKGRELVA AISRTGGSTY YPDSVEGRFT
      |
ISRNAKRMV YLQMNSLRAE DTAVYYCAA GVRAEDGRVR TLPSEYTFWG
      |
QGTQVTVSS
```

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

模式図：



分子式： $C_{1213}H_{1891}N_{357}O_{380}S_{10}$

分子量：27876

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（30 薬）第 416 号、令和 2 年 6 月 5 日付け薬生薬審発 0605 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、出血、重篤な過敏症反応等のリスク、再投与時の安全性、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児への使用時の情報等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

[用法及び用量]

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

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

[承認条件]

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。
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。

審査報告（1）

令和4年7月7日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] カブリビ注射用 10 mg
[一 般 名] カプラシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和4年2月10日
[剤形・含量] 1 バイアル中にカプラシズマブ（遺伝子組換え）12.5 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

[申請時の用法・用量]

成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、本剤の投与初日は、血漿交換前に10 mgを静脈内投与後、同日の血漿交換終了後に10 mgを皮下投与する。その後の血漿交換期間中は、血漿交換後に1日1回10 mgを連日皮下投与する。血漿交換期間後は、1日1回10 mgを30日間皮下投与する。なお、基礎免疫疾患が持続していることを示す徴候（ADAMTS13活性の低下持続等）が認められる場合は、免疫抑制の最適化を実施し、基礎免疫疾患の徴候が消失するまで30日間を超えて投与を延長すること。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	32
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	73
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	74

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

vWF は、血管損傷部位への血小板動員に重要な高分子の血漿糖タンパク質であり、凝固第 VIII 因子の担体としての作用も有する。主に血管内皮細胞で産生され循環血中に分泌された超高分子量 (UL) vWF 多量体が、特異的切断酵素である ADAMTS13 により止血機能に適切な標準的な分子量の vWF 多量体に切断される。通常、vWF の A1 ドメイン上の血小板 GPIb-IX-V 受容体との結合部位は分子内に埋もれており、生体内での固定化時又はずり応力により露出することで血小板と結合可能な活性化状態になり、血小板を動員する。一方で、ULvWF は血小板と結合しやすい構造をとっており、微小血管等の高ずり応力の状況下で自然発生的に血小板との結合、血小板接着・凝集を引き起こす。

TTP は、ADAMTS13 の活性低下により蓄積した ULvWF 多量体と血小板が結合し、微小血管に血小板血栓が形成され、血小板消費性の血小板減少症、溶血性貧血、血小板血栓による局所虚血や臓器障害等を呈する疾患である。TTP は、ADAMTS13 遺伝子異常に起因する先天性 TTP と、ADAMTS13 に対する自己抗体産生に起因する後天性 TTP に分類される。

本薬は、Ablynx 社により創製された、ラマ由来のヒト化抗ヒト vWF 抗体の重鎖可変領域がトリアラニンリンカーによって結合した遺伝子組換え一本鎖二価モノクローナル抗体である。本薬は、vWF の A1 ドメインに結合し、vWF と血小板との相互作用を阻害することにより、vWF を介した血小板の接着及び凝集を抑制すると考えられている。

海外では、本薬の臨床開発は Ablynx 社により 2007 年から開始され、後天性 TTP に係る効能・効果について、欧州では成人を対象に 2018 年 8 月、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児を対象に 2020 年 6 月、米国では成人を対象に 2019 年 2 月にそれぞれ承認され、2022 年 6 月時点で 40 カ国以上で承認されている。

本邦では、2019 年 10 月から臨床試験が開始され、今般、申請者により、国内外の臨床試験成績等に基づき、「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」を申請効能・効果として医薬品製造販売承認申請がなされた。

なお、本薬は、「血栓性血小板減少性紫斑病」を予定される効能・効果として、2020 年 6 月 5 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(30 薬) 第 416 号、令和 2 年 6 月 5 日付け薬生薬審発 0605 第 1 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

遺伝子組換えヒト vWF の A1 ドメインで免疫したラマ由来組織 (B 細胞を含む) の RNA から作製されたファージディスプレイライブラリから、vWF の A1 ドメインへの特異的結合を指標に一本鎖モノクローナル抗体が選択された。当該一本鎖モノクローナル抗体配列は 2 価化、最適化及びヒト化が行われ、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体で形質転換した大腸菌から、本薬の製造に最適なクローンが選択され、当該クローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB、EPC 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、大腸菌以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素 (気相) で保存される。MCB 及び WCB の更新予定はない。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、前発酵、発酵、ハーベスト、清澄化、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー、ろ過・プール・分割、[REDACTED]クロマトグラフィー（最終精製）、[REDACTED]、[REDACTED]、希釈・調製・プール、ろ過・充填、及び前凍結処理・保管・試験工程からなる。

重要工程は、前発酵、発酵、ハーベスト、清澄化、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー、[REDACTED]クロマトグラフィー（最終精製）、[REDACTED]、希釈・調製・プール及びろ過・充填工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で、生物由来の原料等は使用されていない。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。なお、海外第 I 相試験（ALX0681-C103 試験）、国内第 II/III 相試験（ALX0681-C202 試験）、海外第 III 相試験（ALX0681-C301 試験）及び海外第 IIIb 相試験（ALX0681-C302/LTS16371 試験）では [REDACTED] 原薬を用いて製造された製剤が使用された。

・ 製法 A から製法 B：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]

・ 製法 B から申請製法：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、ジスルフィド結合、翻訳後修飾、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	[REDACTED]、[REDACTED]、分子量、吸光係数
生物学的性質	[REDACTED] 活性 [REDACTED] 阻害活性

生物学的性質について、[REDACTED] 及び [REDACTED] 活性が確認された。また、[REDACTED] 阻害する活性が、[REDACTED] 及び [REDACTED] により確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、[REDACTED] 不純物 A*
[REDACTED] 不純物 B* [REDACTED] 不純物 C* 及び [REDACTED] 不純物 D* が目的物質関

連物質とされた。不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I*、不純物J*、不純物K* 及び不純物L* が目的物質由来不純物とされた。目的物質関連物質のうち、不純物A*、不純物B* 及び不純物C* は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。目的物質由来不純物のうち、不純物E*、不純物F*、不純物G*及び不純物H* は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主由来DNA、エンドトキシン、不純物M*、不純物N*、不純物O*、不純物P* 及び元素不純物が製造工程由来不純物とされた。製造工程由来不純物は製造工程で十分に除去されることが確認されている。エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、HCP及び宿主由来DNAは原薬の規格及び試験方法によりそれぞれ管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SDS キャピラリー電気泳動、ペプチドマップ、CEX-HPLC、SPR）、浸透圧、pH、純度試験（SDS キャピラリー電気泳動、SE-HPLC、RP-HPLC、ペプチドマップ、HCP（ELISA）、宿主由来DNA）、エンドトキシン、微生物限度、力価（SPR）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表2のとおりである。

表2 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		3	℃以下	ヵ月	バッグ
加速試験		3	±℃	ヵ月	
苛酷試験		3	±℃/±%RH	ヵ月	

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験では、の増加、及び不純物B*の増加傾向が認められた。苛酷試験では、及び不純物B*の増加、並びに及びの低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、バッグを用いて℃以下で保存するとき、ヵ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、凍結乾燥製剤及び予め注射用水がシリンジに充てんされた添付溶解液からなるコンビネーション製品である。

凍結乾燥製剤は、1 ガラスバイアル (2 mL) あたり原薬 12.5 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物、精製白糖及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、注射液調製及び投与時の損失を考慮し、注射用水 1 mL を用いて溶解した際に本薬 10 mg を投与できるよう、表示量に対して過量に充てんされている。

添付溶解液は、ガラス製シリンジ (1.5 mL) に充てんされた 1 mL の日局注射用水 (容器入り) である。

2.2.2 製造方法

凍結乾燥製剤の製造工程は、バルク原薬の解凍・取り出し、原薬溶液のプール・攪拌、予備ろ過、無菌ろ過、充填・半打栓、凍結乾燥・打栓、巻き締め、目視検査・保管・試験及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[]、[]、[]、[] 及び [] 工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

凍結乾燥製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、[]、[] 及び [] である。なお、主な臨床試験では [] の製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性及び薬物動態（「6.1.1 生物学的同等性試験」の項参照）に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認された。

2.2.4 製剤の管理

凍結乾燥製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[]、[]、[]）、浸透圧、水分、pH、純度試験（SDSキャピラリー電気泳動 []、SE-HPLC、RP-HPLC、CEX-HPLC、[]）、エンドトキシン、製剤均一性（含量均一性）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶解時間、力価（SPR）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

凍結乾燥製剤の主要な安定性試験は、表3のとおりである。なお、安定性試験で用いたロットの原薬及び製剤の製法はいずれも [] である。

表3 凍結乾燥製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	60 カ月	ガラスバイアル及び ブチルゴム栓
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH	60 カ月	
苛酷試験	3	40±2℃/75±5%RH	24 カ月	
光安定性	2	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験では、不純物B* 及び [] の増加傾向が認められた。苛酷試験では [] カ月までに、不純物B* 及び [] の増加、[] の低下が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

の生物活性を SPR により管理することは適切であり、競合 ELISA を規格に設定する必要はないと考える。なお、今後、製造方法の大きな変更等の際には、リスクに基づく評価を行い、競合 ELISA による評価を検討することも含め、適切な特性解析を行うこととする。

機構は、本薬が糖鎖修飾や複雑な高次構造を有さない一本鎖二価モノクローナル抗体であること、並びに原薬及び製剤の長期保存試験において、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかったことを踏まえると、申請者の説明は妥当と考える。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト vWF に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-2)

ヒト精製 vWF (2.63 mg/mL¹⁾ から 3 倍希釈系列) とともに本薬 (5 pmol/L) をインキュベート後、遊離型の本薬を vWF 吸着ビーズ上に捕捉し、本薬の vWF に対する結合親和性を検討した結果、K_D 値 (平均値 [95%CI]) は 3.76 [2.91, 4.61] pmol/L であった。

3.1.1.2 vWF の A1 ドメインに対する本薬の結合領域の解析 (CTD 4.2.1.1-1)

vWF の A1 ドメイン及び本薬の一価構成タンパク質である PMP12A2hum1 の複合体の X 線結晶構造解析を行った結果、本薬は vWF の A1 ドメイン上の血小板膜糖タンパク複合体である GPIb-IX-V の結合領域とは重複しないエピトープに結合することが示された。

3.1.1.3 血小板接着及び凝集に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

ヒト精製 vWF、ヒト I 型又は III 型コラーゲンでコートしたカバースリップをフローチャンバー内に設置し、健康被験者から採取した全血 (5 mL) に本薬 (0~0.6 µg/mL) を添加し、高ずり応力条件下 (1600 s⁻¹) で灌流させ、カバースリップ上の血小板血栓をメイギムザ染色し、光学顕微鏡下で血小板接着に対する作用を表面被覆率を指標に評価した。その結果、本薬は I 型及び III 型コラーゲン、並びに vWF への血小板接着をいずれも濃度依存的に阻害した。III 型コラーゲンでコートしたカバースリップをフローチャンバー内に設置し、健康被験者から採取した全血 (5 mL) に本薬 (0 又は 0.8 µg/mL) を添加し、様々なずり応力条件下 (100~2500 s⁻¹) で灌流させることで血小板接着に対する作用を同様に評価した結果、本薬は III 型コラーゲンへの血小板接着をずり応力依存的に阻害し、1500 s⁻¹ 以上で完全に阻害した。

健康被験者由来の多血小板血漿に本薬 (0~0.4 µg/mL) を添加しインキュベート後、リストセチン (2 mg/mL) を添加し血小板凝集を誘導した。アグリゴメーターを用いて RIPA を計測した結果、本薬は濃度依存的に RIPA を阻害し、0.3 µg/mL 以上の濃度で完全に阻害した。同様に、健康被験者由来の多血小板血漿に本薬 (1 µg/mL) を、リストセチン (2 mg/mL) による凝集反応開始時、血小板凝集の最大の 15、30、35、40 及び 60% 時点で添加し、血小板凝集過程に対する作用を検討した結果、いずれの時点においても本薬添加後に RIPA の進行が停止した。

ヒト血小板でコートしたプレートに、インキュベートしたヒト精製 vWF (1 µg/mL)、リストセチン (1.5 mg/mL) 及び本薬 (0~10 µg/mL) の混合物を添加し、競合 ELISA により vWF の血小板への結合

¹⁾ vWF をモル濃度表記とする場合、単量体 1 個あたりの分子量 250 kDa を用いた濃度として表す。

量を測定した。その結果、本薬は濃度依存的に vWF の血小板への結合を阻害し、IC₅₀ は 0.23 nmol/L であり、1.43 nmol/L (vWF のモル濃度 (4 nmol/L) の約 30%) で完全に阻害した。

ヒト精製 vWF でコートしたプレートに、本薬 (50 µmol/L から 3 倍希釈系列) 又は陽性対照として ADAMTS13 活性中和モノクローナル抗体 Mab4245 (1.5 µmol/L から 3 倍希釈系列) を添加後、遺伝子組換えヒト ADAMTS13 (3.65 µg/mL) を添加しインキュベート後、ELISA により ADAMTS13 の vWF への結合量を測定した。その結果、Mab4245 は濃度依存的に ADAMTS13 の vWF への結合を阻害したが、本薬による阻害はみられなかった。

3.1.1.4 ヒト ULvWF への血小板接着に対する作用 (CTD 4.2.1.1-4)

ヒト臍帯静脈から採取した内皮細胞を接着させたカバーガラスをフローチャンバー内に設置し、ヒスタミン (1 µmol/mL) 刺激によりその表面に紐状の ULvWF スtring を分泌させた。本薬 (0、0.2、2.0 又は 10.0 µg/mL) を添加した緩衝液 (HEPES、pH 7.4) 及び後天性 TTP 患者由来の血漿のそれぞれに健康被験者由来の血小板を添加し、低ずり応力条件下 (100~300 s⁻¹) でフローチャンバー内に灌流させることで ULvWF に結合した血小板 String を形成させ、リアルタイムビデオ顕微鏡下で評価した。その結果、緩衝液及び後天性 TTP 患者由来の血漿の添加下いずれにおいても、本薬非添加群では血小板 String の形成が認められたが、本薬添加群ではいずれの濃度においても血小板 String の形成は認められなかった。また、同様に、本薬を添加せずに血小板 String 形成させ、その後に本薬 (10.0 µg/mL) を添加した系で検討した結果、本薬は既に形成された血小板 String に影響を及ぼさなかった。さらに、本薬を添加せずに血小板 String 形成させ、その後に ADAMTS13 供給源である健康被験者由来血漿を添加後、本薬 (10.0 µg/mL) を添加した系で検討した結果、本薬は ADAMTS13 による血小板 String の切断に影響を及ぼさなかった。

3.1.1.5 各動物種の vWF との交差反応性 (CTD 4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、4.2.2.1.1-10)

vWF に対する本薬の種交差反応性を SPR、ELISA 及び競合 ELISA により検討した結果、本薬の交差反応はヒヒ、カニクイザル、アカゲザル、ブタ、ミニブタ及びモルモットの vWF で認められ、マウス、ウサギ、ラット及びイヌの vWF では認められなかった。ヒト、カニクイザル及びモルモット (各 4~6 例) の多血小板血漿に本薬を添加し、RIPA をアグリゴメーターを用いて計測した結果、RIPA の完全な阻害に必要な濃度は、ヒト、カニクイザル及びモルモットでそれぞれ 0.4、1 及び 1~10 µg/mL であった。

本薬と種々の動物の vWF の親和性の差を定量するため、各動物種の遺伝子組換え vWF の A1 ドメインを用いた SPR により検討したところ、ヒト vWF の A1 ドメインに対して本薬は不可逆的な結合を示し、親和定数の算出が不可能であった。本薬の一価構成タンパクである PMP12A2hum1 を用いて各動物種の遺伝子組換え vWF の A1 ドメインに対する親和性を検討した結果、PMP12A2hum1 の各動物種の vWF に対する K_D 値は、ヒト、カニクイザル、モルモット及びマウスでそれぞれ 1.05、0.87~1.11、14.5 及び 160 nmol/L であった。

抗 vWF 抗体でコートしたプレートにヒト、カニクイザル又はモルモット血漿 (各 6 例) を添加し、ELISA により各検体中の vWF: Ag 濃度を測定した。抗 vWF 抗体でコートしたプレートに、系列希釈した本薬を添加しインキュベートしたヒト、カニクイザル又はモルモット血漿 (各 6 例) を添加し、競合 ELISA により本薬の vWF に対する結合量を測定し、vWF: Ag 濃度の測定結果を用いて標的占有率を算出した。ヒト血小板でコートしたプレートに、インキュベートした各種動物の血漿 (ヒト、カニクイザル又はモルモット、各 6 例)、リストセチン (1.5 mg/mL) 及び系列希釈した本薬の混合物を添加し、vWF

の血小板に対する結合量を競合 ELISA により測定し、標的中和率を算出した。リストセチン（ヒト 1.0 mg/mL、モルモット 1.5 g/mL）を添加したヒト血小板溶液をインキュベートした後、ヒト又はモルモットの血漿を添加し、アグリゴメーターを用いて RICO を測定した。以上の結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 各動物種の血漿検体における本薬の作用の比較

動物種	vWF: Ag (IU/mL)	標的占有率 EC ₅₀ (µg/mL)	標的中和率 IC ₅₀ (µg/mL)	RICO IC ₅₀ (µg/mL)
ヒト	1.52	0.38	0.31	0.24
カニクイザル	2.78	0.52	0.73	— ^b
モルモット	0.70	0.83	— ^a	0.43 ^c

平均値

a：モルモット vWF はヒト血小板に対する親和性が弱く、算出できなかった。

b：検討していない。

c：モルモット vWF はヒト血小板に対する親和性が弱く、血小板凝集過程における濁度の最大値に基づき算出した。

3.1.1.6 後天性 TTP 患者の vWF に対する作用 (CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-11)

抗 vWF 抗体でコートしたプレートに健康被験者（5 例及びプール血漿 2 検体）、寛解期（7 例）及び急性期（1 例）の後天性 TTP 患者由来の血漿を添加後インキュベートし、ELISA により vWF: Ag 濃度を測定した結果、健康被験者で 0.474～1.381 U/mL であり、寛解期及び急性期の後天性 TTP 患者でそれぞれ 0.63～1.57 及び 4.5 U/mL であった。リストセチン（10 mg/mL）を添加したヒト血小板溶液をインキュベートした後、系列希釈した本薬を添加した健康被験者（2 例）及び後天性 TTP 患者（11 例）由来の血漿を添加し、アグリゴメーターを用いて RICO を測定した。その結果、RICO の 50%への低下に必要な本薬の濃度（IC₅₀）は、健康被験者及び後天性 TTP 患者由来の血漿でそれぞれ 350.9 及び 160.8～936.2 ng/mL であり、各検体における本薬添加前の vWF: Ag 濃度が高いほど、IC₅₀ が大きい傾向が認められた。

急性期の後天性 TTP 患者由来の血漿（11 例）に系列希釈した本薬を添加しインキュベート後、抗 vWF 抗体でコートしたプレートに添加し、競合 ELISA により本薬の vWF に対する結合量を測定した。本薬非添加時の vWF: Ag 濃度（45～117 nmol/L）を用いて、標的占有率を算出した。系列希釈した本薬を添加した同じ血漿検体をインキュベート後、リストセチン（1.5 mg/mL）を添加し、ヒト血小板でコートしたプレートに添加した。vWF の血小板に対する結合量を競合 ELISA により測定し、標的中和率を算出した。その結果、標的中和率の 20%未満への低下に必要な標的占有率（平均値 [95%CI]）は 84.91 [78.02, 89.92] %であった。

3.1.1.7 ヒト内皮細胞を用いた vWF 分泌に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5)

健康被験者（3 例）由来の HUVEC を本薬（10 µg/mL）の存在下又は非存在下で培養し、培養開始から 0、4、6、24、48 及び 72 時間時点の培養液上清中の vWF 量（U/mL）を ELISA により測定した結果、いずれの時点においても本薬群と対照群の間に有意差はなかった。同様に、HUVEC を本薬（10 µg/mL）の存在下又は非存在下で培養し、ヒスタミン（100 µmol/L）刺激から 0、0.25、1、3、4 及び 24 時間時点の培養液上清中の vWF 量（U/mL）を ELISA により測定した結果、1 時間時点で対照群と比較して本薬群で有意に低かったが、その他のいずれの時点においても本薬群と対照群の間に有意差はなかった。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 ヒヒ後天性 TTP モデルを用いた検討 (CTD 4.2.1.1-12)

雄性ヒヒ (各群 4 例) に ADAMTS13 の活性を阻害するモノクローナル抗体 3H9 (0.6 mg/kg) を 48 時間間隔で 9 日間 (計 5 回) 静脈内投与するとともに、3H9 の投与開始 5 日後から本薬 (2.5 mg/kg) 又は溶媒 (■、■ mol/L ■、■ % Tween 80、pH ■ ± ■) を 1 日 1 回 7 日間皮下投与した。後天性 TTP の発症は、本薬投与開始前である 3H9 の投与開始 5 日後に血小板数及びハプトグロビン値の重度の減少並びに破碎赤血球数の増加により確認した (Blood 2010; 116: 2005-10)。その結果、本薬群では、6 日目から破碎赤血球数の部分的な回復及び RICO の完全な阻害 (定量下限値までの低下)、8 日目から血小板数の 3H9 の投与開始前値までの回復が認められ、9 日目からハプトグロビン値の回復が認められたが、溶媒群ではいずれも認められなかった。本薬群及び溶媒群において、脳の CT スキャンによる頭蓋内出血の徴候、並びにその他の器官の剖検検査及び病理組織学的評価による出血は認められなかった。FVIII: C 及び vWF: Ag 濃度の平均値は、溶媒群と比較して本薬群で 6 日目から本薬投与終了時まで継続して低かった。

雄性ヒヒ (各群 4 例) に 3H9 (0.6 mg/kg) を 48 時間間隔で 3 日間 (計 2 回) 静脈内投与するとともに、3H9 の投与開始と同時に本薬 (2.5 mg/kg) 又は溶媒 (■、■ mol/L ■、■ % Tween 80、pH ■ ± ■) を 1 日 1 回 5 日間皮下投与した。その結果、溶媒群では血小板数及びハプトグロビン値の減少並びに破碎赤血球数の増加が認められたが、本薬群ではいずれも認められなかった。また、本薬群では RICO の完全な阻害 (定量下限値までの低下) が認められた。

3.1.2.2 カニクイザルの vWF: Ag に対する作用 (CTD 4.2.1.1-5)

カニクイザル (各群 3~4 例) に本薬 (6 mg/kg) 又は溶媒 (■、■ mol/L ■、■ % Tween 80、pH ■ ± ■) を静脈内投与後、4 時間間隔で本薬 (2 mg/kg) 又は溶媒を 1 日 6 回 2 週間静脈内投与し、1~14 日間隔で採取した血漿検体中の vWF の新規合成プロペプチドである vWFpp 及び vWF: Ag 濃度を測定した。その結果、vWFpp では試験終了時まで本薬群と溶媒群の間に有意差はなかった。vWF: Ag 濃度は本薬投与開始 2 日後から溶媒群と比較して本薬群で有意に低かったが、22 日後以降は群間に有意差がなかった。vWF の合成及び消失の変化の指標となる vWFpp/vWF: Ag 比は、本薬投与開始 2 日後から溶媒群と比較して本薬群で有意に高く、群間差は 11 日後に最大となった後小さくなり 22 日後以降では有意差がなかった。なお、vWFpp/vWF: Ag 比の高値は、vWFpp の増加ではなく成熟 vWF の減少によるものであった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 モルモット及びカニクイザル組織を用いた特異性の検討 (CTD 4.2.1.2-4、4.2.1.2-5)

モルモット及びカニクイザル組織パネルを用いて免疫組織化学染色法により各種組織との交差反応性を検討した結果、本薬は vWF 発現細胞である巨核球及び内皮細胞のみに結合し、その他の組織への結合は認められなかった。

3.2.2 ヒト血液及び組織を用いた特異性の検討 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-6)

ヒト組織パネルを用いて免疫組織化学染色法により各種組織との交差反応性を検討した結果、本薬は vWF 発現細胞である巨核球及び内皮細胞のみに結合し、その他の組織への結合は認められなかった。

vWF を固相化したビーズを用いて、過剰量の本薬の非標識体存在下又は非存在下で、本薬の ^{125}I -標識体 ($0.1 \mu\text{g/mL}$) をヒト全血、多血小板血漿及び乏血小板血漿とインキュベートし、残存放射能をガンマカウンターで測定した。その結果、本薬に血液細胞及び血小板との相互作用は認められなかった。

3.2.3 vWF に対するコラーゲンの結合への影響 (CTD 4.2.1.1-3、4.2.1.2-2)

I 型又はⅢ型コラーゲンでコートしたプレートにヒト精製 vWF ($0.45 \mu\text{g/mL}$) と本薬 ($0 \sim 100 \mu\text{g/mL}$) 又は陽性対照として C37H (ヒト vWF A3 ドメインを標的とする一本鎖モノクローナル抗体) の混合物を添加したところ、C37H が vWF と I 型及びⅢ型コラーゲンとの結合を濃度依存的に阻害した一方で、本薬は最大濃度まで I 型及びⅢ型コラーゲンと vWF の結合に影響を及ぼさなかった。

Ⅵ型コラーゲンでコートしたプレートにヒト精製 vWF ($1 \mu\text{g/mL}$) と本薬 ($0 \sim 10 \mu\text{g/mL}$) 又は陽性対照として抗 vWF ポリクローナル抗体の混合物を添加したところ、抗 vWF ポリクローナル抗体は vWF とⅥ型コラーゲンとの結合を濃度依存的に阻害した一方で、本薬は最大濃度まで影響を及ぼさなかった。

3.2.4 vWF に対する FVIII の結合への影響 (CTD 4.2.1.2-9)

ヒト遺伝子組換え vWF を結合させた SPR センサーチップに、本薬 (10 nmol/L) 又は FVIII (5 nmol/L) 単独、若しくは本薬 (10 nmol/L) 及び FVIII (5 nmol/L) を共添加し、SPR により vWF に対する結合量を検討した結果、vWF に対する本薬及び FVIII 共添加時の結合量は、各被験物質単独添加時のそれぞれの結合量の和と同程度であった。

3.2.5 出血リスクに対する影響 (CTD 4.2.1.2-7)

雄性ヒヒ (各群 2～4 例) の鼠径部に創傷を施し、60 分後から 30 分毎に本薬 ($10, 30, 90$ 及び $270^2) \mu\text{g/kg}$)、陽性対照としてクロピドグレル ($2.5, 2.5, 5$ 及び 10 mg/kg) 若しくは abciximab ($100, 250$ 及び $500 \mu\text{g/kg}$)、又は生理食塩水を漸増累積静脈内投与した。また、鼠径部に創傷を施し、60 分後に本薬 $30 \mu\text{g/kg}$ を静脈内ボーラス投与した後、本薬を $45 \mu\text{g/kg/h}$ の投与速度で 5 時間静脈内持続投与する群を設定した。漸増累積投与の検討では、被験物質の投与前及び各投与時点で腕に創傷を施し、創傷をろ紙で 15 秒ごとに軽くたたき、15 分間を上限として止血するまでの時間を皮膚出血時間として評価した。鼠径部の創傷にはガーゼを挿入して 30 分ごとに取り換え、重量を測定することで出血量を評価した。その結果、皮膚出血時間は、生理食塩水投与群と比較して、各被験物質投与群の最小濃度から延長が認められた。最大の出血量は、abciximab 投与群で最も大きく (被験物質投与前値と比較して 9.7 倍)、本薬投与群及びクロピドグレル投与群で同程度 (本薬漸増投与群 : 4.6 倍、本薬持続投与群 : 3.5 倍、クロピドグレル投与群 : 4.0 倍) であり、生理食塩水投与群 (1.2 倍) で最も小さかった。各被験物質投与から 10 分後時点 (本薬持続投与群は 30 分毎) の血小板数、vWF: Ag 濃度、FVIII: C、PT 及び aPTT は、いずれの被験物質投与群においても被験物質投与前と比較して明らかな差は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、表 5 のとおりであった。

²⁾ 本検討での血漿検体を用いて、本薬 $10 \mu\text{g/kg}$ から血小板凝集の部分的な阻害、本薬 $30 \mu\text{g/kg}$ から血小板凝集の完全な阻害が認められたことを確認した。

表5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系・呼吸系・心血管系	カニクイザル (1群雌雄各3例)	呼吸系を含む一般状態観察、体温、血圧、心拍数、心電図	0 ^a 、0.009 (0.006/0.0015)、1.2 (0.6/0.2)、12 (6/2) mg/kg/日 ^b 1日6回2週間反復投与	静脈内	影響なし	4.2.3.2-2
	カニクイザル (皮下:1群雌雄各3例、静脈内:1群雌雄各1~3例)	呼吸系を含む一般状態観察、体温、血圧、心拍数、心電図	皮下:0 ^a 、0.12、2.4、12 mg/kg/日 静脈内:0 ^a 、12 mg/kg/日 1日6回2週間反復投与	皮下又は静脈内	影響なし	4.2.3.2-3
	カニクイザル (1群雌雄各3例)	呼吸系を含む一般状態観察、体温、血圧、心拍数、心電図	0 ^a 、0.4、4、40 mg/kg/日 1日4回13週間反復投与	皮下	影響なし	4.2.3.2-4
	カニクイザル (1群雌雄各4例)	呼吸系を含む一般状態観察、体温、血圧、心拍数、心電図	0 ^a 、0.4、4、40 mg/kg/日 1日3回26週間反復投与 ^c	皮下	影響なし	4.2.3.2-5

a: 0.001、0.002、0.005 mol/L、0.001、0.002、0.005% Tween 80、pH 7.4±0.2

b: () 内は1回投与あたりの負荷用量/維持用量

c: 検討された最大用量である本薬 40 mg/kg/日をカニクイザルに26週間反復投与したときの曝露量(AUC_{0-24h}:1388 µg·h/mL (雄性サル) 及び 832 µg·h/mL (雌性サル))は、ヒトに本薬 10 mg を1日1回反復皮下投与したときの推定曝露量の中央値(AUC_{ss,τ}:12.473 µg·h/mL)と比較して111倍(雄性サル)及び66.6倍(雌性サル)であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。通常、血管内皮細胞で産生され循環血中に分泌された ULvWF は、特異的切断酵素である ADAMTS13 により切断され、分子内部に埋もれている vWF の A1 ドメイン上に存在する血小板の GPIb-IX-V 受容体との結合部位が、生体内での固定化時又は低応力により露出することで血小板と結合可能な活性化状態となり、血栓形成反応が開始される。TTP では、ADAMTS13 活性の低下により ULvWF が切断されず、ULvWF は構造的に活性化状態にあるため、自然発生的に血小板と接着・凝集して血栓形成を引き起こす。本薬は、259 個のアミノ酸残基からなる遺伝子組換え一本鎖二価モノクローナル抗体であり、vWF が非活性化状態でも利用可能な A1 ドメイン上の GPIb-IX-V 受容体との結合部位とは異なる領域に結合することが X 線結晶構造解析により確認され、アロステリック調節に寄与することが示されている (Nat Commun 2021; 21:12 (1):2360、Biochem Biophys Res Commun 2021; 567: 49-55)。

In vitro 試験において、本薬は、ヒト以外にはヒヒ、カニクイザル、モルモット等の vWF に結合することが示され、ヒト、カニクイザル及びモルモットの vWF において、動物種間で大きく異なる濃度で、同程度の標的占有率、標的中和率、RICO を指標とした vWF 活性の抑制が認められた。ヒト内皮細胞を用いた低応力条件下 (100~300 s⁻¹) の検討で、本薬は内皮細胞から分泌された ULvWF に対する血小板接着を阻害した。健康被験者及び後天性 TTP 患者の血漿を用いた検討では、本薬添加前の vWF: Ag 濃度が高いほど、RICO を指標とした vWF 活性の抑制に必要な本薬の濃度は高く、その関係は健康被験者と後天性 TTP 患者間で同様であった。*In vivo* 試験のヒヒ後天性 TTP モデルを用いた検討において、TTP 発症後に本薬 (2.5 mg/kg/日) を反復静脈内投与したとき、血小板数の TTP 発症前値までの回復、vWF 活性 (RICO) の中和、vWF: Ag 濃度の低下、破碎赤血球数及びハプトグロビン値の部分的な回復が認められ、血小板減少、赤血球断片化及び溶血性貧血に対する治療的効果が示唆され、また、TTP 発症前の予防的投与の検討では病態発生及び進行に関連するこれらのパラメータの変動が抑制された。当該検討におけるヒヒの試験開始時の血漿中 vWF: Ag 濃度は 30~40 nmol/L であり、ヒトでの平均濃度

(健康被験者の標準血漿中の vWF: Ag 濃度とされる 1 U/mL に相当するモル濃度 (40 nmol/L)) と類似していること、及び当該用量投与時のヒヒにおける定常状態での本薬の血漿中濃度の範囲 (0.152～0.287 µg/mL) は、ヒトに本薬 10 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態での血漿中濃度 ($C_{ss, min}$: 0.44 µg/mL、 $C_{ss, max}$: 0.6 µg/mL) と著しく異ならなかった。本薬は、内皮細胞による自発的及びヒスタミン刺激による vWF 分泌や vWFpp 量に対する影響を示さなかったことから、本薬投与による vWF: Ag 濃度の減少は、vWF の構造変化等によるクリアランスの上昇に起因すると考える。以上より、本薬の薬理作用は、vWF の血小板への結合の機能的阻害と、vWF: Ag 濃度が一過性に減少することにより発揮され则认为る。なお、カニクイザルを用いた 13 週間又は 26 週間反復投与毒性試験において、一定期間本薬の投与を継続したときに、一部の個体で投与早期に低下していた vWF: Ag 濃度に一定程度の回復が認められたが、投与継続期間中はベースラインまで戻ることとはなく、認められた vWF: Ag 濃度の回復がわずかであることも考慮すると、本薬の効果は維持され则认为る。

vWF 以外の血液凝固系への影響について、*in vitro* 試験において、本薬は、FVIII の vWF への結合、ADAMTS13 の vWF への結合、vWF の I 型、III 型及び VI 型コラーゲンへの結合、並びにそれらの機能に影響を及ぼさないことが確認された。

以上より、本薬は vWF に特異的に結合し、後天性 TTP 患者において ULvWF 活性を抑制することで血小板の消費を低減させ、減少した血小板数の回復効果を示すと考える。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 試験の結果から、本薬は vWF の A1 ドメインに選択的に結合すること、後天性 TTP の病態を特徴付ける ULvWF に対して低ずり応力の条件下でも結合すること、並びに vWF: Ag 濃度及び vWF 活性を低下させることが示された。*In vivo* 試験では、後天性 TTP モデル動物を用いた検討において、本薬の投与により血小板数の回復を含む症状の改善が認められ、本薬が生体内で意義のある vWF 活性の抑制及び vWF: Ag 濃度の低下効果を発揮することが示された。以上より、本薬は後天性 TTP 患者において vWF 活性を抑制して、血小板血栓形成の抑制や症状の改善効果を示すことが期待できると判断する。

3.R.2 本薬の作用機序から想定されるリスクについて

機構は、本薬の作用機序から想定される各種臓器、組織等への影響が臨床上問題となる可能性について、vWF の生体内分布及び生理機能、本薬の *in vitro* 及び *in vivo* 試験から得られた知見、von Willebrand 病に関する知見等を基に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。vWF は、内皮細胞、巨核球、内皮下結合組織において ULvWF として産生され、血管内に分泌される。モルモット、カニクイザル及びヒト組織を用いて本薬の交差反応性を検討した結果、いずれの動物種においても本薬は vWF 発現組織である血管内皮細胞及び骨髓巨核球に特異的に結合することが示されたことから、オフターゲット結合は想定されないと考える。また、ヒト血液細胞や血液凝固に関連する生体内の因子とは相互作用しないことが示されている。ヒヒ後天性 TTP モデルに本薬を反復静脈内投与したとき、血小板数のベースライン値までの回復が認められた投与量においても、脳の CT スキャンによる頭蓋内出血の徴候、並びにその他の器官の剖検検査及び病理組織学的評価による出血は認められなかったことから、本薬投与による自然出血のリスクはほとんどないと考える。一方で、カニクイザルを用いた 13 週間又は 26 週間反復投与毒性試験において、vWF: Ag 濃度の低下 (正常値の 20～70%) とそれに伴う FVIII: C の低下 (正常値の 10～60%) が認められ、1 型及び 2 型の von Willebrand 病患者で観察される vWF: Ag 濃度及び FVIII: C と同程度 (いずれも正常値の 20

～50%) となったことから (Blood 1992; 79: 2507-19)、本薬をヒトに投与したときに軽症型の von Willebrand 病患者でみられるような受傷時の出血リスク、月経過多やその他の皮膚粘膜型の出血リスク、周術期の出血リスクの増大 (Blood 2003; 101: 2089-93) 等の影響を及ぼす可能性がある。

機構は、以下のように考える。安全性薬理試験では、検討された最大用量である本薬 40 mg/kg/日まで所見は認められず、また、各動物種の組織パネルを用いた本薬の特異性の検討結果を踏まえると、本薬によるオフターゲット効果による問題が生じる可能性は低い。一方で、本薬が vWF 活性を抑制し、vWF: Ag 濃度の低下及びそれに伴う FVIII: C の低下が過度となり、正常な止血機能に影響を及ぼす可能性があることから、出血リスクについては引き続き検討する必要がある (「7.R.3.2 出血リスクについて」の項参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

モルモット、ヒヒ及びサルにおける本薬の血漿中濃度は ELISA により測定され、モルモット及びサルでは定量下限はそれぞれ 30 及び 80 ng/mL であり、ヒヒでは定量下限が設定されなかった。本薬の ^{125}I -標識体投与後の放射能はガンマカウンターにより測定された。

サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験 (「4.1.2 反復投与」の項参照) において、血漿中 ADA は蛍光イムノアッセイにより測定され、検出限界は 66.1 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-5、CTD 4.2.2.2-6)

雌性モルモットに本薬を単回静脈内投与したとき、本薬の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 モルモットに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V (mL/kg)
1	9.776±1.043	0.083	17.41±2.760	12.30±2.359	58.39±8.085	1032±232.7
7	69.44±5.080	0.083	50.40±6.572	11.98±4.537	140.7±18.32	2357±631.2
20	214.1±32.74	0.083	142.5±20.86	13.69±4.532	142.4±19.05	2823±1036

各 4 例

a: 中央値

雄性ヒヒに本薬を単回静脈内投与したとき、本薬の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 ヒヒに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (µg/kg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)
10 ^b	0.12, 0.19	0.08	1.867, 2.18	7.96, 10.97	4.59, 5.36	52.7, 84.8
20	0.27±0.02	0.08	4.066±0.838	10.76±2.06	5.07±1.12	76.5±2.7
40	0.68±0.10	0.08	5.297±1.221	8.09±1.45	7.82±1.74	88.8±6.4
80	1.08±0.18	0.08	5.837±1.355	8.67±0.42	14.16±2.92	176.1±31.1

各 3 例

a: 中央値、b: 2 例

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-5)

雌雄サルに本薬を 26 週間反復皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。本薬 0.4 mg/kg/日群の 1/8 例、4 mg/kg/日群の 1/8 例、40 mg/kg/日群の 2/8 例に ADA の発現が認められ、0.4 mg/kg/日群の ADA 陽性例 1 例では血漿中本薬濃度が定量下限未満であったため、TK 及び毒性評価の対象から除外された。

表 8 サルに本薬を 26 週間反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 ^a (mg/kg/日)	例数	測定時点 (日目)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
0.4	8	0	1.17±0.339	8.00	19.4±4.89
		91 ^c	6.18±5.27	12.0	125±113
		181 ^c	8.05±4.79	6.00	168±99.1
4	8	0	2.52±0.675	14.0	42.5±8.57
		91	21.1±14.4	13.0	404±296
		181	38.5±47.4	10.0	602±578
40	12	0	14.9±3.16	14.0	235±45.2
		91 ^d	106±175	14.0	1960±3280
		181 ^d	115±216	10.0	1985±3850

a : 6 時間間隔で 2 回投与後、12 時間おいて 1 回投与

b : 中央値、c : 7 例、d : 11 例

4.2 分布 (CTD 4.2.2.3-1)

雌雄有色マウスに本薬の ¹²⁵I-標識体 30 µg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.05、0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5.5、8 及び 24 時間後における各組織の放射能濃度を測定した（各時点 3 例）。血液、腎臓及び肝臓における放射能濃度の割合（投与放射能に対する割合、以下同様）は、投与 0.05 時間後で 80.4%、13.6%及び 8.7%、投与 0.25 時間後で 15.9%、41.1%及び 2.8%、投与 0.5 時間後で 16.4%、14.0%及び 2.8%、投与 1 時間後で 15.7%、4.8%及び 2.9%であり、投与 24 時間後ではほとんど検出されなかった（放射能濃度の割合は、0.2%、0.1%及び 0.1%）。

雌雄有色マウスに本薬（¹²⁵I-標識体 30 µg/kg）と vWF の複合体を単回静脈内投与し、投与 0.05、0.5、1、3、8 及び 24 時間後における各組織の放射能濃度を測定した（各時点 3 例）。血液、腎臓及び肝臓における放射能濃度の割合は、投与 0.05 時間後で 75.1%、2.7%及び 8.2%、投与 0.5 時間後で 63.2%、3.1%及び 19.9%、投与 1 時間後で 49.6%、2.5%及び 24.9%であり、投与 24 時間後ではほとんど検出されなかった（放射能濃度の割合は、0.4%、0.2%及び 0.2%）。

本薬（遊離型）と本薬 vWF の複合体のいずれの投与においても、血液並びに腎臓及び肝臓以外の検討されたその他の臓器ではほとんど放射能は検出されなかった。

申請者は、本薬の分布について、以下のように説明した。ヒヒを用いた単回静脈内投与試験（「4.1.1 単回投与」の項参照）において、低用量群での本薬の V_z とヒヒの血漿容量（38.6 mL/kg、J Med Primatol. 1985; 14: 345-56）に大きな違いが認められていないことから、血漿中において本薬の大部分は vWF と結合し、本薬の分布は血漿中に限定されることが示唆された。一方で、本薬の用量の増加に伴い V_z が増大することが示されていること、及び高用量群での本薬の血漿中濃度推移は二相性を示していることを踏まえると、血漿中において本薬が結合可能な vWF が飽和した場合には、遊離型の本薬が血漿以外の組織（主に腎臓）に移行して消失すると考える（「4.3 代謝及び排泄」の項参照）。また、本薬は高分子（28 kDa）かつ Fc 部位を有さないタンパク製剤であるため、単純拡散又は Fc 受容体を介して胎盤を通過する可能性は低いと考えるが、妊娠モルモットを用いた TK 試験において、胎児で本薬の曝露が定性的に認めら

れており、本薬は胎盤通過性を有する可能性があると考えことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、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本薬を投与する旨を添付文書で注意喚起する。

4.3 代謝及び排泄

本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施されていないが、申請者は、本薬の代謝及び排泄について、以下のように説明した。本薬は他のタンパク質と同様に異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解され则认为。また、本薬の組織分布試験の結果（「4.2 分布」の項参照）を踏まえると、遊離型の本薬は主に腎臓で異化作用又は糸球体濾過による排泄にて消失し、vWF と複合体を形成する本薬は主に肝臓で異化されて消失する则认为。これは、反復投与毒性試験において遊離型の本薬の大部分は尿中で検出されたこと、組織分布試験での vWF と複合体を形成する本薬の体内挙動は報告されている vWF の体内挙動（J. Biol. Chem 2004; 279: 12102-9）と類似していること等からも裏付けられている。また、タンパク製剤である本薬がヒトの乳汁中に移行する可能性は否定できないものの、乳汁移行の程度は低く、他のタンパク製剤と同様に経口投与時のバイオアベイラビリティは低いと考えることから、哺乳による影響はほとんどないと考える。ただし、授乳を介した児に対するリスクを完全に排除できないことから、本薬投与時には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旨を添付文書で注意喚起する。

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。本薬の胎盤通過性、代謝及び排泄について検討した非臨床試験は実施されていないものの、既存の情報から推測可能であり、提出された資料及び申請者の説明により、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。申請者が提示した本薬の PK に関する添付文書における注意喚起の内容も概ね妥当と判断するが、TK 試験において胎児で本薬の曝露が認められていること等も適切に情報提供する必要がある。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。なお、本薬に反応性のある動物種として、カニクイザル及びモルモットが用いられた。カニクイザルにおける標的親和性はヒトと同等であるが、モルモットではヒトの約 1/10 である（「3.1.1.5 各動物種の vWF との交差反応性」の項参照）。

5.1 単回投与毒性試験

モルモット及びカニクイザルを用いて本薬の急性毒性が評価された（表 9）。

表9 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	添付資料CTD
雌雄 モルモット (Dunkin Hartley)	静脈内	0 ^a 、2、20 mg/kg	特記所見なし	>20 mg/kg	4.2.3.1-1
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 ^a 、7.5、74.7、 747 µg/kg	特記所見なし	>747 µg/kg	4.2.3.1-2
雌雄 カニクイザル	静脈内 又は皮下	0 ^a 、0.02、0.4、 8 mg/kg	静脈内： 8 : FVIII: C の低値 (雌)、vWF: Ag の低 値 (雌) 皮下： ≥0.4 : FVIII: C の低値 (雄) 8 : FVIII: C の低値	>8 mg/kg	4.2.3.1-3

a : ■■■、■■■ mol/L ■■■■、■■■% Tween 80、pH ■■■±■■■

5.2 反復投与毒性試験

モルモット（13 週間皮下投与）及びカニクイザル（2 週間静脈内投与、2 週間皮下又は静脈内投与、13 週間皮下投与、26 週間皮下投与）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 10）。大部分の所見は、本薬の薬理作用に起因する出血性変化とそれに起因する二次的な変化であったため、申請者は毒性所見とは判断しなかった。カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験での本薬の無毒性量（4 mg/kg/日）における曝露量は、511 µg・h/mL（雄性サル AUC_{0-24h}）及び 176 µg・h/mL（雌性サル AUC_{0-24h}）であり、ヒトに本薬 10 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの推定曝露量の中央値（AUC_{ss,t}:12.473 µg・h/mL）と比較して、それぞれ 41 倍（雄性サル）及び 14 倍（雌性サル）であった。

表 10 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 モルモット (Dunkin Hartley)	皮下	13 週間 + 休薬 8 週間	0 ^a , 0.4, 4, 40 ^c	≥ 0.4 : FVIII:C の低値、vWF: Ag の低値、注射部位皮下組織の出血 ≥ 4 : グロブリン高値 (雌)、A/G 比低値 (雌) 40: グロブリン高値、A/G 比低値、総タンパク高値 回復性: あり (FVIII: C の低値は残存)	40	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル	静脈内	2 週間	0 ^a , 0.009 (0.006/0.0015), 1.2 (0.6/0.2), 12 (6/2) ^{b, d}	≥ 0.009 : FVIII: C の低値、vWF: Ag の低値	12	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイザル	皮下 又は 静脈内	2 週間	皮下: 0 ^a , 0.12, 2.4, 12 ^d 静脈内: 0 ^a , 12 ^d	皮下: ≥ 0.12 : FVIII: C の低値、vWF: Ag の低値 静脈内: 12: FVIII: C の低値、vWF: Ag の低値	皮下: 12 静脈内: 12	4.2.3.2-3
雌雄 カニクイザル	皮下	13 週間 + 休薬 8 週間	0 ^a , 0.4, 4, 40 ^c	≥ 0.4 : 注射部位の血腫・腫脹、FVIII: C の低値、vWF: Ag の低値 ≥ 4 : 異常出血 (40 mg/kg/日群では雌のみ)、尿中ビリルビン高値 (雌) 40: 尿中ビリルビン高値 回復性: あり	40	4.2.3.2-4
雌雄 カニクイザル	皮下	26 週間 + 休薬 13 週間	0 ^a , 0.4 ^e , 4, 40 ^f	死亡・瀕死屠殺: 0 (雄 1/6 例 ^g)、40 (雄 1/6 例 ^h) ≥ 0.4 : 注射部位の硬結・浮腫、異常出血、赤血球系パラメータの低値、aPTT 延長、FVIII: C の低値、vWF: Ag の低値、フィブリン沈着を伴う出血・リンパ系細胞集簇、腋窩リンパ節及び脾臓の二次リンパ濾胞の発達 回復性: あり	4	4.2.3.2-5

a: ■■■、■■■mol/L ■■■■、■■■% Tween 80、pH ■■■±■■■

b: () 内は 1 回投与あたりの負荷用量/維持用量

c: 6 時間間隔で 1 日 4 回投与

d: 4 時間間隔で 1 日 6 回投与

e: 本薬 0.4 mg/kg/日群の雌 1 例は、ADA 陽性及び血漿中本薬濃度が定量下限未満であったため、TK 及び毒性評価の対象から除外された。

f: 6 時間間隔で 2 回投与後、12 時間において 1 回投与

g: 詳細な死因不明

h: 本薬投与に起因する出血に伴う状態悪化のため 85 日目に瀕死屠殺

5.3 遺伝毒性試験

本薬の遺伝毒性試験は、ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験は、ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、実施されていない。

申請者は、カニクイザル (26 週間皮下投与) 及びモルモット (13 週間皮下投与) を用いた反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項参照) 並びにモルモットを用いた胚・胎児発生試験 (「5.5 生殖発生毒性試験」の項参照) において、前腫瘍性及び腫瘍性病変並びに免疫系への影響は認められていないこと、薬理学的な作用機序から発がんとの関連を示唆する知見はないこと、本薬が長期間漫然と使用される可能性は低いこと等から、本薬の臨床使用に起因する発がんのリスクは低いものと判断した。

5.5 生殖発生毒性試験

モルモットを用いた胚・胎児発生試験が実施された (表 11)。当該試験の結果並びに他の非臨床及び臨床の情報から、申請者は、本薬の生殖発生毒性について以下のように説明した。本薬が受胎能に与え

る影響について、カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する病理組織学的検査に加え、雄では精巣サイズの測定及び精子機能の評価、雌では性周期の観察を実施した結果、本薬投与に関連する変化は認められなかった。

出生前及び出生後の発達に関する影響について、妊娠後期（妊娠 61 日）まで本薬投与による胎児への毒性を示唆する所見は認められなかったこと、vWF 及び FVIII の血漿中濃度の低下を示す vonWillebrand 病 1 型の女性患者において胚・胎児発生への影響が示唆されていないこと（J Thromb Haemost 2005; 3: 246-53）から、出生前の胎児の発達に対するリスクは低いものと推察する。本薬は高分子（28 kDa）かつ Fc 部位を有さないタンパク製剤であるため、単純拡散又は Fc 受容体を介して胎盤を通過する可能性は低いものの、妊娠モルモットを用いた TK 試験において、胎児への本薬の低い曝露が認められ、ヒトにおいて胎盤通過の可能性が否定できないことから（「4.2 分布」の項参照）、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、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本薬を投与する旨を添付文書で注意喚起する。なお、本薬が乳汁中に移行する可能性は否定できないものの、本薬がタンパク製剤であることから、授乳を介して経口的に出生児に摂取された場合のリスクは大きくないと考える（「4.3 代謝及び排泄」の項参照）。また、本薬が有する生殖発生に関するリスクとして出血のリスクが特定されており、周産期における出血は致命的な転機をたどる可能性もあることについても注意が必要と考える。なお、胚・胎児発生試験での本薬の無毒性量（20 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-last}）は 729.4 µg・h/mL であり、ヒトに本薬 10 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの推定曝露量の中央値（AUC_{ss,τ}: 12.473 µg・h/mL）と比較して、58.5 倍であった。

表 11 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌 モルモット (Dunkin Hartley)	筋肉内	妊娠 6 日～41 日	0 ^a , 0.05, 1, 20	母動物、胎児共に特記すべき所見なし	母動物、胎児：20	4.2.3.5.2-1
			妊娠 6 日～41 日又は妊娠 6～61 日	0 ^a , 20, 40	母動物、胎児共に特記すべき所見なし	母動物、胎児：40	4.2.3.5.2-2

a: ■■■、■■■ mol/L ■■■■、■■■■ % Tween 80, pH ■■■■

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた静脈内、動脈内、静脈周囲、皮下又は筋肉内投与による局所刺激性評価が実施され、本薬の投与に起因した局所刺激性は認められなかった（表 12）。本薬の反復投与時の局所刺激性については、モルモット（13 週間皮下投与）及びカニクイザル（13 週間皮下投与、26 週間皮下投与）（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）において評価され、注射部位の浮腫、硬結、紅斑、腫脹、血腫又は出血が認められたが、申請者は、本薬の薬理作用に起因する出血関連の所見であり、本薬の臨床使用において忍容可能な範囲の変化であると判断した。

表 12 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (Himalayan)	静脈内、動脈内、 静脈周囲、皮下、 筋肉内	本薬 2.35 mg 投与容量 0.5 mL で単回投与	特記すべき所見なし	4.2.3.6-1

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 免疫原性評価

申請者は、本薬の免疫原性について、カニクイザル及びモルモットを用いた毒性試験の結果並びに TK 評価に基づき考察し、本薬投与により曝露量に影響を与える ADA 陽性例が認められたものの（「4.1.2 反復投与」の項参照）、散発的なものであり、本薬の免疫原性は低いものと判断したと説明した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められていないと判断した。

5.R.1 抗 FVIII 抗体の産生について

機構は、カニクイザルを用いた本薬の反復投与毒性試験で認められた抗 FVIII 抗体の発現機序と、同様の変化が本薬の臨床使用においても生じる可能性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験の本薬 40 mg/kg/日群において、抗 FVIII 抗体が検出された雄 1 例では、投与 27 日目に貧血の徴候、出血傾向並びに血液学的及び血液生化学パラメータの異常を認め、投与 85 日目に安楽死に至った。当該所見は、本薬の薬理作用による二次的な影響又は抗 FVIII 抗体に関連する可能性が高いと考えられた。レトロスペクティブな検討によりカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、2/32 例（13 週間）及び 3/40 例（26 週間）に抗 FVIII 抗体が検出されたが、上述の 1 例を除き関連する一般状態の変化を伴わなかった。抗 FVIII 抗体の発現機序については不明であり、本薬投与との直接的な関連性は不確定であるものの、抗 FVIII 抗体が認められた一部の個体では、感染や抗生物質の投与による免疫調節（Med Sci Monit 2007; 13: RA55-61、Thromb Haemost 1993; 69: 403）や、本薬投与による vWF: Ag 濃度の低下に起因する遊離 FVIII の一過性の増加が抗 FVIII 抗体の発現の要因となった可能性（Haematologica 2015; 100: 149-56）が示唆されている。しかしながら、抗 FVIII 抗体は健康人でも一定の割合（約 17%）で自然発生すること（Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1992; 89: 3795-9）、カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験の本薬の無毒性量（4 mg/kg/日）ではヒトに本薬 10 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの曝露量の 10 倍を上回る安全域が得られていること等から、ヒトにおいて本薬投与に起因する抗 FVIII 抗体の発現が生じる可能性は低いものとする。

機構は、毒性試験で認められた抗 FVIII 抗体の発現機序には不明な点が多く、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた抗 FVIII 抗体の産生がヒトで本薬によって生じる可能性は否定できないことから、抗 FVIII 抗体産生により想定される出血リスクについては引き続き検討する必要があると考える（「7.R.3.2 出血リスクについて」の項参照）。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本薬の市販予定製剤は凍結乾燥製剤であり、ALX0681-C103 試験、ALX0681-C301 試験、ALX0681-C302/LTS16371 試験及び ALX0681-C202 試験では市販予定製剤が使用された。

本薬の血漿中濃度は ELISA により測定され、定量下限は 100 ng/mL であった。血清中の ADA は ECL により検出され、ADA 陽性検体についてはさらに pre-Ab と TE-ADA に区別された³⁾。また、すべての ADA 陽性検体における本薬に対する中和抗体 (NAb) の有無は、薬理作用に基づく測定法⁴⁾ 及びエピトープ解析に基づく測定法により評価された。

血漿試料中の vWF の血小板凝集活性は主に RICO 測定法により、vWF: Ag 濃度は免疫比濁法により測定された。

6.1.1 生物学的同等性試験 (ALX0681-C102 試験、CTD 5.3.1.2-1 (参考資料)、実施期間 2014 年 7 月～9 月)

外国人健康成人男性 24 例を対象に、本剤 (凍結乾燥製剤) 10 mg 又は本薬の液剤 10 mg を単回皮下投与し、本剤と本薬の液剤の生物学的同等性を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間以上)。

液剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比 [90%CI] は 0.9722 [0.9381, 1.0075] 及び 1.0240 [0.9777, 1.0725] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 日本人及び外国人の健康被験者を対象とした第 I 相試験 (ALX0681-C103 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 2017 年 6 月～10 月)

日本人及び外国人の健康被験者を対象に、本剤を単回静脈内又は皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。また、本剤 10 mg を単回静脈内及び皮下投与したときの RICO 及び vWF: Ag 濃度の推移はそれぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。TE-ADA 陽性例は認められなかった。

表 13 本剤を単回静脈内投与又は皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL ^b (mL/h)	V_z^c (mL)
静脈内投与								
日本人	5	6	1240±129.9	0.2500	14740±4419	21.29±4.866	310.3±104.6	8952±1060
	10	8	1986±165.5	0.2500	17020±3837	21.06±5.433	569.8±123.6	16630±1986
外国人	10	8	1626±587.6	0.2600	14510±7594	19.23±7.467	769±343.1	18300±2610
皮下投与								
日本人	10	8	749.8±205.3	3.020	31850±10380	36.88±9.943	326.1±137.9	16190±5023
外国人	10	8	574.9±122.7	3.040	26670±10680	38.52±22.23	386.3±160.2	19150±9585

a: 中央値、b: 皮下投与時は CL/F、c: 皮下投与時は V_z/F

³⁾ 試料中の ADA を検出した後、被験者に元々存在していた又は PE によりドナー血漿から移行した本薬に結合する抗体 (pre-Ab) と治療薬投与下で産生された ADA (TE-ADA) を区別する目的で、本薬の C 末端ドメイン (pre-Ab の結合領域) に結合しない TE-ADA を特異的に検出した (改変 ADA 測定法)。なお、本薬の C 末端ドメインに結合する TE-ADA は区別することができない。

⁴⁾ ヒト血小板でコートしたプレートに、血清試料の存在下又は非存在下で、ヒト精製 vWF、リストセチン及び本薬の混合液を添加し、ELISA で血小板結合 vWF を測定した。本試験法は試料中の投薬由来の本薬の影響を受けるため、追跡調査期間中の薬剤のウォッシュアウト後に採取した血清試料が用いられ、干渉を避けるために IgG 抽出及びプロテイン G 前処理が行われた。

表 14 RICO 及び vWF: Ag 濃度の推移 (単回静脈内投与時)

測定時点	RICO ^a (%)		vWF: Ag 濃度 (%)	
	日本人 (8 例)	外国人 (8 例)	日本人 (8 例)	外国人 (8 例)
ベースライン	84.08±17.67	84.50±24.02	103.8±30.86	88.64±25.91
投与後 1 時間	11.90±0	15.14±9.157	99.48±20.01	69.16±14.54
投与後 3 時間	11.90±0	11.90±0	96.65±18.44	66.08±17.38
投与後 9 時間	11.90±0	11.90±0	85.50±12.07	51.21±17.05
投与後 24 時間	13.84±1.712	17.45±7.678	87.46±14.03	58.66±22.54
投与後 48 時間	59.94±6.799	52.96±23.67	109.7±17.18	82.63±32.16
投与後 72 時間	75.18±8.668	84.70±25.44	114.7±22.23	95.25±33.74
投与後 96 時間	100.0±15.38	91.31±35.63	132.5±20.45	93.75±32.35
投与後 120 時間	94.43±21.69	85.33±31.18	122.2±25.83	91.58±34.50

a : 11.90 (%) が定量下限とされた

表 15 RICO 及び vWF: Ag 濃度の推移 (単回皮下投与時)

測定時点	RICO ^a (%)		vWF: Ag 濃度 (%)	
	日本人 (8 例)	外国人 (8 例)	日本人 (8 例)	外国人 (8 例)
ベースライン	84.51±23.54	91.48±23.79	111.4±33.02	102.0±28.56
投与後 1 時間	32.16±22.55	38.11±33.55	114.7±35.56 ^b	88.39±30.67
投与後 3 時間	11.90±0	11.90±0	98.43±39.81	75.61±33.18
投与後 9 時間	11.90±0	11.90±0	88.86±34.45	65.66±20.53
投与後 24 時間	11.90±0	11.90±0	61.51±24.79	58.90±17.43
投与後 48 時間	19.68±12.07	18.45±9.414	84.29±27.92	79.70±15.72
投与後 72 時間	63.49±26.92	64.29±11.26	109.8±27.08	110.2±21.76
投与後 96 時間	91.98±36.80	92.04±23.42	131.9±38.49	116.2±36.66
投与後 120 時間	98.80±29.30	94.73±20.70	119.2±43.78	107.8±35.86

a : 11.90 (%) が定量下限とされた、b : 7 例

また、日本人健康被験者を対象に、本剤 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。TE-ADA 陽性例は認められなかった。

表 16 本剤を反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
10	9	1	679.2±275.9	3.000	11360±4273
	9	7	468.3±150.8	3.000	8439±1836

a : 中央値

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ALX0681-C202 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2019 年 10 月～2021 年 5 月)

日本人後天性 TTP 患者を対象に、本剤を「7.2.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」の項に記載した用法・用量で投与したとき、本薬の血漿中濃度、RICO 及び vWF: Ag 濃度 (採血時点の具体的な規定なし) の推移は表 17 のとおりであった。

表 17 本薬の血漿中濃度、RICO 及び vWF: Ag 濃度の推移

測定時点	例数	本薬の血漿中濃度 (ng/mL)	RICO (%)	vWF: Ag 濃度 (%)
ベースライン ^a	21	—	158±67.8	220±85.1
投与後 2 日目	21	653±176	15.4±13.1	149±39.3
投与後 3 日目	21	661±121	11.4±0.33	104±34.7
投与後 1 週目	19	630±153	13.2±7.86	109±46.3 ^b
投与後 2 週目	17	611±126	11.4±0.34	122±43.2
投与後 3 週目	17	641±167	11.3±0.35	121±44.6
投与後 4 週目	15	618±220	29.2±69.3	130±39.4
投与後 5 週目	14	636±168	11.4±0.36	122±41.0
投与後 6 週目	7	656±170	11.2±0.33	129±43.7
投与後 7 週目	7	658±178	11.2±0.33	135±47.8
投与後 8 週目	3	738±274	11.3±0.46	157±83.6
投与後 9 週目	2	411, 762	11.0, 11.8	75.8, 210.4
投与後 10 週目	1	785	10.9	214
追跡調査期間 7 日目	19	—	208±75.4	296±79.4
追跡調査期間 28 日目	20	—	213±79.3	267±88.7

—：算出せず

a：投与 1 日目の静脈内投与前、b：18 例

本剤投与例のうち、pre-Ab 陽性例が 38.1% (8/21 例)、薬剤誘導性の TE-ADA 陽性例が 14.3% (3 例) に認められた。薬理作用に基づく測定法⁴⁾による TE-NAb 陽性例は認められず、エピトープ解析に基づく測定法による TE-NAb 陽性例が 14.3% (3/21 例) に認められた。

6.2.2.2 海外第Ⅲ相試験 (ALX0681-C301 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2015 年 11 月～2017 年 8 月)

外国人後天性 TTP 患者を対象に、本剤を「7.2.1 海外第Ⅲ相試験」の項に記載した用法・用量で投与したとき、二重盲検投与期間における本薬の血漿中濃度、RICO 及び vWF: Ag 濃度 (採血時点の具体的な規定なし) の推移は表 18 のとおりであった。

表 18 本薬の血漿中濃度、RICO 及び vWF: Ag 濃度の推移 (二重盲検投与期間)

測定時点	例数	本薬の血漿中濃度 (ng/mL)	例数	RICO (%)	例数	vWF: Ag 濃度 (%)
ベースライン	—	—	66	123±53.4	65	159±52.4
投与後 2 日目	69	441±147	69	13.5±11.8	68	95.2±40.4
投与後 3 日目	68	443±139	68	11.6±0.378	68	83.2±34.8
投与後 1 週目	59	441±136	61	11.6±0.372	59	89.8±30.8
投与後 2 週目	57	443±162	56	11.6±0.37	55	94.7±37.7
投与後 3 週目	54	462±182	53	11.7±0.507	53	102±40.7
投与後 4 週目	56	460±184	55	14.5±21.2	55	105±53
投与後 5 週目	57	476±176	54	11.9±1.47	52	95.5±40.5
投与後 6 週目	19	472±187	19	11.6±0.372	19	103±35.7
投与後 7 週目	17	458±210	18	11.6±0.389	17	92±25.9
投与後 8 週目	12	529±374	14	11.5±0.41	14	121±84.4
投与後 9 週目	9	498±362	9	11.8±0.288	9	114±76.8
追跡調査期間 7 日目	—	—	58	136±65.3	58	194±90.7
追跡調査期間 28 日目	—	—	56	136±60.6	55	165±70.7

—：算出せず

二重盲検投与期間及び非盲検投与期間における本剤投与例のうち、pre-Ab 陽性例が 56.7% (55/97 例)、薬剤誘導性の TE-ADA 陽性例が 3.1% (3/97 例) に認められた。薬理作用に基づく測定法⁴⁾による TE-NAb 陽性例が 2.1% (2/97 例)、エピトープ解析に基づく測定法による TE-NAb 陽性例が 4.1% (4/97 例) に認められた。

6.2.3 PK-PD 解析 (REP-1-ALX-antiVWF-PMX-1、CTD 5.3.4.2-1)

健康被験者を対象とした海外臨床試験 (ALX-0081/0681-01/06 試験、ALX-0081/0681-1.1/08 試験及び ALX0681-C102 試験)、PCI 患者を対象とした海外臨床試験 (ALX-0081/0681-1.2/08 試験及び ALX-0081/0681-2.1/09 試験)、並びに後天性 TTP 患者を対象とした海外臨床試験 (ALX-0681-2.1/10 試験及び ALX0681-C301 試験) の計 541 例から得られた PK データ (本薬の血漿中濃度、3629 点) 及び PD データ (vWF: Ag 濃度、6295 点) を用いて、静脈内投与時及び皮下投与時における本薬の血漿中濃度と vWF: Ag 濃度の関係を明らかにすることを目的とした PK-PD 解析を実施した (NONMEM version 7.3.0)。解析の対象患者の主な背景因子の分布は、性別は男性 317 例、女性 224 例、人種は白人 484 例、黒人 36 例、その他 9 例、Missing 12 例、血液型は O 型 89 例、A 型 88 例、B 型 31 例、AB 型 4 例、Missing 329 例、抗凝固剤の併用はあり 345 例、なし 196 例、免疫抑制剤の併用はあり 225 例、なし 316 例、抗生物質の併用はあり 130 例、なし 411 例、ADA は陽性 193 例、陰性 337 例、Missing 11 例、pre-Ab は陽性 124 例、陰性 106 例、Missing 311 例、TE-ADA は陽性 6 例、陰性 224 例、Missing 311 例、年齢は 52 [18, 85] (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様) 歳、体重は 80.0 [46.5, 150] kg、CRCL は 102 [11.9, 537] mL/min、ベースライン時の vWF: Ag 濃度は 57.7 [9.00, 224] nmol/L であった。

本薬の血漿中濃度の経時的推移は、皮下投与時の 2 つの一次吸収過程及び本薬 (遊離型) の一次消失過程を伴う線形 2-コンパートメントモデルで記述された。基本モデルには、CL、Q、V_c 及び V_p が体重のべき乗 (アロメトリー係数は CL 及び Q では 0.75、V_c 及び V_p では 1 に固定) に比例すると仮定したアロメトリックスケーリングが適用された。性別、年齢、人種 (黒人と非黒人の別)、血液型 (O 型とそれ以外の別)、CRCL、体重、併用薬 (免疫抑制剤) の有無、ADA 及び TE-ADA が共変量の候補とされ、後天性 TTP 患者を対象とした最終モデルにおいて、CL に対する有意な共変量として CRCL が選択された。また、基本モデルには、本薬が vWF との複合体 (二量体又は三量体) を形成する過程、vWF が産生、成熟及び放出される過程、並びに vWF の産生及び放出過程が亢進するフィードバック効果が考慮された。

加えて、後天性 TTP 患者における疾患進行がベースライン時の vWF (遊離型) 濃度に及ぼす影響、並びに PE による本薬 (遊離型)、vWF (遊離型) 及び本薬-vWF 複合体の除去の影響を組み込んだモデルを、最終モデルとした (図 1)。最終モデルの母集団平均パラメータは、CL が 5.47 L/h、V_c (Drug_c) が 6.33 L、V_p (Drug_p) が 27.4 L (固定化)、ka₁ が 0.0639 (1/h、固定化)、ka₂ が 0.0125 (1/h、固定化) であり、相対変数誤差は、CL 11.8%、V_c (Drug_c) 6.81% であった。

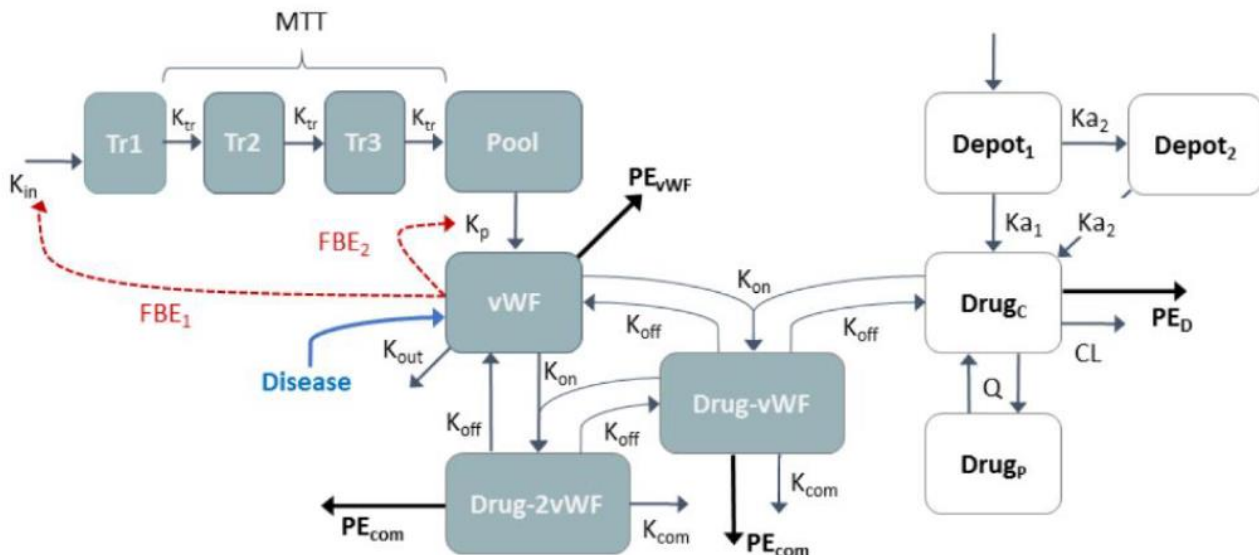


図1 PK-PD モデルの概要

Depot₁：皮下投与時の格納コンパートメント、Depot₂：遅延を伴う吸収コンパートメント、Drug_c：本薬（遊離型）の中央コンパートメント、Drug_p：本薬（遊離型）の末梢コンパートメント、Drug-vWF：二量体のコンパートメント、Drug-2VWF：三量体のコンパートメント、Tr1, Tr2, Tr3：vWF 前駆体の移行コンパートメント、MTT：平均移行時間、Pool：vWF 前駆体のプールコンパートメント、vWF：vWF（遊離型）のコンパートメント、K_{a1}：皮下投与時の一次吸収速度、K_{a2}：皮下投与時の遅延を伴う一次吸収速度、CL：本薬（遊離型）の全身クリアランス、Q：本薬（遊離型）の全身コンパートメント→末梢コンパートメント間の移行クリアランス、PE_D：PE による本薬の消失速度定数、K_{on}：結合速度定数、K_{off}：解離速度定数、K_{com}：複合体（二量体又は三量体）の消失速度定数、PE_{com}：PE による複合体（二量体又は三量体）の消失速度定数、K_{out}：vWF（遊離型）の消失速度定数、PE_{vWF}：PE による vWF（遊離型）の消失速度定数、K_{in}：vWF の生成速度定数、K_{tr}：vWF の移行速度定数、K_p：vWF のプールコンパートメントからの移行速度定数、FBE₁：フィードバック効果パラメータ①、FBE₂：フィードバック効果パラメータ②、Disease：後天性 TTP の疾患進行がベースライン時の vWF（遊離型）濃度に及ぼす影響

※本薬総濃度及び vWF 総濃度は以下の計算式に従い算出した。

本薬総濃度 = 本薬（遊離型）濃度 / V_c (Drug_c における本薬の分布容積) + 本薬（二量体複合体）濃度 + 本薬（三量体複合体）濃度

vWF 総濃度 = vWF（遊離型）濃度 + vWF（二量体複合体）濃度 + 2 × vWF（三量体複合体）濃度

最終モデルを用いて、ランダムに発生させた後天性 TTP 患者⁵⁾ に本薬 10 mg を初回静脈内投与後、PE を実施せずに本薬 10 mg を 1 日 1 回 40 日間反復皮下投与したときの定常状態（投与後 40 日）における PK パラメータ（中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]）を推定したところ、C_{ss, max} は 609.4 [355.1, 1079.0] ng/mL、C_{ss, min} は 435.5 [230.2, 843.4] ng/mL、AUC_{ss, τ} は 12473 [7033, 23051] ng·h/mL であった。

また、最終モデル及び国内外の臨床試験における患者データを用いて推定された定常状態における本薬の PK パラメータについて、腎機能別に層別化した結果は表 19 のとおりであった。

⁵⁾ ALX-0681-2.1/10 試験及び ALX0681-C301 試験における患者背景（体重、身長、CRCL、年齢及び性別）と同様の中央値及び平均値となるようにランダムな症例（1000 例）を発生させた。

表 19 定常状態における本薬の PK パラメータ（推定）の層別解析

	CRCL (mL/min)	例数	C _{ss, max} (ng/mL)	AUC _{ss, τ} (ng·h/mL)
日本人 ^a	90 以上	4	844.6 [765, 984.6]	15448 [13561, 18320]
	60 以上 90 未満	4	765.3 [744.5, 802.2]	14089 [13726, 14727]
	30 以上 60 未満	7	1020.5 [802.4, 1063.1]	17604 [15366, 19663]
	15 以上 30 未満	1	688.7	13642
	15 未満	3	697.5 [696.2, 944.4]	13454 [13309, 17966]
外国人 ^b	90 以上	66	614.9 [491.9, 711.9]	11406 [8409, 13487]
	60 以上 90 未満	25	658.7 [550.4, 887.1]	11722 [8971, 15161]
	30 以上 60 未満	7	648.4 [508.5, 677.1]	11986 [8679, 13224]
	15 以上 30 未満	2	1264 [942.9, 1584]	13797 [13213, 14381]
	15 未満	5	682.1 [572.4, 720.8]	12066 [11940, 15357]

中央値 [第一四分位点, 第三四分位点]

a : ALX0681-C202 試験のデータを使用

b : ALX-0681-2.1/10 試験と ALX0681-C301 試験の併合データを使用

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK 及び PD の国内外差について

申請者は、本薬の PK 及び PD の国内外差について、以下のように説明した。ALX0681-C103 試験においては、本薬の曝露量 (C_{max}、AUC_{0-∞}) は外国人健康被験者と比較して日本人健康被験者で高かったが (表 13)、これは両集団間での体重及び vWF: Ag 濃度の違いによるものと考える。また、ALX0681-C202 試験 (表 17) と ALX0681-C301 試験 (表 18) における本薬の血漿中濃度の比較から、後天性 TTP 患者においても本薬の曝露量は外国人と比較して日本人で高いことが示されたが、外国人後天性 TTP 患者を対象とした臨床試験 (ALX-0681-2.1/10 試験及び ALX0681-C301 試験) の併合データを用いて本薬の血漿中濃度を四分位で層別化したときの第 4 四分位群の本薬の血漿中濃度 (625.5±87.3 ng/mL) は、ALX0681-C202 試験での日本人後天性 TTP 患者における本薬の血漿中濃度 (表 17) と同程度であった。

PD について、ALX0681-C202 試験 (表 17) 及び ALX0681-C301 試験の結果 (表 18) の比較等から、本剤投与後の vWF: Ag 濃度及び RICO は、いずれも日本人後天性 TTP 患者と外国人後天性 TTP 患者で同程度であった。

以上より、体重及び vWF: Ag 濃度の違いによって日本人における本薬の曝露量は外国人と比較して高いことが示唆されたが、本薬の PD には国内外で大きな違いがなかったことから、PK の国内外差が本薬の臨床的な効果に及ぼす影響は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。提示されたデータによると、日本人では外国人と比較して本薬の高い曝露が認められている。臨床推奨用量 (10 mg) を投与したときの PD には国内外で大きな違いは認められていないことから、本剤 10 mg 投与時の曝露下では PK と PD の相関は明確ではない可能性があり、さらに、PD と本薬の臨床的有効性及び安全性との関連を示す根拠は得られていないことから、本薬の曝露量の国内外差が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響とその意義については、臨床試験における有効性及び安全性の結果も踏まえて引き続き検討する必要がある (「7.R.5.1 成人における用法・用量について」の項参照)。

6.R.2 用法・用量の設定根拠について

6.R.2.1 後天性 TTP 患者を対象とした臨床試験における用法・用量の設定根拠について

申請者は、成人の後天性 TTP 患者を対象とした臨床試験における用法・用量の検討過程について、以

下のように説明した。本薬の開発過程において、本薬のPDの指標として、血液中のvWF活性(vWFの血小板結合能)測定法であるRIPA⁶⁾及びRICO⁷⁾を用いた。vWFを介した血小板凝集の完全な阻害の指標としてRIPA「10%未満」を目安とし、これに相当するRICOの指標として「20%未満」を設定した。

本薬の初回投与については、静脈内投与により速やかに血小板凝集抑制作用が得られるよう設定することが適切と考えた。外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験(ALX-0681-1.1/06 試験)及び外国人PCI患者を対象とした第Ⅰ相試験(ALX-0081/0681-1.2/08 試験)において、本薬2～12 mgを単回静脈内投与(1時間かけて点滴静注)したとき、2 mg以上の用量で投与終了時点からRIPAを10%未満に抑制可能であったこと、8～12 mg程度で効果の持続時間が長い傾向が認められたこと等を踏まえ、静脈内投与の用量として10 mgを選択した。

外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験(ALX-0681-1.1/08 試験)において、本薬2、4、8、10又は16 mgを単回皮下投与したとき、本薬を10 mg以上の用量で投与することにより投与24時間後まで安定してRICOを20%未満に抑制可能であることが示唆され、本薬10 mgを1日1回7又は14日間反復皮下投与したとき、投与期間を通してRICOは20%未満で維持され、投与中止後にはベースライン付近への回復が認められた。また、当該臨床試験における測定時点ごとの本薬の血漿中濃度及びRICOの散布図から、RICOを20%未満に抑制可能な血漿中本薬濃度は100～500 ng/mLと範囲が広いことが示されたため、本薬の血漿中濃度が比較的低値であっても目標とするRICOの抑制(20%未満)が得られると考え、vWF濃度が健康被験者よりも高いと想定される後天性TTP患者に対しても、本薬10 mgを連日皮下投与するのであれば、十分なRICOの抑制効果が得られると推察した。

以上の検討を踏まえ、後天性TTP患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(ALX-0681-2.1/10 試験)、それに続く国内外の第Ⅲ相試験(ALX0681-C301 試験及びALX0681-C202 試験)では、本薬の用法・用量として、血小板及びvWFの結合を速やかに阻害するために本薬10 mgを静脈内投与した後、連日PE期間中はvWFの結合阻害を維持して血小板数を正常化するために毎回のPE実施後に本薬10 mgを反復皮下投与することとした。また、連日PE期間終了後もvWFの結合阻害を維持してTTPの再発を防止するために本薬10 mgを一定期間反復皮下投与することとした。なお、ALX0681-C301 試験及びALX0681-C202 試験において、本剤が投与された大部分の症例で投与期間を通じてRICOは20%未満で維持されていたことから(表17及び表18)、臨床試験における本剤の用法・用量は、vWFを介した血小板凝集を完全に阻害するのに十分な用法・用量であったと考える。

機構は、以下のように考える。本薬による血小板凝集抑制作用の指標であるRICOの閾値を「20%」とするものの臨床的意義は明らかではないが、対象疾患の希少性を踏まえると後天性TTP患者を対象に臨床効果を指標とした用量探索を行うことは困難であり、健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験の結果等から、速やかにvWFと血小板の結合を阻害して血小板凝集を抑制し、続いて申請者が最大阻害の目標と定めた薬力学的作用(RICO 20%未満)を維持することを意図して用法・用量を設定したことには一定の合理性がある。また、後天性TTP患者を対象とした国内外の臨床試験において実際にRICOを20%未満に維持可能であったことが示されていることから(表17及び表18)、後天性TTP患者を対象とした臨床試験で設定した用法・用量は、目的とした血小板凝集抑制を達成するという観点からは妥当であった

6) 多血小板血漿試料にリストセチンを添加した際の濁度の変化率をアグリゴメータで測定し、最大凝集率(%)を算出。

7) 乏血小板血漿試料に凍結乾燥血小板を添加し、リストセチンを添加した際の濁度の変化をアグリゴメータで測定し、検量線に基づく%RICOを算出。RIPAが測定試料として新鮮な多血小板血漿を必要とするのに対し、RICOは凍結血漿と凍結乾燥血小板を用いるため、実用性の観点から開発後期においてはRICOが用いられた。

と判断する。しかしながら、本剤による RICO 抑制作用や血小板凝集抑制作用と臨床的有効性及び安全性との関係は明らかとは言えないことから、本剤の推奨用法・用量の妥当性については、臨床試験における有効性及び安全性の結果も踏まえて引き続き検討する必要がある（「7.R.5.1 成人における用法・用量について」の項参照）。

6.R.2.2 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量の設定根拠について

申請者は、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量の検討過程について、以下のよう
に説明した。後天性 TTP における治療効果の指標は血小板数であるが、ULvWF による自然発生的な血
小板凝集による血小板数減少が生じていない健康な被験者では血小板数を指標とした曝露－反応関係の
検討はできない。また、後天性 TTP は希少疾病であり、患者を対象とした臨床試験に組入れ可能な症例
数は限られており、本剤の検討用量が 1 用量のみであったことから、後天性 TTP 患者においても血小
板数を指標とした曝露－反応関係の検討は困難であった。後天性 TTP 患者では、ULvWF が自然発生的に
血小板凝集を引き起こし、血栓形成により血小板及び ULvWF の消費が生じることから、遊離 vWF: Ag
濃度と血小板数には理論的に相関が認められると推測したこと、及び本薬の作用機序を踏まえ、vWF: Ag
濃度を用いて PK-PD 関係について検討を行った。健康成人及び成人の後天性 TTP 患者における臨床試
験データを用いて PK-PD モデルを構築し、その妥当性が確認されている（「6.2.3 PK-PD 解析」の項参
照）。国内外の臨床試験のいずれにおいても 18 歳未満の後天性 TTP 患者は組み入れられず、それらの
集団での本剤の PK 及び PD データ、並びに有効性及び安全性の情報は得られていない。しかしながら、
以下の点を踏まえると、一定程度年齢の高い小児と成人では本薬の曝露－反応関係は類似していると思
えられたことから、成人で得られたデータセットから構築した PK-PD モデル（「6.2.3 PK-PD 解析」の
項参照）を用いたシミュレーション結果に基づき、一定程度年齢の高い小児の後天性 TTP 患者における
本薬の用法・用量を検討することは可能と考えた。

- PK-PD モデルにおける共変量探索の結果、体重及びベースライン時の vWF: Ag 濃度が本薬の PK に
影響を及ぼすことが推定されており、vWF: Ag 濃度については、健康な小児（1～5 歳、6～10 歳、
11～18 歳）と成人で大きな違いはないことが報告されていること（J Pediatr Hematol Oncol 2007;
29:19-22）。
- 後天性 TTP の発症機序、病態生理学的特徴、診断、疾患経過及び疾患進行の指標尺度は小児と成人
で類似していると考えたこと。
- 健康被験者の異なる年齢集団（1～5 歳、6～10 歳、11～18 歳、18 歳超の集団）における止血パラメ
ータに関する報告（J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29:19-22）を踏まえ、6 歳以上の小児であれば凝固
系が成熟しているとみなすことが可能と考えたこと。

その上で、対応する年齢に応じて体重を個別に設定したランダムな症例を年齢区分により分けること
で複数の集団（2～3 歳、4～5 歳、6～7 歳、8～9 歳、10～11 歳、12～13 歳、14～15 歳、16～17 歳及び
18 歳以上、各 1000 例）を定義し、18 歳未満における母集団平均パラメータ（CL、Q、V_c 及び V_p）を、
PK-PD モデル解析により得られた成人の母集団平均パラメータを用いてアロメトリックスケーリングに
より推定した。このようにして作成されたランダムな集団を対象に、本薬 10 mg を 1 日 1 回反復皮下投
与したときの本薬の PK パラメータについてシミュレーションした結果、12 歳未満の集団では成人と比
較して高い曝露となることが推定された（表 20）。

表 20 本薬 10 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの
定常状態における本薬の PK パラメータ (推定)

年齢	C _{ss, max} (ng/mL)	C _{ss, min} (ng/mL)	AUC _{ss, τ} (ng·h/mL)
2～3 歳	936.9 [673.1, 1431.3]	559.6 [371.6, 956.9]	17954 [12652, 28913]
4～5 歳	856.5 [594.1, 1357.7]	530.2 [341.6, 925.3]	16590 [11300, 27232]
6～7 歳	797.6 [530.3, 1324.8]	506.6 [316.4, 929.1]	15585 [10165, 26920]
8～9 歳	739.6 [484.2, 1243.4]	483.6 [294.3, 896.3]	14649 [9359, 25610]
10～11 歳	689.5 [436.2, 1190.4]	463.9 [268.9, 880.5]	13703 [8403, 24663]
12～13 歳	648.2 [408.7, 1159.4]	443.8 [256.8, 871.1]	13099 [7919, 24025]
14～15 歳	629.2 [398.3, 1139.0]	437.2 [250.3, 860.3]	12762 [7753, 24028]
16～17 歳	622.5 [388.3, 1121.4]	434.1 [242.9, 861.1]	12723 [7555, 24113]
18 歳以上	608.8 [371.8, 1123.7]	435.3 [242.1, 873.4]	12381 [7295, 23794]

中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

次に、上記と同様の集団を対象に、18 歳未満かつ体重 40 kg 未満の症例には本薬 5 mg を 1 日 1 回反復皮下投与、又は 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の症例及び 18 歳以上の症例には本薬 10 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータについてシミュレーションした結果、いずれの小児集団においても成人と同程度の曝露量が得られることが示唆された (表 21)。

表 21 体重による用量調節を行い本薬を 1 日 1 回反復皮下投与したときの
定常状態における本薬の PK パラメータ (推定)

	投与量 (mg)	C _{ss, max} (ng/mL)	C _{ss, min} (ng/mL)	AUC _{ss, τ} (ng·h/mL)
18 歳未満かつ体重 40 kg 未満	5	600.0 [379.6, 1005.9]	376.0 [230.6, 661.9]	11820 [7438, 20507]
18 歳未満かつ体重 40 kg 以上	10	640.0 [398.7, 1050.2]	442.0 [249.3, 872.4]	12970 [7745, 24126]
18 歳以上	10	609.0 [371.8, 1123.6]	435.0 [242.1, 873.4]	12381 [7295, 23794]

中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

小児においては、以上のシミュレーション結果 (表 20 及び表 21) に加えて、12 歳以上であれば、薬物の PK に影響を及ぼすと考える発育状況 (臓器の成熟、器官系又は酵素機能) について成人との違いは想定されないことから、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児の後天性 TTP 患者であれば、臨床試験において検討された成人患者の用法・用量と同一の用法・用量を適用可能と考える。なお、12 歳以上かつ体重 40 kg 未満の後天性 TTP 患者に対しては、本薬 5 mg を投与することで成人と同様の曝露量が達成できると推定されるが、現時点で本薬 5 mg を正確に投与可能な製剤は開発しておらず、また本剤の製剤特性上本薬の投与量を 5 mg に調製して投与することの妥当性は検討されていないこと、小児では体重が 40 kg を大きく下回る患者も存在する可能性があることから、本申請では 12 歳以上体重 40 kg 未満の後天性 TTP 患者を対象に含めなかった。体重以外の交絡で年齢が本薬の曝露量に及ぼす影響はないと考えることから、以上のシミュレーション結果 (表 21) を踏まえると、成人においても、体重 40 kg 未満の患者では 5 mg を投与することがより適切であると考えられたが、成人では体重が 40 kg を大きく下回る患者は多くないと予想されることから、成人では体重によらず本薬の投与量を 10 mg とすることは許容可能と考えた。

機構は、以下のように考える。臨床試験において 18 歳未満の健康被験者又は後天性 TTP 患者に本剤が投与された経験はなく、それらの集団での PK 及び PD データすら得られていないことを踏まえると、

成人で得られたデータセットから構築した PK-PD モデルに基づき 18 歳未満の後天性 TTP 患者における本薬の曝露量及び反応性を推定することの妥当性を評価することには限界がある。しかしながら、下記の点を踏まえると、上記 PK-PD モデルを利用して 18 歳未満の後天性 TTP 患者における本薬の曝露量が推定できる可能性はあると考える。

- ・ 成人では、本薬の PK に影響を及ぼす因子としては主に体重及び vWF: Ag 濃度が考えられ、vWF: Ag 濃度は成人と小児で同程度であることが報告されていることに加え、アロメトリックスケーリングが適用された上記 PK-PD モデルの構築にあたり本薬の PK に及ぼす体重の影響が考慮されていること
- ・ 後天性 TTP の疾患経過及び疾患進行の程度は小児と成人で類似しているとの申請者の説明を踏まえると、健康者と後天性 TTP 患者での vWF: Ag 濃度の違いが本薬の PK に及ぼす影響は成人と小児で同様と推定できること

また、後天性 TTP の発症機序、病態生理学的特徴、診断、疾患経過及び疾患進行の指標尺度は小児と成人で類似していると考えられていること（「7.R.5.5 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における投与について」の項参照）、並びに 6 歳以上の小児であれば凝固系が成熟しているとみなすことが可能とした申請者の説明を踏まえると、凝固系が成熟した小児と成人で本薬の曝露－反応関係が大きく異なる可能性は低いと考える。

その上で、PK-PD モデルを用いたシミュレーションの結果、本薬 10 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したとき、定常状態において 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上の後天性 TTP 患者の集団では成人の後天性 TTP 患者と同程度の曝露量が得られることが示唆されたこと、及び 12 歳以上では薬物の PK に影響を及ぼすと考ええる発育状況に違いはないと推察できるとの申請者の主張を踏まえると、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の後天性 TTP 患者であれば成人患者の推奨用法・用量と同一の用法・用量を投与した場合、成人と同様の有効性及び安全性が得られると推測できると判断する。なお、体重 40 kg 未満の後天性 TTP 患者に対しては、対応する製剤の開発を含め、開発の必要性を引き続き検討する必要がある。本申請において 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の後天性 TTP 患者を投与対象に含めることの可否については引き続き「7.R.5.5 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における投与について」の項で検討する。

6.R.3 肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK 及び PD に及ぼす影響について

肝機能障害及び腎機能障害患者を対象とした本薬の臨床薬理試験は実施されていないが、申請者は、肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK 及び PD (vWF: Ag 濃度) に及ぼす影響について、以下のように説明した。非臨床の検討結果から、遊離型の本薬は主に腎臓で異化作用又は糸球体濾過による排泄を受け、vWF と複合体を形成する本薬は主に肝臓で異化されてそれぞれ消失すると考える。

vWF: Ag 濃度は肝硬変の重症度が上がるにつれて増加すること（Hepatology 2006; 44: 53-61）等を踏まえると、肝機能の低下による vWF: Ag 濃度の増加が本薬の PK に影響を及ぼす可能性が想定された。しかしながら、構築した PK-PD モデルを用いた解析（「6.2.3 PK-PD 解析」の項参照）により、定常状態における本薬の PK パラメータの推定値（表 22）及び vWF: Ag 濃度や RICO の経時推移は、それぞれの臨床試験（ALX-0681-2.1/10 試験、ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験）でのベースライン時の肝機能マーカー（ALT 又は AST、及びビリルビン）のいずれの値で層別化した場合においても、部分集団間で大きな違いは認められないことが示された。以上より、ベースライン時の肝機能マーカーの値を肝障害の重症度の程度の代替として評価することには限界がある点に留意する必要があるが、肝機能の低下により vWF: Ag 濃度が増加した場合でも、それが本薬の PK 及び反応性に及ぼす影響の程度は大きく

ないと考える。

表 22 定常状態における本薬の PK パラメータ（推定）の層別解析

臨床試験	肝機能マーカー	基準	例数	C _{ss, max} (ng/mL)	AUC _{ss, τ} (ng·h/mL)
ALX-0681-2.1/10 試験	ALT/AST	基準値上限の 3 倍超	1	899.36	16881.27
		基準値上限の 3 倍以下	33	618.54 [531.25, 706.89] ^a	11512.47 [9156.40, 13497.97]
	ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍超	21	570.99 [476.09, 832.77] ^b	10743.45 [8515.10, 14277.68]
		基準値上限 1.5 倍以下	13	657.39 [557.56, 687.77] ^c	12341.45 [11721.61, 13497.97]
ALX0681-C301 試験	ALT/AST	基準値上限の 3 倍超	8	738.12 [630.95, 1503.60]	14535.35 [12307.22, 15115.70]
		基準値上限 3 倍以下	57	633.80 [490.01, 766.45] ^d	11662.06 [8954.56, 13660.21]
	ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍超	23	586.95 [511.01, 688.51] ^e	11539.56 [9263.86, 12984.89]
		基準値上限 1.5 倍以下	42	685.42 [504.87, 844.45] ^f	12078.91 [9420.55, 14965.48]
ALX0681-C202 試験	ALT/AST	基準値上限の 3 倍超	2	697.49, 779.67	13454.20, 13529.88
		基準値上限 3 倍以下	17	824.80 [754.44, 1022.59]	15819.80 [13833.68, 19120.00]
	ビリルビン	基準値上限の 1.5 倍超	9	824.80 [697.49, 1103.67]	15819.80 [13642.43, 20206.94]
		基準値上限 1.5 倍以下	10	777.92 [754.44, 1020.48]	14628.59 [13571.10, 17604.10]

中央値 [2 [第一四分位点, 第三四分位点]

a : 24 例、b : 14 例、c : 11 例、d : 52 例、e : 22 例、f : 38 例

また、上述の PK-PD モデルを用いた解析において、CRCL は本薬の CL に対して有意な影響を及ぼす共変量として同定されたものの、当該解析により、本薬の PK パラメータの推定値（表 19）及び vWF: Ag 濃度の経時推移は、腎機能で分けた部分集団間で同様であることが示されたことから、腎機能の低下が本薬の PK 及び PD（vWF: Ag 濃度）に及ぼす影響の程度は大きくないと考える。

以上より、肝機能障害及び腎機能障害患者に対する本薬投与について、PK 及び PD の観点から注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。非臨床の検討結果から、PK 特性は遊離型の本薬と vWF と複合体を形成する本薬で異なり（「4.3 代謝及び排泄」の項参照）、血中の vWF 濃度の変動が本薬の PK に影響を及ぼす可能性がある。肝硬変の重症度と vWF: Ag 濃度の関係に関する知見（Hepatology 2006; 44: 53-61）は後天性 TTP 患者において検討されたものではないが、後天性 TTP 患者においても肝機能の低下により血中の vWF が増加することで、本薬の PK が肝機能障害のない患者と異なる可能性が示唆されている。一方で、ベースライン時の肝機能マーカーの値を肝障害の重症度の程度の代替として評価することには限界があるものの、申請者の提示した PK-PD モデル解析の結果からは、肝機能や腎機能の低下による本薬の PK 及び PD への影響は示唆されていない。以上より、現時点では肝機能障害及び腎機能障害患者に対して PK 及び PD の観点から注意喚起は不要とする申請者の対応は妥当と判断するが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 23 に示す 5 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 23 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	ALX0681-C103 試験	I	健康被験者	60 例 ^a	- パート 1 : ➤ コホート 1/グループ 1 : プラセボ又は本剤 5 mg を単回静脈内投与。 ➤ コホート 2/グループ 2 : プラセボ又は本剤 10 mg を単回静脈内投与。 ➤ コホート 2/グループ 3 : プラセボ又は本剤 10 mg を単回皮下投与。 - パート 2 : ➤ コホート 3/グループ 4 : プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与。	安全性 忍容性 PK、PD
	海外	ALX0681-C301 試験	III	後天性 TTP 患者	145 例 ^a	- 連日 PE 期間 : 投与 1 日目は PE 前にプラセボ又は本剤 10 mg を静脈内ボラス投与し、PE 終了後にプラセボ又は本剤 10 mg を皮下投与。投与 2 日目以降は PE 終了後にプラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。 - 連日 PE 後期間（連日 PE 終了から 30 日間） : プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。 - 投与継続期間（連日 PE 後期間終了から最長 4 週間） : プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。	有効性 安全性
	国内	ALX0681-C202 試験	II/III	後天性 TTP 患者	21 例 ^b	- 連日 PE 期間 : 投与 1 日目は PE 前に本剤 10 mg を静脈内ボラス投与し、PE 終了後に本剤 10 mg を皮下投与。投与 2 日目以降は PE 終了後に本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。 - 連日 PE 後期間（連日 PE 終了から 30 日間） : 本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。 - 投与継続期間（連日 PE 後期間終了から最長 8 週間） : 本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。	有効性 安全性
参考	海外	ALX-0681-2.1/10 試験	II	後天性 TTP 患者	75 例 ^a	- PE 期間 : 投与 1 日目は PE 前にプラセボ又は本剤 10 mg 静脈内ボラス投与し、PE 終了後にプラセボ又は本剤 10 mg を皮下投与。投与 2 日目以降は PE 終了後にプラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。 - PE 後期間（連日 PE 終了から 30 日間） : プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。	有効性 安全性
	海外	ALX0681-C302/LTS163 71 試験	III	後天性 TTP 患者	104 例 ^b	- 連日 PE 期間 : 投与 1 日目は PE 前に本剤 10 mg 静脈内ボラス投与し、PE 終了後に本剤 10 mg を皮下投与。投与 2 日目以降は PE 終了後に本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。 - 連日 PE 後期間（連日 PE 終了から 30 日間） : 本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。 - 投与継続期間（連日 PE 後期間終了から最長 4 週間） : 本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与。	安全性 有効性

a : 無作為化例数

b : 登録例数

7.1 第 I 相試験

7.1.1 日本人及び外国人の健康被験者を対象とした第 I 相試験（ALX0681-C103 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 2017 年 6 月～10 月）

本剤を単回又は反復投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD の検討を目的として、日本人及び外国人の健康被験者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が、米国 1 施設で実施された（目標被験者数：60 例（パート 1：48 例（うち日本人 28 例）、パート 2：12 例（日本人）））。

パート 1 では、プラセボ若しくは本剤 5 mg を単回静脈内投与（コホート 1/グループ 1）、プラセボ若しくは本剤 10 mg を単回静脈内投与（コホート 2/グループ 2）、又はプラセボ若しくは本剤 10 mg を単回皮下投与（コホート 2/グループ 3）することとされ、パート 2 では、プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回 7 日間皮下投与（コホート 3/グループ 4）することとされた。

割り付けられた 60 例（内訳は表 24）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。コホート 2/グループ 2 の本剤 10 mg 群の日本人被験者 1 例が追跡調査不能となり、治験を中止した。

表 24 割り付けられた被験者の内訳

	パート 1						パート 2	
	単回静脈内投与				単回皮下投与		反復皮下投与	
	コホート 1		コホート 2				コホート 3	
	グループ 1		グループ 2		グループ 3		グループ 4	
	プラセボ 群	本剤 5 mg 群	プラセボ 群	本剤 10 mg 群	プラセボ 群	本剤 10 mg 群	プラセボ 群	本剤 10 mg 群
日本人	2	6	2	8	2	8	3	9
白人	0	0	2	8	2	8	0	0

例数

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 25 のとおりであった。

表 25 すべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象の発現状況（ALX0681-C103 試験、安全性解析対象集団）

	パート 1							パート 2	
	単回静脈内投与			単回皮下投与		プラセボ群 (単回皮下投与と単回 静脈内投与の併合)		反復皮下投与	
	本剤 5 mg 群	本剤 10 mg 群		本剤 10 mg 群				本剤 10 mg 群	プラセボ群
	日本人 (6 例)	日本人 (8 例)	白人 (8 例)	日本人 (8 例)	白人 (8 例)	日本人 (6 例)	白人 (4 例)	日本人 (9 例)	日本人 (3 例)
すべての有害事象	33.3 (2)	12.5 (1)	62.5 (5)	0 (0)	25.0 (2)	16.7 (1)	25.0 (1)	44.4 (4)	0 (0)
悪心	16.7 (1)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	22.2 (2)	0 (0)
疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)
鼻出血	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)
斑状出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅲ相試験（ALX0681-C301 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2015 年 11 月～2017 年 8 月）

本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、外国人後天性 TTP 患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 55 施設で実施された（目標被験者数：約 132 例⁸⁾）。

主な選択基準は、連日 PE 療法の開始を必要とし、無作為化前に PE を 1 回受けた⁹⁾ 18 歳以上¹⁰⁾ の後天性 TTP 患者¹¹⁾ とされ、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上の患者、血小板数が $30 \times 10^9/L$ 超かつ血清クレアチニン値が $200 \mu\text{mol/L}$ 超等の aHUS の可能性がある患者、先天性 TTP 患者、既知の血小板減少症の原因を有する患者¹²⁾、臨床的に重大な活動性の出血又は出血リスクが高い状態の患者、抗凝固薬（VKA、ヘパリン又は低分子量ヘパリン）及びアセチルサリチル酸以外の NSAIDs を用いた慢性治療を安全性上中止（中断）できない患者は除外された。

本試験は、連日 PE 期間、連日 PE 後期間（連日 PE 終了から 30 日間）、継続投与期間（連日 PE 後期間終了から最長 4 週間）及び追跡調査期間（治験薬投与終了から 4 週間）から構成された。

標準治療として、PE 及び免疫抑制療法を実施することとされ、PE は推定血漿量の 1～1.5 倍で 1 日 1 回実施され、血小板数が初めて $150 \times 10^9/L$ 以上になってから 2 日間以上継続することとされた。また、ステロイド（メチルプレドニゾロン又はプレドニゾロン等を 1 mg/kg/日 以上静脈内投与又は承認用法・用量で経口投与）を連日 PE 期間及び連日 PE 終了後 1 週間継続投与することとされ、その後連日 PE 後期間中に投与中止を目的として治験担当医師の判断で漸減可能とされた。なお、連日 PE 後期間の開始 2 週後に、過去 2 回の来院時の ADAMTS13 活性値及び TTP の臨床所見に基づきステロイドの漸減について再評価¹³⁾ することとされた。その他、治験担当医師の判断で、全治験期間中リツキシマブ等の免疫抑制剤の使用が可能とされた。

用法・用量は、表 26 のとおりとされた。治験薬は、連日 PE 期間及び連日 PE 後期間（連日 PE 終了から 30 日間）投与することとされた。継続投与期間では、治験薬の投与継続可否が TTP 再発の危険因子（ADAMTS13 活性（週 1 回の測定）、TTP が継続していることを示す徴候及び症状等）に基づき 1 週間毎に治験担当医師により判断され、最長で連日 PE 後期間終了から 4 週間継続可能とされた。ADAMTS13 活性が 10%を超える状態が持続又は TTP が改善の所見を示した場合には治験薬の投与を中止することとされた。なお、治験薬投与期間中に TTP の再発¹⁴⁾ が認められた被験者に対しては、最初の割付けにか

8) 海外第Ⅱ相試験（ALX-0681-2.1/10 試験）の本剤初回投与前に 1 回の PE を受けていた被験者における血小板数が正常化するまでの期間（中央値）（プラセボ群：4.31 日、本剤群：2.44 日）、公表文献（Journal of Clinical Apheresis 1998; 13: 133-41）及び医学専門家の意見等を踏まえ、血小板数が正常化するまでの期間（中央値）をプラセボ群で 7 日間、本剤群で 4.2 日間（40%の短縮）と推定した。治験薬の初回投与後 10 日以内の脱落率を 10%と仮定して、log-rank 検定を用いて、両側有意水準 5%、検出力 80%で血小板数が正常化するまでの期間が本剤群で有意に短縮することを検出するために必要な症例数は 132 例（想定イベント数：121 件）とされた。

9) 無作為化前の PE から無作為化後の PE（治験期間中の最初の PE）開始までの期間は最大 24 時間とされた。

10) 治験実施計画書が改訂され（改訂第 3.0 版（2016 年 7 月 20 日）、小児版 1.0 版（2016 年 8 月 31 日））、2 歳以上 18 歳未満の小児患者の組入れが一部の治験実施施設で可能とされた。用法・用量について、連日 PE 期間及び連日 PE 後期間は、①体重 25 kg 未満の小児には本剤 3 mg、②体重 25 kg 以上 50 kg 未満の小児には本剤 5 mg、③体重 50 kg 以上的小児には本剤 10 mg を非盲検下で投与することとされ、体重による用量調節以外は成人と同様とされた。

11) 血小板減少症及び赤血球断片化（例：破碎赤血球等）の顕微鏡的所見を含む。

12) 以下の①～⑤、及び以下の①～⑤に限定しない血小板減少症の他の原因があるものが除外された。

①大腸菌 O-157 又はそれに類する微生物による腸管感染症の臨床所見、②aHUS、③造血幹細胞移植又は臓器移植に関連する血栓性微小血管症、④敗血症、⑤DIC

13) 免疫抑制療法の最適化（漸減したステロイドの漸増、ステロイドの漸増若しくは再開、又はリツキシマブ等の他の免疫抑制剤の開始若しくは継続）を検討することとされた。

14) 最初の血小板数の正常化（血小板数が $150 \times 10^9/L$ 以上になり、かつその後 5 日以内に連日 PE を中止した場合）後に再発した血小板減少症で、連日 PE の再開を必要とするものと定義された。

かわらず、割付け内容を開示することなく非盲検下で本剤の投与が可能とされた。以降、二重盲検下での治験薬投与期間を二重盲検投与期間¹⁵⁾、非盲検下での治験薬投与期間を非盲検投与期間として記載した。

表 26 ALX0681-C301 試験における用法・用量

期間	用法・用量	TTP 再発 ^c 時の対応
連日 PE 期間 ^a	- 投与 1 日目：無作為化後の初回 PE の 6 時間～15 分前までにプラセボ又は本剤 10 mg を静脈内ボラス投与し、PE 終了後 2 時間以内にプラセボ又は本剤 10 mg を皮下投与する。 - 投与 2 日目以降：PE 終了後 2 時間以内にプラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与する。	—
連日 PE 後期間 (連日 PE 終了から 30 日間) ^b	プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与する。	- 初回：連日 PE 及び免疫抑制療法を再開し、最初の治験薬投与期間と同じスケジュールにより、非盲検下で本剤を投与する。 2 回目以降：本剤の投与を中止し、連日 PE 及び免疫抑制療法を開始する。
継続投与期間 (連日 PE 後期間終了から最長 4 週間)	プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与する。	
追跡調査期間	—	連日 PE 及び免疫抑制療法を開始し、本剤の投与を再開しない。

a：PE 期間は治験担当医師により被験者毎に判断された。

b：治験薬の調製及び皮下投与の方法を習得した被験者においてのみ、退院後、自己投与が可能とされた。

c：最初の血小板数の正常化（血小板数が $150 \times 10^9/L$ 以上になり、かつその後 5 日以内に連日 PE を中止した場合）後に再発した血小板減少症で、連日 PE の再開を必要とするものと定義された。

組み入れられた被験者は、神経症状の重症度（GCS 12 以下又は 13～15）を層別因子として、プラセボ群又は本剤群に 1：1 の比で割り付けられた。無作為割付けされた 145 例（プラセボ群 73 例、本剤群 72 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が主要な有効性解析対象集団とされた。このうち治験薬が投与された 144 例（プラセボ群 73 例、本剤群 71 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は 37 例（プラセボ群 23 例、本剤群 14 例、以下同順）であり、中止理由の内訳は、有害事象（5 例、6 例）、同意撤回（5 例、4 例）、医師判断（4 例、2 例）、死亡（3 例、1 例）、追跡不能（1 例、0 例）、服薬不遵守（1 例、0 例）、代諾者による同意撤回（1 例、0 例）、その他（3 例、1 例）であった。二重盲検投与期間において、133 例（プラセボ群 65 例、本剤群 68 例）が連日 PE 期間及び連日 PE 後期間を完了し、28 例（プラセボ群 6 例、本剤群 22 例）が継続投与期に移行し、継続投与期間（中央値（最小値～最大値））はプラセボ群で 24.5（4～28）日間、本剤群で 21.5（0～35）日間であった。二重盲検投与期間の投与期間は、プラセボ群で 23.0（2～66）日間、本剤群で 35.0（1～65）日間であった。31 例（プラセボ群 28 例、本剤群 3 例）が二重盲検投与期間に TTP の再発を認め、このうち治験を中止した 3 例を除き、28 例（プラセボ群 26 例、本剤群 2 例）に非盲検下で本剤が投与された。28 例中 20 例が連日 PE 期間及び連日 PE 後期間を完了し、8 例が継続投与期に移行し、継続投与期間は 27.5（7～29）日間であった。非盲検投与期間の投与期間は、36.5（3～65）日間であった。

有効性について、主要評価項目とされた血小板数が正常化¹⁶⁾するまでの期間（中央値）[95%CI] は、プラセボ群 2.88 [2.68, 3.56] 日、本剤群 2.69 [1.89, 2.83] 日であり、プラセボ群と比較して本剤群で有

¹⁵⁾ 連日 PE 期間開始時から、「連日 PE の中止」、「治験薬の投与中止」又は「連日 PE の治験薬投与開始後 45 日」のうち、最初に発現した事象により定義されるデータカットオフ時点までとされた。

¹⁶⁾ 血小板数が $150 \times 10^9/L$ 以上になり、かつその後 5 日以内に連日 PE を中止した場合

意に短かった（神経症状の重症度（GCS 12 以下又は 13～15）で層別した両側 log-rank 検定、 $p=0.0099$ ）。また、任意の時点での血小板数正常化達成率はプラセボ群 90.4%（66/73 例）、本剤群 93.0%（66/71 例）であり、血小板数正常化達成率 [95%CI] に関する本剤群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 1.55 [1.095, 2.195] であった（群及び神経症状の重症度を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル）。なお、二重盲検投与期間の連日 PE 期間開始時からデータカットオフ時点¹⁵⁾までのデータが主要評価項目の解析に使用された。

主な副次評価項目の結果は、表 27 のとおりであった。

表 27 主な副次評価項目の結果（二重盲検投与期間、ITT 集団）

主な副次評価項目	プラセボ群（73 例）	本剤群（72 例）
全治験期間における TTP 再発割合	38.4（28/73）	12.7（9/71）
治験薬投与期間における TTP 再発割合	38.4（28/73）	4.2（3/71）
追跡調査期間における TTP 再発割合	0（0/73）	9.1（6/66）
治験薬投与期間における TTP 関連イベントが認められた被験者割合	49.3（36/73）	12.7（9/71）
TTP 関連死 ^a	4.1（3/73）	0（0/71）
TTP 再発	38.4（28/73）	4.2（3/71）
治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベント ^b	8.2（6/73）	8.5（6/71）
難治性 TTP ^c の被験者割合	4.2（3/73）	0（0/71）
臓器障害マーカー（LDH、cTnI 及び血清クレアチニン）が正常化するまでの期間（日）	3.36 [1.88, 7.71] （66 例）	2.86 [1.93, 3.86] （66 例）
治験薬投与期間の PE 日数（日）	7.0（3～46）（73 例）	5.0（1～35）（71 例）
治験薬投与期間の総 PE 量（L）	26.94（4.0～254.0） （73 例）	18.06（5.3～102.2） （71 例）

発現割合（%）（発現例数/解析対象例数）、中央値 [95%CI]（解析対象例数）、中央値（最小値～最大値）（解析対象例数）

a：「臨床的に重要な TTP 関連事象」に分類され、治験担当医師により「TTP による死亡」とされた有害事象、及び/又は TTP 関連と判断された転帰死亡の有害事象

b：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等と判断された事象

c：4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が認められず、LDH が基準値上限を超える場合

安全性について、有害事象¹⁷⁾の発現割合は、二重盲検投与期間におけるプラセボ群で 97.3%（71/73 例）、本剤群で 97.2%（69/71 例）、非盲検投与期間で 89.3%（25/28 例）であり、二重盲検投与期間においていずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は表 28 のとおりであった。

¹⁷⁾ 以下の期間に発現した有害事象が解析対象とされた。

- ・二重盲検投与期間：非盲検投与期間のない被験者では二重盲検投与期間＋追跡調査期間中に発現した有害事象、非盲検投与期間のある被験者では二重盲検投与期間中に発現した有害事象
- ・非盲検投与期間：非盲検投与期間に移行した被験者において、非盲検投与期間＋追跡調査期間中に発現した有害事象

表 28 二重盲検投与期間においていずれかの群で 10%以上に発現した有害事象
(安全性解析対象集団)

MedDRA PT	二重盲検投与期間		非盲検投与期間 (28 例)
	プラセボ群 (73 例)	本剤群 (71 例)	
鼻出血	2.7 (2)	32.4 (23)	17.9 (5)
頭痛	8.2 (6)	22.5 (16)	21.4 (6)
歯肉出血	1.4 (1)	18.3 (13)	14.3 (4)
蕁麻疹	6.8 (5)	16.9 (12)	3.6 (1)
疲労	8.2 (6)	14.1 (10)	7.1 (2)
発熱	8.2 (6)	14.1 (10)	3.6 (1)
悪心	9.6 (7)	14.1 (10)	7.1 (2)
TTP	39.7 (29)	12.7 (9)	14.3 (4)
錯感覚	8.2 (6)	11.3 (8)	0 (0)
浮動性めまい	11.0 (8)	9.9 (7)	7.1 (2)
低カリウム血症	19.2 (14)	8.5 (6)	7.1 (2)
不眠症	11.0 (8)	8.5 (6)	0 (0)
発疹	12.3 (9)	7.0 (5)	14.3 (4)
挫傷	13.7 (10)	7.0 (5)	7.1 (2)
高血圧	11.0 (8)	5.6 (4)	3.6 (1)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、二重盲検投与期間において、プラセボ群で 4.1% (3/73 例：卒中の出血性変化、TTP、低酸素症各 1 例)、本剤群で 1.4% (1/71 例：脳虚血¹⁸⁾) に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象は、プラセボ群の 2.7% (2/73 例：脳卒中の出血性変化、TTP 各 1 例) に認められた。非盲検投与期間では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、二重盲検投与期間において、プラセボ群で 53.4% (39/73 例)、本剤群で 39.4% (28/71 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に発現した事象は、頭痛 (プラセボ群 0%、本剤群 2.8%、以下同順)、鼻出血 (0%、5.6%)、敗血症性ショック (2.7%、0%)、TTP (39.7%、12.7%)、アナフィラキシー性輸血反応 (4.1%、0%) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、プラセボ群の 5.5% (4/73 例：TTP 2 例、卒中の出血性変化、 γ -GTP 増加各 1 例)、本剤群の 14.1% (10/71 例：鼻出血 3 例、鼻出血・吐血、歯肉出血、上部消化管出血、四肢痛、心室細動、くも膜下出血、月経過多各 1 例) に認められた。非盲検投与期間では、重篤な有害事象は 25.0% (7/28 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は TTP (14.3%) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、7.1% (2/28 例：上部消化管出血、紅斑性発疹各 1 例) に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、二重盲検投与期間において、プラセボ群で 12.3% (9/73 例：TTP 2 例、卒中の出血性変化、低酸素症、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、心筋梗塞、アナフィラキシー性輸血反応、 γ -GTP 増加各 1 例)、本剤群で 7.0% (5/71 例：上部消化管出血、鼻出血、TTP、心筋梗塞、心室細動各 1 例) に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 4.1% (3/73 例：TTP、 γ -GTP 増加、卒中の出血性変化 1 例)、本剤群の 4.2% (3/71 例：心室細動、上部消化管出血、鼻出血各 1 例) に認められた。非盲検投与期間では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3.6% (1/28 例：TTP) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

¹⁸⁾ 71 歳、女性、高血圧、高コレステロール血症あり。ベースラインの ADAMTS13 活性 28%、血小板正常化までの期間は 35 日間。連日 PE を 36 日間施行。PE 開始 2 日目より本剤の投与を開始し、64 日間投与し、本剤の投与中止時の ADAMTS13 活性は 57%であった。本剤の投与中止から 6 日後に脳虚血となり、2 日後当該事象により死亡。本剤及び副腎皮質ステロイドとの因果関係は否定された。

7.2.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ALX0681-C202 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2019 年 10 月～2021 年 5 月)

本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、日本人後天性 TTP 患者を対象に、非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された (目標被験者数: 15 例¹⁹⁾)。

主な選択基準は、連日 PE 療法の開始を必要とし、登録前に PE を最大 1 回受けた²⁰⁾ 18 歳以上の後天性 TTP 患者¹¹⁾ とされ、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上の患者、血小板数が $30 \times 10^9/L$ 超かつ血清クレアチニン値が 2.3 mg/dL 超等の aHUS の可能性がある患者、先天性 TTP 患者、既知の血小板減少症の原因を有する患者¹²⁾、臨床的に重大な活動性の出血又は出血リスクが高い状態の患者、抗凝固薬 (VKA、直接作用型抗凝固薬 (経口)、ヘパリン又は低分子量ヘパリン) を用いた慢性治療を安全性上中止 (中断) できない患者は除外された。

本試験は、連日 PE 期間、連日 PE 後期間 (連日 PE 終了から 30 日間)、継続投与期間 (連日 PE 後期間終了から最長 8 週間) 及び追跡調査期間 (治験薬投与終了から 4 週間) から構成された。

標準治療として、PE 及び免疫抑制療法を実施することとされ、PE は推定血漿量の 1～1.5 倍で連日実施され、血小板数が初めて $150 \times 10^9/L$ 以上になってから 2 日間以上継続することとされた。また、ステロイド (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 期間及び連日 PE 後期間の最初の 1 週間投与することとされ、その後連日 PE 後期間中に治験担当医師の判断で漸減可能とされた。なお、連日 PE 後期間の開始 2 週後に、過去 2 回の来院時の ADAMTS13 活性値が低下している場合 (10%未満) はステロイドの漸減について再評価することとされた。その他、治験担当医師の判断で、全治験期間中リツキシマブ等の免疫抑制剤の使用が可能とされた。

用法・用量は、ALX0681-C301 試験の本剤の用法・用量 (表 26) と同様とされた。本剤は、連日 PE 期間及び連日 PE 後期間 (連日 PE 終了から 30 日間) 投与することとされ、継続投与期間における本剤の投与継続可否の判断基準は ALX0681-C301 試験と同様であったが、投与期間は連日 PE 後期間終了から最長で 8 週間継続可能とされた。なお、ADAMTS13 活性が少なくとも 1 週間間隔で 2 回連続して 10% 超であった場合には、本剤の投与を中止することとされた。

組み入れられた 21 例全例に本剤が投与されて mITT 集団とされ、mITT 集団が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了した 15 例が PP 集団とされ、PP 集団が主たる有効性の解析対象集団とされた。中止例 (PP 集団から除外) は 6 例であり、中止理由の内訳は、医師判断 4 例²¹⁾、有害事象 2 例²²⁾ であった。15 例が連日 PE 期間及び連日 PE 後期間を完了し、7 例が継続投与期間に移行し、継続投与期間 (中央値 (最小値～最大値)) は 14.0 (11～36) 日間であった。本剤の投与期間は、35.0 (5～69) 日間であった。

有効性について、主要評価項目とされた全治験期間における TTP 再発¹⁴⁾ 割合は 6.7% (1/15 例) であり、事前に規定された成功基準 (20%以下²³⁾) を達成した。

¹⁹⁾ 本邦における登録実施可能性を考慮し、有効性の主要な解析対象集団である PP 集団 (治験実施計画初から重大な逸脱がなく、追跡調査期間を完了、又は TTP を再発した被験者) として 15 例を確保することとされた。

²⁰⁾ 結果として、登録前に PE を 1 回受けた被験者が 7 例、PE を未実施の被験者が 14 例であった。

²¹⁾ 4 例中 2 例はベースラインの ADAMTS13 活性が 10%以上であり、各症例の中止時の ADAMTS13 活性は、73% (投与 18 日目)、47% (投与 18 日目)、101%以上 (投与 7 日目)、70% (投与 29 日目) であった。

²²⁾ 有害事象は、それぞれ肺出血 (4 例、男性、ベースライン時の ADAMTS13 活性 48%、中止時の ADAMTS13 活性 72% (投与 28 日目))、肝機能異常 (7 例、男性、ベースライン時の ADAMTS13 活性 1%未満、中止時の ADAMTS13 活性 44% (投与 26 日目)) であった。

²³⁾ ALX0681-C301 試験のプラセボ群での全治験期間における TTP 再発割合 (38.4%、二重盲検投与期間) 及び医学専門家の意見等を踏まえ、日本人後天性 TTP 患者における本剤非投与時の TTP 再発割合を 30%、ALX0681-C301 試験における TTP 再発割合の本剤群のプラセボ群に対する相対リスク減少率 (約 67%) を考慮して本試験における本剤投与時の TTP 再発割合を 15% (相対リスク減少率 50%) と仮定した。本試験の目標被験者数 15 例における再発例数は 2.25 人と算出されることから、成功基準を「15 例中 3 例以下」に該当する「20%以下」と設定した。

主な副次評価項目の結果は、表 29 のとおりであった。

表 29 主な副次評価項目の結果 (PP 集団)

主な副次評価項目	15 例
任意の時点での血小板数正常化達成率	100 (15/15)
血小板数が正常化するまでの期間 (日)	2.79 [1.758, 3.588] (15 例)
治験薬投与期間における TTP 再発割合	6.7 (1/15)
追跡調査期間における TTP 再発割合	0 (0/15)
治験薬投与期間における TTP 関連イベントが認められた被験者割合	6.7 (1/15)
TTP 関連死 ^a	0 (0/15)
TTP 再発	6.7 (1/15)
治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベント ^b	0 (0/15)
難治性 TTP ^c の被験者割合	0 (0/15)
臓器障害マーカー (LDH、cTnI 及び血清クレアチニン) が正常化するまでの期間 (日)	2.65 [0.977, 4.980] (15 例)
全治験期間の PE 日数 (日)	5 (3~11) (15 例)
全治験期間の総 PE 量 (L)	24.60 (13.4~50.0) (15 例)

発現割合 (%) (発現例数/解析対象例数)、中央値 [95%CI] (解析対象例数)、中央値 (最小値~最大値) (解析対象例数)

a: 「臨床的に重要な TTP 関連事象」に分類され、治験担当医師により「TTP による死亡」とされた有害事象、及び／又は TTP 関連と判断された転帰死亡の有害事象

b: 心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等と判断された事象

c: 5 回の PE 及びステロイドによる治療にもかかわらず、持続的な血小板数の増加が認められない、又は血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満でかつ持続的な LDH の上昇 (基準値上限の 1.5 倍超)

安全性について、全治験期間中 (本剤最終投与 28 日後まで) に発現した有害事象の発現割合は 100% (21/21 例) であり、2 例以上に発現した有害事象は、表 30 のとおりであった。

表 30 2 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	21 例
便秘	42.9 (9)
蕁麻疹	19.0 (4)
低カリウム血症	19.0 (4)
不眠症	28.6 (6)
アレルギー性輸血反応	19.0 (4)
発疹	14.3 (3)
ALT 増加	14.3 (3)
肛門紅斑	9.5 (2)
胃腸出血	9.5 (2)
悪心	9.5 (2)
医療機器関連感染	9.5 (2)
口腔カンジダ症	9.5 (2)
心電図 QT 延長	9.5 (2)
低マグネシウム血症	9.5 (2)
鼻出血	9.5 (2)
肝機能異常	9.5 (2)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、23.8% (5/21 例：急性胆嚢炎・肺出血、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・イロベチイ肺炎各 1 例) に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、肺出血 1 例²⁴⁾であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、9.5% (2/21 例：肝機能異常、肺出血各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3 その他の臨床試験

7.3.1 海外第Ⅱ相試験 (ALX-0681-2.1/10 試験、CTD 5.3.5.1-1 (参考資料)、実施期間 2011 年 1 月～2014 年 3 月)

本剤の PK、PD、有効性及び安全性を検討することを目的として、外国人後天性 TTP 患者を対象に、プラセボ対照無作為化単盲検並行群間試験が 32 施設で実施された (目標被験者数：110 例 (成人)²⁵⁾)。なお、本試験は登録速度が想定より遅かったため早期中止された。

主な選択基準は、連日 PE 療法の開始を必要とし、無作為化前に PE を最大 1 回受けた⁹⁾ ことのある 18 歳以上²⁶⁾ の後天性 TTP 患者とされ、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上の患者、先天性 TTP 患者、大腸菌 O157 及びそれに類する微生物による腸管感染症の臨床所見、抗リン脂質症候群、造血幹細胞又は骨髄移植に関連する血栓性微血管症、敗血症による重症の活動性感染症又は DIC の患者、活動性の出血又は出血リスクが高い状態の患者、抗凝固薬 (VKA、ヘパリン又は低分子量ヘパリン) 及びアセチルサリチル酸以外の NSAIDs を用いた慢性治療を安全性上中止 (中断) できない患者は除外された。

本試験は、PE 期間²⁷⁾、PE 後期間 (PE 期間終了から 30 日間) 及び追跡調査期間 (PE 後期間終了から 12 カ月間) から構成された。

標準治療として、治験担当医師が適切と判断する PE 及び免疫抑制療法を実施することとされた。

用法・用量は、PE 期間 (期間は被験者毎に可変) の投与 1 日目では、無作為化後の初回 PE の 6 時間～15 分前までにプラセボ又は本剤 10 mg を静脈内ボラス投与し、PE 終了後 30 分以内に、プラセボ又は本剤 10 mg が皮下投与することとされた。投与 2 日目以降は、各 PE 終了後 30 分以内に、プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与することとされた。PE 後期間は、プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与することとされた。PE 後期間中の TTP 再発 (最初の血小板数の正常化²⁸⁾ 後に再発した血小板

24) 41 歳、男性、間質性肺炎を伴う皮膚筋炎、陳旧性心筋梗塞、睡眠時無呼吸症候群、高血圧、高脂血症、腎機能障害、肝機能障害、甲状腺腫瘍、高尿酸血症あり。ベースラインの ADAMTS13 活性は 48%。PE は 5 日間行われた。本剤投与 16 日目に急性胆嚢炎が認められ、外科的手術施行。投与 17 日目に軽度の創傷出血が認められたが急性胆嚢炎及び創傷出血は投与 22 日目に回復。投与 23 日目に中等度の腎機能障害が認められた。投与開始から 25 日目に肺出血が認められ、前日までに本剤投与中止。投与開始 30 日目から 44 日目まで extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) 実施。投与開始から 38 日目に血便を認め、45 日目に消化管内視鏡検査で結腸直腸潰瘍が認められた。投与開始から 57 日目 (本剤の最終投与から 33 日後) に下部消化管出血のため死亡。本剤との因果関係はなし、副腎皮質ステロイドとの因果関係が否定されないと判断された。なお、陳旧性心筋梗塞のためアセチルサリチル酸を内服していた (肺出血時に中止。)

25) 血小板数が正常化するまでの期間 (中央値) をプラセボ群で 6 日間 (Journal of Clinical Apheresis 1998; 13:133-41)、本剤群で 3.36 日間 (本剤群における血小板数が正常化するまでの期間の短縮は 44%) と推定し、治験薬の初回投与後 30 日以内の脱落率を 15% と仮定して、log-rank 検定を用いて、片側有意水準 2.5%、検出力 80% で血小板数が正常化するまでの期間が本剤群で有意に短縮することを検出するために必要な症例数は 110 例と推定された。

26) 治験実施計画書が改訂され (改訂第 11.0 版 (2012 年 9 月 25 日))、12 歳以上 18 歳未満の小児患者の組入れが一部の治験実施施設で可能とされ、無作為化せずに全例に本剤を投与することとされた。体重が 65 kg 以下の場合は体重に応じて調整した投与量を、65 kg を超える場合は成人と同一の用法・用量で投与することとされた。

27) 治験担当医師の判断により、1 日 2 回以上の PE が実施された場合、治験薬は各 PE 終了後 30 分以内に投与された。PE の頻度を 1 日 1 回未満に減らすことを PE の漸減と定義し、各実施医療機関の標準治療に従い PE の漸減が可能とされた。PE の漸減時には、治験薬は 1 日 1 回投与された。

28) 血小板数が正常化 ($150 \times 10^9/L$) した最初の報告の 48 時間後に、新たな測定により血小板数 $150 \times 10^9/L$ 以上及び LDH が基準値上限の 2 倍以下であることと定義された。

減少症で、連日 PE の再開を必要とするもの）により PE を再開する場合、治験薬の初回投与後 90 日を上限として、最初の治験薬投与期間と同じスケジュールで治験薬の投与が再開された。

組み入れられた被験者は、無作為化前の 1 回の PE 実施の有無を層別因子として、プラセボ群又は本剤群に 1 : 1 の割合で割り付けられた。割り付けられた 75 例（プラセボ群 39 例、本剤群 36 例）全例が ITT 集団とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与された 72 例（プラセボ群 37 例、本剤群 35 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は 34 例（プラセボ群 18 例、本剤群 16 例、以下同順）であり、中止理由の内訳は、治験依頼者による早期中止（10 例、9 例）、同意撤回（3 例、1 例）、有害事象（0 例、3 例）、医師判断（1 例、1 例）、追跡不能（0 例、1 例）、死亡（1 例、0 例）、プロトコル違反（1 例、0 例）、妊娠（1 例、0 例）、その他（1 例、1 例）であった。治験薬の投与期間（中央値（最小値～最大値））は、プラセボ群で 37.0（2～90）日間、本剤群で 36.0（3～77）日間であった。

有効性について、主要評価項目とされた血小板数が正常化するまでの期間（中央値）[95%CI] は、プラセボ群 4.79 [3.51, 5.94] 日、本剤群 2.97 [2.74, 3.65] 日であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に短かった（無作為化前の 1 回の PE 実施の有無で層別した片側 log-rank 検定（片側有意水準 0.025）、 $p=0.005$ ）。また、任意の時点での血小板数正常化率はプラセボ群 71.8% (28/39 例)、本剤群 86.1% (31/36 例) であり、血小板数正常化達成率に関する本剤群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 2.197 [1.278, 3.778] であった（無作為化前の 1 回の PE 実施の有無を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル）。

主な副次評価項目とされた PE 後期間における TTP 再発割合は、プラセボ群 28.2%（11/39 例）、本剤群 8.3%（3/36 例）、追跡調査期間における TTP 再発割合は、プラセボ群 7.7%（3/39 例）、本剤群 30.6%（11/36 例）であった。

安全性について、治験薬投与 1 カ月後までにおける有害事象の発現割合は、プラセボ群で 100.0% (37/37 例)、本剤群で 97.1% (34/35 例) であり、いずれかの群で 20%以上に発現した有害事象は、表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 20%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (37 例)	本剤群 (35 例)
TTP	37.8 (14)	37.1 (13)
頭痛	27.0 (10)	34.3 (12)
鼻出血	10.8 (4)	31.4 (11)
悪心	29.7 (11)	28.6 (10)
低カリウム血症	21.6 (8)	25.7 (9)
錯感覚	21.6 (8)	22.9 (8)
浮動性めまい	8.1 (3)	22.9 (8)
便秘	27.0 (10)	20.0 (7)
嘔吐	21.6 (8)	20.0 (7)
筋肉痛	2.7 (1)	20.0 (7)
四肢痛	21.6 (8)	14.3 (5)
貧血	21.6 (8)	8.6 (3)
関節痛	21.6 (8)	8.6 (3)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 5.4%（2/37 例：TTP、脳出血各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群 51.4% (19/37 例)、本剤群 57.1% (20/35 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、TTP (プラセボ群 35.1%、本剤群 37.1%、以下同順)、浮動性めまい (0%、5.7%) であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群の 20.0% (7/35 例：TTP 2 例、TTP・自己抗体検査・全身性そう痒症、くも膜下出血、貧血・高トランスアミナーゼ血症・不正子宮出血、頭痛、トランスアミナーゼ上昇各 1 例) に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.4% (2/37 例：うつ病、脳出血各 1 例)、本剤群 11.4% (4/35 例：敗血症、肺塞栓症、トランスアミナーゼ上昇、貧血・高トランスアミナーゼ血症・不正子宮出血・鼻出血・歯肉出血・斑状出血・血腫各 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群の 5.7% (2/35 例：貧血・高トランスアミナーゼ血症・不正子宮出血・鼻出血・歯肉出血・斑状出血・血腫、トランスアミナーゼ上昇各 1 例) に認められた。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (ALX0681-C302/LTS16371 試験、CTD 5.3.5.2-2 (参考資料)、実施期間 2016 年 10 月～2020 年 10 月)

本剤の長期投与時及び再投与時の安全性及び有効性の検討を目的として、ALX0681-C301 試験を完了した後天性 TTP 患者を対象に、非盲検非対照試験が 43 施設で実施された。

TTP の再発が認められた被験者に非盲検下で本剤を投与することとされ、本剤の用法・用量は、ALX0681-C301 試験と同様とされた (表 26)。観察期間は、36 カ月間とされた。

組み入れられた 104 例 (ALX0681-C301 試験で本剤が投与されなかった被験者 (以下、「未投与例」) 29 例、ALX0681-C301 試験で本剤が投与された被験者 (以下、「既投与例」) 75 例 (ALX0681-C301 試験でプラセボ群に割り付けられ、非盲検投与期間に本剤が投与された 20 例を含む)) 全例が ITO 集団とされ、ITO 集団が安全性解析対象集団とされた。このうち、ALX0681-C301 試験中又は本試験開始前に TTP の再発が認められなかった 78 例 (ALX0681-C301 試験のプラセボ群 29 例、本剤群 49 例) が有効性 ITO 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。本試験中に TTP の再発が認められ、本剤が投与された被験者は 13 例であり、本剤の投与期間 (中央値 (最小値～最大値)) は、69.0 (17～417) 日間であった。中止例は、11 例 (未投与例 6 例、既投与例 5 例、以下同順) であり、中止理由の内訳は、追跡不能 (4 例、1 例)、医師判断 (0 例、3 例)、同意撤回 (1 例、1 例)、死亡 (1 例、0 例) であった。

有効性について、有効性 ITO 集団において認められた TTP 関連イベントの発現状況は、表 32 のとおりであった。

表 32 TTP 関連イベントの発現状況 (有効性 ITO 集団^{a)})

	ALX0681-C301 試験の プラセボ群 (29 例)	ALX0681-C301 試験の 本剤群 (49 例)
TTP 関連イベント	37.9 (11)	8.2 (4)
TTP 関連死 ^{b)}	3.4 (1)	0 (0)
TTP 再発	27.6 (8)	8.2 (4)
少なくとも 1 回の重大な血栓塞栓系イベント ^{c)}	37.9 (11)	8.2 (4)

発現割合% (例数)

a：ALX0681-C301 試験中又は本試験開始前に TTP の再発が認められなかった被験者

b：「臨床的に重要な TTP 関連事象」に分類され、治験責任医師により「TTP による死亡」とされた有害事象、及び/又は TTP 関連と判断された転帰死亡の有害事象

c：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等と判断された事象

安全性について、ITO 集団のいずれかの集団で 10%以上に発現した有害事象は、表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの集団で 10%以上に発現した有害事象 (ITO 集団)

MedDRA PT	未投与例 (29 例)	既投与例 (75 例)
頭痛	31.0 (9)	21.3 (16)
TTP	27.6 (8)	14.7 (11)
ADAMTS13 活性低下	0 (0)	17.3 (13)
上咽頭炎	20.7 (6)	8.0 (6)
浮動性めまい	6.9 (2)	13.3 (10)
上気道感染	13.8 (4)	9.3 (7)
インフルエンザ	10.3 (3)	9.3 (7)
咳嗽	10.3 (3)	9.3 (7)
関節痛	6.9 (2)	10.7 (8)
下痢	17.2 (5)	6.7 (5)
錯感覚	17.2 (5)	5.3 (4)
尿路感染	10.3 (3)	6.7 (5)
背部痛	10.3 (3)	5.3 (4)
上腹部痛	10.3 (3)	5.3 (4)
発熱	10.3 (3)	4.0 (3)
高血圧	10.3 (3)	1.3 (1)

発現割合% (発現例数)

死亡に至った有害事象は、未投与例 3.4% (1/29 例 : TTP) に認められ、治験薬との関連なしと判断された。重篤な有害事象は、未投与例で 55.2% (16/29 例)、既投与例で 37.3% (28/75 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (未投与例 0%、既投与例 2.7%、以下同順)、TTP (27.6%、14.7%)、背部痛 (6.9%、0%)、自然流産 (0%、2.7%)、人工流産 (0%、2.7%) であった。

ITO 集団には治験薬が投与されなかった症例も含まれるため、ITO 集団で治験薬の投与中止に至った有害事象は評価されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。後天性 TTP では、ULvWF の特異的切断酵素である ADAMTS13 に対する自己抗体により、ADAMTS13 活性が低下して ULvWF の切断が抑制されることで、ULvWF 多量体の蓄積をもたらし、ULvWF と血小板の結合及び血小板凝集による微小血管における血栓形成を抑制できなくなる。微小血管における血小板血栓形成により、血小板消費性の重度の血小板減少症、溶血性貧血が認められ、脳、心臓及び腎臓の流入血管内に形成された血栓は、脳卒中、心筋梗塞及び腎機能障害等の急性血栓塞栓性イベントを引き起こす。

後天性 TTP に対する標準治療として、PE と併用してステロイドやリツキシマブ等の免疫抑制剤が用いられる。PE の導入により後天性 TTP の生命予後は大幅に改善したが、PE と免疫抑制療法を併用した標準治療を行っても後天性 TTP の急性期死亡率は最大 20%に及ぶとの報告がある (J Thromb Haemost 2015; 13: 293-302、Am J Hematol 2015; 90: 709-14)。死亡の多くは診断から 30 日以内に起こり (Haematologica 2012; 97: 1181-6 等)、死亡までの期間の中央値は 9 日間とされる (Transfusion 2016; 56: 1451-8)。7 日間の標準治療後に血小板減少症の改善がない、4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が見

られず LDH が上昇（Blood 2015; 125: 3860-7）、又は 5 日間の PE 及びステロイドによる治療にもかかわらず持続する血小板数の増加不足若しくは血小板数 $50 \times 10^9/L$ 未満でかつ持続的な LDH の上昇（J Thromb Haemost 2017; 15: 312-22）がある場合は、難治性の後天性 TTP とされ、死亡リスクが高いことが報告されている（J Thromb Haemost 2015; 13: 293-302）。

後天性 TTP の急性期（初発又は再発）において、「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2020」では、PE と併用する薬物療法としてステロイド（保険適用外）が推奨されており（推奨度IB）、PE により血漿中の ULvWF 及び ADAMTS13 に対する自己抗体を除去し、正常な ADAMTS13 を補充するとともに、免疫抑制療法により、ADAMTS13 に対する自己抗体の産生を抑制する。後天性 TTP の治療のために本邦で承認された医薬品はリツキシマブのみであり、難治例及び早期再発例に対する使用が推奨されている（推奨度IB）。また、PE に用いるドナー血漿に含まれる ADAMTS13 に反応して ADAMTS13 に対する自己抗体の力価が上昇する場合（ADAMTS13 inhibitor boosting）は、リツキシマブの併用が強く推奨されている。その他、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、シクロスポリン等の免疫抑制剤が記載されているが、いずれも保険適用外である。

生命予後の改善並びに短期的及び長期的な血栓関連合併症の予防のためには、迅速かつ効果的な介入が重要であるが、PE 及び免疫抑制療法は、ULvWF による病的血小板接着への直接の阻害作用は有さず、現在の標準治療では効果発現まで数日以上を要するとともに、治療への反応が不十分な場合には、治療中止後に悪化する可能性がある。本剤は、ULvWF と血小板との接着を直接阻害することで、微小血管内の血小板血栓の形成を抑制し、後天性 TTP における重度の血小板減少症及び臓器障害に速やかに効果を示すことが期待される薬剤である。後天性 TTP の急性期（初発又は再発）では、免疫抑制療法により ADAMTS13 に対する自己抗体に対処しながら、本剤により微小血管における血小板血栓の形成をできるだけ早期に抑制することが重要であることから、本剤はステロイド等の免疫抑制療法と併用する必要があると考える。ISTH ガイドライン（J Thromb Haemost 2020; 18: 2496-502）では、PE 及びステロイドやリツキシマブ等の免疫抑制剤と併用して本剤の使用が推奨されている。

機構は、以下のように考える。現在、本邦では、後天性 TTP の急性期に対する標準治療として連日の PE に加えて、ステロイド等の免疫抑制療法が実施されている。後天性 TTP の急性期（初発又は再発）に標準治療に追加して本剤を投与開始し、連日 PE 終了後も一定期間投与した国内外の臨床試験成績から、本剤の有効性が示され、出血には注意を要するものの、疾患の重篤性及び認められた有効性を考慮すると許容可能な安全性が示されたと判断する（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。本剤は、血小板と ULvWF の結合を阻害し、微小血管における血栓形成を抑制する新規作用機序の薬剤であり、TTP の初発又は再発によらず、後天性 TTP の急性期に、連日の PE 及び免疫抑制療法との併用療法として投与開始し、連日 PE 終了後も一定期間投与する新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義はある（投与対象については、「7.R.4 効能・効果及び本剤の投与対象について」の項参照）。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の項における検討のとおり、ALX0681-C301 試験、ALX0681-C202 試験等の成績を総合的に考慮すると、日本人後天性 TTP 患者における本剤の有効性は示されているものと判断する。

7.R.2.1 国内外の臨床試験デザインについて

申請者は、海外で実施された ALX0681-C301 試験及び国内で実施された ALX0681-C202 試験のデザインについて、以下のように説明した。ALX0681-C301 試験は、外国人後天性 TTP 患者を対象に、血小板数が正常化するまでの期間を主要評価項目として、本剤のプラセボに対する優越性を検証するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験とした。国内臨床試験については、後天性 TTP 患者の組入れが可能な施設数は 20 施設、各施設における登録速度は 0.5 例／年程度と予測されたことから、実施可能性を踏まえて次のとおり試験計画を検討した。主要評価項目について、ALX0681-C301 試験において血小板数が正常化するまでの期間のばらつきが大きかったこと（プラセボ群：0.6～18.8 日、本剤群：0.6～9.8 日）等から ALX0681-C301 試験と同一の主要評価項目を設定することは適切でないと考えた。そのため、ALX0681-C301 試験の主な副次評価項目の中から、プラセボ群においてある程度の発現が認められ、疾患の増悪及び死亡リスクとの関連が示唆されている（Am J Hematol 2018; 93: E73-5）こと等から、全治験期間における TTP 再発割合を選択した。また、ALX0681-C202 試験の計画立案時に同時対照群を設定することを検討したが ALX0681-C301 試験成績から TTP 再発割合を主要評価項目としたプラセボ対照試験を計画した場合、主要評価項目のプラセボに対する本剤の優越性を検証するために各群 44 例（計 88 例）²⁹⁾ の症例を確保する必要がある、年間 10 例程度の症例の組入れを予測していたため実施可能性の観点から困難と考え、事前に成功基準を設定するとともに、既に得られていた ALX0681-C301 試験の成績の利用可能性を検討した上で、非盲検非対照試験として実施することとした。ALX0681-C202 試験の目標症例数は、実施可能性の観点から評価可能な症例数（PP 集団）として 15 例とした。被験者数が少ないため、血小板数の最初の正常化の前に治験早期中止例が多くなった場合、TTP の再発について適切に評価することが困難であることから、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た投与及び追跡調査期間を完了するか、TTP 再発が認められた被験者を PP 集団として規定し、主たる有効性の解析対象集団とした。

機構は、以下のように考える。後天性 TTP の重篤性や希少性、客観的に評価可能な有効性評価項目及び概ね妥当な成功基準が設定できることを考慮して、ALX0681-C202 試験を非対照試験として実施し、ALX0681-C301 試験成績を利用する開発方針としたことはやむを得ない。ALX0681-202 試験の主要評価項目とされた TTP 再発割合が低下することに臨床的意義はあると考えるものの、限られた被験者数で実施された非対照試験における TTP 再発割合の検討には限界があることから、血小板数が正常化するまでの期間（ALX0681-C301 試験での主要評価項目）を含む複数の副次評価項目についても、ALX0681-C301 試験の成績と比較検討し、本剤の有効性を総合的に評価することとした（ALX0681-C301 試験の利用可能性及び本剤の有効性については、「7.R.2.2 海外臨床試験の利用可能性について」、「7.R.2.4 国内臨床試験における有効性について」の項参照）。また、申請者の説明を踏まえると、ALX0681-202 試験の主要な解析対象集団を PP 集団としたことはやむを得ないが、本剤が投与された全症例を対象とした解析結果も踏まえて総合的に評価する必要がある。

7.R.2.2 海外臨床試験の利用可能性について

申請者は、日本人後天性 TTP 患者における本剤の有効性の説明に、海外臨床試験の成績を利用可能と考えた根拠について、以下のように説明した。本剤の PK 及び PD に臨床上問題となるような国内外差

²⁹⁾ ALX0681-C301 試験における全試験期間中の TTP を再発した被験者割合はプラセボ群 38%、本剤群 13%であったことから、ALX0681-C202 試験において各群で同様の割合で TTP が再発すると推定した場合、両側有意水準 5%、検出力 80%で優越性を検証する上で各群 44 例の組入れが必要とされた。

は示されておらず（「6.R.1 PK 及び PD の国内外差について」の項参照）、国内外の関連ガイドラインを踏まえると、後天性 TTP の病態、疾患の定義、診断基準及び治療法について、本邦では本剤が未承認であることを除き、国内外で大きな違いはない（Blood 2021; 137: 1855-61、J thromb Haemast 2020; 18: 2496-502、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2020）。したがって、内因性及び外因性民族的要因の観点から、本剤の有効性評価に影響を及ぼす明らかな国内外差は認められていないと考える。ALX0681-C301 試験と ALX0681-C202 試験では、選択・除外基準、PE 及び免疫抑制療法等の併用薬の投与規定及び本剤の中止基準等の TTP の再発割合に影響を与える条件を揃えて試験を実施しており、連日 PE 期間及び連日 PE 後期間後の継続投与可能な最長期間等の試験デザインに違いがあるものの、結果として 4 週間を超えて投与継続した被験者は 1 例のみと、試験間の比較可能性に及ぼす影響は限定的と考える。以上より、ALX0681-C202 試験の成績との類似性を基にして、日本人後天性 TTP 患者における本剤の有効性の説明に ALX0681-C301 試験の成績を利用することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の作用機序、内因性及び外因性民族的要因の国内外差並びに ALX0681-C301 試験と ALX0681-C202 試験の試験デザインの違いが有効性評価に及ぼす影響の大きさに関する申請者の説明を踏まえると、日本人後天性 TTP 患者での本剤の有効性の説明において ALX0681-C301 試験の利用を妨げる要因は認められていないため、国内外の臨床試験成績が同様の方向性を示していれば ALX0681-C301 試験の成績を日本人での本剤の有用性の説明に利用できるものと判断する。ALX0681-C301 試験の利用可能性は、引き続き国内外の臨床試験成績の類似性も踏まえて検討する（「7.R.2.4 国内臨床試験における有効性について」の項参照）。

7.R.2.3 海外臨床試験における有効性について

申請者は、ALX0681-C301 試験における本剤の有効性について、以下のように説明した。後天性 TTP の治療目標は、全身の微小血管における血小板血栓形成による臓器虚血や、脳卒中、心筋梗塞等の重篤な合併症を回避するために、できる限り早期に微小血管での血小板凝集及び血栓形成を抑制することであるから、ALX0681-C301 試験では血小板消費の減少を反映する血小板数を指標として血小板数が正常化するまでの期間を主要評価項目とした。その結果、血小板数が正常化するまでの期間（中央値）[95%CI] は、プラセボ群で 2.88 [2.68, 3.56] 日、本剤群で 2.69 [1.89, 2.83] 日であり、本剤群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な短縮が認められ、血小板数正常化達成率に関する本剤群のプラセボ群に対するハザード比 [95%CI] は 1.55 [1.095, 2.195] であった。

主要な副次評価項目の結果は表 27 のとおりであり、治験薬投与期間中における TTP 関連イベント（TTP 関連死、TTP 再発、又は 1 件以上の重大な血栓塞栓性イベント）は、本剤群でプラセボ群と比較して発現が少なく、イベント毎でも投与群間で同程度又は本剤群でプラセボ群と比較して発現が少なかったことから、本剤はこれらの臨床的に重要なイベント発現を抑制する可能性が示唆された。

難治性 TTP は、プラセボ群のみに認められ、本剤群では認められなかった。また、本剤群では、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認められ、難治性 TTP 及び臓器障害の進展を抑制する可能性があることが示された。

以上より、ALX0681-C301 試験の結果から、本剤の臨床的意義のある有効性が示されたと考える。

機構は、ALX0681-C301 試験において、主要評価項目である血小板数が正常化するまでの期間について試験計画時の想定と異なる結果が得られた理由及び認められた群間差の臨床的意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。血小板数が正常化するまでの期間について、試験計画時点では、公表文献（Journal of Clinical Apheresis 1998; 13: 133-41）及び医学専門家の意見等の実臨床下での情報を踏まえて、プラセボ群における期間を 7 日間と推定した。ALX0681-C301 試験のプラセボ群で想定よりも短時間で血小板数正常化が認められた要因の一つとして、PE の手順を含め、厳格に管理された治験環境下で実施したことが影響した可能性がある。後天性 TTP 患者における微小血管での血栓形成の阻害を特異的に標的とした薬剤はこれまでに承認されていないことを踏まえると、ALX0681-C301 試験において、主要評価項目について本剤群の達成期間がプラセボ群に比べて統計学的に有意に短く、血小板数正常化達成率が本剤群でプラセボ群の 1.55 倍であったことは、本剤による臨床的に意義のある早期の血栓形成の抑制効果及び臓器障害への進展抑制効果を示唆する結果であると考えられる。

機構は、以下のように考える。治療目標と有効性評価項目の関係に関する申請者の説明を踏まえると、ALX0681-C301 試験の主要評価項目を血小板数が正常化するまでの期間としたことは適切であると判断する。主要評価項目においてプラセボに対する本剤の優越性が示されたこと、主要評価項目での群間差は試験計画時の想定よりも小さかったものの、副次評価項目でも、本剤群でプラセボ群と比較して、TTP 関連死、TTP 再発、又は重大な血栓塞栓性イベントが認められた被験者割合の低下、難治性 TTP の発現割合の低下、臓器障害マーカーが正常化するまでの期間の短縮等、TTP に関する重要なイベントについて本剤投与による改善が示唆され、PE 日数及び総 PE 量についても本剤投与による減少が期待できる結果と判断できることから、本剤の臨床的に意義のある有効性が示されたものと判断する。

7.R.2.4 国内臨床試験における有効性について

申請者は、ALX0681-C202 試験における本剤の有効性について、以下のように説明した。ALX0681-C202 試験では、主要評価項目とされた全治験期間における TTP 再発割合（PP 集団）は 6.7%（1/15 例）であり、事前に規定した成功基準（20%以下）を達成した。当該成功基準は、ALX0681-C301 試験のプラセボ群での全治験期間における TTP 再発割合（38.4%、二重盲検投与期間）及び医学専門家の意見等を踏まえ、日本人後天性 TTP 患者における本剤非投与時の TTP 再発割合を 30%、ALX0681-C301 試験における TTP 再発割合の相対リスク減少率（約 67%）を考慮して本試験における本剤投与時の TTP 再発割合を 15%（相対リスク減少率 50%）と仮定すると、目標被験者数 15 例における再発例数は 2.25 人と算出されることから、「15 例中 3 例以下」に該当する「20%以下」と設定した。また、主要な評価対象集団である PP 集団からは、試験中止例が除外されていたため、本剤が投与された全被験者を対象とした mITT 集団における感度分析も実施し、全治験期間中における TTP 再発割合は 4.8%（1/21 例）と PP 集団における結果と同様であったこと、さらに、試験中止例 6 例においては治験薬投与中及び治験薬投与中止後の追跡調査期間中のいずれにおいても TTP の再発は認められなかったことを確認した。

主要評価項目及び副次評価項目について、国内外の臨床試験成績を比較した結果は表 34 のとおりであり、ALX0681-C301 試験の本剤群の結果との類似性が認められた。

表 34 ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）及び ALX0681-C202 試験における有効性

有効性評価項目	ALX0681-C301 試験 （二重盲検投与期間、ITT 集団）		ALX0681-C202 試験 （PP 集団）
	プラセボ群 （73 例）	本剤群 （72 例）	15 例
血小板数が正常化するまでの期間（日）	2.88 [2.68, 3.56] (73 例)	2.69 [1.89, 2.83] (72 例)	2.79 [1.758, 3.588] (15 例)
全治験期間における TTP 再発割合	38.4 (28/73)	12.7 (9/71)	6.7 (1/15)
治験薬投与期間における TTP 再発割合	38.4 (28/73)	4.2 (3/71)	6.7 (1/15)
追跡調査期間における TTP 再発割合	0 (0/73)	9.1 (6/66)	0 (0/15)
治験薬投与期間における TTP 関連イベントが認められた被験者割合	49.3 (36/73)	12.7 (9/71)	6.7 (1/15)
TTP 関連死 ^a	4.1 (3/73)	0 (0/71)	0 (0/15)
TTP 再発	38.4 (28/73)	4.2 (3/71)	6.7 (1/15)
治験薬投与下で発現した重大な血栓塞栓性イベント ^b	8.2 (6/73)	8.5 (6/71)	0 (0/15)
難治性 TTP ^c の被験者割合	7.0 (5/73)	0 (0/71)	0 (0/15)
臓器障害マーカー（LDH、cTnI、血清クレアチニン）が正常化するまでの期間（日）	3.36 [1.88, 7.71] (66 例)	2.86 [1.93, 3.86] (66 例)	2.65 [0.977, 4.980] (15 例)
治験薬投与期間の PE 日数（日）	7.0 (3~46) (73 例)	5.0 (1~35) (71 例)	5 (3~11) (15 例)
治験薬投与期間の総 PE 量（L）	26.94 (4.0~254.0) (73 例)	18.06 (5.3~102.2) (71 例)	24.60 (13.4~50.0) (15 例)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、中央値 [95%CI]（解析対象例数）、中央値（最小値～最大値）（解析対象例数）

a：「臨床的に重要な TTP 関連事象」に分類され、治験担当医師により「TTP による死亡」とされた有害事象、及び/又は TTP 関連と判断された転帰死亡の有害事象

b：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等と判断された事象

c：5 回の PE 及びステロイドによる治療にもかかわらず、持続的な血小板数の増加が得認められない、若しくは又は血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満及びかつ持続的な LDH の上昇（基準値上限の 1.5 倍超）

機構は、ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験に組み入れられた被験者の背景、標準治療の使用状況等を踏まえ、国内外の臨床試験の比較可能性が担保されているのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験における患者背景は表 35 のとおりであり、TTP の既往歴（初発又は再発）、再発回数、重症度、vWF: Ag 濃度及びステロイドの累積投与量を除き、国内外で患者背景又は標準治療の使用状況に大きな違いはなかった。標準治療について、連日 PE 後期間におけるリツキシマブの併用割合が ALX0681-C202 試験（73.3%（11/15 例））で ALX0681-C301 試験（33.8%（22/65 例））と比較して高かった。

表 35 ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験の患者背景及び標準治療の使用状況の比較

		ALX0681-C301 試験 (二重盲検投与期間、ITT 集団)		ALX0681-C202 試験 (PP 集団)
		プラセボ群 (73 例)	本剤群 (72 例)	15 例
TTP 診断からの期間 ^a		0.06 (0.0~30.4) (73 例)	0.01 (0.0~20.1) (71 例)	1.0 (1~299) (15 例)
TTP の既往歴	初発	46.6 (34/73)	66.7 (48/72)	80.0 (12/15)
	再発	53.4 (39/73)	33.3 (24/72)	20.0 (3/15)
TTP の再発 回数	1	28.8 (21/73)	11.1 (8/72)	2.0 (3/15)
	2	9.6 (7/73)	12.5 (9/72)	0 (0/15)
	>2	15.1 (11/73)	9.7 (7/72)	0 (0/15)
ADAMTS13	<10%	90.3 (65/72)	81.7 (58/71)	100 (15/15)
	≥10%	9.7 (7/72)	18.3 (13/71)	0 (0/15)
重症度	Very severe	34.2 (26/73)	41.7 (30/72)	60.0 (9/15)
	Less severe	65.8 (48/73)	58.2 (42/72)	40.0 (6/15)
ベースラインの RICO (%)		135.04±68.443 (64 例)	123.46±53.401 (66 例)	134.97±58.37 (15 例)
ベースラインの vWF: Ag 濃度 (%)		174.52±79.754 (64 例)	159.49±52.381 (65 例)	198.57±77.66 (15 例)
無作為化時の GCS スコア	≤12	6.9 (5/72)	8.5 (6/71)	13.3 (2/15)
	13~15	93.1 (67/72)	91.5 (65/71)	86.7 (13/15)
全試験期間におけるステロイド の併用割合		100.0 (71/71)	98.6 (69/70)	100.0 (15/15)
試験薬投与期間におけるステ ロイドの使用期間 (日)		32.0 (1~78)	34.0 (1~65)	45.0 (34~90)
試験薬投与期間におけるステ ロイドの累積投与量 (mg)		1770 (100~8440)	1970 (60~23125)	5475 (1352.8~10721.6)
全試験期間におけるリツキシ マブの併用割合		49.3 (35/71)	40.0 (28/70)	53.3 (8/15)
全試験期間におけるその他の 免疫抑制剤の併用割合		5.6 (4/71)	14.3 (10/70)	20.0 (3/15)

中央値 (最小値~最大値)、割合% (例数/解析対象例数)、平均値±標準偏差 (解析対象例数)

a: ALX0681-C301 試験: 年、ALX0681-C202 試験: 日

TTP の既往歴 (初発又は再発)、重症度及びリツキシマブの併用の有無に関しては、部分集団解析の結果から、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える (TTP の既往歴 (初発又は再発) 及びリツキシマブの併用の有無別の本剤の有効性については、「7.R.2.5 本剤の有効性に影響を及ぼす要因について」の項参照)。TTP の再発例における再発回数について、ALX0681-C301 試験の部分集団解析結果は表 36 のとおりであり、少数例の検討であり結果の解釈に限界はあるものの、いずれの部分集団においても概ね本剤群でプラセボ群と比較して良好な結果が認められ、有効性評価に及ぼす影響は小さいと考える。ベースラインの vWF: Ag 濃度は日本人 TTP 患者で高値であったが、両試験において RICO の抑制が認められており (「6.2.2 患者における検討」の項参照)、本剤の有効性に及ぼす影響は小さいと考える。また、ステロイドについては、ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験の部分集団解析の結果は表 37 のとおりであり、ALX0681-C301 試験のいずれの部分集団においても概ね本剤群でプラセボ群と比較して良好な結果が認められ、ステロイドの累積投与量の違いが本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。以上より、国内外の臨床試験におけるこれらの患者背景又は標準治療の使用状況の差異は、国内外の臨床試験の比較可能性に影響しないと考える。

表 36 ALX0681-C301 試験における TTP 再発回数別の有効性（二重盲検投与期間、ITT 集団）

TTP 再発回数	1 回		2 回以上	
	プラセボ群 (21 例)	本剤群 (8 例)	プラセボ群 (18 例)	本剤群 (16 例)
血小板数が正常化するまでの期間（日） [95%CI]	2.90 [1.766, 3.888]	2.74 [0.803, 2.903]	2.85 [2.697, 3.478]	2.71 [1.628, 2.785]
ハザード比 [95%CI]	1.06 [0.437, 2.556]		2.20 [1.040, 4.646]	
治験薬投与期間における TTP 関連イベントが認められた被験者割合	42.9 (9/21)	12.5 (1/8)	44.4 (8/18)	12.5 (2/16)
TTP 関連死 ^a	0 (0/21)	0 (0/8)	5.6 (1/18)	0 (0/16)
TTP 再発	33.3 (7/21)	0 (0/8)	33.3 (6/18)	6.3 (1/16)
治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベント ^b	9.5 (2/21)	12.5 (1/8)	5.6 (1/18)	6.3 (1/16)
全治験期間における TTP 再発割合	33.3 (7/21)	0 (0/8)	33.3 (6/18)	18.8 (3/16)
追跡調査期間における TTP 再発割合	0 (0/13)	0 (0/8)	0 (0/10)	12.5 (2/16)
難治性 TTP ^c の被験者割合	4.8 (1/21)	0 (0/8)	5.6 (1/18)	0 (0/16)
治験薬投与期間の PE 日数（日）	7.0 (3～23)	5.0 (3～13)	7.0 (3～26)	5.0 (3～7)
治験薬投与期間の総血漿量（L）	27.40 (9.0～124.1)	20.64 (10.6～39.0)	22.55 (7.5～91.0)	17.18 (7.9～27.1)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、中央値（最小値～最大値）

a：「臨床的に重要な TTP 関連事象」に分類され、治験担当医師により「TTP による死亡」とされた有害事象、及び/又は TTP 関連と判断された転帰死亡の有害事象

b：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等と判断された事象

c：4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が認められず、LDH が基準値上限を超える

表 37 ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）及び ALX0681-C202 試験における
ステロイドの累積投与量別の有効性

	ALX0681-C301 試験 (二重盲検投与期間、ITT 集団)				ALX0681-C202 試験 (PP 集団)	
	中央値 ^a 未満		中央値 ^a 以上		中央値 ^b 未満	中央値 ^b 以上
全治験期間におけるステロイドの累積投与量	プラセボ群 (40 例)	本剤群 (35 例)	プラセボ群 (33 例)	本剤群 (37 例)	7 例	8 例
血小板数が正常化するまでの期間 (日) [95%CI]	2.77 [2.438, 3.556]	2.65 [1.815, 2.828]	3.00 [2.697, 3.849]	2.72 [1.864, 2.930]	2.79 [1.692, 3.647]	2.95 [0.876, 3.982]
ハザード比 [95%CI]	1.41 [0.854, 2.317]		1.70 [1.033, 2.802]		—	—
治験薬投与期間における TTP 関連イベントが認められた被験者割合	35.0 (14/40)	11.8 (4/34)	66.7 (22/33)	13.5 (5/37)	0 (0/7)	12.5 (1/8)
TTP 関連死 ^c	5.0 (2/40)	0 (0/34)	3.0 (1/33)	0 (0/37)	0 (0/7)	0 (0/8)
TTP 再発	22.5 (9/40)	5.9 (2/34)	57.6 (19/33)	2.7 (1/37)	0 (0/7)	12.5 (1/8)
治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベント ^d	10.0 (4/40)	5.9 (2/34)	6.1 (2/33)	10.8 (4/37)	0 (0/7)	0 (0/8)
全治験期間における TTP 再発割合	22.5 (9/40)	14.7 (5/34)	57.6 (19/33)	10.8 (4/37)	0 (0/7)	12.5 (1/8)
追跡調査期間における TTP 再発割合	0 (0/27)	10.0 (3/30)	0 (0/12)	8.3 (3/36)	0 (0/7)	0 (0/8)
難治性 TTP ^e の被験者割合	5.0 (2/40)	0 (0/34)	3.0 (1/33)	0 (0/37)	0 (0/7)	0 (0/8)
治験薬投与期間の PE 日数 (日)	6.0 (3~14)	5.0 (1~35)	10.0 (3~46)	5.0 (3~13)	5.0 (4~7)	5.5 (3~11)
治験薬投与期間の総血漿量 (L)	19.60 (4.0~71.5)	16.47 (5.3~102.2)	34.50 (9.0~254.0)	20.44 (9.0~49.6)	23.04 (13.4~29.4)	26.76 (17.2~50.0)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、中央値 (最小値~最大値)、—: 算出せず

a: 1862.50 mg

b: 5475.00 mg

c: 「臨床的に重要な TTP 関連事象」に分類され、治験担当医師により「TTP による死亡」とされた有害事象、及び/又は TTP 関連と判断された転帰死亡の有害事象

d: 心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等と判断された事象

e: ALX0681-C301 試験: 4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が認められず、LDH が基準値上限を超える、ALX0681-C202 試験: 5 回の PE 及びステロイドによる治療にもかかわらず、持続的な血小板数の増加が得認められない、若しくは又は血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満及びかつ持続的な LDH の上昇 (基準値上限の 1.5 倍超)

機構は、以下のように考える。ALX0681-C202 試験は非対照試験として実施されたことから厳密な有効性の評価は困難であるが、全治験期間における TTP 再発割合 (6.7%) は事前に規定された有効性の閾値 (20%以下) を下回った。対象患者数が限られていること等を背景とした国内臨床試験の実施可能性を考慮すると、ALX0681-C301 試験成績等の利用可能な情報に基づき有効性の閾値を設定し、当該閾値と点推定値の比較に基づく評価を計画したことはやむを得ず、設定根拠に関する申請者の説明を踏まえると当該閾値に基づき有効性を評価することは可能と判断する。また、mITT 集団における感度分析でも PP 集団と同様の結果であることを確認した。

ALX0681-C301 試験結果との比較について、国内外の臨床試験に組み入れられた患者背景及び標準治療の使用状況の一部に差異が認められるものの、提示された部分集団解析結果等からこれらの違いが本剤の有効性評価に及ぼす影響は大きくないと考えられ、主要評価項目及び副次評価項目の比較から ALX0681-C202 試験において ALX0681-C301 試験の本剤群と類似した有効性が認められたと判断できる。

以上の検討から、ALX0681-C301 試験の成績も加味して日本人における本剤の有用性を評価することは可能であり、日本人後天性 TTP 患者においても本剤の有効性は期待できると判断する。

7.R.2.5 本剤の有効性に影響を及ぼす要因について

申請者は、患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験における TTP の既往歴（初発又は再発）及びベースラインの ADAMTS13 活性（10%未満／以上）別の有効性は表 38 及び表 39 のとおりであった。ALX0681-C202 試験では被験者数が限られており結果の解釈には限界があるが、ALX0681-C301 試験のいずれの部分集団においても本剤群でプラセボ群と比較して良好な結果が認められた。

表 38 ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）及び ALX0681-C202 試験における TTP の既往歴（初発又は再発）別の有効性

TTP の既往歴	ALX0681-C301 試験 (二重盲検投与期間、ITT 集団)				ALX0681-C202 試験 (PP 集団)	
	初発		再発		初発 (12 例)	再発 (3 例)
	プラセボ群 (34 例)	本剤群 (48 例)	プラセボ群 (39 例)	本剤群 (24 例)		
血小板数が正常化するまでの期間（日）	2.89 [2.59, 3.69]	2.64 [1.82, 2.87]	2.88 [2.53, 3.74]	2.71 [1.82, 2.83]	2.60 [1.692, 3.647]	3.46 [2.537, —]
ハザード比 [95%CI]	1.67 [1.025, 2.722]		1.64 [0.951, 2.828]		—	—
治験薬投与期間における TTP 関連イベントが認められた被験者割合	55.9 (19/34)	12.8 (6/47)	43.6 (17/39)	12.5 (3/24)	8.3 (1/12)	0 (0/3)
全治験期間における TTP 再発割合	44.1 (15/34)	12.8 (6/47)	33.3 (13/39)	12.5 (3/24)	8.3 (1/12)	0 (0/3)
治験薬投与期間における TTP 再発割合	44.1 (15/34)	4.3 (2/47)	33.3 (13/39)	4.2 (1/24)	8.3 (1/12)	0 (0/3)
追跡調査期間における TTP 再発割合	0 (0/16)	9.5 (4/42)	0 (0/23)	8.3 (2/24)	0 (0/12)	0 (0/3)
難治性 TTP ^c の被験者割合	2.9 (1/34)	0 (0/48)	5.1 (2/39)	0 (0/24)	0 (0/12)	0 (0/3)
治験薬投与期間の PE 日数（日）	8.5 (3～46)	5.0 (1～35)	7.0 (3～26)	5.0 (3～13)	5.0 (3～11)	5.0 (5～7)
治験薬投与期間の総血漿量（L）	28.27 (4.0～254.0)	18.00 (5.3～102.2)	24.13 (7.5～124.1)	18.76 (7.9～39.0)	24.48 (13.4～50.0)	24.60 (20.3～29.4)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、中央値（最小値～最大値）、—：算出せず

a：「臨床的に重要な TTP 関連事象」に分類され、治験担当医師により「TTP による死亡」とされた有害事象、及び/又は TTP 関連と判断された転帰死亡の有害事象

b：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等と判断された事象

c：ALX0681-C301 試験：4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が認められず、LDH が基準値上限を超える、ALX0681-C202 試験：5 回の PE 及びステロイドによる治療にもかかわらず、持続的な血小板数の増加が得認められない、若しくは又は血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満及びかつ持続的な LDH の上昇（基準値上限の 1.5 倍超）

表 39 ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）及び ALX0681-C202 試験における
ベースラインの ADAMTS13 活性（10%未満／以上）別の有効性

	ALX0681-C301 試験 (二重盲検投与期間、ITT 集団)				ALX0681-C202 試験 (mITT 集団)	
	10%未満		10%以上		10%未満	10%以上
ベースラインの ADAMTS13 活性	プラセボ群 (65 例)	本剤群 (58 例)	プラセボ群 (7 例)	本剤群 (13 例)	18 例	3 例
血小板数が正常化する までの期間（日）	2.88 [2.67, 3.74]	2.70 [1.93, 2.83]	3.53 [1.88, 7.79]	1.89 [0.79, 4.69]	3.47 [1.884, 3.765]	— [2.725, —]
ハザード比 [95%CI]	1.70 [1.162, 2.489]		1.52 [0.649, 4.919]		—	
治験薬投与期間にお ける TTP 関連イベントが 認められた被験者割合	53.8 (35/65)	15.5 (9/58)	14.3 (1/7)	0 (0/13)	11.1 (2/18)	33.3 (1/3)
全治験期間における TTP 再発割合	41.5 (27/65)	13.8 (8/58)	14.3 (1/7)	7.7 (1/13)	5.6 (1/18)	0 (0/3)
治験薬投与期間にお ける TTP 再発割合	41.5 (27/65)	5.2 (3/58)	14.3 (1/7)	0 (0/13)	5.6 (1/18)	0 (0/3)
追跡調査期間中の TTP 再発割合	0 (0/33)	9.4 (5/53)	0 (0/6)	7.7 (1/13)	0 (0/18)	0 (0/3)
難治性 TTP ^c の被験者割 合	4.6 (3/65)	0 (0/58)	0 (0/7)	0 (0/13)	0 (0/18)	0 (0/3)
治験薬投与期間の PE 日数（日）	8 (3～46)	5 (1～35)	6 (3～11)	4 (2～13)	5.5 (3～20)	7.0 (5～15)
治験薬投与期間の総血 漿量（L）	28.13 (4.0～254.0)	18.37 (5.3～102.2)	20.50 (10.7～29.1)	14.55 (7.9～39.7)	25.56 (13.4～53.7)	28.99 (20.2～59.4)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、中央値（最小値～最大値）

a：「臨床的に重要な TTP 関連事象」に分類され、治験担当医師により「TTP による死亡」とされた有害事象、及び/又は TTP 関連と判断された転帰死亡の有害事象

b：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等と判断された事象

c：ALX0681-C301 試験：4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が認められず、LDH が基準値上限を超える、ALX0681-C202 試験：5 回の PE 及びステロイドによる治療にもかかわらず、持続的な血小板数の増加が得認められない、若しくは又は血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満及びかつ持続的な LDH の上昇（基準値上限の 1.5 倍超）

以上より、TTP の既往歴（初発又は再発）及びベースラインの ADAMTS13 活性（10%未満／以上）によらず、いずれの患者集団に対しても本剤の有効性が期待できる。

また、国内外の臨床試験では、標準治療（PE 及びステロイド）に本剤を追加投与したときの有効性及び安全性を検討したが、各地域の標準治療に準じてリツキシマブ等の免疫抑制剤の使用が可能とされたことから、全治験期間におけるリツキシマブの併用の有無別の有効性を確認した結果（表 40）、ALX0681-C301 試験でリツキシマブの併用の有無にかかわらず、本剤群でプラセボ群と比較して良好な結果が認められ、いずれの患者集団に対しても本剤の有効性が期待できる。

表 40 ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）及び ALX0681-C202 試験における
リツキシマブの併用の有無別の有効性

	ALX0681-C301 試験 (二重盲検投与期間、ITT 集団)				ALX0681-C202 試験 (PP 集団)	
	併用なし		併用あり		併用なし (4 例)	併用あり (11 例)
全治験期間におけるリツキシマブの併用	プラセボ群 (38 例)	本剤群 (44 例)	プラセボ群 (35 例)	本剤群 (28 例)		
血小板数が正常化するまでの期間（日） [95%CI]	2.89 [2.598, 3.849]	2.69 [1.815, 2.848]	2.78 [2.591, 3.615]	2.67 [2.452, 2.903]	3.71 [1.692, -]	2.54 [1.758, 3.487]
ハザード比 [95%CI]	1.50 [0.937, 2.414]		1.66 [0.978, 2.816]		—	
治験薬投与期間における TTP 関連イベントが認められた被験者割合	34.2 (13/38)	7.0 (3/43)	65.7 (23/35)	21.4 (6/28)	0 (0/4)	9.1 (1/11)
TTP 関連死 ^a	7.9 (3/38)	0 (0/43)	0 (0/35)	0 (0/28)	0 (0/4)	0 (0/11)
TTP 再発	23.7 (9/38)	2.3 (1/43)	54.3 (19/35)	7.1 (2/28)	0 (0/4)	9.1 (1/11)
治験薬投与下での重大な血栓塞栓性イベント ^b	5.3 (2/38)	4.7 (2/43)	11.4 (4/35)	14.3 (4/38)	0 (0/4)	0 (0/11)
全治験期間における TTP 再発割合	23.7 (9/38)	9.3 (4/43)	54.3 (19/35)	17.9 (5/28)	0 (0/4)	9.1 (1/11)
追跡調査期間における TTP 再発割合	0 (0/23)	7.7 (3/39)	0 (0/16)	11.1 (3/27)	0 (0/4)	0 (0/11)
難治性 TTP ^c の被験者割合	2.6 (1/38)	0 (0/43)	5.7 (2/35)	0 (0/28)	0 (0/4)	0 (0/11)
治験薬投与期間の PE 日数（日）	6.0 (3~25)	5.0 (1~35)	10.0 (3~46)	5.0 (3~16)	6.0 (5~7)	5.0 (3~11)
治験薬投与期間の総血漿量（L）	20.73 (4.0~115.9)	18.00 (5.3~102.2)	31.91 (8.4~254.0)	19.13 (6.9~51.1)	25.20 (18.6~31.7)	24.60 (13.4~50.0)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、中央値（最小値～最大値）、—：算出せず

a：「臨床的に重要な TTP 関連事象」に分類され、治験担当医師により「TTP による死亡」とされた有害事象、及び又は TTP 関連と判断された転帰死亡の有害事象

b：心筋梗塞、脳血管発作、肺塞栓症又は深部静脈血栓症等と判断された事象

c：ALX0681-C301 試験：4 日間の標準治療後に血小板数の倍増が認められず、LDH が基準値上限を超える、ALX0681-C202 試験：5 回の PE 及びステロイドによる治療にもかかわらず、持続的な血小板数の増加が得認められない、若しくは又は血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満及びかつ持続的な LDH の上昇（基準値上限の 1.5 倍超）

機構は、申請者が提示した ALX0681-C301 試験における部分集団での検討結果を踏まえ、TTP の既往歴（初発又は再発）、ADAMTS13 活性（10%未満又は 10%以上）、リツキシマブの併用の有無等にかかわらず、本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討結果より、「7.R.2 有効性について」の項で認められた本剤の有効性を踏まえると、後天性 TTP 患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1 国内外の臨床試験における有害事象の発現状況について

申請者は、以下のように説明した。ALX0681-C301試験、ALX0681-C202試験及びALX-0681-2.1/10試験における有害事象の発現状況は、表41のとおりであった。

表41 国内外の臨床試験における有害事象の発現状況

		ALX0681-C301試験 (二重盲検投与期間)		ALX0681- C202試験	ALX-0681-2.1/10試験 (単盲検投与期間)	
投与群		プラセボ群 (73例)	本剤群 (71例)	21例	プラセボ群 (37例)	本剤群 (35例)
曝露期間（中央値（最小値～最大値））（日）		23.0 (2～66)	35.0 (1～65)	35.0 (7～69)	37.0 (2～90)	36.0 (3～77)
すべての有害事象		97.3 (71)	97.2 (69)	100.0 (21)	100.0 (37)	97.1 (34)
重症度	軽度	37.0 (27)	39.4 (28)	28.6 (6)	97.3 (36)	88.6 (31)
	中等度	27.4 (20)	36.6 (26)	47.6 (10)	83.8 (31)	77.1 (27)
	重度	32.9 (24)	21.1 (15)	23.8 (5)	37.8 (14)	51.4 (18)
重篤な有害事象		53.4 (39)	39.4 (28)	23.8 (5)	51.4 (19)	57.1 (20)
死亡に至った有害事象		4.1 (3)	1.4 (1)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った有害事象		12.3 (9)	7.0 (5)	9.5 (2)	5.4 (2)	11.4 (4)

発現割合%（発現例数）

ALX0681-C301試験において、有害事象の発現割合や重症度等に投与群間で違いは認められなかった。ALX-0681-2.1/10試験において、重症度が重度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が本剤群でプラセボ群と比較して高かった。重症度が重度の主な事象はTTP（プラセボ群13.5%、本剤群31.4%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血・高トランスアミナーゼ血症・不正子宮出血・鼻出血・歯肉出血・斑状出血・血腫を発現した本剤群の1例を除き治験薬との因果関係は否定された。

後天性TTP患者で認められた死亡について、ALX0681-C301試験（二重盲検投与期間）では、本剤群で1例に死亡（脳虚血）が認められたが、追跡調査期間（治験薬投与終了6日後）に発現し、TTP関連死と判断され、治験薬との因果関係は否定された。ALX0681-C202試験では、本試験終了後（本剤投与終了33日後）に1例が死亡（下部消化管出血）したが、治験薬との因果関係は否定された。

ALX0681-C301試験及びALX-0681-2.1/10試験において、本剤の作用機序から想定されるとおり、鼻出血、歯肉出血等の皮膚粘膜の出血に関連する有害事象が本剤群でプラセボ群と比較して多く認められたことを除き、安全性プロファイルは概ね良好であった。また、ALX0681-C202試験における有害事象の発現割合はALX0681-C301試験の本剤群と同様であり、日本人に特有の安全性の懸念は示されていない。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験における有害事象の発現状況から、出血関連事象を除き本剤投与による臨床上大きな問題となるような安全性の懸念は示されていないと判断でき、日本人後天性TTP患者に特有の懸念点も認められていないと考える。本剤の出血リスクについては、次項で引き続き検討する。

7.R.3.2 出血リスクについて

① 出血リスクの評価について

申請者は、本剤の出血リスクについて、以下のように説明した。血小板減少症は、後天性 TTP の急性期における典型的症状であり出血傾向にあること、本薬が vWF と血小板の結合及び血小板接着・凝集を阻害する作用機序を有することから、本剤投与中は出血の発現に注意する必要がある。ALX0681-C301 試

験、ALX0681-C202 試験及び ALX-0681-2.1/10 試験で認められた出血関連事象³⁰⁾の発現状況は、表 42 のとおりであった。

表 42 各臨床試験における出血関連事象^aの発現状況

	ALX0681-C301 試験			ALX0681-C202 試験	ALX-0681-2.1/10 試験 (単盲検治験期間)	
	二重盲検投与期間		非盲検投与 期間		プラセボ群 (37 例)	本剤群 (35 例)
	プラセボ群 (73 例)	本剤群 (71 例)				
すべての出血関連事象	47.9 (35)	64.8 (46)	78.6 (22)	33.3 (7)	37.8 (14)	54.3 (19)
死亡に至った出血関連 事象	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)
重篤な出血関連事象	1.4 (1)	14.1 (10)	3.6 (1)	4.8 (1)	5.4 (2)	5.7 (2)
重症度が中等度の出血 関連事象	4.1 (3)	19.7 (14)	17.9 (5)	4.8 (1)	8.1 (3)	20.0 (7)
重症度が重度の出血関 連事象	1.4 (1)	4.2 (3)	0 (0)	4.8 (1)	2.7 (1)	2.9 (1)
治験薬の投与中止に至 った出血関連事象	1.4 (1)	2.8 (2)	0 (0)	4.8 (1)	2.7 (1)	2.9 (1)
休薬に至った出血関連 事象	0 (0)	5.6 (4)	3.6 (1)	4.8 (1)	0 (0)	5.7 (2)

発現割合% (発現例数)

a : ALX0681-C301 試験、ALX0681-C202 試験 : MedDRA SMQ「出血」〔狭義〕(MedDRA PT「TTP」を除く)、ALX-0681-2.1/10 試験 : 申請者のメディカルレビューにより MedDRA 基本語から事後的に特定。

ALX0681-C301 試験 (二重盲検投与期間) の本剤群でプラセボ群より発現割合が高かった主な出血関連事象は、鼻出血 (プラセボ群 2.7%、本剤群 32.4%、以下同順)、歯肉出血 (1.4%、18.3%) であった。本剤群で認められた重篤な出血関連事象は、鼻出血 4 例、歯肉出血、上部消化管出血、吐血、くも膜下出血、月経過多、出血性胃潰瘍、出血性卵巣嚢胞各 1 例であった。このうち、出血性胃潰瘍及び出血卵巣嚢胞を除く 8 例 9 件は治験薬との因果関係が否定されなかったが、各被験者の試験終了時までいずれも回復した。本剤群で認められた重症度が重度の出血関連事象は、鼻出血、歯肉出血、上部消化管出血各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されず、投与中止又は中断に至り、転帰は回復であった。非盲検投与期間においてよく認められた出血関連事象は、カテーテル留置部位出血 (28.6%)、鼻出血 (17.9%)、歯肉出血 (14.3%) であった。重篤な出血関連事象が 1/28 例 (上部消化管出血) に認められたが、治験薬の投与を継続したまま回復した。死亡に至った出血関連事象、重症度が重度の出血関連事象及び投与中止に至った出血関連事象は認められなかった。

ALX0681-C202 試験で認められた出血関連事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、鼻出血、胃腸出血各 2 例、注射部位出血、肺胞出血、創傷出血、皮下出血各 1 例であった。このうち肺胞出血は、本剤との因果関係が否定できない重篤な出血関連事象であり、本症例²⁴⁾は、陳旧性心筋梗塞等の既往歴 (アセチルサリチル酸を肺胞出血が認められるまで内服)、間質性肺炎を伴う皮膚筋炎及び肝機能障害等の合併症を有し、Day 25 (連日 PE 後期間) に肺胞出血をきたして本剤の投与中止に至った。出血関連事象の発現割合等に国内外の臨床試験間で大きな違いはなく、出血リスクは国内外で類似している。

³⁰⁾ ALX0681-C301試験、ALX0681-C202試験 : MedDRA SMQ「出血」〔狭義〕(MedDRA PT「TTP」を除く)
ALX-0681-2.1/10試験 : 申請者のメディカルレビューにより MedDRA 基本語から事後的に特定

ALX-0681-2.1/10 試験（単盲検治験期間）で多く認められた主な出血関連事象は、鼻出血（プラセボ群 10.8%、本剤群 31.4%、以下同順）、歯肉出血（5.4%、14.3%）、挫傷（5.4%、11.4%）、点状出血（0%、11.4%）及び血腫（10.8%、11.4%）であった。本剤群で認められた重篤な出血関連事象は、くも膜下出血・網膜出血、不正子宮出血各 1 例であり、くも膜下出血及び不正子宮出血は治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与中止又は中断に至り、転帰は回復であった。重症度が重度の出血関連事象及び投与中止に至った出血関連事象は、本剤群の 1 例（不正子宮出血）のみであった。

国内外の臨床試験では、重篤又は重症度が重度の出血が発現した場合には、治験薬の一時的な投与中断を考慮すること、出血が止まった時点でのみ治験薬の投与を再開することとされた。出血に対する処置について、標準的な出血に対する処置に加え、ヒト血漿由来 vWF 含有凝固第 VIII 因子製剤、又は遺伝子組換え凝固第 VIII 因子製剤（いずれも本邦では適応外使用）等による救済治療も可能とされた。ALX0681-C202 試験において当該救済治療が行われた患者はいなかったが、ALX0681-C301 試験で重篤な鼻出血を認めた 1 例、ALX0681-C302/LTS16371 試験で重篤な血尿を認めた 1 例に対し、vWF/凝固第 VIII 因子複合体製剤が投与された。

海外製造販売後（20 年 月 日～20 年 月 日）において、致命的又は生命を脅かす出血、重要な部位又は臓器における出血（脳出血、肺出血等）を含む大出血³¹⁾の発現が報告³²⁾されたことを受け、大出血リスクについて新たな注意喚起が必要と判断し、欧米を含む既承認国での添付文書の改訂に至った。

以上より、添付文書では、重大な副作用及び重要な基本的注意等において、致命的な又は生命を脅かす出血を含む出血が発現すること、患者の状態を十分観察する必要があること、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うことを注意喚起するとともに、国内外の臨床試験及び海外製造販売後における出血の発現状況を情報提供する。また、医薬品リスク管理計画において出血を重要な特定されたリスクに設定し、製造販売後にリスク因子の探索を含め、引き続き発現状況等を情報収集する。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験で最も多く認められた有害事象は出血関連の事象であり、本剤の投与中は出血リスクに注意する必要がある。国内外の臨床試験における出血関連事象の発現状況の比較から、日本人後天性 TTP 患者で本剤投与時の出血リスクが外国人後天性 TTP 患者より高い傾向は示されておらず、申請者が提示した出血に関連する注意喚起の内容は概ね妥当と判断するが、注意喚起の詳細については、以降の項で引き続き検討する。

②出血リスクが高い患者の背景及び注意喚起の適切性について

機構は、出血関連事象が発現した症例（特に死亡、重篤な有害事象等）に特徴的な背景因子がないか検討し、注意喚起の十分性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外の臨床試験において、重篤又は重症度が中等度以上の出血関連事象を発現した患者に特徴的な背景因子がないか検討した結果、それらの事象の発現症例数が少な

³¹⁾ 国際血栓止血学会標準化委員会（ISTH SSC）基準：

1) 致命的な出血、2) 重要部位、重要臓器の出血、3) ヘモグロビン 20 g/L (1.24 mmol/L) 以下の貧血、又は 2 単位以上の全血若しくは赤血球輸血を要する出血

³²⁾ 致命的及び生命を脅かす出血が認められた症例の多くはアセチルサリチル酸、ヘパリン（低分子ヘパリンを含む）の併用例であった。

く結果の解釈に限界があるものの、年齢、既往歴、血小板数、凝固検査値異常、抗血栓薬投与の有無等について特定の傾向は認められなかった。

ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）における年齢（65 歳以上／未満）及び体重（中央値（82.8 kg）以上／未満）別の出血関連事象の発現状況を確認した結果、部分集団間で大きな違いはなかった。

海外製造販売後（20 年 月 日～20 年 月 日）において、抗凝固薬及び血小板凝集抑制作用を有する薬剤を併用している患者で生命を脅かす致死的な出血事象を含む大出血の発現が報告されたことを受け、抗凝固薬及び/又は抗血小板薬を併用している患者における大出血リスクについて新たな注意喚起が必要と判断し、欧米を含む既承認国での添付文書の改訂に至った。

併存疾患、抗凝固薬及び/又は抗血小板薬の併用は、出血リスクに影響を及ぼす可能性があることから、凝固障害のある血友病等の基礎疾患を有する患者や重度の肝機能障害患者、抗凝固薬や抗血小板薬の投与により出血リスクが高い患者では、本剤の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する旨を添付文書で注意喚起することが適切と考える。国内外の臨床試験では、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）できない抗凝固薬等を用いた慢性治療を必要とする患者は除外して実施した。これらの患者集団についても、後天性 TTP が標準治療下においても依然として致死的な疾患であり、本剤の投与を制限することは、回復の遅れ、先行治療への抵抗性、進行性虚血障害や臓器障害による死亡リスクを高めるおそれがあることも踏まえ、一律に禁忌に設定するのではなく、本剤の治療上の有益性と危険性を慎重に評価し、本剤の投与可否を患者毎に判断することが適切と考える。以上より、本剤の添付文書においては、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、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こと、出血の危険性が高くなる可能性のある患者や臨床的に重大な活動性の出血がある患者には慎重に投与すること、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う旨等を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の投与中はすべての患者で出血リスクに注意する必要があるとあり、国内外の臨床試験成績からは明らかに出血リスクの高い患者背景は特定されていないものの、凝固障害や出血性疾患を有する患者等の出血リスクが高い患者、及び抗血栓薬の投与を要する患者では、潜在的に出血リスクの増大が想定されることから、本剤の治療上の有益性と危険性を検討した上で、本剤の投与可否を慎重に判断する必要がある旨を添付文書で注意喚起すると申請者の判断は概ね妥当である。なお、臨床試験で除外され、発現時には本剤の投与を中止する旨が注意喚起されている臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者については、禁忌に設定する必要があるか、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

③ 出血の発現時期について

申請者は、本剤による出血関連事象の発現時期について、以下のように説明した。ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）及び ALX0681-C202 試験における時期別の初発の出血関連事象の発現状況は表 43 のとおりであり、連日 PE 期間では血小板減少症や PE の手技に関連する出血関連事象等が認められたが、投与期間の延長に伴う発現リスクの上昇は認められず、本剤投与中は時期にかかわらず出血の発現に注意する必要がある。

表 43 時期別の初発の出血関連事象の発現割合

		ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）							
		連日 PE 期間		連日 PE 後期間		継続投与期間		追跡調査期間	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
すべての出血関連事象		26.0 (19/73)	38.0 (27/71)	32.8 (21/64)	47.7 (31/65)	0 (0/6)	36.4 (8/22)	5.1 (2/39)	12.1 (8/66)
重症度	軽度	23.3 (17/73)	26.8 (19/71)	29.7 (19/64)	33.8 (22/65)	0 (0/6)	31.8 (7/22)	5.1 (2/39)	12.1 (8/66)
	中等度	1.4 (1/73)	9.9 (7/71)	3.1 (2/64)	12.3 (8/65)	0 (0/6)	0 (0/22)	0 (0/39)	0 (0/66)
	重度	1.4 (1/73)	1.4 (1/71)	0 (0/64)	1.5 (1/65)	0 (0/6)	4.5 (1/22)	0 (0/39)	0 (0/66)
重篤な事象		1.4 (1/73)	5.6 (4/71)	0 (0/64)	9.2 (6/65)	0 (0/6)	4.5 (1/22)	0 (0/39)	0 (0/66)
治験薬の投与中止に至った事象		1.4 (1/73)	0 (0/71)	0 (0/64)	1.5 (1/65)	0 (0/6)	4.5 (1/22)	0 (0/39)	0 (0/66)
		ALX0681-C202 試験							
		連日 PE 期間		連日 PE 後期間		継続投与期間		追跡調査期間	
		19.0 (4/21)		26.3 (5/19)		14.3 (1/7)		4.8 (1/21)	
重症度	軽度	14.3 (3/21)		21.1 (4/19)		14.3 (1/7)		4.8 (1/21)	
	中等度	4.8 (1/21)		0 (0/19)		0 (0/7)		0 (0/21)	
	重度	0 (0/21)		5.3 (1/19)		0 (0/7)		0 (0/21)	
重篤な事象		0 (0/21)		5.3 (1/19)		0 (0/7)		0 (0/21)	
治験薬の投与中止に至った事象		0 (0/21)		10.5 (2/19)		0 (0/7)		0 (0/21)	

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

機構は、現時点で本剤投与により特に出血の発現に注意すべき時期は特定されないことから、本剤投与中は常に出血の発現に注意する必要があると判断する。

7.R.3.3 過敏性反応について

申請者は、本剤の過敏性反応リスクについて、以下のように説明した。ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）において、過敏性反応³³⁾が、プラセボ群 30.1%（22/73 例）、本剤群 33.8%（24/71 例）に認められ、主な事象は、蕁麻疹（プラセボ群 6.8%、本剤群 16.9%、以下同順）、発疹（12.3%、7.0%）、アナフィラキシー輸血反応（4.1%、1.4%）であった。過敏性反応の多く（プラセボ群 19.2%（14/73 例）、本剤群 22.5%（16/71 例））は初回の連日 PE 期間中に発現したものであった。本剤群で本剤との因果関係が否定できない薬物誘発性アナフィラキシーの発現は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない過敏性反応は、プラセボ群 1.4%（1/73 例：発疹）、本剤群 5.6%（4/71 例：注射部位発疹・注射部位蕁麻疹、注射部位発疹、注射部位過敏反応、蕁麻疹各 1 例）に認められた。重篤な過敏性反応は、プラセボ群 4.1%（3/73 例）、本剤群 1.4%（1/71 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。非盲検投与期間において、過敏性反応は 35.7%（10/28 例）に認められ、重篤な過敏性反応の 1 例（紅斑性皮疹）について、重症度は中等度で、治験薬との因果関係は否定されなかったが、治験薬の投与を継続したまま転帰は軽快となった。

ALX0681-C202 試験では、過敏性反応³⁴⁾が 57.1%（12/21 例：蕁麻疹 4 例、アレルギー性輸血反応 3 例、発疹 2 例、アレルギー性輸血反応・発疹・薬物過敏症、ご瘡様皮膚炎・持続注入関連反応、注射部位発疹各 1 例）に認められた。本剤投与開始後 17 日目（初回の連日 PE 期間中）に発現した注射部位発疹

³³⁾ MedDRA SMQ「過敏症」〔狭域〕、「アナフィラキシー反応」〔狭域〕及び「血管浮腫」〔狭域〕

³⁴⁾ MedDRA SMQ「過敏症」〔狭域〕及び「血管浮腫」〔狭域〕

の1例が、治験薬との関連ありと判断された。過敏性反応の多く（42.9%（9/21例））は初回の連日PE期間中に発現したものであった。全治験期間において、重篤又は重症度が重度の過敏性反応は認められなかった。

ALX-0681-2.1/10試験では、過敏性反応³⁵⁾はプラセボ群の18.9%（7/37例）、本剤群の28.6%（10/35例）に認められた。重篤な過敏性反応は、本剤群の2.9%（1/35例：アレルギー性皮膚炎）に認められ、重症度は中等度で、治験薬及びPEとの因果関係は否定されなかったが、治験薬の投与を継続したまま回復した。

ALX0681-C302/LTS16371試験において、過敏性反応³⁵⁾は、TTP再発が認められ本剤が再投与された13例中3例に発現し、このうち1例2件の注射部位過敏症（重症度：軽度）が治験薬との関連ありと判断された。

海外製造販売後（20■年■月■日～20■年■月■日）において、急性後天性TTPの治療のためにPEと併用し本剤が投与された症例（1例）でアナフィラキシー反応が報告されたが、発現時期からその原因はFFPを用いたPEの可能性が高いと判断された。

以上のように、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後において、本剤と重篤な過敏性反応又はアナフィラキシー反応との関連を強く支持する情報は得られていないが、添付文書では関連する有害事象の発現状況を情報提供するとともに、医薬品リスク管理計画において重篤な過敏症反応を重要な潜在的リスクに設定し、製造販売後に引き続き発現状況等を情報収集する。

機構は、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報に基づき、現時点で本剤投与に関連した明らかな過敏性反応リスクは認められていないものの、本剤はタンパク製剤であることから、添付文書において関連する有害事象の発現状況及び抗体産生状況を情報提供するとともに、製造販売後に引き続き過敏性反応の発現状況等について情報収集するとの申請者の方針は妥当と考える。

7.R.3.4 ADAについて

申請者は、本薬に対するADAの発現とその影響について、以下のように説明した。ALX0681-C301試験、ALX0681-C202試験、ALX-0681-2.1/10試験及びALX0681-C302/LTS16371試験において、pre-Abは17.1～56.7%の症例、薬剤誘導性TE-ADAは3.1～14.3%の症例に検出され、薬理作用に基づく測定法によるTE-NAb陽性例は0～12%、エピトープ解析に基づく測定法によるTE-NAb陽性例は2.7～14.3%に認められた。最終のPK-PDモデル（「6.2.3 PK-PD解析」の項参照）を用いて、ADAが本薬のPKに及ぼす影響を検討した結果、いずれかのADA、pre-Ab及びTE-ADAは、CL及びVcに対する有意な共変量としては特定されなかったが、TE-ADA陽性例が少なくPKに対するADAの影響を排除することはできない。ALX0681-C301試験及びALX0681-C202試験の全治験期間における過敏性反応の発現の有無別のpre-Ab及び薬剤誘導性TE-ADAの発現状況³⁵⁾は、表44のとおりであった。なお、薬剤誘導性TE-ADA陽性例で重篤な有害事象の発現は認められなかった。薬剤誘導性TE-ADA陽性例が少ないこと

³⁵⁾ ALX0681-C202試験、ALX0681-C301試験、ALX0681-C302/LTS16371試験において、少なくとも1つ以上の投与後の時点の検体が利用可能な被験者について、ADA発現状況が以下のとおり分類された。

- ・ pre-Ab陰性／薬剤誘導性TE-ADA陰性：ADA陽性検体なし
- ・ pre-Ab陽性／薬剤誘導性TE-ADA陰性：すべてのADA陽性検体が改変ADA測定法により陰性
- ・ pre-Ab陰性／薬剤誘導性TE-ADA陽性：すべてのADA陽性検体が改変ADA測定法により陽性
- ・ pre-Ab陽性／薬剤誘導性TE-ADA陽性：ADA陽性検体のうち、改変ADA測定法により陰性と陽性が混在
- ・ 不確定
- ・ 欠測

を踏まえると結果の解釈に注意を要するが、過敏性反応の発現と pre-Ab 及び薬剤誘導性 TE-ADA との明確な関連は認められなかった。

表 44 過敏性反応の発現の有無別の ADA の発現状況

		ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）				ALX0681-C202 試験	
pre-Ab	薬剤誘導性 TE-ADA	1 件以上の過敏性反応 ^a の 発現あり		過敏性反応 ^a の発現なし		1 件以上の 過敏性反応 ^a の発現あり (12 例)	過敏性反応 ^a の発現なし (9 例)
		プラセボ群 (27 例)	本剤群 (27 例)	プラセボ群 (46 例)	本剤群 (44 例)		
－	－	40.7 (11)	25.9 (7)	19.6 (9)	38.6 (17)	50.0 (6)	55.6 (5)
＋	－	51.9 (14)	66.7 (18)	69.6 (32)	54.5 (24)	25.0 (3)	44.4 (4)
－	＋	0 (0)	3.7 (1)	2.2 (1)	2.3 (1)	16.7 (2)	0 (0)
＋	＋	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a：MedDRA SMQ「過敏症」〔狭域〕、「アナフィラキシー」〔狭域〕及び血管浮腫〔狭域〕

ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験における、pre-Ab 及び薬剤誘導性 TE-ADA の有無別、TE-NAb の有無別³⁶⁾ の有効性の部分集団解析（表 45）の結果、薬剤誘導性 TE-ADA 陽性例が少ないことを踏まえると結果の解釈に注意を要するが、本剤投与後に pre-Ab 陰性/薬剤誘導性 TE-ADA 陰性であった被験者と同様に、pre-Ab 陰性/薬剤誘導性 TE-ADA 陽性及び pre-Ab 陽性/薬剤誘導性 TE-ADA 陽性の被験者においても大部分の被験者で血小板数の正常化を達成しており、これらの抗体産生が本剤の有効性に及ぼす影響は認められなかった。

表 45 ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）における ADA の発現の有無別の血小板数が正常化するまでの期間

	pre-Ab	薬剤誘導性 TE-ADA	プラセボ群（73 例）	本剤群（71 例）
ADA	－	－	2.88 [1.81, 3.82] (20 例)	2.67 [1.71, 2.94] (24 例)
	＋	－	2.78 [1.94, 3.89] (46 例)	2.70 [1.82, 3.69] (42 例)
	－	＋	1.94 (1 例)	0.79、1.81 (2 例)
	pre-dose NAb	TE-NAb	プラセボ群（73 例）	本剤群（71 例）
薬理作用に基づく 測定法	－	－	2.89 [1.93, 3.86] (36 例)	2.69 [1.78, 2.96] (59 例)
	＋	－	1.94 (1 例)	1.76、2.87 (2 例)
	－	＋	－ (0 例)	1.81 (1 例)
エピトープ解析 に基づく測定法	－	－	2.83 [1.89, 3.89] (63 例)	2.69 [1.78, 2.95] (59 例)
	＋	－	1.94、2.89 (2 例)	2.87 [1.68, 4.69] (6 例)
	－	＋	3.53 (1 例)	0.79 (1 例)
	＋	＋	－ (0 例)	1.81 (1 例)

中央値〔第一四分位点, 第三四分位点〕（解析対象例数）

³⁶⁾ ALX0681-C202 試験、ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C302/LTS1637 試験において、ADA 陽性例は、治験薬投与前後における NAb 産生状況に基づき、以下のとおり分類された。

- ・ pre-dose NAb 陰性/TE-NAb 陰性：NAb 陽性検体なし
- ・ pre-dose NAb 陰性/TE-NAb 陽性：ベースライン時の NAb が陰性かつ投与後の一時点以上で NAb が陽性
- ・ pre-dose NAb 陽性/TE-NAb 陰性：ベースライン時の NAb が陽性かつ投与後のすべての時点で NAb が陰性（又は、投与後に抗体価が上昇しない（ALX0681-C301 試験のみ））
- ・ pre-dose NAb 陽性/TE-NAb 陽性：ベースライン時の NAb が陽性かつ投与後の一時点以上で NAb が陽性（又は、投与後に抗体価が上昇、若しくは投与前に対する投与後の最高抗体価上昇が Minimum significant ratio (MSR) よりも大きい（ALX0681-C301 試験のみ））
- ・ 欠測

ALX0681-C302/LTS16371 試験の ITO 集団では、未投与例の 20.7% (6/29 例)、既投与例の 26.7% (20/75 例) に pre-Ab 陽性例が認められ、薬剤誘導性 TE-ADA は未投与例では認められず、既投与例の 10.7% (8/75 例) に認められた。本剤の初回投与開始後に TE-ADA の発現が確認され、本剤の投与終了後に TTP 再発に対して本剤が再投与された 2 例について、TTP 再発と同時期に薬剤誘導性 TE-ADA の発現が認められたが、本剤の再投与により血小板数の正常化が認められ、本剤投与期間中の再発も認められなかった。

以上より、実臨床において日常的に ADA を測定する必要性は示されておらず、添付文書では、臨床試験における本剤投与患者の薬剤誘導性 TE-ADA の産生割合及び中和活性について情報提供する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において認められた薬剤誘導性 TE-ADA 陽性例に限られていることから、ADA 産生による本剤の PK、有効性及び安全性に対する検討は限られるものの、国内外の臨床試験において、ADA により本剤の有効性が減弱する傾向は認められていないこと、及び ADA 陽性例で明らかに過敏性反応の発現が増加する傾向も認められていないことを踏まえると、現時点では、本剤の臨床使用にあたって ADA 産生に伴う懸念は示されていないと判断する。したがって、添付文書では臨床試験における TE-ADA 及び中和抗体の産生割合について情報提供することが適切と判断する。

7.R.4 効能・効果及び本剤の投与対象について

7.R.4.1 ADAMTS13 活性が 10%以上である患者について

申請者は、以下のように説明した。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場合に TTP と診断され、抗 ADAMTS13 自己抗体が陽性であれば後天性 TTP と診断される（血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2020）。一方で、国内外の臨床試験における後天性 TTP の臨床診断は、他に考えられる原因のない重度の血小板減少症、溶血性貧血等に基づいており、ADAMTS13 活性 10%未満は選択基準に規定していなかった。

ALX0681-C301 試験では、プラセボ群の 9.7% (7/72 例)、本剤群の 18.3% (13/71 例) が治験薬投与開始後にベースライン時の ADAMTS13 活性が 10%以上であることが判明した。このうち 7 例（プラセボ群 4 例、本剤群 3 例）では、後天性 TTP の既往歴又は ADAMTS13 活性を含むその他の入手可能な情報に基づき後天性 TTP の診断を確認できず、5 例（プラセボ群 3 例、本剤群 2 例）は医師判断により試験を早期中止した。TTP の診断が確認できなかった 7 例における血小板数が正常化するまでの期間（中央値）は、プラセボ群で 3.53 日、本剤群では 4.69 日であり、全治験期間を通じて TTP の発症は認められなかった。ALX0681-C301 試験では ADAMTS13 活性が 10%未満／以上の別で本剤の有効性及び安全性に明らかな違いはなかった。ALX0681-C202 試験では、治験薬投与開始後にベースライン時の ADAMTS13 活性が 10%以上であった被験者は 3/21 例で、いずれも有害事象又は医師判断により治験中止となったため PP 集団には含まれなかった。なお、このうち 2 例は最終的に後天性 TTP に非該当であると判断された。ALX0681-C202 試験は非対照試験であり、有効性及び安全性の評価には限界があるが、ADAMTS13 活性が 10%以上の 3 例で治験薬投与期間中に TTP の発症は認められず、2 例で出血関連事象（肺胞出血²⁴⁾・創傷出血・大腸潰瘍・直腸潰瘍、消化管出血・ヘモグロビン減少各 1 例）が認められた。

後天性 TTP は重篤かつ予後改善のためには迅速な介入が必要であることから、実臨床では、ADAMTS13 活性の検査結果を得る前に PE 及び本剤の投与を開始することが想定される。ISTH ガイドライン（J Thromb Haemost 2020; 18: 2496-502）で記載されているように、本剤投与開始後に ADAMTS13

活性が 10%以上であることが判明した時点で、当該患者に対する本剤の投与可否は医師が個々の患者の状態（ADAMTS13 活性、既往歴、血小板数の回復傾向、後天性 TTP に関連する臨床症状の有無）と出血リスクを考慮して判断する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。後天性 TTP の診断基準について、ADAMTS13 活性が 10%未満を診断要件の一つとすることに国際的なコンセンサスが得られつつあることを踏まえると（J Thromb Haemost 2017; 15: 312-22）、実臨床における本剤の主な投与対象は ADAMTS13 活性が 10%未満の患者であると想定される。一方で、後天性 TTP は重篤かつ緊急性を要する疾患で治療開始の遅れが予後を悪化させることから（Ann Hematol 1995; 70: 319-23）、現状では数日を要する ADAMTS13 活性の検査結果が判明する前に本剤を含む治療介入が必要な状況も想定される。臨床試験では ADAMTS13 活性が 10%以上の患者も組み入れ可能とされ、ADAMTS13 活性に基づき層別した場合の本剤の有効性に明確な差異は認められていないものの（「7.R.2.5 本剤の有効性に影響を及ぼす要因について」の項参照）、検討例数は非常に限られていること及び本薬の作用機序等を踏まえると、患者の ADAMTS13 活性が判明した時点で、当該患者の状態、本剤の治療上の有益性と危険性を考慮して継続の可否を医師が慎重に判断することが妥当と判断する。

7.R.4.2 二次性後天性 TTP 患者について

機構は、二次性後天性 TTP（自己免疫疾患、薬剤性）患者が本剤の投与対象となりうるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。二次性後天性TTPは、ADAMTS13活性の著減とADAMTS13に対する自己抗体が存在し、ULvWF多量体の存在と微小血管内の血小板血栓形成からなる病態を呈するが、これらの点に原発性後天性TTPとの違いはなく、原因疾患の治療及び/又は原因薬剤の除去に加えて、原発性後天性TTPと同様、PE及び免疫抑制療法による標準治療が実施される（J Thromb Haemost 2017; 15: 312-22）。国内外の臨床試験では、自己免疫疾患又は薬剤性の血栓性微小血管症を除外する規定とはなっていないため、結果的に、本邦の二次性後天性TTPの定義（J Thromb Haemost 2017; 15: 312-22）に合致していた可能性のある被験者が組み入れられ、ALX0681-C301試験で4例（未分化結合組織病、関節リウマチ、シェーグレン症候群、甲状腺機能低下症を伴うバセドウ病各1例）、ALX0681-C202試験で1例（シェーグレン症候群）及びALX-0681-2.1/10試験で1例（混合性結合組織病）に本剤が投与された。いずれの被験者においても血小板数の正常化が認められ、投与期間中のTTPの再発は認められなかった。これらの少数例の投与経験から、二次性後天性TTPに対する本剤の有効性と安全性を評価することは困難であるが、二次性後天性TTPでの微小血管における血栓形成機序及び本薬の作用機序を踏まえると、原因に関わらず後天性TTP患者は、本剤の投与対象になり得ると考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、ADAMTS13 活性 10%未満で後天性 TTP と診断される場合には、原因に関わらず本剤の投与対象になり得ると考える。

以上、国内外の臨床試験の対象集団並びに有効性及び安全性の結果と、「7.R.2.5 本剤の有効性に影響を及ぼす要因について」、「7.R.4.1 ADAMTS13 活性が 10%以上である患者について」及び「7.R.4.2 二次性後天性 TTP 患者について」の項における検討の結果を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を「後

天性血栓性血小板減少性紫斑病」とすることは妥当であると判断する。以上の判断の妥当性及び効能・効果については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 成人における用法・用量について

申請者は、成人における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。本剤の後天性 TTP に対する用法・用量は、血小板と vWF の結合を阻害する上で、目標とする vWF 活性の低下（RICO 20% 未満）が達成される用法・用量として設定した。ALX0681-C301 試験において期待する有効性が示され、認められた有効性を踏まえると許容可能な安全性が示されたことから、当該設定用法・用量の妥当性が示された。

日本人では外国人と比較して本薬の曝露量がやや高い傾向が認められ、この違いは体重及び vWF: Ag 量による影響と考えられたが、選択した用法・用量での推定曝露量では、PD に大きな違いはないと考えた。外国人後天性 TTP 患者を対象とした海外臨床試験（ALX-0681-2.1/10 試験と ALX0681-C301 試験）の併合データを用いて、PE 終了時及び PE 後の最終来院時における本薬の血漿中濃度を四分位に層別化したとき、血小板数が正常化するまでの期間は 4 つの四分位群でほぼ同様であり、臨床試験で規定された用法・用量で本薬を投与したときの本薬の曝露量は、曝露-反応曲線がプラトーに達した領域にあることが示唆され、安全性に関しても曝露量が高いほど出血関連事象を含む有害事象の発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。以上より、本薬の曝露量の国内外差は臨床的に意義のある違いではなく、日本人後天性 TTP 患者においても外国人後天性 TTP 患者と同一の用法・用量を適用することが適切であることが示された。

機構は、以下のように考える。後天性 TTP 患者を対象として、適切な評価項目を設定した本剤の用量設定試験は実施されておらず、用量設定にあたって PD の目標とした RICO を「20%未満」に抑制することの治療上の意義は明確ではないものの（「6.R.2.1 後天性 TTP 患者を対象とした臨床試験における用法・用量の設定根拠について」の項参照）、ALX0681-C301 試験で本剤の臨床的に意義のある有効性が認められ、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能であることから（「7.R.2.3 海外臨床試験における有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）、当該試験で設定された用法・用量で本剤を後天性 TTP 治療に用いることの妥当性は示されていると判断する。また、申請者の説明を踏まえると、本剤の PK 及び PD に臨床的に意義のある国内外差はないと考えられ（「6.R.1 PK 及び PD の国内外差について」の項参照）、ALX0681-C301 試験と同一検討用法・用量が設定された ALX0681-C202 試験の成績に ALX0681-C301 試験の成績も加味して、日本人後天性 TTP に対する本剤の有効性が示唆され、安全性も許容可能であったと判断できる（「7.R.2.4 国内臨床試験における有効性について」、「7.R.3 安全性について」の項参照）。以上のことから、本剤の有効性及び安全性が確認された臨床試験で設定されたとおり、日本人後天性 TTP 患者に対する本剤の用法・用量を、投与初日は PE 前に本剤 10 mg を静脈内投与し、PE 終了後に本剤 10 mg を皮下投与した後、2 日目以降は 1 日 1 回本剤 10 mg を皮下投与することは妥当と判断する。

7.R.5.2 連日 PE 終了後の投与期間について

申請者は、連日 PE 終了後の本剤の投与期間について、以下のように説明した。後天性 TTP 患者が最初の TTP 発症から回復後、次の 30 日間で TTP が悪化する可能性が 50%、将来再発する可能性が 30～

50%、TTP の再発が死亡リスクを増大させることが報告されている（Am J Hematol 2018; 93: E73-5）。標準治療に含まれるステロイドは連日 PE 期間中に開始/継続し、連日 PE 終了後は中止を目的として漸減することで効果が消失すると考えられるため、連日 PE 終了後の TTP の再発リスクを抑制する治療の必要性が高い。したがって、連日 PE 期間終了後 30 日間は TTP の再発や臓器障害につながる新たな微小血管内における血小板血栓が発生するリスクが高く、本剤の投与継続が必要な期間と考え、国内外の臨床試験において、連日 PE 期間に加えて連日 PE 終了後 30 日間は本剤を投与することとした。

連日 PE 期間及び連日 PE 後期間（30 日間）終了後の更なる投与継続の必要性については、以下のよう考える。連日 PE 後期間終了後の継続投与期が設定されていなかった海外第Ⅱ相試験（ALX-0681-2.1/10 試験）の追跡調査期間（投与終了後 1 カ月時点）では、本剤群の 22.2%（8/36 例）に TTP の再発が認められ、再発した 8 例中 7 例で治験薬投与終了時付近の ADAMTS13 活性が 10%未満であった。治験薬投与期間中（PE 後期間）に TTP の再発が認められた被験者（プラセボ群の 28.2%（11/39 例）、本剤群の 8.3%（3/36 例））についても、ADAMTS13 活性値が利用可能であった多くの被験者で再発時付近の ADAMTS13 活性が 10%未満であった。一方で、TTP の再発の認められなかった被験者では、多くが治験薬投与終了日付近の ADAMTS13 活性が 10%を超えていた。これらの結果を踏まえ、ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験では、連日 PE 後期間終了後、TTP の再発の危険因子を基に、それぞれ最長 4 及び 8 週間まで本剤の継続投与を可能とした³⁷⁾。その結果、ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）の追跡調査期間における TTP 再発は、本剤群の 9.1%（6/66 例）に認められ、ALX0681-C202 試験の追跡調査期間では TTP の再発は認められなかった。これらの臨床試験では本剤の投与終了後の TTP の再発割合が ALX-0681-2.1/10 試験と比較して低く、後天性 TTP の症状・徴候が続いている患者に本剤の投与を継続することの意義が示唆された。

ALX0681-C301 試験では、二重盲検投与期間のプラセボ群 6/47 例及び本剤群 22/69 例並びに非盲検投与期間の 8/28 例が継続投与期に移行し、継続投与期間（中央値（最小値～最大値））はそれぞれ 24.5（4～28）日間、21.5（0～30）日間及び 27.5（7～29）日間であった。継続投与期に移行した ADAMTS13 活性 10%未満の被験者は、プラセボ群 4 例、本剤群 16 例、非盲検投与期間 4 例であり、このうちプラセボ群 0/4 例、本剤群 5/16 例、非盲検投与期間 1/4 例で継続投与期間中に ADAMTS13 活性 10%以上となった。また、継続投与期に移行した ADAMTS13 活性 10%未満の被験者のプラセボ群 0/4 例、本剤群 4/16 例、非盲検投与期間 1/4 例に、継続投与期間中に TTP の再発が認められ、再発時の直近の ADAMTS13 活性 10%未満の被験者は本剤群 3/4 例、非盲検投与期間 1/1 例であった。ALX0681-C301 試験の継続投与期間における有害事象の発現状況は、連日 PE 後期間（連日 PE 終了から 30 日間）における発現状況と同様であり、投与延長に伴う特有の安全性の懸念はなかった。

ALX0681-C202 試験では、7/21 例が継続投与期に移行し、継続投与期間（中央値（最小値～最大値））は 14.0（11～36）日間であった。連日 PE 後期間終了時点で ADAMTS13 活性が 10%未満の症例は 4/7 例であり、いずれの症例も継続投与 2 週間までに ADAMTS13 活性が 10%以上となり、以降の試験期間を通して ADAMTS13 活性は 10%以上が維持され TTP 再発は認められなかった。ALX0681-C202 試験の継続投与期間における有害事象の発現状況は、PE 後期間（30 日間）における発現状況と同様であり、投与延長に伴う特有の安全性の懸念はなかった。

³⁷⁾ ADAMTS13 活性が 10%未満、ADAMTS13 に対する自己抗体を有する又は TTP の臨床的徴候を示す場合には、治験薬の投与を延長することとされ、延長期間は ALX0681-C301 試験では最長 4 週間、ALX0681-C202 試験では最長 8 週間とされた。並行して、免疫抑制療法を最適化することとされ、コルチコステロイドの増量、投与再開又はリツキシマブ等その他の免疫抑制剤の開始若しくは継続を検討することとされた。ADAMTS13 活性が 10%超の上昇傾向が持続又はその他の TTP の臨床的徴候が改善した時は治験薬の投与継続を中止することとされた。

以上より、連日 PE 後期間（連日 PE 終了から 30 日間）終了時点で ADAMTS13 活性が 10%未満である患者では依然として TTP 再発のリスクが高い可能性が示され、ADAMTS13 活性が 10%未満又はその他の後天性 TTP の症状・徴候に基づき TTP の再発リスクが高いと判断される間は本剤の投与を継続することにより、TTP の再発を抑制することが期待できる。なお、本剤は vWF を介した血小板の接着を抑制するが、後天性 TTP でみられる ADAMTS13 に対する自己抗体の除去や産生抑制には寄与しないため、PE 終了後は本剤投与に加えて後天性 TTP に対する免疫抑制療法を最適化することも重要である。本剤を長期投与したときの安全性について、国内外の臨床試験の継続投与期間中の有害事象の発現状況等を踏まえると、本剤の投与延長に伴う特有の懸念は認められていない。国内外の臨床試験成績の投与期間を踏まえると、実臨床においても連日 PE 期間及び PE 期間終了後 30 日間で投与を完了するケースが多いと考えるものの、実臨床では臨床試験よりも多様な背景を有する患者への投与が想定され、臨床試験における投与実績（例えば、ALX0681-C202 試験では最大 69 日間）を超えた本剤の投与を要する可能性は否定できない。したがって、連日 PE 後期間終了後の本剤の投与継続の要否は、ADAMTS13 活性が 10%未満を主な目安とし、これに加えて ADAMTS13 に対する自己抗体の存在及び後天性 TTP の症状・徴候の持続状況等の患者の状態を総合的に考慮して、医師が個々の患者毎に判断すべきと考える。

機構は、以下のように考える。連日 PE 期間終了後の一定期間は TTP の再発のリスクが高い期間であるとの申請者の説明、並びに本剤の投与期間を連日 PE 期間及び連日 PE 後期間（連日 PE 終了から 30 日間）と設定して実施された国内外の臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が示されていることから、PE 期間及び PE 期間後 30 日間を本剤の基本的な投与期間とすることは妥当と判断する。国内外の臨床試験において、異なる試験間の比較であり結果の解釈に限界があるものの、ADAMTS13 活性（10%未満）、ADAMTS13 に対する自己抗体の存在、その他の後天性 TTP の症状・徴候等に基づき、医師により継続投与が必要と判断された患者で本剤の投与終了後 1 カ月間の TTP の再発リスクが低減する傾向が認められたこと、継続投与期間中と連日 PE 後期間の安全性プロファイルに大きな違いはなく、投与期間の延長に伴うリスクの増大は示されていないことから、連日 PE 後期間終了時点で後天性 TTP の症状・徴候（ADAMTS13 活性の低下持続等）が継続している患者に本剤を継続して投与することの有用性は示唆されていると判断する。その場合の本剤の投与期間（終了時期）は、後天性 TTP の臨床症状、ADAMTS13 活性低下の持続、有害事象の発現状況等を踏まえた医師の総合的な判断により決定すべきであり、一律に投与中止基準や投与期間を規定することは適切ではない。したがって、添付文書の用法・用量に関連する注意として、本剤は後天性 TTP の症状・徴候（ADAMTS13 活性の低下持続等）が消失するまで投与継続を可能とする旨を記載するとした申請者の方針は概ね妥当と判断する。

一方で、本剤の投与中は、出血リスクに注意する必要があるため、TTP の再発リスクと出血リスクのバランスを考慮して本剤の投与継続の要否を判断すべきである。また、臨床症状が改善し、後天性 TTP の徴候（ADAMTS13 活性の低下持続等）が消失した場合には本剤の投与を終了する等、漫然と投与を継続しない旨の注意喚起も行う必要がある。連日 PE 後期間（30 日間）終了後の継続投与期間の上限について、ALX0681-C202 試験では ALX0681-C301 試験で設定された 4 週間よりも長い 8 週間が上限として設定とされたが、当該試験において 4 週間を超えた投与実績は 1 例（36 日間）のみであり、本剤の長期投与時の安全性情報は極めて限られていること等から、4 週間までを目安とすることが妥当と判断する。以上より、添付文書において連日 PE 後期間（30 日間）を超えて本剤の投与を継続する場合は 4 週間までを目安として漫然と投与を継続しないことを注意喚起するとともに、ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験における実際の投与期間について情報提供することが適切と判断する。

7.R.5.3 TTP 再発時の対応について

① 本剤投与中の TTP 再発について

申請者は、本剤投与中に TTP が再発した場合の対応について、以下のように説明した。ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）において、治験薬投与期間中に TTP の再発が認められた本剤群の 3 例中 2 例において、非盲検下で本剤の投与レジメンが再開された（用法・用量は、「7.2.1 海外第Ⅲ相試験」の項参照）。投与レジメンが再開された 2 例中 1 例において TTP の改善が認められ、忍容可能であった³⁸⁾。ALX0681-C202 試験において、本剤投与中に TTP の再発が認められた 1 例に本剤の投与レジメンが再開され、TTP の改善が認められ、忍容可能であった。なお、ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験では、治験薬投与期間中に 2 回以上の TTP の再発が認められた場合は、治験薬の投与を中止する規定とされており、本剤投与中の 2 回目以降の TTP 再発に対して本剤の投与レジメンを再開した場合のデータは得られていない。

以上より、本剤投与中の 1 回目の TTP 再発に対する本剤の投与レジメンの再開の有用性が示唆されているものと考えるが、本剤投与中の 2 回目以降の TTP 再発に対しては本剤の有効性が認められない可能性があることから、添付文書において本剤投与期間中に 2 回以上の TTP 再発が認められた場合は、本剤の投与を中止する旨を注意喚起する。

② 本剤投与終了後の TTP 再発について

申請者は、本剤投与終了後に TTP が再発した場合の対応について、以下のように説明した。ALX0681-C301 試験を完了した被験者が組み入れられた ALX0681-C302/LTS16371 試験において、TTP の再発に対して本剤の投与レジメンが再開された 9 例で TTP の改善が認められた。また、当該症例で重大な血栓塞栓性イベントの発現や死亡は認められず、投与レジメンの再開時に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、本剤投与終了後に TTP が再発した場合、本剤による治療を改めて行うことの有用性が示唆されており、1 回目の TTP に対する治療で用いた場合と比較して特定のリスクが増加する傾向は示されていないことから、本剤の初回投与レジメン終了後に再発した TTP に対する本剤の投与レジメンの再開及びその回数の制限等は不要と考える。

機構は、以下のように考える。ALX0681-C301 試験及び ALX0681-C202 試験において、本剤投与中に再発した TTP に対して本剤の投与レジメンを再開した症例は限られているものの、標準治療とともに本剤の投与レジメンを再開することにより TTP の改善を示した症例も認められ、本剤の投与レジメンの再開により明らかな出血関連事象等のリスクの増大は認められなかった。これらを踏まえ、臨床試験で規定したとおり、本剤投与期間中の 1 回目の TTP 再発に対しては、連日 PE 療法及び適切な免疫抑制療法とともに、本剤の投与レジメンを再開することは可能と判断する。一方で、本剤投与期間中に 2 回目以降再発した TTP に対して本剤を投与したときのデータがなく、本剤に対する反応性が乏しい可能性がある患者に対し更なる本剤投与を行うことによって得られるベネフィットが明らかでないことから、本剤投与期間中における 2 回目以降の TTP 再発に対しては本剤の投与レジメンの再開は行わず、投与を中止すべ

³⁸⁾ 改善が認められなかった 1 例は、本剤の投与 24 日目（PE は 5 日間で終了）に TTP 増悪と判断され、PE の再開、非盲検下で本剤の投与が 1 カ月間行われたが、2 回目の TTP 再発と判断され、本剤の投与が中止された。なお、2 回目 TTP 再発時の ADAMTS13 活性は 60%であった。

きとする申請者の方針は妥当と判断する。また、ALX0681-C302/LTS16371 試験において、本剤の投与終了後に再発した TTP に対して本剤の投与レジメンを再開した症例は限られているものの、標準治療とともに本剤の投与レジメンを再開することにより TTP の改善が確認され、明らかな出血関連事象等のリスクの増大は認められなかったことから、異なる TTP エピソードに対する本剤の投与レジメンの再開に関して、現時点では特段の制限や注意喚起等は不要と判断する。ただし、臨床試験における本剤の投与レジメンの再開時の情報は限られていることから、製造販売後に引き続き本剤の再投与時の安全性等について情報収集する必要があると判断する。

7.R.5.4 投与を忘れた場合の対応について

申請者は、本剤の投与を忘れた場合の対応について、以下のように説明した。後天性 TTP では本薬の薬理活性を維持する上で毎日の投与と治療の継続が極めて重要であり、投与を忘れた場合には気づいた時点で速やかに投与することが望ましいと考える。一方で、本剤の PK 特性（単回皮下投与時の $t_{1/2}$ が 52.8 時間）を踏まえると、曝露量の蓄積による安全性の懸念から、国内外の後天性 TTP 患者を対象とした臨床試験では、反復投与の間隔を 12 時間以上空けることとし、次回投与前 12 時間以内に気づいた場合には投与せず、次回投与を予定通り行う規定とした。本剤の曝露量と安全性に明確な関連は認められていないものの（「7.R.5.1 成人における用法・用量について」の項参照）、PE 期間終了後に 12 時間以内の間隔で反復投与した経験はないことから、実臨床においても臨床試験での規定と同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。なお、PE 期間においては、PE により薬剤が体内から消失するため、投与を忘れた場合には気づいた時点で速やかに投与することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、臨床試験で規定されたとおり、PE 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、次回投与も予定通り実施すること、PE 期間終了後に本剤の投与を忘れた場合には、投与予定時刻から 12 時間以内であれば気づいた時点で速やかに投与し、次回投与も予定通り実施すること、12 時間を超えた場合は次回投与から再開することは妥当と判断する。

7.R.5.5 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における投与について

申請者は、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の後天性 TTP 患者を本剤の適応に含めることの妥当性について、以下のように説明した。PK-PD モデルを用いたシミュレーションの結果、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の後天性 TTP 患者であれば成人患者の推奨用法・用量と同一の用法・用量を投与した場合、成人と同様の有効性及び安全性が得られると推測できると考えた（「6.R.2.2 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量の設定根拠について」の項参照）。

TTP は成人に多く、青年に発生する頻度は低いこと（ネルソン小児科学第 19 版）、小児における TTP の年間発症率は 0.09×10^6 /年と、成人（ 2.88×10^6 /年）の約 3%であるとの報告がある（Pediatr Blood Cancer 2013; 9999: 1-7）。国内外ともに、小児における定義や診断基準が明確に記載されたガイドライン等はないが、教科書（ネルソン小児科学第 19 版）や小児慢性特定疾病情報センターにおける診断方法（https://www.shouman.jp/disease/instructions/09_14_025（2022 年 4 月 22 日時点））に基づくと、実臨床では小児でも成人と同様に診断・分類が行われているものと考え。小児の後天性 TTP に関するデータは限られているが、日本のレジストリデータ³⁹⁾に基づくと、15 歳以下の原発性後天性 TTP 患者 14 例（1.6

³⁹⁾ 奈良県立医科大学で 1998～2008 年に後天性 TTP と診断された 283 例を対象としたレジストリデータ

～14 歳）と成人の原発性後天性 TTP 患者 181 例における臨床的特徴及び転帰は表 46 のとおりであり、病態生理学的特徴は成人と類似していると考えられ（Presse Med 2012; 41: e137-55）、成人と同様に、古典的 5 徴候（①血小板減少症、②溶血性貧血、③腎機能障害、④発熱、⑤動揺性精神神経症状）と ADAMTS13 活性及び基礎疾患等の誘因の有無により診断及び分類が可能であると考ええる。

表 46 成人及び小児の原発性後天性 TTP における臨床的特徴と転帰
(Presse Med 2012; 41: e137-55 より改変)

		小児 (14 例)	成人 (181 例)
発症時年齢		11 [1.6, 14]	57 [41, 65]
女性の割合		35.7	55.2
臨床症状	血小板数 ($\times 10^9/L$)	15 [8, 24]	10 [7, 17]
	ヘモグロビン (g/dL)	8.0 [5.6, 8.8]	7.5 [6.3, 8.8]
	腎機能障害あり	71.4	75.7
	血清クレアチニン (mg/dL)	0.5 [0.3, 0.9]	1.0 [0.7, 1.3]
	中枢神経症状あり	71.4	79.6
発熱あり ($\geq 37.0^\circ\text{C}$)		92.9	69.6
PE 期間		5.5 (3.0～17.5)	—
TTP エピソードにおける死亡率		7.1	15.5

中央値 [第一四分位点, 第三四分位点]

成人では、PE 及び免疫抑制療法による標準治療が実施されるが、小児に対する標準治療に関して明記されたガイドライン等は存在せず、国内ガイドラインでは小児では薬剤の用法・用量は経験が少ないため注意を要する旨が記載されている（血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2020）。日本のレジストリデータに基づくと、12 歳以上 15 歳以下の後天性 TTP 患者 6 例全例で PE 及びステロイドによる治療が実施され、3/6 例では免疫抑制剤、1/6 例では新鮮凍結血漿の輸注が実施されていた（Presse Med 2012; 41: e137-55）。これらの状況から、12 歳以上の小児の後天性 TTP 患者に対しても、成人と同様の治療管理が行われているものと考ええる。

小児においても、成人と同様に、一次治療実施後の TTP の再発が報告されており、治療介入にもかかわらず、死亡率は 0.9～9%と報告されている（Pediatr Blood Cancer 2013; 60: 1676-82、Presse Med 2012; 41: e137-55、Lancet Haematol 2016; 3: e537-46）。

国内外のガイドラインにおいて、血小板数及び ADAMTS13 活性に基づき、PE の終了及びステロイドの減量を考慮することとされており（血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）診療ガイド 2020、J Thromb Haemost 2020; 18: 2496-502）、血小板数及び ADAMTS13 活性が、後天性 TTP の疾患進行に関する重要な指標尺度と考えられ、この点も成人と小児で同様と考える。

以上より、成人と 12 歳以上の小児において、後天性 TTP の発症機序、病態生理学的特徴、診断及び分類、疾患経過及び疾患進行の指標尺度は類似していると考ええる。

ALX-0681-2.1/10 試験及び ALX0681-C301 試験では、試験実施中に治験実施計画書を改訂し、ALX-0681-2.1/10 試験では 12 歳以上 18 歳未満、ALX0681-C301 試験では 2 歳以上 18 歳未満の後天性 TTP 患者を組入れ可能としたが、疾患の希少性から、結果として小児患者は組み入れられなかった。なお、欧州では、臨床試験における小児患者への投与時の情報収集が困難であることも踏まえ、小児への本剤投与時のデータの無いまま、PK-PD 解析に基づく Modeling & Simulation の手法に基づき、2020 年 6 月に 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に対し、成人と同一の用法・用量で承認された。

機構は、海外で製造販売後に小児への投与に関する情報収集プログラムを実施している場合、及び製造販売後に小児への投与に関する注意喚起の追加等の安全性上の措置が講じられている場合はその内容を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。欧州での製造販売後に、通常の医薬品安全性監視活動の他に、小児への投与に関する特有の情報収集プログラムは実施していない。米国では、2020年9月にPK-PD解析に基づくModeling & Simulationの手法により、添付文書に2歳以上18歳未満の小児患者に対する説明を記載することの妥当性についてFDAに相談を実施した結果、小児の後天性TTP患者における血小板数を含む有効性及び安全性等のデータ収集を要求された。Sanofi社は、小児の後天性TTP患者への本剤投与時の有効性及び安全性に関する情報を収集する目的で、レトロスペクティブな観察研究を実施中であるが、小児の後天性TTP患者を対象とする米国での開発計画は検討中である。なお、英国のレジストリデータ（25施設、2018年5月～2020年1月）に基づく、本剤の投与を受けた後天性TTP患者85例における転帰は、全体集団ではTTP再発は6%（5/85例）、死亡は6%（5/85例）、小児（3～17歳）4例では死亡、TTP再発は認められず、小児の4例全例がステロイド、リツキシマブ及び本剤の投与を受けていた（Blood 2021; 137: 1731-40）。

小児における安全性について、ヒトでの思春期前後（約8～16歳）に相当するカニクイザルの幼若動物及び成熟動物を用いた非臨床毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）において、過剰な薬理作用に起因する出血傾向以外に、いずれの器官系においても病理学的変化は認められなかった。成熟カニクイザルを用いた生殖発生毒性評価（「5.5 生殖発生毒性試験」の項参照）において、雌雄受胎能パラメータに本剤投与に関連する所見は認められず、12歳以上の小児に対する本剤投与に関して安全性の懸念は示されていない。海外の製造販売後⁴⁰⁾（20■年■月■日～20■年■月■日）において、18歳未満の患者で43例99件の副作用（11歳以下11例25件、12～15歳17例32件、16～17歳15例42件）が報告されている。このうち、11歳以下の6例6件、12～15歳の10例11件、16～17歳の7例7件は、小児適応未取得の時期又は地域での適応外使用に関連するものと考えられた。重篤な副作用は11歳以下の3例5件に、鼻出血・適応外使用・誤った用量の投与、入院（血小板数低値）、吐血（その後の腹部膨満）が報告されている。報告された主な副作用は、出血事象（鼻出血）であった。15歳以下で報告された適応外使用以外の副作用40件中10件の転帰が回復、2件が回復中、3件が未回復、6件が報告なし、19件が転帰不明であった。以上の情報から、現時点で、12歳以上の小児において、本剤の作用機序から想定される出血リスクを除き、非臨床試験及び成人での既存の知見から小児に特有の安全性の懸念は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。成人で構築された本剤のPK-PDモデルを12歳以上かつ体重40kg以上の小児に適用可能であると推定し、当該患者集団において成人と同一の用法・用量を適用可能であるとの説明について、一定の合理性はあると考える（「6.R.2.2 12歳以上かつ体重40kg以上の小児における用法・用量の設定根拠について」の項参照）。しかしながら、臨床試験において本剤を12歳以上かつ体重40kg以上の小児に投与した経験はなく、当該推定を裏付ける根拠並びに設定された用法・用量投与時の有効性及び安全性に関する情報は現時点で得られておらず、その妥当性を判断できる状況にない。

⁴⁰⁾ 本剤の累積曝露量は年齢によらず231人年相当、欧州では、2020年6月9日に12歳以上かつ体重40kg以上の小児の後天性TTPに対して承認された。

本来であれば、承認申請前に小児の後天性 TTP 患者における本剤投与時の PK、PD、有効性及び安全性データを収集し、当該推定を裏付ける根拠、並びに設定された用法・用量投与時の有効性及び安全性を説明することが適切である。しかしながら、以下の点を踏まえると、製造販売後に小児への本剤投与時の有効性、安全性、PK 等に関する情報を収集することを前提として、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児の後天性 TTP 患者に対して成人と同一の用法・用量を適用し、本剤の投与対象に含めることは可能と判断する。

- ・ 後天性 TTP について、発症機序、病態生理学的特徴、診断、疾患経過及び疾患進行の指標尺度は、12 歳以上の小児と成人で明らかな違いはないものと判断でき、また 12 歳以上であれば凝固系は成熟しているとみなすことができることから、薬物治療に対する反応が成人と小児で大きく異なる可能性は低いこと
- ・ 後天性 TTP は標準治療を実施したとしても死亡に至ることのある重篤な疾患であり、本剤と同じ位置付けの既存薬は存在しないこと
- ・ 本剤の開発過程において、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験で小児の後天性 TTP 患者の組入れを可能とする等、小児でのデータを得るための方策が講じられたにもかかわらず、結果として組み入れられなかったことに加え、18 歳未満の TTP 患者の希少性を考慮すると、今後海外を含めて 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児を対象とした臨床試験を実施して一定量のデータを得ることの実施可能性が著しく低いと考えられること
- ・ 非臨床毒性試験及び成人の後天性 TTP 患者への本剤投与時の知見から、本薬の作用機序に起因する出血リスク以外に小児への投与時に特有の懸念は示唆されていないこと
- ・ 海外製造販売後における小児の後天性 TTP 患者への投与時に、小児特有の安全性の懸念が報告されていないこと

以上、7.R.5.1～5 項の検討を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意に以下のとおりとすることが適切と考えるが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量]

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

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

[用法・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すること。
- ・ 本剤は可能な限り血漿交換療法の開始と同時に投与を開始すること。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。
- ・ 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、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。

- ・ 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すること。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。
- ・ 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。

7.R.6 自己投与（皮下注射）について

申請者は、本剤の自己投与（皮下注射）について、以下のように説明した。ALX0681-C301 試験、ALX0681-C302/LTS16371 試験及び ALX0681-C202 試験では、入院中に治験薬の調製及び自己投与（皮下注射）の方法を習得した被験者又は介護者では、連日 PE 後期間の退院後の自己投与が可能とされた。

各試験における自己投与の実施状況について、ALX0681-C301 試験では本剤群 97 例中 87 例、ALX0681-C302/LTS16371 試験では 13 例中 12 例、ALX0681-C202 試験では 21 例中 9 例で 1 回以上の自己投与が実施された。自己投与時の安全性について、ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間）の在宅自己投与時⁴¹⁾における有害事象の発現割合は、プラセボ群 80.8%（42/52 例）、本剤群 73.0%（46/63 例）と、施設投与時⁴²⁾（プラセボ群 84.9%（62/73 例）、本剤群 81.7%（58/71 例））と同様であった。重篤な有害事象（在宅自己投与時のプラセボ群 26.9%、本剤群 12.7%、施設投与時のプラセボ群 34.2%、本剤群 15.5%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（在宅自己投与時のプラセボ群 1.9%、本剤群 3.2%、施設投与時のプラセボ群 11.0%、本剤群 4.2%）についても、発現割合は同様であった。いずれの海外臨床試験においてもデバイス関連の不具合は報告されなかった。ALX0681-C202 試験では、在宅自己投与時⁴¹⁾に 4/9 例で 5 件の有害事象（皮膚乾燥、掻痒症、ALT 増加、皮膚裂傷、関節痛）が認められたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。デバイス関連の不具合は報告されなかった。以上より、入院中に本剤の調製及び皮下注射の方法を習得した後天性 TTP 患者が本剤を自己投与した場合において、臨床上問題が生じる可能性は低いと考える。本剤の製造販売後には、患者に対し自己投与の方法を説明する患者向けリーフレット等を提供し、適正使用のための情報提供を行う。

機構は、申請者の説明を踏まえると、適切な注意喚起及び情報提供資材等に基づき、臨床試験と同様に医師が指導を行い、確実に投与できることを確認した上であれば、本剤を自己投与（皮下注射）することは可能と判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。出血は、本剤の薬理作用に関連する主要なリスクであること、国内外の臨床試験において本剤との因果関係が否定できない出血

⁴¹⁾ 自宅ですらなくとも 1 回の治験薬を投与された被験者を対象に、自宅での治験薬投与日時から①施設での治験薬投与日時、又は②最終治験薬投与日時（どちらか早く発生した方）までに発現した有害事象

⁴²⁾ 施設ですらなくとも 1 回の治験薬を投与された被験者を対象に、施設での治験薬投与日時から①自宅での治験薬投与日時、又は②最終治験薬投与日時（どちらか早く発生した方）までに発現した有害事象

関連事象が複数認められたことから、使用実態下における本剤投与による重篤な出血関連事象発現に影響を与える背景因子を検討すべきと考える。加えて、臨床試験から示唆されたリスク、不足情報等を踏まえ、重篤な過敏症反応の発現状況、重度の肝機能障害患者での使用、再投与時の安全性を検討すること等も目的として、全投与症例を対象とした使用成績調査を実施する予定である。なお、調査期間は、製造販売後の情報を早期に収集し、収集した情報を早期に情報提供することが可能となるよう約3年間とした。当該全例調査の症例数について、国内での後天性 TTP 患者数は年間約 500 例程度と想定されるが、実臨床では患者の状態等様々な要因により本剤の投与の可否が判断されること等を考慮すると、本剤が選択される後天性 TTP の患者数は、年間約 20 例程度、3 年以内で約 60 例程度と推測している。当該症例数は、ALX0681-C202 試験における因果関係の否定できない重篤な出血関連事象の発現割合（4.76%）を 90%の確率で少なくとも 1 例収集でき、出血関連事象の発現割合を ALX0681-C202 試験と同様 50%、リスク因子を有する集団が 1:1 の割合と仮定した場合、出血関連事象の発現が 1.6 倍に上昇するリスクを 80%の確率で検出可能な症例数である。12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児の患者については、12 歳以上の小児の TTP 患者数は年間約 20 例程度と推定されるが、そのうち体重 40 kg 以上で本剤の投与が選択される患者数はさらに限定される可能性があり、年間に多くとも 1 例程度と見込まれる。小児への投与に関して収集される症例数の推定は困難であることから、目標症例数等は設定せず、成人を含む使用成績調査全体で目標登録症例数に到達した時点で症例登録を終了することを検討する。小児への投与に関しては、成人と同様に安全性及び有効性の情報に加え、実臨床下で測定された場合には RICO や vWF: Ag 濃度についても情報収集する。PK について、臨床医の判断に基づき測定を要請された場合及び時点に対してのみ測定することとなるため、必ずしも得られた PK データが PK-PD 解析に基づく予測値の範囲に入らない場合も推定される。

機構は、以下のように考える。本剤の国内治験症例は限られていること等から、一定症例数にかかるデータが集積されるまで使用患者の背景情報、安全性等に関する情報を可能な限り早期に偏りなく収集し、適正使用に必要な情報提供を早期に行うことが重要と判断する。したがって、製造販売後に投与患者全例を対象とした使用成績調査を実施する申請者の方針は妥当と判断する。また、臨床試験において、出血関連の有害事象が多く認められたことから、使用実態下における出血関連の有害事象の発現状況に関する情報を収集し、出血のリスク因子を探索する必要がある。本剤と出血リスクを増強する薬剤が併用される患者における本剤投与時の情報については、併用理由、抗血栓薬の種類、用量、併用タイミング、出血関連の有害事象の発現状況も含めて収集する必要がある。以上より、出血のリスク因子の探索等が可能となる調査予定症例数及び調査予定期間を再検討する必要がある。12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児の患者への投与については、臨床試験における投与経験がないことから、医薬品リスク管理計画における重要な不足情報に設定するとともに、本剤投与時の PK、有効性及び安全性に係る情報を収集するための医薬品安全性監視活動を実施する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は vWF に対する遺伝子組換え一本鎖二価モノクローナル抗体であり、後天性血栓性血小板減少性紫斑病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果及び本剤の投与対象、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の情報収集の具体的な方法等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

令和 4 年 8 月 9 日

申請品目

[販 売 名] カブリビ注射用 10 mg
[一 般 名] カプラシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 2 月 10 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付けについて

本剤は、血小板と ULvWF の結合を阻害し、微小血管における血栓形成を抑制する新規作用機序の薬剤であり、国内外の臨床試験において本剤の臨床的意義のある有効性及び許容可能な安全性が示されたことから、後天性 TTP の急性期に、TTP の初発又は再発によらず、標準治療（連日の PE 療法及びステロイド等による免疫抑制療法）との併用療法として投与を開始し、連日 PE の終了後も一定期間継続的に投与する新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義はあるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 有効性について

後天性 TTP の重篤性や希少性、客観的に評価可能な有効性評価項目及び概ね妥当な成功基準が設定可能なこと、内因性及び外因性民族的要因について国内外で臨床上問題となる違いはないこと等を考慮して、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALX0681-C202 試験）を非対照試験として実施し、海外第Ⅲ相試験（ALX0681-C301 試験）成績を利用する開発方針としたことはやむを得ないとの機構の判断、ALX0681-C202 試験の主要評価項目とされた TTP 再発割合に加え、血小板数が正常化するまでの期間（ALX0681-C301 試験での主要評価項目）を含む複数の副次評価項目についても、ALX0681-C301 試験の本剤群の成績と比較検討して総合的に評価した結果、ALX0681-C301 試験の成績を日本人での本剤の有用性の説明に利用することは可能との機構の判断は、専門委員に支持された。

ALX0681-C301 試験における有効性について、一部の専門委員より、主要評価項目である血小板数が正常化するまでの期間（中央値）[95%CI] の群間差（プラセボ群で 2.88 [2.68, 3.56] 日、本剤群で 2.69 [1.89, 2.83] 日）が小さかったことから、臨床的意義のある差といえるのか疑問であるとの意見が出された。これに関し、疾患の重篤性を踏まえればこれまでの標準治療より少しでも早期に血小板数が正常化することには意義があるとの意見、血小板数が正常化するまでの期間のみでなく、副次評価項目とさ

れた TTP 関連死や TTP 再発等の臨床的に重要なイベントの発現に関しても本剤群で良好な結果が認められていること等から、総合的に本剤の臨床的に意義のある有効性は示されているとの意見が出された。それらの意見を踏まえ、専門委員の意見は最終的に、本剤は臨床的に意義のある有効性を有することとで一致した。

ALX0681-C202 試験における有効性について、限られた患者数での非対照試験であり、厳密な有効性の評価は困難であるが、主要評価項目とされた全治験期間における TTP 再発割合が事前に規定された有効性の閾値を下回ったこと、ALX0681-C301 試験結果との比較について、国内外の臨床試験に組み入れられた患者背景及び標準治療の使用状況の一部に差異が認められたものの、提示された部分集団解析結果等からこれらの違いが本剤の有効性評価に及ぼす影響は大きくないと考えられ、主要評価項目及び副次評価項目の比較（審査報告（1）p48 表 34）から、ALX0681-C202 試験において ALX0681-C301 試験の本剤群と類似した有効性が認められたことから、日本人後天性 TTP 患者においても ALX0681-C301 試験で示されたような本剤の臨床的意義のある有効性が期待できるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 安全性について

出血リスクについて、臨床的に重大な活動性の出血を呈する患者を禁忌とすることが妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。専門委員より、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）において特に本剤が有益であるとも考えられることから、当該患者集団に対する使用を可能とした上で、出血を助長するおそれがあることを理解し、慎重に投与するよう注意喚起することが適切であるとの意見が出された。機構は、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項において、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）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旨を注意喚起する旨説明し、当該機構の判断も専門委員に支持された。

また、対象疾患が血小板減少による出血リスクの高い疾患であること、及び治療上の有益性と危険性を考慮して臨床的に重大でない活動性の出血を呈する患者や出血リスクの高い患者においても使用されうること等に加え、海外製造販売後に因果関係の否定できない致死的な出血を含む大出血の発現が複数例で報告されたことも考慮して、機構は、改めて注意喚起の妥当性を検討し、添付文書の「警告」として、本剤の投与により重篤な出血が発現し、死亡に至るおそれがあること、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旨を注意喚起することを提案し、当該提案は専門委員に支持された。

肝機能障害患者及び腎機能障害患者全般への本剤の投与について、現時点で PK 及び PD の観点からこれらの患者に対する添付文書における注意喚起は不要との機構の判断、並びに凝固障害を伴うような重度の肝機能障害患者では出血リスクの増大が懸念されるため、添付文書において治療上の有益性と危険性を踏まえて本剤の投与可否を慎重に判断する旨を注意喚起することが適切との機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 効能・効果及び投与対象について

本剤の効能・効果を「後天性血栓性血小板減少性紫斑病」とすることは妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

本剤の投与対象について、専門委員より、本剤の投与開始後に患者の ADAMTS13 活性が判明した時点で、当該患者の状態、本剤の治療上の有益性と危険性を考慮して継続の可否を医師が慎重に判断することが妥当との機構の判断について、後天性 TTP では迅速な治療介入が重要であり ADAMTS13 の検査結果が得られる前に治療介入が必要な状況も想定されるが、治療開始前の ADAMTS13 活性が 10%以上と判明した時点で本剤の投与中止を考慮すべきであるとの意見が出された。機構は、医療従事者向け資料等でこの点も明確となるよう適切に情報提供するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。二次性後天性 TTP について、原因に関わらず後天性 TTP と診断された患者は本剤の投与対象になり得るとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5 用法・用量について

成人の後天性 TTP 患者における本剤の用法・用量を、投与初日は PE 前に本剤 10 mg を静脈内投与、PE 終了後に本剤 10 mg を皮下投与し、2 日目以降は 1 日 1 回本剤 10 mg を皮下投与とすることは妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

連日 PE 終了後の本剤の基本的な投与期間を 30 日間とすること、当該投与期間終了後も必要に応じて投与を継続すること、継続投与した場合の本剤の投与期間（終了時期）は、上限の目安を 4 週間までとしつつ、臨床症状が改善し、後天性 TTP の徴候（ADAMTS13 活性の低下持続等）が消失した場合には本剤の投与を終了する等、漫然と投与を継続しない旨注意喚起することに関する機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児における用法・用量について、専門委員より、提示された PK-PD モデルを用いたシミュレーションの方法及び結果は一般的と考えられ、本来であれば臨床データに基づきその妥当性を確認することが適切であるものの、アロメトリー、疾患病態、生理学、薬理学に基づく理論的な考察を踏まえると、用法・用量の設定根拠に一定の合理性があるとの意見が出され、海外の製造販売後に投与された小児で特有の安全性の懸念が報告されていないこと等も踏まえると、12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に対して成人と同一の用法・用量を適用することは可能との機構の判断は、専門委員に支持された。また、現時点で本剤を日本人の小児に投与した経験はなく、上記の推定の妥当性を確認する必要があると考えることから、製造販売後に小児への本剤投与時の PK、有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のようにすることが妥当と判断した。

[用法・用量]

成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、本剤の投与初日は、血漿交換前に 10 mg を静脈内投与し、血漿交換終了後に 10 mg を皮下投与する。その後の血漿交換期間中は、血漿交換終了後に 1 日 1 回 10 mg を皮下投与する。血漿交換期間後は、1 日 1 回 10 mg を 30 日間皮下投与する。
なお、患者の状態に応じて、血漿交換期間後 30 日間を超えて本剤の投与を継続することができる。

[用法・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すること。

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。

1.6 製造販売後の検討事項について

審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 47 に示す安全性検討事項を設定すること、表 48 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 49 に示す一般使用成績調査（全例調査）を実施することが適切と判断した。

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 出血	・ 重篤な過敏症反応 ・ 抗血栓薬との併用時の出血	・ 肝機能障害のある患者への使用 ・ 再投与時の安全性 ・ 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児への使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 48 医薬品リスク管理計画書（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材（カブリビを適正にご使用いただくために）の作成、提供 ・ 患者向け資材（患者向け冊子：カブリビによる治療を始める患者さんへ、患者安全性カード）の作成、提供

表 49 一般使用成績調査（全例調査）計画の骨子（案）

目 的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	本剤が投与された全症例
観察期間	本剤の初回投与から治療終了後 3 カ月間まで
予定症例数	100 例（安全性解析対象集団として） 小児については、予定症例数到達後も、登録期間 8 年間に本剤が投与された全症例を対象とする。
主な調査項目	出血、過敏症反応、患者背景（性別、年齢、既往歴・併存症、TTP の初発・再発、本剤の投与歴、ADAMTS13 活性等）、本剤の投与状況、併用治療（TTP に対する治療（PE、ステロイド、リツキシマブ等）、抗血栓薬等）、PK（小児のみ）等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
33	12	コホート <u>2</u> /グループ <u>2</u> の本剤 10 mg 群の日本人被験者 1 例が追跡調査不能	コホート <u>3</u> /グループ <u>4</u> の本剤 10 mg 群の日本人被験者 1 例が追跡調査不能
35	16	本剤群で 21.5（0～ <u>35</u> ）日間	本剤群で 21.5（0～ <u>30</u> ）日間
37	6	<u>脳</u> 卒中中の出血性変化	卒中中の出血性変化
37	16	紅斑性発疹	紅斑性皮疹
38	3	国内 <u>11</u> 施設	国内 <u>15</u> 施設
42	4	<u>全身性</u> そう痒症	アレルギー性皮膚炎
49	表 35	ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間、ITT 集団） プラセボ群 重症度：Very severe 34.2（ <u>26</u> /73）	ALX0681-C301 試験（二重盲検投与期間、ITT 集団） プラセボ群 重症度：Very severe 34.2（ <u>25</u> /73）
49	表 35	ALX0681-C202 試験（PP 集団） TTP の再発回数：1 2.0（3/15）	ALX0681-C202 試験（PP 集団） TTP の再発回数：1 <u>20.0</u> （3/15）
49	表 35	ALX0681-C202 試験（PP 集団） 全治験期間におけるリツキシマブの併用割合 <u>53.3</u> （8/15）	ALX0681-C202 試験（PP 集団） 全治験期間におけるリツキシマブの併用割合 <u>73.3</u> （11/15）
55	6	治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血・高トランスアミナーゼ血症・不正子宮出血・鼻出血・歯肉出血・斑状出血・血腫を発現した本剤群の 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。	治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血・高トランスアミナーゼ血症・不正子宮出血・鼻出血・歯肉出血・斑状出血・血腫、トランスアミナーゼ上昇を発現した本剤群の <u>各</u> 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。
59	表 43	ALX0681-C202 試験 連日 PE 後期間 治験薬の投与中止に至った事象 <u>10.5</u> （2/19）	ALX0681-C202 試験 連日 PE 後期間 治験薬の投与中止に至った事象 <u>5.3</u> （1/19）
59	19	過敏性反応 ³⁴⁾	過敏性反応 ³³⁾
59	脚注 34	34) MedDRA SMQ「過敏症」〔狭域〕及び「血管浮腫」〔狭域〕	削除
62	25	プラセボ群の 9.7%（7/72 例）	プラセボ群の 9.7%（7/73 例）
70	脚注 40	本剤の累積曝露量は年齢によらず <u>231</u> 人年相当、	本剤の累積曝露量は年齢によらず <u>221</u> 人年相当、

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果]

後天性血栓性血小板減少性紫斑病

[用法・用量]

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

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

[承認条件]

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。
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集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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-caplacizumab antibody	抗カプラシズマブ抗体
ADAMTS13	a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13	トロンボスポンジンリピート no. 13 によるジスインテグリン様及びメタロプロテイナーゼ
A/G 比	—	アルブミン／グロブリン比
aHUS	Atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss, τ}	AUC during a dosing interval at steady state	定常状態における投与間隔での AUC
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与開始から最終測定時点までの AUC
AUC _{0-∞}	AUC from time zero to infinite time	投与開始から無限大時間までの AUC
AUC _{0-24h}	AUC from time zero to 24 hours	投与開始から 24 時間までの AUC
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>In vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CEX-HPLC	Cation exchange high-performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{ss, max}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における C _{max}
C _{ss, min}	Minimum plasma concentration at steady state	トラフ濃度
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
cTnI	Cardiac troponin I	心筋トロポニン I
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内血液凝固
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPC	End of production cells	生産後細胞
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FFP	Frozen fresh plasma	新鮮凍結血漿
FVIII: C	Factor VIII procoagulant activity	凝固第 VIII 因子活性
GCS	Glasgow coma scale	グラスゴー・コマ・スケール
GPIIb-IX-V	—	血小板糖タンパク IIb-IX-V 受容体
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
HCP	Host Cell Protein	宿主由来タンパク質

RP-HPLC	Reverse phase high-performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SDS	Sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
SE-HPLC	Size exclusion high-performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴法
TE-ADA	Treatment-emergent anti-caplacizumab antibody	治験薬投与下で産生された ADA
TE-NAb	Treatment-emergent neutralizing antibody	治験薬投与下で産生された中和抗体
TK	Toxicokinetic	トキシコキネティクス
$t_{\max}$	Time to reach peak concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
ULvWF	Ultra large von Willebrand factor	超高分子量 von Willebrand 因子
V	Volumr of distribution	分布容積
VKA	Vitamin K antagonist	ビタミン K 拮抗薬
V_c	Volume of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V_p	Volume of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
vWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子
vWF: Ag	von Willebrand factor antigen	vWF 抗原
vWFpp	von Willebrand factor propeptide	vWF プロペプチド
V_z	Apparent volume of distribution based on terminal phase	見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局	—	日本薬局方
本剤	—	カブリビ注射用
本薬	—	カプラシズマブ（遺伝子組換え）
リツキシマブ	—	リツキシマブ（遺伝子組換え）