

遺伝子組換えヒトADAMTS13製剤
アバダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）/シナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）

貯法：2～8℃で保存
*有効期間：36ヵ月

アジンマ® 静注用1500
ADZYNMA® Intravenous 1500

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品^(注)
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30600AMX00134
販売開始	2024年5月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アジンマ静注用1500	
有効成分	1バイアル中 アバダムターゼ アルファ （遺伝子組換え）/シナキサ ダムターゼ アルファ（遺 伝子組換え） ^(注1)	1590国際単位（IU） ^(注2)
添加剤	塩化ナトリウム 塩化カルシウム水和物 L-ヒスチジン D-マンニトール 精製白糖 ポリソルベート80	9.4mg 1.6mg 16.7mg 161.4mg 53.8mg 2.7mg

添付溶解液：日局注射用水 5mL

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造された遺伝子組換えADAMTS13であり、有効成分としてアバダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）及びシナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）の混合物を含む。

注2) 1バイアルから1500IUを採取するに足る量を確保するため過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	アジンマ静注用1500
性状	本剤は白色の塊（凍結乾燥ケーキ）であり、溶解液に溶かすとき、無色澄明の液である。
pH	6.7～7.3
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

先天性血栓性血小板減少性紫斑病

6. 用法及び用量

本剤を添付の溶解液5mLで溶解し、2～4mL/分の速度で緩徐に静脈内に注射する。

定期的に投与する場合、通常、成人及び12歳以上の小児には、1回40国際単位/kgを隔週投与するが、患者の状態に応じて1回40国際単位/kgを週1回投与することができる。

急性増悪時に投与する場合、通常、成人及び12歳以上の小児には、1日目に1回40国際単位/kg、2日目に1回20国際単位/kg、3日目以降は1日1回15国際単位/kgを投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 定期的に投与する場合の投与頻度は、血小板数、臨床症状、前治療の投与頻度等により決定すること。

7.2 急性増悪時に投与する場合、投与期間は、血小板数、臨床症状等により決定し、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、血液疾患や血液凝固異常症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師の監督のもとで開始すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	2～5%未満	2%未満
血液		血小板増加症
消化器	悪心	便秘、腹部膨満
精神神経系		頭痛、傾眠
皮膚		そう痒症
血管		高血圧
臨床検査		ADAMTS13活性異常
その他	熱感	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他の製剤と混合しないこと。

14.1.2 本剤及び添付溶解液のバイアルが室温に戻っていることを確認すること。

14.1.3 本剤及び添付溶解液のバイアルキャップを外した後、ゴム栓を消毒し、必ずゴム栓中央部分に添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を刺し、溶解すること（薬液濃度は300国際単位/mLとなる）。

14.1.4 薬液の調製後は3時間以内に使用すること。また、溶解後3時間以内に使用しなかった場合は廃棄すること。

14.1.5 本剤の1回の投与につき複数バイアルを要する場合には、バイアルごと新たな添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を使用して溶解すること。使用済みの専用溶解器（薬液用両刃針）は再使用せずに廃棄すること。

14.1.6 薬液は添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を使用してバイアルからシリンジに移すこと。

14.2 薬剤投与時の注意

沈殿や変色が認められるものは使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の投与により患者の血中にADAMTS13に対するインヒビターが発生するおそれがあり、本剤の効果が得られない可能性がある。国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体（インヒビター）を発生した患者は認められなかった。本剤が投与された先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者54名中6名にて、ADAMTS13に対する低力価の結合抗体が認められたが、有効性及び安全性への臨床的な影響はなく、抗体価の経時的増加も認められなかった¹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 国際共同第I相臨床試験（281101試験）

成人の先天性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）患者（日本人を含む）を対象に、本剤20U/kg又は40U/kgを単回静脈内投与した際のADAMTS13活性の薬物動態パラメータは以下の通りであった²⁾。

ADAMTS13活性の薬物動態パラメータ

パラメータ	20U/kg (3例)	40U/kg (7例)
C _{max} (U/mL)	0.42 (0.15)	1.0 (0.14)
AUC _{0-inf} (U*h/mL)	19.5 (4.9)	54.5 (14.9)
t _{1/2} (h)	45.1 (21.2)	60.5 (13.5)

平均値（標準偏差）

16.1.2 国際共同第III相臨床試験（281102試験）

成人及び12歳以上の小児の先天性TTP患者（日本人を含む）を対象に、本剤40IU/kgを単回静脈内投与した際のADAMTS13活性の薬物動態パラメータは以下の通りであった³⁾。

ADAMTS13活性の薬物動態パラメータ

パラメータ	40IU/kg (23例)
C _{max} (IU/mL)	1.15 (0.25)
C _{ave} (0-168 h) (IU/mL)	0.30 (0.07)
AUC _{0-inf} (IU*h/mL) 注)	57.6 (13.9)
t _{1/2} (h)	47.8 (13.7)
ADAMTS13活性10%以上の持続時間 (日)	5.8 (1.2)

平均値（標準偏差）

注) 22例で算出された値

16.8 その他

本剤を臨床の推奨用量で先天性TTP患者に静脈内投与したところ、VWF活性を示すVWF：リストセチンコファクター活性及びVWF抗原は1～2日間、一過性にベースラインから15～25%低下した³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相臨床試験（281102試験）

日本人及び外国人の先天性TTP患者を対象に定期補充療法及び一時補充療法における有効性及び安全性を検討する前向き、無作為化、対照、非盲検、多施設共同試験を実施した。

(1) 定期補充療法（定期的な投与）

定期補充療法コホートでは各6ヵ月間の第1期及び第2期のクロスオーバー期にて本剤40IU/kg又は標準治療（血漿製剤）を隔週又は週1回投与した。その後、6ヵ月間の第3期にて本剤40IU/kgを隔週又は週1回投与した。48例（日本人5例含む）が無作為化された。本項では、成人及び12歳以上の小児の32例（日本人5例含む）が試験を完了した時点での成人及び12歳以上の小児を対象とした中間解析結果を示す。第1期から第3期を通じて本剤群では急性TTPイベントは認められなかったが、標準治療群では第1期に急性TTPイベントが1例に認められた。本剤群では第1期及び第2期に亜急性TTPイベントは認められなかったが、第3期において2例（2件）認められ、1例には本剤の追加投与が行われた。標準治療群では第1期及び第2期に4例（5件）に亜急性TTPイベントが認められ、2例に標準治療の

追加投与が行われた。下表に示す通り、腎機能障害を除く個別のTTP症状の本剤群での発現率は、標準治療群に比べて低かった^{4,5)}。

第1期及び第2期における有効性の結果（中間解析結果）

	本剤群 例数 (件数)		標準治療群 例数 (件数)	
	第1期 (17例)	第2期 (20例)	第1期 (21例)	第2期 (17例)
急性TTPイベント ^{注1)}	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
年間発現率	0 (0.000) ^{注8)}	0 (0.000) ^{注8)}	0.08 (0.376) ^{注8)}	0 (0.000) ^{注8)}
亜急性TTPイベント ^{注2)}	0 (0)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
年間発現率	0 (0.000) ^{注8)}	0 (0.000) ^{注8)}	0.45 (1.013) ^{注8)}	0 (0.000) ^{注8)}
個別のTTP症状				
血小板減少症 ^{注3)}	4 (15)	5 (15)	11 (49)	8 (26)
微小血管障害性溶血性貧血 ^{注4)}	3 (5)	2 (2)	9 (13)	2 (7)
神経学的症状 ^{注5)}	2 (12)	2 (6)	4 (12)	3 (17)
腎機能障害 ^{注6)}	0 (0)	3 (8)	2 (5)	0 (0)
腹痛	1 (2)	1 (2)	4 (5)	1 (2)
その他のTTP症状 ^{注7)}	4 (5)	2 (4)	8 (16)	6 (8)

注1) 血小板数のベースライン値から50%以上の減少又は100,000/ μ L未満、並びに乳酸脱水素酵素（LDH）のベースライン値の2倍を超える増加又は基準値上限の2倍を超える増加

注2) 血小板減少症又は微小血管障害性溶血性貧血、並びに腎機能障害、神経症状、発熱、疲労/無気力又は腹痛を含むがこれらに限定されない臓器特異的な徴候及び症状

注3) 血小板数のベースライン値から25%以上の減少又は150,000/ μ L未満

注4) LDHのベースライン値から1.5倍を超える増加又は基準値上限の1.5倍を超える増加

注5) 神経系障害のTTP症状（例：頭痛、錯乱、記憶障害、過敏性、知覚障害、構音障害、視力障害、発作を含む局所的又は全身的な運動症状）

注6) 血清クレアチニンのベースライン値の1.5倍を超える増加

注7) 神経症状、腹痛、血小板減少、LDH増加及びクレアチニン増加以外のcTTPに関連すると思われるすべての有害事象を含む。

注8) 年間発現率の平均値（標準偏差）、モデルに基づかない年間発現率=イベント数/観察期間（年）

第1期及び第2期における副作用の発現頻度は、本剤群で10.3%（4/39）、標準治療群で50.0%（20/40）であった。本剤群にて認められた副作用は便秘、ADAMTS13活性異常、頭痛、そう痒症、高血圧（各1例）であった。第3期における副作用の発現頻度は本剤群で2.8%（1/36）であり、悪心、頭痛（各1例）であった⁵⁾。

(2) 一時補充療法（急性増悪時の投与）

一時補充療法コホートには、急性TTPイベントが認められた5例（18歳以上、日本人0例）が登録された。5例のうち2例は本剤による一時補充療法^{注1)}、3例は標準治療（血漿製剤）を受けた。本剤による一時補充療法を受けた急性TTPイベント2件（2例）はいずれも回復^{注2)}した（中間解析結果）^{4,5)}。[7.2参照]

副作用は本剤群で認められなかったが、標準治療群で3例中2例に認められた⁵⁾。

注1) 一時補充療法：初回投与量として1日目40IU/kg、2日目20IU/kg、3日目以降からTTPイベントの回復後2日目まで15IU/kgを連日投与

注2) 血小板数が150,000/ μ L以上又はベースライン値の75%以上であり、かつLDHがベースライン値又は基準値上限の1.5倍以下を回復と定義

17.1.2 国際共同第III相継続投与試験（3002試験）

日本人及び外国人の先天性TTP患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を評価する前向き、非盲検、多施設共同、単群、継続投与試験を実施した。36例（日本人5例含む）、29例は281102試験を完了後に参加）が本剤40IU/kgを隔週又は週1回投与による定期補充療法を受けた。急性TTPイベントは認められず、亜急性TTPイベント及び個別のTTP症状の発現率は281102試験での本剤群と同程度であった。本剤の曝露期間の中央値（最小値、最大値）は5.1（0, 15.8）ヵ月であった⁶⁾。

副作用の発現頻度は5.6%（2/36）であり、熱感（2例）、腹部膨満、悪心、血小板増加症（各1例）であった⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ADAMTS13は、亜鉛メタロプロテイナーゼであり、超高分子量VWF多量体を切断し、小単位とすることにより、VWFと血小板との結合及びそれに続く微小血栓の形成を抑制する^{7,8)}。本剤は遺伝子組換えADAMTS13であり、本剤によりADAMTS13を補充し、血漿中のADAMTS13活性を回復させることで、血小板減少症につながる微小血管の血栓形成を抑制すると考えられる⁹⁾。

18.2 先天性TTPモデルに対する作用

先天性TTPモデルである遺伝子組換えVWF (rVWF) 誘発性ADAMTS13ノックアウトマウスにおいて、本剤は、rVWF投与前に投与することによりTTP様症状の発症を抑制し、rVWF投与後に投与することによりTTP様症状の改善傾向を示した¹⁰⁾。

18.3 微小血管血栓症の発症抑制効果及び治療効果

先天性TTPモデルであるrVWF誘発性ADAMTS13ノックアウトマウスにおいて、本剤は、rVWF投与前に投与することにより微小血管血栓症の発症を抑制し、rVWF投与後に投与することにより脳血管内で発生した血栓又は形成中の血栓を消失させた¹⁰⁾。

18.4 内因性VWF多量体の切断作用

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、本剤の投与後に内因性VWF多量体の切断が認められた¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アバダムターゼ アルファ (遺伝子組換え) /シナキサダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)

(Apadamtase Alfa [Genetical Recombination] [JAN]
/Cinaxadamtase Alfa [Genetical Recombination] [JAN])

本質：アバダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)、シナキサダムターゼ アルファ (遺伝子組換え) の混合物からなる。アバダムターゼ アルファ及びシナキサダムターゼ アルファは、遺伝子組換えヒトフォン・ヴィレブランド因子切断酵素 (トロンボスポンジン1型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ第13番：ADAMTS13, EC 3.4.24.87) 及びその類縁体 (Q23R) であり、CHO細胞により産生される。いずれも、1353個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量：約173,000) である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2～8℃で冷蔵保存すること。やむを得ず冷蔵保存できない場合には、凍結を避け、室温で使用期限を超えない範囲で最長6ヵ月間保存することができるが、再び冷蔵庫に戻さないこと。

20.2 直射日光を避けるため、外箱に入れて保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが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。

22. 包装

アジンマ静注用1500 [1バイアル]

添付溶解液 (日局 注射用水5mL) [1バイアル]

専用溶解器 (薬液用両刃針) [1個]

23. 主要文献

- 社内資料：cTTP患者における免疫原性 (2024年3月26日承認、CTD2.7.4.4)
- 社内資料：cTTP患者を対象とした国際共同第I相試験 (281101試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：cTTP患者を対象とした国際共同第III相試験 (281102試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：cTTP患者を対象とした国際共同第III相試験 (281102試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2)
- 社内資料：cTTP患者を対象とした国際共同第III相試験 (281102試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2)

6) 社内資料：cTTP患者を対象とした国際共同第III相試験 (3002試験) (2024年3月26日承認、CTD2.7.6.3)

7) Alwan F, et al. : Blood. 2019 ; 133 (15) : 1644-1651.

8) Sukumar S, et al. : J Clin Med. 2021 ; 10 (3) : 536.

9) 社内資料：本剤の作用機序 (2024年3月26日承認、CTD2.5.1.1)

10) 社内資料：In vivo薬理試験 (2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号