

アジンマ静注用 1500 に係る

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

アジンマ静注用 1500 に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アジンマ静注用 1500	有効成分	アパダムターゼ 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)
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87339
提出年月日		令和 6 年 8 月 7 日	

1.1 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】
ショック、アナフィラキシー	インヒビターの発生	該当なし
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査 (全例調査)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年3月26日	薬効分類	87339
再審査期間	10年	承認番号	30600AMX00134000
国際誕生日	2023年11月9日		
販売名	アジンマ静注用 1500		
有効成分	アパダムターゼ 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）		
含量及び剤形	1バイアル中に、アパダムターゼ 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）を 1590 国際単位（IU）*含有する注射剤（凍結乾燥製剤） *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。		
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。		
効能又は効果	先天性血栓性血小板減少性紫斑病		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

令和6年5月30日

変更内容の概要：

特定使用成績調査（全例調査）の実施計画書の改訂（添付資料）

変更理由：

登録票による収集項目を追加、妊娠継続で観察終了した場合のフォローアップについて補足を追記したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク		
ショック、アナフィラキシー		
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>重度の先天性血栓性血小板減少性紫斑病（以下、cTTP）患者を対象とした国際共同第3相試験（281102試験及びその継続試験である TAK-755-3002試験）において、過敏症関連の有害事象*として蕁麻疹 3.6%（2/56例）、発疹、湿疹、紅斑性皮疹及び斑状丘疹状皮疹各 1.8%（1/56例）が報告された。ショック、アナフィラキシー関連の有害事象**は報告されなかった。</p> <p>アジンマ静注用 1500（以下、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（以下、CHO）細胞を用いて製造される。精製工程において、タンパク質は十分に除去されているが、CHO細胞のタンパク質に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、より重篤な過敏症状の発現につながるおそれがある。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*過敏症関連の有害事象：MedDRA/J標準検索式（SMQ）「過敏症」（狭域）</p> <p>**ショック、アナフィラキシー関連の有害事象：MedDRA/J標準検索式（SMQ）「アナフィラキシー反応」（狭域）及び「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」（狭域）に該当する基本語（PT）</p>		
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）において、安全性プロファイル（発現頻度、重篤性、発現時期、転帰等）を確認するため。</p>		
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「2. 禁忌」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>適切な治療のための情報及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p>		

重要な潜在的リスク		
インヒビターの発生		
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>重度のcTTP患者を対象とした国際共同第3相試験（281102試験及びその継続試験である TAK-755-3002試験）において、cTTP患者でインヒビターの発生は認められなかった。なお、当該試験において、未治療患者への本剤の投与経験はない。</p> <p>しかし、本剤は遺伝子組換えタンパク質製剤であり、本剤に対するインヒビターの発生により本剤の有効性の欠如に至る可能性がある。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>		
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 		

	<ul style="list-style-type: none"> ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】 特定使用成績調査（全例調査）において、インヒビターの発生に関する情報を収集し、評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を実施する。 <p>【選択理由】 適切な治療のための情報及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
<p>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：</p> <p>自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等 of 収集・評価・分析を実施し、それら of 結果に基づき安全対策を検討し、実行する。</p> <p>本剤は、新規作用機序 of 薬剤であることから、予測できない副作用 of 発現には特に留意し、頻回 of 副作用集積評価を実施し、安全対策について検討する。</p>	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始後 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告 of 予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内</p>
特定使用成績調査（全例調査）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>ショック、アナフィラキシー、インヒビター of 発生</p> <p>【目的】</p> <p>cTTP 患者 of 血栓性血小板減少性紫斑病（以下、TTP）症状 of 予防及び治療において、本剤を投与したとき of 安全性及び有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：本剤 of 販売開始日～2032 年 3 月（予定）</p> <p>患者登録期間：本剤 of 販売開始日から 5 年間</p> <p>予定症例数：40 例（安全性解析対象症例として of 調査票回収予定症例数）</p> <p>実施方法：中央登録方式にて全例調査を実施する。観察期間は、本剤 of 初回投与日から 18 ヶ月間とする。</p> <p>【実施計画 of 根拠】</p> <p>重度 of cTTP 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（281102 試験及びその継続試験である TAK-755-3002 試験）において得られている日本人 of 安全性情報は限られていることから、日常診療における使用実態下で本剤を使用したとき of 安全性及び有効性を検討するために本調査を計画した。</p> <p>< 予定症例数 ></p> <p>本邦において生存が確認された cTTP 患者 58 例（2020 年 9 月時点）に対して実施されたアンケート調査において、結果が得られた 55 例のうち 41 例（74.5%）が定期補充療法、14 例（25.5%）が一時補充療法を実施していること、10 歳以上 20 歳未満 of 患者は 7 例（12.7%）であることが確認されている。安全性及び有効性に関する情報を早期に収集すること及び、より多く of 使用患者 of 情報を収集する目的で登録期間を 5 年間と想定し、市場シェア予測、本調査 of 対象症例数（2022 年末までに日本国内で同定された cTTP 患者 70 例のうち生存患者 60 例）及び定期補充療法 of 実施割合等を踏まえ、40 例（安全性解析対象症例として of 調査票回収予定症例数）と設定した。なお、一時補充療法 of 実施患者数は、TTP 症状へ of 対処が必要な場合にのみ使用されるため、その発生時期、頻度 of 予測は困難であるが、一時補充療法 of 実施割合予測や本調査へ of 参加可能性等を踏まえ 2～3 例 of 集積を見込んでいる。また、青年患者（12 歳以上 18 歳未満）もアンケート調査と同等 of 割合と推察して、5 例程度 of 集積を見込んでいる。</p> <p>< 観察期間 ></p> <p>重度 of cTTP 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（281102 試験及びその継続試験である TAK-755-3002 試験）における、ADAMTS13 と関連のある有害事象 of 発現状況、本剤に対する結合抗体 of 検出時期及び臨床試験で of 本剤 of 曝露期間を踏まえ、本調査 of 観察期間を 18 ヶ月間とすることで、安全性検討事項に関する事象 of 発現状況を把握できると考えた。</p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>中間報告書作成時：20 例 of 観察期間終了、調査票固定後に中間集計を実施し、中間報告書を作成のうえ、提出する。</p>

調査終了9ヵ月後（最終報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に最終集計を実施し、最終報告書を作成のうえ、提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文により情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
	<p>【安全性検討事項】 ショック、アナフィラキシー、インヒビターの発生</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、上記安全性検討事項の発現状況及び適正使用のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時及び資材改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、上記安全性検討事項の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	実施中	調査終了後2ヵ月以内
特定使用成績調査 (全例調査)	40例／40例	安全性定期報告時	実施中	
		中間報告書作成時		20例の調査票固定9ヵ月後(中間報告書作成時)
		調査終了9ヵ月後(最終報告書作成時)		調査終了9ヵ月後(最終報告書作成時)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文により情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	実施中
医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中