

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

アジンマ 適正使用ガイド

遺伝子組換えヒトADAMTS13製剤

薬価基準収載

 **アジンマ[®] 静注用1500**

ADZYNMA[®] Intravenous 1500 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)
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

はじめに

先天性血栓性血小板減少性紫斑病(以下、cTTP)は、ADAMTS13※の重度の欠乏に起因する微小循環の血栓性疾患であり、ADAMTS13の定期補充療法及び病態に応じた一時補充療法が必要です。

アジンマは、遺伝子組換えヒトADAMTS13製剤で、成人及び12歳以上の小児に対して「先天性血栓性血小板減少性紫斑病」の効能又は効果で製造販売承認を取得しました。その後、12歳未満への用法又は用量の追加を目的とした承認事項一部変更承認を取得し、さらに、在宅における自己注射も可能となりました。

本冊子では、アジンマの投与前の注意点や用法及び用量、調製方法等について記載しています。本冊子を参考にしてアジンマの適正使用を進めていただければ幸いです。

※ADAMTS13(A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13):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

目次

1. アジンマの投与に際して	3
(1) 効能又は効果と用法及び用量	3
1) 効能又は効果	3
2) 用法及び用量と関連する注意事項	3
(2) 投与に関する注意事項(取扱い上の注意を含む)	5
1) アジンマの調製方法及び投与方法	5
2) 投与に際しての注意事項	9
2. 注意を要する副作用等(安全性検討事項を含む)及びその対策	11
(1) ショック、アナフィラキシー	11
(2) インヒビターの発現	11
(3) その他の副作用	13
3. 使用事例の紹介	14
(1) 一時補充療法(281102試験及び3002試験)(海外症例)	14
(2) 妊娠中の投与(3002試験及びコンパッションエートユース)(海外症例)	16
4. アジンマの主要な臨床試験成績	17

1. アジンマの投与に際して

(1) 効能又は効果と用法及び用量

1) 効能又は効果

先天性血栓性血小板減少性紫斑病

2) 用法及び用量と関連する注意事項

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、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、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。

● 定期的に投与する場合

通常、1回40国際単位/kgを隔週投与します。

患者さんの状態に応じて1回40国際単位/kgを週1回投与することができます。

▶ 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してください。

● 急性増悪時に投与する場合

通常、以下の通り投与します。

なお、国際共同第3相試験(281102試験)の一時補充療法コホートでは、3日目から急性TTPイベント回復の2日後まで、15国際単位/kg(±1.5国際単位/kg)/日が投与されました。

以下に該当する場合に、急性TTPイベントは回復したとみなされました：

- 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

1日目(初回投与)	2日目	3日目～
40国際単位/kg	20国際単位/kg	15国際単位/kg



▶ 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でください。

1. アジンマの投与に際して

▶ 投与量計算ガイド

- 定期的に投与する場合(1回40国際単位/kg)及び急性増悪時に投与する場合の投与量一覧

投与量 (国際単位/kg)		40	20	15
体重 (kg)	10	400	200	150
	20	800	400	300
	30	1,200	600	450
	40	1,600	800	600
	50	2,000	1,000	750
	60	2,400	1,200	900
	70	2,800	1,400	1,050
	80	3,200	1,600	1,200
	90	3,600	1,800	1,350
	100	4,000	2,000	1,500

▶ 添付の溶解液で溶解した際の濃度(300国際単位/mL)に基づき、必要な投与量を計算してください。

アジンマのバイアル数

～1,500国際単位
1バイアル

～3,000国際単位
2バイアル

～4,500国際単位
3バイアル

(2) 投与に関する注意事項(取扱い上の注意を含む)

1) アジンマの調製方法及び投与方法

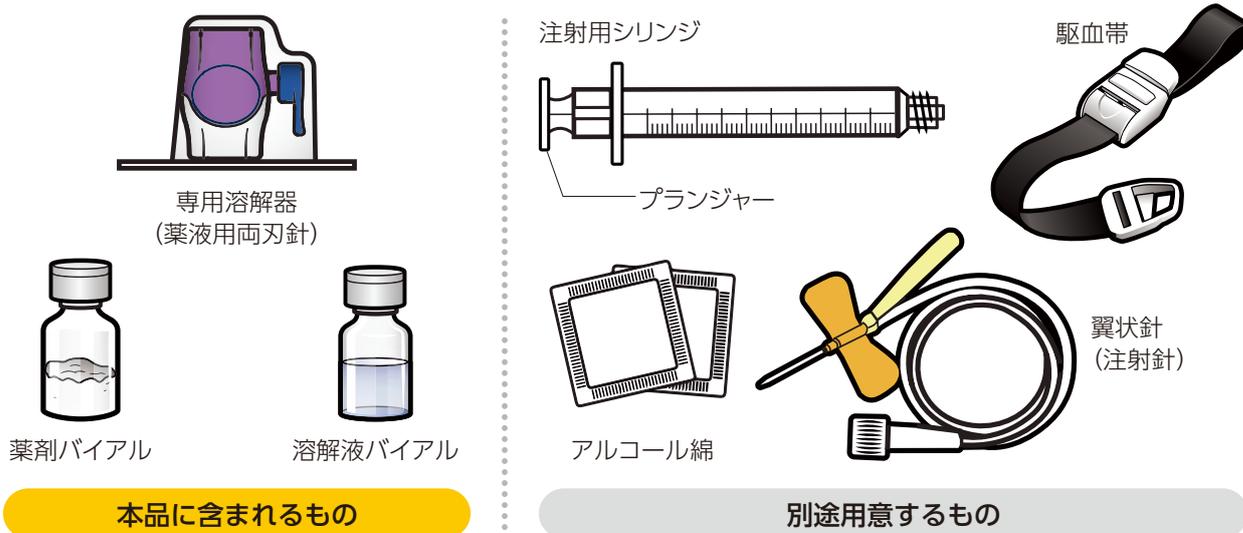
調製時の基本的注意事項

- 溶解後に静脈内注射により投与してください。
- 手順全体を通して、無菌操作を行ってください。
- 使用前に製品の使用期限を確認してください。
- 使用期限が過ぎている場合は、使用しないでください。
- 1回の注射で薬液が複数バイアル必要な場合は、以下の手順でそれぞれの薬剤バイアルを溶解してください。専用溶解器(薬液用両刃針)は1回のみ使用可能なため、薬剤バイアルを2本溶解する場合は、専用溶解器(薬液用両刃針)が2つ必要です。
- 投与前にできるだけ粒子の沈殿や変色がないかどうかを確認してください。溶解後の薬液は無色澄明になります。
- 粒子の沈殿や変色が認められた場合には、投与しないでください。
- 溶解後の薬液は、溶解後3時間以内(室温保管)に投与してください。
- 薬液を他の注射用医薬品と同一の投与経路又は容器で、同時に投与しないでください。

以下の手順で溶解してください

1

清潔で安定した場所を準備し、溶解と注射に必要な道具をすべて揃えます。



2

薬剤バイアル及び溶解液バイアルを、室温にもどします。

3

手をよく洗い、乾燥させます。

1. アジンマの投与に際して

4

薬剤バイアル及び溶解液バイアルのプラスチックキャップをはずし、安定した場所に置きます。



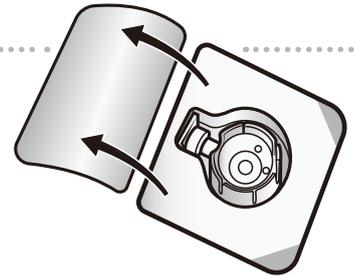
5

ゴム栓をアルコール綿等で消毒し、使用前に乾燥させます。

6

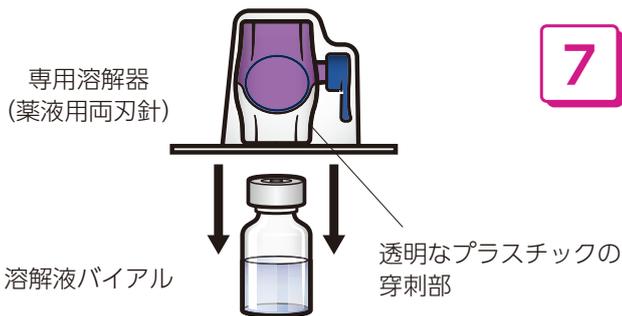
専用溶解器(薬液用両刃針)のケースの上蓋を剥がし、専用溶解器(薬液用両刃針)内部に触れないように開封します。

- 専用溶解器(薬液用両刃針)をケースから取り出さないでください。
- 専用溶解器(薬液用両刃針)の透明なプラスチックの穿刺部に触れないでください。



7

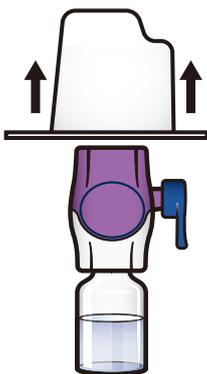
専用溶解器(薬液用両刃針)をケースに入れたまま逆さまにし、必ず溶解液バイアルのゴム栓中央部分に垂直に刺します。透明なプラスチックの穿刺部が溶解液バイアルのゴム栓中央部分を貫通するまで、まっすぐ下向きに刺し込みます。



8

専用溶解器(薬液用両刃針)のケースを取りはずします。

- 専用溶解器(薬液用両刃針)から青い保護キャップをはずさないでください。
- 紫色のプラスチックの穿刺部に触れないでください。

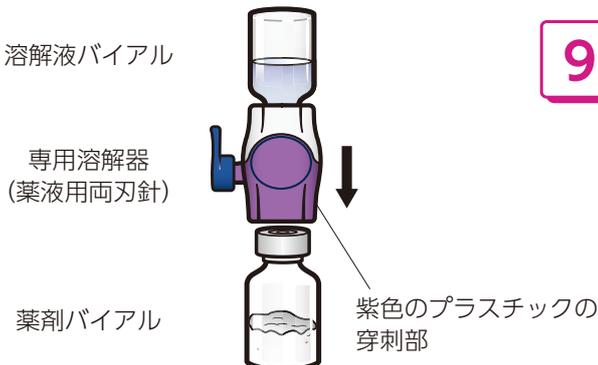


溶解液バイアル

9

溶解液バイアルが上になるようにバイアルを逆さまにし、紫色のプラスチックの穿刺部が必ず薬剤バイアルのゴム栓中央部分を貫通するまで垂直に刺します。薬剤バイアル内が真空であるため、溶解液が薬剤バイアルに流入します。

- 気泡が見られることがありますが、これは正常であり、すぐに消えます。



10 バイアルを上下に連結したままの状態、泡をたてないようにゆるやかに揺り動かして溶解させます。

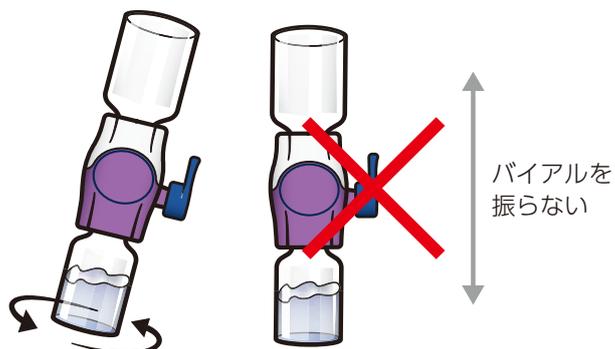
- バイアルを振らないでください。

11 投与前に、溶解した薬液に粒子の沈殿や変色がないかどうかを確認してください。

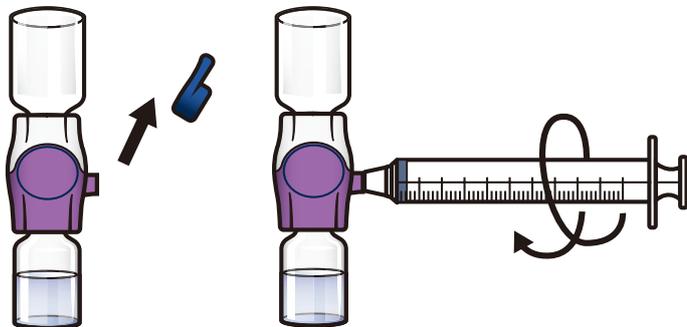
- 粒子の沈殿や変色が見られた場合は、薬剤を使用しないでください。

12 1回の投与量として薬液のバイアルが2本以上必要な場合は、専用溶解器(薬液用両刃針)を使用して、上記の手順でそれぞれのバイアルを溶解してください。

- それぞれの薬剤バイアルと溶解液バイアルによる溶解は、別の専用溶解器(薬液用両刃針)を使用してください。
- 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してください。

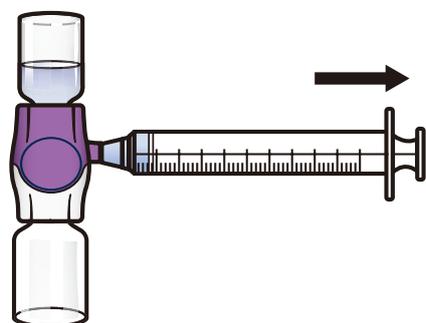


▶ 以下の手順で注射してください



13 青い保護キャップをはずします。注射用シリンジを専用溶解器(薬液用両刃針)に接続します。

- 専用溶解器(薬液用両刃針)内に空気を入れないでください。



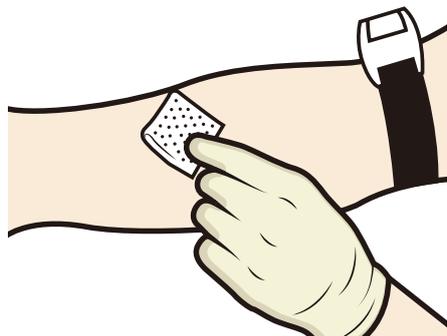
14 バイアルを逆さまにして、薬剤バイアルを上にした状態でプランジャーをゆっくり引き、薬液を注射用シリンジに移行させてください。

15 1回の投与量として薬液のバイアルが2本以上必要な場合は、それぞれのバイアルの薬液を同じ注射用シリンジに移行することができます。**13**と**14**の手順を繰り返してください。

16 必要量の薬液がすべて注射用シリンジに移行したら、注射用シリンジを専用溶解器(薬液用両刃針)からはずし、翼状針(注射針)を取り付けます。

17 翼状針(注射針)を上に向け、注射用シリンジを指で軽くたたいて気泡を取り除き、注射用シリンジと翼状針(注射針)から空気をゆっくり注意深く押し出します。

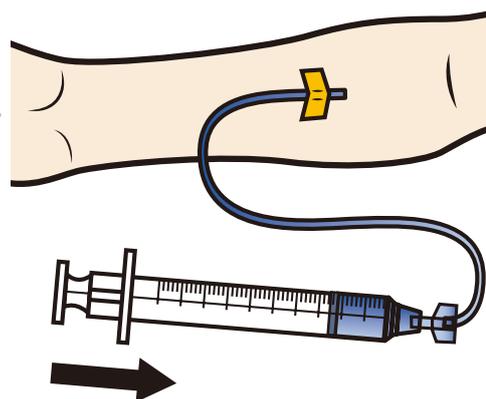
1. アジンマの投与に際して



18 駆血帯を装着し、注射部位をアルコール綿等で消毒します。

19 静脈に翼状針(注射針)を刺し、駆血帯をはずします。

20 薬液を2~4mL/分の速度でゆっくりと注入します。



21 薬液をすべて注入したら、静脈から翼状針(注射針)を抜きます。注射部位を、アルコール綿等で数分間圧迫してください。

- 使用後の翼状針(注射針)には、キャップをつけないでください。

22 翼状針(注射針)、注射用シリンジ、及び空のバイアルは、医療廃棄物として廃棄してください。

▶ 予測される不具合と取扱い上の留意点

本剤の使用時に予測される不具合等を示します。以下の取扱い上の留意点に従い使用をお願いします。
 なお、不具合が生じた製品については使用しないでください。

操作	予測される不具合	考えられる要因	取扱い上の留意点
溶解液バイアルを逆さまにして、専用溶解器(薬液用両刃針)を薬剤バイアルに刺す操作	溶解液が薬剤バイアルに流入しない、流入しにくい、又は一部溶解液が残る	専用溶解器(薬液用両刃針)を刺す順番を間違え、溶解液バイアルより先に、薬剤バイアルに刺した。	専用溶解器(薬液用両刃針)は、溶解液バイアル、薬剤バイアルの順番で刺してください。
		専用溶解器(薬液用両刃針)を溶解液バイアル又は薬剤バイアルに斜めに刺したことにより穿刺が不十分となった。	専用溶解器(薬液用両刃針)を必ず溶解液バイアル又は薬剤バイアルのゴム栓中央部分に垂直に刺してください。
		専用溶解器(薬液用両刃針)の透明側を薬剤バイアルに、紫色側を溶解液バイアルに刺した。	専用溶解器(薬液用両刃針)の透明側を溶解液バイアルに、紫色側を薬剤バイアルに刺してください。
薬液を注射用シリンジへ移行させる操作	専用溶解器(薬液用両刃針)から薬液の液漏れ	専用溶解器(薬液用両刃針)と注射用シリンジの接続が不十分となっている。	注射用シリンジは専用溶解器(薬液用両刃針)に適切に接続してください。

2) 投与に際しての注意事項

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

特定の背景を有する患者さんに関する注意

● 妊婦又は妊娠している可能性のある患者さん

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

● 授乳中の患者さん

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。

1. アジンマの投与に際して

基本的な留意事項

- 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してください。
- 本剤の在宅自己注射にあたっては、以下の点に注意してください。
 - 本剤の在宅自己注射は、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者さん又はそのご家族が適切に使用可能と判断した場合にのみ適用してください。
 - 本剤を処方する際には、使用方法等について、患者さん又はそのご家族に教育を十分に実施した後、在宅にて適切な治療が行えることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施してください。
 - 患者さん又はそのご家族に対し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用等についても十分に説明し、在宅自己注射後に何らかの異常が認められた場合は、速やかに医療機関へ連絡するよう指導してください。
 - 適用後、本剤による副作用が疑われる場合や在宅自己注射の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど、適切な対応を行ってください。
 - 使用済みの注射器を再使用しないように患者さんに注意を促し、安全な廃棄方法について指導してください。
- 薬剤調製時には、以下の点に注意してください。
 - 他の製剤と混合しないでください。
 - 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してください。
 - 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、溶解してください。
 - 薬液の調製後は3時間以内に使用してください。また、溶解後3時間以内に使用しなかった場合は廃棄してください。
 - 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、バイアルごとに新たな添付の専用溶解器（薬液用両刃針）を使用して溶解してください。
 - 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してください。
 - 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してください。
- 沈殿や変色が認められるものは使用しないでください。
- 凍結を避け、2～8℃で冷蔵保存してください。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ますが、再び冷蔵庫に戻さないでください。
- 直射日光を避けるため、外箱に入れて保存してください。
- 本剤を患者さん又はそのご家族に交付する際には、以下の点に注意するように指導してください。
 - 直射日光を避けるため、外箱に入れて保管してください。また、凍結を避けて2～8℃で冷蔵保存してください。
 - やむを得ず冷蔵保存できない場合には、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ますが、再び冷蔵庫に戻さないでください。

2. 注意を要する副作用等(安全性検討事項を含む)及びその対策

(1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

1) 発現状況

重度のcTTP患者を対象とした国際共同第3相試験[281102試験(最終解析、2024年5月30日データロック)及びその継続試験であるTAK-755-3002試験(中間解析、2024年1月19日データカットオフ)]において、過敏症関連の有害事象*として発疹6例(7.7%)、蕁麻疹及びアレルギー性鼻炎各2例(2.6%)、湿疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、造影剤アレルギー、そう痒性皮疹及びアレルギー性皮膚炎各1例(1.3%)が報告されました。国際共同第3相試験において、ショック、アナフィラキシー関連の有害事象**は報告されませんでした。

*過敏症関連の有害事象:MedDRA/J標準検索式(SMQ)「過敏症」(狭域)

**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)

2) 投与中の注意及び対処法

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巢(以下、CHO)細胞を用いて製造されます。精製工程において、タンパク質は十分に除去されていますが、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、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーがあらわれる可能性があります。以下のような症状があらわれる場合があります。

- 消化器症状：胃痛、吐き気、嘔吐、下痢 等
- 眼症状：視覚異常、視野狭窄 等
- 呼吸器症状：嘔声、鼻閉、くしゃみ、咽喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ 等
- 循環器症状：頻脈、不整脈、血圧低下 等
- 神経症状：不安、恐怖感、意識の混濁 等

⇒これらの症状が認められ、ショック、アナフィラキシーが疑われる場合には直ちに投与を中止し、適切な処置*を行ってください。

*血圧測定、パルスオキシメーターによる動脈血酸素分圧濃度測定、心電図モニター装着を行います。薬剤投与関連を疑う場合は0.1%アドレナリンの筋肉内注射(通常0.3~0.5mL、小児:0.01mL/kg、最大0.3mL)を行い、15分経っても改善しない場合や途中で悪化する場合は追加投与を考慮してください。血管を確保し、同時に酸素投与も行います。発現症状によって、抗ヒスタミン薬の投与、 β_2 刺激薬の吸入、ステロイド薬の投与、気管内挿管を考慮してください。

重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 平成20年3月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01_r01.pdf 2025年5月7日閲覧

(2) インヒビターの発現

1) 発現状況

重度のcTTP患者を対象とした国際共同第3相試験[281102試験(最終解析、2024年5月30日データロック)及びその継続試験であるTAK-755-3002試験(中間解析、2024年1月19日データカットオフ)]において、cTTP患者でインヒビターの発現は認められませんでした。

本剤が投与されたcTTP患者76例中17例にて、ADAMTS13に対する低力価の結合抗体が認められましたが、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ませんでした。

なお、本剤の承認(国際誕生日:2023年11月9日[米国])から2025年10月10日までに海外製造販売後において本剤による治療後に本剤との因果関係が否定できないADAMTS13に対するインヒビターの発現が認められ、死亡した症例が1例報告されています(次ページ)。

2. 注意を要する副作用等(安全性検討事項を含む)及びその対策

症例概要

先天性血栓性血小板減少性紫斑病(cTTP)と遺伝子診断され、血栓性微小血管症の既往、並びに複数回の血漿輸血歴と新鮮凍結血漿(FFP)に対する重度のアレルギー反応の既往を有する小児患者が、結合抗体検査陰性を確認後に本剤の投与(定期補充療法)を開始しました。本剤投与開始から約10ヵ月後、患者は急性cTTPイベントが疑われる事象を経験し、本剤(一時補充療法)及び血漿輸血による治療が開始されました。また同日にADAMTS13インヒビター検査が依頼されました。その後、ADAMTS13インヒビター陽性の結果を入手しました。このエピソード中、継続的な本剤による治療及び追加の血漿交換を行いましたが、患者は臨床的改善を示さず、リツキシマブ投与後数時間以内に急速に悪化し、最終的に死亡に至りました。剖検は行われませんでした。

患者の死亡後、本症例は安全性報告手順に従って規制当局に報告されました。

ADAMTS13を含む血液製剤による過去の治療歴がある場合、ADAMTS13インヒビター検査の陽性結果の解釈が困難です。生体内で産生されたADAMTS13に対する抗体(インヒビターを含む)と、外因性に投与された血漿由来又は遺伝子組換えヒトADAMTS13(本剤)に対する抗体は同一のネイティブ配列を共有しているため、現行の検査法では両者を判別できないためです。

利用可能なデータを詳細に検討した結果、当社は本剤と患者の死亡との間に因果関係を確立することはできないと結論付けました。

類似症例の集積状況

本剤の承認(国際誕生日:2023年11月9日[米国])から2025年10月10日までに、本剤の治療を受けたcTTP患者において、ADAMTS13に対する中和抗体の発現が海外製造販売後に3例(上記症例を含む)報告されています。上記症例以外の2例については、単回の陽性検査結果が報告されていますが、ADAMTS13に対する中和抗体(インヒビター)の存在について確証は得られませんでした。なお、国内製造販売後では中和抗体(インヒビター)を発現した症例の報告はありませんが、本剤投与後に非中和抗体を発現した症例が1例報告されています。

これらの症例が報告されていることは、本剤と中和抗体(インヒビター)の因果関係を示す証拠とはなりません。

2) 投与中の注意

本剤は遺伝子組換えタンパク質製剤であり、ADAMTS13に対するインヒビターの発現により本剤の有効性の欠如に至る可能性があります。

本剤の使用にあたっては電子化された添付文書(電子添文)の記載に改めてご留意いただき、投与後は患者さんの状態を慎重に観察してください。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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現するおそれがあり、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)を発現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76名中17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。

15.1.2 本剤と中和抗体(インヒビター)発現との因果関係は確立していないが、海外製造販売後において、ADAMTS13に対する中和抗体(インヒビター)を発現した小児の先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者1名で死亡が認められたとの報告がある。

(3) その他の副作用

その他の副作用として、以下のような事象が報告されています。

	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、浮動性めまい
臨床検査		ADAMTS13活性異常
その他	熱感	疲労

▶ 患者さん又はご家族への説明

本剤を投与する患者さん又はそのご家族の方に対しては、投与前に必ず、本剤の効果、よくみられる副作用について十分に説明し、同意を得てから投与してください。

患者さん又はそのご家族の方への説明の際には、患者冊子等をご活用ください。

また、Takeda Medical site (<https://www.takedamed.com/>) 内にTTPに関する情報もご用意していますので、ご活用ください。

● 患者さん向け資料



● Takeda Medical site TTP領域ページ



3. 使用事例の紹介

(1) 一時補充療法(281102試験及び3002試験)(海外症例)

国際共同第3相試験(281102試験)では、一時補充療法コホートに6例が登録され、合計7件の急性TTPイベントの疑いが報告されました。このうち、確定急性TTPイベントは2件であり、そのなかで本剤による治療を受けたのは1件でした。

国際共同第3相試験の継続試験である3002試験では、281102試験に参加していない新規患者3例において定期補充療法の初回投与前に急性TTPイベントが各1件発現し、本剤による治療を行いました。概要は以下の通りです。

1) 各症例の臨床経過

症例	年齢	試験	概要
1	20代	281102試験	アジンマを1日目に40国際単位/kg、2日目に20国際単位/kg、3日目及び4日目に15国際単位/kgを1日1回投与し、急性TTPイベントは3日間で回復*しました。アジンマの投与ごとに、徐々に血小板数が増加し、LDHが減少しました。
2	20代	3002試験	アジンマを1日目に40.2国際単位/kg、2日目に19.9国際単位/kg、3日目以降は14.3~15.8国際単位/kgの範囲で7回投与し、急性TTPイベントは6日間で回復*しました。血小板数は投与2日後(3日目の投与前)に正常化しましたが、LDHの回復は緩やかでした。本イベントに対するアジンマの総投与量は、164.91国際単位/kgでした。
3	10歳未満	3002試験	アジンマを1日目に39.9国際単位/kg、2日目に20.4国際単位/kg、3~7日目に15.0~15.2国際単位/kgの範囲で、いずれも1日1回投与し、投与4日後に血小板数が正常化、かつLDH値が基準値の範囲内まで低下し、急性TTPイベントは4日後に回復*したと判断されました。
4	50代	3002試験	アジンマを1日目に40国際単位/kg、2日目に20国際単位/kg、3~10日目に14.6~15.5国際単位/kgの範囲で、10日間にわたって1日1回投与しました。血小板は投与3日後に正常化し、LDHは投与7日後に低下しました。急性TTPイベントは16日後に回復*したと、治験担当医師に判断されました。

ULN:基準値上限

*:以下に該当する場合に、急性TTPイベントは回復したとみなされました。

・血小板数が $150,000/\mu\text{L}$ 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ULNの1.5倍以下

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、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、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。

3. 使用事例の紹介

(2) 妊娠中の投与(3002試験及びコンパッショネートユース)(海外症例)

国際共同第3相試験(281102試験及びその継続試験である3002試験)及び臨床試験以外でコンパッショネートユースにより、妊娠中に本剤が投与されたcTTP患者は4例でした。このうち2例は3002試験の患者であり、2例はコンパッショネートユースによる投与でした。概要は以下の通りです。

症例	年齢	試験	概要
1	20代	3002試験	281102試験及び3002試験でアジンマ40国際単位/kg週1回の投与を約17ヵ月間受けた後、アジンマの最終投与から約1週間後の尿中hCG検査で妊娠が判明し、治験実施計画書を遵守するために試験参加を中止しました。試験参加の中止から約2ヵ月後の妊娠前期に自然流産が認められましたが、治験担当医師によりアジンマとの因果関係はなしと判断されました。
2	30代	3002試験	281102試験からのロールオーバー患者で、3002試験ではアジンマ40国際単位/kgを2週に1回投与しました。投与開始70日後に妊娠検査が陽性となり、治験実施計画書に従って試験参加を中止しました。アジンマは投与開始から56日後まで投与され、その後は新鮮凍結血漿の投与を2週に1回受けました。本例は、妊娠判明117日後よりコンパッショネートユースによりアジンマ40国際単位/kg週1回投与を再開し、最終月経から284日後に健康な正期産児(2.99kg)を出産しました。安全性の懸念は報告されませんでした。
3	20代	コンパッショネートユース	妊娠後期にcTTPと診断され、虚血性脳卒中及び血小板減少症の合併がみられました。既往歴として、妊娠20週時の子宮内胎児死亡に至った妊娠歴があり、その2週間後に脳卒中が発現していました。血小板減少症については、連日の血漿交換が奏効せず、切迫した合併症と妊娠喪失の可能性がある医学的緊急事態と考えられました。 妊娠33週時から、コンパッショネートユースによりアジンマ40国際単位/kg週1回を投与しました。その結果、ADAMTS13活性値は速やかに正常化し、血小板減少症は回復しました。 妊娠37週時に帝王切開により健康児を出産しました。なお、出生児のアプガースコアは正常でしたが、出生時体重は1,865gと在胎期間に対して1パーセント未満でした。出産後、アジンマは隔週投与で継続しました。有害事象は報告されませんでした。
4	20代	コンパッショネートユース	cTTPと診断後、妊娠中期に1回目の急性TTPイベントを呈し、脳卒中を発症しました。連日の血漿交換により寛解した直後に、2回目の急性TTPイベントが発現し、ADAMTS13活性の急速な低下、血小板数の減少、LDHの増加がみられました。標準治療が奏効不十分であったため、再発リスクが高く、妊娠を危険にさらす可能性がある医学的緊急事態と判断されました。 コンパッショネートユースによりアジンマ40国際単位/kg週1回を投与しました。その結果、ADAMTS13活性値は速やかに正常化し、血小板減少症は回復しました。有害事象は認められませんでした。 アジンマの投与中は妊娠を継続し、妊娠29週時に健康児を出産しました。

6. 用法及び用量

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

定期的投与する場合、通常、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、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。

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。

4. アジンマの主要な臨床試験成績

「禁忌を含む使用上の注意」等は最新の電子化された添付文書(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページ:<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>に掲載)をご参照ください。

国際共同第Ⅲ相臨床試験(281102試験)¹⁾(日本人を含む)

1) cTTP患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(281102試験)成績(社内資料、承認審査時評価資料、一変承認時評価資料)

本試験は定期補充療法コホート及び一時補充療法コホートから構成される試験です。定期補充療法コホート及び一時補充療法コホートを対象とした最終解析(2024年5月30日データロック)の成績を記載しました。

試験概要

目的	重度のcTTPを対象とした定期補充療法及び一時補充療法におけるアジンマの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	第Ⅲ相、前向き、無作為化、対照、オープン、多施設共同、2期クロスオーバー試験
対象	重度のcTTP患者(ADAMTS13活性10%未満)54例
試験方法	<p>本試験は定期補充療法コホート及び一時補充療法コホートから構成される。定期補充療法コホート患者はアジンマ群から標準治療群に移行するグループ又は標準治療群からアジンマ群に移行するグループに1:1で無作為化割付された。</p> <p>定期補充療法コホートの概要</p> <p>※定期補充療法コホートでは1～3期の評価期間、2つのクロスオーバーPK評価期間(PK-I、PK-II)、1つの治験終了時PK評価期間(PK-III)を設けた。PK-I期の後、定期補充療法期(1、2期)に移行し、それぞれ6か月間(1か月:28日)、アジンマ又は標準治療の投与を受けた。2期の完了後、アジンマを投与する3期に移行した。 なお、本試験の実施中に、バルク製剤の製造拠点をオーストリアからシンガポールに移すことを計画し、2021年10月1日以降は、シンガポールで製造されたアジンマを利用可能とした。PK-IIでは、オーストリアで製造されたアジンマとシンガポールで製造されたアジンマ間の同等性/同質性を評価した。PK-IIIでは、シンガポールで製造されたアジンマで試験を開始した患者、小児患者(12歳未満)、週1回投与の患者、一時補充療法コホートにおいてシンガポールで製造されたアジンマで治療を受け定期補充療法コホートに移行した患者を対象に、3期終了時にシンガポールで製造されたアジンマへの長期曝露により何らかの時間依存的な薬物動態の変化が生じているかどうかを評価した。</p> <p>一時補充療法コホートには急性TTPイベントを発現した患者が登録された。登録された患者はアジンマ群又は標準治療群に無作為割付けされ、いずれかの治療を受けた後に、定期補充療法コホートへ移行し、試験参加を継続できるものとした。</p>

4. アジンマの主要な臨床試験成績

<p>試験方法</p>	<p>定期補充療法コホート</p> <p>標準治療(1期又は2期): 治験担当医師が推奨するレジメンで定期補充療法を行う。投与頻度はQ2W又はQ1Wを強く推奨する。Q3Wも許容されるが推奨されない。</p> <p>アジンマ(1~3期): 試験開始時のレジメンは、補充療法としてFFP又はS/D処理血漿のQ1Wの投与を受けていた患者に対しては40国際単位/kg(±4国際単位/kg) Q1W投与とし、その他の患者に対しては40国際単位/kg(±4国際単位/kg) Q2W投与とする。</p> <p>急性TTPイベントが発現した場合: 急性TTPイベントが発現した場合は、投与中の治験薬による治療を行う。急性TTPイベントの回復後は規定の定期補充療法を継続する。</p> <p>一時補充療法コホート</p> <p>標準治療: 治験担当医師が推奨するレジメンで投与する。</p> <p>アジンマ: 初回用量として40国際単位/kg(±4国際単位/kg)を投与する。2日目に20国際単位/kg(±2国際単位/kg)を投与する。3日目から急性TTPイベントの回復2日後まで、15国際単位/kg(±1.5国際単位/kg)/日を投与する。</p> <p>以下に該当する場合、急性TTPイベントは回復したとみなす:</p> <ul style="list-style-type: none"> 血小板数が150,000/μL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ULNの1.5倍以下
<p>主要評価項目</p>	<p>定期補充療法期間中の急性TTPイベントの発現件数及び平均年間発現率</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>有効性: 定期補充療法/一時補充療法におけるアジンマが奏効した(ADAMTS13を含む他の薬剤の使用を必要としなかった)急性TTPイベントの割合、定期補充療法/一時補充療法における治験薬による治療開始から急性TTPイベントの回復までの期間、定期補充療法期間中の個別のTTP症状の発現件数及び平均年間発現率</p> <p>安全性/免疫原性: 定期補充療法期間中の副作用の発現頻度、定期補充療法期間を通しての有害事象、一時補充療法における有害事象、遺伝子組換えADAMTS13に対する抗体産生</p>

標準治療: FFP・S/D処理血漿・第Ⅶ因子/VWF濃縮製剤のいずれか、PK: 薬物動態、Q1W: 1週間に1回投与、Q2W: 2週間に1回投与、Q3W: 3週間に1回投与、ULN: 基準値上限、副作用: 治験薬と関連のある有害事象
S/D処理血漿及び第Ⅶ因子/VWF濃縮製剤は本邦未承認

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、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、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。

■ 有効性

有効性の成績は、mFASでの解析結果を記載しました。

定期補充療法期間中の急性TTPイベントの発現件数及び平均年間発現率:主要評価項目(mFAS)

アジンマ群では、全試験期間(1~3期)を通じて、急性TTPイベントは認められませんでした。標準治療群では、1期に急性TTPイベント1件が1例に認められました。

急性TTPイベントの平均年間発現率(標準偏差)は、アジンマ群では全試験期間で0件/年、標準治療群では1期及び2期を統合して0.04(0.257)件/年でした。

一時補充療法におけるアジンマが奏効した(ADAMTS13を含む他の薬剤の使用を必要としなかった)急性TTPイベントの割合:副次評価項目(mFAS)

一時補充療法コホートに6例が登録され、合計2件の急性TTPイベントが報告されました。そのなかでアジンマ群で治療を受けたイベントは1件でした。本急性TTPイベントは、アジンマ治療により回復しました。

※アジンマ群と標準治療群のそれぞれ1件の急性TTPイベントは、アジンマ群[血小板数:24,000/ μ L及びLDH:598U/L(2.43 \times ULN)]、標準治療群[血小板数:23,000/ μ L及びLDH:685U/L(2.78 \times ULN)]であり、2件とも急性TTPイベントの定義における血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の両方の臨床検査値条件に該当していた。

Full Analysis Set (FAS): 無作為化後にアジンマ又は標準治療の投与を1回以上受けたcTTPと確定診断されたすべての患者

Modified Full Analysis Set (mFAS): mFASには、FASのうち無作為割付された順序で試験薬の投与を受けた患者を、以下の修正を加えて含めた。

・2017年11月の試験中断前に組み入れられ、1期にアジンマ群に無作為割付され、アジンマが入手できなかったために標準治療の投与を受けた患者はmFASから除外する。

・2017年11月の試験中断前に組み入れられ、1期に標準治療群に無作為割付され、アジンマが入手できなかったために6か月を超えて標準治療の投与を受けた患者の場合、1期の6か月目の来院前に収集した主要有効性データのみを用いてmFASに基づく主要有効性解析を実施する。評価項目の評価期間は、1期の初回投与日から6か月目の来院時までとした。2期以降のデータはmFASに基づく有効性解析に含めることとした。

Safety Analysis Set: アジンマ又は標準治療の投与を1回以上受けたすべての患者

■ 安全性

Safety Analysis Setは、アジンマ又は標準治療の投与を1回以上受けたすべての患者のデータを記載しました。

定期補充療法期間中の副作用の発現頻度:副次評価項目(Safety Analysis Set)

副作用は、1期及び2期においてアジンマ群で4.3%(2/47例)、標準治療群で45.8%(22/48例)に認められました。3期のアジンマ群では2.2%(1/46例)に認められました。2例以上に認められた副作用は、1~3期のアジンマ群では認められず、1期及び2期の標準治療群では、蕁麻疹及びアレルギー性輸血反応(各6例:12.5%)、発疹(4例:8.3%)、そう痒症(3例:6.3%)、頻脈及び頭痛(各2例:4.2%)でした。なお、1期及び2期のアジンマ群で1例に認められたADAMTS13活性異常の副作用は、免疫性TTPであることが確認され、試験中止となった1例で認められた事象でした。

4. アジンマの主要な臨床試験成績

定期補充療法コホート1～3期で発現した副作用

	アジンマ群(1期・2期) (n=47)	アジンマ群(3期) (n=46)	標準治療群(1期・2期) (n=48)
全副作用	2(4.3)8	1(2.2)6	22(45.8)37
心臓障害	0	0	2(4.2)2
頻脈	0	0	2(4.2)2
胃腸障害	1(2.1)2	1(2.2)1	1(2.1)1
便秘	1(2.1)2	0	0
嘔吐	0	0	1(2.1)1
悪心	0	1(2.2)1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2(4.2)2
疲労	0	0	1(2.1)1
発熱	0	0	1(2.1)1
免疫系障害	0	0	1(2.1)1
薬物過敏症	0	0	1(2.1)1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	7(14.6)8
アレルギー性輸血反応	0	0	6(12.5)7
注入に伴う反応	0	0	1(2.1)1
臨床検査	1(2.1)1	0	0
ADAMTS13活性異常	1(2.1)1	0	0
神経系障害	1(2.1)5	1(2.2)5	3(6.3)5
頭痛	1(2.1)5	1(2.2)5	2(4.2)3
錯感覚	0	0	1(2.1)2
精神障害	0	0	1(2.1)1
激越	0	0	1(2.1)1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1(2.1)1
咳嗽	0	0	1(2.1)1
皮膚および皮下組織障害	0	0	11(22.9)16
蕁麻疹	0	0	6(12.5)8
発疹	0	0	4(8.3)5
そう痒症	0	0	3(6.3)3

副作用発現頻度は、各評価/期間及び列内のSafety Analysis Setの患者数に基づく。例数(%)件数
 定期補充療法コホートには、もともと定期補充療法コホートに登録されていた患者と一時補充療法コホートから定期補充療法コホートに移った患者を含む。 MedDRA ver.26.1

データ解析は、定期補充療法コホート1～3期において実施した。

1例はスクリーニングの基準を満たし、本試験に2回以上参加したため、患者2例とした。各患者について、収集された全データが解析に含まれた。

一時補充療法における副作用: 副次評価項目(Safety Analysis Set)

アジンマ群の2例に副作用は認められませんでした。標準治療群の4例中2例において、アレルギー性輸血反応及び悪心(各1例: 25.0%)の副作用が認められましたが、重篤な副作用、試験参加の中止、投与中止、休薬に至った副作用は認められませんでした。



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

【製品情報お問い合わせ先】
 武田薬品工業株式会社 ぐすり相談室
 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)