

審議結果報告書

令和6年3月6日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] アジンマ静注用1500
[一般名] 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）
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和5年8月16日

[審議結果]

令和6年2月29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に該当し、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6年2月7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] アジンマ静注用 1500
- [一般名] 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）※
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和5年8月16日
- [剤形・含量] 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] アパダムターゼ 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：ADAMTS-13、EC3.4.24.87）であり、CHO細胞により産生される。アパダムターゼ アルファは、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。

Apadamtase Alfa is a recombinant human von Willebrand factor-cleaving protease (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13: ADAMTS-13, EC 3.4.24.87), which is produced in CHO cells. Apadamtase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 173,000) consisting of 1353 amino acid residues.

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：ADAMTS-13、EC3.4.24.87）類縁体（Q23R）であり、CHO細胞により産生される。シナキサダムターゼ アルファは、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。

Cinaxadamtase Alfa is a recombinant human von Willebrand factor-cleaving protease (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13: ADAMTS-13, EC 3.4.24.87) analog (Q23R), which is produced in CHO cells. Cinaxadamtase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 173,000) consisting of 1353 amino acid residues.

※ 本品の有効成分は、アパダムターゼ 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）の混合物である。

[構造]

アパダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)

アミノ酸配列:

AAGGILHLEL LVAVGPDVFQ AHQEDTERYV LTNLNIGAEL LRDP SLGAQF
RVHLVKMVIL TEPEGAPNIT ANLTSSLLSV CGWSQTINPE DDTDPGHADL
VLYITRFDLE LPDGNRQVRG VTQLGGACSP TWSCLITEDT GFDLGV TIAH
EIGHSFGLEH DGAPGSGCGP SGHVMASDGA APRAGLAWSP CSRRQLLSLL
SAGRARCVD PPRPQPGSAG HPPDAQPLY YSANEQCRVA FGP KAVACTF
AREHLDMCQA LSCHTDPLDQ SSCSRLLVPL LDGTECGVEK WCSKGRCSL
VELTPIAAVH GRWSSWGPRS PCSRSCGGGV VTRRRQCNNP RPAFGGRACV
GADLQAEMCN TQACEKTQLE FMSQQCARTD GQPLRSSPGG ASFYHWGAAV
PHSQGDALCR HMCRAIGESF IMKRGDSFLD GTRCMPSPGR EDGTL SLCVS
GSCRTFGCDG RMDSQQVWDR CQVCGGDNST CSPRKSFTA GRAREYVTF
TVTPNLTSVY IANHRPLFTH LAVRIGGRYV VAGKMSISPN TTYP SLEEDG
RVEYRVALTE DRLPRLEEIR IWGPLQEDAD IQVYRRYGEE YGNLTRPDIT
FTYFQPKPRQ AWWAAVRGP CSVSCGAGLR WVNYSCLDQA RKELVETVQC
QGSQQPPAWP EACVLEPCPP YWAVGDFGPC SASCGGLRE RPVRCVEAQQ
SLLKTLPPAR CRAGAQQPAV ALETCPQPC PARWEVSEPS SCTSAGGAGL
ALENETCVPG ADGLEAPVTE GPGSVDEKLP APEPCVGMSC PPGWGHLDAT
SAGEKAPSPW GSIRTGAQAA HVWTPAAGSC SVSCGRGLME LRFLCMDSAL
RVPVQEELCG LASKPGSRRE VCQAVPCPAR WQYKLAACSV SCGRGVVRI
LYCARAHGED DGEEILLDTQ CQGLPRPEPQ EACSLEPCPP RWKVMSLGPC
SASCGLGTAR RSVACVQLDQ GQDVEVDEAA CAALVRPEAS VPCLIADCTY
RWHVGTWMEC SVSCGDGIQR RRDTCLGPQA QAPVPADFCQ HLPKPVTVRG
CWAGPCVQOG TPSLVPHEEA AAPGRTTATP AGASLEWSQA RGLLFS PAPQ
PRLLPGPQE NSVQSSACGR QHLEPTGTID MRGPGQADCA VAIGRPLGEV
VTLRVLESSL NCSAGDMLL WGRLTWRKMC RKLLDMTFSS KTNLTVVRQR
CGRPGGGVLL RYGSQLAPET FYRECDMLF GPWGEIVSPS LSPATSNAGG
CRLFINVAPH ARIAIHALAT NMGAGTEGAN ASYILIRDTH SLRTTAFHGQ
QVLYWESESS QAEMEFSEGF LKAQASLRGQ YWTLQSWVPE MQDPQSWK GK
EGT

主なジスルフィド結合:

C81-C134、C128-C207、C168-C191、C237-C263、C248-C273、C258-C292、C286-297、C322-C359、C326-C364、C337-C349、C376-C413、C409-C448、C434-C453、C458-C474、C471-C481、C621-C625、C621-C663/C668、C625-C663/C668、C636-C650、C663-C668、C680-C725/C730、C684-C725/C730、C695-C711、C742-C757、C785-C790、C830-C872/C877、C834-C872/C877、C845-C859、C888-C933/C938、C892-C933/C938、C903-C921、C950-C993/C998、C954-C993/C998、C965-C981、C1010-C1051/C1056、C1014-C1501/C1506、C1025-C1039、C1118-C1139、C1162-C1180、C1225-C1251

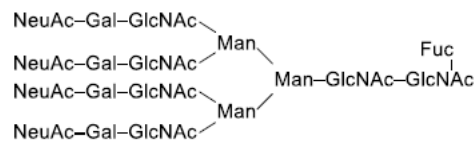
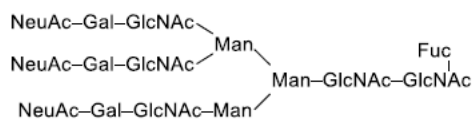
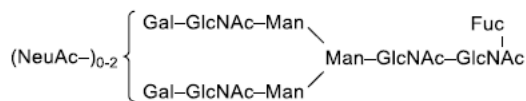
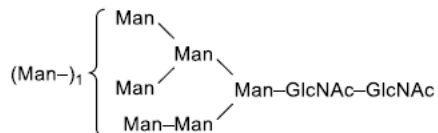
糖鎖結合：

N68、N72、T304、W313、S325、N478、N505、N540、N593、S624、N633、S683、N754、S789、T800、S808、W810、S812、T815、S833、S891、S953、S1013、T1061、S1063、S1096、N1161、N1280

主な糖鎖構造の推定構造

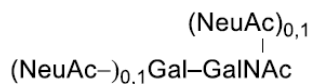
N 結合型糖鎖：

N68、N72、N478、N505、N540、N593、N633、N754、N1161、N1280



O 結合型糖鎖：

T304、S789、T800、S808、S812、T815、T1061、S1063、S1096



S325、S624、S683、S833、S891、S953、S1013

Glc-Fuc

C 結合型糖鎖：

W313、W810

Man

Man：マンノース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、Fuc：フコース

分子式：C₆₂₈₆H₉₈₀₂N₁₈₆₀O₁₉₁₈S₁₀₀（タンパク質部分）

分子量：約 173,000

シナキサダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)

アミノ酸配列:

AAGGILHLEL LVAVGPDVFQ AHREDTERYV LTNLNIGAEL LRDPSLGAQF
RVHLVKMVIL TEPEGAPNIT ANLTSSLLSV CGWSQTINPE DDTDPGHADL
VLYITRFDLE LPDGNRQVRG VTQLGGACSP TWSCLITEDT GFDLGVITIAH
EIGHSFGLEH DGAPGSGCGP SGHVMASDGA APRAGLAWSP CSRRQLLSLL
SAGRARCVDW PPRPQPGSAG HPPDAQPLY YSANEQCRVA FGPKAVACTF
AREHLDMCQA LSCHTDPLDQ SSCSRLLVPL LDGTECGVEK WCSKGRCRSL
VELTPIAAVH GRWSSWGPRS PCSRSCGGGV VTRRRQCNNP RPAFGGRACV
GADLQAEMCN TQACEKTQLE FMSQQCARTD GQPLRSSPGG ASFYHWGAAV
PHSQGDALCR HMCRAIGESF IMKRGDSFLD GTRCMPGPR EDGTLSLCVS
GSCRTFGCDG RMDSQQVWDR CQVCGGDNST CSPRKSFTA GRAREYVTF
TVTPNLTSVY IANHRPLFTH LAVRIGGRYV VAGKMSISPN TTYPSSLEEDG
RVEYRVALTE DRLPRLEEIR IWGPLQEDAD IQVYRRYGEE YGNLTRPDIT
FTYFQPKPRQ AWWAAVRGP CSVSCGAGLR WVNYSCLDQA RKELVETVQC
QGSQQPPAWP EACVLEPCPP YWAVGDFGPC SASCGGLRE RPVRCVEAQG
SLLKTLPPAR CRAGAQQPAV ALETCPQPC PARWEVSEPS SCTSAGGAGL
ALENETCVPG ADGLEAPVTE GPGSVDEKLP APEPCVGMSC PPGWGHLDAT
SAGEKAPSPW GSIRTGAQAA HVWTPAAGSC SVSCGRGLME LRFLCMDSAL
RVPVQEELCG LASKPGSRRE VCQAVPCPAR WQYKLAACSV SCGRGVVRI
LYCARAHGED DGEEILLDTQ CQGLRPEPQ EACSLEPCPP RWKVMSLGPC
SASCGLGTAR RSVACVQLDQ GQDVEVDEAA CAALVRPEAS VPCLIADCTY
RWHVGTWMEC SVSCGDGIQR RRDTCLGPQA QAPVPADFCQ HLPKPVTVRG
CWAGPCVQGG TPSLVPHEEA AAPGRTTATP AGASLEWSQA RGLLFSAPQ
PRLLPGPQE NSVQSSACGR QHLEPTGTID MRGPGQADCA VAIGRPLGEV
VTLRVLESSL NCSAGDMLL WGRLTWRKMC RKLLDMTFSS KTNTLVVRQR
CGRPGGGVLL RYGSQLAPET FYRECDMLF GPWGEIVSPS LSPATSNAGG
CRLFINVAPH ARIAIHALAT NMGAGTEGAN ASYILIRDTH SLRTTAFHGQ
QVLYWESESS QAEMEFSEGF LKAQASLRGQ YWTLQSWVPE MQDPQSWKKG
EGT

主なジスルフィド結合、糖鎖結合、主な糖鎖の推定構造:

アパダムターゼ アルファ (遺伝子組換え) と同一。

分子式: $C_{6287}H_{9806}N_{1862}O_{1917}S_{100}$ (タンパク質部分)

分子量: 約 173,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R4 薬) 第 555 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審
発 1216 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、本品目の先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。

[効能又は効果]

先天性血栓性血小板減少性紫斑病

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液 5 mL で溶解し、2～4 mL/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。

[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(1)

令和5年12月26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] アジンマ静注用 1500
- [一般名] 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)
- [申請者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和5年8月16日
- [剤形・含量] 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 国際単位含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

先天性血栓性血小板減少性紫斑病

[申請時の用法・用量]

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

定期補充療法の場合

通常、成人及び12歳以上の小児には、40 IU/kg (体重) を隔週投与する。前治療の用法及び用量又は臨床症状に応じて 40 IU/kg (体重) を週1回投与することができる。

一時補充療法の場合

通常、成人及び12歳以上の小児には、血栓性血小板減少性紫斑病症状への対処等の初回投与量として1日目に 40 IU/kg (体重) を投与する。2日目は 20 IU/kg (体重) を、3日目以降から当該症状の回復後2日目までは 15 IU/kg (体重) を連日投与する。

[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..... | 3 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略..... | 3 |
| 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..... | 8 |
| 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..... | 12 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略..... | 15 |
| 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..... | 27 |
| 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..... | 63 |

| | |
|-----------------------------|----|
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 | 63 |
|-----------------------------|----|

[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、血管損傷部位において血小板を内皮下結合組織に粘着させる機能を有し、一次止血に重要な役割を果たす高分子糖タンパク質で、主に血管内皮細胞で産生される。産生直後は超高分子量 (UL) VWF 多量体であり、血液中に分泌されると特異的切断酵素である ADAMTS13 により切断される。VWF の血小板との結合能は分子量に依存し、ADAMTS13 は、高い血小板結合活性を有する ULVWF 多量体をより小さい単位に切断することにより、VWF と血小板との結合を抑制している。

TTP は、ADAMTS13 の活性著減により血中に ULVWF 多量体が蓄積し、高い血栓形成の発生する微小血管で構造変化を受け自然発生的に血小板血栓を形成することにより、血小板消費性の血小板減少症、複数臓器での虚血性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、遺伝子組換え ADAMTS13 であり、化学及血清療法研究所からライセンス供与を受けた Baxter 社により本薬の発現細胞株が開発された。なお、本薬には 97 番目のアミノ酸がグルタミンである天然型 (Q97 天然型、アパダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)) 及びアルギニンである変異型 (R97 変異型、シナキサダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)) が含まれる。

本薬の臨床開発は、Baxter 社により 2014 年より開始され、2015 年に Baxalta 社、2018 年に Shire 社、2020 年に申請者に開発が引き継がれ、今般、申請者により、国際共同試験成績に基づき、「先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。海外では、本適応症について米国で 2023 年 11 月に承認され、2023 年 11 月時点で欧州で承認審査中である。

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、2022 年 12 月 16 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(R4 薬) 第 555 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審発 1216 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 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

■■■■■ の ■■■■■ からクローニングされた ADAMTS13 をコードする遺伝子配列を発現ベクターに挿入することにより、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を CHO 細胞株に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1) ガイドライン、ICH Q5B ガイドライン及び ICH Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、検討された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、遺伝子発現構成体について、開発初期に実施した ■■■■■ では、目的タンパク質をコードする塩基配列は意図する配列であることが確認されていたが ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ により MCB、WCB 及び EPC を解析した結果、すべての検体でコード配列 290 番目の遺伝子配列がアデニンからグアニンに置換された変異型の存在が確認され、本薬には 97 番目のアミノ酸がグルタミンである天然型 (Q97 天然型、アパダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)) 及びアルギニンである変異型 (R97 変異型、シナキサダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)) が含まれることが国際共同第Ⅲ相試験 (281102 試験) 実施中に明らかとなった (「2.1.5.1 構造及び特性」の項及び「2.R.1 R97 変異型について」の項参照)。Q97 天然型に対する R97 変異型の ■■■■■ ■■■■■ は ■■■■■ が認められた

ことを除き、製造期間中の遺伝的安定性が確認されている。

MCB 及び WCB は █████°C 以下で保管される。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、拡大培養、生産培養、ハーベスト、限外ろ過／透析ろ過、ウイルス不活化 (████)、████クロマトグラフィー、████ろ過、████クロマトグラフィー、████クロマトグラフィー及び充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、最終スケールでの拡大培養、生産培養、ハーベスト、ウイルス不活化 (████)、████クロマトグラフィー、████ろ過、████クロマトグラフィー及び████クロマトグラフィー工程とされている。

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

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、MMV 検出試験、無菌試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、無菌試験及び透過型電子顕微鏡観察を除き、ハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1：ウイルスクリアランス試験結果

| 製造工程 | ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀) | | | | |
|----------------|-----------------------------------|--------|-------|-------|-------|
| | X-MuLV | BVDV | PRV | Reo 3 | MMV |
| ウイルス不活化 (████) | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| ████ろ過 | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| ████クロマトグラフィー | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| 総ウイルスクリアランス指数 | > 15.7 | > 10.6 | > 4.5 | 4.7 | > 5.6 |

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は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、製法 B、製法 C 及び申請製法とする。）。なお、第 I 相試験では製法 A、第 III 相試験では製法 B 及び製法 C の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：████の変更及び████の最適化
- 製法 B から製法 C：████及び████の変更、並びに████の最適化
- 製法 C から申請製法：████の最適化

それぞれの製法変更に伴い、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／同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2：特性解析における評価項目

| | |
|-----------|--|
| 一次/高次構造 | 比吸光度、アミノ酸配列、N 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾 (██████████、██████████ 及び ██████████)、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性 |
| 物理的・化学的性質 | 電荷バリエーション、分子量、サイズバリエーション |
| 糖鎖構造 | 単糖組成、シアル酸、N-結合型糖鎖プロファイル、O-結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位 |
| 生物学的性質 | rADAMTS13 活性、██████████、██████████、██████████、██████████ |

品質特性に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- rADAMTS13 活性は、██████████ を用いた ██████████、██████████ 及び ██████████ の他に、██████████、██████████、██████████ を用いた ██████████ (原薬及び製剤の力価 (rADAMTS13 活性及び ██████████) の試験系) により確認された。
- ██████████、██████████ と ██████████、██████████ 及び ██████████ が同等であることが確認された。
- Q97 天然型と R97 変異型の ██████████、██████████ 及び ██████████ を比較した結果、変異があることを除き、いずれも同等の結果が得られた。また、██████████、██████████ 評価において、██████████、██████████ による新たな ██████████、██████████、██████████ の生成は示唆されなかった。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

特性解析結果等に基づき、類縁物質 A・B* (類縁物質 A* 及び類縁物質 B*) 及び類縁物質 C* が目的物質由来不純物とされた。目的物質関連物質は特定されていない。目的物質由来不純物のうち、類縁物質 A・B* は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理され、類縁物質 C* は製造工程で管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物 A*、不純物 B*、不純物 C*、不純物 D* 及び不純物 E* が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、不純物 A*、不純物 B*、不純物 D* 及び不純物 E* は製造工程で十分に除去されることが確認され、HCP は原薬の規格及び試験方法により管理される。不純物 C* は ██████████ であり、製造工程でその濃度が管理される。

新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (██████████、██████████、ウエスタンブロット及びペプチドマップ)、pH、純度試験 (SEC 及び HCP)、N-結合型糖鎖プロファイル、R97 変異型 (██████████)、微生物限度、エンドトキシン及び生物活性 (rADAMTS13 活性及び ██████████) が設定されている。なお、確認試験 (ペプチドマップ) は審査の過程において設定された。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3：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 | 申請製法 | 3 | ■～■°C | 24 カ月 ^a | ポリエチレンテレフタレートグリコール ポリエステル共重合体製ボトル 及び 高密度ポリエチレンキャップ |
| 強制劣化試験 | 製法 C | 4 | ■°C±°C | ■ 週間 | |
| 光安定性 | 製法 C | 1 | 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 | | |

a：■ カ月まで継続中

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。

強制劣化試験では、■における■及び■の増加、並びに■の低下が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、ポリエチレンテレフタレートグリコールポリエステル共重合体製ボトル及び高密度ポリエチレンキャップを用いて、遮光下 ■～■°Cで保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 mL 容量）あたり本薬 1590 IU を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、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、塩酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。なお、注射用水 5 mL を用いて溶解した際に本薬 1500 IU を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

また、本剤は、添付溶解液として 1 ガラスバイアル（6 mL 容量）あたり 5.4 mL の日局注射用水（容器入り）及び専用溶解器（届出番号：27B1X00150000002）が添付されるコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、無菌充填、凍結乾燥・巻締め、目視検査・保管・試験及び表示・包装・保管・試験工程からなる。

製剤の重要工程は、無菌ろ過、無菌充填及び凍結乾燥・巻締め工程とされている。

添付溶解液の製造工程は、注射水の調製、ろ過、充填、滅菌、目視検査・保管・試験及び表示・包装・保管・試験工程からなる。

添付溶解液の重要工程は、滅菌工程とされている。

それぞれ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

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 I、製法 II、製法 III、製法 IV、製法 V 及び申請製法とする。）。なお、第 I 相試験では製法 II、第 III 相試験では製法 III、製法 IV 及び製法 V で製造された製剤がそれぞれ使用された。

- 製法 I から製法 II：■の変更及び■の最適化
- 製法 II から製法 III：■、■及び■の変更、並びに■の最適化
- 製法 III から製法 IV：■の最適化
- 製法 IV から製法 V：■の最適化
- 製法 V から申請製法：■の変更及び■の最適化

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、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、再溶解時間、確認試験（ 及びウエスタンブロット）、pH、浸透圧、水分、純度試験（SEC）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、エンドトキシン、生物活性（rADAMTS13 活性及び ）及び定量法（ ）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4：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 | 2 ^a | 5±3℃ | 36 カ月 | ガラスバイアル 及びレギュラー ブチルゴム栓 |
| | 2 ^b | | 24 カ月 ^c | |
| | 2 ^a | 30±2℃/65±5%RH | 36 カ月 | |
| | 2 ^b | | 24 カ月 ^c | |
| 加速試験 | 2 ^a | 40±2℃/75±5%RH | 6 カ月 | |
| | 2 ^b | | 6 カ月 | |
| 光安定性 | 1 ^b | 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、25±2℃/60±5%RH | | |

a： で製造された原薬を用いて、 で製造された製剤

b：申請製法で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

c： カ月まで継続中

長期保存試験（5±3℃）では、 の増加傾向が認められた。

長期保存試験（30±2℃/65±5%RH）では、 の増加傾向及び における の増加傾向が認められた。

加速試験では、 の増加傾向、 における の増加傾向及び の低下傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、本剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びレギュラーブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物」の項及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項参照）。

- CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：アミノ酸配列、 、ジスルフィド結合、高次構造、N-結合型糖鎖プロファイル、N-結合型糖鎖結合部位、O-結合型糖鎖プロファイル、 、 、

■、■、HCP、宿主細胞由来 DNA、■、性状、力価 (rADAMTS13 活性及び■)、pH、■、■、■、■、■、■、不溶性異物、ウイルス、微生物汚染、エンドトキシン及びマイコプラズマ製剤の CQA : ジスルフィド結合、高次構造、■、■、性状、力価 (rADAMTS13 活性及び■)、pH、水分、再溶解時間、L-ヒスチジン、マンニトール、スクロース、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、ポリソルベート 80、不溶性微粒子、不溶性異物、微生物汚染、エンドトキシン及び元素不純物

- 工程の特性解析

工程のリスクアセスメント及び特性解析試験により、工程パラメータの操作範囲の検討、並びに CQA 及びプロセス性能指標に影響を及ぼす工程パラメータが特定された。

2.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から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 R97 変異型について

申請者は、R97 変異型について、以下のように説明した。国際共同第Ⅲ相試験 (281102 試験) 実施中に行われた本薬の遺伝子発現構成体の配列解析において、目的タンパク質をコードする塩基配列に、古典的な遺伝子解析手法 (■) では検出することができなかつた変異が、より検出感度の高い■を用いた手法により確認された (「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項参照)。また、本薬の特性解析の結果、本薬には 97 番目のアミノ酸がグルタミンの天然型 (Q97 天然型、アバダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)) 及びアルギニンの変異型 (R97 変異型、シナキサダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)) が含まれることが明らかとなった。Q97 天然型と R97 変異型の品質特性は、変異があることを除き同等であり、当該遺伝子配列の不均一性が本薬の品質に影響を及ぼさないことを確認している (「2.1.5.1 構造及び特性」の項参照)。さらに、工程の特性解析の結果、■が R97 変異型の■に影響を及ぼすことを特定したため、当該パラメータを適切な範囲で管理すること、また、原薬の規格及び試験方法で本薬中の R97 変異型の■を管理することにより、品質の恒常性確保は可能と考える。

機構は、R97 変異型を含むことにより本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低く、品質の恒常性は確保されているとの説明を踏まえ、本薬に R97 変異型が含まれることは許容可能と判断した。

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 各動物種の血漿中 VWF に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1 (参考資料))

ADAMTS13 ノックアウトマウス、ラット、モルモット、カニクイザル及びミニブタの血漿中 VWF を用い、各血漿中 VWF に対する本薬の切断活性が抗ヒト VWF 抗体を用いたウェスタンブロッティング法により検討された。その結果、本薬はいずれの動物種に由来する血漿中 VWF に対しても切断活性を有することが示された。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 TTP モデルマウスに対する発症抑制効果 (CTD 4.2.1.1-2, 4.2.1.1-3)

ADAMTS13 ノックアウトマウス (雌雄各 5 例/群) に本薬 (1、5、40、80 又は 200 U/kg) 又は溶媒¹⁾ が静脈内投与され、その直後に rhVWF (2000 RCoU/kg) が静脈内投与され²⁾、投与 1 日後に血小板数及び血清中 LDH 濃度の測定、並びに病理組織学的評価が実施された。その結果、ベースライン時の血小板数に対する投与 1 日後の血小板数の割合 (中央値 [第一四分位点, 第三四分位点]) は、溶媒群で 3.4 [2.6, 4.0] %、本薬 1、5、40、80 及び 200 U/kg 群でそれぞれ 6.5 [4.7, 19.6] %、68.5 [66.6, 69.9] %、98.9 [90.3, 102.8] %、99.9 [94.0, 104.5] % 及び 88.2 [83.1, 96.7] % であり、いずれの用量においても本薬群で溶媒群と比較して有意に高かった。投与 1 日後の血清中 LDH 濃度 (中央値 [第一四分位点, 第三四分位点]) は、溶媒群で 1997.5 [1829.0, 2473.0] U/L、本薬 1、5、40、80 及び 200 U/kg 群でそれぞれ 290.5 [207.0, 359.0]、184.5 [142.0, 244.0]、216.0 [141.0, 326.0]、176.0 [157.0, 211.0] 及び 210.0 [174.0, 277.0] U/L であり、いずれの用量においても本薬群で溶媒群と比較して有意に低かった。腎臓の病理組織学的所見について、溶媒群で認められた急性尿細管壊死の発現及び尿細管円柱の重症化は、本薬のいずれの投与群でも認められなかった。心臓の病理組織学的所見について、溶媒群で認められた急性心筋壊死、急性心筋炎及び急性心筋出血と比較して、本薬群では用量依存的に重症度が低下し、急性心筋壊死及び急性心筋炎は本薬 80 U/kg 以上の投与群で発現頻度が減少した。

ADAMTS13 ノックアウトマウス (雌雄各 5 例/群) に本薬 (200 U/kg) 又は溶媒¹⁾ が静脈内投与され、本薬群については 5 分、3、24、48、72 又は 120 時間後、溶媒群については 5 分後に rhVWF (2000 RCoU/kg) が静脈内投与され、rhVWF の投与 1 日後に血小板数及び血清中 LDH 濃度の測定並びに病理組織学的評価が実施された。その結果、ベースライン時の血小板数に対する投与 1 日後の血小板数の割合 (平均値 ± 標準偏差) は、溶媒群で 2.8 ± 0.9%、本薬の投与 5 分、3、24、48、72 及び 120 時間後に rhVWF を投与した群でそれぞれ 106.4 ± 18.2%、95.5 ± 7.3%、103.4 ± 7.8%、101.0 ± 49.4%、79.7 ± 13.2% 及び 19.2 ± 16.4% であり、いずれの投与時期においても本薬群で溶媒群と比較して有意に高かった。投与 1 日後の血清中 LDH 濃度 (平均値 ± 標準偏差) は、溶媒群で 1922.3 ± 319.1 U/L、本薬の投与 5 分、3、24、48、72 及び 120 時間後に rhVWF を投与した群でそれぞれ 155.4 ± 35.3、161.4 ± 49.1、143.7 ± 51.9、143.5 ± 25.0、204.3 ± 200.4 及び 227.2 ± 187.0 U/L であり、いずれの投与時期においても本薬群で溶媒群と比較して有意に低かった。腎臓の病理組織学的所見について、溶媒群で認められた急性尿細管壊死の発現及び尿細管円柱の重症化は、本薬のいずれの投与群でも認められなかった。心臓の病理組織学的所見について、溶媒群で認められた急性心筋壊死、急性心筋炎及び急性心筋出血は、本薬の投与 5 分後及び 3 時間後に rhVWF を投与した群では認められなかった。本薬の投与 24 時間後以降に rhVWF を投与した群では、急性心筋壊死、急性心筋炎及び急性心筋出血が認められ、本薬と rhVWF の投与間隔が長いほど重症度が高度であったが、溶媒群と比較して重症度は低かった。

¹⁾ ナトリウム、カルシウム、塩素、ヒスチジン、マンニトール、スクロース、ポリソルベート 80 を含有する緩衝液。

²⁾ ADAMTS13 ノックアウトマウスに rhVWF を投与することで、血小板数の減少、ヘマトクリット値の減少及び LDH の増加等の TTP 様症状が発現することが報告されており、rhVWF 非投与の ADAMTS13 ノックアウトマウスと比較して、rhVWF 投与 5 分後に約 33%、投与 9 時間後に約 95% の血小板数減少が認められる (Blood 2012; 119: 6128-35)。

3.1.2.2 TTP モデルマウスに対する治療効果 (CTD 4.2.1.1-4 (参考資料)、4.2.1.1-5 (参考資料))

ADAMTS13 ノックアウトマウス (雌雄各 5 例/群) に rhVWF (2000 RCoU/kg) が静脈内投与された後、本薬 (200 U/kg) については 15、30 又は 180 分後、溶媒¹⁾については 15 分後に静脈内投与され、投与 1 日後に血小板数及び血清中 LDH 濃度の測定並びに病理組織学的評価が実施された。その結果、ベースライン時の血小板数に対する投与 1 日後の血小板数の割合 (平均値±標準偏差) は、溶媒群で $7.2 \pm 5.0\%$ 、rhVWF 投与 15、30 及び 180 分後に本薬を投与した群でそれぞれ $110.4 \pm 35.0\%$ 、 $115.3 \pm 37.5\%$ 及び $84.3 \pm 11.9\%$ であり、いずれの投与時期においても本薬群で溶媒群と比較して有意に高かった。投与 1 日後の血清中 LDH 濃度 (平均値±標準偏差) は、溶媒群で 1700.9 ± 231.2 U/L、rhVWF 投与 15、30 及び 180 分後に本薬を投与した群でそれぞれ 148.9 ± 36.2 、 198.6 ± 69.6 及び 353.8 ± 99.0 U/L であり、いずれの投与時期においても本薬群で溶媒群と比較して有意に低かった。腎臓の病理組織学的所見について、溶媒群で認められた急性尿細管壊死は、本薬のいずれの投与群でも認められなかった。心臓の病理組織学的所見について、溶媒群で認められた急性心筋壊死及び急性心筋出血は、rhVWF 投与 15 分後及び 30 分後に本薬を投与した群では重症度が低かった。

ADAMTS13 ノックアウトマウス (雌雄各 5 例/群) に rhVWF (2000 RCoU/kg) が静脈内投与され、その 16 分後に本薬 (1、5、40、80 又は 200 U/kg) 又は溶媒¹⁾が静脈内投与され、投与 1 日後に血小板数が測定された。その結果、本薬 40、80 及び 200 U/kg 群では溶媒群と比較して血小板数が有意に高かった。

3.1.2.3 微小血管血栓の形成及び消失に対する作用 (CTD 4.3-1 : Arterioscler Thromb Vasc Biol 2019; 39: 1817-30 (参考資料))

ADAMTS13 ノックアウトマウス (雄 3 例、雌 2 例/群) に、①蛍光標識した抗血小板抗体及び rhVWF (2000 U/kg) が静脈内投与される 10 分前に本薬 (320 U/kg) 又は溶媒 (0.9% (w/v) 塩化ナトリウム水溶液)、又は②蛍光標識した抗血小板抗体及び rhVWF (2000 U/kg) が静脈内投与された 30~60 分後に本薬 (320 U/kg) が静脈内投与され、蛍光顕微鏡下での経時的な観察によって脳内における微小血管血栓の形成及び消失が評価された。その結果、rhVWF を投与したマウスの脳血管内では微小血管血栓の形成を示唆する血小板の凝集が認められた一方、rhVWF の投与前に本薬を投与したマウスの脳血管内では微小血管血栓の発生が抑制され、rhVWF の投与後に本薬を投与したマウスの脳血管内では微小血管血栓の縮小が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 抗血栓薬併用時の出血リスクに対する影響 (CTD 4.3-6 : Blood Coagul Fibrinolysis 2022; 33: 56-60 (参考資料))

雄性ラット (6 例/群) に、静脈内投与により、本薬 (3111 U/kg) 若しくは抗血栓薬 (エノキサパリン 30 mg/kg 又はアセチルサリチル酸 30 mg/kg) の単独投与、本薬と抗血栓薬の併用投与、又は溶媒 (0.9% (w/v) 塩化ナトリウム水溶液) の投与が行われ、各投与の 5 分後にラットの尾端を切断し、出血量が評価された。その結果、本薬単独群では溶媒群と比較して出血量に有意な差は認められなかった。また、本薬と抗血栓薬併用群では抗血栓薬単独群と比較して出血量に有意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。

表 5：安全性薬理試験の概略

| 項目 | 試験系 | 評価項目・方法等 | 投与量 (U/kg) | 投与経路 | 所見 | CTD |
|-------|-----------------------------|-------------------------|--|------|-------------------|-----------|
| 中枢神経系 | カニクイザル (雌雄各 4 例) | 一般状態 | 200、1790 ^a | 静脈内 | 影響なし ^b | 4.2.3.1-1 |
| | ラット (SD) (雌雄各 10 例/群) | 一般状態 | 0 ^c 、800、1820 ^d 1 日 1 回 30 日間反復投与＋ 休薬 2 週間 | 静脈内 | 影響なし ^e | 4.2.3.2-4 |
| 心血管系 | カニクイザル (雌雄各 5 例/群) | 一般状態 | 0 ^c 、80、200、400 週 1 回 4 週間反復投与＋ 休薬 2 週間 | 静脈内 | 影響なし ^f | 4.2.3.2-7 |
| 呼吸系 | | 血圧、心拍数、心電図(テレ メトリー法) | | | | |

a：本薬 200 U/kg を投与し、14 日間休薬した後に 1790 U/kg を投与。

b：ADA 発現あり (200 U/kg 投与時：2/8 例)。中和抗体なし。

c：ナトリウム、カルシウム、塩素、ヒスチジン、マンニトール、スクロース、ポリソルベート 80 を含む緩衝液。

d：IU/kg

e：ADA 発現あり (800 IU/kg 群：1/10 例、1820 IU/kg 群：3/10 例、いずれも 2 週間の休薬期の最終日に認められた。)。1820 IU/kg 群の ADA 陽性例の全例で中和抗体が認められたが、TK を評価した動物では ADAMTS13 活性の低下は認められなかった。ラットでは中和抗体が ADAMTS13 活性に及ぼす影響は小さいと判断した旨申請者は説明している (「4.1.2 反復投与」の項参照)。

f：ADA 発現あり (80 U/kg 群：4/10 例、200 U/kg 群：7/10 例、400 U/kg 群：10/10 例)。ADA 陽性例のうち、80 U/kg 群の 1/4 例、200 U/kg 群の 6/7 例、400 U/kg 群の 8/10 例で中和抗体及び ADAMTS13 活性の低下が認められたが、本薬の 4 週間の最終投与後に発現した個体がほとんどであり、安全性薬理評価には影響しないと申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の先天性 TTP に対する薬理作用について

申請者は、ADAMTS13 の生理機能及び本薬の先天性 TTP に対する薬理作用について、以下のように説明した。ADAMTS13 は VWF 切断酵素であり、血小板との結合性の低い VWF フラグメントを産生する。ULVWF 多量体は血小板との結合能が高く、微小血管において自然発生的に血小板血栓を形成させるため、ADAMTS13 によって ULVWF 多量体が切断されることで、血栓症の発症が抑制されると考えられる (Blood 2019; 133: 1644-51、Blood 2008; 112: 1713-9 等)。先天性 TTP は、常染色体潜性遺伝の ADAMTS13 遺伝子異常による ADAMTS13 の欠乏及び機能不全により、血漿中に ULVWF 多量体が蓄積することで発症する。

本薬について、*in vivo* 試験において以下の点が確認されていること等を踏まえると、本薬を先天性 TTP 患者に定期的又は増悪時の一時的な補充療法として用いることにより、血小板数減少や微小血管血栓形成といった TTP 症状に対する発症抑制効果及び治療効果が期待できる。

- ADAMTS13 ノックアウトマウスにおいて、本薬の前投与により rhVWF 投与による血小板数減少等の TTP 様症状の発現が抑制されたこと (「3.1.2.1 TTP モデルマウスに対する発症抑制効果」の項参照)。
- ADAMTS13 ノックアウトマウスにおいて、本薬投与により、rhVWF 投与による血小板数減少及び微小血管血栓形成等の TTP 様症状の改善傾向が認められたこと (「3.1.2.2 TTP モデルマウスに対する治療効果」及び「3.1.2.3 微小血管血栓の形成及び消失に対する作用」の項参照)。

機構は、本薬が内因性 ADAMTS13 と構造的及び機能的に同等であること (「2.1.5.1 構造及び特性」の項参照) 及び *in vivo* 試験の結果を踏まえると、本薬について、先天性 TTP 患者の TTP 症状に対する発症抑制効果及び治療効果が期待できると判断する。

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

本薬の PK は、血漿中の ADAMTS13 活性に基づき評価された。

マウス、ラット及びサル（シモン）の血漿中の ADAMTS13 活性は、いずれも FRETs-VWF73 を用いた蛍光アッセイ法により測定され、マウス、ラット及びサルを用いた非臨床試験（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.3.1-1、4.2.3.2-5、4.2.3.2-7）における定量下限はいずれにおいても 0.050 U/mL、ラットを用いた非臨床試験（CTD 4.2.3.2-4）における定量下限は 0.1 IU/mL であった³⁾。

ラット及びサルにおける血漿中の ADA は ELISA により測定された。

血漿中の ADA の本薬に対する中和活性は、FRETs-VWF73 を用いた蛍光アッセイ法を用いた改良 Bethesda 法により評価された。ADAMTS13 活性を 50% 低下させる ADA の力価を 1 BU と定義したとき、いずれの動物種においても 2 BU/mL 以上を示した場合に中和抗体と判定された。

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 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.3.1-1）

雌雄 ADAMTS13 ノックアウトマウスに本薬を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

ADA の有無等は検討されなかった。

表 6：ADAMTS13 ノックアウトマウスに本薬を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ

| 投与量 (U/kg) | C _{max} (U/mL) | t _{max} (h) | AUC _{0-∞} (U·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/h/kg) | V (mL/kg) |
|------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|--------------|-----------|
| 40 | 0.478 | 0.083 | 5.07 | 10.0 | 8.3 | 113.1 |
| 80 | 1.025 | 0.083 | 11.6 | 15.9 | 7.0 | 134.9 |
| 200 | 2.440 | 0.083 | 30.8 | 17.3 | 7.6 | 161.4 |

雌雄各 5 例/時点

雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータは、表 7 のとおりであった。

ADA の有無等は検討されなかった。

表 7：ラットに本薬を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ

| 投与量 (U/kg) | C _{max} (U/mL) | t _{max} ^a (h) | AUC _{0-∞} (U·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/h/kg) | V (mL/kg) |
|------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------|------------|
| 80 | 1.447 (8.7) | 0.083 | 25.9 (4.22) | 16.7 (10.4) | 2.9 (9.1) | 66.3 (6.0) |
| 200 | 3.738 (8.0) | 0.083 | 77.6 (1.38) | 25.6 (13.9) | 2.4 (7.4) | 72.6 (7.0) |
| 400 | 7.114 (8.1) | 0.083 | 170 (0.63) | 24.0 (16.4) | 2.0 (7.7) | 59.6 (9.2) |

雌雄各 5 例、幾何平均値（変動係数%）

a：中央値

³⁾ プールした健康ヒト由来の血漿中の ADAMTS13 活性が 1 U/mL と定義され、これは ADAMTS13 の WHO 国際標準品の 1.104 IU/mL に相当する。

雌雄サルに本薬 200 U/kg 及び 1790 U/kg を漸増的に静脈内投与したとき（休薬期間 14 日間）の ADAMTS13 活性の PK パラメータは、表 8 のとおりであった。

2/8 例で ADA 陽性と判定されたが、いずれも中和抗体ではなかった。

表 8：サルに本薬を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ

| 投与量 (U/kg) | 性別 | C _{max} (U/mL) | t _{max} ^a (h) | AUC _{0-∞} (U·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/h/kg) | V (mL/kg) |
|------------|----|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------|-------------|
| 200 | 雄 | 3.954 (17.0) | 0.083 | 86.4 (1.25) | 25.2 (27.6) | 2.1 (8.7) | 66.8 (21.0) |
| | 雌 | 4.402 (7.4) | 0.292 | 78.4 (1.37) | 24.0 (15.0) | 2.4 (7.9) | 66.5 (11.8) |
| 1790 | 雄 | 33.988 (3.6) | 0.083 | 949 (0.11) | 31.1 (10.4) | 1.7 (8.4) | 69.5 (6.2) |
| | 雌 | 32.002 (13.5) | 0.083 | 717 (0.15) | 25.1 (32.0) | 2.3 (5.6) | 73.7 (21.9) |

雌雄各 4 例、幾何平均値（変動係数%）

a：中央値

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2-4、4.2.3.2-5、4.2.3.2-7）

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 30 日間反復静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9：ラットに本薬を反復静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ

| 投与量 (IU/kg) | 測定時点 (日目) | C _{max} (IU/mL) | AUC _{0-24h} (IU·h/mL) |
|-------------|-----------|--------------------------|--------------------------------|
| 800 | 1 | 15.08 | 195.8 |
| | 30 | 33.74 | 436.1 |
| 1820 | 1 | 40.62 | 482.6 |
| | 30 | 108.5 | 1153 |

雌雄各 2~6 例/時点

雌雄ラット（雌雄各 5 例）に本薬 800 又は 1820 IU/kg を 1 日 1 回 30 日間反復静脈内投与したとき、投与 44 日目までに 800 IU/kg 群の 1/10 例、及び 1820 IU/kg 群の 3/10 例で ADA 陽性と判定され、このうち 1820 U/kg 群の 3 例で中和抗体が認められた。

雌雄ラットに本薬を 3 日に 1 回 26 週間反復静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10：ラットに本薬を反復静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ

| 投与量 (U/kg) | 性別 | 測定時点 (日目) | C _{max} (U/mL) | AUC _{0-72h} (U・h/mL) |
|------------|----|-----------|-------------------------|-------------------------------|
| 80 | 雄 | 1 | 1.47 | 28.7 |
| | | 91 | 1.91 | 39.7 |
| | | 181 | 2.31 | 55.8 |
| | 雌 | 1 | 1.14 | 18.6 |
| | | 91 | 1.68 | 31.6 |
| | | 181 | 1.85 | 27.3 |
| 200 | 雄 | 1 | 3.87 | 82.2 |
| | | 91 | 7.79 | 129 |
| | | 181 | 5.92 | 157 |
| | 雌 | 1 | 3.68 | 55.9 |
| | | 91 | 4.65 | 103 |
| | | 181 | 4.85 | 97.0 |
| 400 | 雄 | 1 | 6.91 | 142 |
| | | 91 | 10.2 | 231 |
| | | 181 | 10.0 | 268 |
| | 雌 | 1 | 6.46 | 106 |
| | | 91 | 7.66 | 181 |
| | | 181 | 9.12 | 177 |

雌雄各 3 例/時点

雌雄ラット（雌雄各 5 例）に本薬 80、400 又は 800 U/kg を 3 日に 1 回 26 週間反復静脈内投与したとき、投与 30 週目までに 200 U/kg 群の 1/10 例、及び 400 U/kg 群の 2/10 例で ADA 陽性と判定されたが、いずれも中和抗体ではなかった。

申請者は、ラットを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-2、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5）における中和抗体の発現状況、及びそれぞれの毒性試験において本薬反復投与時に初回投与時と比較して ADAMTS13 活性が著しく低下する傾向は認められていないことを踏まえると、ラットでは、中和抗体が ADAMTS13 活性に及ぼす影響は小さいと判断した旨説明している。

雌雄サルに本薬を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11：サルに本薬を反復静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ

| 投与量 (U/kg) | 性別 | 測定時点 (日目) | C _{max} (U/mL) | AUC _{0-70h} (U・h/mL) |
|------------|----|-----------|-------------------------|-------------------------------|
| 80 | 雄 | 1 | 1.590 (5.1) | 22.4 (6.01) |
| | | 29 | 1.020 (97.8) | 7.02 (72.1) |
| | 雌 | 1 | 1.614 (35.5) | 38.4 (2.84) |
| | | 29 | 1.134 (40.3) | 5.87 (48.9) |
| 200 | 雄 | 1 | 4.766 (6.8) | 93.5 (1.18) |
| | | 29 | 1.095 (176.7) | 10.7, 94.1 ^a |
| | 雌 | 1 | 3.791 (10.3) | 96.0 (1.16) |
| | | 29 | 0.538 (424.1) | 0.20, 85.8 ^a |
| 400 | 雄 | 1 | 8.067 (3.9) | 175 (0.60) |
| | | 29 | 5.527 (72.2) | 20.9 (15.2) |
| | 雌 | 1 | 9.377 (6.6) | 189 (0.56) |
| | | 29 | 5.184 (57.5) | 18.0 (17.0) |

雌雄各 3 例、幾何平均値（変動係数%）

a：個別値を記載

本薬投与 46 日目までに 80 U/kg 群の 4/10 例、200 U/kg 群の 7/10 例、及び 400 U/kg 群の 10/10 例で ADA 陽性と判定され、このうち 80 U/kg 群の 1 例、200 U/kg 群の 6 例、及び 400 U/kg 群の 8 例で中和抗体が認められた。

申請者は、サルで反復投与時に認められた ADAMTS13 活性の低下は、中和抗体が大部分で認められたことが原因であると考えられる旨説明している。

4.2 分布

本薬の組織分布試験は実施されていない。

申請者は、マウス、ラット及びサルを用いた単回静脈内投与試験における ADAMTS13 活性の V はそれぞれ 113.1～161.4、59.6～72.6 及び 66.5～73.7 mL/kg であり、いずれもそれぞれの血漿量（50、31.2 及び 44.8 mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）よりやや高値であったが、高分子量のタンパク製剤である本薬の分布は血管系に限定されると考えると説明している。

4.2.1 胎盤通過性（CTD 4.2.3.5.1-1（参考資料））

妊娠 21 日目のラット（6 例）に本薬 3200 U/kg を単回静脈内投与したとき、投与 30 分後における ADAMTS13 タンパク質の血清中濃度は、母動物では 19.62～37.09 µg/mL、胎児では 0.01～0.12 µg/mL であった。なお、陰性対照として溶媒を単回静脈内投与したとき、母動物及び胎児の血清中において ADAMTS13 タンパク質は検出されなかった。

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。

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ている。本薬は他の外因性タンパク質と同様に、タンパク質の異化作用によりアミノ酸に分解されると考える。また、本薬の乳汁移行性に関する試験は実施しておらず、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、高分子量のタンパク製剤である本薬の乳汁移行の程度は低いことが推察され（昭和学会誌 2013; 73: 301-6）、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。本薬の胎盤通過性以外の分布、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。また、申請者が提示した、授乳婦に対する本薬投与に関する添付文書における注意喚起の内容も妥当と判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、本薬の急性毒性については、カニクイザルを用いた用量漸増毒性試験の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 12）。最高用量まで毒性所見は認められず、本薬の概略の致死量は得られなかった。

表 12：用量漸増毒性試験成績の概略

| 試験系 | 投与経路 | 用量 (U/kg) | 主な所見 | 概略の致死量 (U/kg) | 添付資料 CTD |
|--------------|------|-----------------------|--|---------------|-----------|
| 雌雄 カニクイザル | 静脈内 | 200、1790 ^a | 毒性所見なし ADA 発現あり (200 U/kg 投与時：2/8 例) ^b | >1790 | 4.2.3.1-1 |

a：本薬 200 U/kg を投与し、14 日間休薬した後に 1790 U/kg を投与。

b：中和抗体は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 5 日間、28 日間、30 日間又は 26 週間反復投与毒性試験、カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施された (表 13)。ラットを用いた反復投与毒性試験において本薬投与に起因する毒性は認められず、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量 (400 U/kg/回) を投与したときの ADAMTS13 活性の曝露量 (C_{max} : 9.56 U/mL、 AUC_{last} : 223 U·h/mL) は、ヒトに定期補充療法で本薬 40 IU/kg を Q2W 投与したときの定常状態における ADAMTS13 活性の曝露量の推定値 ($C_{max, ss}$: 1.12 IU/mL、推定 $AUC_{last}^{4)}$: 15.6 IU·h/mL) と比較して、 C_{max} で 8.5 倍、AUC で 14 倍であった。

なお、カニクイザルでは ADA の発現割合が高く、中和抗体が認められた個体で ADAMTS13 活性の低下が認められたことから、長期投与時の毒性はラットのみを用いて検討された。カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験では、内因性 ADAMTS13 と交差反応する中和抗体の高発現又は抗体価の高値に伴い、ADAMTS13 活性の低下に起因する二次的変化として血小板減少や溶血性貧血等の TTP 様の所見が認められた。

⁴⁾ ヒトに定期補充療法において本薬 40 IU/kg を Q2W 投与したときの定常状態の $C_{ave, ss}$ に非臨床試験における t_{last} を乗じて算出。

表 13：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 (U/kg/回) | 主な所見 | 無毒性量 (U/kg/回) | 添付資料 CTD |
|------------|------|----------------------|---|--|---------------|-----------|
| 雌雄ラット (SD) | 静脈内 | 5日間 (連日) + 休薬2週間 | 0 ^a , 80, 200, 400 | 死亡・瀕死屠殺：200 (回復群、雌 1/5 例) ^b 毒性所見なし ADA 発現なし | 400 | 4.2.3.2-1 |
| 雌雄ラット (SD) | 静脈内 | 28日間 (1回/3日) + 休薬2週間 | 0 ^a , 80, 400, 800 | 毒性所見なし ADA 発現あり (80 U/kg 群：1/10 例、400 U/kg 群：3/10 例、800 U/kg 群：7/10 例) ^c | 800 | 4.2.3.2-2 |
| 雌雄ラット (SD) | 静脈内 | 30日間 (連日) + 休薬2週間 | 0 ^a , 800, 1820 ^d | 毒性所見なし ADA 発現あり (800 IU/kg 群：1/10 例、1820 IU/kg 群：3/10 例) ^e | 1820 | 4.2.3.2-4 |
| 雌雄ラット (SD) | 静脈内 | 26週間 (1回/3日) + 休薬4週間 | 0 ^a , 80, 200, 400 | 死亡・瀕死屠殺：80 (雄 1/10 例)、200 (雄 1/10 例)、400 (雄 2/10 例) ^b 毒性所見なし ADA 発現あり (200 U/kg 群：1/10 例、400 U/kg 群：2/10 例) ^f | 400 | 4.2.3.2-5 |
| 雌雄 カニクイザル | 静脈内 | 4週間 (1回/週) + 休薬2週間 | 0 ^a , 80, 200, 400 | ≥200：血小板減少 (雌) 400：溶血性貧血、ビリルビン血症、LDH 高値、髄外造血、心臓の小血管中膜肥厚、腎臓のタンパク円柱 (いずれも雌) ^g ADA 発現あり (80 U/kg 群：4/10 例、200 U/kg 群：7/10 例、400 U/kg 群：10/10 例) ^h | 400 | 4.2.3.2-7 |

a：ナトリウム、カルシウム、塩素、ヒスチジン、マンニトール、スクロース、ポリソルベート 80 を含有する緩衝液。

b：本薬投与との関連性は低いものと判断されている。

c：ADA 陽性例のうち、80 U/kg 群の 1/1 例、400 U/kg 群の 3/3 例及び 800 U/kg 群の 3/7 例で中和抗体が認められたが、TK を評価した動物では ADAMTS13 活性の低下は認められなかった。

d：IU/kg

e：1820 IU/kg 群の ADA 陽性例の全例で中和抗体が認められたが、TK を評価した動物では ADAMTS13 活性の低下は認められなかった。

f：中和抗体は認められず、TK を評価した動物では ADAMTS13 活性の低下は認められなかった。

g：いずれの所見も中和抗体の発現に伴う ADAMTS13 の活性低下に起因する二次的変化と判断されている。

h：ADA 陽性例のうち、80 U/kg 群の 1/4 例、200 U/kg 群の 6/7 例、400 U/kg 群の 8/10 例で中和抗体が認められ、中和抗体発現例では ADAMTS13 活性の低下が認められた。

5.3 遺伝毒性試験

本薬はバイオテクノロジー応用医薬品であることから、ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はバイオテクノロジー応用医薬品であることから、ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、がん原性試験は実施されていない。

申請者は、本薬の投与は内因性タンパク質に相当するタンパク質の補充療法に該当すること、及び反復投与毒性試験においてがん原性を示唆する所見が認められていないことから、本薬の臨床使用に起因する発がんのリスクは低いと説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験、出生前及び出生後の発生に関する試験が実施された (表 14)。なお、申請者は、本薬はウサギの血漿中 VWF に対する切断活性を示さないこと (CTD 4.2.3.2-6)、

ADA 及び中和抗体の発現割合が高く、ADAMTS13 活性の低下が認められたことから、生殖発生毒性試験に用いることは適切ではないと説明している。

本薬の投与対象には 12 歳以上の小児が含まれるが、幼若動物を用いた試験は実施されていない。申請者は、以下の点を踏まえると、成人と 12 歳以上の小児で本薬の感受性に大きな差異があるとは考えられないと説明している。

- 新生児では、若年成人と比較して ADAMTS13 の血漿中濃度が著しく低い、生後 6 カ月までに成人と同程度となること (Blood 2001; 98: 2730-6)。
- ADAMTS13 の既知の生理的基質は VWF のみであり (Blood 2008; 112: 1713-9)、正期産児の血漿中 VWF 濃度は成人より高いものの、生後 6 カ月間で徐々に低下して生後 3 週間で成人と同様の分子量パターンに成熟すること (Thromb Res 2007; 119 Suppl 1: S4-S5)。

本薬投与に起因する毒性所見は認められず、生殖発生毒性試験の無毒性量 (400 U/kg/回) を投与したときの ADAMTS13 活性の曝露量 (C_{max} : 4.41 U/mL、 AUC_{last} : 97.6 U·h/mL) は、ヒトに定期補充療法で本薬 40 IU/kg を Q2W 投与したときの定常状態における ADAMTS13 活性の曝露量の推定値 ($C_{max, ss}$: 1.12 IU/mL、推定 $AUC_{last}^{4)}$: 11.7 IU·h/mL) と比較して、 C_{max} で 3.9 倍、AUC で 8.4 倍であった。

表 14：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 (U/kg/回) | 主な所見 | 無毒性量 (U/kg/回) | 添付資料 CTD |
|-------------------|------------|------|----------------------------|----------------------------|--|--|-------------|
| 受胎能及び胚・胎児発生試験 | 雌性ラット (SD) | 静脈内 | 交配前 2 週間～妊娠 16 日 (1 回/3 日) | 0 ^a 、80、200、400 | 親動物： 毒性所見なし 胚・胎児： 毒性所見なし ADA 発現なし | 親動物 一般毒性：400 生殖能：400 胚・胎児：400 | 4.2.3.5.1-2 |
| 出生前及び出生後の発生に関する試験 | 雌性ラット (SD) | 静脈内 | 妊娠 7 日～授乳 21 日 (1 回/3 日) | 0 ^a 、80、200、400 | 親動物： 毒性所見なし F1 出生児： 死亡・瀕死屠殺：80 (1/22 例)、 200 (1/24 例) ^b 毒性所見なし ADA 発現なし | 親動物 一般毒性：400 生殖能：400 胚・胎児：400 | 4.2.3.5.3-1 |

a：ナトリウム、カルシウム、塩素、ヒスチジン、マンニトール、スクロース、ポリソルベート 80 を含有する緩衝液。

b：本薬投与との関連性は低いものと判断されている。

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いて静脈内、動脈内、血管周囲及び皮下投与における局所刺激性が評価された (表 15)。いずれの投与経路においても、本薬の局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

なお、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も、投与部位に本薬の投与に関連する所見は認められなかった。

表 15：局所刺激性試験成績の概略

| 試験系 | 投与経路 | 投与期間 | 用量 | 主な所見 | 添付資料 CTD |
|-------------|--------------|------|--|----------------|-----------|
| 雌雄ウサギ (NZW) | 静脈内、動脈内、血管周囲 | 単回投与 | 0 ^a 、311 U/mL の濃度で静脈内、動脈内は 5 mL、血管周囲は 0.5 mL 投与 | 局所刺激性を示唆する所見なし | 4.2.3.6-1 |
| 雄性ウサギ (NZW) | 皮下 | 単回投与 | 0 ^a 、300 IU/mL の濃度で 1 mL 投与 | 局所刺激性を示唆する所見なし | 4.2.3.6-2 |

a：ナトリウム、カルシウム、塩素、ヒスチジン、マンニトール、スクロース、ポリソルベート 80 を含有する緩衝液。

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、非臨床の毒性評価において、本薬の臨床使用にあたり問題となるような所見は認められていないと判断した。

5.R.1 雄性生殖能に関する検討について

機構は、本薬の生殖発生毒性試験において、雄動物の生殖能に対する影響が検討されていないことから、本薬が雄性生殖能に与える影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬はヒト血漿内因性 ADAMTS13 と構造的及び機能的に同等のタンパク質である（「2.1.5.1 構造及び特性」の項参照）。ADAMTS13 は血管系に限定して存在しており、高いずり応力等によりアンフォールディングされた VWF に親和性が高く (Blood 2008; 112: 1713-9)、VWF 以外の生理的基質を介した作用は知られていない (Nat Commun 2019; 10: 3781)。さらに、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験における精子検査（運動能、形態及び精子細胞数）や、生殖器官重量及び雄性生殖器の病理組織学的検査において本薬投与の影響は認められなかった。以上より、本薬が雄性生殖能に影響を与える可能性はないと判断し、雄性生殖能に関する独立した生殖発生毒性試験の実施は不要と判断した。

機構は、雄性生殖能に関する独立した生殖発生毒性試験は実施されていないが、本薬の特性等に関する申請者の説明を踏まえると、本薬が雄性生殖能に影響を与える可能性は極めて低いと判断する。

5.R.2 提出された非臨床毒性試験に基づく本薬の毒性評価について

機構は、本薬は、Q97 天然型であるアパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）及び R97 変異型であるシナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）の 2 つの成分を含有することから、提出された各毒性試験成績に基づき、各成分の毒性が適切に評価されていると判断できるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。提出された各毒性試験に用いられた被験物質のロット中の両成分の含量の割合は、Q97 天然型が 30.2～37.7%、R97 変異型が 62.3～69.8%であった⁵⁾。提出された非臨床毒性試験において、各成分の含量の割合が最低値（それぞれ 30.2% 及び 62.3%）であった場合でも、無毒性量を投与したときの各成分の ADAMTS13 活性に基づく曝露量は、ヒトに Q97 天然型を 100% 又は R97 変異型を 100% 含有する本薬 40 IU/kg を Q2W 投与したときの定常状態における ADAMTS13 活性の曝露量の推定値 (AUC) と比較して、Q97 天然型では 2.5～67 倍、R97 変異型では 5.2～138 倍であり、各成

⁵⁾ ラットを用いた 30 日間反復投与毒性試験、ラットを用いた生殖発生毒性試験の予備試験 (CTD 4.2.3.5.1-1) 及びウサギを用いた皮下投与による局所刺激性試験に用いられた被験物質のロット中の Q97 天然型及び R97 変異型の含量の割合は不明である。

分について、いずれも十分な曝露下で毒性が評価されていると考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、提出された資料に基づきアパダムターゼ 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）の非臨床毒性は適切に評価されていると判断した。

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

本薬の PK は、血漿中の ADAMTS13 活性に基づき評価された。

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。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発過程において、製法Ⅱ製剤（製法 A 原薬）から製法Ⅲ製剤（製法 B 原薬）の間、製法Ⅲ製剤（製法 B 原薬）から製法Ⅳ製剤（製法 B 原薬）の間、製法Ⅳ製剤（製法 B 原薬）から製法Ⅴ製剤（製法 C 原薬）の間、製法Ⅴ製剤（製法 C 原薬）から市販予定製剤の間で、それぞれ原薬又は／及び製剤の製造工程が変更されたが、いずれも変更前後の品質特性に関する同等性／同質性が確認されている（「2.1.4 製造工程の開発の経緯」及び「2.2.3 製造工程の開発の経緯」の項参照）。国際共同第Ⅲ相試験（281102 試験）の PK-Ⅱ期で得られたデータから製法Ⅳ製剤と製法Ⅴ製剤は生物学的に同等であることが示されている（「6.1.1 製法Ⅳ製剤と製法Ⅴ製剤投与時の比較」の項参照）。国際共同第Ⅰ相試験（281101 試験）では製法Ⅱ製剤、国際共同第Ⅲ相試験（281102 試験）では製法Ⅲ製剤、製法Ⅳ製剤及び製法Ⅴ製剤、国際共同第Ⅲb 相継続投与試験（TAK-755-3002 試験）では製法Ⅴ製剤がそれぞれ使用された。

281101 試験において、血漿中の ADAMTS13 活性は、FRET-S-VWF73 を用いた蛍光アッセイ法、及び VWF73 ペプチドとグルタチオン-(S)-トランスフェラーゼからなる組換え融合タンパク質を基質に用いた ELISA により測定され、定量下限はそれぞれ 0.05 及び 0.0073 U/mL であった³⁾。281102 試験及び TAK-755-3002 試験において、血漿中の ADAMTS13 活性は、FRET-S-VWF73 を用いた蛍光アッセイ法により測定され、定量下限は 0.065 IU/mL であった。

血漿中の ADA は ELISA により測定された。

血漿中の ADA の本薬又は血漿由来 ADAMTS13 に対する中和活性は、FRET-S-VWF73 を用いた蛍光アッセイ法を用いた改良 Bethesda 法により評価された。ADAMTS13 活性を 50%低下させる ADA の力価を 1 BU と定義したとき、0.6 BU/mL 超を示した場合に中和抗体の産生ありと判定された。なお、治験責任医師が中和抗体を評価する必要があると判断した場合を除き、ADA 陽性と判定された検体についてのみ、本薬又は血漿由来 ADAMTS13 に対する中和活性の有無を評価することとされた。中和活性ありと判断された場合は、2～4 週間後に再検査を行って再度中和活性ありと判断された場合のみ、中和抗体陽性と判定された。

6.1.1 製法Ⅳ製剤と製法Ⅴ製剤投与時の比較（281102 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2017 年 10 月～実施中（2022 年 8 月 12 日データカットオフ））

281102 試験の PK-Ⅱ期において、クロスオーバー法（休薬期間：14 日間）により、製法Ⅳ製剤又は製法Ⅴ製剤を用いて本薬 40 IU/kg を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK が比較された（「7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項、図 1 参照）。製法Ⅳ製剤投与時に対する製法Ⅴ製剤投与時の ADAMTS13 活性の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、1.0181 [0.9676, 1.0713] 及び 1.0024 [0.9413,

1.0675]であった。また、製法V製剤を用いて本薬 40 IU/mL を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータは表 16 のとおりであり、ADAMTS13 活性 10%以上の持続時間は 5.8 ± 1.2 日であった。

表 16：本薬（製法V製剤）を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ

| 例数 | C_{max} (IU/mL) | t_{max}^a (h) | C_{ave} (IU/mL) | $AUC_{0-\infty}^b$ (IU·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL ^b (mL/h) | V_{ss}^b (mL) |
|----|----------------------|--------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|
| 23 | 1.15 ± 0.252 | 0.33 | 0.30 ± 0.066 | 57.57 ± 13.872 | 47.80 ± 13.697 | 53.7 ± 12.8 | 3295 ± 620 |

a：中央値、b：22例

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 先天性 TTP 患者を対象とした単回静脈内投与試験（281101 試験、CTD 5.3.3.2-1、実施期間 2014 年 9 月～2016 年 2 月）

日本人及び外国人の先天性 TTP 患者を対象に本薬 5、20 又は 40 U/kg を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータは、表 17 のとおりであった。

表 17：本薬を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ

| 投与量 (U/kg) | 例数 | C_{max} (U/mL) | t_{max}^a (h) | $AUC_{0-\infty}$ (U·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL (mL/h) | V_{ss} (mL) |
|---------------|----|---------------------|--------------------|------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| 5 | 3 | 0.080 ± 0.018 | 1.00 | — | — | — | — |
| 20 | 3 | 0.415 ± 0.149 | 0.33 | 19.5 ± 4.89 | 45.1 ± 21.2 | 72.8 ± 24.5 | 4240 ± 1230 |
| 40 | 7 | 0.957 ± 0.140 | 0.37 | 54.5 ± 14.9 | 60.5 ± 13.5 | 65.2 ± 24.2 | 5300 ± 1030 |

—：算出せず

a：中央値

いずれの症例においても、ADA は認められなかった。

6.2.1.2 本薬投与時と標準治療時の比較（281102 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2017 年 10 月～実施中（2022 年 8 月 12 日データカットオフ））

281102 試験の PK-I 期において、クロスオーバー法（休薬期間：14 日間）により、本薬 40 IU/kg 又は標準治療薬を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK が比較された（「7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項、図 1 参照）。本薬 40 IU/kg 又は標準治療薬を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18：本薬 40 IU/kg 又は標準治療薬を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ

| | 例数 | C_{max} (IU/mL) | t_{max}^a (h) | AUC_{all}^b (IU·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | CL (mL/h) | V_{ss} (mL) |
|-------------|----|----------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-------------------|------------------|
| 本薬 40 IU/kg | 34 | 1.01 ± 0.240 | 0.33 | 44.40 ± 11.124 | 47.12 ± 11.397 | 61.6 ± 14.2^c | 3844 ± 898^c |
| 標準治療 | 36 | 0.19 ± 0.106 | 3.44 | 10.60 ± 8.136^c | 62.66 ± 28.281^d | $39.2, 88.7^e$ | $2850, 8140^e$ |

a：中央値

b：標準治療下において $AUC_{0-\infty}$ が算出された症例は 2 例のみであった。

c：32 例、d：23 例、e：個別値を記載

6.2.1.3 PPK解析 (CTD 5.3.3.5-1)

先天性 TTP 患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (281101 試験)、国際共同第 III 相試験 (281102 試験) 及び国際共同第 IIIb 相継続投与試験 (TAK-755-3002 試験) における被験者 65 例から得られた 2462 点の ADAMTS13 活性のデータを用いて PPK 解析が実施された。本薬 (製法 IV 製剤又は製法 V 製剤)、標準治療薬 (FFP 又は S/D 処理血漿) 又は血液凝固第 VIII 因子/VWF 濃縮製剤投与後の ADAMTS13 活性は一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述され、標準治療薬の場合には、投与前に測定された ADAMTS13 活性の実測値を考慮してモデル化された。

PPK 解析の対象集団の主な背景因子の分布は、年齢は 6 歳未満 4 例、6 歳以上 12 歳未満 4 例、12 歳以上 18 歳未満 6 例、18 歳以上 51 例、性別は男性 26 例、女性 39 例、人種は白人 40 例、黒人 2 例、アジア人 11 例、Multiple 1 例、不明 11 例、民族はヒスパニック/ラテン 1 例、非ヒスパニック/ラテン 54 例、不明 10 例、血液型は O 型 22 例、A 型 24 例、B 型 10 例、AB 型 8 例、不明 1 例、体重は 68.7 [18.3, 130] kg (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、身長は 165 [99.0, 190] cm、BMI は 24.2 [14.6, 52.5] kg/m²、体表面積は 1.77 [0.723, 2.50] m²、血小板数は 205 [20.0, 442] (×10⁹/L)、ヘマトクリット値は 0.390 [0.242, 0.517] g/L、ヘモグロビン値は 133 [81.0, 167] g/L、ALT は 13.0 [5.00, 53.9] U/L、AST は 18.0 [11.0, 189] U/L、アルブミンは 46.0 [38.0, 63.1] g/L、ALP は 75.0 [30.0, 356] U/L、ビリルビンは 0.468 [0.175, 3.74] mg/dL、CL_{cr} は 106 [31.3, 219] mL/min、eGFR は 95.8 [23.5, 464] mL/min/1.73 m²、であった。基本モデルには、CL、Q (コンパートメント間のクリアランス)、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。内因性要因について、共変量として上記の背景因子の影響が検討されたが、体重を除いて、CL、Q、V_c 及び V_p に有意な影響を及ぼす内因性要因は認められず、追加の共変量は組み込まれなかった。また、外因性要因について、各投与時の ADAMTS13 活性を本薬の製剤の違い (製法 IV 製剤と製法 V 製剤) 及び治療対応の違い (本薬と標準治療薬又は血液凝固第 VIII 因子/VWF 濃縮製剤) により相対的に補正した。

最終モデルの PK パラメータの母集団平均 (相対標準偏差%) は、CL 0.0398 L/h (10.7%)、Q は 0.0456 L/h (12.1%)、V_c は 2.69 L (4.99%)、V_p は 3.71 L (51.4%) であった。本薬の製法 V 製剤投与時と比較して、本薬の製法 IV 製剤投与時では 7.37%、標準治療薬投与時では 39.0%、血液凝固第 VIII 因子/VWF 濃縮製剤では 93.3% 低い ADAMTS13 活性を示すように補正された。

最終モデル及び PPK 解析の対象集団のデータを用いて、以下のシミュレーションが実施された。

- 日本人及び外国人の先天性 TTP 患者に本薬 (製法 V 製剤) 40 IU/kg 又は標準治療薬 (ADAMTS13 活性として 10 IU/kg) を Q2W 又は QW で静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータの推定値は、表 19 のとおりであった。

表 19：日本人及び外国人の先天性 TTP 患者に本薬又は標準治療薬を投与したときの

ADAMTS13 活性の PK パラメータの推定値

| | 投与間隔 | C _{max, ss} (IU/mL) | | C _{ave, ss} (IU/mL) | | ADAMTS13活性 10%以上の持続時間 (日) | |
|----------------|------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|---------------|------------------------------|--------------|
| | | 日本人 (7例) | 外国人 (58例) | 日本人 (7例) | 外国人 (58例) | 日本人 (7例) | 外国人 (58例) |
| 本薬 40 IU/kg | Q2W | 1.03±0.253 | 1.13±0.273 | 0.180±0.0245 | 0.221±0.104 | 7.85±1.34 | 9.13±2.60 |
| | QW | 1.14±0.260 | 1.27±0.316 | 0.359±0.0488 | 0.436±0.188 | 7.00±0 | 6.98±0.162 |
| 標準治療 | Q2W | 0.150±0.0358 | 0.165±0.0388 | 0.0272±0.00370 | 0.0335±0.0158 | 0.539±0.283 | 0.861±0.874 |
| | QW | 0.167±0.0368 | 0.187±0.0457 | 0.0544±0.00738 | 0.0661±0.0286 | 0.814±0.281 | 1.34±1.41 |

- 先天性 TTP 患者に本薬（製法 V 製剤）40 IU/kg を Q2W 又は QW で静脈内投与したときの、年齢区分別（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上の別）の ADAMTS13 活性の PK パラメータの推定値は、表 20 のとおりであった。

表 20：年齢区分別の ADAMTS13 活性の PK パラメータの推定値

| 年齢区分 | 例数 | C _{max, ss} (IU/mL) | | C _{ave, ss} (IU/mL) | | ADAMTS13活性 10%以上の持続時間 (日) | |
|---------|----|---------------------------------|-------------|---------------------------------|--------------|------------------------------|---------------|
| | | Q2W | QW | Q2W | QW | Q2W | QW |
| 6 歳未満 | 4 | 0.901±0.120 | 0.978±0.129 | 0.135±0.0154 | 0.270±0.0308 | 5.48±0.800 | 6.69±0.616 |
| 6～11 歳 | 4 | 1.13±0.193 | 1.25±0.204 | 0.186±0.0332 | 0.372±0.0660 | 8.19±2.19 | 7.00±0 |
| 12～17 歳 | 6 | 0.995±0.113 | 1.10±0.115 | 0.174±0.00896 | 0.348±0.0179 | 7.45±0.447 | 7.00±0 |
| 18 歳以上 | 51 | 1.15±0.288 | 1.30±0.328 | 0.230±0.107 | 0.454±0.193 | 9.51±2.48 | 7.00±0.000586 |

6.2.1.4 ER 解析 (CTD 5.3.3.5-1)

先天性 TTP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (281102 試験) の定期補充療法コホートの第 1 期及び第 2 期における mFAS (12 歳未満 6 例、12 歳以上 18 歳未満 4 例、18 歳以上 31 例) から得られた、血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血等の発現件数に関するデータ、並びに PPK モデル (「6.2.1.3 PPK 解析」の項参照) に基づく C_{ave, ss} の個別推定値 (第 1 期又は第 2 期の平均値) を用いて、ER 解析が実施された。

血小板減少症の発現件数は、ER 関係をシグモイド E_{max} モデルにより表した変量効果を含むポアソンモデルにより記述された。また、微小血管障害性溶血性貧血の発現件数は、ER 関係を線形モデルにより表した変量効果を含むポアソンモデルにより記述された。共変量として年齢の影響が検討されたが、いずれのモデルにおいても年齢は共変量に組み込まれなかった。

血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の発現件数に対する ER 解析の結果、先天性 TTP 患者に本薬 40 IU/kg を Q2W 若しくは QW、又は標準治療薬 (ADAMTS13 活性として 10 IU/kg) を投与したときの血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の発現件数が 0 となる確率の推定値は、それぞれ表 21 及び表 22 のとおりであった。

表 21：血小板減少症の発現件数が 0 となる確率の推定値

| C _{ave, ss} の分布 | 標準治療 | | 本薬Q2W (40 IU/kg) | | 本薬QW (40 IU/kg) | |
|--------------------------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| | C _{ave, ss} (IU/mL) | 確率 (%) | C _{ave, ss} (IU/mL) | 確率 (%) | C _{ave, ss} (IU/mL) | 確率 (%) |
| 5%tile | 0.0155 | 12.2 | 0.130 | 70.8 | 0.239 | 71.6 |
| 10%tile | 0.0184 | 18.3 | 0.137 | 70.9 | 0.256 | 71.6 |
| 25%tile | 0.0277 | 38.3 | 0.155 | 71.2 | 0.288 | 71.7 |
| 50%tile | 0.0398 | 54.6 | 0.176 | 71.3 | 0.332 | 71.7 |
| 75%tile | 0.0491 | 60.9 | 0.206 | 71.5 | 0.351 | 71.7 |
| 90%tile | 0.0863 | 69.0 | 0.249 | 71.6 | 0.424 | 71.8 |
| 95%tile | 0.121 | 70.6 | 0.396 | 71.7 | 0.427 | 71.8 |

表 22：微小血管障害性溶血性貧血の発現件数が 0 となる確率の推定値

| C _{ave, ss} の分布 | 標準治療 | | 本薬Q2W (40 IU/kg) | | 本薬QW (40 IU/kg) | |
|--------------------------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| | C _{ave, ss} (IU/mL) | 確率 (%) | C _{ave, ss} (IU/mL) | 確率 (%) | C _{ave, ss} (IU/mL) | 確率 (%) |
| 5%tile | 0.0155 | 68.3 | 0.130 | 80.9 | 0.239 | 88.6 |
| 10%tile | 0.0184 | 68.7 | 0.137 | 81.5 | 0.256 | 89.5 |
| 25%tile | 0.0277 | 69.9 | 0.155 | 83.0 | 0.288 | 91.0 |
| 50%tile | 0.0398 | 71.4 | 0.176 | 84.6 | 0.332 | 92.7 |
| 75%tile | 0.0491 | 72.6 | 0.206 | 86.6 | 0.351 | 93.4 |
| 90%tile | 0.0863 | 76.7 | 0.249 | 89.1 | 0.424 | 95.4 |
| 95%tile | 0.121 | 80.1 | 0.396 | 94.7 | 0.427 | 95.5 |

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本薬の PK について

肝機能障害患者及び腎機能障害患者が本薬の PK に及ぼす影響を評価するための臨床薬理試験は実施されていない。

申請者は、PPK 解析においてベースライン時の eGFR は ADAMTS13 活性の PK パラメータ (CL) に対して有意な影響を及ぼさなかったこと (「6.2.1.3 PPK 解析」の項参照) に加えて、本薬の分子量 (173 kDa)、並びに分布、代謝及び排泄の特性 (「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」の項参照) を踏まえると、肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、以下の点から、ADAMTS13 活性の PK に対する人種及び民族の影響はないと考える旨説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験(281102 試験)において、本薬 40 IU/kg を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータについて日本人と外国人の間で大きな違いは認められなかったこと(表 23)。

表 23：日本人又は外国人に本薬 40 IU/kg を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ

| | 例数 | C _{max} (IU/mL) | t _{max} ^a (h) | AUC _{0-∞} (IU·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/h) | V _{ss} (mL) |
|-----|----|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|
| 日本人 | 5 | 1.05±0.30 | 0.33 | 53.88±9.78 ^b | 49.69±18.37 | 50±10 ^b | 3480±480 ^b |
| 外国人 | 29 | 1.00±0.23 | 0.33 | 49.46±11.27 ^c | 46.68±10.17 | 60±10 ^c | 3900±940 ^c |

a：中央値、b：4 例、c：28 例

- PPK モデルを用いたシミュレーションの結果、本薬を反復静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータ ($C_{max,ss}$ 、 $C_{ave,ss}$ 、ADAMTS13 活性 10%以上の持続時間) の推定値は日本人と外国人で同程度であったこと (「6.2.1.3 PPK 解析」の項参照)。
- 先天性 TTP 患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (281101 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (281102 試験) 及び TAK-755-3002 試験) に基づく PPK 解析の結果、ADAMTS13 活性の PK に有意な影響を及ぼす共変量として人種及び民族は選択されなかったこと (「6.2.1.3 PPK 解析」の項参照)。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬を投与したときの ADAMTS13 活性の PK に日本人と外国人の間で大きな違いは認められていないと判断する。

6.R.2 国際共同第 III 相試験における用法・用量の設定根拠について

申請者は、国際共同第 III 相試験 (281102 試験) における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。急性 TTP イベント及び血小板減少症や微小血管障害性溶血性貧血等の個別の TTP 症状と ADAMTS13 活性の関係は十分に検討されておらず、その相関性は明確でないことが報告されている (J Clin Med 2023; 12: 3365)。一方で、先天性 TTP は ADAMTS13 遺伝子異常に起因する ADAMTS13 の活性の著減 (ADAMTS13 活性が 10%未満) により引き起こされるため、ADAMTS13 を補充し、ADAMTS13 活性を速やかに正常範囲 (50%~150%) に到達させることにより、疾患の原因に直接対処することが可能となる。したがって、急性 TTP イベントの発症抑制及び急性 TTP イベント発症時の治療を目的とする際の本薬の用法・用量は、ADAMTS13 活性の C_{max} が正常範囲に到達することを指標に設定することが適切と考えた。

281102 試験における急性 TTP イベントの発症抑制を目的とした定期補充療法コホートの用法・用量は、以下のように設定した。国際共同第 I 相試験 (281101 試験) において、本薬 40 IU/kg を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の C_{max} は概ね 1 IU/mL (100%) であり、FFP 投与時の ADAMTS13 活性より高い曝露量が得られると考えた。また、当該試験で得られた ADAMTS13 活性の PK パラメータ (表 17) に基づくシミュレーションの結果から、本薬 40 IU/kg を Q2W で反復静脈内投与した場合には、ADAMTS13 活性の C_{max} は 0.9~1.25 IU/mL (90%~125%) となることが推定され、ADAMTS13 活性の正常範囲 (50%~150%) 内の曝露量が得られることが示唆された。したがって、定期補充療法コホートにおける本薬の投与量は 40 IU/kg とし、投与頻度は標準治療薬と同様に Q2W 又は QW とすることとした。

281102 試験における急性 TTP イベントに対する治療を目的としたオンデマンド療法コホートの用法・用量は、以下のように設定した。急性増悪時には、ADAMTS13 活性を速やかに正常範囲まで上昇させ、回復するまで正常範囲を維持することが重要と考えた。急性/亜急性 TTP イベントは感染症等の誘発因子と同時に発現することが多く、イベントの持続期間には疾患増悪のリスクが高いことから、後天性 TTP 患者では最初に血小板数が正常化してから少なくとも 48 時間は血漿交換を継続することが推奨されている (Renal Replacement Therapy 2023; 9: 25、Blood 2021; 137: 733-42 等)。先天性 TTP 患者でも同様の治療方針を採ることが適切であり、急性 TTP イベントが消失した後も 2 日間は本薬による治療を継続することが適切と考えた。281101 試験のデータに基づくシミュレーション結果では、1 日目に 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3 日目から 5 日目まで 15 IU/kg を 1 日 1 回投与した場合、各測定時点の ADAMTS13 活性の C_{max} の平均値を正常範囲内である 0.8 IU/mL (80%) 超に維持することが可能であることが示唆された。したがって、オンデマンド療法コホートでは、急性 TTP イベント発症後 1 日目に 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3 日目以降はイベント回復後 2 日目まで 15 IU/kg を 1 日 1 回投与することとした。

281102 試験の結果、PK- I 期では、本薬 40 IU/kg 又は標準治療薬を単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の C_{max} はそれぞれ 1.01 及び 0.19 IU/mL、 AUC_{all} はそれぞれ 44.4 及び 10.6 IU·h/mL であり、本薬投与時の ADAMTS13 活性の曝露量は標準治療時の約 5 倍であった（表 18）。PPK 解析において、本薬 40 IU/kg を Q2W 又は QW で投与したときの C_{max} は約 1 IU/mL（100%）と推定されたこと（表 19）、ER 解析において、血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の発現件数は ADAMTS13 活性の C_{ave} に相関することが示されており、血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血に対して高い確率で発症抑制効果が示される曝露量（ C_{ave} ）が得られることが示唆されたことから（表 21 及び表 22）、定期補充療法コホートにおける本薬の用法・用量は、急性 TTP イベントの発症を抑制するのに十分な用法・用量であったと考える。

281102 試験のオンデマンド療法コホートでは、標準治療群の ADAMTS13 活性の C_{max} は 0.1～0.4 IU/mL の範囲であったのに対し、本薬群の 2 例⁶⁾ のいずれにおいても、ADAMTS13 活性の C_{max} が速やかに 0.8 IU/mL（80%超）に到達し、ADAMTS13 活性の C_{max} について上述のシミュレーション結果と概ね同様のプロファイルが得られ、いずれの症例も良好な有効性及び安全性が認められたことから、オンデマンド療法コホートにおける本薬の用法・用量は、急性 TTP イベントに対する治療として適切な用法・用量であったと考える。

機構は、以下のように考える。急性 TTP イベントの発症抑制及び急性 TTP イベント発現時の治療を目的とする際の本薬の用法・用量は、ADAMTS13 活性の C_{max} が正常範囲に到達することを指標に設定されたが、現時点で得られている知見からは、急性 TTP イベントの発症抑制及び急性 TTP イベント発現時の治療において、ADAMTS13 活性の C_{max} が特定の閾値に到達することの臨床的意義は明らかとはいえない。

一方で、以下の点を踏まえると、先天性 TTP 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（281102 試験）の定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートで設定した本薬の用法・用量は、ADAMTS13 活性の曝露量の観点からは一定の合理性があると判断する。

- 定期補充療法について、281102 試験の定期補充療法コホートでは、本薬投与により標準治療を上回る ADAMTS13 活性の曝露量が得られており、TTP の診断基準の一つである「ADAMTS13 活性が 10%未滿」の状態を回避した期間（ADAMTS13 活性 10%以上の持続時間）は標準治療時よりも本薬投与時で長く（表 19）、標準治療を上回る ADAMTS13 活性の推移が得られると判断できること。
- 一時補充療法について、投与後速やかに ADAMTS13 活性を上昇させ、急性増悪時の症状が回復するまで ADAMTS13 活性を正常範囲付近に維持することを意図して本薬の用法・用量を設定しており、結果として、281102 試験のオンデマンド療法コホートの本薬群に組み入れられた 2 例において概ね想定どおり ADAMTS13 活性が推移したこと。

ADAMTS13 活性の曝露量と、臨床的有効性及び安全性との関係は明らかでないことから、本薬の推奨用法・用量の妥当性については、臨床試験における実際の用法・用量、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.6 用法・用量について」の項参照）。

⁶⁾ オンデマンド療法における検討用法・用量に従い本薬が投与され、投与期間は 4 日間又は 6 日間であった。

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 24 に示す 3 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 24：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 | 国際共同 | 281101 試験 | I | 先天性 TTP 患者 | 16 例 ^a | 本薬 5、20 又は 40 U/kg を単回静脈内投与 | 安全性 PK |
| | 国際共同 | 281102 試験 (実施中) | III | 先天性 TTP 患者 | <定期補充療法 コホート> 48 例 ^b <オンデマンド 療法コホート> 5 例 ^b | <PK-I 期> クロスオーバー法（休薬期間：14 日間）により、標準 治療薬 ^c 又は本薬 40 IU/kg を単回静脈内投与 <PK-II 期> クロスオーバー法（休薬期間：14 日間）により、本薬 の製法Ⅳ製剤（製法 B 原薬）又は製法Ⅴ製剤（製法 C 原薬）40 IU/kg を単回静脈内投与 <PK-III 期> 本薬 40 IU/kg を単回静脈内投与 <定期補充療法コホート> 第 1 期及び第 2 期：クロスオーバー法により標準治療 薬 ^c 又は本薬 40 IU/kg を Q2W 又は QW で、6 カ月間静 脈内投与 第 3 期：本薬 40 IU/kg を Q2W 又は QW で、6 カ月間 静脈内投与 <オンデマンド療法コホート> 標準治療薬 ^c 、又は 1 日目に本薬 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3 日目に降急性 TTP イベントの回復後 2 日 目までは 15 IU/kg を 1 日 1 回静脈内投与 | 有効性 安全性 PK |
| | 国際共同 | TAK-755- 3002 試験 (実施中) | IIIb | 先天性 TTP 患者 | <定期補充療法 コホート> 36 例 ^a <オンデマンド 療法コホート> 0 例 ^a | <定期補充療法コホート> 本薬 40 IU/kg を Q2W 又は QW で、静脈内投与 <オンデマンド療法コホート> 1 日目に本薬 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3 日目に降 急性 TTP イベントの回復後 2 日目までは 15 IU/kg を 1 日 1 回静脈内投与 | 安全性 有効性 |

a：登録例数

b：無作為化例数

c：標準治療薬は、治験担当医師が推奨する用法・用量で投与することとされた。

7.1 国際共同第 I 相試験（281101 試験、CTD 5.3.3.2-1、実施期間 2014 年 9 月～2016 年 2 月）

先天性 TTP 患者を対象に、本薬 5、20 又は 40 U/kg を単回静脈内投与したときの安全性及び PK を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内外 13 施設で実施された〔目標症例数 14 例（5 U/kg 群 3 例、20 U/kg 群 3 例、40 U/kg 群 8 例）〕。

主な選択基準は、以下に該当する 12 歳以上 65 歳以下の先天性 TTP 患者とされ、妊婦及び授乳婦は除外された。

- 過去又はスクリーニング時に、分子遺伝学的検査及び ADAMTS13 活性⁷⁾ が 6%未満であることにより先天性 ADAMTS13 欠乏症を有することが確認されている患者

⁷⁾ 標準治療による定期補充療法を受けている場合は、スクリーニング時に ADAMTS13 活性が 6%を超えていてもよい。

- ADAMTS13 の PK 評価に影響する、クリオプレシピテート製剤、FFP 又は他の ADAMTS13 含有製剤の投与を治験薬投与前に少なくとも 10 日間中断できる患者
- スクリーニング時に重度の TTP の徴候が認められない患者。LDH が ULN の 3 倍以下又は血小板数が 100,000/ μ L 以上の患者については、安定していれば登録可能とされた。
- 18 歳以上ではカルノフスキースコアが 60%以上、18 歳未満ではランスキースコアが 70%以上の患者

登録された 16 例（本薬 5 U/kg 群 3 例、20 U/kg 群 4 例、40 U/kg 群 9 例、以下同順）のうち治験薬が投与された 15 例（3 例、3 例、9 例）が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は本薬 20 U/kg 群の 1 例であり、中止理由は治験実施計画書に規定された期間に治験薬を投与されなかったためであった。

有害事象は、本薬 5 U/kg 群、20 U/kg 群及び 40 U/kg 群でそれぞれ 100%（3/3 例）、66.7%（2/3 例）及び 77.8%（7/9 例）（以下同順）に認められた。複数例に発現した有害事象は、頭痛（33.3%（1/3 例）、33.3%（1/3 例）、0%（0/9 例））、浮動性めまい（33.3%（1/3 例）、0%（0/3 例）、11.1%（1/9 例））、鼻咽頭炎（33.3%（1/3 例）、0%（0/3 例）、22.2%（2/9 例））であった。

死亡、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 国際共同第Ⅲ相試験（281102 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2017 年 10 月～実施中（2022 年 8 月 12 日データカットオフ：中間解析））

先天性 TTP 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を標準治療と比較することを目的として、無作為化非盲検比較試験が国内外 34 施設で実施された [目標症例数 57 例⁸⁾（定期補充療法コホート 48 例：18 歳以上 36 例、18 歳未満 12 例（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、6 歳未満各 4 例）、オンデマンド療法コホート 9 例：18 歳以上 6 例、18 歳未満 3 例）]。本試験は、本薬に ADAMTS13 タンパク質の天然型（Q97 天然型、アパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え））だけでなく変異型（R97 変異型、シナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え））が含まれることが判明したことにより、2017 年 11 月から 2019 年 7 月まで自主的に試験が中断された。

本試験は、本薬の急性 TTP イベントの発現抑制効果を検討する定期補充療法コホート及び急性 TTP イベントを発現した患者を対象に治療効果を検討するオンデマンド療法コホートから構成された。なお、本試験の定期補充療法コホートへの患者の登録は、年齢区分（18 歳以上、12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、6 歳未満）ごとに、高年齢から段階的に組み入れる計画とされた⁹⁾。

定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートのいずれも、主な選択基準は、以下に該当する 70 歳以下の先天性 TTP 患者とされた。定期補充療法コホートでは、前回の標準治療による定期補充療法から 1 週間以上の休薬期間後に適格性を確認することとされた。

- 過去又はスクリーニング時に、分子遺伝学的検査及び ADAMTS13 活性¹⁰⁾ が 10%未満であることにより先天性 ADAMTS13 欠乏症を有することが確認されている患者

⁸⁾ 治験実施計画書初版（2017 年 2 月 13 日付）において、目標症例数は、実施可能性に基づき、定期補充療法コホートで 24～40 例（うち 18 歳未満 9 例以上）、オンデマンド療法コホートで 6～20 例と設定された。その後、イベント発現率の推定精度、患者の登録状況等を考慮して治験実施計画書が複数回改訂され、最終的な目標症例数は、定期補充療法コホートで 48 例、オンデマンド療法コホートで 9 例と設定された（治験実施計画書第 11 版（2021 年 2 月 24 日付））。

⁹⁾ 治験実施計画書第 11 版（2021 年 2 月 24 日付）において、12 歳以上の患者における安全性情報等を踏まえたデータモニタリング委員会による提言に基づき、12 歳未満の患者に対する段階的な組入れは撤廃された。

¹⁰⁾ 標準治療による定期補充療法を受けている患者は、スクリーニング時に ADAMTS13 活性が 10%を超えていてもよい。

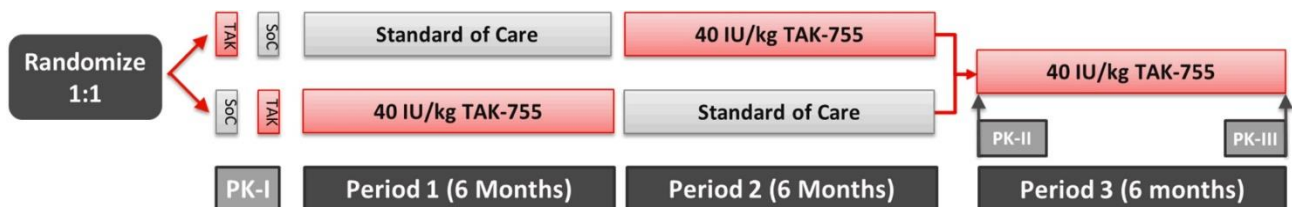
- (定期補充療法コホートのみ) スクリーニング時に、重度の TTP の徴候 (血小板数が 100,000/μL 未満及び ULN の 2 倍を超える LDH の増加) が認められない患者
- (定期補充療法コホートのみ) 標準治療による定期補充療法を受けている、又は 1 回以上の TTP イベントの発現歴があり、標準治療による定期補充療法に対する忍容性がある患者
- 16 歳以上ではカルノフスキースコアが 70% 以上、16 歳未満ではランスキースコアが 80% 以上の患者

主な除外基準は、以下のとおりであった。

- 後天性 TTP 等の他の TTP 様疾患と診断されている患者
- (定期補充療法コホートのみ) スクリーニング前 30 日以内に急性 TTP エピソードを発現した患者
- スクリーニング時に ADAMTS13 に対するインヒビター発現の既往がある又は発現が認められる患者
- 女性の場合、登録時に妊娠中又は授乳中の患者

定期補充療法コホートは、本薬又は標準治療による定期補充療法の有効性及び安全性をクロスオーバー法により評価する各 6 カ月間¹¹⁾ の第 1 期及び第 2 期、並びに本薬による定期補充療法の有効性及び安全性を評価する 6 カ月間の第 3 期¹²⁾ から構成された (図 1)。

第 1 期の前に、本薬又は標準治療薬を単回静脈内投与したときの PK (ADAMTS13 活性) が評価された (PK-I 期、クロスオーバー法)。さらに、第 2 期の後に、一部の患者を対象に、製法Ⅳ製剤 (製法 B 原薬) 及び製法Ⅴ製剤 (製法 C 原薬) を単回静脈内投与した後の PK (ADAMTS13 活性) の同等性評価 (PK-II 期¹³⁾、クロスオーバー法) が実施され、第 3 期の本薬最終投与後に、本薬の長期投与後の PK 評価 (PK-III 期¹⁴⁾) が実施された (PK-I 期における PK については「6.2.1.2 本薬投与時と標準治療時の比較」の項、PK-II 期における PK については「6.1.1 製法Ⅳ製剤と製法Ⅴ製剤投与時の比較」の項参照)。



TAK-755 : 本薬、SoC : 標準治療

図 1 : 281102 試験の定期補充療法コホートの試験デザインの概略

¹¹⁾ 治験実施上又は医学的な理由により 6 カ月終了時に次の期間に移行できない場合、第 1 期及び第 2 期の期間を計 7 カ月まで延長することができる。治験を中断した 2017 年 11 月までに登録した患者の場合は、治験再開まで第 1 期を最大 24 カ月まで延長することができる。

¹²⁾ TAK-755-3002 試験への登録が開始されるまでは、281102 試験を継続することとされた。

¹³⁾ PK-I 期に製法Ⅳ製剤 (製法 B 原薬) の投与を受けた患者 (2021 年 9 月 30 日より前にスクリーニングを受けた患者) が対象とされた。

¹⁴⁾ PK-I 期に製法Ⅴ製剤 (製法 C 原薬) の投与を受けた患者 (2021 年 10 月 1 日以降にスクリーニングを受けた患者)、12 歳未満の患者、QW 投与の患者、及びオンデマンド療法コホートで製法Ⅴ製剤 (製法 C 原薬) の投与を受けて定期補充療法コホートに移行した患者が対象とされ、これらに該当しない第 3 期に製法Ⅴ製剤 (製法 C 原薬) の投与を受けた患者は任意参加とされた。

患者は、PK-I 期開始前に、第 1 期に標準治療薬及び第 2 期に本薬を投与する集団（以下、「標準治療－本薬集団」）と、第 1 期に本薬及び第 2 期に標準治療薬を投与する集団（以下、「本薬－標準治療集団」）に、1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

定期補充療法コホートにおける治験薬の用法・用量は、標準治療薬については治験担当医師が推奨する用法・用量¹⁵⁾、本薬については 1 回 40 IU/kg (±4 IU/kg) を Q2W 又は QW¹⁶⁾ で投与することとされた。以下のいずれかに該当した場合には、標準治療薬では用量を増量又は投与頻度を増加し、本薬では投与頻度を Q2W から QW に変更することとされた。

- 急性 TTP イベントが 1 回発現した場合
- 以下のいずれかの臨床検査値の逸脱が独立して 2 回起こった場合
 - ベースライン値の 25% 以上の血小板数の減少又は血小板数が 150,000/μL 未満
 - ベースライン値の 1.5 倍を超える又は ULN の 1.5 倍を超える LDH の増加
- 以下のいずれかの TTP に関連する徴候又は症状（血小板数又は LDH の変動の有無は問わない）が独立して 3 回発現した場合
 - 神経学的症状（錯乱、発声障害、構語障害、痙攣発作等の局所的又は全身的な運動症状）が発現したと治験担当医師が判断した場合
 - 腹痛
 - ベースライン値の 1.5 倍を超える血清クレアチニンの増加

定期補充療法期間中に急性 TTP イベントが発現した場合は、標準治療薬又は本薬をオンデマンド療法コホートの用法・用量（後述）で投与することとされた。また、定期補充療法期間中に亜急性 TTP イベントが発現した場合は、1 日量の標準治療薬又は本薬 40 IU/kg を 1 又は 2 回追加投与することが可能とされた。

オンデマンド療法コホートでは、治験担当医師が急性 TTP イベントの発現を疑った患者を登録することとされ、患者は標準治療群又は本薬群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。登録後に中央検査機関による臨床検査値（血小板数及び LDH）に基づき急性 TTP イベントの定義（表 25）への該当性が判断され、急性 TTP イベントの定義に該当しないことが確認された場合は、有効性解析対象から除外することとされた。

本試験における TTP イベント及び TTP 症状の定義は、表 25 のとおりとされた。

¹⁵⁾ 投与頻度は、Q2W 又は QW が推奨され、Q3W は許容されるが推奨されなかった。

¹⁶⁾ 投与頻度は、前治療として標準治療薬を QW で投与していた場合は QW、QW 以外で投与していた場合は Q2W で投与することとされた。

表 25：TTP イベント及び TTP 症状の定義

| 基準 | 急性 TTP イベント | 亜急性 TTP イベント | 個別の TTP 症状 |
|------------------|---|---|--|
| | | ①及び②の両方に該当する。 | ①～③のうち、少なくとも 2 つに該当する。なお、①又は②のうち少なくとも一方を含む必要がある。 |
| ①血小板減少症 | ベースライン値の 50%以上の血小板数の減少又は血小板数が 100,000/ μ L 未満 | ベースライン値の 25%以上の血小板数の減少又は血小板数が 150,000/ μ L 未満 | |
| ②微小血管障害性溶血性貧血 | ベースライン値の 2 倍を超える又は ULN の 2 倍を超える LDH の増加 | ベースライン値の 1.5 倍を超える又は ULN の 1.5 倍を超える LDH の増加 | |
| ③TTP に関連する徴候又は症状 | | <ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害^a ・神経学的症状^b ・腹痛^c ・その他 TTP 症状^d | |

各患者について、同日に複数の症状が同一の TTP 症状の基準を満たす場合（例：複数の頭痛又は複数の採血で血小板数が低値）は、1 つの症状のみをカウントした。ただし、同日の複数の症状が異なる TTP 症状の基準を満たす場合（例：血小板数の低値及び頭痛）は、複数の症状としてカウントした。

a：ベースライン値の 1.5 倍を超える血清クレアチニンの増加

b：MedDRA SOC「神経系障害」、MedDRA HLGT「視覚障害」、MedDRA PT「易刺激性」に該当する事象

c：MedDRA HLT「消化管痛および腹部痛」に該当する事象のうち、口腔/咽頭に関連する事象を除く事象

d：血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害、神経学的症状、腹痛以外の TTP と関連あり（又は関連があるかもしれない）と判断された有害事象

オンデマンド療法コホートにおける治験薬の用法・用量は、標準治療薬については治験担当医師が推奨する用法・用量とされ、本薬については 1 日目に 40 IU/kg (\pm 4 IU/kg)、2 日目に 20 IU/kg (\pm 2 IU/kg)、3 日目以降急性 TTP イベントの回復¹⁷⁾ 後 2 日目までは 15 IU/kg (\pm 1.5 IU/kg) を 1 日 1 回投与することとされた。急性 TTP イベントが回復した時点で、患者は試験を完了するか、定期補充療法コホートに移行¹⁸⁾ するかを選択することとされた。

治験実施計画書初版（2017 年 2 月 13 日付）において、中間解析の実施時点は定期補充療法コホートの 24 例が第 2 期を完了した時点で実施することとされたが、治験開始後に治験実施計画書が複数回改訂され、最終的に、定期補充療法コホートの 12 歳以上の患者の計 30 例が第 3 期を完了した時点（データカットオフ時点）で、定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートに組み入れられた全患者を対象に中間解析を実施することとされた（治験実施計画書第 11 版（2021 年 2 月 24 日付））。

① 定期補充療法コホート

<全体集団>

無作為化された 48 例（標準治療－本薬集団 26 例、本薬－標準治療集団 22 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。後天性 TTP であることが判明した 1 例を除く 47 例（25 例、22 例）が FAS とされた。FAS のうち、治験中断前に登録され、本薬－標準治療集団に無作為割付けされたが、本薬が入手できなかったために標準治療－本薬の順で治験薬の投与を受けた 1 例を除く 46 例（25 例、21 例）が mFAS とされ、mFAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、治験中断前に登録され、標準治療－本薬集団に無作為割付けされたが、本薬が入手できなかったために治験実施計画書に規定された 6 カ月の期間を超えて標準治療薬の投与を受けた患者については、第 1 期の初回投与日から 6 カ月目の来院日まで及び第 2 期以降のデータを有効性解析に用いることとされた。

¹⁷⁾ 急性 TTP イベントの回復は、血小板数が 150,000/ μ L 以上又はベースライン値の 25%以内の血小板数の減少、かつベースライン値の 1.5 倍以下又は ULN の 1.5 倍以下の LDH の増加と定義された。

¹⁸⁾ 定期補充療法コホートの第 I 期では、オンデマンド療法コホートで割り付けられた治療を用いることとされた。

データカットオフ時点で、無作為化された 48 例¹⁹⁾ (26 例 (18 歳以上 : 19 例、12 歳以上 18 歳未満 : 3 例、12 歳未満 : 4 例)、22 例 (18 歳以上 : 17 例、12 歳以上 18 歳未満 : 1 例、12 歳未満 : 4 例)、以下同順) のうち 32 例 (16 例 (14 例、2 例、0 例)、16 例 (15 例、1 例、0 例)) が試験を完了しており、14 例 (8 例 (3 例、1 例、4 例)、6 例 (2 例、0 例、4 例)) が試験を継続中であった。試験中止例は 2 例 (2 例 (いずれも 18 歳以上)、0 例) であり、中止理由は、1 例は後天性 TTP であることが判明したため、もう 1 例¹⁹⁾ は標準治療に対するアレルギー反応のためであった。データカットオフ時点の mFAS における定期補充療法コホートでの観察期間 (中央値 [最小値, 最大値]) は、全患者における第 1・2 期併合の標準治療下で 0.54 [0.1, 1.0] 年 (42 例)、本薬投与下で 0.54 [0, 0.6] 年 (43 例)、第 3 期の本薬投与下で 0.54 [0, 1.3] 年 (35 例)、12 歳以上の患者における第 1・2 期併合標準治療下で 0.54 [0.1, 1.0] 年 (38 例)、本薬投与下で 0.55 [0, 0.6] 年 (37 例)、第 3 期の本薬投与下で 0.54 [0, 1.3] 年 (35 例) であった。なお、亜急性 TTP イベントに対する治験薬の追加投与が、第 1・2 期併合の標準治療下で 2/42 例 6 件 (全例が 12 歳以上の患者)、本薬投与下で 0/43 例 0 件、第 3 期の本薬投与下で 1/35 例 4 件 (全例が 12 歳以上の患者) 行われた。本薬の投与頻度について、Q2W で投与開始した患者割合は 78% (28/36 例)、QW で投与開始した患者割合は 22% (8/36 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた、定期補充療法コホートにおける急性 TTP イベントの発現率は、表 26 のとおりであった。なお、中間解析のデータカットオフ時点では、全患者及び 12 歳以上の患者を対象として有効性の評価を実施することとされた。

表 26 : 定期補充療法コホートにおける急性 TTP イベントの発現率 (mFAS、全体集団)

| | 第 1・2 期併合 | | 第 1 期 | | 第 2 期 | | 第 3 期 |
|-----------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|----------------|--------------|
| | 標準治療 (42 例) | 本薬 (43 例) | 標準治療 (24 例) | 本薬 (21 例) | 本薬 (22 例) | 標準治療 (18 例) | 本薬 (35 例) |
| 全患者 | 0.04±0.266 1 (1) | 0 0 (0) | 0.07±0.352 1 (1) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| 12 歳以上の患者 | 0.05±0.280 1 (1) | 0 0 (0) | 0.08±0.376 1 (1) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |

上段 : 年間発現率の平均値±標準偏差 (件/年)、下段 : 発現例数 (発現件数)

急性 TTP イベントの年間発現率は、一般化線形混合効果モデルに基づき算出する計画であったが、イベントの発現件数が少なかったため、モデルに基づかない年間発現率 (イベント数/観察期間 (年)) の結果を示した。

安全性について、定期補充療法コホートにおけるすべての有害事象及び第 1・2 期併合のいずれかの治験薬投与下で 5% 以上に認められた有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。

¹⁹⁾ 標準治療 (S/D 処理血漿) に対するアレルギー反応のために治験責任医師の判断に基づいて定期補充療法コホートを中止した 1 例 (18 歳以上) が、その後、異なる標準治療 (血液凝固第 VIII 因子/VWF 濃縮製剤) で定期補充療法コホートに再登録され、2 例の異なる症例として集計された。なお、当該患者は、オンデマンド療法コホート (標準治療群) を完了後に定期補充療法コホートに移行した患者であった。

表 27：定期補充療法コホートにおけるすべての有害事象及び
第 1・2 期併合のいずれかの治験薬投与下で 5%以上に認められた有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団、全体集団)

| | 第 1・2 期併合 | | 第 3 期 |
|----------|----------------|--------------|--------------|
| | 標準治療 (44 例) | 本薬 (45 例) | 本薬 (36 例) |
| すべての有害事象 | 84.1 (37) | 71.1 (32) | 72.2 (26) |
| 主な事象 | | | |
| 頭痛 | 22.7 (10) | 24.4 (11) | 25.0 (9) |
| 片頭痛 | 6.8 (3) | 13.3 (6) | 11.1 (4) |
| 上咽頭炎 | 11.4 (5) | 13.3 (6) | 8.3 (3) |
| 下痢 | 2.3 (1) | 13.3 (6) | 5.6 (2) |
| 上気道感染 | 2.3 (1) | 11.1 (5) | 2.8 (1) |
| 嗜眠 | 6.8 (3) | 8.9 (4) | 11.1 (4) |
| 悪心 | 4.5 (2) | 8.9 (4) | 11.1 (4) |
| 浮動性めまい | 0 (0) | 8.9 (4) | 11.1 (4) |
| COVID-19 | 4.5 (2) | 8.9 (4) | 8.3 (3) |
| 血小板数減少 | 11.4 (5) | 6.7 (3) | 0 (0) |
| 腹痛 | 9.1 (4) | 4.4 (2) | 11.1 (4) |
| 咳嗽 | 6.8 (3) | 4.4 (2) | 8.3 (3) |
| 口腔咽頭痛 | 11.4 (5) | 4.4 (2) | 2.8 (1) |
| 嘔吐 | 9.1 (4) | 4.4 (2) | 2.8 (1) |
| 関節痛 | 6.8 (3) | 4.4 (2) | 2.8 (1) |
| そう痒症 | 6.8 (3) | 4.4 (2) | 2.8 (1) |
| 疲労 | 15.9 (7) | 2.2 (1) | 8.3 (3) |
| 血小板減少症 | 9.1 (4) | 2.2 (1) | 2.8 (1) |
| 鉄欠乏 | 6.8 (3) | 2.2 (1) | 2.8 (1) |
| 頻脈 | 6.8 (3) | 2.2 (1) | 0 (0) |
| 蕁麻疹 | 13.6 (6) | 0 (0) | 5.6 (2) |
| 発疹 | 9.1 (4) | 0 (0) | 2.8 (1) |
| 薬物過敏症 | 9.1 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| 筋肉痛 | 6.8 (3) | 0 (0) | 0 (0) |

発現割合% (発現例数)

定期補充療法コホートにおいて、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、第 1・2 期併合の標準治療下で 15.9% (7/44 例：血小板減少症、発熱、季節性アレルギー、血小板数減少、頭痛、尿閉、副鼻腔障害各 1 例)、本薬投与下で 2.2% (1/45 例：頻脈)、第 3 期の本薬投与下で 11.1% (4/36 例：先天性血小板減少症²⁰⁾、腹痛、肺炎、卵巣嚢胞各 1 例) に認められたが、第 1・2 期併合の標準治療下で認められた発熱を除き、治験薬との因果関係はなしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、第 1・2 期併合の標準治療下で 2.3% (1/44 例：発疹) に認められ、治験薬との因果関係はありと判断された。

PK-I 期におけるすべての有害事象の発現割合は、1 回目投与時の標準治療下で 40.9% (9/22 例)、本薬投与下で 30.4% (7/23 例)、2 回目投与時の標準治療下で 13.0% (3/23 例)、本薬投与下で 28.6% (6/21 例) であり、1 又は 2 回目投与時の本薬投与下で複数例に認められた有害事象は頭痛であった (初回投与時の標準治療下：13.6% (3/22 例)、本薬投与下：13.0% (3/23 例)、2 回目投与時の標準治療下：8.7% (2/23 例)、本薬投与下：19.0% (4/21 例))。死亡は認められず、重篤な有害事象は、標準治療下 (1

²⁰⁾ COVID-19 感染を契機とした原疾患の再燃又は再発

回目投与時)で4.5% (1/22例:交通事故・上肢骨折)、本薬投与下(2回目投与時)で4.8% (1/21例:甲状腺機能亢進症)に認められ、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

PK-II期におけるすべての有害事象の発現割合は、製法IV製剤投与下で11.1% (3/27例:悪心、血中LDH増加、注意力障害・甲状腺機能低下症)、製法V製剤投与下で20.0% (5/25例:腸炎、高血圧、下腹部痛・性器感染、外陰部腫カンジダ症・片頭痛、膀胱炎)であり、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。

PK-III期では、有害事象の発現は認められなかった。

<日本人集団>

定期補充療法コホートでは、無作為化された5例(標準治療一本薬集団3例、本薬一標準治療集団2例、以下同順)(全例が18歳以上)が安全性解析対象集団、FAS及びmFASとされた。データカットオフ時点で、無作為化された5例(3例、2例)全例が試験を完了しており、試験中止例はいなかった。データカットオフ時点のmFASにおける定期補充療法コホートでの観察期間(中央値[最小値, 最大値])は、第1・2期併合の標準治療下で0.55 [0.5, 0.6]年(5例)、本薬投与下で0.58 [0.6, 0.6]年(5例)、第3期の本薬投与下で0.59 [0.5, 0.6]年(5例)であった。亜急性TTPイベントに対する追加投与が行われた患者はいなかった。本薬の投与頻度について、Q2Wで投与開始した患者割合は80% (4/5例)、QWで投与開始した患者割合は20% (1/5例)であった。

有効性について、主要評価項目とされた、定期補充療法コホートにおける急性TTPイベントの発現は認められなかった。

安全性について、定期補充療法コホートにおけるすべての有害事象の発現状況は、表28のとおりであった。

表 28：定期補充療法コホートにおけるすべての有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団、日本人集団)

| | 第 1・2 期併合 | | 第 3 期 |
|-----------|---------------|-------------|-------------|
| | 標準治療 (5 例) | 本薬 (5 例) | 本薬 (5 例) |
| すべての有害事象 | 80.0 (4) | 80.0 (4) | 60.0 (3) |
| 事象 | | | |
| 上気道感染 | 20.0 (1) | 40.0 (2) | 0 (0) |
| 貧血 | 0 (0) | 20.0 (1) | 0 (0) |
| アフタ性潰瘍 | 0 (0) | 20.0 (1) | 0 (0) |
| 歯膿瘍 | 0 (0) | 20.0 (1) | 0 (0) |
| 節足動物咬傷 | 0 (0) | 20.0 (1) | 0 (0) |
| 痒疹 | 0 (0) | 20.0 (1) | 0 (0) |
| 蕁麻疹 | 20.0 (1) | 0 (0) | 40.0 (2) |
| 口内炎 | 20.0 (1) | 0 (0) | 20.0 (1) |
| 倦怠感 | 20.0 (1) | 0 (0) | 20.0 (1) |
| 胃ポリープ | 0 (0) | 0 (0) | 20.0 (1) |
| 虚血性小腸炎 | 0 (0) | 0 (0) | 20.0 (1) |
| 悪心 | 0 (0) | 0 (0) | 20.0 (1) |
| 血中ビリルビン増加 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血小板減少症 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 腹痛 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 嘔吐 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 薬物過敏症 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 鼻炎 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 血中 LDH 増加 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| ハプトグロビン減少 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 関節痛 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 手皮膚炎 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 紫斑 | 20.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) |

発現割合% (発現例数)

定期補充療法コホートにおいて、死亡、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。

② オンデマンド療法コホート

<全体集団>

無作為化された 5 例²¹⁾ (標準治療群 3 例、本薬群 2 例、以下同順) (全例が 18 歳以上) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団、FAS 及び mFAS とされ、mFAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中間解析のデータカットオフ時点で、無作為化された 5 例 (3 例、2 例) のうち、オンデマンド療法完了後、2 例 (0 例、2 例) は試験を完了し、3 例 (3 例、0 例) は定期補充療法コホートに移行した。なお、無作為化された 5 例のうち、2 例²¹⁾ (1 例、1 例) で治験実施計画書に規定された急性 TTP イベントの定義 (表 25) を満たした。

有効性について、急性 TTP イベントが確定した本薬群の 1 例において、他の ADAMTS13 含有製剤を使用せずに急性 TTP イベントの回復¹⁷⁾ が認められた患者割合は、100% (1/1 例) であった。急性 TTP

²¹⁾ オンデマンド療法コホートの本薬群に登録された 1 例 (18 歳以上) が、その後再度オンデマンド療法コホートの標準治療群に登録され、2 例の異なる症例としてオンデマンド療法コホートの本薬群及び標準治療群にそれぞれ集計された。なお、当該患者は、その後定期補充療法コホートに移行した。

イベントが確定した患者において、治験担当医師の判断に基づく急性 TTP イベントの回復までに要した期間は、標準治療群で 1.5 日（1 例）、本薬群で 3.0 日（1 例）であった。

安全性について、オンデマンド療法コホートにおけるすべての有害事象の発現割合は、標準治療群で 100%（3/3 例：そう痒症・錯感覚・悪心・頭痛・感覚鈍麻、そう痒症・歯膿瘍、血小板減少症・血中 LDH 増加各 1 例）であり、本薬群では認められなかった。死亡、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。

<日本人集団>

オンデマンド療法コホートに登録された患者はいなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅲb 相継続投与試験（TAK-755-3002 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2021 年 4 月～実施中（2022 年 8 月 12 日データカットオフ：中間解析））

本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、281102 試験の定期補充療法コホートを完了した先天性 TTP 患者（移行患者）及び新規の先天性 TTP 患者（新規患者）を対象に、非盲検非対照試験が国内外 36 施設で実施された [目標症例数 77 例以上（移行患者 57 例、新規患者 20 例以上）]。新規患者は、281102 試験に参加しなかった患者（281101 試験を完了したが、281102 試験に参加しなかった患者、及び本薬の拡大アクセスプログラム²²⁾に参加し、本薬の投与経験を有する患者を含む）、又は 281102 試験に参加したが、標準治療に対してアレルギー反応を示した患者と定義された。試験期間は、3 年間経過時、又は ██████████ 時点の ██████████ 時点までとされた。

本試験は、定期補充療法コホート及び急性 TTP イベントを発現した患者を対象としたオンデマンド療法コホートから構成された。定期補充療法コホートへの新規患者の登録は、年齢区分（18 歳以上、12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、6 歳未満）ごとに、281102 試験の定期補充療法コホートの該当する各年齢区分への登録が完了した後に開始することとされた。オンデマンド療法コホートへの登録は、281102 試験におけるオンデマンド療法コホートへの患者登録が完了した後に開始することとされた。

主な選択・除外基準は、281102 試験と同様とされた（「7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。

定期補充療法コホートにおける本薬の用法・用量は、以下のとおりとされた。

- 移行患者：281102 試験の定期補充療法コホートの第 3 期完了時と同じ用法・用量（40 IU/kg（±4 IU/kg）を Q2W 又は QW）で本薬を投与する。
- 新規患者（拡大アクセスプログラムから登録された患者を除く）：以下のとおりとされた。
 - FFP 又は S/D 処理血漿の QW 投与を受けている場合、本薬 40 IU/kg（±4 IU/kg）を QW で投与する。
 - 血液凝固第Ⅷ因子/VWF 濃縮製剤の投与を QW 以上の頻度で受けている場合、治験担当医師の判断に基づき、本薬 40 IU/kg（±4 IU/kg）を Q2W 又は QW で投与する。
 - 上記以外の場合、本薬 40 IU/kg（±4 IU/kg）を Q2W で投与する。
- 拡大アクセスプログラムから登録された患者の場合、拡大アクセスプログラムを終了した時点と同じ用法・用量で本薬の投与を継続することができる。

²²⁾ 個別患者要求プログラム（コンパッションネートユース）及び指定患者プログラム。中間解析のデータカットオフ時点で該当する患者の組入れはなかった。

以下のいずれかに該当した場合には、本薬の投与頻度を Q2W（又は QW より少ない頻度）から QW に変更することとされた。

- 過去 6 カ月以内に急性 TTP イベントが 1 回発現した場合
- 過去 6 カ月以内に以下のいずれかの臨床検査値の逸脱が独立して 2 回起こった場合
 - ベースライン値の 25%以上の血小板数の減少又は血小板数が 150,000/ μ L 未満
 - ベースライン値の 1.5 倍を超える又は ULN の 1.5 倍を超える LDH の増加
- 過去 12 カ月以内に以下のいずれかの TTP に関連する徴候又は症状（血小板数又は LDH の変動の有無を問わない）が独立して 3 回発現した場合
 - 神経学的症状（錯乱、発声障害、構語障害、痙攣発作等の局所的又は全身的な運動症状）が発現したと治験担当医師が判断した場合
 - 腹痛
 - ベースライン値の 1.5 倍を超える血清クレアチニンの増加

過去 6 カ月以内に以下のいずれも発現していない場合、治験担当医師の判断に基づき、本薬の投与頻度を QW（又は Q2W より多い頻度）から Q2W に変更することが可能とされた。

- 急性 TTP イベント
- 以下の臨床検査値の逸脱
 - ベースライン値の 25%以上の血小板数の減少又は血小板数が 150,000/ μ L 未満
 - ベースライン値又は ULN の 1.5 倍を超える LDH の増加
- TTP に関連する徴候又は症状（神経学的症状、腹痛、ベースライン値の 1.5 倍を超える血清クレアチニンの増加等）

定期補充療法中に急性 TTP イベントが発現した場合は、本薬をオンデマンド療法コホートの用法・用量（後述）で投与することとされた。また、定期補充療法中に亜急性 TTP イベントが発現した場合は、本薬を 40 IU/kg 以下の用量で 1 又は 2 回追加投与することが可能とされた。

オンデマンド療法コホートでは、治験担当医師が急性 TTP イベントの発現を疑った患者を登録することとされ、登録後に中央検査機関による臨床検査値（血小板数及び LDH）に基づき急性 TTP イベントの定義（表 25）への該当性が判断された。急性 TTP イベントの定義に該当しないことが確認された場合は、有効性解析対象から除外することとされた。

本試験における TTP イベント及び TTP 症状の定義は、281102 試験と同様とされた（表 25 参照）。

オンデマンド療法コホートにおける本薬の用法・用量は、1 日目に 40 IU/kg（ \pm 4 IU/kg）、2 日目に 20 IU/kg（ \pm 2 IU/kg）、3 日目以降急性 TTP イベントの回復¹⁷⁾後 2 日目までは 15 IU/kg（ \pm 1.5 IU/kg）を 1 日 1 回投与することとされた。急性 TTP イベントが回復した時点で、患者は試験を完了するか、定期補充療法コホートに移行するかを選択することとされた。

281102 試験における定期補充療法コホートの 12 歳以上の患者の計 30 例が試験を完了した時点（カットオフ時点）で、中間解析を実施することとされた。なお、データカットオフ時点で、オンデマンド療法コホートに登録された患者はいなかったことから、以降では定期補充療法コホートの結果を記載する。

<全体集団>

組み入れられた 36 例（移行患者 29 例（18 歳以上：28 例、12 歳以上 18 歳未満：1 例）、新規患者 7 例（18 歳以上：7 例）、以下同順）全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。データカットオフ時点で、35 例（28 例、7 例）が試験を継続中で、試験中止例は 1 例（1 例（18 歳以上）、0 例）であり、中止理由は妊娠であった。投与頻度について、Q2W で投与開始した患者割合は、移行患者で 69.0%（20/29 例）及び新規患者で 85.7%（6/7 例）、QW で投与開始した患者割合は、移行患者で 31.0%（9/29 例）及び新規患者で 14.3%（1/7 例）であった。データカットオフ時点の安全性解析対象集団における本薬の曝露期間（中央値 [最小値, 最大値]）は、移行患者で 7.6 [0, 15.8] カ月、新規患者で 1.9 [0.5, 4.7] カ月であった。なお、亜急性 TTP イベントに対する本薬の追加投与が 3 例 5 件に認められた。

有効性について、定期補充療法コホートにおいて急性 TTP イベントの発現は認められなかった。

安全性について、定期補充療法コホートにおけるすべての有害事象及び複数例に認められた有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29：定期補充療法コホートにおけるすべての有害事象及び複数例に認められた有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団、全体集団）

| | 移行患者 (29 例) | 新規患者 (7 例) |
|----------|----------------|---------------|
| すべての有害事象 | 62.1 (18) | 28.6 (2) |
| 主な事象 | | |
| COVID-19 | 37.9 (11) | 0 (0) |
| 頭痛 | 31.0 (9) | 14.3 (1) |
| 片頭痛 | 13.8 (4) | 14.3 (1) |
| 疲労 | 13.8 (4) | 0 (0) |
| 浮動性めまい | 10.3 (3) | 14.3 (1) |
| 腹痛 | 10.3 (3) | 14.3 (1) |
| 口腔咽頭痛 | 10.3 (3) | 0 (0) |
| 不安 | 10.3 (3) | 0 (0) |
| 上咽頭炎 | 6.9 (2) | 0 (0) |
| 上気道感染 | 6.9 (2) | 0 (0) |
| 嗜眠 | 6.9 (2) | 0 (0) |
| 下痢 | 6.9 (2) | 0 (0) |
| 発熱 | 6.9 (2) | 0 (0) |
| 視力障害 | 6.9 (2) | 0 (0) |
| 背部痛 | 6.9 (2) | 0 (0) |
| 胃腸炎 | 3.4 (1) | 14.3 (1) |
| 熱感 | 0 (0) | 28.6 (2) |

発現割合%（発現例数）

死亡及び本薬の投与中止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、移行患者で 10.3%（3/29 例：血小板減少症、カンピロバクター感染、COVID-19）に認められたが、いずれも本薬との因果関係はなしと判断された。

<日本人集団>

組み入れられた 5 例（全例が移行患者）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、試験を継続中であった。

安全性について、有害事象は 80.0% (4/5 例：歯冠周囲炎・急性副鼻腔炎・COVID-19・浮動性めまい・骨挫傷、AST 増加、ウイルス性胃腸炎・COVID-19・疲労・血小板数減少・ALT 増加、感染性小腸結腸炎各 1 例) に認められた。

死亡及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象が 1 例 (COVID-19) に認められたが、本薬との因果関係はなしと判断された。

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、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。先天性 TTP は、ADAMTS13 遺伝子異常に起因する ADAMTS13 活性の著減によって全身の微小血管に血小板血栓が形成される常染色体潜性遺伝性疾患であり、生命を脅かす希少疾患である。

先天性 TTP 患者では、ADAMTS13 活性の著減によって、高い血小板結合活性を有する ULVWF 多量体が血中に蓄積し、微小血管で血小板血栓が自然発生することにより、血小板消費性の血小板減少症、複数臓器での虚血性障害等を呈する (N Engl J Med 2006; 354: 1927-35、Am J Med 1989; 87: 9N-15N 等)。先天性 TTP の臨床症状の重症度は幅広く、無治療で経過観察が可能な患者から、慢性的に血小板減少症、溶血、頭痛、腹痛、疲労／嗜眠、内出血、関節痛、筋肉痛、記憶障害、錯乱等の TTP 症状を繰り返す患者、さらに脳卒中、心筋梗塞、腎不全に至る腎機能障害等の一過性又は不可逆な組織虚血に起因する急性症状により重症化する患者まで、その臨床経過は多岐にわたる (Patient 2019; 12: 503-12)。先天性 TTP の最初の発症時期は、主に新生児及び小児期と妊娠中の 2 つの時期に集中している (Blood 2021; 137: 3563-75、Blood Adv 2022; 6: 750-9、J Thromb Haemost 2020; 18: 2929-41)。また、感染症、外傷、アルコールの過剰摂取等は、先天性 TTP の急性増悪のリスク因子として知られている (Blood 2021; 137: 3563-75、Blood 2019; 133: 1644-51)。

先天性 TTP に対する標準治療としては、血漿製剤による予防的及び治療的投与が行われており、定期的な輸注が必要な患者と増悪時のみに輸注が必要な患者が存在する (血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023、J Thromb Haemost 2020; 18: 2496-502)。血漿製剤による治療については、以下の課題及び限界が指摘されている。

- 血漿製剤投与直後の血漿中 ADAMTS13 活性は最大で約 25% と報告されており、ADAMTS13 の補充が不十分で、効果が限定的である (J Clin Apher 2019; 34: 13-20)。
- アレルギー反応及び過敏症反応が生じることが知られており、治療が制限される。ステロイドや抗ヒスタミン薬の前投与を行った場合でも重度になることがある (J Clin Apher 2001; 16: 134-8、Br J Haematol 2021; 194: 444-52)。
- 症状のコントロールに必要な ADAMTS13 を補充するために、多くの場合 10~15 mL/kg を 2~4 時間かけて輸注する必要があり、患者の負担が大きい。

一方、本薬は遺伝子組換え ADAMTS13 製剤であり、安定して十分量の ADAMTS13 を補充可能である。国際共同第Ⅲ相試験の成績から、本薬を定期的又は急性増悪時の一時的な補充療法として用いることの有効性が示唆され、安全性及び忍容性にも問題はなかったことから、本薬により、過敏症反応を回避しつつ、急性 TTP イベント及び TTP 症状の発現抑制及び低減並びに改善が可能となる。また、本薬では血漿製剤と比較して投与量 (0.13 mL/kg) 及び投与時間 (数分間) が低減され、利便性に優れる。したがって、本薬は、先天性 TTP 患者において、標準治療と比較して安全かつ簡便な治療選択肢となる。

機構は、以下のように考える。本邦に先天性 TTP の適応を有する既承認薬は存在しない。先天性 TTP に対する標準治療として、患者の血小板数や臨床症状に応じて用法・用量を調節した上で、FFP が定期的又は急性増悪時に投与されているが、感染伝播やアナフィラキシー等のアレルギー反応等の課題が存在する（血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023、血液製剤の使用指針（平成 31 年 3 月厚生労働省医薬・生活衛生局））。国際共同第Ⅲ相試験の結果、本薬を定期補充療法として投与した場合の急性 TTP イベントの発現抑制効果、及び急性増悪時の一時補充療法として投与した場合の急性 TTP イベントの治療効果について、血漿製剤を下回らない有効性が示唆され、許容可能な安全性が示されたことから（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）、血漿製剤の代替となる治療選択肢を医療現場に提供する意義は大きいと判断する。

7.R.2 本薬の開発方針について

申請者は、本薬の開発方針について、以下のように説明した。281102 試験では、対象疾患が極めて希少であることから同一試験に成人及び小児患者を組み入れることとしたが、できるだけ早期に主に成人患者に対する適応を取得するために、治験実施計画書初版（2017 年 2 月 13 日付）の段階から、症例集積状況に基づく中間解析の実施を計画していた。281102 試験の定期補充療法コホートにおける目標症例数及び中間解析の実施時点について、イベント発現率の推定精度、患者の登録状況等を考慮して、試験開始後に複数回変更し、最終的に、12 歳以上の患者に対する適応取得を目的として、12 歳以上の患者 30 例以上が定期補充療法コホートを完了した時点のデータに基づき中間解析を実施することとした（治験実施計画書第 11 版（2021 年 2 月 24 日付））。当該中間解析では、有効性について、12 歳未満の患者を含む全患者を対象とした解析に加え、12 歳以上の患者を対象とした解析も実施することとした。

結果として、定期補充療法コホートにおける 12 歳以上の患者 32 例が第 3 期を完了した時点で中間解析が実施され、当該解析結果に基づき、本邦の成人及び 12 歳以上の小児の先天性 TTP 患者を対象とした承認申請を行った。281102 試験のデータカットオフ時点において、12 歳以上の患者のうち 6 例（18 歳以上 5 例、12 歳以上 18 歳未満 1 例）が定期補充療法コホートを継続中であった。当該 6 例については、20■年■月■日時点までに全例が第 3 期を完了した。なお、12 歳未満の小児の先天性 TTP に対しても、281102 試験の最終解析結果に基づき承認申請を予定している。

機構は、281102 試験の定期補充療法コホートを継続中であった 12 歳以上の患者 6 例の有効性及び安全性に係るデータを提示した上で、中間解析結果に基づき評価を行うことの妥当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。有効性について、データカットオフ時点までに標準治療との比較において重要な第 2 期までを完了していなかった 18 歳以上の患者 2 例²³⁾（いずれも標準治療一本薬集団）では、データカットオフ時点から第 2 期完了までに急性 TTP イベント及び亜急性 TTP イベントの発現は認められなかった。

安全性について、6 例において、データカットオフ時点から第 3 期完了までに 2 例 10 件の有害事象が認められたが、本薬との因果関係がありと判断された有害事象はなかった。また、いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であり、有害事象による投与中断又は投与中止は認められなかった。第 3 期に、

²³⁾ 6 例全例が中間解析のデータカットオフ時点における有効性の解析対象集団（mFAS）に含まれ、4 例は中間解析のデータカットオフ時点までに標準治療との比較に重要な第 2 期までを完了していた。

重篤な有害事象が1例1件（クロストリジウム菌性胃腸炎）に認められたが、本薬との因果関係はなしと判断され、加療により回復した。

以上より、281102 試験の定期補充療法の12歳以上の患者においては、中間解析のデータカットオフ時点以降に得られた有効性及び安全性データを踏まえても、中間解析結果に基づく本薬の有効性及び安全性に係る結論には影響しないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の開発方針について、少なくとも以下の点が適切であったとはいいたい。

- 申請者は、281102 試験の中間解析の目的はできるだけ早期に12歳以上の患者に対する適応を取得することであった旨、成人及び12歳以上の小児における有効性及び安全性については中間解析結果に基づき評価して承認申請する計画であった旨を主張しているが、治験実施計画書等において中間解析の目的及び主要な解析対象集団の定義が事前に明確に規定されていなかったこと。
- 統計学的な仮説検定や事前の成功基準の設定に基づく評価が計画されていない281102 試験の定期補充療法コホートにおいて、中間解析時点のより限られたデータに基づき本薬の有効性及び安全性を評価することは、最終解析時点より不確実性の高い評価をすることにつながりかねず、また、最終解析時点と異なる結果解釈をもたらす可能性も否定できないこと。

一方で、以下の点に加えて、先天性TTPに対する既承認薬は存在せず、現在使用されている血漿製剤について感染伝播及びアレルギー反応等の課題があり、早期に血漿製剤の代替治療を提供することの意義は大きいといえることも考慮し、成人及び12歳以上の小児を対象とした本申請において、中間解析における12歳以上の患者を対象とした結果に基づき、先天性TTPに対する本薬の有効性及び安全性を評価することはやむを得ないと判断した。

- 統計解析計画書において、12歳以上の患者集団は中間解析における解析対象集団の一つとして規定されており、本薬の開発経緯等も踏まえれば、主に当該中間解析の結果に基づき成人及び12歳以上の小児における本薬の有効性及び安全性を評価する計画であったことは、一定程度推測可能であること。
- 中間解析のデータカットオフ時点で定期補充療法コホートを完了していなかった12歳以上の患者6例の有効性及び安全性に関する申請者の説明を踏まえると、本試験の最終解析時点における成人及び12歳以上の小児での有効性及び安全性について、中間解析結果から一定の推測が可能と判断できること。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 定期補充療法の有効性について

7.R.3.1.1 281102 試験のデザインの妥当性について

申請者は、281102 試験の結果に基づき、定期補充療法コホートにおける本薬の有効性を評価することの妥当性について、以下のように説明した。

本薬と標準治療では投与量及び投与時間が異なること、並びに標準治療では過敏症反応の管理のためにステロイドや抗ヒスタミン薬の前投与が必要な場合があることから、281102 試験は非盲検試験として実施された。有効性評価項目としたTTPイベント及びTTP症状の一部の徴候又は症状（血小板減少症、

微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害)は、事前に規定した評価時点と基準値を用いた臨床検査値に基づき判断されており、客観的な指標といえる。

限られた患者数で本薬と標準治療の有効性を比較する上で、患者背景が投与群間で不均衡になることの影響を各患者の個体内比較をすることにより排除可能な方法として、クロスオーバーデザインを採用した。なお、ER 解析及び QSP モデルを用いた血小板数シミュレーションから、第 1 期から第 2 期の本薬と標準治療の切替え後 2~3 週間は、第 1 期に投与していた本薬又は標準治療の急性 TTP イベントの発現抑制効果が残存する持ち越し効果があることが示唆された。しかしながら、持ち越し効果の影響が想定される各期の最初の 14 日間に収集されたデータを除外した感度解析の結果、及び第 1 期のみの結果（「7.R.3.1.2 281102 試験の定期補充療法コホートの結果について」の項参照）においても、主要解析とされた第 1 期と第 2 期を併せて解析した結果と同様に、本薬投与下で標準治療下と比較して良好な傾向が示された。以上より、クロスオーバー試験における第 1・2 期併合データに基づく本薬の有効性の評価は可能であると考えられる。

定期補充療法コホートにおける主要評価項目は、血小板減少症及び微小血管性溶血性貧血からなる急性 TTP イベントの発現率とした。急性 TTP イベントの発現（急性増悪）は、実臨床では主に臨床症状に基づき判断されるが（J Thromb Haemost 2017; 15: 312-22、Blood 2021; 137: 3563-75）、281102 試験では客観的な臨床検査値（血小板数及び LDH）の基準を適用して標準化した。血小板数については、TTP の病態生理の中心である血小板血栓形成を直接反映する指標であり、血小板数の基準値下限として 150,000/ μ L が汎用されること、後天性 TTP では急性 TTP イベントの基準の一つとして血小板数 100,000/ μ L 未満が一般的に用いられること（Int J Hematol 2023; 118: 529-46）等を踏まえ、血小板数の相対的減少（ベースライン値からの 50%以上又は 25%以上減少）と絶対値（100,000/ μ L 未満又は 150,000/ μ L 未満）に基づく評価を実施した。LDH については、微小血管障害性溶血性貧血の病勢を反映する指標であり、後天性 TTP に関する国際ワーキンググループのコンセンサスレポートでは、後天性 TTP の治療に対する臨床効果は血小板数が 150,000/ μ L 超かつ LDH が ULN の 1.5 倍未満と定義することが推奨されていること（Blood 2021; 137: 1855-61）等を参考に設定した。

先天性 TTP は希少疾患であること、先天性 TTP の自然経過に関するデータが限られていること、標準治療である血漿製剤に関しても有効性を評価した比較対照試験はなかったこと等を踏まえ、281102 試験で統計学的な仮説検定や事前の成功基準の設定に基づく評価は計画せず²⁴⁾、本薬の有効性は主要評価項目だけでなく、有効性、安全性及び PK データに基づき総合的に評価することとした。

機構は、以下のように考える。281102 試験は非盲検試験として実施されたものの、定期補充療法コホートにおける有効性の主要評価項目である急性 TTP イベントは臨床検査値に基づく客観的な評価指標であることから一定の評価は可能と判断する。ただし、有害事象に基づく TTP 症状（神経学的症状、腹痛等）及び有害事象の発現状況等については、主観的な評価でありバイアスの混入は否定できないことに留意する必要がある。

²⁴⁾ 試験計画時点における標準治療下の急性 TTP イベントの発現率を 1.65 件/年（Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 2002-12）、本薬投与下では標準治療下と比較して年間発現率が 50%以上減少することを想定して、投与期間を 6~12 カ月で急性 TTP イベントの発現抑制について本薬の標準治療に対する優越性を示す場合、有意水準 0.05（両側）で 90%以上の検出力を確保するためには 146~220 例の患者（各群 73~110 例）が必要と考えられたが、患者集積の観点から統計学的な仮説検定に基づく評価は実施困難と判断された。

クロスオーバーデザインとしたことについて、定期補充療法コホートの第2期において第1期の本薬又は標準治療の持ち越し効果が示唆されたことを踏まえると妥当であったとは判断できず、本薬の有効性は第1期と第2期を併合した結果ではなく、第1期の結果を中心に評価することが適切と考える。

281102試験の主要評価項目は、TTPの古典的5徴候のうち診断に際して重要な血小板数の減少及び微小血管障害性溶血性貧血に主眼を置いた評価であり、血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血を定義する臨床検査値の閾値は、重篤な出血を発現しうる血小板数の減少及び临床上問題となる微小血管障害性溶血性貧血を評価する観点で妥当な値と判断する。

先天性TTP患者は国内外ともに少なく、主要評価項目とされた定期補充療法コホートにおける急性TTPイベントの発現率も低いと想定されたこと等から、本薬の有効性評価において統計学的な仮説検定を行わない計画としたことはやむを得ず、本薬の有効性は、急性TTPイベントに加えて、亜急性TTPイベントやTTP症状の発現状況等を含めて総合的に評価する必要がある。

7.R.3.1.2 281102試験の定期補充療法コホートの結果について

① 全体集団における有効性について

申請者は、本薬の定期補充療法の有効性について、以下のように説明した。

281102試験におけるTTPイベント及びTTP症状の発現状況は表30、並びに標準治療－本薬集団及び本薬－標準治療集団の患者背景は表31のとおりであった。

表30：281102試験におけるTTPイベント及びTTP症状の発現状況
(mFAS、全体集団、12歳以上の患者)

| | 第1期 | | 第2期 | | 第3期 |
|------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | 標準治療 (21例) | 本薬 (17例) | 本薬 (20例) | 標準治療 (17例) | 本薬 (35例) |
| 急性TTPイベント | 0.08±0.376 1 (1) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| 亜急性TTPイベント | 0.45±1.013 4 (5) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0.07±0.291 2 (2) |
| 血小板減少症 | 5.06±6.738 11 (49) | 1.62±3.342 4 (15) | 2.02±5.102 5 (15) | 2.91±4.299 8 (26) | 1.44±4.501 9 (16) |
| 微小血管障害性溶血性貧血 | 1.82±3.521 9 (13) | 0.54±1.241 3 (5) | 0.19±0.584 2 (2) | 0.78±2.227 2 (7) | 0.53±0.829 11 (11) |
| 腎機能障害 | 0.45±1.455 2 (5) | 0 0 (0) | 0.76±2.069 3 (8) | 0 0 (0) | 0.06±0.378 1 (3) |
| 神経学的症状 | 1.02±2.842 4 (12) | 1.26±4.345 2 (12) | 0.57±1.855 2 (6) | 1.76±6.004 3 (17) | 1.06±2.587 8 (23) |
| 腹痛 | 0.43±0.964 4 (5) | 0.20±0.832 1 (2) | 0.19±0.854 1 (2) | 0.22±0.926 1 (2) | 0.22±1.069 2 (4) |
| その他のTTP症状 ^a | 1.40±2.344 8 (16) | 0.53±1.066 4 (5) | 0.37±1.282 2 (4) | 0.90±1.584 6 (8) | 0.36±1.395 4 (9) |

上段：年間発現率の平均値±標準偏差（件／年）、下段：発現例数（発現件数）

a：血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害、神経学的症状及び腹痛以外の先天性TTPに関連すると考えられるすべての症状

表 31 : 281102 試験の標準治療－本薬集団及び本薬－標準治療集団の患者背景
(mFAS、全体集団、12 歳以上の患者)

| | | 標準治療－本薬集団 (21 例) | 本薬－標準治療集団 (17 例) |
|--------------------------------|-------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 年齢 (歳) ^a | | 29.0 [12, 58] | 42.0 [13, 54] |
| 性別 | 男性 | 42.9 (9) | 35.3 (6) |
| | 女性 | 57.1 (12) | 64.7 (11) |
| 人種 | アジア人 | 14.3 (3) | 11.8 (2) |
| | 白人 | 66.7 (14) | 82.4 (14) |
| | Multiple | 4.8 (1) | 0 (0) |
| | 不明 | 14.3 (3) | 5.9 (1) |
| 先天性 TTP の前治療 | FFP | 66.7 (14) | 70.6 (12) |
| | S/D 処理血漿 | 14.3 (3) | 29.4 (5) |
| | 血液凝固第Ⅷ因子/VWF 濃縮製剤 | 14.3 (3) | 0 (0) |
| | 不明 | 4.8 (1) | 0 (0) |
| 虚血性臓器障害に関連する 既往歴又は合併症 | あり | 42.9 (9) | 58.8 (10) |
| | なし | 57.1 (12) | 41.2 (7) |
| 試験登録前 12 カ月間の TTP イベントの発現状況 | 急性 TTP イベントのみ | 14.3 (3) | 11.8 (2) |
| | 亜急性 TTP イベントのみ | 9.5 (2) | 5.9 (1) |
| | 急性及び亜急性 TTP イベント | 0 (0) | 5.9 (1) |
| | なし | 76.2 (16) | 76.5 (13) |
| ベースラインの血小板数 (μL) ^a | | 193,000 [118,000, 344,000] | 225,000 [95,000, 361,000] |
| ベースラインの LDH (U/L) ^a | | 171.0 [129, 419] | 161.0 [129, 224] |

割合% (例数)

a : 中央値 [最小値, 最大値]

急性 TTP イベントは、第 1 期の標準治療下において 1 例で 1 件認められたが、本薬投与下では認められなかった。試験計画時点では、公表文献 (Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 2002-12) に基づき、標準治療の定期補充療法を受けた患者における急性 TTP イベントの発現率は 1.65 件/年と想定していたが、281102 試験における急性 TTP イベントの発現率は標準治療下で 0.05 件/年であり、試験計画時の想定よりも低かった。急性 TTP イベントの発現率が想定と異なった要因としては、以下の点が考えられた。

- 近年の国際遺伝性 TTP レジストリのデータに基づく報告 (Blood 2021; 137: 3563-75) では、定期的に血漿製剤の投与を受けている患者における急性 TTP イベントの発現率[95%CI]は0.36[0.29, 0.44] 件/人年であったこと。
- 急性 TTP イベントの発現 (急性増悪) は、実臨床では主に臨床症状に基づき判断されるが、281102 試験の急性 TTP イベントの定義は、血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血に係る臨床検査値の基準を厳密に満たす必要があることから、より保守的な基準であったこと。
- 妊娠は急性 TTP イベントの主要な誘因の 1 つであるが、281102 試験では妊婦が除外されていたこと。

亜急性 TTP イベントは、第 1 期の標準治療下において 4 例で 5 件認められたが、本薬投与下では認められなかった。個別の TTP 症状の発現率は、第 1 期では神経学的症状を除き、血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害、腹痛及びその他の TTP 症状に関して、標準治療下と比較して本薬投与下で低かった。なお、血清クレアチニンの増加で定義された腎機能障害について、第 2 期の本薬投与下で標準治療下と比較して発現率が高かったが、多くがベースライン値の 1.5 倍の閾値をわずかに上回る程度の増加で ULN 未満であり、報告された最大値は ULN の 1.1 倍であったことから、臨床的に重要な

血清クレアチニン値の増加ではなかった。また、281102 試験の第 3 期及び TAK-755-3002 試験の移行患者において、長期投与時に、急性及び亜急性 TTP イベント並びに個別の TTP 症状の発現率が経時的に高くなる傾向は認められなかった。

また、先天性 TTP の前治療の種類（FFP、S/D 処理血漿、血液凝固第Ⅷ因子/VWF 濃縮製剤）、虚血性臓器障害に関連する既往歴又は合併症（脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、腎機能障害等）の有無、試験登録前 12 カ月間の TTP イベント発現状況（急性 TTP イベントのみ、亜急性 TTP イベントのみ、急性及び亜急性 TTP イベント、TTP イベントの発現なし）別の TTP イベント及び TTP 症状の発現状況を確認した結果、各部分集団間で明らかに異なる傾向は認められなかった。

② 年齢別の有効性について

申請者は、12 歳以上の患者をまとめて有効性を評価することの妥当性について、以下のように説明した。以下の点に加え、本薬の体重換算用量を静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK は年齢層間で類似していること（「6.2.1.3 PPK 解析」の項参照）を踏まえると、18 歳以上の患者と 12 歳以上 18 歳未満の患者をまとめて有効性を評価することは可能と考える。

- 先天性 TTP の診断契機には年齢により違いがあることが知られているが、出生時及び妊娠時の生理的変化、小児期の感染症罹患等、VWF 濃度が増加する要因の違いによるものであり、先天的に ADAMTS13 活性が著減することにより ULVWF 多量体が切断されないという病態は年齢によらず共通であること。
- TTP イベントの発現や虚血による慢性臓器障害を含む症状も成人と小児で同様と考えられ、国際遺伝性 TTP レジストリでは、TTP イベントの発現率が 10 歳未満の小児集団では 40 歳超の集団より高いことが報告されているものの、様々な年齢層で TTP エピソードが観察され（Blood 2021; 137: 3563-75）、成人と小児で同様の治療が行われていること（Blood 2019; 133: 1644-51）。
- 新生児では、若年成人と比較して ADAMTS13 の血漿中濃度が著しく低いが、生後 6 カ月までに若年成人と同程度となること（Blood 2001; 98: 2730-6）。
- ADAMTS13 の既知の生理的基質は VWF のみであり（Blood 2008; 112: 1713-9）、正期産児の血漿中 VWF 濃度は成人よりも高く、生後 6 カ月間で徐々に低下して生後 3 週間で成人と同様の分子量パターンに成熟することから（Thromb Res 2007; 119 Suppl 1: S4-S5）、本薬に対する感受性に 12 歳以上の小児と成人で大きな違いはないと考えられること。

年齢層（18 歳以上、12 歳以上 18 歳未満）別の TTP イベント及び TTP 症状の発現状況は表 32 のとおりであり、12 歳以上 18 歳未満の患者が少なく結果の解釈に限界があるものの、18 歳以上の患者集団の結果と明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 32 : 281102 試験における年齢層別の TTP イベント及び TTP 症状の発現状況
(mFAS、全体集団、12 歳以上の患者)

| | 18 歳以上 | | | 12 歳以上 18 歳未満 | | |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 第 1・2 期併合 | | 第 3 期 | 第 1・2 期併合 | | 第 3 期 |
| | 標準治療 (34 例) | 本薬 (33 例) | 本薬 (31 例) | 標準治療 (4 例) | 本薬 (4 例) | 本薬 (4 例) |
| 急性 TTP イベント | 0.05±0.296 1 (1) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| 亜急性 TTP イベント | 0.28±0.819 4 (5) | 0 0 (0) | 0.08±0.309 2 (2) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| 血小板減少症 | 4.14±5.855 17 (67) | 1.72±4.249 8 (24) | 1.56±4.767 8 (15) | 3.73±6.200 2 (8) | 2.78±5.569 1 (6) | 0.54±1.077 1 (1) |
| 微小血管障害性 溶血性貧血 | 1.41±3.177 9 (18) | 0.39±0.995 5 (7) | 0.54±0.826 10 (10) | 0.89±1.029 2 (2) | 0 0 (0) | 0.49±0.982 1 (1) |
| 腎機能障害 | 0.28±1.155 2 (5) | 0.46±1.638 3 (8) | 0.07±0.401 1 (3) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| 神経学的症状 | 1.51±4.721 7 (29) | 0.99±3.393 4 (18) | 1.20±2.723 8 (23) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| 腹痛 | 0.38±0.988 5 (7) | 0.22±0.879 2 (4) | 0.24±1.135 2 (4) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| その他の TTP 症状 ^a | 1.31±2.105 14 (24) | 0.50±1.235 6 (9) | 0.40±1.478 4 (9) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |

上段：年間発現率の平均値±標準偏差（件／年）、下段：発現例数（発現件数）

a：血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害、神経学的症状及び腹痛以外の先天性 TTP に関連すると考えられるすべての症状

以上より、281102 試験の結果、12 歳以上の先天性 TTP 患者における本薬による定期補充療法に係る臨床的意義のある有効性が認められたと考える。

③ 日本人集団における有効性について

機構は、日本人先天性 TTP 患者における有効性について、281102 試験に日本が参加するにあたり検討した内因性及び外因性民族的要因に関する内容も示して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国際共同第 I 相試験（281101 試験）及び PPK モデルを用いたシミュレーション結果等から、ADAMTS13 活性の PK に国内外で大きな違いは認められなかった（「6.R.1 PK の国内外差について」の項参照）。ADAMTS13 遺伝子には 200 以上の遺伝子変異が報告されているが、明確な民族差は認められていない（Haematologia 2019; 104: 2107-15）。

また、国内外のガイドライン（Int J Hematol 2017; 106: 3-15、Br J Haematol 2012; 158: 323-35）を比較したところ、先天性 TTP の定義及び診断基準は同様であった。国内外ともに先天性 TTP の治療を目的とした薬剤は承認されていないが、いずれのガイドラインにおいても、定期的又は増悪時に ADAMTS13 を含む血漿製剤の輸注が推奨されている。本邦では FFP の使用が推奨されている一方で、海外ではその他に S/D 処理血漿（本邦未承認）や ADAMTS13 含有血液凝固第Ⅷ因子/VWF 濃縮製剤の投与も推奨されており、国内外で利用可能な薬剤の種類に差異があるが、いずれの薬剤も ADAMTS13 の補充を目的としている。定期的又は増悪時の治療介入の対象となる患者の背景については、いずれのガイドラインでも明確にされていないが、個別の TTP 症状の改善、腎機能障害等の臓器障害の予防が先天性 TTP 患者の予後の改善につながることは国内外で共通であると考えられる。したがって、内因性及び外因性民族的要因の観点から、本薬の有効性評価に影響を及ぼし得る明らかな国内外差は認められていないと考える。

以上を踏まえて実施した 281102 試験の 12 歳以上の患者における日本人集団は、全例が 18 歳以上の女性で、前治療として FFP を投与されており、全体集団と患者背景に大きな違いはなかった。281102 試験（第 1・2 期併合及び第 3 期）の全体集団及び日本人集団における TTP イベント及び TTP 症状の発現状況は表 33 のとおりであり、日本人集団において、本薬投与下で急性及び亜急性 TTP イベントの発現は認められず、個別の TTP 症状の発現については全体集団と同様の傾向が認められた。

表 33：281102 試験の全体集団及び日本人集団における TTP イベント及び TTP 症状の発現状況
(mFAS、12 歳以上の患者)

| | 全体集団 | | | 日本人集団 | | |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 第 1・2 期併合 | | 第 3 期 | 第 1・2 期併合 | | 第 3 期 |
| | 標準治療 (38 例) | 本薬 (37 例) | 本薬 (35 例) | 標準治療 (5 例) | 本薬 (5 例) | 本薬 (5 例) |
| 急性 TTP イベント | 0.05±0.280 1 (1) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| 亜急性 TTP イベント | 0.25±0.778 4 (5) | 0 0 (0) | 0.07±0.291 2 (2) | 0.74±1.651 1 (2) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| 血小板減少症 | 4.10±5.806 19 (75) | 1.84±4.329 9 (30) | 1.44±4.501 9 (16) | 3.32±4.954 2 (9) | 0.68±1.518 1 (2) | 0 0 (0) |
| 微小血管障害性 溶血性貧血 | 1.36±3.019 11 (20) | 0.35±0.946 5 (7) | 0.53±0.829 11 (11) | 0.37±0.826 1 (1) | 0 0 (0) | 0.34±0.763 1 (1) |
| 腎機能障害 | 0.25±1.094 2 (5) | 0.41±1.551 3 (8) | 0.06±0.378 1 (3) | 1.11±2.477 1 (3) | 1.37±3.067 1 (4) | 0 0 (0) |
| 神経学的症状 | 1.35±4.483 7 (29) | 0.88±3.214 4 (18) | 1.06±2.587 8 (23) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| 腹痛 | 0.34±0.940 5 (7) | 0.20±0.832 2 (4) | 0.22±1.069 2 (4) | 0.37±0.826 1 (1) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| その他の TTP 症状 ^a | 1.17±2.030 14 (24) | 0.45±1.175 6 (9) | 0.36±1.395 4 (9) | 1.11±2.477 1 (3) | 0 0 (0) | 0.34±0.763 1 (1) |

上段：年間発現率の平均値±標準偏差（件/年）、下段：発現例数（発現件数）

a：血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害、神経学的症状及び腹痛以外の先天性 TTP に関連すると考えられるすべての症状

以上より、281102 試験の全体集団で認められた有効性が日本人先天性 TTP 患者においても期待できると判断する。

機構は、以下のように考える。281102 試験の結果に基づく有効性の評価には限界があるものの、本薬は遺伝子組換え ADAMTS13 であり、先天性 TTP において著減した ADAMTS13 活性の補充を目的として投与されることに加え、以下の点を踏まえると、ADAMTS13 の定期補充が必要な患者において、本薬投与により一定の TTP の急性増悪の発現抑制が期待できる。また、申請者の説明及び部分集団解析結果を踏まえ、18 歳以上の患者と 12 歳以上 18 歳未満の患者をまとめて有効性を評価することは可能と判断した。

- 281102 試験の結果、客観的な指標からなる主要評価項目である急性 TTP イベントの発現は標準治療下での 1 例 1 件のみであり、評価に限界はあるものの、その発現率は本薬投与下で標準治療下を上回らなかったこと。
- 281102 試験において、一部の評価指標が主観的評価に基づくことに留意する必要があるが、亜急性 TTP イベント及び各 TTP 症状の発現率について概ね本薬投与下で標準治療下よりも低い結果であったこと。

- 281101 試験、281102 試験及び TAK-755-3002 試験のデータを用いた PPK 解析の結果、体重を除き、ADAMTS13 活性の PK に有意な影響を及ぼす内因性要因は認められず（「6.2.1.3 PPK 解析」の項参照）、患者背景等によらず本薬投与による ADAMTS13 活性の上昇が期待できること。

日本人における有効性について、281102 試験に組み入れられた日本人患者数は限られており、また、本薬投与下で急性及び亜急性 TTP イベントの発現は認められなかったことから、全体集団との成績の一貫性の評価は困難であるが、281102 試験（第 1・2 期併合及び第 3 期）における個別の TTP 症状の発現状況について、得られたデータの範囲では国内外差に係る明らかな懸念は認められていない。加えて、試験開始前の検討からも本薬の有効性に係る内因性及び外因性民族的要因の国内外差は認められていないことを踏まえると、281102 試験の全体集団の成績を日本人での本薬の有効性の説明に利用することは可能であり、12 歳以上の日本人先天性 TTP 患者でも定期補充療法における TTP の急性増悪の発現抑制が期待できるものと判断した。

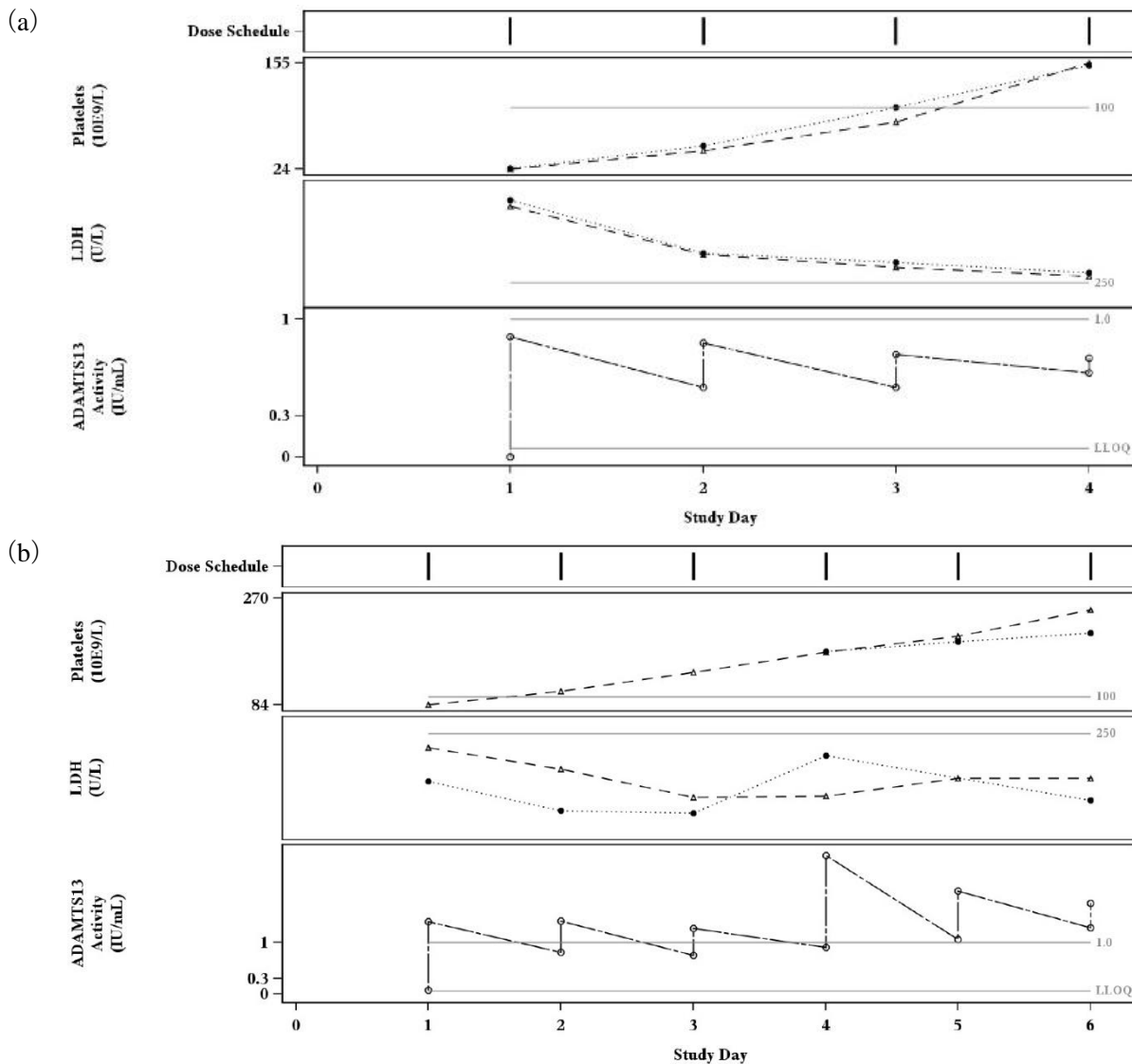
7.R.3.2 一時補充療法の有効性について

申請者は、本薬の一時補充療法の有効性について、以下のように説明した。281102 試験では、急性 TTP イベントを発現した患者を、非盲検下で標準治療である血漿製剤と比較するオンデマンド療法コホートに組み入れることとされ、中間解析のデータカットオフ時点までに 5 例の患者が組み入れられた。オンデマンド療法コホートでは、治験担当医師が急性 TTP イベントの発現を疑った場合、中央検査機関の臨床検査値（血小板数及び LDH）で急性 TTP イベントの定義に合致することが確定する前に登録可能とされたことから、一部の患者は登録後に中央検査機関による臨床検査値に基づき急性 TTP イベントの定義に合致しないことが判明し、「急性 TTP イベント疑い」とされ、有効性の解析対象から除外された。オンデマンド療法コホートに組み入れられた 5 例では、2 件の急性 TTP イベント、4 件の急性 TTP イベント疑いが認められ、2 例（急性 TTP イベント 1 件、急性 TTP イベント疑い 1 件）が本薬群、3 例（急性 TTP イベント 1 件、急性 TTP イベント疑い 3 件）が標準治療群に割り付けられた。なお、同一患者²¹⁾で 2 件の急性 TTP イベントが認められ、当該患者は異なる患者 ID で 2 回オンデマンド療法コホートに登録され、1 回目は本薬群、2 回目は標準治療群に割り付けられた。

オンデマンド療法コホートの本薬群に割り付けられた 2 例における臨床検査値の推移は、図 2 のとおりであった。

2 歳²¹⁾性患者 (a) では、血小板数が 25,000/ μ L、LDH が 625 U/L (ULN 246 U/L) であったことから、急性 TTP イベントと判断された。また、主に胸部、腕、下肢に広がる点状出血、下肢に最大直径 5 cm の血腫が認められ、いずれも TTP と関連ありと判断された。1 日目に本薬 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3~4 日目に 15 IU/kg が投与された（計 4 回）。本薬の投与後に血小板数の増加及び LDH の減少が認められ、4 日目に血小板数が 152,000/ μ L、LDH が 296 U/L となり、点状出血及び血腫も消失したことから、急性 TTP イベントが回復¹⁷⁾したと判断され、同日に本薬の投与を終了した。

2 歳²¹⁾性患者 (b) では、血小板数が 84,000/ μ L（治験実施医療機関の臨床検査値）であったが、LDH が 202 U/L であり、ULN (250 U/L) の 2 倍を超える増加は認められなかったことから、急性 TTP イベント疑いと判断された。1 日目に本薬 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3~6 日目に 15 IU/kg が投与された（計 6 回）。本薬の投与後に血小板数の増加が認められ、4 日目に血小板数が 187,000/ μ L となったことから、急性 TTP イベント疑いが回復¹⁷⁾したと判断され、回復 2 日後まで本薬が投与された。



—△— : 治験実施医療機関の臨床検査値、●●●●●● : 中央検査機関の臨床検査値

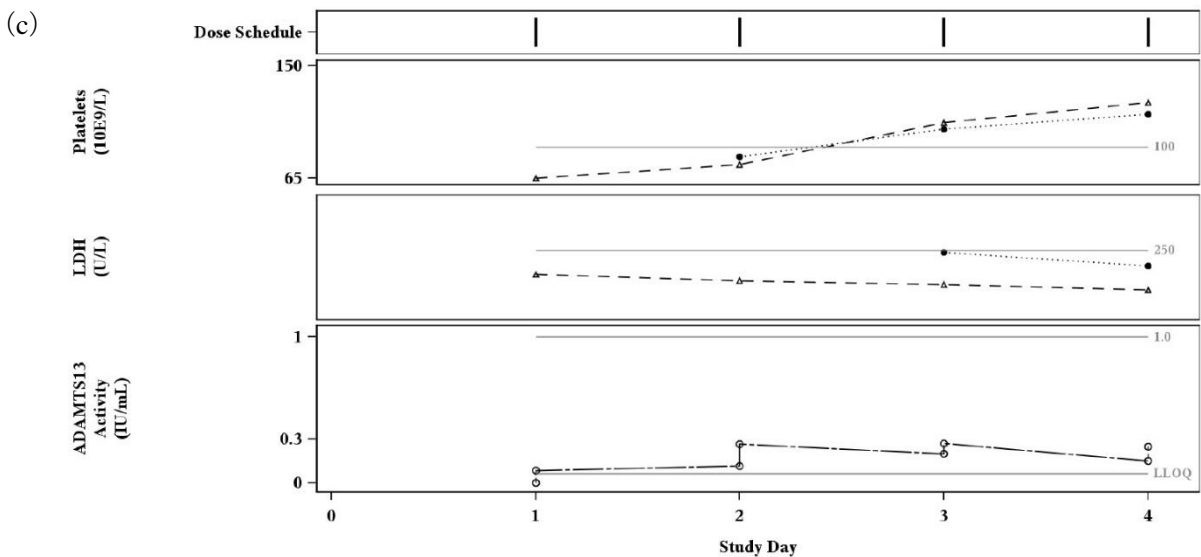
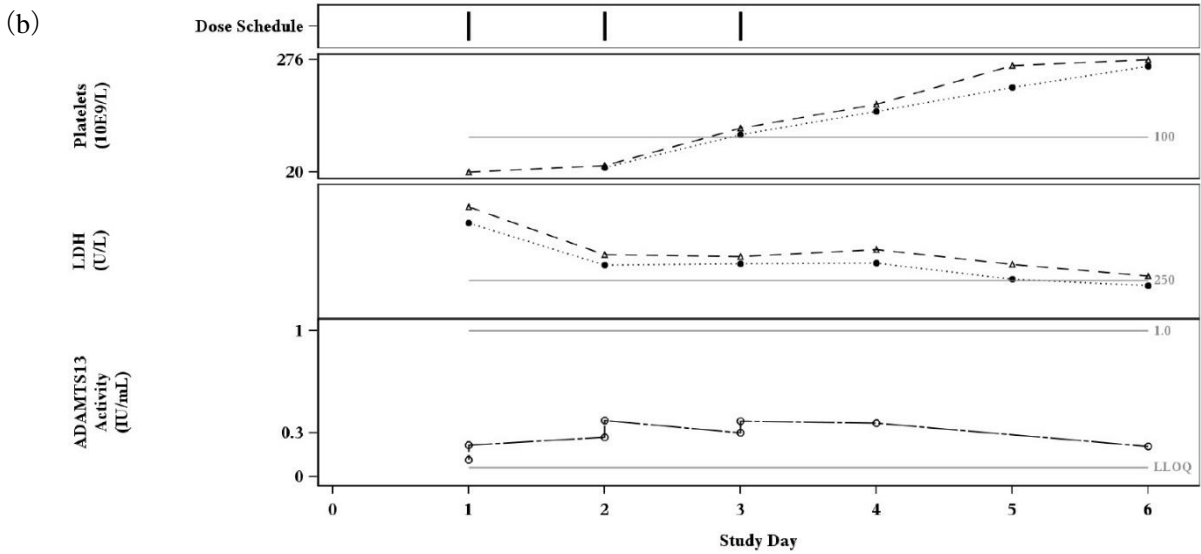
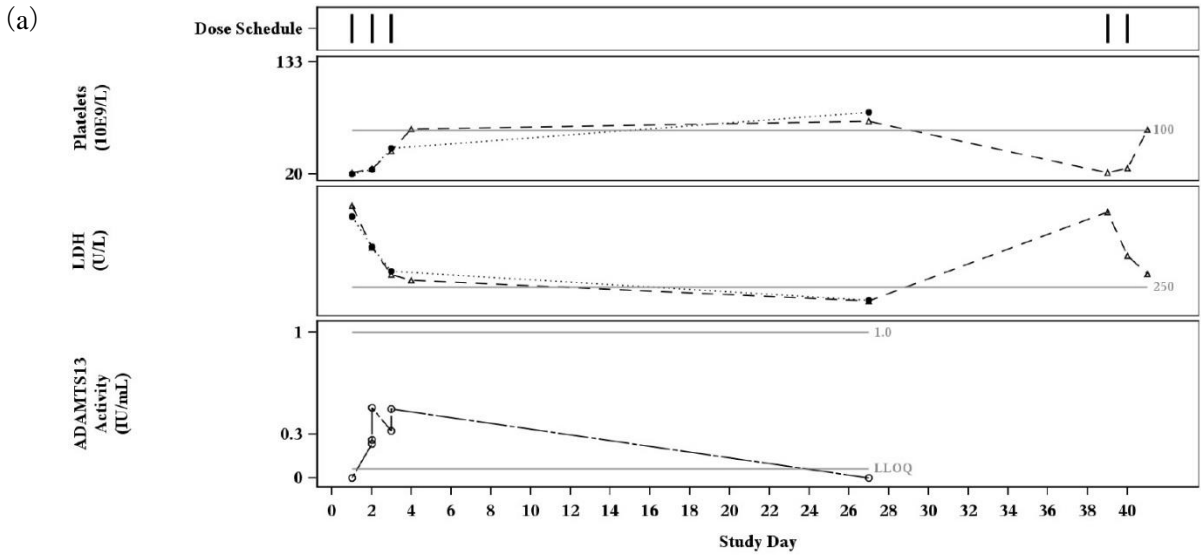
図 2 : 281102 試験のオンデマンド療法コホートにおける本薬群の臨床検査値の推移

オンデマンド療法コホートの標準治療群に割り付けられた 3 例における臨床検査値の推移は、図 3 のとおりであった。

2 歳 性患者²¹⁾ (a) では、1 件の急性 TTP イベント及び 1 件の急性 TTP イベント疑いが認められた。当該患者は、血小板数が 20,000/μL、LDH が 627 U/L (ULN 246 U/L) であったことから、急性 TTP イベントと判断され、1~3 日目に FFP が投与された。3 日目の LDH は 337 U/L であり、ULN の 1.5 倍以下となったことから、治験担当医師は急性 TTP イベントが回復したと判断したが、血小板数は 67,000/μL であったことから、急性 TTP イベントの回復の定義¹⁷⁾ は満たさないまま投与を終了した。FFP の最終投与 36 日後に再び血小板数が 23,000/μL、LDH が 652 U/L (いずれも治験実施医療機関の臨床検査値) となり、急性 TTP イベント疑いと判断され、1~2 日目に FFP が投与された。3 日目に血小板数が 101,000/μL、LDH が 323 U/L (いずれも治験実施医療機関の臨床検査値) となったことから、治験担当医師は急性 TTP イベント疑いが回復したと判断したが、急性 TTP イベントの回復の定義¹⁷⁾ は満たさないまま投与を終了し、その後、定期補充療法コホートに移行した。

3■歳■性患者¹⁹⁾ (b) では、血小板数が 20,000/μL (治験実施医療機関の臨床検査値)、LDH が 412 U/L (ULN 225 U/L) であったことから、急性 TTP イベント疑いと判断され、1~3 日目に S/D 処理血漿が投与された。投与終了 3 日後に血小板数が 261,000/μL、LDH が 235 U/L となったことから、急性 TTP イベント疑いが回復¹⁷⁾ したと判断され、その後定期補充療法に移行したが、標準治療に対するアレルギー反応のために試験を中止した。

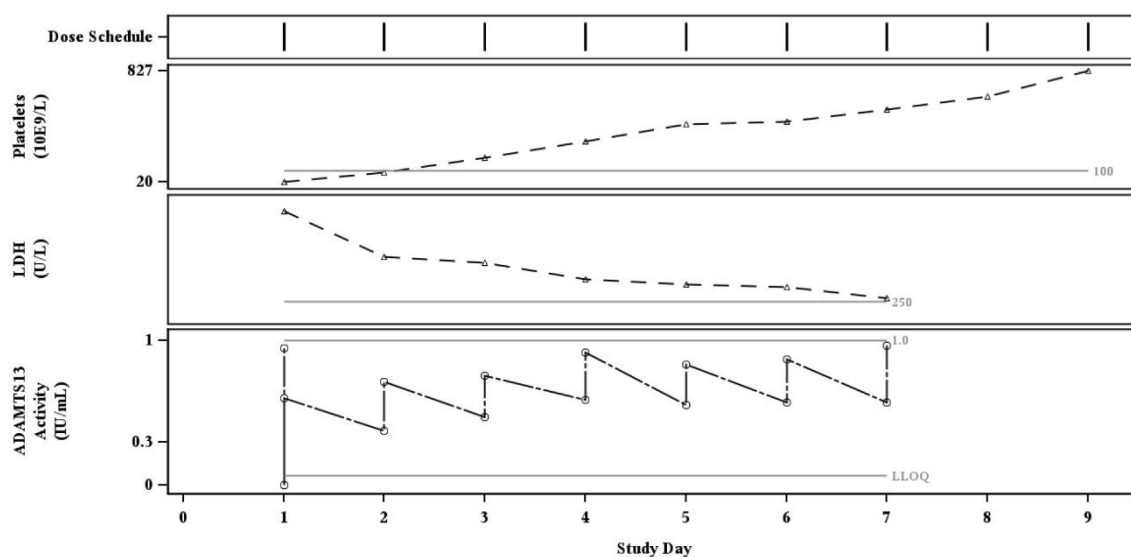
2■歳■性患者 (c) では、血小板数が 65,000/μL、LDH が 211 U/L (ULN 200 U/L) (いずれも治験実施医療機関の臨床検査値) であったことから、急性 TTP イベント疑いと判断され、1~4 日目に S/D 処理血漿が投与された。4 日目に血小板数が 150,000/μL (治験実施医療機関の臨床検査値)、LDH が 225 U/L となったことから、治験担当医師は急性 TTP イベントが回復したと判断したが、中央検査機関の臨床検査値では血小板数が 137,000/μL であったことから、急性 TTP イベントの回復の定義¹⁷⁾ は満たさないまま投与を終了し、その後定期補充療法コホートに移行した。



—△— : 治験実施医療機関の臨床検査値、……●…… : 中央検査機関の臨床検査値

図3 : 281102 試験のオンデマンド療法コホートにおける標準治療群の臨床検査値の推移

281102 試験のオンデマンド療法コホート以外に、1 例の患者にオンデマンド療法の検討用法・用量で本薬が投与された。TAK-755-3002 試験では、オンデマンド療法コホートに組み入れられた患者はいなかったが、定期補充療法コホートに組み入れられた新規患者の 1 例 (21 歳 女性) で、本薬の初回投与後に判明した投与前値の臨床検査結果から、急性 TTP イベントを発現していたことが確認され、その後、本薬がオンデマンド療法の検討用法・用量で投与された。当該患者での臨床検査値の推移は、図 4 のとおりであった。初回投与前の血小板数は 20,000/μL、LDH は 1027 U/L (ULN 350 U/L) であり、1 日目 (定期補充療法としての初回投与) に本薬 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3~9 日目に 15 IU/kg が投与された (計 9 回)。本薬の投与後に血小板数の増加及び LDH の減少が認められ、3 日目に血小板数が 195,000/μL、7 日目に LDH が 282 U/L となったことから、急性 TTP イベントが回復したと判断され、回復 2 日後まで本薬が投与された。



—△— : 治験実施医療機関の臨床検査値

図 4 : TAK-755-3002 試験の定期補充療法コホートにおいて発現した急性 TTP イベントに対して本薬が投与された患者の臨床検査値の推移

以上のように、患者毎に TTP 症状の種類や重症度は異なるものの、治験担当医師が症状・徴候に基づいて実施したオンデマンド療法により、本薬が投与されたいずれの症例においても本薬投与 7 日目以内に血小板数と LDH が急性 TTP イベントの回復の定義を満たした。

機構は、以下のように考える。281102 試験のオンデマンド療法コホートに組み入れられた患者数は限られ、急性 TTP イベントの定義に該当し有効性の解析対象集団とされたのは本薬群及び標準治療群の各 1 例 (同一患者) のみであったことから、281102 試験のオンデマンド療法コホートで得られた成績に基づく本薬の有効性評価には限界がある。一方で、以下の点も踏まえると、急性増悪時に対する本薬の一時補充療法においても本薬の有効性が期待できると判断する。

- 281102 試験及び TAK-755-3002 試験で急性 TTP イベント又は急性 TTP イベント疑いに対して本薬が投与された 2 例ではいずれも本薬投与後に血小板数の増加及び LDH の減少が認められたこと。

- 本薬が先天性 TTP において著減した ADAMTS13 活性の補充を目的とした薬剤であり、本薬の投与後速やかに ADAMTS13 活性が上昇し、急性増悪時の症状が回復するまで ADAMTS13 活性は概ね正常範囲付近に維持されたこと。
- 定期補充療法コホートにおいて本薬の標準治療を下回らない有効性が示唆されていること（「7.R.3.1 定期補充療法の有効性について」の項参照）。

7.R.4 安全性について

機構は、本申請に係る国内外の臨床試験における有害事象の発現状況及び以下の検討結果から、「7.R.3 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、先天性 TTP 患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.4.1 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、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

① 定期補充療法

281102 試験の定期補充療法コホートにおける有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、いずれの категорияの有害事象についても、本薬投与下で標準治療下と比較して発現割合が低かった。死亡及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。第 1 期の本薬投与下で重篤な有害事象が 1 例 1 件（副鼻腔障害）に認められたが、本薬との因果関係はなしと判断された。本薬投与下で認められた有害事象の大部分の重症度は軽度から中等度であった。第 3 期において、重篤な有害事象が 4 例 5 件、重症度が重度の有害事象が 5 例 10 件に認められたが、いずれも本薬との因果関係はなしと判断され、本薬の投与中止又は投与中断を要することなく回復した。

表 34：281102 試験の定期補充療法コホートにおける有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団、12 歳以上の患者）

| | 全体集団 | | | | | 日本人集団 | | | | |
|------------------------|----------------|--------------|--------------|----------------|--------------|---------------|-------------|-------------|---------------|-------------|
| | 第 1 期 | | 第 2 期 | | 第 3 期 | 第 1 期 | | 第 2 期 | | 第 3 期 |
| | 標準治療 (23 例) | 本薬 (17 例) | 本薬 (22 例) | 標準治療 (17 例) | 本薬 (36 例) | 標準治療 (3 例) | 本薬 (2 例) | 本薬 (3 例) | 標準治療 (2 例) | 本薬 (5 例) |
| すべての有害事象 | 91.3 (21) | 82.4 (14) | 72.7 (16) | 88.2 (15) | 72.2 (26) | 66.7 (2) | 100 (2) | 66.7 (2) | 100 (2) | 60.0 (3) |
| 治験薬との因果関係がありと判断された有害事象 | 39.1 (9) | 11.8 (2) | 9.1 (2) | 64.7 (11) | 2.8 (1) | 33.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 50.0 (1) | 0 (0) |
| 重篤な有害事象 | 21.7 (5) | 5.9 (1) | 0 (0) | 5.9 (1) | 11.1 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 重症度が重度の有害事象 | 13.0 (3) | 5.9 (1) | 9.1 (2) | 17.6 (3) | 13.9 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 4.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 投与中断に至った有害事象 | 8.7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 29.4 (5) | 0 (0) | 33.3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

発現割合%（発現例数）

281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合解析²⁵⁾の定期補充療法コホートにおいて、治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象のうち、標準治療下又は本薬投与下のいずれかで複数例に認められた有害事象は、頭痛、蕁麻疹、悪心、腹痛、発疹、上咽頭炎、COVID-19、熱感、アレルギー性輸血反応、咳嗽、薬物過敏症、疲労、輸注関連過敏反応、そう痒症、季節性アレルギー、頻脈、血小板減少症であった。

なお、中間解析のデータカットオフ時点までに定期補充療法コホートを完了していなかった 6 例（18 歳以上 5 例、12 歳以上 18 歳未満 1 例）において、データカットオフ時点から第 3 期完了までに 2 例 10 件の有害事象が認められたが、いずれも本薬との因果関係はなしと判断された。また、いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は認められなかった。第 3 期に、重篤な有害事象が 1 例 1 件（クロストリジウム菌性胃腸炎）に認められたが、本薬との因果関係はなしと判断され、加療により回復した。以上より、281102 試験の定期補充療法コホートについて、中間解析以降に得られた安全性データを踏まえても、中間解析に基づく安全性の結果解釈に変更はないと考える。

長期投与時の安全性について、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合解析²⁵⁾に基づく、定期補充療法コホートでの本薬投与下の投与期間別の有害事象の発現状況は表 35 のとおりであり、特段の懸念は認められなかった。治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は認められなかった。なお、すべての有害事象の発現頻度は、全体集団の標準治療下で 1110.2 件/100 人年（48 例）、本薬投与下で 934.1 件/100 人年（54 例）、日本人集団の標準治療下で 648.1 件/100 人年、本薬投与下で 284.0 件/100 人年であった。

表 35：定期補充療法コホートにおける本薬投与下^aの投与期間別の有害事象の発現状況
(281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合解析、安全性解析対象集団、12 歳以上の患者)

| | 6 カ月未満 (46 例) | 6 カ月以上 12 カ月未満 (37 例) | 12 カ月以上 18 カ月未満 (33 例) | 18 カ月以上 24 カ月未満 (22 例) | 24 カ月以上 30 カ月未満 (17 例) | 30 カ月以上 36 カ月未満 (4 例) | 36 カ月以上 (2 例) |
|--------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------|
| すべての有害事象 | 73.9 (34) | 64.9 (24) | 57.6 (19) | 68.2 (15) | 70.6 (12) | 50.0 (2) | 50.0 (1) |
| 治験薬との因果関係 がありと判断された 有害事象 | 15.2 (7) | 2.7 (1) | 3.0 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 重篤な有害事象 | 2.2 (1) | 8.1 (3) | 12.1 (4) | 0 (0) | 5.9 (1) | 0 (0) | 0 (0) |
| 重症度別の 有害事象 | 重度 | 8.7 (4) | 10.8 (4) | 12.1 (4) | 13.6 (3) | 11.8 (2) | 25.0 (1) |
| | 中等度 | 26.1 (12) | 32.4 (12) | 15.2 (5) | 27.3 (6) | 17.6 (3) | 0 (0) |
| | 軽度 | 39.1 (18) | 21.6 (8) | 30.3 (10) | 27.3 (6) | 41.2 (7) | 25.0 (1) |
| | | | | | | | 0 (0) |

発現割合%（発現例数）

a: 281102 試験又は TAK-755-3002 試験のいずれかにおける本薬の初回投与を起点として、281102 試験及び TAK-755-3002 試験における患者の試験参加期間の累積期間が解析対象とされた。

日本人での安全性について、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の全体集団と日本人集団で本薬の安全性プロファイル（表 34）の大きな違いは認められず、日本人患者で特定のリスクが増大する傾向はなかった。

²⁵⁾ 定期補充療法コホート又はオンデマンド療法コホート別に、本薬投与下については、281102 試験の本薬投与期間中の定期補充療法コホートの患者及び TAK-755-3002 試験の定期補充療法コホートの患者、標準治療下については、281102 試験の標準治療期間中の定期補充療法コホートの患者を解析対象とした。定期補充療法コホートにおける治験薬への総曝露期間（中央値 [最小値, 最大値]）及び曝露人年は、定期補充療法コホートの標準治療下で 195.5 [1, 626] 日及び 27.6 人年、本薬投与下で 454.5 [12, 1118] 日及び 68.3 人年であった。オンデマンド療法コホートにおける治験薬への曝露期間は、標準治療下で 3.0 [3, 4] 日（3 例）、本薬投与下で 5.0 [4, 6] 日（2 例）であった。

年齢別の安全性について、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合解析²⁵⁾において、定期補充療法コホートの本薬投与下で、12 歳以上 18 歳未満の 4 例のうち 2 例に 22 件の有害事象が認められ、発現頻度が高かった有害事象は、頭痛、腹痛、消化不良、季節性アレルギーであった。12 歳以上 18 歳未満の患者において、重篤又は重症度が重度の有害事象、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象及び本薬との因果関係がありと判断された有害事象は認められなかった。以上より、本薬の安全性プロファイルは、18 歳以上の患者と 12 歳以上 18 歳未満の患者で同様であった。

その他、現時点で、臨床試験成績以外で以下の安全性情報が得られているが、本薬の安全性の評価に影響するものではない。

- 患者要求プログラム（コンパッションネートユース²⁶⁾）により本薬の投与を受けた先天性 TTP 患者 9 例において、本薬との因果関係がありと判断された有害事象が 1 例 1 件（鼓腸）認められた。
- 指定患者プログラム²⁷⁾に参加した先天性 TTP 患者 3 例に 10 件（低血圧・頻脈・FFP 輸注後の意識消失、月経過多、血小板減少症・血小板数の減少（13,000～14,000/ μ L）・発熱・貧血・カタル・急性の溶血性事象）の重篤な有害事象が認められたが、いずれも本薬との因果関係はなしと判断された。

② 一時補充療法

281102 試験のオンデマンド療法コホートの患者は、全例が 18 歳以上で、日本人は組み入れられなかった。標準治療群の全例（3 例）に有害事象が認められ、このうち悪心及びそう痒症の各 1 例 1 件は治験薬との因果関係はありと判断された。これら 3 例で、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は認められず、1 例 2 件（血小板減少症・血中 LDH 増加）を除き、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。本薬群（2 例）では、本薬がそれぞれ 4 回又は 6 回投与され、有害事象は認められなかった。

TAK-755-3002 試験では、オンデマンド療法コホートに組み入れられた患者はいなかったが、定期補充療法コホートに組み入れられた新規患者 1 例（2 歳 性）において、本薬の初回投与後に、投与直前の臨床検査値に基づき急性 TTP イベントを発現していたことが判明し、オンデマンド療法の用法・用量で計 9 回投与された。当該患者で、投与 7 日目までに有害事象が 3 件（悪心・熱感・血小板増加症）認められ、治験薬との因果関係はありと判断されたが、いずれも非重篤かつ重症度は軽度で回復した。当該患者は予定されていた定期補充療法（QW）を開始し、データカットオフ時点において試験継続中である。

以上のように、先天性 TTP 患者に対する本薬の定期補充療法、又は急性増悪に対する一時補充療法は、良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。特に、定期補充療法においては、本薬投与下で標準治療下よりも全般的な有害事象の発現割合が低かった。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験等における有害事象の発現状況から、本薬投与による临床上重大な問題となる安全性の懸念は認められず、また臨床的に問題となる国内外差は認められていないと判断する。以下の項では、注目すべき有害事象について検討する。

²⁶⁾ 標準治療で効果不十分又は不耐性で、かつ本薬の臨床試験の適格性を満たさず登録できない、生命を脅かす先天性 TTP 患者を対象として、コンパッションネートユースにより本薬を投与することが可能とされた。2020 年 7 月～2022 年 12 月に生後 36 時間～72 歳までの先天性 TTP 患者 9 例がコンパッションネートユースにより本薬の投与を受けた。

²⁷⁾ 本薬の臨床試験完了から本薬が市販薬として使用可能になるまでの期間において、標準治療で効果不十分又は不耐性の先天性 TTP 患者を対象として、本薬を提供するプログラム。

7.R.4.2 過敏症反応（ショック、アナフィラキシーを含む）について

申請者は、過敏症反応関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

281102 試験の定期補充療法コホートの本薬投与下で、5 例 5 件に過敏症反応関連事象²⁸⁾が認められたが、いずれも非重篤で本薬との因果関係はなしと判断された。また、本薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は認められなかった。TAK-755-3002 試験では、本薬投与による過敏症反応関連事象は認められなかった。なお、いずれの試験においても、本薬投与下でアレルギー反応を予防するための前投薬を受けた患者はいなかった。

一方、281102 試験の定期補充療法コホートの標準治療下では、16 例 24 件に過敏症反応関連事象が認められ、いずれも非重篤で、このうち 22 件は標準治療との因果関係はありと判断された。主な有害事象は、蕁麻疹、薬物過敏症、発疹、輸血性アレルギー反応、輸注関連過敏症であった。標準治療の中止又は中断に至った有害事象が 6 件に認められ、重症度の内訳は、23 件が軽度又は中等度、1 件（蕁麻疹）が重度であった。

281102 試験のオンデマンド療法コホートにおいて、標準治療群及び本薬群のいずれにおいても過敏症反応関連事象は認められなかった。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験において、ショック、アナフィラキシー関連事象²⁹⁾は認められなかった。

以上より、本薬投与下では過敏症反応関連事象はほとんど認められず、標準治療と比較して本薬の過敏症反応関連事象の発現リスクは低いと考える。281102 試験及び TAK-755-3002 試験において、ショック、アナフィラキシー関連事象は認められなかったものの、本剤はタンパク製剤であり、アナフィラキシーショック等の重篤な過敏症症状が発現する可能性も否定できないことから、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起するとともに、医療従事者向け資材で情報提供し、製造販売後に発現状況について情報収集する。

機構は、281102 試験において、過敏症反応関連事象の発現割合は標準治療下と比べて本薬治療下で低く、ショック、アナフィラキシーは認められなかったものの、他のタンパク製剤と同様にアナフィラキシーショック等の過敏症関連事象の発現が想定されること、臨床試験における症例数が限られていること等を考慮し、添付文書において注意喚起を行うこと、及び製造販売後に引き続き情報収集するとの申請者の対応は妥当であると考えます。

7.R.4.3 免疫原性について

申請者は、本薬の免疫原性について、以下のように説明した（検査手順等については「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の項参照）。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験では、ADA 陽性例が 7 例認められた。しかしながら、1 例はベースライン時から ADA 陽性であり本薬投与に誘導されたものではないこと、6 例では経時的な力価の上昇は認められなかったこと、後天性 TTP と診断された 1 例を除き中和抗体陽性例は認められなかったこと、ADA 陽性と TTP イベント及び過敏症反応関連事象との間に時間的関連は認められなかったこと等から、

²⁸⁾ MedDRA SMQ 「過敏症」（狭域）に該当する有害事象

²⁹⁾ MedDRA 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）に該当する有害事象

臨床的に意味のあるものではないと判断した。なお、大部分の ADA 陽性例において ADAMTS-13 活性は測定されていなかったことから、ADA の発現が ADAMTS-13 活性に及ぼす影響は評価困難であった。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合解析²⁵⁾において、定期補充療法コホートにおける本薬投与下の投与期間別の ADA 陽性例の割合は、表 36 のとおりであった。18 カ月以上本薬による定期補充療法を受けた患者では ADA 陽性例の割合が上昇したが、18 カ月以上本薬の投与を受けた解析対象例数が少ないこと、TAK-755-3002 試験では 281102 試験よりも検出感度が高かったことが影響した可能性があると考えられた。

表 36：定期補充療法コホートにおける本薬投与下^aの投与期間別の本薬に対する ADA 陽性例の割合 (281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合解析、安全性解析対象集団、12 歳以上の患者)

| | 6 カ月未満 (41 例) | 6 カ月以上 12 カ月未満 (36 例) | 12 カ月以上 18 カ月未満 (33 例) | 18 カ月以上 24 カ月未満 (21 例) | 24 カ月以上 30 カ月未満 (14 例) | 全期間 (41 例) |
|--------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| ADA 陽性 | 4.9 (2) ^b | 2.8 (1) | 6.1 (2) | 14.3 (3) | 21.4 (3) | 17.1 (7) ^b |

発現割合% (発現例数)

a：281102 試験又は TAK-755-3002 試験のいずれかにおける本薬の初回投与を起点として、281102 試験及び TAK-755-3002 試験における患者の試験参加期間の累積期間が解析対象とされた。

b：試験登録後に後天性 TTP と診断された患者を含む

以上より、臨床試験において ADA 産生による特段の懸念は認められないが、本薬は遺伝子組換えタンパク質であり、本薬に対する中和抗体が発生した場合、本薬の有効性の欠如に至る可能性があること等から、添付文書では臨床試験における ADA 及び中和抗体の産生状況を情報提供し、製造販売後に引き続き情報収集する。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、ADA 産生が本薬の有効性及び安全性に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は示唆されていないと判断する。ただし、中和抗体が発生した場合、本薬の有効性の欠如に至る可能性があること等から、添付文書では臨床試験における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情報収集するとの申請者の対応は妥当である。

7.R.4.4 妊婦への投与について

申請者は、本薬の妊婦への投与について、以下のように説明した。妊娠は TTP 発作の増悪因子として知られており、成人発症型の先天性 TTP では妊娠時に診断されることも多い。特に妊娠に関連した TTP 発作は母体のみでなく胎児にも多大な影響を与えることが知られており、妊娠中に積極的な FFP の定期投与を行わなかった場合には胎児死亡率が 50%にも及ぶことから、妊娠時には積極的な FFP 投与が推奨されている (血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023)。

雌性ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験において、ヒトに本薬の臨床推奨用量を投与したときの C_{max} の 3.9 倍及び AUC の 8.4 倍に相当する曝露量まで、母動物に毒性所見は認められず、受胎能に関連した影響は認められなかった (「5.5 生殖発生毒性試験」の項参照)。また、分子量が 1 kDa を超える薬剤は胎盤通過性が極めて低く (Clin Pharmacokinet 2004; 43: 487-514)、本薬は分子量 173 kDa の巨大タンパク質であるため、本薬が受胎産物に到達し、DNA 等の細胞内小器官と相互作用する可能性は低いと考える。

先天性 TTP 患者を対象とした本薬の臨床試験で妊婦は除外されていたが、TAK-755-3002 試験及びコンパッショネートユース²⁶⁾において、以下のとおり 3 例の妊娠中の先天性 TTP 患者への本薬の投与が報告されている。

- TAK-755-3002 試験の移行患者 1 例 (2■歳) は、TAK-755-3002 試験に移行して約 3 カ月後 (本薬の最終投与の約 1 週間後) に妊娠が判明し、試験を中止した。試験中止の約 2 カ月後の妊娠前期に自然流産が認められたが、治験責任医師により本薬との因果関係はなしと判断された。
- コンパッショネートユースの 1 例 (2■歳) は、妊娠後期に脳卒中の再発、軽度の血小板減少症及び軽度の LDH 増加が認められ、先天性 TTP と診断された。前回の妊娠時に子宮内胎児死亡及び脳卒中に至った既往歴があった。連日の血漿交換により血小板減少症が改善せず、妊娠 33 週時から本薬 40 IU/kg を QW で投与し、ADAMTS13 活性の上昇とともに血小板減少症は速やかに回復した。妊娠 37 週時に帝王切開により健康児を出産したが、児の出生時体重は 1,865 g と在胎不当過小 (1 パーセントイル未満) であった。本薬投与中に有害事象の発現は認められず、母親は本薬の Q2W 投与を継続している。
- コンパッショネートユースの 1 例 (2■歳) は、妊娠中期に脳卒中を発症して 1 回目の急性 TTP イベントを発現し、連日の血漿交換療法実施後に寛解したが、直後に急性 TTP イベントが再発し、ADAMTS13 活性の急速な低下、血小板数の減少、LDH の増加がみられた。本薬 40 IU/kg を QW で投与したところ、ADAMTS13 活性は速やかに正常化し、血小板減少症は回復した。その後、妊娠 29 週時に健康児を出産した。本薬投与中に有害事象の発現は認められなかった。

以上より、現時点で妊婦への投与時に安全性に関する懸念は示されていないが、臨床試験において妊婦は除外されており、妊婦への本薬投与時の安全性は確立していない。一方で、実臨床では妊娠中に本薬を用いた ADAMTS13 の補充が必要となる状況が想定されることから、添付文書では、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旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。成人発症型の先天性 TTP では、多くが妊娠を契機に TTP 症状が明らかになること、妊娠中の TTP 発作は胎児の重大な転帰と関連し、積極的な酵素補充が必要不可欠であることから (血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023、J Thromb Haemost 2020; 18: 2496-502)、妊娠中に本薬を用いた酵素補充療法が必要となる状況が想定される。本薬の胎盤通過による生殖及び発生毒性に係る懸念は小さいと考えるものの、臨床試験において妊婦及び児の安全性データが得られていないことを考慮し、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旨を注意喚起するとの申請者の対応は受入れ可能と判断する。臨床試験及びコンパッショネートユースにおける妊婦への投与時の情報 (本薬の用法・用量、投与時期、有効性及び安全性等) については、医療従事者向け資材で情報提供することが適切である。また、妊婦への投与時の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集することが適切と考える。

7.R.5 本薬の効能・効果及び投与対象について

機構は、以下のように考える。先天性 TTP 患者を対象とした臨床試験において、先天性 TTP に対する、TTP の急性増悪の発現抑制を目的とした ADAMTS13 の定期補充療法又は急性増悪時の治療を目的とした一時補充療法に関する本薬の有効性が示唆され、許容可能な安全性が示されていることを踏まえ

（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）、本薬の効能・効果は「先天性血栓性血小板減少性紫斑病」とすることが適切である。

先天性 TTP では、常に ADAMTS13 活性が著減しているが、血小板減少等の症状が常に認められるわけではなく、無治療で経過観察が可能な患者も存在すること、ADAMTS13 の定期補充が必要な患者と増悪時にのみ補充が必要な患者が存在すること等を踏まえ（血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023、J Thromb Haemost 2020; 18: 2496-502）、本薬の投与対象となる患者については、血液疾患の治療に十分な知識及び経験を持つ医師が個々の患者の状態等を踏まえて適切に選択する旨を添付文書で注意喚起することが適切と考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 定期補充療法の用法・用量について

申請者は、本薬の定期補充療法の用法・用量について、以下のように説明した。281102 試験の定期補充療法コホートでは、1 回 40 IU/kg (± 4 IU/kg) の本薬が Q2W 又は QW で投与され、標準治療による定期補充療法を上回る臨床的ベネフィットが得られ、良好な安全性プロファイルが示された。なお、臨床試験では、本薬 500 IU 又は 1500 IU を注射用水 5 mL で溶解し、2~4 mL/分の速度で緩徐に静脈内投与することとした。

本薬の投与頻度について、多くの患者で組入れ時点での標準治療の投与頻度が選択され、mFAS（12 歳以上の患者）では、試験登録時点で 78%（28/36 例）が Q2W、22%（8/36 例）が QW の投与頻度であった。281102 試験における試験開始時の投与頻度別の有効性及び安全性の結果は、表 37 及び表 38 のとおりであった。治験薬投与開始後の投与頻度の変更は、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の定期補充療法コホートで各 1 例に認められた。QW で投与された症例数は限られることから検討には限界があるものの、いずれの投与頻度でも TTP イベント及び TTP 症状の発現率は本薬投与下で標準治療下よりも低く、標準治療に対して良好な有効性が期待できる。また、QW では、標準治療下及び本薬投与下のいずれにおいても全例で有害事象が認められたが、本薬との因果関係がありと判断された有害事象は認められず、投与頻度間で安全性プロファイルに大きな違いはなかった。なお、投与頻度別の患者背景を確認した結果、組入れ時の標準治療が Q2W 集団では FFP の患者が多く（85.7%）、QW 集団では S/D 処理血漿の患者が多かった（50.0%）ことを除き、大きな違いはなかった。

表 37：281102 試験の定期補充療法コホートにおける投与頻度別の TTP イベント及び TTP 症状の発現状況（mFAS、12 歳以上の患者）

| | Q2W | | | QW | | |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 第 1・2 期併合 | | 第 3 期 | 第 1・2 期併合 | | 第 3 期 |
| | 標準治療 (28 例) | 本薬 (28 例) | 本薬 (26 例) | 標準治療 (8 例) | 本薬 (8 例) | 本薬 (8 例) |
| 急性 TTP イベント | 0.06±0.326 1 (1) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 0 0 (0) |
| 亜急性 TTP イベント | 0.27±0.849 3 (4) | 0 0 (0) | 0.04±0.223 1 (1) | 0.22±0.632 1 (1) | 0 0 (0) | 0.17±0.470 1 (1) |
| 血小板減少症 | 4.50±5.707 17 (66) | 2.29±4.889 7 (28) | 1.85±5.177 7 (14) | 1.79±5.055 1 (8) | 0.50±0.920 2 (2) | 0.31±0.573 2 (2) |
| 微小血管障害性 溶血性貧血 | 1.23±2.180 9 (18) | 0.39±1.023 4 (6) | 0.55±0.864 8 (8) | 0.22±0.632 1 (1) | 0.26±0.729 1 (1) | 0.41±0.784 2 (2) |
| 腎機能障害 | 0.34±1.268 2 (5) | 0.48±1.753 2 (7) | 0.09±0.438 1 (3) | 0 0 (0) | 0.24±0.675 1 (1) | 0 0 (0) |
| 神経学的症状 | 0.14±0.528 2 (2) | 0 0 (0) | 0.09±0.447 1 (2) | 5.53±8.872 4 (24) | 3.64±6.348 3 (16) | 3.58±4.138 6 (15) |
| 腹痛 | 0.14±0.506 2 (2) | 0 0 (0) | 0 0 (0) | 1.13±1.665 3 (5) | 0.91±1.681 2 (4) | 0.94±2.183 2 (4) |
| その他の TTP 症状 ^a | 0.95±1.616 10 (14) | 0.26±0.816 3 (4) | 0.18±0.503 3 (3) | 2.25±3.128 4 (10) | 1.15±1.949 3 (5) | 1.00±2.817 1 (6) |

上段：年間発現率の平均値±標準偏差（件/年）、下段：発現例数（発現件数）

a：血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害、神経学的症状及び腹痛以外の先天性 TTP に関連すると考えられるすべての症状

表 38：281102 試験の定期補充療法コホートにおける投与頻度別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、12 歳以上の患者）

| | Q2W | | | QW | | |
|--------------------------------|----------------|--------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| | 第 1・2 期併合 | | 第 3 期 | 第 1・2 期併合 | | 第 3 期 |
| | 標準治療 (30 例) | 本薬 (30 例) | 本薬 (27 例) | 標準治療 (8 例) | 本薬 (8 例) | 本薬 (8 例) |
| すべての有害事象 | 86.7 (26) | 70.0 (21) | 63.0 (17) | 100.0 (8) | 100.0 (8) | 100.0 (8) |
| 治験薬との因果関係 がありと判断された 有害事象 | 50.0 (15) | 13.3 (4) | 3.7 (1) | 37.5 (3) | 0 (0) | 0 (0) |
| 重篤な有害事象 | 6.7 (2) | 0 (0) | 7.4 (2) | 37.5 (3) | 0 (0) | 25.0 (2) |
| 重症度が重度の有害 事象 | 6.7 (2) | 3.3 (1) | 3.7 (1) | 50.0 (4) | 25.0 (2) | 37.5 (3) |
| 治験薬の投与中止に 至った有害事象 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 投与中断に至った有 害事象 | 20.0 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| 過敏症反応関連の有 害事象 | 36.7 (11) | 0 (0) | 7.4 (2) | 37.5 (3) | 12.5 (1) | 25.0 (2) |

発現割合%（発現例数）

治験薬投与開始後に投与頻度に変更された 2 例について、281102 試験の 1 例では、第 3 期において TTP に関連する徴候又は症状が 3 回（片頭痛、頭痛、前兆を伴う片頭痛）発現したため、試験規定に基づき投与頻度が Q2W から QW に変更された。また、TAK-755-3002 試験の移行患者 1 例は、TAK-755-3002 試験移行の約 11 カ月後に、過去 6 カ月間に TTP に関連する徴候又は症状を少なくとも 3 件（注意集中困難、頭痛の悪化、不安）経験した場合の規定に合致したため、投与頻度が Q2W から QW に変更

された。その約3カ月後にQ2Wに戻されたが(理由不明)、当該変更は治験実施計画書からの重大な逸脱として記録され、再びQWに変更された。

機構は、実臨床における本薬の定期補充療法の投与頻度の選択方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。標準治療とされるFFPの定期輸注について、国内外のガイドラインにおいて投与頻度に関する明確な基準は記載されていない(血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド2023、J Thromb Haemost 2020; 18: 2496-502)。医療現場において、FFPの定期輸注の投与頻度は、先天性TTPの重症度、治療反応性、忍容性や患者の利便性等を考慮して選択されており、一般的には症状と血小板数を考慮して増減される(Blood 2019; 133: 1644-51)。したがって、本薬の投与頻度については、個々の患者の症状及び血小板数に加え、前治療の投与頻度を考慮して医師により選択されるものとする。

機構は、以下のように考える。281102試験の定期補充療法コホートにおいて検討用法・用量で本薬の有効性が示唆され、許容可能な安全性が認められたことに加え、Q2W又はQWのいずれの集団においても有効性及び安全性について標準治療との比較において同様の傾向が示唆されていること等を踏まえると、本薬を定期的に投与する場合、281102試験で規定されたとおり、1回40 IU/kgの本薬を、症状や血小板数等の患者の状態に基づきQ2W又はQWの投与頻度で投与することは妥当と判断する。281102試験で評価された日本人症例数は非常に限られるものの、本薬のPK並びに有効性及び安全性の国内外差に係る明らかな懸念は認められていないことも踏まえると(「6.R.1 PKの国内外差について」、「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照)、日本人先天性TTP患者における推奨用法・用量を、281102試験における検討用法・用量と同様とすることは妥当と判断する。また、本薬の定期補充療法における投与頻度について一律の基準を設けることは困難であることから、現行の標準治療であるFFPの定期輸注と同様、症状や血小板数等の患者の状態に応じて医師が選択すること、及び添付文書において、本薬を定期的に投与する場合の投与頻度は患者の状態、前治療の投与頻度等により決定する旨を情報提供することが適切と考える。

7.R.6.2 一時補充療法の用法・用量について

申請者は、本薬の一時補充療法の用法・用量について、以下のように説明した。281102試験のオンデマンド療法の検討用法・用量は、急性増悪時にADAMTS13活性を速やかに正常範囲付近まで上昇させ、症状が消失するまで正常範囲付近に維持することを目標として設定した(「6.R.2 国際共同第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について」の項参照)。なお、臨床試験では、本薬500 IU又は1500 IUを注射用水5 mLで溶解し、2~4 mL/分速度で緩徐に静脈内投与することとした。281102試験のオンデマンド療法コホートの本薬群の2例では、規定された用法・用量で本薬が投与されたが、1例は急性TTPイベント回復日に投与を終了し、1例では急性TTPイベント疑い回復の2日後まで本薬投与が行われた。また、TAK-755-3002試験で発現した急性TTPイベントに対して本薬がオンデマンド療法の検討用法・用量で投与された1例では、急性TTPイベント回復の2日後まで本薬が投与された。一時補充療法コホートの検討症例数は限られているが、急性TTPイベント回復の2日後まで投与を継続することで再発又は疾患増悪を回避できる可能性はあると考える。

機構は、以下のように考える。281102試験のオンデマンド療法コホートで本薬が投与された症例数は非常に限られていたものの、先天性TTPの病態生理や検討用法・用量の設定経緯に加えて、当該用法・

用量で本薬の有効性が示唆され、許容可能な安全性が示されたこと（「7.R.3.2 一時補充療法の有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）を踏まえると、TTPの急性増悪時の用法・用量として、281102試験で規定された用法・用量を設定することは可能と判断する。

投与終了時期について、281102試験のオンデマンド療法コホートにおいて規定のとおり急性TTPイベント回復の2日後まで投与された患者は1例のみであり、当該用法の妥当性は不明である。したがって、一時補充療法の投与期間は医師が症状や血小板数等の患者の状態を考慮して決定することが適切であり、漫然と本薬の投与を継続しない旨を添付文書で注意喚起することが適切と考える。

以上、「7.R.6.1 定期補充療法の用法・用量について」及び「7.R.6.2 一時補充療法の用法・用量について」の項の検討結果から、用法・用量及び添付文書における関連する注意は以下のようになっていることが適切と判断するが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液5 mLで溶解し、2~4 mL/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。

[用法・用量に関連する注意]

- 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。
- 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。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬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。臨床試験における日本人症例数が限られていること等から、ショック、アナフィラキシーの発現状況及び免疫原性を含め、使用実態下における本薬投与時の安全性等を検討する目的で、本薬を投与されたすべての先天性TTP患者を対象とした特定使用成績調査(観察期間:18カ月間(一時補充療法のみ場合は最終投与4週間後まで)、予定症例数:安全性解析対象集団として定期補充療法で40例)を実施する予定である。予定症例数は、本邦における先天性TTP患者数が70例(血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド2023)であること、定期補充療法の推定実施割合(Br J Haematol 2021; 194: 444-52)等を踏まえて設定した。

機構は、以下のように考える。臨床試験における日本人先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者に対する本薬の使用経験は限られていること等を踏まえると、一定症例数にかかるデータが集積されるまで本薬が投与された先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者の全症例を対象とした製造販売後調査を実施することが適切と判断する。また、先天性TTP患者の妊婦に対する臨床試験における投与経験はないこと、日本人において本薬の一時補充療法及び12歳以上の小児における投与経験はないことから、これらの患者集団における安全性等についても情報収集する必要がある。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、本品目の先天性 TTP に関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。本品目は遺伝子組換え ADAMTS13 であり、先天性 TTP に対する新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考え。また機構は、本薬の有効性、用法・用量等については、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。

以上

審査報告 (2)

令和6年2月6日

申請品目

[販売名] アジンマ静注用 1500
[一般名] 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)
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和5年8月16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 有効性について

本薬の有効性について、以下の点を含め、審査報告(1)の「7.R.3 有効性について」の項における機構の判断は、専門委員に支持された。

- 本薬の定期補充療法について、281102試験の定期補充療法コホートにおける急性TTPイベント、亜急性TTPイベント及び各TTP症状の発現率が、本薬投与下で標準治療下を概ね上回らなかったこと等から、TTPの急性増悪の発現抑制に係る有効性が期待できる。
- 本薬の一時補充療法について、281102試験のオンデマンド療法コホートの検討症例数は少なく有効性の評価には限界があるものの、本薬の作用機序、個々の症例経過において血小板数の増加及びLDHの減少が認められたこと等を踏まえ、急性増悪に対する有効性が期待できる。

1.2 本薬の臨床的位置付け、効能・効果について

本薬の臨床的位置付けについて、本邦に先天性TTPの適応を有する既承認薬は存在せず、標準治療として用いられている血漿製剤の代替となる治療選択肢として、本薬を医療現場に提供する意義は大きいとの機構の判断は、専門委員に支持された。

また、本薬の効能・効果は「先天性血栓性血小板減少性紫斑病」と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。

1.3 用法・用量について

本薬の用法・用量に関する以下の機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

- 定期補充療法又は急性増悪時に一時補充療法として本薬を投与する場合、281102試験で規定された1回投与量及び投与頻度を設定することは妥当である。

- 定期補充療法における投与頻度について、血小板数、臨床症状等の患者の状態、前治療の投与頻度等により決定する必要がある旨を注意喚起する必要がある。
- 急性増悪時に一時補充療法として本薬を投与する場合の投与終了時期については、医師が血小板数、臨床症状等の患者の状態を考慮して決定する必要があること、及び漫然と本薬の投与を継続しないことを注意喚起した上で、281102 試験における規定（急性 TTP イベントの回復後 2 日目まで）を情報提供することが適切である。

以上の検討を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のとおり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。

[用法・用量]

本剤を添付の溶解液 5 mL で溶解し、2～4 mL/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。

[用法・用量に関連する注意]

- 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。
- 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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、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での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 39 に示す安全性検討事項を設定すること、表 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 41 に示す特定使用成績調査（全例調査）を実施することが適切と判断した。

表 39：医薬品リスク管理計画書（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 |
| ・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 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| 該当なし | | |

表 40：医薬品リスク管理計画（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 ・特定使用成績調査（全例調査） | ・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 |

表 41：特定使用成績調査計画（全例調査）の骨子（案）

| | |
|--------|---|
| 目的 | 使用実態下における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 | 先天性 TTP 患者 |
| 観察期間 | 18 カ月間 |
| 予定症例数 | 40 例（安全性解析対象集団として） |
| 主な調査項目 | 患者背景（診断時期、前治療、基礎疾患・合併症、既往歴等）、本剤の投与状況（定期的／急性増悪時、1 日投与量、投与頻度、投与期間、投与回数、投与の理由となった TTP イベント等）、併用薬、臨床検査、有害事象の発現状況等 |

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 |
|----|----|---|-------------------------|
| 62 | 30 | 予定症例数：安全性解析対象集団として <u>定期補充療法</u> で 40 例 | 予定症例数：安全性解析対象集団として 40 例 |

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 5.3.5.1-1）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、生物由来製品に該当し、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判断する。

[効能又は効果]

先天性血栓性血小板減少性紫斑病

[用法及び用量]

本剤を添付の溶解液 5 mL で溶解し、2～4 mL/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。

[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-drug antibodies | 抗薬物抗体 |
| 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 |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| 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 ADAMTS13 activity-time curve | ADAMTS13 活性-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-24h} | — | 投与後 0 時間から 24 時間までの AUC |
| AUC _{0-70h} | — | 投与後 0 時間から 70 時間までの AUC |
| AUC _{0-72h} | — | 投与後 0 時間から 72 時間までの AUC |
| AUC _{last} | — | 投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC |
| AUC _{all} | — | 投与後 0 時間から最終測定時点までの AUC |
| AUC _{0-∞} | — | 投与後 0 時間から無限大時間までの AUC |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| BU | Bethesda unit | ベセスダ単位 |
| BVDV | Bovine viral diarrhea virus | ウシウイルス性下痢ウイルス |
| C _{ave} | Average ADAMTS13 activity | 平均 ADAMTS13 活性 |
| C _{ave, ss} | Average ADAMTS13 activity at steady state | 定常状態における C _{ave} |
| CHO | Chinese hamster ovary | チャイニーズハムスター卵巣 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CL | Total body clearance | 全身クリアランス |
| CL _{cr} | Creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| C _{max} | Maximum ADAMTS13 activity | 最高 ADAMTS13 活性 |
| C _{max, ss} | Maximum ADAMTS13 activity at steady state | 定常状態における C _{max} |
| COVID-19 | Coronavirus disease 2019 | コロナウイルス感染症 2019 |
| CQA | Critical quality attribute | 重要品質特性 |
| DNA | Deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体ろ過量 |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素結合免疫吸着測定法 |
| E _{max} | Maximum response | 最大反応 |
| EPC | End of production cells | 生産終了後細胞 |
| ER | Exposure-response | 曝露-反応 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FFP | Fresh frozen plasma | 新鮮凍結血漿 |
| HCP | Host cell protein | 宿主細胞由来タンパク質 |
| HLGT | High level group terms | 高位グループ語 |
| HLT | High level terms | 高位用語 |
| ICH Q5A (R1) ガイドライン | — | 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について」（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号） |

| | | |
|----------|--|---|
| ULN | Upper Limit of normal | 基準値上限 |
| ULVWF | Ultra large von Willebrand factor | 超高分子量 von Willebrand 因子 |
| V_{ss} | Volume of distribution at steady state | 定常状態における分布容積 |
| V_c | Central volume of distribution | 中央コンパートメントの分布容積 |
| V_p | Peripheral volume of distribution | 末梢コンパートメントの分布容積 |
| VWF | von Willebrand factor | von Willebrand 因子 |
| WCB | Working cell bank | ワーキングセルバンク |
| X-MuLV | Xenotropic murine leukemia virus | 異種指向性マウス白血病ウイルス |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 本剤 | — | アジンマ静注用 1500 |
| 本薬 | — | 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) |