

アジンマ静注用 1500 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯	2
1.5.2 疾患の病態及び治療	2
1.5.3 開発の経緯	3
1.5.3.1 品質	3
1.5.3.2 非臨床試験	4
1.5.3.2.1 薬理試験	4
1.5.3.2.2 薬物動態試験	4
1.5.3.2.3 毒性試験	5
1.5.3.3 臨床試験	6
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量	12
1.5.5 治験相談等の経緯	12
1.5.6 本剤の特徴及び有用性	12
1.5.7 本剤を医薬品たるコンビネーション製品（セット製品）とする臨床的意義	13
1.5.8 参考文献	13

表

表 1.5.3-1 開発の経緯＜品質・非臨床＞	10
表 1.5.3-2 開発の経緯＜臨床＞	11
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量	12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

TAK-755 (SHP-655 又は BAX 930 ; 以下、本剤) は遺伝子組換え ADAMTS13 (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) である。ADAMTS13 は血漿中の亜鉛メタロプロテイナーゼであり、通常は内皮表面に紐状又は束上に固定される、新規に放出された超巨大フォン・ヴィレブランド因子 (VWF) を Tyr1605 と Met1606 の間の A2 ドメインで切断する。この部位特異的切断は VWF のサイズと接着性を減少させる。血漿中の ADAMTS13 の生物学的な役割は、大型及び超巨大 VWF マルチマーをより小さな単位に切断することで VWF の活性を制御し、VWF の血小板との結合及び微小血栓の形成を減少させることである[1][2]。

本剤は遺伝子組換え ADAMTS13 (rADAMTS13) であり、内因性 ADAMTS13 と同様の薬物動態及び薬力学特性を示す。本剤は酵素補充療法として先天性血栓性血小板減少性紫斑病 (cTTP) 患者の ADAMTS13 欠乏に効果的、安全かつ簡便に対処することを目的としている。本剤は ADAMTS13 を安定して高い水準で補充することで、急性 TTP イベント及び TTP 症状を低減／予防しつつ、既存の標準治療と関連した負担の大きい過敏症反応や必須の前投与薬による治療の制限を回避できる。加えて、本剤は病態に即した作用で、効果的な ADAMTS13 の一時補充療法(オンデマンド療法)として急性 TTP イベントの治療に用いることができる。

1.5.2 疾患の病態及び治療

cTTP は、ADAMTS13 の重度の欠乏 (一般的に、ADAMTS13 活性が正常値の 10%を下回る場合と定義) に起因する微小循環の血栓性疾患であり、生命を脅かす超希少疾患である。cTTP は第 9 番染色体上の ADAMTS13 遺伝子の変異のホモ接合又は複合ヘテロ接合によって発現する。重度の ADAMTS13 の欠乏によって、高い血小板結合活性を有する超巨大 VWF マルチマーが蓄積し、広範な血小板微小血栓の自然発生と複数臓器への虚血性損傷をもたらす[3][4][5]。血小板消費による血小板減少症の発現が血小板微小血栓の形成のエビデンスとなることから、血小板減少症は cTTP の代表的な症状の 1 つである[2]。

日本人の cTTP の有病率は約 110 万人に 1 人 (人口 1 億 3 千万人あたり約 110 人) と推定され[6]、国内で実際に cTTP と診断された患者数は 2020 年 9 月時点で 67 人と報告されている[7]。

cTTP の臨床症状の重症度は幅広く、重度の急性 TTP イベントから、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、錯乱といった慢性的／再発性の TTP 症状まで多岐にわたる[8][9]。無治療の急性 TTP イベントの死亡率は 90%を超える[2][3][10]。cTTP の病態生理に関するこれまでの知見からは、TTP の症状はすべて、血小板微小血栓の自然発生による様々な程度の臓器の虚血によるものであり、重度の場合や長期の影響によって永続的な臓器損傷が引き起こされ、合併症や若年での死亡に至ることが示唆されている[3][4][11][12]。したがって、cTTP の臨床症状は多様である一方で、cTTP の疾患活動性の根底にある原因は ADAMTS13 の欠乏である。

cTTP は生活の質 (QOL) にも影響を及ぼす。就業や教育を受けることができない、現在発現している TTP イベントや将来の TTP イベント発現に対する恐怖を感じる、急性 TTP イベントが発現した際に適切な治療を受けられないことの懸念から旅行をためらう、抑うつや不

安のリスク、出産をためらう、家族・介護者にかかる全体的な負担に恐怖を感じる、他者にかかる金銭的負担（患者本人が就業できず、医療費がかかることによる）に対する恐怖を感じるといったことが挙げられる[1][9][13]。また、血漿製剤による定期補充療法の一般的な投与レジメンは 10～15 mL/kg の 2 週に 1 回（Q2W）投与であり、この投与の負荷の大きさのために、より頻回の定期補充療法が避けられていると報告されている[11]。

これまでに cTTP の定期補充療法を対象として承認された薬剤は欧州及び日本国内では存在しない（本剤は 2023 年 11 月に米国 FDA にて承認）。標準治療としては血漿製剤による定期補充療法及びオンデマンド療法としての ADAMTS13 の補充療法が行われているものの、血漿製剤は ADAMTS13 の補充量が不十分かつ安定せず、また治療制限性の副作用を有する。そのため、より良好な忍容性プロファイルを示し治療負担の軽減を伴う、より有効な治療法に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

1.5.3 開発の経緯

ADAMTS13 の塩基配列に関する特許状況は複雑であるが、これに関する初期の特許の一つは化学及血清療法研究所が保有しており、臨床開発が開始される以前から Baxter Innovation GmbH/Baxter Healthcare Corporation（以下、バクスター社）にライセンス供与されていた。TAK-755 発現細胞株はバクスター社が開発したもので、前臨床試験に関する文書もすべてバクスター社が作成した。第 1 相国際共同試験は 2014 年にバクスター社により開始され、その後、臨床開発は 2015 年 〇 月にバクスター社から Baxalta US Inc./Baxalta Innovation GmbH（以下、バクسالタ社）へ、2018 年 〇 月にバクسالタ社から Shire（以下、シャイアー社）へ、2020 年 〇 月にシャイアー社から武田薬品に引き継がれた。本剤の開発の経緯を表 1.5.3-1 及び表 1.5.3-2 に示す。

1.5.3.1 品質

TAK-755 の規格及び試験方法は、物理的・化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果、並びに「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 571 号）に基づき設定した。また、設定した試験方法につき、分析法バリデーションを実施し、設定した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

本剤の安定性試験は、「生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について」（平成 10 年 1 月 6 日付 医薬審第 6 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に基づき実施した。長期保存試験において現在までに得られている測定結果は、いずれのロットについても全ての測定時点で規格に適合したことが確認された。

本剤の貯法及び有効期間は、2～8℃ で保存するとき、24 箇月とした。なお、長期保存試験は 〇 箇月まで試験継続する予定である。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

TAK-755 の生理学的有効性は、ADAMTS13 ノックアウト (KO) マウス、Sprague Dawley (SD) ラット、Dunkin-Hartley モルモット、カニクイザル、及びミニブタの血漿中に含まれる VWF に対する TAK-755 によるタンパク質分解作用を VWF マルチマー解析により *in vitro* で評価した。また、TAK-755 による VWF 切断作用の特異性は、ADAMTS13 中和抗体で ADAMTS13 活性を阻害することにより評価した。TAK-755 の補充療法としての有効性を *in vivo* で評価するため、ADAMTS13 KO マウスに超大型マルチマーを含有する遺伝子組換え VWF (rVWF) を投与することにより血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 様症状及び病態を誘発させるモデルを用いた。TAK-755 を予防的又は治療的に静脈内 (IV) 投与すると、rVWF 投与による TTP 様症状 (血小板減少及び LDH 上昇) が予防又は軽減された。SD ラット及びカニクイザルに TAK-755 を IV 投与した毒性試験の血漿検体を用いて VWF マルチマー解析を実施した結果、これら動物種における *in vivo* での TAK-755 による内因性 VWF の認識及び切断作用が示された。

ラットの尾端出血モデルに超生理学的用量の TAK-755 を投与したとき、TAK-755 単独投与又はエノキサパリン若しくはアセチルサリチル酸との併用投与のいずれにおいても、過剰な薬理作用による出血イベント増加のリスクは低かった[14]。

TAK-755 は、よく知られた特異的な作用機序を有するバイオテクノロジー由来のヒト rADAMTS13 であるため、TAK-755 の独立した安全性薬理試験は実施しなかった。安全性薬理の評価項目は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) 適用の毒性試験に含めた。ラット及びサルにそれぞれ 1,820 IU/kg 及び 1,790 U/kg を IV 投与し、中枢神経系への影響を評価したところ、異常はみられなかった。これらの用量の最高血漿中濃度 (C_{max}) は、臨床予定用量である 40 IU/kg を IV 投与したときの C_{max} のそれぞれ 97 倍及び 29 倍であった。サルを用いた反復投与毒性試験において、最高用量である 400 U/kg まで心血管系及び呼吸系パラメータに TAK-755 に関連した影響は認められず、本用量の C_{max} は臨床予定用量である 40 IU/kg を IV 投与したときの C_{max} の 7.8 倍であった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

TAK-755 を同程度の用量で IV 投与したときの TAK-755 の曝露量〔血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC)〕は、ラット、ミニブタ及びサルで同程度であった。In vivo 回収率はサルでラット及びミニブタよりも高かったが、平均滞留時間 (MRT)、 C_{max} 、全身クリアランス (CL)、定常状態における分布容積 (V_{ss})、終末相における消失半減期 ($t_{1/2\alpha}$) 及び増分回収率は、個体間変動を考慮すると、ラットとサルで同程度の範囲内であった。MRT 及び V_{ss} はミニブタでラット及びサルよりも高値であり、 $t_{1/2\alpha}$ はミニブタでラット及びサルよりも約 2 倍長かった。 C_{max} 及び CL はミニブタとラット及びサルで同程度であった。 V_{ss} は血漿容積より高値であった。ミニブタに TAK-755 を皮下 (SC) 投与したときの IV 投与したときに対するバイオアベイラビリティは、ADAMTS13 タンパク質 (抗原) 及び ADAMTS13 活性でそれぞれ 65.9% 及び 69.1% であった。ADAMTS13 KO マウスでは、他の動物種と比較して AUC は低く、CL 及び V_{ss} は高値であったことから、ADAMTS13 KO 動物種では TAK-755 の消費量が増加することが示唆された。

ラットを用いた胎盤通過試験において、母動物に体重に基づく臨床予定用量である 40 IU/kg の 80 倍に相当する用量で妊娠日数 (GD) 21 に TAK-755 を投与したとき胎児の血清中に検出された TAK-755 はごく少量 (最高で母動物の 0.6%) であった。早産児、新生児及び母動物の ADAMTS13 タンパク質 (抗原) 濃度は同程度であることから、ADAMTS13 タンパク質 (抗原) の母動物から胎児へのごく少量の移行は生物学的に重要ではないと考えられた[15][16]。

全体的に、ADAMTS13 KO マウス、SD ラット、New Zealand white ウサギ、カニクイザル及び Göttingen ミニブタに、TAK-755 をそれぞれ最大 200、1,820、800、1,790 及び 200 U/kg の用量で単回 IV ボーラス投与したとき、並びに Göttingen ミニブタに 1,000 U/kg の用量で単回 SC 投与したとき、TAK-755 の曝露が認められた。全体的に、初回投与後の TAK-755 の全身曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、用量の増加に伴ってほぼ用量に比例して増加し、性差は認められなかった。

1.5.3.2.3 毒性試験

IV ボーラス投与したときの TAK-755 の反復投与毒性について、ラットでは最長 26 週間、サルでは最長 1 ヶ月間評価した。TAK-755 を SD ラットでは 1 日 1 回 (QD) 又は 3 日に 1 回 (Q3D)、カニクイザルでは週 1 回 (QW) で IV 投与した。TAK-755 の忍容性は良好であり、主要な試験の無毒性量 (NOAEL) は評価した最高用量であった。ラットを用いた 30 日間及び 26 週間毒性試験において、最高用量 (NOAEL) を投与したときの AUC は、臨床での予防治療における IV 投与用量 (40 IU/kg) で Q2W 投与したときの AUC のそれぞれ 222 倍及び 14 倍であった。サルに単回及び 1 ヶ月間反復投与時の最高用量を投与したときの AUC は、臨床での予防治療における IV 投与用量 (40 IU/kg) で Q2W 投与したときの AUC のそれぞれ 50 倍及び 12 倍であった。サルでは、TAK-755 に対する中和抗体 (以下、中和 ADA) が Day 14 には認められなかったが、Day 32 には認められ、TAK-755 の最終曝露量の減少と関連していた。以上から、初回投与時の TAK-755 の曝露量より、AUC の安全域は 12 と算出された。ヒト rADAMTS13 は動物にとって異種タンパク質であるため、ラット及びカニクイザルに rADAMTS13 を反復投与したとき、時間及び用量依存的な TAK-755 に対する結合抗体 (以下、結合 ADA) 及び中和 ADA の発現が認められた。ラットでは、結合 ADA 及び中和 ADA の発現率は低く、結合 ADA 及び中和 ADA の発現は TAK-755 の曝露量に影響を及ぼさないと結論付けた。サルでは、反復投与試験で結合 ADA 及び中和 ADA の発現率が高く、1 ヶ月間の投与期間終了時に中和 ADA が認められた一部の個体では、血小板の減少、血中ビリルビン及び乳酸脱水素酵素 (LDH) の増加、病理組織学的所見として肝臓における造血、心臓における髄外造血及び小血管中膜肥厚、並びに腎臓のタンパク円柱が認められた。これらの所見は ADAMTS13 欠乏症で認められる既知の臨床所見に類似していた。これらの影響はラットでは認められなかったが、ウサギを用いた予備試験では TAK-755 の反復投与により TTP 様作用が認められた。サル及びウサギでは、これらの変化は結合 ADA 及び中和 ADA の高発現、又は抗体価の高値によるものであり、内因性 ADAMTS13 に対する交差反応性中和 ADA の発現に関連すると考えられた。上記に加え、反復投与試験終了時まで TAK-755 の曝露量が低くなることから、サルを慢性毒性試験に、ウサギを生殖発生毒性試験に用いることは適切ではないと判断された。TAK-755 に対する抗体の発現は、TAK-755 などの異種ヒト組換えタン

パク質をサル及びウサギに反復投与したときに予想される免疫反応であり、有害ではないと考えられた。さらに、動物での ADA の発現は、ヒトでの抗体発現を予測するものではないと考えられている [ICH S6 (R1)]。

遺伝毒性試験及びがん原性試験は、TAK-755 が内因性の ADAMTS13 タンパク質（抗原）と同等であり、バイオテクノロジーによる補充療法は発癌性に関する懸念が少ないため実施しなかった。ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験では、TAK-755 のがん原性を示唆する前がん又はがん病変は認められなかった。

ラットを用いた雌受胎能及び初期胚発生に関する生殖発生毒性試験で、所見は認められなかった。また、ラットを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与毒性試験では、精子検査及び生殖器官の病理組織学的検査を実施したが、雌雄の受胎能に対する懸念は認められなかった。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験でも、所見は認められなかった。ラットを用いた胎盤通過試験では、TAK-755 に関連した所見は認められなかった [胎児血清中の ADAMTS13 タンパク質（抗原）濃度は、GD 21 の投与 30 分後における母動物血清中濃度の 0.6% 以下であった]。以上より、TAK-755 は受胎能及び胚発生に影響を及ぼさないと考えられる。

1.5.3.3 臨床試験

cTTP を対象とした本剤の臨床開発プログラムは 3 試験で構成され、うち 1 試験（第 1 相試験：281101 試験）が完了済、2 試験（ピボタル第 3 相試験：281102 試験；281102 試験の継続試験である第 3b 相試験：TAK-755-3002 試験）が実施中である。安全性・忍容性、薬物動態、薬力学に関するデータは上記の 3 試験すべてから得られた。また、有効性に関するデータは 281102 試験及び TAK-755-3002 試験から得られた。なお、281102 試験及び TAK-755-3002 試験では中間解析の実施を事前に規定しており、当該中間解析の成績を本申請に用いた。

281101 試験は、第 1 相、前向き、非対照、オープン、多施設共同、用量漸増試験で、重度の cTTP 患者（血漿中 ADAMTS13 活性が 6% 未満）を対象に、TAK-755 を 3 用量（5、20 及び 40 U/kg）で投与したときの安全性（有害事象及び免疫原性）及び薬物動態を評価した。

281102 試験は、第 3 相、前向き、無作為化、対照、オープン、多施設共同、2 期クロスオーバー試験（2 期終了後に TAK-755 の単群投与に移行）で、重度の cTTP 患者（血漿中 ADAMTS13 活性が 10% 未満の者と定義）を対象に定期補充療法及びオンデマンド療法における TAK-755 の安全性及び有効性を評価した。治験薬として、TAK-755 及び標準治療を用い、標準治療は、新鮮凍結血漿（FFP）、有機溶媒／界面活性剤（S/D）処理されたプール血漿又は血液凝固第 VIII 因子（FVIII）／VWF 濃縮製剤のいずれかとした。また、本試験実施中にバルク製剤の [REDACTED] の変更（[REDACTED]）が計画されたため、[REDACTED] 製剤（TAK-755 [REDACTED]）と [REDACTED] 製剤（TAK-755 [REDACTED]）の薬物動態に基づき、両製剤間の同等性／同質性についても評価した。

TAK-755-3002 試験は、第 3b 相、前向き、オープン、多施設共同、単群、継続試験で、重度の cTTP 患者を対象に定期補充療法及びオンデマンド療法として TAK-755 を長期投与したときの安全性及び有効性を評価した。

本申請の臨床データパッケージは、281101 試験（第 1 相試験）、281102 試験（ピボタル第 3 相試験）、TAK-755-3002 試験（281102 試験の継続試験、第 3b 相試験）の 3 試験を評価資

料とした。本剤の臨床的ベネフィットは主に、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の中間解析から得られた有効性、薬物動態、薬力学及び安全性データに基づく総合的なエビデンスにより裏付けられる。281102 試験では、成人患者及び青年期患者合計 30 例以上が定期補充療法コホートを完了した時点で中間解析を行うことを事前に規定した。当該中間解析は 32 例の患者（うち青年期患者 3 例）が試験を完了した 2022 年 8 月 12 日をデータカットオフとして実施した。

上記に加えて、本申請には補足的なエビデンスとして、コンパッションネートユースでの投与経験に基づく安全性データ及び公表された症例報告（患者要請に基づくコンパッションネートユースプログラムの一環として実施）、リアルワールドの標準治療のエビデンスとしての後ろ向きカルテレビュー、及び cTTP と共に生きる患者の視点をまとめた Patient Experience Report を含めた。

以下に評価資料として用いた試験の概要を示す。

(1) 281101 試験（第 1 相試験）

第 1 相試験の 281101 試験は、重度 cTTP の診断歴がある患者を対象に本剤を単回投与したときの免疫原性、ADAMTS13 の薬物動態及び安全性を評価する、前向き、非対照、オープン、多施設共同、用量漸増試験である。本試験の目的は、後に実施する第 3 相ピボタル試験のために cTTP 患者を対象とした TAK-755 の臨床用量に関する情報を得ることであった。本試験は、3 つの投与群から成り、評価可能な患者 15 例（白人 12 例、日本人 2 例及び黒人 1 例）を本剤 5 IU/kg（3 例）、20 IU/kg（3 例）又は 40 IU/kg（9 例、12～17 歳の青年期患者 2 例を含む）のいずれかの用量コホートに割り付け、本剤を 2～4 mL/分の注入速度で静脈内投与した。

cTTP 患者に TAK-755 を 5～40 IU/kg の用量範囲で単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性は良好であり、TAK-755 に対する免疫原性は認められなかった。ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータは以前の標準治療薬を用いた試験での値と同程度であり、C_{max} 及び AUC の用量比例性が示された。また、VWF マルチマー、血中 LDH 及び血小板数に対する効果を含む、in vivo での TAK-755 の活性が示された。これらのデータは定期補充療法を用いた第 3 相ピボタル試験への移行の際の根拠となった。

(2) 281102 試験（ピボタル第 3 相試験）

ピボタル第 3 相試験である 281102 試験は、無作為化、実薬対照、オープン、2 期クロスオーバー試験であり、cTTP を対象とした長期の定期補充療法としての TAK-755 の有効性及び安全性を既存の標準治療である血漿製剤と比較した最初の対照試験である。cTTP が超希少疾患であり、疾患の自然経過に関するデータが限られており、かつ過去に比較対照試験が行われていないことから、本試験のベネフィット・リスクプロファイルは有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を含む総合的なエビデンスに基づいて評価するものとした。また、281102 試験は定期補充療法及びオンデマンド療法として複数の評価項目（急性 TTP イベント／亜急性 TTP イベント／個別の TTP 症状）を用いて TAK-755 を標準治療と比較することを許容するデザインとした。定期補充療法コホートでクロスオーバーを行う 1 期及び 2 期はそれぞれ 6

ヵ月間とした。1 期及び 2 期の完了後、TAK-755 の長期の有効性及び安全性を評価する 6 ヶ月間の 3 期を設けた。

281102 試験は群間差の検出力を持つ試験としてデザインされていない。被験者数が限られた試験で TAK-755 と標準治療の比較を行うために有益であることから、クロスオーバーデザインを採用した。1 期及び 2 期で TAK-755 と標準治療の間でクロスオーバーを行うことから、各被験者の個体内比較を行うことが可能である。そのため、群間で観察された差が偶然によるものである確率を低減し、治療群間のベースライン特性の不均衡の影響を排除できる。したがって、この試験デザインによりバイアスを低減し、推定の精度を高めることが可能である。

また、281102 試験は上述の定期補充療法のほかに急性 TTP イベントを発現した患者を登録するオンデマンド療法コホートを設けており、オンデマンド療法コホートに登録された患者は TAK-755 群又は標準治療群に無作為化され、割り付けられた群の治療薬による治療を受けたのちに定期補充療法コホートへ移行し試験参加を継続できるものとした。

281102 試験では、48 例が定期補充療法コホートに、5 例がオンデマンド療法コホートにそれぞれ登録され、無作為化された。登録された患者はいずれも 1 回以上治療薬の投与を受けた。オンデマンド療法コホートに登録された患者のうち 3 例は急性 TTP イベントの治療完了後に定期補充療法コホートに移行した。

定期補充療法コホートでは、データカットオフ時点で、登録された 48 例のうち 32 例（成人患者 29 例、青年期患者 3 例）が試験を完了し、36 例が 2 期までを完了していた。14 例（成人患者 5 例、青年期患者 1 例、小児患者 8 例）が試験を継続中であり、2 例（いずれも成人）が試験を中止していた。

オンデマンド療法コホートでは、データカットオフ時点で 5 例（いずれも成人）が登録され、うち 2 例が TAK-755 群に、3 例が標準治療群にそれぞれ割り付けられた。TAK-755 群に割り付けられた 2 例はいずれも治療完了後に定期補充療法コホートに移行せず試験を完了した。

エビデンスを総合的に判断した結果、281102 試験の cTTP 患者に対する定期補充療法及びオンデマンド療法において TAK-755 の有効性が示された。

急性 TTP イベントは TAK-755 による定期補充療法を受けた患者では発現せず、標準治療による定期補充療法を受けた患者では 1 例に 1 件発現した。TTP イベント及び TTP 症状は、定期補充療法の比較対照期間（1～2 期の統合）において、TAK-755 群で標準治療群よりも一貫して年間発現率が低かった。重要な点として、血小板減少症は多く観察されたが、TAK-755 群では標準治療群と比較して年間発現率が 60%低下した。3 期のすべての有効性評価項目の成績は 1 期及び 2 期の成績と一貫しており、TAK-755 の治療効果及びその持続性を裏付けるものであった。

急性 TTP イベント（臨床検査で確定しなかった疑いイベントを含む）は、オンデマンド療法コホート及び／又は定期補充療法コホート（標準治療群）で計 7 件が 5 例に認められ、すべて TAK-755 又は標準治療のいずれかの投与により回復した。TAK-755 が投与された急性 TTP イベントは、いずれも TAK-755 の投与に反応し、5 日以内に血小板数及び LDH 値の両方が正常化した（すなわち、標準治療の投与を必要とせずに回復した）。臨床検査値の正常

化までの期間は、検査の実施頻度によってバイアスが生じた可能性があることに注意する必要がある。

281102 試験において、すべての亜急性 TTP イベントは回復した。一部のイベントは標準治療又は TAK-755 の追加投与なしに回復し、また他のイベントは標準治療又は TAK-755 の追加投与により回復した。

日本人患者の有効性の評価は患者数が少ない（5 例）ことにより限界があるが、得られた成績からは日本人集団においても全体集団と同じ有効性が得られることが期待されることが示唆された。

(3) TAK-755-3002 試験（281102 試験の継続試験、第 3b 相試験）

281102 試験の長期継続試験である TAK-755-3002 試験は、281102 試験の完了後に TAK-755 を定期補充療法として更に最長 3 年間投与した際の効果の持続性及び長期安全性を裏付けるエビデンスを得るためにデザインされた。本試験には、281102 試験を完了後に本試験に移行する患者（ロールオーバー患者）、及び 281102 試験を完了せずに本試験に移行する患者（非ロールオーバー患者）を登録するものとした。また、本試験には急性 TTP イベントを発現した患者を登録するオンデマンド療法コホートを設けており、オンデマンド療法コホートに登録された患者は TAK-755 による急性 TTP イベントの治療を受けたのちに定期補充療法コホートへ移行し試験参加を継続できるものとした。

データカットオフ時点までに 47 例の同意を取得した。データカットオフ時点で 9 例がスクリーニング中であり、スクリーニング完了済の患者のうち 2 例（ロールオーバー患者、非ロールオーバー患者各 1 例）がスクリーニング不適格となった。これらを除く 36 例（ロールオーバー患者 29 例、非ロールオーバー患者 7 例）が 1 回以上の治験薬の投与を受けた。

本試験では、定期補充療法として TAK-755 を投与した際の有効性をデータカットオフ時点までの急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状の発現率に基づいて評価した。TAK-755 の定期補充療法下で急性 TTP イベントは発生しなかった。スクリーニング期間中（TAK-755 の投与直前）に急性 TTP イベント 1 件が発現していたことが投与開始後に確認され、本事象は TAK-755 の投与により回復した。3 例に 3 件の亜急性 TTP イベントが発現し、イベントの平均年間発現率は 0.13 件／年であった。これら 3 件のイベントは、TAK-755 の計 5 回の追加投与により回復した。

全体として、TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない複合評価項目）の平均年間発現率は 3.05 件／年であり、血小板減少症（7 例 12 件）、微小血管障害性溶血性貧血（3 例 9 件）、神経学的症状（8 例 59 件）及び腹痛（3 例 8 件）が認められた。血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の多くは急性 TTP イベント又は亜急性 TTP イベントで発現した。試験期間中に腎機能障害は発現しなかった。

ロールオーバー患者の急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状の年間発現率は、先行する第 3 相試験（281102 試験）の TAK-755 定期補充療法下で観察された発現率と概ね一貫していた。

表 1.5.3-1 開発の経緯＜品質・非臨床＞

試験項目			実施時期		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	2021	20	20
																R3			
品質	製剤開発の経緯		20 年 月～20 年 月																
	製造	原薬	20 年 月～20 年 月																
		製剤	20 年 月～20 年 月																
	管理 (又は規格及び 試験方法)	原薬	20 年 月～20 年 月																
		製剤	20 年 月～20 年 月																
	安定性試験 (現在実施中)	原薬	20 年 月～実施中																
		製剤	20 年 月～実施中																
薬理	効力を裏付ける試験		20 年 月～20 年 月																
	副次的薬理試験		2021 年 7 月(a)														■		
動態	薬物動態試験		20 年 月～20 年 月																
毒性	単回投与毒性試験		20 年 月～20 年 月																
	反復投与毒性試験		20 年 月～20 年 月																
	生殖発生毒性試験		20 年 月～20 年 月																
	局所刺激性試験		20 年 月～20 年 月																

(a) 実施した試験を[14]で報告した。

表 1.5.3-2 開発の経緯＜臨床＞

試験項目		実施時期	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
			H26	H27	H28	H29	H30	H31 /R1	R2	R3	R4	R5
臨床	国際共同第1相試験 (281101 試験)	2014 年 9 月～2016 年 2 月										
	国際共同第3相試験 (281102 試験)	2017 年 10 月～実施中										
	国際共同第3b相試験 (TAK-755-3002 試験)	2021 年 4 月～実施中										
	相談 承認申請	20 年 月 2023 年第3 四半期										★

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験により、本剤の有効性・安全性が確認されたことから、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	アジンマ静注用 1500
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
適応症 (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 5mL で溶解し、2~4mL/分 の速度で緩徐に静脈内に注射する。 定期的に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回 40 国際単位/kg を隔週投与するが、患者の状態に応じて 1 回 40 国際単位/kg を週 1 回投与することができる。 急性増悪時に投与する場合、通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 日目に 1 回 40 国際単位/kg、2 日目に 1 回 20 国際単位/kg、3 日目以降は 1 日 1 回 15 国際単位/kg を投与する。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。なお、本剤は予定される効能・効果を「血栓性血小板減少性紫斑病」として令和 4 年 12 月 16 日に希少疾病用医薬品に指定されている ((R4 薬) 第 555 号)。

- ・第 相国際共同試験である、相談 ((平成 2 年 月 日 : 受付番号 号) を実施した。
- ・第 相国際共同試験である、相談 ((平成 2 年 月 日 : 受付番号 号) を実施した。
- ・ するために、相談 (令和 年 月 日 : 受付番号 号) を実施した。
- ・ するために、相談 ((令和 年 月 日 : 受付番号 号) を実施した。
- ・、相談 ((令和 年 月 日 : 受付番号 号) 及び 相談 (令和 年 月 日及び 月 日) を実施した。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

本剤は酵素補充療法として cTTP 患者の ADAMTS13 欠乏に効果的、安全かつ簡便に対処することを目的としている。TAK-755 は ADAMTS13 を安定して高い水準で補充することで、急性 TTP イベント及び TTP 症状を低減／予防しつつ、既存の標準治療と関連した負担の大きい過敏症反応や必須の前投与薬による治療の制限を回避できる。加えて、TAK-755 は病態に即した作用で、効果的な ADAMTS13 の一時補充療法 (オンデマンド療法) として急性 TTP イベントの治療に用いることができる。

cTTP は重度の ADAMTS13 欠乏によって引き起こされること、及び ADAMTS13 を補充するという治療の根拠は十分に理解されている。最初で唯一の遺伝子組換え ADAMTS13 補充療法として、TAK-755 は血漿製剤で達成されるよりも高い水準で一貫した ADAMTS13 の補充を行うことにより、cTTP の病態生理に直接アプローチするものである。

TAK-755 40 IU/kg を Q2W 又は週 1 回 (Q1W) で投与した際に、ADAMTS13 活性の曝露量は標準治療と比較して約 5 倍に増加し、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の発現率が低下する。

TAK-755 を定期補充療法として投与した場合、及び急性 TTP イベントに対するオンデマンド療法として投与した場合のいずれにおいても、安全性プロファイルは良好であり、血漿製剤による治療でみられる治療制限性の過敏症反応を示さない。したがって、既存治療では医師は血漿製剤投与に伴う有害事象の回避と十分な ADAMTS13 の補充のバランスを取る必要があるが、TAK-755 によってこのトレードオフが解消される可能性がある。

1.5.7 本剤を医薬品たるコンビネーション製品（セット製品）とする臨床的意義

本剤は、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）として 1590 IU を含有する凍結乾燥注射剤（1 バイアルから 1500 IU を採取するに足る量を確保するため過量充填されている。）であり、注射用水 5 mL で用時溶解して使用する。本剤の溶解時には専用溶解器であるボックスジェクト II ハイフロー（BJIIHF）を用いる。BJIIHF は、孔径 50 µm のインラインフィルターを付属している。

下記の理由により、BJIIHF は本剤の凍結乾燥薬剤を効率的かつ安全に再溶解し投与するために临床上必要な付属品であると考えていることから、本剤を、添付溶解液及び BJIIHF を同梱し、医薬品たるコンビネーション製品（セット製品）として本剤の申請を行うものである。

- コンビネーション製品（セット製品）として提供することで、医療従事者が簡便に使用することができ、本剤の使用が予定される cTTP 患者の発作時のように緊急な処置が必要な場合でも、短時間で薬液調製が可能となる。また、自己注射が可能となった場合、自宅等で患者自身又は介護者等により適切かつ簡便に投与することができる。
- BJIIHF の使用により、複数のバイアルを扱ううえで、針の付け替えに伴う感染リスクや針刺し事故の低減・防止が期待される。
- BJIIHF は単独では流通していない。また、他に適合性が確認された代替となるバイアルアダプターが流通していない。

1.5.8 参考文献

- [1] Alwan F, Vendramin C, Liesner R, Clark A, Lester W, Dutt T, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2019;133(15):1644-51.
- [2] Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021;10(3):536.
- [3] George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1927-35.
- [4] Moake JL, McPherson PD. Abnormalities of von Willebrand factor multimers in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *Am J Med*. 1989;9N:15N.
- [5] Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017:312-22.

- [6] Kokame K, Kokubo Y, Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients with Upshaw–Schulman syndrome. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1654-6.
- [7] Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, Matsumoto M. Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic purpura cohort. *Br J Haematol.* 2021;194(2):444-52.
- [8] Oladapo AO, Ito D, Hibbard C, Bean SE, Krupnick RN, Ewenstein BM. Patient Experience with Congenital (Hereditary) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Conceptual Framework of Symptoms and Impacts. *Patient.* 2019;12(5):503-12.
- [9] Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(19):2055-63.
- [10] Amorosi EL, Ultman JE. Thrombotic thrombocytic purpura: Report of 16 case and review of the literature. *Medicine.* 1966;45(2):139-50.
- [11] Borogovac A, Reese JA, Gupta S, George JN. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2022;6(3):750-9.
- [12] Scully M, Hibbard C, Ewenstein B. Recombinant ADAMTS 13 in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Oncoscience.* 2017 Nov 28;4(11-12):160-1.
- [13] Pollissard L, Shah A, Punekar RS, Petrilla A, Pham HP. Burden of illness among Medicare and non-Medicare US populations with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Med Econ.* 2021;24(1):706-16.
- [14] Rossato P, Glantschnig H, Leidenmühler P, Kopic A, Ruthsatz T, Majer B, et al. Absence of exaggerated pharmacology by recombinant ADAMTS13 in the rat and monkey. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2022;33(1):56-60.
- [15] Rieger M, Ferrari S, Kremer Hovinga JA, Konetschny C, Herzog A, Koller L, et al. Relation between ADAMTS13 activity and ADAMTS13 antigen levels in healthy donors and patients with thrombotic microangiopathies (TMA). *Thromb Haemost.* 2006;95(2):212-20.
- [16] Strauss T, Elisha N, Ravid B, Rosenberg N, Lubetsky A, Levy-Mendelovich S, et al. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full term neonates. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67:14-7.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	2
-----------------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

本剤は 2023 年 11 月に米国で初めて承認されたが、欧州では承認されていない（2023 年 11 月現在）。

(2) 外国での承認申請状況

本剤は米国及び欧州にて先天性血栓性血小板減少性紫斑病の適応にて承認申請しており、承認申請日及び承認日（米国のみ）を以下に示す。

米国：（承認申請日）2023 年 3 月 17 日、（承認日）2023 年 11 月 9 日

欧州：（承認申請日）2023 年 4 月 17 日

本剤の米国添付文書（原文及び和訳の概要）及び企業中核シートを次頁以降に添付する。

CONFIDENTIAL



Company Core Data Sheet (CCDS)
TAK- 755 (rADAMTS13)
Version Number: [REDACTED]

Company Core Data Sheet
TAK-755 (rADAMTS13)
Version [REDACTED]

[REDACTED] 20 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ADZYNMA safely and effectively. See full prescribing information for ADZYNMA.

**ADZYNMA (ADAMTS13, recombinant-krhn)
lyophilized powder for Injection, for intravenous use**
Initial U.S. Approval: 2023

INDICATIONS AND USAGE

ADZYNMA (ADAMTS13, recombinant-krhn) is a human recombinant "A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13" (rADAMTS13) indicated for prophylactic or on demand enzyme replacement therapy (ERT) in adult and pediatric patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only. (2)

Prophylactic Therapy

- Administer 40 IU/kg body weight once every other week intravenously at a rate of 2 to 4 mL per minute. (2.1)
- The prophylaxis dosing frequency may be adjusted to 40 IU/kg body weight once weekly based on prior prophylactic dosing regimen or clinical response. (2.1)

On-Demand Therapy

Administer intravenously at a rate of 2 to 4 mL per minute:

- 40 IU/kg body weight on day 1. (2.1)
- 20 IU/kg body weight on day 2. (2.1)
- 15 IU/kg body weight on day 3 and beyond until two days after the acute event is resolved. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ADZYNMA is available as a lyophilized powder in single-dose vials containing nominally 500 or 1500 international units. (3)

CONTRAINDICATIONS

Do not use in patients who have manifested life threatening hypersensitivity reactions to ADZYNMA or its components. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Hypersensitivity reactions may occur. Discontinue ADZYNMA if hypersensitivity symptoms occur and administer appropriate emergency treatment. (5.1)

Immunogenicity: Patients may develop antibodies to rADAMTS13 which could potentially result in a decreased or lack of response to rADAMTS13. Patients may develop antibodies to host cell proteins which could potentially result in adverse reactions. There are no data on risk in previously untreated patients (subjects naïve to plasma-based products). (5.2)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence >5%) are headache, diarrhea, migraine, abdominal pain, nausea, upper respiratory tract infection, dizziness, and vomiting. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

2.2 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

5.2 Immunogenicity

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ADZYNMA (ADAMTS13, recombinant-krhn) is a human recombinant “A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13” (rADAMTS13) indicated for prophylactic or on demand enzyme replacement therapy (ERT) in adult and pediatric patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) [see *Use in Specific Populations (8.4)*, *Clinical Studies (14)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only.

2.1 Dosage

- Each vial of ADZYNMA is labeled with the actual rADAMTS13 activity, measured in terms of its potency in International Units (IU).
- Calculate administration dose and volume based on the patient’s body weight using the actual potency (and not the nominal potency) as printed on ADZYNMA vial.
- For Intravenous (IV) Infusion at a rate of 2 to 4 mL per minute.

Prophylactic Therapy

The recommended prophylactic dosage regimen of ADZYNMA is as follows:

- Administer 40 IU/kg body weight once every other week.
- The prophylactic dosing frequency may be adjusted to 40 IU/kg body weight once weekly based on prior prophylactic dosing regimen or clinical response [see *Use in Specific Populations (8.4)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*, *Clinical Studies (14)*].

On-Demand Therapy

A guide for dosing ADZYNMA for on demand treatment of an acute event is provided in *Table 1*.

Table 1: Dosing for On-Demand Therapy

Treatment Day 1	Treatment Day 2	Treatment Day 3 and Beyond
40 IU/kg	20 IU/kg	15 IU/kg once daily until two days after the acute event is resolved.

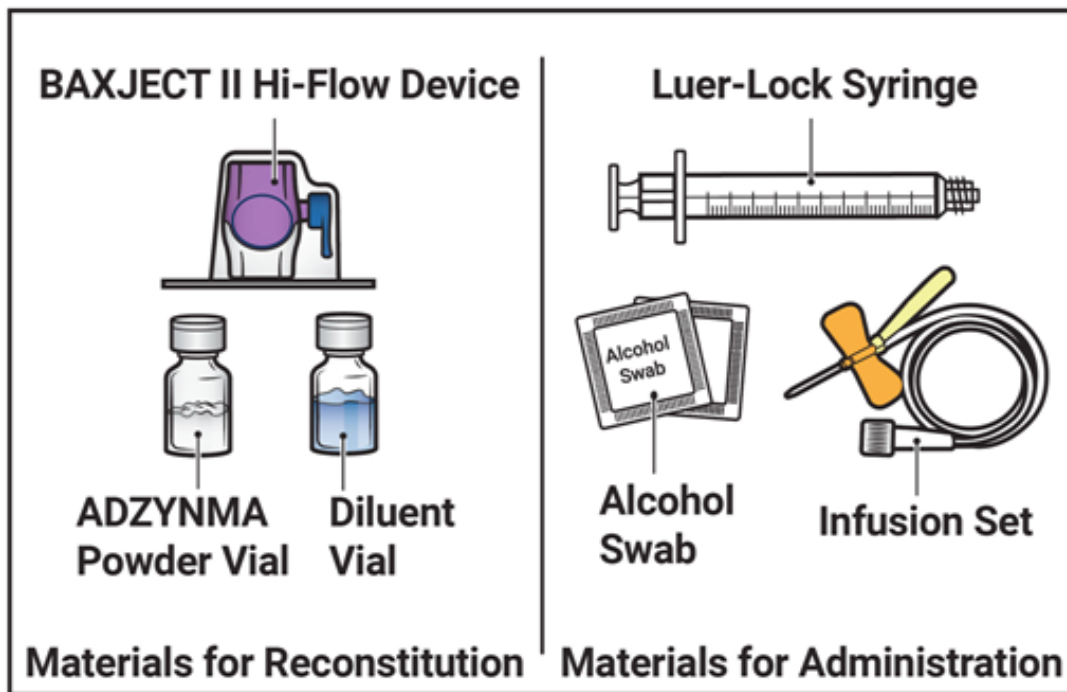
2.2 Preparation and Administration

- Use aseptic technique (clean and germ-free) throughout the procedure.
- Check the expiration date of the product prior to use.
- **Do not** use ADZYNMA if the expiration date has passed.

Reconstitution

1. Prepare a clean, germ-free, flat surface and gather all the materials you will need for the reconstitution and infusion. **Figure A** depicts the materials provided in the carton box.

Figure A



2. **Do not** use ADZYNMA if the expiration date has passed.
 - Use ADZYNMA **within 3 hours** after reconstitution and keep at room temperature not to exceed 86°F/30°C. Do not store at any other temperature. Discard any unused reconstituted product if not used within 3 hours after reconstitution.
3. Allow the vials of ADZYNMA and diluent to reach room temperature before use.
 - If the patient needs more than one vial of ADZYNMA per injection, reconstitute each vial according to the instructions stated under 'Reconstitution'.
 - Inspect the reconstituted ADZYNMA solution for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should be clear and colorless in appearance.
 - **Do not** administer if particulate matter or discoloration is observed.
4. Wash and dry your hands thoroughly, and put on clean exam gloves.
5. Remove plastic caps from the ADZYNMA and diluent vials and place the vials on a flat surface (**Figure B**).

Figure B



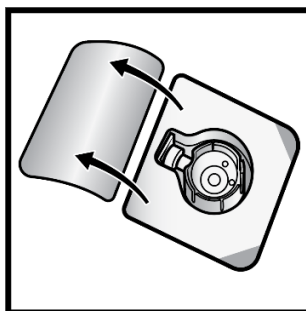
6. Wipe the rubber stoppers with an alcohol swab and allow them to dry prior to use (**Figure C**).

Figure C



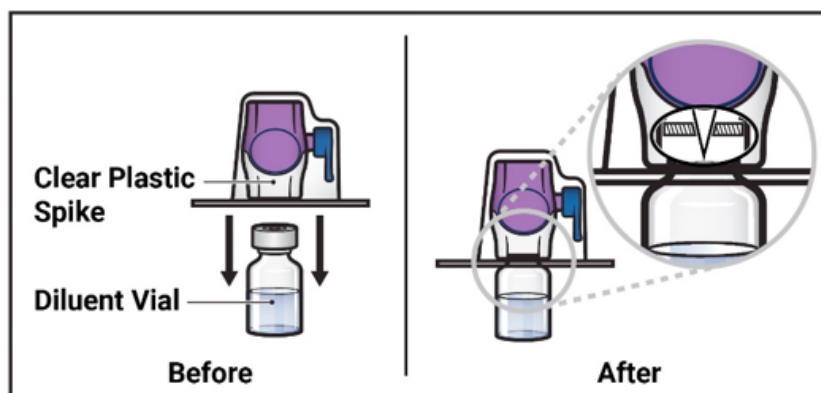
7. Open the BAXJECT II Hi-Flow device package by peeling away the lid, without touching the inside (**Figure D**).
- **Do not** remove the BAXJECT II Hi-Flow device from the package.
 - **Do not** touch the **clear plastic spike**.

Figure D



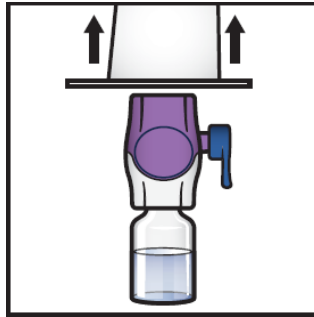
8. Turn the package with the BAXJECT II Hi-Flow device upside down and place it over the top of the diluent vial. Press straight down until the **clear plastic spike** pierces through the **diluent vial** stopper (**Figure E**).

Figure E



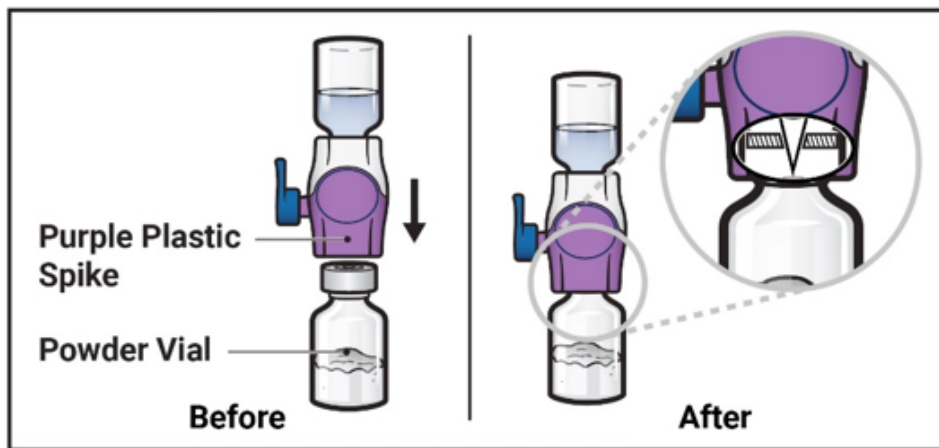
9. Grip the BAXJECT II Hi-Flow device package at its edge and pull the package off the device (**Figure F**).
- **Do not** remove the **blue cap** from the BAXJECT II Hi-Flow device.
 - **Do not** touch the exposed **purple plastic spike**.

Figure F



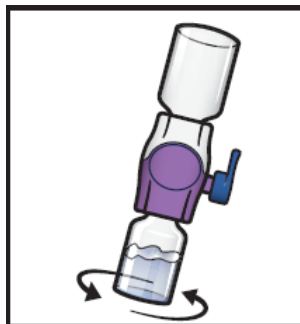
10. **Turn the system over** so that the **diluent vial** is now on top. Press the BAXJECT II Hi-Flow device straight down until the **purple plastic spike** pierces through the ADZYNMA **powder vial** stopper (**Figure G**). The vacuum will draw the diluent into the ADZYNMA **powder vial**.
- You may notice some bubbles or foam – this is normal and should soon disappear. Wait until foam or bubbles dissipate before administration.

Figure G



11. Swirl the connected vials **gently** and continuously until the powder is completely dissolved (**Figure H**).
- Do not** shake the vial.

Figure H



12. Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter before administration. The solution should be clear and colorless in appearance.
- Do not** use the product if particulate matter or discoloration is observed.

13. If the dose requires more than one vial of ADZYNMA, repeat step 1 to step 12 to reconstitute each vial.

- Use a different BAXJECT II Hi-Flow device to reconstitute each vial of ADZYNMA and diluent.

Administration Instructions

14. Take off the **blue cap** from the BAXJECT II Hi-Flow device (**Figure I**). Attach a Luer-lock syringe (**Figure J**).

- Do not inject air into the system.

Figure I

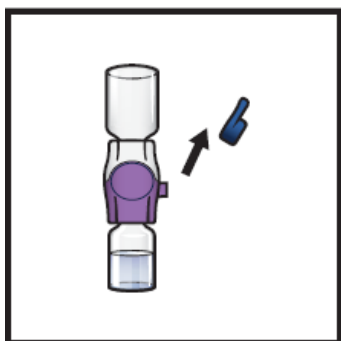
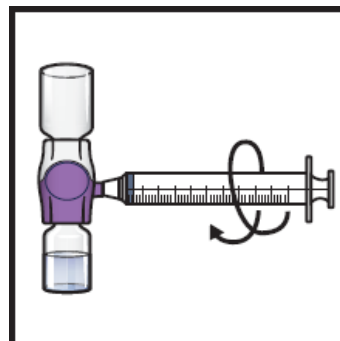


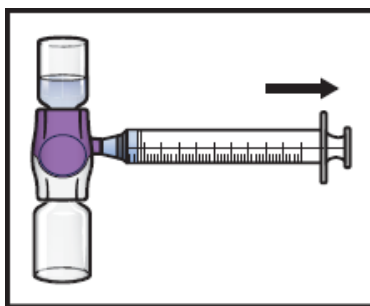
Figure J



15. Turn the system upside down (ADZYNMA vial is now on top). Draw the **reconstituted solution** into the syringe by pulling the plunger back slowly (**Figure K**).

- Use ADZYNMA **within 3 hours** after reconstitution and keep at room temperature not to exceed 86°F/30°C. Do not store at any other temperature. Discard any unused reconstituted product if not used within 3 hours after reconstitution.
- Do not administer ADZYNMA in the same tubing or container at the same time with other medicinal products for infusion.

Figure K



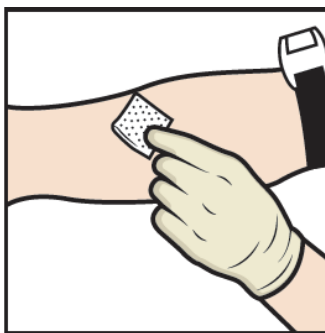
16. If a patient is to receive more than one vial of ADZYNMA, the contents of multiple vials can be drawn into the same syringe. Repeat this process for all reconstituted vials of ADZYNMA until the total volume to be administered is reached.

17. Disconnect the syringe and attach a suitable injection needle or an infusion set.

18. Point the needle up and remove any air bubbles by gently tapping the syringe with your finger and slowly and carefully pushing air out of the syringe and needle.

19. Apply a tourniquet and clean the chosen infusion site with an alcohol swab (**Figure L**).

Figure L

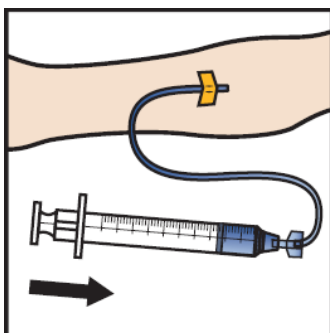


20. Insert the needle into the vein and remove the tourniquet.

21. Infuse the reconstituted ADZYNMA **slowly**, at a rate of **2 to 4 mL per minute** (**Figure M**).

- A syringe pump may be used to control the rate of administration.

Figure M



22. Take the needle out of the vein, place a cotton ball or gauze on the infusion site, and apply pressure for several minutes to stop bleeding.

- **Do not** recap the needle.

23. Place the needle, syringe, and empty vials in a puncture-resistant sharps container.

- **Do not** dispose of syringes and needles in the regular waste.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ADZYNMA is a lyophilized powder in single-dose vials containing nominally 500 or 1500 International Units (IU) per vial and comes with 5 mL of Sterile Water for Injection. Each carton and vial label for ADZYNMA states the actual potency of ADAMTS13 in IU.

4 CONTRAINDICATIONS

ADZYNMA is contraindicated in patients who have manifested life threatening hypersensitivity reactions to ADZYNMA or its components [see *Description (11)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity

Allergic-type hypersensitivity including anaphylactic reactions may occur with ADZYNMA. Patients should be informed of the early signs of hypersensitivity including but not limited to tachycardia, tightness of the chest, wheezing and/or acute respiratory distress, hypotension, generalized urticaria, pruritus, rhinoconjunctivitis, angioedema, lethargy, nausea, vomiting, paresthesia, and restlessness. If

signs and symptoms of severe allergic reactions occur, immediately discontinue administration of ADZYNMA and provide appropriate supportive care.

5.2 Immunogenicity

There is a potential for immunogenicity with ADZYNMA. Patients may develop neutralizing antibodies to ADAMTS13, which could potentially result in a decreased or lack of response to ADAMTS13. Neutralizing antibodies were not reported in the cTTP clinical trials. All subjects had been previously exposed to ADAMTS13 through plasma-based products. There are no data on immunogenicity with ADZYNMA in previously untreated patients (subjects naïve to plasma-based products) [see *Clinical Pharmacology* (12.6)].

Patients may develop antibodies to host cell proteins which could potentially result in adverse reactions. There are no data on immunogenicity to host cell proteins in previously untreated patients (subjects naïve to plasma-based products).

6 ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (>5% of subjects) reported in clinical trials were headache, diarrhea, migraine, abdominal pain, nausea, upper respiratory tract infection, dizziness, and vomiting.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety profile of ADZYNMA was evaluated in one, prospective, randomized, active-controlled, open-label, multicenter, two-period crossover study (Study 1). The adverse drug reactions (ADR) are listed in *Table 2*.

Table 2: Adverse Reactions Reported in >5% of Patients Treated with ADZYNMA

Adverse Reaction	ADZYNMA (N= 48) n (%) ^a
Headache	15 (31.3)
Diarrhea	8 (16.7)
Migraine	7 (14.6)
Abdominal pain	6 (12.5)
Nausea	6 (12.5)
Upper respiratory tract infection	6 (12.5)
Dizziness	5 (10.4)
Vomiting	5 (10.4)

N = Total number of patients treated with ADZYNMA in Study 1.

n = Number of patients who had at least one event in the category.

^a Percentages by patient were calculated using the number of all subjects who had the listed adverse event.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The safety of ADZYNMA for use during pregnancy has not been established in controlled clinical trials. Limited data with ADZYNMA use during pregnancy are insufficient to inform a drug-associated

risk of adverse developmental outcomes.¹ In determining whether ADZYNMA should be used in pregnancy, healthcare providers should balance the potential benefits with the potential risks.

The background rate of major birth defects and miscarriage in the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Human Data

There have been four cTTP patients exposed to ADZYNMA during pregnancy.

Two patients in a long-term extension study were found to be pregnant early in the first trimester while receiving prophylaxis with ADZYNMA. Both patients were discontinued from the study to comply with the protocol requirements. The first patient had no further exposure to ADZYNMA and had a first trimester miscarriage approximately two months after study discontinuation. The investigator assessed the event was unrelated to ADZYNMA. The second patient resumed treatment with ADZYNMA under a compassionate use program and delivered a healthy full-term baby with no safety concerns reported by the investigator.

Two additional cTTP patients were treated with ADZYNMA in a compassionate use program during pregnancy. The first patient, in the third trimester of her second pregnancy, experienced a stroke and thrombocytopenia that was refractory to daily plasmapheresis. At 33 weeks of gestation, ADZYNMA treatment was started once weekly. ADAMTS13 activity levels normalized, thrombocytopenia resolved, and a healthy baby was delivered at 37 weeks with no safety concerns reported by the treating physician due to ADZYNMA.¹ The second patient had an exacerbation of her cTTP during her second trimester of pregnancy despite prior daily plasma exchange. Her pregnancy was considered to be at risk, with inadequate response to plasma-based therapies. ADZYNMA was started once weekly and induced clinical remission. The baby was delivered by a cesarean section at week 29 and the treating physician reported no adverse events due to ADZYNMA.

Whether ADZYNMA should be used in pregnancy is solely up to the medical judgment of the healthcare provider.

Nonclinical Data

In an embryo-fetal development study in rats, ADZYNMA was administered in female rats at 80, 200, or 400 IU/kg [up to 10x human equivalent dose (HED)] every third day from 2 weeks before mating through Day 16 of gestation and was not associated with any adverse maternal findings or treatment-related effects on embryo-fetal development. In a pre- and post-natal development study in rats, ADZYNMA was administered at 80, 200, or 400 IU/kg [up to 10x HED] by intravenous (IV) bolus injection every three days from Day 6 of gestation to weaning at approximately Day 21 of lactation. There were no adverse maternal effects or findings in F1 or F2 offspring.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of ADZYNMA in human milk, its effects on milk production or the breastfed infant. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ADZYNMA and any potential adverse effects to the breastfed child.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ADZYNMA has been established in pediatric patients. Clinical trials included patients aged 2 years and older. Based on data from population pharmacokinetic (PK) analysis, no additional dose adjustments beyond body weight are required for this age group. The recommended body-weight based dosing regimen in pediatric patients is the same as that in adults.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ADZYNMA did not include patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger patients. Based on the results from population pharmacokinetics analysis, no dose adjustment is required for elderly patients [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

11 DESCRIPTION

ADZYNMA is a purified bivalent human recombinant “A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13” (rADAMTS13) expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells using recombinant DNA technology (a mixture of Native rADAMTS13 Q23 and Variant rADAMTS13 R23 with a controlled range of the two variants ratio). ADZYNMA is produced and formulated without the addition of any exogenous raw materials of human or animal origin in the cell culture, purification, or formulation of the final product. The purification process for rADAMTS13 does not include use of a monoclonal antibody reagent. To enhance viral safety, the production process also incorporates two dedicated viral clearance steps – a solvent/detergent treatment step for inactivation and a 20 nm filtration step for removal of viruses. Recombinant ADAMTS13 has a molecular weight of approximately 172 kDa. Proteins that may be present in the final product, other than rADAMTS13, are trace quantities of host cell (CHO) proteins.

ADZYNMA (rADAMTS13) is a sterile, nonpyrogenic, preservative free, white powder supplied in single-dose vials for IV use after reconstitution. Each single-dose vial contains nominally 500 IU or 1500 IU of rADAMTS13, sodium chloride (9.4 mg), calcium chloride dihydrate (1.6 mg), L-histidine (16.7 mg), mannitol (161.4 mg), sucrose (53.8 mg), and polysorbate 80 (2.7 mg). Each vial of ADZYNMA is labeled with the specific number of units of ADAMTS13 potency expressed in IU as measured with a fluorescence resonance energy transfer (FRET) assay using a synthetic 73-amino-acid peptide (FRET-S-VWF73). The potency assignment employs an ADAMTS13 concentrate standard that is referenced to a WHO (World Health Organization) international standard for ADAMTS13 concentrates and is evaluated by appropriate methodology to ensure accuracy of the results.

After reconstitution with 5 mL of Sterile Water for Injection, USP, the 500 IU and the 1500 IU vials result in a nominal potency of 100 IU/mL and 300 IU/mL, respectively. All dosage strengths yield a clear, colorless solution, free from particles with a pH of approximately 7.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ADZYNMA is a recombinant form of the endogenous ADAMTS13. ADAMTS13 is a plasma zinc metalloprotease that regulates the activity of von Willebrand factor (VWF) by cleaving large and ultra-large VWF multimers to smaller units and thereby reducing the platelet binding properties of VWF and its propensity to form microthrombi.^{2,3}

12.2 Pharmacodynamics

VWF antigen (VWF:AG) and VWF:ristocetin cofactor activity (VWF:RCo) were used to assess VWF platelet binding activity. Following IV doses of ADZYNMA at the recommended dose, both VWF:AG and VWF:RCo transiently decreased for 1 to 2 days with a 15% to 25% change from baseline.

12.3 Pharmacokinetics

The PK profile of ADZYNMA was determined based on clinical trial ADAMTS13 activity data analyses.

Following single-dose IV administration of ADZYNMA at 5 IU/kg, 20 IU/kg, and 40 IU/kg to adults and adolescents, dose-related increases in individual ADAMTS13 activity were observed and reached a maximum at approximately 1-hour post-infusion or earlier. At a dose of 40 IU/kg the mean (SD) half-

life and mean residence time (MRT) in adults and adolescents were 47.8 (13.7) hours and 63.8 (16.0) hours, respectively.

The PK parameters of ADAMTS13 activity following IV administration of ADZYNMA at 40 IU/kg in adults and adolescents are described in *Table 3*.

Table 3: Pharmacokinetic Parameters of ADAMTS13 Activity following IV Administration of ADZYNMA in cTTP Patients ≥ 12 Years Old

Parameter (unit)	Mean (SD) Min; Max (N=23)
$C_{\max}$ (IU/mL)	1.15 (0.25) 0.78; 1.56
IR [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.03 (0.01) 0.02; 0.04
$t_{1/2}$ (h)	47.8 (13.70) 30.1; 90.8
$AUC_{0-\text{inf}}$ (IUxh/mL)	57.6 (13.9) 37.0; 88.2
$AUC_{(0-168 \text{ h})}$ (IUxh/mL)	57.2 (13.67) 36.2; 87.2
$MRT_{0-\text{inf}}^a$ (h)	63.8 (16.0) 44.8; 113
$C_{\text{ave}} (0-168 \text{ h})$ (IU/mL)	0.30 (0.07) 0.20; 0.46
Duration ADAMTS13 Activity above 10% (days)	5.8 (1.2) 4.5; 8.9

AUC = area under ADAMTS13 activity-time curve; $C_{\text{ave}} (0-168 \text{ h})$ = average ADAMTS13 activity from 0 to 168 hours dosing interval; $C_{\max}$ = maximum ADAMTS13 activity; IR = incremental recovery; MRT = mean residence time; $t_{1/2}$ = half-life.

Note: 1 IU/mL ADAMTS13 activity corresponds to 100% average normal activity.

^a N=22

ADZYNMA IV administration at 40 IU/kg resulted in approximately 4- to 5-fold higher ADAMTS13 activity exposures ($C_{\max}$, AUC) and lower inter-subject variability when compared to plasma-based therapies. Mean time duration above 10% ADAMTS13 activity and mean average ADAMTS13 activity (C_{ave}) were both approximately 3- to 4-fold higher following ADZYNMA IV administration than plasma-based therapies.

Based on Population PK analysis leveraging available data (N=65) from adults, adolescents and pediatric patients below 12 years of age, the mean (SD) steady state $C_{\max}$, AUC_{all} , C_{ave} , and duration of ADAMTS13 activity above 10% following IV administration of ADZYNMA every other week in cTTP patients below 12 years of age were 1.02 (0.19) IU/mL, 54.0 (12.2) IU*h/mL, 0.16 (0.04) IU/mL, and 6.8 (2.1) days, respectively.

ADAMTS13 antigen and activity PK characteristics (MRT, V_{ss} , and CL) were similar across age groups in patients with cTTP. Body-weight based ADZYNMA dosing provides similar ADAMTS13 activity PK parameters ($C_{\max}$ and C_{ave}) across the different age groups including pediatric patients <12 years of age.

Specific Populations

Besides body-weight dosing regimen, no dose adjustment is required since no intrinsic factors such as age, gender, race, baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR), and baseline bilirubin were identified as covariates impacting ADAMTS13 PK.

Pediatric Patients

Population pharmacokinetics (PK) analysis leveraging available data from adults, adolescents and pediatric patients below 12 years of age (N=65), suggests comparable ADAMTS13 activity exposures between patients below 12 years of age and patients aged 12 years and above receiving the recommended ADZYNMA dosing regimen [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of ADZYNMA.

Thirteen (one patient in Study 1 and twelve patients in a long-term extension study) of 67 patients treated prophylactically with ADZYNMA with confirmed cTTP tested positive for low-titer binding antibodies against ADAMTS13 with no observable clinical impact on the safety or efficacy of ADZYNMA, and no increase in antibody titers over time. No cTTP patients tested positive for neutralizing antibodies against ADAMTS13.

Because of the low occurrence of ADA, the effect of these antibodies on the PK, PD, safety, and/or efficacy of rADAMTS13 products is unknown [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

There are no data on immunogenicity in previously untreated patients (subjects naïve to plasma-based products), therefore, the risk of immunogenicity for naïve subjects to this drug product is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or mutagenicity studies have been conducted with ADZYNMA to assess its mutagenic or carcinogenic potential.

No adverse effects on fertility were observed in female rats administered 80, 200, or 400 IU/kg ADZYNMA every third day for 2 weeks before mating through Day 16.

14 CLINICAL STUDIES

ADZYNMA was studied in a global, prospective, randomized, active-controlled, open-label, multicenter, two-period crossover study followed by a single arm continuation period (Study 1) evaluating the efficacy and safety of the prophylactic and on demand ERT with ADZYNMA compared to plasma-based therapies in patients with cTTP.

Prophylactic Enzyme Replacement Therapy in patients with cTTP

The efficacy of ADZYNMA in the prophylactic treatment of patients with cTTP was evaluated in Study 1, in 46 patients who were randomized to receive 6 months of treatment with either 40 IU/kg of ADZYNMA or plasma-based therapies (Period 1), then crossed over to the other treatment for 6 months (Period 2). Thirty-five patients have entered the 6-month single arm period with ADZYNMA (Period 3).

The median (min-max) age of patients was 32.5 years (range 3-58 years), with a mean weight of 67.6 kg. Most patients were white (65.2%), not Hispanic or Latino (80.4%) and were female (58.7%).

Twenty of the 27 female patients (74.1%) were of child-bearing potential. Baseline characteristics are listed in *Table 4*.

Table 4: Baseline Characteristics of the Prophylactic Cohort

Characteristic	Prophylactic Cohort ^a (N=46)
cTTP Pre-Study Treatment	45 (97.8)
Fresh Frozen Plasma (FFP) [n (%)]	32 (69.6)
Solvent/Detergent Treated Plasma [n (%)]	10 (21.7)
FVIII-VWF Concentrations [n (%)]	3 (6.5)
Acute TTP Events (in the 12 Months prior to screening) [n (%)] ^b	
Yes	8 (17.4)
No	38 (82.6)

^a The prophylactic cohort includes the patients who were originally enrolled in the prophylaxis cohort and the patients who moved to the prophylaxis cohort from the on demand cohort.

^b Acute TTP events were defined in protocol by a drop in platelet count ($\geq 50\%$ of baseline or a platelet count $< 100,000/\mu\text{L}$) and an elevation of lactate dehydrogenase (LDH) ($> 2 \times$ baseline or $> 2 \times$ upper limit normal (ULN)).

The efficacy of prophylactic treatment with ADZYNMA in patients with cTTP was demonstrated based on the incidence of protocol defined acute and subacute TTP events and TTP manifestations (see *Table 5*), as well as the incidence of supplemental doses prompted by subacute TTP events over a 6-month time period.

No patients receiving ADZYNMA had an acute TTP event throughout the study, including Period 3 (with a median duration of exposure to ADZYNMA of 14 months for patients 12 to < 18 years of age and patients ≥ 18 years of age; and 4 and 1 months in patients 6 to < 12 and < 6 years of age, respectively). One acute TTP event occurred in a patient receiving plasma-based therapies (FFP) prophylactically during Period 1 (see *Table 5*).

No subacute TTP events were reported in patients receiving ADZYNMA during Periods 1 and 2. In Period 3, two patients receiving ADZYNMA prophylaxis had two subacute events of which one was treated with four supplemental doses, 2 of FFP and 2 of ADZYNMA. Four patients receiving plasma-based therapies had five subacute TTP events in Periods 1 and 2. A total of seven supplemental doses, 2 of FVIII-VWF concentrate, 1 of FFP and 4 of ADZYNMA were given to three of these patients (see *Table 5*).

Table 5: Prophylactic Cohort Efficacy Results in cTTP Patients ≥12 Years of Age (Periods 1 and 2)

	ADZYNMA N=37	Plasma-Based Therapies N=38
Acute TTP events^a		
Number of subjects with event (number of events)	0 (0)	1 (1)
Mean annualized event rate (SD) ^b	0 (0.000)	0.05 (0.304)
Subacute TTP events^c		
Number of subjects with event (number of events)	0 (0)	4 (5)
Mean annualized event rate (SD) ^b	0 (0.000)	0.27 (0.836)
TTP manifestations^d		
Thrombocytopenia events ^e		
Number of subjects with event (number of events)	9 (30)	19 (75)
Mean annualized event rate (SD) ^b	2.0 (4.706)	4.44 (6.312)
Microangiopathic hemolytic anemia events ^f		
Number of subjects event (number of events)	5 (7)	11 (20)
Mean annualized event rate (SD) ^b	0.38 (1.028)	1.47 (3.274)

SD = standard deviation; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura.

^a Acute TTP events were defined by a drop in platelet count (≥50% of baseline or a platelet count <100,000/μL) and an elevation of lactate dehydrogenase (LDH) (>2× baseline or >2×upper limit normal (ULN)).

^b Annualized event rate for a subject = number of events/duration of the observation period (years). Data shown are non-model based.

^c Subacute events were defined by a thrombocytopenia event or a microangiopathic hemolytic anemia event; and organ-specific signs and symptoms including but not limited to renal dysfunction events, neurological symptoms events, fever, fatigue/lethargy, and/or abdominal pain.

^d TTP manifestations not shown also included renal dysfunction, neurological symptoms and abdominal pain. The clinical significance of the observed difference for the presented manifestations is unknown.

^e Thrombocytopenia events were defined as a drop in platelet count ≥25% of baseline or a platelet count <150,000/μL.

^f Microangiopathic hemolytic anemia events were defined as an elevation of LDH >1.5 ×baseline or >1.5 xULN.

Overall, the efficacy results for ADZYNMA were consistent throughout the study, including Period 3 and across age groups. For outcome of ADZYNMA use in pregnancy [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

On-Demand Enzyme Replacement Therapy

The efficacy of the on-demand (OD) enzyme replacement therapy was evaluated based on the proportion of acute TTP events responding to ADZYNMA in both the Prophylactic and the OD cohorts throughout the duration of the study.

An acute TTP event responding to ADZYNMA was defined as a resolved TTP event when platelet count was ≥150,000/μL or platelet count was within 25% of baseline, whichever occurs first, and LDH ≤1.5 x baseline or ≤1.5 x ULN, without requiring the use of another ADAMTS13-containing agent.

Five adult patients (≥18 years of age) enrolled in the OD cohort and had a total of six acute TTP events. Of these five patients, two patients were randomized to receive on-demand treatment with

ADZYNMA and three patients were randomized to receive plasma-based therapies. All 6 acute TTP events resolved after treatment with either ADZYNMA or plasma-based therapies.

15 REFERENCES

1. Asmis, L. M., Serra, A., Krafft, A., Licht, A., Leisinger, E., Henschkowski-Serra, J., et al. 2022. Recombinant ADAMTS13 for Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med, 387, 2356-2361.
2. Alwan, F., C. Vendramin, R. Liesner, A. Clark, W. Lester, T. Dutt, W. Thomas, R. Gooding, T. Biss, H. G. Watson, N. Cooper, R. Rayment, T. Cranfield, J. J. van Veen, Q. A. Hill, S. Davis, J. Motwani, N. Bhatnagar, N. Priddee, M. David, M. P. Crowley, J. Alamelu, H. Lyall, J. P. Westwood, M. Thomas and M. Scully (2019). "Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura." Blood 133(15): 1644-1651.
3. Sukumar, S., B. Lämmle and S. R. Cataland (2021). "Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management." J Clin Med 10(3): 536.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

ADZYNMA (rADAMTS13) is a sterile, nonpyrogenic, preservative free, white powder supplied in single-dose vials packaged with:

- one vial with 5 mL sterile water for injection, USP
- one BAXJECT II Hi-FLOW needleless transfer device
- one syringe
- one 25 gauge infusion set
- two individually packaged alcohol swabs
- one package insert

ADZYNMA (rADAMTS13) is available in the following strengths:

Color Code	Nominal rADAMTS13 Potency	rADAMTS13 vial NDC	Carton NDC	Syringe Fill Size
Eggplant	500 IU	64764-130-01	64764-140-05	10 mL
Marigold	1500 IU	64764-135-01	64764-145-05	20 mL

The actual ADAMTS13 potency in international units is printed on the label of each ADZYNMA vial and carton.

Components are not made with natural rubber latex.

Storage and Handling

- Store at refrigerated temperature 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for up to 36 months from the date of manufacture until expiration date stated on the ADZYNMA vial label and carton. Within this period, ADZYNMA may be stored at room temperature not to exceed 30°C/86°F for a period up to 6 months. After storage at room temperature, do not return to the refrigerator.
- Do not use beyond the expiration date printed on the ADZYNMA vial label or carton or if not stored properly.
- Do not freeze.
- Store in the original box and protect from extreme exposure to light.
- Use reconstituted product immediately or within 3 hours after reconstitution when stored at room temperature.
- Do not use if the solution in the syringe is cloudy or contains particles.

- Discard any unused reconstituted product after 3 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient:

- To read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).
- About early signs of hypersensitivity reactions, including tachycardia, tightness of the chest, wheezing and/or acute respiratory distress, hypotension, generalized urticaria, pruritus, rhinoconjunctivitis, angioedema, lethargy, nausea, vomiting, paresthesia, and restlessness. Advise patients to discontinue use of the product if these symptoms occur and seek immediate emergency treatment with appropriate supportive care.
- To consult with their physicians or healthcare provider prior to traveling. While traveling, advise patients to bring an adequate supply of ADZYNMA based on their current regimen of treatment.

Manufactured by:

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Lexington, MA 02421

U.S. License No. 1898

ADZYNMA and  are trademarks of Takeda Pharmaceuticals International AG.

BAXJECT® is a registered trademark of Baxalta Incorporated.

TAKEDA® and  are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Patented: see <https://www.takeda.com/en-us/patents>

©2023 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. All rights reserved.

ADZ379 R1

Patient Information
ADZYNMA (ad-zin-muh)
(ADAMTS13, recombinant-krhn)
Lyophilized Powder for Injection, for Intravenous Use
Single-Dose Vial

Read this Patient Information before you start using ADZYNMA. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is ADZYNMA?

ADZYNMA is a prescription medicine used to prevent or treat blood clots in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP). This medicine replaces low amounts of the enzyme (ADAMTS13) in the body.

Who should not take ADZYNMA?

Do not take ADZYNMA if you have had a life-threatening allergic reaction to ADZYNMA, or any of the ingredients in ADZYNMA. See the end of this Patient Information for a complete list of ingredients in ADZYNMA.

Before you take ADZYNMA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have any allergies, including allergies to hamsters.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ADZYNMA will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while receiving ADZYNMA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ADZYNMA passes into breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take ADZYNMA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How is ADZYNMA given?

ADZYNMA will be slowly injected into your vein (intravenous injection).

What are the possible side effects of ADZYNMA?

You can have an allergic reaction to ADZYNMA.

Call your healthcare provider right away and stop treatment if you get a rash or hives, itching, tightness of the throat, chest pain or tightness, difficulty breathing, lightheadedness, dizziness, nausea, or fainting.

The most common side effects that have been reported with ADZYNMA include: headache, diarrhea, migraine, abdominal pain, nausea, upper respiratory tract infection, dizziness, and vomiting.

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away.

These are not all of the possible side effects of ADZYNMA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

What else should I know about ADZYNMA and hereditary ADAMTS13 deficiency (cTTP)?

Your body can form inhibitors to ADAMTS13. An inhibitor is part of the body's normal defense system. If you form inhibitors, they may stop ADZYNMA from working properly. Consult with your healthcare provider to make sure you are carefully monitored with blood tests for the development of inhibitors to ADAMTS13.

General information about the safe and effective use of ADZYNMA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed here. Do not use ADZYNMA for a condition for which it is not prescribed. Do not give ADZYNMA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

What are the ingredients in ADZYNMA?

Active ingredient: recombinant ADAMTS13.

Inactive ingredients: sodium chloride, calcium chloride dihydrate, L-histidine, mannitol, sucrose, and polysorbate 80.

Resources at Takeda available to the patients:

For more product information on ADZYNMA, please visit www.ADZYNMA.com or call 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327).

For information on additional Takeda patient resources, please visit www.ADZYNMA.com.

Manufactured by:

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Lexington, MA 02421

U.S. License No. 1898

ADZYNMA and  are trademarks of Takeda Pharmaceuticals International AG.

BAXJECT® is a registered trademark of Baxalta Incorporated.

TAKEDA® and  are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Patented: see <https://www.takeda.com/en-us/patents>

©2023 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. All rights reserved.

ADZ379 R1

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: 11/2023

添付文書ハイライト

本ハイライトには、ADZYNMA を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて記載されているわけではないため、適宜 ADZYNMA の添付文書完全版を参照のこと。

ADZYNMA (ADAMTS13, recombinant-krhn)
静脈注射用凍結乾燥粉末製剤
米国での初回承認：2023 年

効能・効果

ADZYNMA (ADAMTS13, recombinant-krhn) は、ヒト遺伝子組換え トロンボスポンジン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 (rADAMTS13) であり、先天性血栓性血小板 減少性紫斑病 (cTTP) の成人及び小児患者における定期的又は一時的 な酵素補充療法 (ERT) に適応される。(1)

用法及び用量

溶解後に静脈内投与すること。(2)

定期補充療法

- 40 IU/kg (体重) を隔週で、毎分 2~4 mL の速度で静脈内投与す る。(2.1)
- 過去の定期的な投与レジメン又は臨床反応に応じて、定期補充療法 の頻度を 40 IU/kg (体重) 週 1 回投与に調整することができる。(2.1)

一時補充療法

毎分 2~4 mL の速度で静脈内投与する。

- 1 日目に 40 IU/kg (体重) (2.1)
- 2 日目に 20 IU/kg (体重) (2.1)
- 3 日目以降は急性イベントの消失 2 日後まで、15 IU/kg (体重) (2.1)

剤形及び含量

ADZYNMA は 1 回投与用の凍結乾燥粉末として提供され、各バイアル には表示量の 500 又は 1500 国際単位を含有する。(3)

禁忌

ADZYNMA 又はその成分に対して生命を脅かす過敏症反応を示した患 者には使用しないこと。(4)

警告及び使用上の注意

過敏症反応が発現することがある。過敏症状が発現した場合は ADZYNMA の投与を中止し、適切な緊急処置を行うこと。(5.1)

免疫原性：患者に rADAMTS13 に対する抗体が発現する可能性があ り、その結果、rADAMTS13 に対する反応が低下又は欠如する可能性 がある。患者に宿主細胞由来タンパク質に対する抗体が産生し、これ によって副作用が発現する可能性がある。未治療患者（血漿ベースの 製剤による治療歴のない患者）におけるリスクに関するデータはな い。(5.2)

副作用

高頻度の副作用（発現頻度 5%超）は、頭痛、下痢、片頭痛、腹痛、 悪心、上気道感染、浮動性めまい及び嘔吐である。(6.1)

副作用が疑われる事象は、Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.（電 話：1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327)）、又は FDA（電話：1- 800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡して報告する こと。

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済みの患者向け添付文書につ いては 17 項を参照。

改訂：2023 年 11 月

添付文書完全版：目次

- 1 効能・効果
- 2 用法及び用量
 - 2.1 用量
 - 2.2 調製及び投与
- 3 剤形及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 過敏症
 - 5.2 免疫原性
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験での使用経験
- 8 特別な患者集団への投与
 - 8.1 妊婦
 - 8.2 授乳
 - 8.4 小児等

- 8.5 高齢者への投与
- 11 性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
 - 12.6 免疫原性
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
- 14 臨床成績
- 15 主要文献
- 16 包装・保存及び取扱い上の注意
- 17 患者カウンセリング情報

* 添付文書完全版から削除された項又はサブセクションは記載してい ない。

添付文書完全版

1 効能・効果

ADZYNMA (ADAMTS13, recombinant-krhn) は、ヒト遺伝子組換えトロンボスポンジン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 (rADAMTS13) であり、先天性血栓性血小板減少性紫斑病 (cTTP) の成人及び小児患者における定期的又は一時的な酵素補充療法 (ERT) に適応される [特別な患者集団への投与 (8.4 項)、臨床成績 (14 項) 参照]。

2 用法及び用量

溶解後の静脈内投与に限る。

2.1 用量

- ADZYNMA の各バイアルには、力価を国際単位 (IU) で測定した実際の rADAMTS13 活性を表示している。
- 投与量及び容量は、患者の体重に基づいて、ADZYNMA バイアルに記載されている実際の力価 (名目力価ではない) を用いて計算する。
- 1 分間に 2~4 mL の速度で静脈内 (IV) 投与する。

定期補充療法

推奨される ADZYNMA の定期的な投与レジメンは以下のとおりである。

- 40 IU/kg (体重) を隔週投与する。
- 過去の定期的な投与レジメン又は臨床反応に基づいて、投与頻度を 40 IU/kg (体重) 週 1 回投与に調整することができる [特別な患者集団における使用 (8.4)、臨床薬理 (12.3)、臨床成績 (14) を参照]。

一時補充療法

急性イベントに対する一時補充治療の際の ADZYNMA 投与の指針を表 1 に示す。

表 1 一時補充療法の投与量

投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目以降
40 IU/kg	20 IU/kg	急性イベントの消失 2 日後まで、15 IU/kg 1 日 1 回

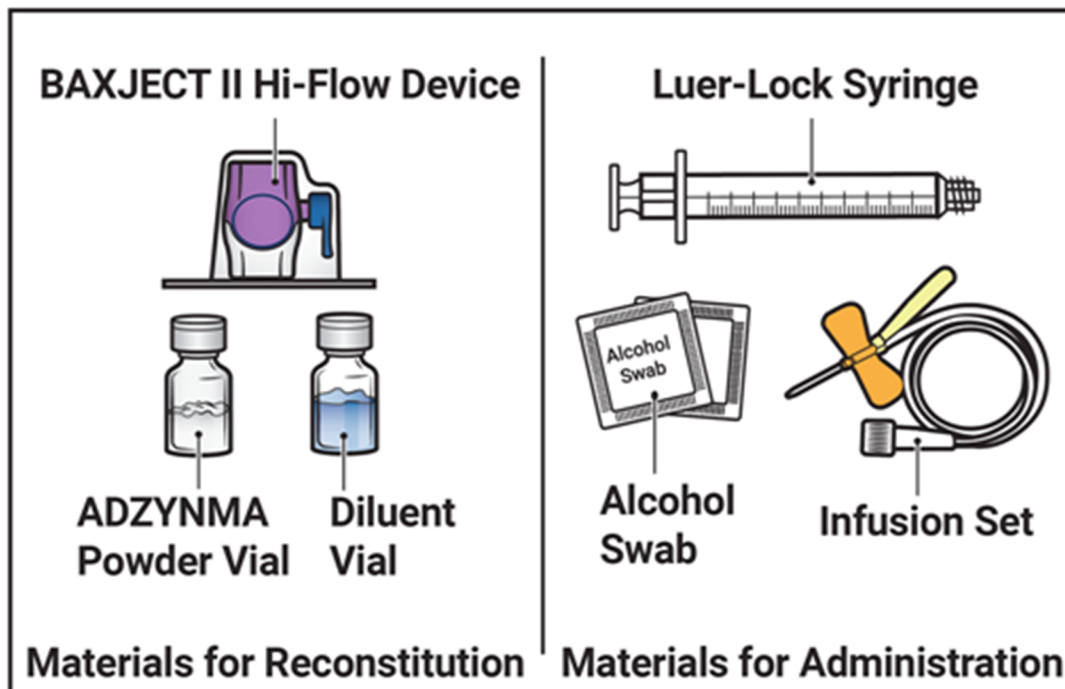
2.2 調製及び投与

- 手順全体を通じて無菌的 (清潔かつ無菌) に操作すること。
- 使用前に有効期限を確認すること。
- 有効期限が過ぎている場合は ADZYNMA を使用しないこと。

溶解

1. 清潔で無菌的な平らな場所を用意し、溶解及び注射に必要なすべての資材を準備する。図 A は箱に同封されている資材を示す。

図 A



2. 有効期限が過ぎている場合は ADZYNMA を使用しないこと。
 - 溶解後 86°F/30°C を超えない室温で保管し、**3 時間以内**に使用すること。それ以外の温度で保管しないこと。溶解後 3 時間以内に使用しなかった薬液は廃棄すること。
3. 使用前に ADZYNMA 及び溶解液バイアルを室温に戻す。
 - 1 回の注射に複数の ADZYNMA バイアルが必要な場合は、「溶解」の項に記載する指示に従って各バイアルを溶解する。
 - 投与前に溶解した ADZYNMA 溶液を不溶性の微粒子及び変色がないか確認する。溶液は無色澄明である。
 - 不溶性の微粒子や変色が認められるものは**使用しないこと**。
4. 手をよく洗い、乾燥させて、清潔な検査用手袋を着用する。
5. ADZYNMA バイアル及び溶解液バイアルのプラスチック製キャップを取り外し、平らな場所に置く（図 B）。

図 B



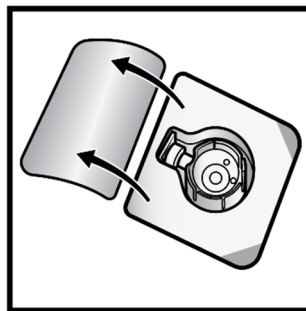
6. 使用前にゴム栓をアルコール綿で拭き、乾燥させる（図 C）。

図 C



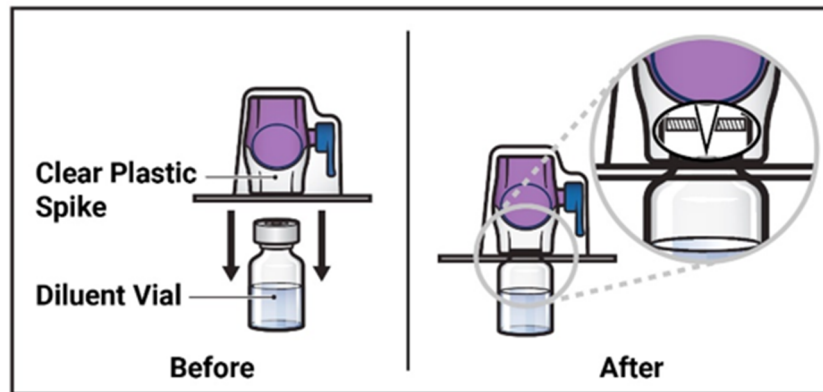
7. BAXJECT II Hi-Flow のパッケージを開封する際は、内側に触れないように蓋を剥がして開封する（図 D）。
- パッケージから BAXJECT II Hi-Flow を取り出さないこと。
 - 透明プラスチックの穿刺部に触れないこと。

図 D



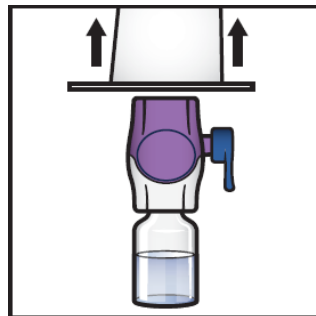
8. BAXJECT II Hi-Flow が入ったパッケージを上下逆さまにして、溶解液バイアルの上に置く。透明プラスチックの穿刺部が溶解液バイアルストッパーに刺さるまでまっすぐ押し下げる（図 E）。

図 E



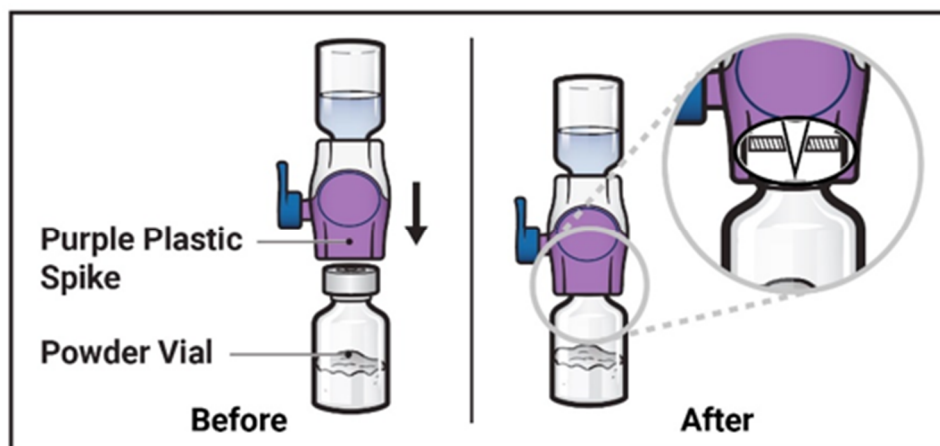
9. BAXJECT II Hi-Flow のパッケージの縁をもって、パッケージを取りはずす（図 F）。
- BAXJECT II Hi-Flow から青色のキャップを外さないこと。
 - パッケージから出した後は紫色のプラスチックの穿刺部には触れないこと。

図 F



10. バイアルを上下逆さまにして、溶解液バイアルが上になるようにする。紫色のプラスチックの穿刺部が ADZYNMA バイアルのストッパーに刺さるまで BAXJECT II Hi-Flow を押し下げる（図 G）。真空であるために溶解液が ADZYNMA バイアルに吸引される。
- 気泡や泡立ちが見られることがあるが、これは正常ですすぐに消える。泡又は気泡が消失するまで待つて投与する。

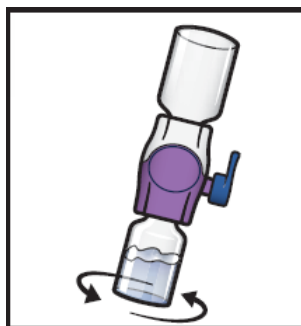
図 G



11. 粉末が完全に溶解するまで、接続した2つのバイアルを優しく連続的に揺り動かす（図 H）。

- バイアルを振らないこと。

図 H



12. 投与前に溶解済みの薬液に不溶性の微粒子がないか目視で確認する。溶液は無色澄明である。

- 不溶性の微粒子や変色が認められる製品は使用しないこと。

13. 投与に複数の ADZYNMA バイアルが必要な場合は、ステップ 1 からステップ 12 を繰り返して各バイアルを溶解する。

- **ADZYNMA と溶解液による溶解を行うたびに新しい BAXJECT II Hi-Flow を使用すること。**

投与時の指示事項

14. BAXJECT II Hi-Flow の青色キャップを外す（図 I）ルアーロックシリンジを取り付ける（図 J）。

- システム内に空気を注入しないこと。

図 I

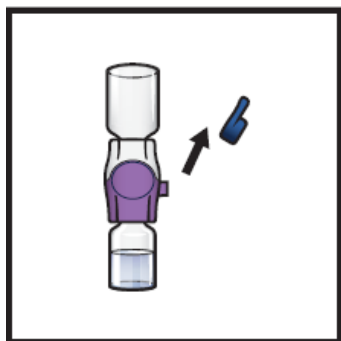
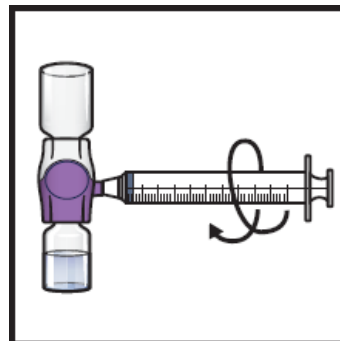


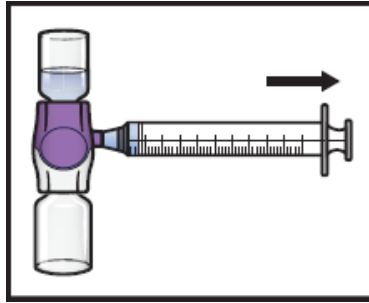
図 J



15. システムを上下逆さまにする（ADZYNMA バイアルが上になる）。プランジャーをゆっくり引いて、薬液をシリンジに移す（図 K）。

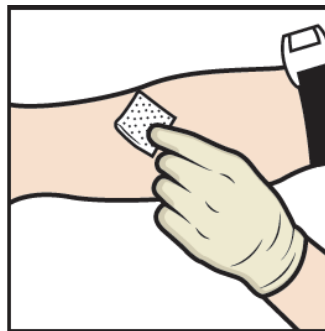
- 溶解後 86°F/30°C を超えない室温で保管し、**3 時間以内**に使用すること。それ以外の温度で保管しないこと。溶解後 3 時間以内に使用しなかった製品は廃棄すること。
- ADZYNMA を他の点滴用医薬品と同じチューブ又は容器内で同時に投与しないこと。

図 K



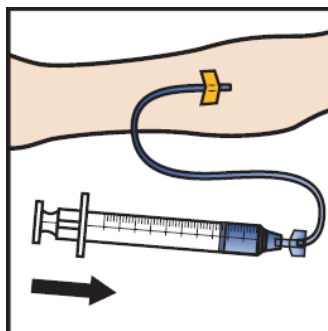
16. 複数の ADZYNMA バイアルを患者に投与する場合は、複数のバイアルの内容物を 1 つのシリンジに吸引することができる。溶解したすべての ADZYNMA バイアルについて、投与すべき総容量に達するまで、このプロセスを繰り返す。
17. シリンジを外して適切な注射針又は輸液セットを取り付ける。
18. 針を上に向けて、シリンジを指で軽くたたいて、ゆっくりと慎重にシリンジと針から空気を押し出して、気泡を取り除く。
19. 駆血帯を装着し、選択した注入部位をアルコール綿で清拭する（図 L）。

図 L



20. 静脈に針を刺し、駆血帯を外す。
 21. ADZYNMA 薬液を 1 分間に 2~4 mL の速度でゆっくりと注入する（図 M）。
- 投与速度を制御するためにシリンジポンプを使用してもよい。

図 M



22. 静脈から針を抜き、注入部位に綿球又はガーゼを当てて数分間圧迫して止血する。
- 針には再度キャップをかぶせないこと。
23. 針、シリンジ及び空のバイアルを耐穿刺性の鋭利物用容器に入れる。
- シリンジ及び注射針を通常の廃棄物として廃棄しないこと。

3 剤形及び含量

ADZYNMA は、1 回投与用の凍結乾燥粉末であり、各バイアルには表示量の 500 又は 1500 国際単位 (IU) を含有し、注射用滅菌水 5 mL とともに提供される。ADZYNMA の各カートン及びバイアルのラベルには、ADAMTS13 の実際の力価が IU で記載されている。

4 禁忌

ADZYNMA は、ADZYNMA 又はその成分に対して生命を脅かす過敏症反応を示した患者には禁忌である [性状 (11) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

ADZYNMA 投与により、アナフィラキシー反応を含むアレルギー型過敏症が発現する可能性がある。過敏症の初期徴候（頻脈、胸部絞扼感、喘鳴及び／又は急性呼吸窮迫、血圧低下、全身性蕁麻疹、そう痒症、鼻結膜炎、血管浮腫、嗜眠、悪心、嘔吐、錯感覚及び落ち着きのなさなどが含まれるがこれらに限定されない）について、患者に説明すること。重度のアレルギー反応の症状及び徴候が認められた場合は、直ちに ADZYNMA の投与を中止し、適切な支持療法を行うこと。

5.2 免疫原性

ADZYNMA には免疫原性の可能性がある。患者に ADAMTS13 に対する中和抗体が産生し、これによって ADAMTS13 に対する反応が低下又は喪失する可能性がある。cTTP 臨床試験では中和抗体は報告されなかった。すべての被験者は血漿ベースの製剤による ADAMTS13 への曝露歴を有していた。未治療患者（血漿ベースの製品による治療歴のない患者）における ADZYNMA の免疫原性に関するデータはない [臨床薬理 (12.6) 参照]。

患者に宿主細胞由来タンパク質に対する抗体が産生し、これによって副作用が発現する可能性がある。未治療患者（血漿ベースの製品による治療歴のない患者）における宿主細胞由来タンパク質に対する免疫原性に関するデータはない。

6 副作用

臨床試験で報告された高頻度の副作用（被験者の 5% 超）は、頭痛、下痢、片頭痛、腹痛、悪心、上気道感染、浮動性めまい及び嘔吐であった。

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現頻度を他の薬剤の臨床試験での発現頻度と直接比較することはできず、また臨床現場で認められる発現頻度を反映していない可能性がある。

1 件の前向き、無作為化、実薬対照、非盲検、多施設共同、2 期クロスオーバー試験（試験 1）において、ADZYNMA の安全性プロファイルを評価した。副作用（ADR）の一覧を表 2 に示す。

表 2 ADZYNMA 投与患者の 5% 超で報告された副作用

副作用	ADZYNMA (48 例) n (%) ^a
頭痛	15 (31.3)
下痢	8 (16.7)
片頭痛	7 (14.6)

腹痛	6 (12.5)
悪心	6 (12.5)
上気道感染	6 (12.5)
浮動性めまい	5 (10.4)
嘔吐	5 (10.4)

例 = 試験 1 で ADZYNMA を投与された患者の総数。

n = 当該カテゴリーに該当する事象が 1 件以上発現した患者数。

^a 患者の割合は、記載されている有害事象が発現したすべての被験者数を用いて算出した。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

リスクの要約

妊娠中の使用に関する ADZYNMA の安全性は、対照臨床試験では確立されていない。妊娠中の ADZYNMA の使用に関するデータは限られており、薬剤に関連する発育に関する有害なアウトカム のリスクを明らかにするには不十分である¹。医療従事者は、妊娠中に ADZYNMA を使用すべきか どうかを判断する際に、潜在的ベネフィットと潜在的リスクのバランスを取る必要がある。

対象集団における重大な先天異常及び流産の背景発現頻度は不明である。米国の一般集団では、臨床 的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景発現頻度は、それぞれ 2%～4% 及 び 15%～20% である。

データ

ヒトにおけるデータ

妊娠中に ADZYNMA に曝露した cTTP 患者は 4 例である。

長期継続投与試験で 2 例の患者が、ADZYNMA の定期補充療法中に妊娠初期であることが判明し た。2 例とも、治験実施計画書の要件を遵守するため試験を中止した。1 例目の患者では、その後の ADZYNMA への曝露はなく、試験中止から約 2 ヶ月後に妊娠初期の流産が認められた。治験責任医 師は、本事象を ADZYNMA と関連がないと評価した。もう 1 例は、コンパッショネートユースプロ グラムにより ADZYNMA の投与を再開し、健康な正期産の新生児を出産した。治験責任医師から報 告された安全性の懸念はなかった。

その他 cTTP 患者 2 例が、妊娠中にコンパッショネートユースプログラムで ADZYNMA を投与され た。1 例目の患者は、2 回目の妊娠時の妊娠後期に、脳卒中と血小板減少症が発現した。血小板減少 症は血漿交換療法を連日実施したが難治性であった。妊娠 33 週目に ADZYNMA 週 1 回投与を開始 した。ADAMTS13 活性レベルが正常化し、血小板減少症は回復し、37 週目に健康な新生児が誕生し た。治療担当医は ADZYNMA による安全性の懸念は報告していない¹。もう 1 例は、過去に血漿交 換を連日実施していたにもかかわらず、妊娠中期に cTTP が増悪した。患者の妊娠は血漿ベースの療 法に対する反応は不十分であるためリスクがあると判断された。ADZYNMA を週 1 回の頻度で開始 後に臨床的寛解が得られた。29 週目に帝王切開で出産し、治療担当医は ADZYNMA による有害事象 を報告していない。

妊娠中に ADZYNMA を使用すべきかどうかは、医療従事者の医学的判断による。

非臨床データ

ラットを用いた胚・胎児発生試験では、雌ラットに ADZYNMA 80、200 又は 400 IU/kg [ヒト等価用量 (HED) の最大 10 倍] を交配前 2 週間から妊娠 16 日まで 3 日ごとに投与した結果、母体に有害な所見は認められず、胚・胎児発生には投与に関連した影響は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、ADZYNMA 80、200 又は 400 IU/kg [最大 10×HED] を妊娠 6 日から授乳開始後約 21 日の離乳まで 3 日ごとに静脈内 (IV) ボーラス投与した。母動物への有害な影響や F1 又は F2 出生児の所見は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの要約

ADZYNMA のヒト乳汁中への移行、乳汁産生への影響及び授乳中の乳児への影響に関する情報は無い。発育及び健康に関する授乳のベネフィットは、母親の臨床上的 ADZYNMA の必要性及び授乳児に対する潜在的な有害作用とともに検討すること。

8.4 小児等

小児患者における ADZYNMA の安全性及び有効性は確立されている。臨床試験には 2 歳以上の患者を組み入れた。母集団薬物動態 (PK) 解析のデータに基づき、この年齢群での体重以外の用量調節は不要である。小児患者で推奨される、体重に基づく用法・用量は成人と同じである。

8.5 高齢者への投与

ADZYNMA の臨床試験では、若年患者との反応の違いを確認するための 65 歳以上の患者の組入れを行わなかった。母集団薬物動態解析の結果に基づき、高齢患者に対する用量調節は不要である [臨床薬理 (12.3) 参照]。

11 性状

ADZYNMA は、精製され、2 つのバリエーションからなるヒト遺伝子組換えトロンボスポンジン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 (rADAMTS13) であり、遺伝子組換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に発現させて製造される (天然型 rADAMTS13 Q23 と変異型 rADAMTS13 R23 を含有し、2 つのバリエーションの比率を管理した範囲で調製)。ADZYNMA は、細胞培養、精製又は最終製品の製剤化において、ヒト又は動物由来の外因性原料を添加することなく、製造及び製剤化される。rADAMTS13 の精製工程にはモノクローナル抗体試薬の使用は含まれていない。ウイルスの安全性を向上させるために、製造工程には、ウイルスクリアランスに特化した二つの工程、すなわち不活化のための溶媒/界面活性剤処理工程、及びウイルス除去のための 20 nm フィルターろ過工程も組み込んでいる。遺伝子組換え ADAMTS13 の分子量は約 172 kDa である。最終製品中に存在する可能性があるタンパク質 (rADAMTS13 以外) は、微量の宿主細胞 (CHO) タンパク質である。

ADZYNMA (rADAMTS13) は、無菌で発熱性物質を含まず、防腐剤を含有しない白色の粉末であり、溶解後は 1 回投与用の静脈内投与用製剤として供給される。各バイアルには、表示量の 500 IU 又は 1500 IU の rADAMTS13、塩化ナトリウム (9.4 mg)、塩化カルシウム二水和物 (1.6 mg)、L-ヒスチジン (16.7 mg)、マンニトール (161.4 mg)、精製白糖 (53.8 mg) 及びポリソルベート 80 (2.7 mg) が含まれる。ADZYNMA の各バイアルには、合成した 73 アミノ酸からなるペプチド (FRETS-VWF73) を用いた蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 法で測定し、力価を IU で表示した ADAMTS13 の特有の単位で表示する。力価の割当てには、WHO (世界保健機関) の ADAMTS13 国際標準品を用いて評価した ADAMTS13 濃縮物の標準物質を採用しており、結果の正確性を保証するために適切な方法で評価されている。

5 mL の注射用滅菌水（米国薬局方）で溶解後、500 IU 及び 1500 IU バイアルの名目上の力価はそれぞれ 100 IU/mL 及び 300 IU/mL である。すべての含量の製剤から、pH 約 7.0 の粒子を含まない無色澄明の溶液が得られる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ADZYNMA は内因性 ADAMTS13 の遺伝子組換え型である。ADAMTS13 は、血漿中の垂鉛メタロプロテイナーゼであり、大型及び超大型のフォン・ヴィレブランド因子（VWF）のマルチマーを切断して小単位にすることにより、VWF の血小板結合能及び微小血栓の形成反応を低下させ、VWF の活性を調節する^{2,3}。

12.2 薬力学

VWF 抗原（VWF:AG）と VWF リストセチンコファクター活性（VWF:RCo）を用いて VWF 血小板結合活性を評価した。ADZYNMA を臨床の推奨用量で静脈内投与したところ、VWF:AG 及び VWF:RCo はどちらも、1～2 日間、一過性にベースラインから 15～25%低下した。

12.3 薬物動態

ADZYNMA の PK プロファイルは、臨床試験 ADAMTS13 の活性データ解析に基づいて評価した。

成人及び青年に ADZYNMA を 5 IU/kg、20 IU/kg 及び 40 IU/kg の用量で単回静脈内投与したところ、ADAMTS13 活性に用量依存的な上昇が認められ、投与後約 1 時間以内に最大に達した。成人及び青年に 40 IU/kg 投与したときの半減期及び平均滞留時間（MRT）の平均値（SD）は、それぞれ 47.8（13.7）時間及び 63.8（16.0）時間であった。

成人及び青年に ADZYNMA 40 IU/kg を静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータを表 3 に示す。

表 3 12 歳以上の cTTP 患者に ADZYNMA を静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	平均値 (SD) 最小値、最大値 23 例
C _{max} (IU/mL)	1.15 (0.25) 0.78; 1.56
IR [(IU/mL)/(IU/kg)]	0.03 (0.01) 0.02; 0.04
t _{1/2} (h)	47.8 (13.70) 30.1; 90.8
AUC _{0-inf} (IUxh/mL)	57.6 (13.9) 37.0; 88.2
AUC _(0-168 h) (IUxh/mL)	57.2 (13.67) 36.2; 87.2
MRT _{0-inf} ^a (h)	63.8 (16.0) 44.8; 113
C _{ave} (0-168 h)	0.30 (0.07)

(IU/mL)	0.20; 0.46
ADAMTS13 活性 10%以上の持続時間 (日)	5.8 (1.2) 4.5; 8.9

AUC = ADAMTS13 活性-時間曲線下面積、 C_{ave} (0-168 h) = 投与間隔 0 時間から 168 時間までの平均 ADAMTS13 活性、 C_{max} = 最大 ADAMTS13 活性、IR = 増分回収率、MRT = 平均滞留時間、 $t_{1/2}$ = 半減期

注：ADAMTS13:1 IU/mL の活性は平均正常活性の 100%に相当する。

^a 22 例

ADZYNMA 40 IU/kg の静脈内投与により、ADAMTS13 活性の曝露量 (C_{max} 、AUC) は血漿ベースの療法よりも約 4～5 倍高くなり、被験者間変動は小さかった。10%を超える平均 ADAMTS13 活性持続時間並びに平均 ADAMTS13 活性 (C_{ave}) は、ADZYNMA 静脈内投与後の方が血漿ベースの治療よりもいずれも約 3～4 倍高かった。

成人、青年及び 12 歳未満の小児患者から得られたデータ (65 例) を用いた母集団薬物動態 (PK) 解析に基づく、12 歳未満の cTTP 患者に ADZYNMA を隔週静脈内投与したときの定常状態における C_{max} 、AUC_{all}、 C_{ave} 及び 10%を超える ADAMTS13 活性の持続時間の平均値 (SD) は、それぞれ 1.02 (0.19) IU/mL、54.0 (12.2) IU*h/mL、0.16 (0.04) IU/mL 及び 6.8 (2.1) 日であった。

ADAMTS13 抗原及び活性 PK 特性 (MRT、 V_{ss} 及び CL) は、cTTP 患者の年齢群間で類似していた。体重に基づく ADZYNMA の投与では、ADAMTS13 活性の PK パラメータ (C_{max} 及び C_{ave}) は、12 歳未満の小児患者を含む異なる年齢群間で類似している。

特別な患者集団

体重別の投与レジメン以外に、年齢、性別、人種、ベースラインの推定糸球体濾過量 (eGFR) 及びベースラインのビリルビンなどの内因性要因は、ADAMTS13 の PK に影響を及ぼす共変量として特定されなかったため、これらの内因性要因での用量調節は不要である。

小児患者

成人、青年及び 12 歳未満の小児患者 (65 例) から得られたデータを用いた母集団 PK 解析から、ADZYNMA の推奨投与レジメンを受けた 12 歳未満の患者と 12 歳以上の患者の ADAMTS13 活性の曝露量は同程度であることが示唆される [特別な集団への投与 (8.4) 参照]。

12.6 免疫原性

抗薬物抗体 (ADA) について観察された発現頻度は、アッセイの感度及び特異度に大きく依存する。分析法の違いにより、下記の試験における ADA 発現頻度と、ADZYNMA 試験を含む他の試験における ADA 発現頻度について意味のある比較は実施できない。

ADZYNMA を定期的に投与された cTTP 患者 67 例中 13 例 (試験 1 の患者 1 例及び長期継続投与試験の患者 12 例) が、ADAMTS13 に対する結合抗体が陽性であったが低抗体価であり、ADZYNMA の安全性又は有効性に関する目立った臨床的影響はなく、抗体価の経時的な増加も認められなかった。cTTP 患者のうち、ADAMTS13 に対する中和抗体が陽性となった患者はいなかった。

ADA 発現頻度が低いため、これらの抗体が rADAMTS13 製剤の PK、PD、安全性及び有効性に及ぼす影響は不明である [警告及び使用上の注意 (5.2 項) を参照]。

未治療患者 (血漿ベース製品による治療歴のない患者) における免疫原性に関するデータがないため、本医薬品の治療歴がない患者に関する免疫原性のリスクは不明である。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

ADZYNMA の変異原性、がん原性を評価するためのがん原性試験、変異原性試験は実施していない。

交配前 2 週間から妊娠 16 日まで、3 日ごとに 80、200 又は 400 IU/kg の用量で ADZYNMA を投与した雌ラットでは、受胎能に対する影響は認められなかった。

14 臨床成績

cTTP 患者を対象として、ADZYNMA を用いた定期的及び一時的な酵素補充療法（ERT）の有効性及び安全性を血漿ベースの療法との比較により評価する国際共同、前向き、無作為化、実薬対照、非盲検、多施設共同、2 期クロスオーバー試験と、それに続く単群継続投与期間（試験 1）において、ADZYNMA について検討を行った。

cTTP 患者に対する定期的な酵素補充療法

試験 1 では、cTTP 患者の定期補充療法における ADZYNMA の有効性を評価した。46 例の患者を ADZYNMA 40 IU/kg 又は血漿ベースの療法のいずれかを 6 ヶ月間受ける群に無作為に割り付け（第 1 期）、その後もう一方の治療にクロスオーバーして 6 ヶ月間（第 2 期）投与した。35 例が 6 ヶ月間の ADZYNMA 単群投与期間に移行した（第 3 期）。

患者の年齢の中央値（最小値～最大値）は 32.5 歳（範囲：3～58 歳）、平均体重は 67.6 kg であった。大多数の患者が白人（65.2%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（80.4%）であり、女性（58.7%）であった。女性患者 27 例中 20 例（74.1%）が妊娠可能であった。ベースライン特性を表 4 に示す。

表 4 定期補充コホートのベースライン特性

特性	定期補充コホート ^a (46 例)
cTTP 治療歴	45 (97.8)
新鮮凍結血漿 (FFP) [n (%)]	32 (69.6)
溶媒／界面活性剤処理血漿 [n (%)]	10 (21.7)
濃縮 FVIII-VWF [n (%)]	3 (6.5)
急性 TTP イベント（スクリーニング前 12 ヶ月間） [n (%)] ^b	
あり	8 (17.4)
なし	38 (82.6)

^a 定期補充コホートには、定期補充コホートに組み入れられた患者と、一時補充コホートから定期補充コホートに移行した患者が含まれる。

^b 治験実施計画書では、急性 TTP イベントは血小板数の減少（ベースラインから 50%以上減少又は血小板数 10 万 / μ L 未満）及び乳酸脱水素酵素（LDH）の上昇（ベースラインの 2 倍超又は基準値上限（ULN）の 2 倍超）と定義した。

cTTP 患者における ADZYNMA の定期補充療法の有効性は、治験実施計画書で定義された急性及び亜急性 TTP イベント並びに TTP の症状（表 5 参照）、並びに 6 ヶ月間の亜急性 TTP イベントによる追加投与発生率に基づいて示された。

ADZYNMA の投与を受けた患者には、第 3 期を含む試験期間全体を通じて、急性 TTP イベントが発現した患者はなかった（ADZYNMA の曝露期間の中央値は、12 歳以上 18 歳未満の患者及び 18 歳以

上の患者では 14 ヲ月、6 歳以上 12 歳未満の患者では 4 ヲ月、6 歳未満の患者では 1 ヲ月）。第 1 期に血漿ベースの療法（FFP）を定期的に受けていた 1 例に急性 TTP イベントが 1 件発現した（表 5 参照）。

第 1 期及び第 2 期に ADZYNMA の投与を受けた患者に亜急性 TTP イベントは報告されなかった。第 3 期には、ADZYNMA の定期補充療法中の 2 例に 2 件の亜急性イベントが発現し、そのうち 1 例は 4 回の追加投与（FFP 2 回及び ADZYNMA 2 回）を受けた。血漿ベースの療法を受けていた 4 例に、第 1 期及び第 2 期に 5 件の亜急性 TTP イベントが認められた。これらの患者のうち 3 例に、濃縮 FVIII-VWF を 2 回、FFP を 1 回及び ADZYNMA を 4 回の計 7 回の追加投与を行った（表 5 参照）。

表 5 12 歳以上の cTTP 患者における定期補充コホートの有効性の結果（第 1 期及び第 2 期）

	ADZYNMA 群 37 例	血漿ベースの療法群 38 例
急性 TTP イベント^a		
イベント発現例数 (イベント件数)	0 (0)	1 (1)
平均年間イベント発現率 (SD) ^b	0 (0.000)	0.05 (0.304)
亜急性 TTP イベント^c		
イベント発現例数 (イベント件数)	0 (0)	4 (5)
平均年間イベント発現率 (SD) ^b	0 (0.000)	0.27 (0.836)
TTP の症状^d		
血小板減少症イベント^e		
イベント発現例数 (イベント件数)	9 (30)	19 (75)
平均年間イベント発現率 (SD) ^b	2.0 (4.706)	4.44 (6.312)
微小血管障害性溶血性貧血イベント^f		
被験者イベント数 (イベント件数)	5 (7)	11 (20)
平均年間イベント発現率 (SD) ^b	0.38 (1.028)	1.47 (3.274)

SD=標準偏差、TTP=血栓性血小板減少性紫斑病。

^a 急性 TTP イベントは、血小板数の減少（ベースラインから 50%以上減少又は血小板数 10 万/μL 未満）及び乳酸脱水素酵素（LDH）の上昇（ベースラインの 2 倍超又は基準値上限（ULN）の 2 倍超）と定義した。

^b 患者の年間イベント発現率=イベント数/観察期間（年）。ここに示すデータは非モデルベースである。

^c 亜急性イベントは、血小板減少症又は微小血管障害性溶血性貧血、並びに腎機能障害、神経症状、発熱、疲労/無気力又は腹痛を含むがこれらに限定されない臓器特異的な徴候及び症状と定義された。

^d 示されていない TTP の症状には、腎機能障害、神経学的症状及び腹痛も含まれた。提示する症状について、観察された違いの臨床的意義は不明である。

^e 血小板減少症イベントは、血小板数がベースラインから 25%以上減少又は 15 万/μL 未満と定義した。

^f 微小血管障害性溶血性貧血イベントは、LDH 値のベースラインの 1.5 倍超又は ULN の 1.5 倍超の上昇と定義した。

全体として、ADZYNMA の有効性の結果は、第 3 期を含む試験期間全体を通じて、また全年齢群を通じて一貫していた。妊娠中の ADZYNMA 使用の転帰について [特別な集団への投与 (8.1) 参照]。

一時補充療法

一時補充（OD）療法の有効性は、ADZYNMA の定期補充コホートと OD コホートの両方の試験期間を通して、ADZYNMA が奏効した急性 TTP イベントの割合に基づいて評価した。

ADZYNMA が奏効した急性 TTP イベントは、血小板数が 15 万/ μ L 以上又は血小板数がベースラインから 25%以内のいずれか早く認められたもの、及び LDH がベースラインの 1.5 倍以下又は ULN の 1.5 倍以下で、あり、他の ADAMTS13 含有薬剤の使用を必要としない、TTP イベントの回復と定義した。

OD コホートに組み入れられた 18 歳以上の成人患者 5 例に、計 6 件の急性 TTP イベントが発現した。この 5 例のうち、2 例は ADZYNMA の一時補充群に、3 例は血漿ベースの療法群に、無作為に割り付けられた。急性 TTP イベント 6 件はいずれも ADZYNMA 又は血漿ベースの療法により回復した。

15 主要文献

1. Asmis, L. M., Serra, A., Krafft, A., Licht, A., Leisinger, E., Henschkowski-Serra, J., et al. 2022.Recombinant ADAMTS13 for Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.N Engl J Med, 387, 2356-2361.
2. Alwan, F., C. Vendramin, R. Liesner, A. Clark, W. Lester, T. Dutt, W. Thomas, R. Gooding, T. Biss, H. G.Watson, N. Cooper, R. Rayment, T. Cranfield, J. J. van Veen, Q. A.Hill, S. Davis, J. Motwani, N. Bhatnagar, N. Priddee, M. David, M. P. Crowley, J. Alamelu, H. Lyall, J. P. Westwood, M. Thomas and M. Scully (2019).“Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura.” Blood 133(15): 1644-1651.
3. Sukumar, S., B. Lämmle and S. R.Cataland (2021).“Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.” J Clin Med 10(3): 536.

16 包装・保存及び取扱い上の注意

包装

ADZYNMA（rADAMTS13）は、無菌で発熱性物質を含まず、防腐剤を含まない、白色粉末であり、1 回投与用バイアルに充填され、以下とともに包装されている。

- 5 mL 注射用滅菌水（米国薬局方）1 バイアル
- BAXJECT II Hi-FLOW 無針移行デバイス 1 個
- シリンジ 1 本
- 25 ゲージ輸液セット 1 セット
- 個別包装されたアルコール綿 2 パック
- 添付文書 1 部

ADZYNMA（rADAMTS13）は以下の含量で提供される。

カラーコード	rADAMTS13 名目上の力価	rADAMTS13 バイアルNDC	カートンNDC	シリンジの 充填サイズ
濃紫色	500 IU	64764-130-01	64764-140-05	10 mL
山吹色	1500 IU	64764-135-01	64764-145-05	20 mL

ADAMTS13 の実際の力価（国際単位）は、各 ADZYNMA バイアル及びカートンのラベルに記載している。

製品には天然ゴムラテックスは使用されていません。

貯法及び取扱い方法

- ADZYNMA バイアルのラベル及びカートンに記載されている使用期限まで、製造日から最長 36 カ月間、2°C~8°C (36°F~46°F) で冷蔵保存すること。この期間内は、30°C/86°F を超えない室温で最長 6 カ月間保管することができる。室温保存後は、冷蔵庫に戻さないこと。
- ADZYNMA バイアルラベル又はカートンに印刷された有効期限を過ぎている場合や適切に保存されていない場合は使用しないこと。
- 凍結させないこと。
- 直射日光を避け、元の箱に保管すること。
- 溶解後速やかに使用すること。室温保存の場合は溶解後 3 時間以内に使用すること。
- シリンジ内の溶液が混濁しているものや、粒子が含まれているものは使用しないこと。
- 溶解後 3 時間以内に使用されなかった製品は廃棄すること。

17 患者カウンセリング情報

患者に以下を指示する：

- FDA 承認済みの患者向け情報（患者向け情報）を読むこと。
- 頻脈、胸部絞扼感、喘鳴、急性呼吸窮迫、血圧低下、蕁麻疹、そう痒症、鼻結膜炎、血管浮腫、嗜眠、悪心、嘔吐、錯感覚、不穏等の過敏症反応の初期徴候について。これらの症状が発現した場合は本剤の使用を中止し、適切な支持療法を行い、直ちに救急治療を受けるよう患者に指示すること。
- 旅行前には医師又は医療提供者に相談すること。旅行中は、現在の治療レジメンに基づいて十分な量の ADZYNMA を持参するよう患者に指示すること。

製造元：

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Lexington, MA 02421

米国認可番号 1898

ADZYNMA 及び  は Takeda Pharmaceuticals International AG の商標である。

BAXJECT®は Baxalta Incorporated の登録商標である。

Takeda®及び  は Takeda Pharmaceutical Company Limited の登録商標である。

特許取得済： <https://www.takeda.com/en-us/patents> 参照

©2023 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. All rights reserved.

ADZ379 R1

患者向け情報
ADZYNMA (ad-zin-muh)
(遺伝子組換え ADAMTS13-krhn)
静脈注射用凍結乾燥製剤
1 回投与用バイアル

ADZYNMA の使用を開始する前に、この患者向け情報をお読みください。この情報は、あなたの医学的状态や治療について担当医師に相談することに代わるものではありません。

ADZYNMA について

ADZYNMA は、先天性血栓性血小板減少性紫斑病（cTTP）の患者さんの血栓の予防又は治療に使用される処方薬です。体内の酵素（ADAMTS13）を少量補充する働きがあります。

ADZYNMA を使用できない患者さん

ADZYNMA 又は ADZYNMA に含まれるいずれかの成分に対して生命を脅かすアレルギー反応を引き起こしたことがある場合は、**ADZYNMA を使用しないでください**。ADZYNMA に含まれる成分の全リストについては、この患者向け情報の末尾を参照してください。

ADZYNMA を使用する前に、以下の場合を含め、あなたの病状をすべて担当医師に伝えてください。

- ハムスターに対するアレルギーなど、何らかのアレルギーがある。
- 妊娠している、又は妊娠を計画している。ADZYNMA が胎児に有害かどうかは不明です。ADZYNMA の投与を受けている間に妊娠した場合は、直ちに担当医師にお知らせください。
- 授乳中である、又は授乳を予定している。ADZYNMA が母乳中に移行するかどうかは不明です。ADZYNMA を使用する場合は、最善の授乳方法について担当医師に相談してください。

使用しているすべての薬について担当医師に伝えてください。これには、処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントなどが含まれます。

ADZYNMA はどのように投与されますか

ADZYNMA は静脈内にゆっくり注射します（静脈内注射）。

ADZYNMA で生じる可能性がある副作用について

ADZYNMA に対してアレルギー反応が生じる可能性があります。

発疹又は蕁麻疹、そう痒感、咽喉絞扼感、胸痛又は胸部絞扼感、呼吸困難、立ちくらみ、浮動性めまい、悪心、又は失神が発現した場合は、直ちに担当医師に連絡し、治療を中止してください。

ADZYNMA で報告されている副作用のうち頻度の高いものは、頭痛、下痢、片頭痛、腹痛、悪心、上気道感染、浮動性めまい及び嘔吐です。

副作用が気になる場合や副作用が治まらない場合は、担当医師に伝えてください。

これらが ADZYNMA で起こりうる副作用のすべてではありません。詳しい情報については、担当医師又は薬剤師にお尋ねください。

副作用に関する医学的助言が必要な場合は、担当医師に連絡してください。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。

ADZYNMA 及び遺伝性 ADAMTS13 欠乏症 (cTTP) について他に知っておくべきこと

あなたの体に ADAMTS13 に対するインヒビターが形成される可能性があります。インヒビターは身体の正常な防御システムの一部です。インヒビターが形成されると、ADZYNMA が適切に機能しなくなる可能性があります。ADAMTS13 に対するインヒビターの発生について血液検査で注意深くモニタリングされていることを確認するために担当医師に相談してください。

ADZYNMA の安全で効果的な使用に関する一般情報

薬はここに記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方されていない疾患には ADZYNMA を使用しないでください。あなたと同じ症状の人がいても、ADZYNMA を譲渡しないでください。その人に害を及ぼす可能性があります。

ADZYNMA の成分について

有効成分：遺伝子組換え ADAMTS13

添加物：塩化ナトリウム、塩化カルシウム二水和物、L-ヒスチジン、マンニトール、精製白糖及びポリソルベート 80

患者さんが利用できる Takeda のリソース：

ADZYNMA に関する製品情報の詳細については、www.ADZYNMA.com をご覧いただくか、1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) までお電話ください。

その他の Takeda 患者用リソースに関する情報については、www.ADZYNMA.com を参照してください。

製造元：

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

Lexington, MA 02421

米国認可番号 1898

ADZYNMA 及び  は Takeda Pharmaceuticals International AG の商標です。

BAXJECT® は Baxalta Incorporated の登録商標です。

Takeda® 及び  は Takeda Pharmaceutical Company Limited の登録商標です。

特許取得済： <https://www.takeda.com/en-us/patents> 参照

©2023 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. All rights reserved.

ADZ379 R1

この患者向け情報は、米国食品医薬品局の承認を受けています。

発行：2023 年 11 月

目次

1.7 同種同効品一覧表	2
--------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

TAK-755（以下、本品）の効能・効果、用法・用量、化学構造、薬理作用からみて、本品に類似していると考えられる同種同効品はない。

目次

1.8 添付文書（案）	2
1.8.1 添付文書（案）	2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠	6
1.8.2.1 効能又は効果（案）	6
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠	6
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠	9
1.8.3.1 用法及び用量（案）	9
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠	9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	12
1.8.4.1 禁忌	12
1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意	12
1.8.4.3 重要な基本的注意	12
1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意	13
1.8.4.5 副作用	14
1.8.4.6 適用上の注意	14
1.8.4.7 その他の注意	15

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

最新の添付文書を参照すること

遺伝子組換えヒト ADAMTS13 製剤

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

貯法：2～8℃で保存

有効期間：24 ヶ月

アジンマ® 静注用1500

ADZYNMA® Intravenous 1500

規制区分：生物由来製品、処方箋医薬品^(注)

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号 30600AMX00134

販売開始 —

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アジンマ静注用1500	
有効成分	1バイアル中 アバダムターゼ アルファ （遺伝子組換え）/シナキサ ダムターゼ アルファ（遺 伝子組換え） ^{注1)}	1590国際単位（IU） ^{注2)}
添加剤	塩化ナトリウム 塩化カルシウム水和物 L-ヒスチジン D-マンニトール 精製白糖 ポリソルベート80	9.4mg 1.6mg 16.7mg 161.4mg 53.8mg 2.7mg
添付溶解液：日局注射用水		5mL

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

先天性血栓性血小板減少性紫斑病

6. 用法及び用量

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他の製剤と混合しないこと。

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

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

沈殿や変色が認められるものは使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 国際共同第Ⅰ相臨床試験（281101試験）

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

ADAMTS13活性の薬物動態パラメータ

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

平均値（標準偏差）

16.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（281102試験）

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

ADAMTS13活性の薬物動態パラメータ

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

平均値（標準偏差）

注) 22例で算出された値

16.8 その他

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（281102試験）

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

(1) 定期補充療法（定期的な投与）

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

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

第1期及び第2期における有効性の結果（中間解析結果）

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

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

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

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

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

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

注6) 血清クレアチニンのベースライン値の1.5倍を超える増加

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

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

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

(2) 一時補充療法（急性増悪時の投与）

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

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

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

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

17.1.2 国際共同第Ⅲ相継続投与試験（3002試験）

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 先天性TTPモデルに対する作用

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

18.3 微小血管血栓症の発症抑制効果及び治療効果

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

18.4 内因性VWF多量体の切断作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

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

20. 取扱い上の注意

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

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

アジンマ静注用1500 [1バイアル]
添付溶解液（日局 注射用水5mL）[1バイアル]
専用溶解器（薬液用両刃針）[1個]

23. 主要文献

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

- 6) 社内資料：cTTP患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（3002試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.3）
- 7) Alwan F, et al. : Blood. 2019 ; 133 (15) : 1644-1651.
- 8) Sukumar S, et al. : J Clin Med. 2021 ; 10 (3) : 536.
- 9) 社内資料：本剤の作用機序（2024年3月26日承認、CTD2.5.1.1）
- 10) 社内資料：In vivo薬理試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

先天性血栓性血小板減少性紫斑病

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

本剤（TAK-755）の定期補充療法及び一時補充療法（オンデマンド療法）としての有効性を、実施中の2つの国際共同試験〔281102試験（第3相）及びTAK-755-3002試験（第3b相継続試験）〕で評価した。本申請にはこれら2試験の中間解析（データカットオフ：いずれも2022年8月12日）、及び各中間解析時点までの2試験の有効性の統合解析の成績を含めた。

（1）281102試験

ピボタル第3相試験である281102試験は、無作為化、実薬対照、オープン、2期クロスオーバー試験であり、先天性血栓性血小板減少性紫斑病（cTTP）を対象とした長期の定期補充療法としてのTAK-755の有効性及び安全性を既存の標準治療である血漿製剤と比較した最初の対照試験である。cTTPが超希少疾患であり、疾患の自然経過に関するデータが限られており、かつ過去に比較対照試験が行われていないことから、本試験のベネフィット・リスクプロファイルは有効性、安全性、薬物動態及び薬力学を含む総合的なエビデンスに基づいて評価するものとした。また、281102試験は定期補充療法及びオンデマンド療法として複数の評価項目（急性TTPイベント／亜急性TTPイベント／個別のTTP症状）を用いてTAK-755を標準治療と比較することを許容するデザインとした。定期補充療法コホートでクロスオーバーを行う1期及び2期はそれぞれ6ヵ月間とした。1期及び2期の完了後、TAK-755の長期の有効性及び安全性を評価する6ヵ月間の3期を設けた。

281102試験は群間差の検出力を持つ試験としてデザインされていない。被験者数が限られた試験でTAK-755と標準治療の比較を行うために有益であることから、クロスオーバーデザインを採用した。1期及び2期でTAK-755と標準治療の間でクロスオーバーを行うことから、各被験者の個体内比較を行うことが可能である。そのため、群間で観察された差が偶然によるものである確率を低減し、治療群間のベースライン特性の不均衡の影響を排除できる。したがって、この試験デザインによりバイアスを低減し、推定の精度を高めることが可能である。

また、281102試験は上述の定期補充療法のほかに急性TTPイベントを発現した患者を登録するオンデマンド療法コホートを設けており、オンデマンド療法コホートに登録された患者はTAK-755群又は標準治療群に無作為化され、割り付けられた群の治療薬による治療を受けたのちに定期補充療法コホートへ移行し試験参加を継続できるものとした。

281102試験では、48例が定期補充療法コホートに、5例がオンデマンド療法コホートにそれぞれ登録され、無作為化された。登録された患者はいずれも1回以上治療薬の投与を受けた。オンデマンド療法コホートに登録された患者のうち3例は急性TTPイベントの治療完了後に定期補充療法コホートに移行した。

定期補充療法コホートでは、データカットオフ時点で、登録された48例のうち32例（成人患者29例、青年期患者3例）が試験を完了し、36例が2期までを完了していた。14例（成

人患者 5 例、青年期患者 1 例、小児患者 8 例）が試験を継続中であり、2 例（いずれも成人）が試験を中止していた。

オンデマンド療法コホートでは、データカットオフ時点で 5 例（いずれも成人）が登録され、うち 2 例が TAK-755 群に、3 例が標準治療群にそれぞれ割り付けられた。TAK-755 群に割り付けられた 2 例はいずれも治療完了後に定期補充療法コホートに移行せず試験を完了した。

エビデンスを総合的に判断した結果、281102 試験の cTTP 患者に対する定期補充療法及びオンデマンド療法において TAK-755 の有効性が示された。

急性 TTP イベントは TAK-755 による定期補充療法を受けた患者では発現せず、標準治療による定期補充療法を受けた患者では 1 例に 1 件発現した。TTP イベント及び TTP 症状は、定期補充療法の比較対照期間（1～2 期の統合）において、TAK-755 群で標準治療群よりも一貫して年間発現率が低かった。重要な点として、血小板減少症は多く観察されたが、TAK-755 群では標準治療群と比較して年間発現率が 60%低下した。3 期のすべての有効性評価項目の成績は 1 期及び 2 期の成績と一貫しており、TAK-755 の治療効果及びその持続性を裏付けるものであった。

急性 TTP イベント（臨床検査で確定しなかった疑いイベントを含む）は、オンデマンド療法コホート及び／又は定期補充療法コホート（標準治療群）で計 7 件が 5 例に認められ、すべて TAK-755 又は標準治療のいずれかの投与により回復した。TAK-755 が投与された急性 TTP イベントは、いずれも TAK-755 の投与に反応し、5 日以内に血小板数及び LDH 値の両方が正常化した（すなわち、標準治療の投与を必要とせずに回復した）。臨床検査値の正常化までの期間は、検査の実施頻度によってバイアスが生じた可能性があることに注意する必要がある。

281102 試験において、すべての亜急性 TTP イベントは回復した。一部のイベントは標準治療又は TAK-755 の追加投与なしに回復し、また他のイベントは標準治療又は TAK-755 の追加投与により回復した。

日本人患者の有効性の評価は患者数が少ない（5 例）ことにより限界があるが、得られた成績からは日本人集団においても全体集団と同じ有効性が得られることが期待されることが示唆された。

(2) TAK-755-3002 試験

281102 試験の長期継続試験である TAK-755-3002 試験は、281102 試験の完了後に TAK-755 を定期補充療法として更に最長 3 年間投与した際の効果の持続性及び長期安全性を裏付けるエビデンスを得るためにデザインされた。本試験には、281102 試験を完了後に本試験に移行する患者（ロールオーバー患者）、及び 281102 試験を完了せずに本試験に移行する患者（非ロールオーバー患者）を登録するものとした。また、本試験には急性 TTP イベントを発現した患者を登録するオンデマンド療法コホートを設けており、オンデマンド療法コホートに登録された患者は TAK-755 による急性 TTP イベントの治療を受けたのちに定期補充療法コホートへ移行し試験参加を継続できるものとした。

データカットオフ時点までに 47 例の同意を取得した。データカットオフ時点で 9 例がスクリーニング中であり、スクリーニング完了済の患者のうち 2 例（ロールオーバー患者、非ロ

ールオーバー患者各 1 例）がスクリーニング不適格となった。これらを除く 36 例（ロールオーバー患者 29 例、非ロールオーバー患者 7 例）が 1 回以上の治験薬の投与を受けた。

本試験では、定期補充療法として TAK-755 を投与した際の有効性をデータカットオフ時点までの急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状の発現率に基づいて評価した。TAK-755 の定期補充療法下で急性 TTP イベントは発生しなかった。スクリーニング期間中（TAK-755 の投与直前）に急性 TTP イベント 1 件が発現していたことが投与開始後に確認され、本事象は TAK-755 の投与により回復した。3 例に 3 件の亜急性 TTP イベントが発現し、イベントの平均年間発現率は 0.13 件／年であった。これら 3 件のイベントは、TAK-755 の計 5 回の追加投与により回復した。

全体として、TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない複合評価項目）の平均年間発現率は 3.05 件／年であり、血小板減少症（7 例 12 件）、微小血管障害性溶血性貧血（3 例 9 件）、神経学的症状（8 例 59 件）及び腹痛（3 例 8 件）が認められた。血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の多くは急性 TTP イベント又は亜急性 TTP イベントで発現した。試験期間中に腎機能障害は発現しなかった。

ロールオーバー患者の急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状の年間発現率は、先行する第 3 相試験（281102 試験）の TAK-755 定期補充療法下で観察された発現率と概ね一貫していた。

以上より、cTTP 患者における急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の予防、軽減及び治療における TAK-755 の定期補充療法及び一時補充療法の有効性が確認されたことから、本剤の効能及び効果を「先天性血栓性血小板減少性紫斑病」と設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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

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

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

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

本剤の投与レジメンは 281102 試験及び TAK-755-3002 試験で評価された。本剤の投与頻度である隔週又は週 1 回は、血漿製剤を用いた現在の最も一般的な臨床診療と一致している。

この投与レジメンは、母集団薬物動態（popPK）、曝露量－反応（ER）及び臨床的有効性／安全性の結果により裏付けられている。主な結果を以下に示す。

- ・完了した第 1 相試験 281101 試験、実施中の第 3 相 281102 試験及び TAK-755-3002 試験から得られたデータを用いて実施した popPK 解析により、cTTP 患者に TAK-755 又は標準治療を投与したときの ADAMTS13 活性を適切に記述できた。投与間隔（隔週又は週 1 回）及び治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）といった外因性要因が ADAMTS13 の PK に影響を与えることが示唆された。成人、青年期及び小児の患者のデータ含む popPK 解析において、体重の影響を考慮した場合、年齢は ADAMTS13 の PK に対する有意な共変量ではなかった。また、人種、性別、血液型、ベースラインのビリルビン量及びベースラインの推算糸球体濾過量（eGFR）などの内因性要因は ADAMTS13 活性の PK に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。これらの内因性要因に基づく、体重に基づく用量調整以外の更なる用量調節は不要である。
- ・第 3 相ピボタル試験である 281102 試験の 1 期及び 2 期の個別の TTP 症状に対する曝露（平均血漿中 ADAMTS13 活性）－反応（発現件数）解析及び複合 TTP 症状から、平均血漿中 ADAMTS13 活性の上昇に伴い、血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血及び複合評価項目の発現リスクが有意に低下することが示唆された。また、本解析の結果から、TAK-755（40 IU/kg）の隔週及び週 1 回の両レジメンでは標準治療と比較して ADAMTS13 の曝露量が高いため、TTP 症状（血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血及び複合評価項目）に対する発現を予防する確率が高いことが示され、治験実施計画書で規定した解析の裏付けとなった。さらに、本解析により、TAK-755 の隔週投与で達成された ADAMTS13 の曝露量により、標準治療の隔週及び週 1 回投与よりも臨床的ベネフィットを改善することが示唆された。一般的に、既存のデータから、TAK-755 の週 1 回投与が隔週投与を上回るベネフィットは示唆されていない。ただし、隔週投与で TTP 症状が持続する患者については、週 1 回投与が臨床的に適応となる場合がある。
- ・安全性の観点から、TAK-755 40 IU/kg を隔週又は週 1 回投与したときの安全性プロファイルは良好で一貫していた。
- ・cTTP 臨床開発プログラムで得られた安全性に関する所見は、TAK-755 のコンパッションレートユースプログラムで得られた所見と一致しており、このプログラムでは、新生児 1

例及び妊婦 2 例を含む生後 36 時間～72 歳までの cTTP 患者に、TAK-755 の体重に基づき投与したとき、安全性に関する所見又は傾向は認められなかった。

- ・ TAK-755 の定期補充療法（隔週又は週 1 回）を受けた患者では、急性 TTP イベントは認められず、腎機能障害を除く TTP 症状の発現率は標準治療群と比較して大幅に低下し、良好な有効性の結果が得られた。
- ・ TAK-755 の用量調節を必要とした患者は、281102/TAK-755-3002 試験の 54 例中 2 例のみであった。

要約すると、有効性／安全性の結果と合わせて異なる解析手法を用いて検討することで、臨床指標に対する ADAMTS13 活性の一貫した好ましい効果が確認された。これらの解析結果はいずれも、ADAMTS13 活性と血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の客観的指標との間に関連があることを示唆している。したがって、TAK-755 の定期補充療法により標準治療と比較して最大 5 倍の ADAMTS13 の曝露量が得られることから、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る。これを踏まえると、TAK-755 40 IU/kg の隔週のレジメンで既に高い ADAMTS13 の曝露量が得られていることから、TAK-755 の週 1 回投与は隔週投与で十分な臨床効果が得られない患者に限定できることが示唆される。

一時補充療法コホートでは、TAK-755 投与により、投与後の ADAMTS13 の最高血漿中活性（濃度）（ C_{max} ）は 80%超（0.8 IU/mL 超）を示した。そのため、推奨される TAK-755 の一時補充療法のレジメン（1 日目に 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、Day 3 日目以降はイベント回復 2 日後まで 15 IU/kg）により、急性期の疾患において速やかに正常 ADAMTS13 レベルに達し、投与期間中も ADAMTS13 活性レベルを正常範囲に維持することが期待される。

日本人集団

以下の薬物動態、有効性及び安全性の成績から、日本人に対して用法・用量の変更は必要ないと考えられる。

（1）薬物動態

281101 試験、281102 試験及び TAK-755-3002 試験から得られたデータを用い、TAK-755 投与又は標準治療時の ADAMTS13 活性を指標とした薬物動態特性、及び薬物動態に影響を与える内因性／外因性因子を検討した popPK 解析に基づく、人種／民族は ADAMTS13 活性の薬物動態に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

また、TAK-755 又は標準治療薬を投与後の ADAMTS13 活性の曝露量に関する薬物動態パラメータは、日本人患者と非日本人患者で概ね同程度であった。

さらに、例数には限りがあるものの、第 1 相試験（281101 試験）におけるノンコンパートメント解析に基づく ADAMTS13 活性の薬物動態パラメータに日本人と非日本人の間で明らかな違いは認められなかった。

したがって、人種／民族に基づく cTTP 患者に対する TAK-755 の用量調節は不要である。

（2）有効性

ピボタル試験である 281102 試験の人種別の有効性の評価において、日本人患者の例数が少ない（5 例）ことにより限界があるが、得られた成績からは日本人集団においても全体集団と同じ有効性が得られることが示唆された。

（3）安全性

281102 試験と TAK-755-3002 試験の統合データの人種別の安全性の評価において、日本人患者の例数が少ない（5 例）ことにより限界があるが、得られた成績からは日本人集団においても全体集団と同じ結論が得られることが示唆された。

効果の持続、耐薬性

TAK-755 の長期の有効性は、オープン継続投与試験である TAK-755-3002 試験で評価中である。この試験には、2020 年 9 月 30 日までに 281102 試験を開始した 29 例の青年期／成人患者が含まれ、このうち 28 例は TAK-755-3002 試験において TAK-755 の定期補充療法を継続している。データカットオフ時点で、TAK-755 の有効性は持続しており、経時的に維持されていると考えられる。これら 29 例は、281102 試験及び TAK-755-3002 試験で TAK-755 の定期補充療法を受けており、投与期間の中央値は 2.0 年（範囲：1.2～3.3 年）であった。TAK-755 の定期補充療法期間中に急性 TTP イベントを発現した患者はいなかった。これらの患者における亜急性 TTP イベントの平均年間発現率（±標準偏差）は 0.10（±0.215）であり、6 ヶ月の集計に用いた間隔別に検討したところ、0～0.22 の範囲であり、イベント発現率が経時的に増加する徴候は認められなかった。同様に、TTP 症状のイベントの平均年間発現率は、経時的に増加する明らかな傾向は認められなかった。

以上より、本剤の用法及び用量（案）を [1.8.3.1](#) に記載のとおり設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症状が誘発されるおそれがあることから、企業中核データシートに基づき設定した。

1.8.4.2 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.2.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

1.8.4.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 定期的に投与する場合の本剤の投与頻度は、患者の血小板数、臨床症状、前治療の投与頻度等により決定する必要があることから設定した。

7.2 急性増悪時に投与する場合の本剤の投与期間は、患者の血小板数、臨床症状等により決定し、不必要な投与継続は避けるべきであることから設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

8. 重要な基本的注意

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

1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 本剤は、血液疾患や血液凝固異常症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があるため、企業中核データシートに基づき設定した。

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.4.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.5 妊婦

ラットを用いた雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、母動物に毒性所見は認められず、受胎能にも関連した影響は認められなかった。一方で、臨床試験において、妊婦に対する本剤の安全性は確立されておらず、妊娠、胎児又は出生児への影響が不明であるため、企業中核データシートに基づき設定した。

9.6 授乳婦

動物における乳汁移行試験を実施していないこと、ヒトでの哺乳中の児における影響が不明であることから、授乳におけるリスクを考慮して、企業中核データシートに基づき設定した。

9.7 小児等

12歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

1.8.4.5 副作用

1.8.4.5.1 副作用（案）

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

1.8.4.5.2 副作用の設定根拠

企業中核データシート及び臨床試験成績に基づき設定した。発現頻度は、実施した臨床試験（281102 及び TAK-755-3002、いずれも国際共同治験）において、本剤を投与された 56 例で発現した副作用の頻度を示した。

11.1 重大な副作用

企業中核データシートに基づき設定した。なお、臨床試験ではショック、アナフィラキシーは認められていないため、頻度不明とした。

11.2 その他の副作用

企業中核データシート及び臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.4.6 適用上の注意

1.8.4.6.1 適用上の注意（案）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他の製剤と混合しないこと。

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

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

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

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

（薬液用両刃針）は再使用せずに廃棄すること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

沈殿や変色が認められるものは使用しないこと。

1.8.4.6.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1～14.1.6 本剤の適用に際して必要な注意事項について、企業中核データシート及び国内他剤の添付文書に基づき設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の適用に際して必要な注意事項について、企業中核データシートに基づき設定した。

1.8.4.7 その他の注意

1.8.4.7.1 その他の注意（案）

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

1.8.4.7.2 その他の注意の設定根拠

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験（281102 及び TAK-755-3002）では、本剤を投与した患者にインヒビターの発生は認められなかったが、本剤の投与後に ADAMTS13 に対するインヒビターが発生するおそれがあり、これにより本剤の効果が得られない可能性があることから、企業中核データシートに基づき設定した。また、国際共同臨床試験において ADAMTS13 に対する低力価の結合抗体が認められたため、企業中核データシート及び臨床試験成績に基づき設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書	2
----------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称：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）

本品は2種類の遺伝子組換え ADAMTS13（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）の混合物であり、遺伝子組換え ADAMTS13 天然型であるアパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）及び遺伝子組換え ADAMTS13 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）を含むことから、一般的名称を「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）」とした。

(1) JAN

アパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）（英名：Apadamtase Alfa[Genetical Recombination]）及びシナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）（英名：Cinaxadamtase Alfa[Genetical Recombination]）は令和5年3月9日付薬生薬審発0309第1号により通知された。

(2) INN

apadamtase alfa 及び cinaxadamtase alfa は以下の Recommended INN に登録されている。

- apadamtase alfa [Recommended INN: List 80, page 428, WHO Drug Information, Vol.32, No.3, 2018]
- cinaxadamtase alfa [Recommended INN: List 87, page 83, WHO Drug Information, Vol.36, No.1, 2022]

薬生薬審発 0309 第 1 号
令和 5 年 3 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 304-2-B9

JAN（日本名）：アパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Apadamase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

AAGGILHLEL LVAVGPDVFQ AHQEDTERYV LTNLNIGAEL LRDP SLGAQF	50
RVHLVKMVIL TEPEGAPNIT ANLTSSLLSV CGWSQTINPE DDTDPGHADL	100
VLYITRFDLE LPDGNRQVRG VTQLGGACSP TWSCLITEDT GFDLGVTIAH	150
EIGHSFGLEH DGAPGSGCGP SGHVMASDGA APRAGLAWSP CSRRQLLSLL	200
SAGRARCVDW PPRPQPGSAG HPPDAQPLY YSANEQCRVA FGPKAVACTF	250
AREHLMCQA LSCHTDPLDQ SSCSRLLVPL LDGTECGVEK WCKGRCRSL	300
VELTPIAAVH GRWSSWGPRS PCSRSCGGV VTRRRQCNNP RPAFGGRACV	350
GADLQAEMCN TQACEKTQLE FMSQQCARTD GQPLRSSPGG ASFYHWGAAV	400
PHSQGDALCR HMCRAIGESF IMKRGD SFLD GTRCMP SGPR EDGTL SLCVS	450
GSCRTFGCDG RMDSQQVWDR CQVCGGDNST CSPRKGSFTA GRAREYVTFL	500
TVTPNLTSVY IANHRPLFTH LAVRIGGRYV VAGKMSISPN TTYP SLEDG	550
RVEYRVALTE DRLPRLEEIR IWGPLQEDAD IQVYRRYGEE YGNLTRPDIT	600
FTYFQPKPRQ AWWAAVRGP CSVSCGAGLR WVNYSCLDQA RKELVETVQC	650
QGSQPPAWP EACVLEPCPP YWAVGDFGPC SASCGGLRE RPVRCVEAQG	700
SLKTLPPAR CRAGAQQPAV ALET CNPQC PARWEVSEPS SCTSAGGAGL	750
ALENETCVPG ADGLEAPVTE GPGSVDEKLP APEPCVGMSC PPGWGHLDAT	800
SAGEKAPSPW GSIRTGAQAA HVWTPAAGSC SVSCGRGLME LRFLCMD SAL	850
RVPVQEELCG LASKPGSRRE VCQAVPCPAR WQYKLAACSV SCGRGVVRI	900
LYCARAHGED DGEEILLDTQ CQGLPRPEPQ EACSLEPCPP RWKVMSLGPC	950
SASCGLTAR RSVACVQLDQ GQDVEVDEAA CAALVRPEAS VPCLIADCTY	1000

RWHVGTWMEC SVSCGDGIQR RRDTCCLGPQA QAPVPADFCQ HLPKPVTVRG	1050
CWAGPCVGQG TPSLVPHEEA AAPGRTTATP AGASLEWSQA RGLLFSPAPQ	1100
PRRLLPGPQE NSVQSSACGR QHLEPTGTID MRGPGQADCA VAIGRPLGEV	1150
VTLRVLESSL NCSAGDMLLL WGRLTWRKMC RKLLDMTFSS KTNTLVVRQR	1200
CGRPGGGVLL RYGSQLAPET FYRECDMQLF GPWGEIVSPS LSPATSNAGG	1250
CRLFINVAPH ARIAIHALAT NMGAGTEGAN ASYILIRDTH SLRTTAFHGQ	1300
QVLYWESESS QAEMEFSEGF LKAQASLRGQ YWTLQSWVPE MQDPQSWKGK	1350
EGT	1353

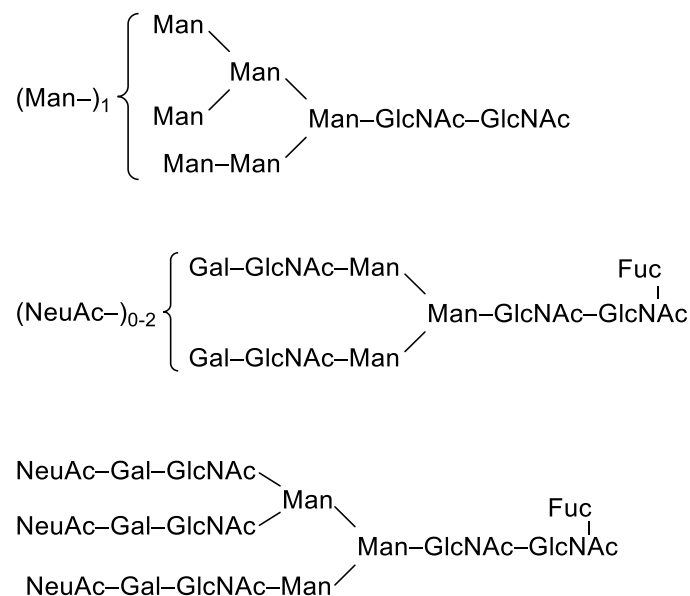
N68, N72, T304, W313, S325, N478, N505, N540, N593, S624, N633, S683, N754, S789, T800, S808, W810, S812, T815, S833, S891, S953, S1013, T1061, S1063, S1096, N1161, N1280 : 糖鎖結合

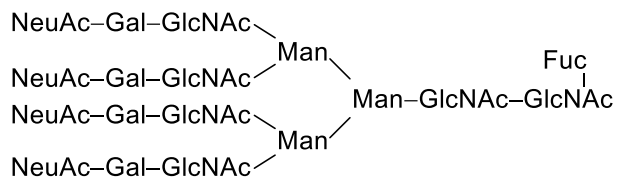
C81 – C134, C128 – C207, C168 – C191, C237 – C263, C248 – C273, C258 – C292, C286 – C297, C322 – C359, C326 – C364, C337 – C349, C376 – C413, C409 – C448, C434 – C453, C458 – C474, C471 – C481, C621 – C625, C621 – C663/C668, C625 – C663/C668, C636 – C650, C663 – C668, C680 – C725/C730, C684 – C725/C730, 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 – C1051/C1056, C1025 – C1039, C1118 – C1139, C1162 – C1180, C1225 – C1251 : 主なジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

N結合型糖鎖

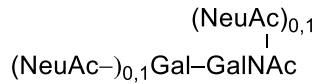
N68, N72, N478, N505, N540, N593, N633, N754, N1161, N1280



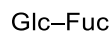


O 結合型糖鎖

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



S325, S624, S683, S833, S891, S953, S1013



C結合型糖鎖

W313, W810



C₆₂₈₆H₉₈₀₂N₁₈₆₀O₁₉₁₈S₁₀₀ (タンパク質部分)

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, EC 3.4.24.87）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.

薬生薬審発 0309 第 1 号
令和 5 年 3 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 304-2-B10

JAN（日本名）：シナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Cinaxadamtase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

AAGGILHLEL LVAVGPDVFQ AHREDTERYV LTNLNIGAE LRDPSLGAQF	50
RVHLVKMVIL TEPEGAPNIT ANLTSSLLSV CGWSQTINPE DDTDPGHADL	100
VLYITRFDLE LPDGNRQVRG VTQLGGACSP TWSCLITEDT GFDLGVTIAH	150
EIGHSFGLEH DGAPGSGCGP SGHVMASDGA APRAGLAWSP CSRRQLLSLL	200
SAGRARCVDW PPRPQPGSAG HPPDAQPLY YSANEQCRVA FGPKAVACTF	250
AREHLMCQA LSCHTDPLDQ SSCSRLLVPL LDGTECGVEK WCKGRCRSL	300
VELTPIAAVH GRWSSWGPRS PCSRSCGGV VTRRRQCNNP RPAFGGRACV	350
GADLQAEMCN TQACEKTQLE FMSQQCARTD GQPLRSSPGG ASFYHWGAAV	400
PHSQGDALCR HMCRAIGESF IMKRGDSDLF GTRCMPGPR EDGTLSLCVS	450
GSCRTFGCDG RMDSQVWDR CQVCGDNST CSPRKGSFTA GRAREYVTFL	500
TVTPNLTSVY IANHRPLFTH LAVRIGGRYV VAGKMSISPN TTYPSSLEDG	550
RVEYRVALTE DRLPRLEEIR IWGPLQEDAD IQVYRRYGEE YGNLTRPDIT	600
FTYFQPKPRQ AWWAAVRGP CSVSCGAGLR WVNYSCLDQA RKELVETVQC	650
QGSQPPAWP EACVLEPCPP YWAVGDFGPC SASCGGLRE RPVRCVEAQG	700
SLKTLPPAR CRAGAQPAV ALETCPQPC PARWEVSEPS SCTSAGGAGL	750
ALNETCVPG ADGLEAPVTE GPGSVDEKLP APEPCVGMSC PPGWGHLDAT	800
SAGEKAPSPW GSIRTGAQAA HVWTPAAGSC SVSCGRGLME LRFLCMDAL	850
RVPVQEELCG LASKPGSRRE VCQAVPCPAR WQYKLAACSV SCGRGVVRI	900
LYCARAHGED DGEEILLDTQ CQGLPRPEPQ EACSLEPCPP RWKVMSLGPC	950
SASCGLTAR RSVACVQLDQ QGDVEVDEAA CAALVRPEAS VPCLIADCTY	1000

RWHVGTWMEC SVSCGDGIQR RRDTCCLGPQA QAPVPADFCQ HLPKPVTVRG	1050
CWAGPCVGQG TPSLVPHEEA AAPGRTTATP AGASLEWSQA RGLLFSPAPQ	1100
PRRLLPGPQE NSVQSSACGR QHLEPTGTID MRGPGQADCA VAIGRPLGEV	1150
VTLRVLESSL NCSAGDMLLL WGRLTWRKMC RKLLDMTFSS KTNTLVVRQR	1200
CGRPGGGVLL RYGSQ LAPET FYRECDMQLF GPWGEIVSPS LSPATSNAGG	1250
CRLFINVAPH ARIAIHALAT NMGAGTEGAN ASYILIRDTH SLRTTAFHGQ	1300
QVLYWESESS QAEMEFSEGF LKAQASLRGQ YWTLQSWVPE MQDPQSWKGK	1350
EGT	1353

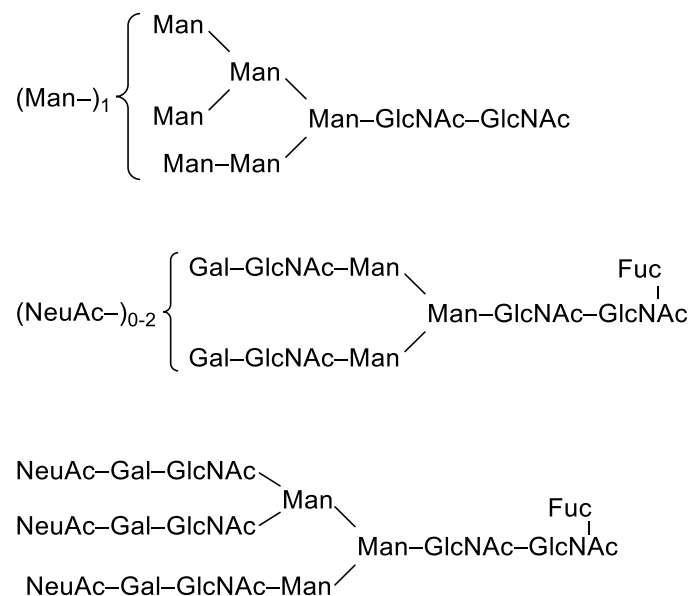
N68, N72, T304, W313, S325, N478, N505, N540, N593, S624, N633, S683, N754, S789, T800, S808, W810, S812, T815, S833, S891, S953, S1013, T1061, S1063, S1096, N1161, N1280 : 糖鎖結合

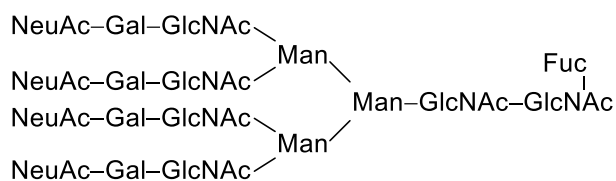
C81 – C134, C128 – C207, C168 – C191, C237 – C263, C248 – C273, C258 – C292, C286 – C297, C322 – C359, C326 – C364, C337 – C349, C376 – C413, C409 – C448, C434 – C453, C458 – C474, C471 – C481, C621 – C625, C621 – C663/C668, C625 – C663/C668, C636 – C650, C663 – C668, C680 – C725/C730, C684 – C725/C730, 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 – C1051/C1056, C1025 – C1039, C1118 – C1139, C1162 – C1180, C1225 – C1251 : 主なジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

N結合型糖鎖

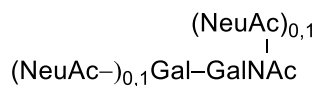
N68, N72, N478, N505, N540, N593, N633, N754, N1161, N1280



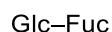


O 結合型糖鎖

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



S325, S624, S683, S833, S891, S953, S1013



C結合型糖鎖

W313, W810



C₆₂₈₇H₉₈₀₆N₁₈₆₂O₁₉₁₇S₁₀₀ (タンパク質部分)

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, EC 3.4.24.87）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.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。