目次

2.2 緒言 .....2

## 2.2 緒言

先天性血栓性血小板減少性紫斑病（先天性 TTP、cTTP）は、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。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、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。

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。

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。

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。無治療の急性 TTP イベントの死亡率は 90%を超える。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。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 の重度の欠乏である。

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でも日本国内でも存在しない。標準治療としては血漿製剤による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 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。

TAK-755 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。TAK-755 は標準治療よりも安定してより高い水準で ADAMTS13 を補充することで、急性 TTP イベント及び TTP 症状を予防／低減することができ、かつ、投与量及び投与にかかる時間は標準治療よりも大幅に少ない。さらに、TAK-755 は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すことはなく、標準治療で患者の負担となっている前投与薬を必要としない。また、TAK-755 は病態に即した作用で、効果的な ADAMTS13 の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。

非臨床試験において、ADAMTS13 ノックアウト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 TTP 様症状及び病態を誘発させるモデルに、TAK-755 を予防的又は治療的に静脈内投与すると、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。また、Sprague Dawley ラット及びカニクイザルに TAK-755 を静脈内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 の切断作用が示された。

cTTP を対象とした本剤の臨床開発プログラムとして、日本を含む国際共同試験 3 試験（281101 試験、281102 試験、TAK-755-3002 試験）が行われている。281101 試験は第 1 相試験であり、重度 cTTP 患者を対象として定期補充療法としての申請用量である 40 IU/kg を含む 3 用量の静脈内単回投与が評価され、281102 試験への移行の根拠となった。281102 試験はピボタル第 3 相試験であり、標準治療である血漿製剤を対照として本剤の有効性、安全性、薬物動態等を評価した。TAK-755-3002 試験は第 3b 相長期継続試験であり、281102 試験の完了後に TAK-755 を定期補充療法として長期投与したときの安全性及び有効性等を評価した。

これらの臨床試験からは、TAK-755 を定期補充療法として投与した際の ADAMTS13 活性の曝露量は標準治療の約 5 倍であり、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、TTP 症状の発現は標準治療よりも少ないことが示された。定期補充療法として TAK-755 を長期間投与した際にも TTP 症状の発現率は維持され、治療の効果とその持続が裏付けられた。加えて、281102 試験及び TAK-755-3002 試験で TAK-755 を投与した急性 TTP イベント及び亜急性 TTP イベントはいずれも回復した。また、TAK-755 は標準治療よりも休薬又は投与中止に至った有害事象の発現頻度が低く、標準治療よりも忍容性が良好であることを示した。なお、免疫原性に関するリスクは存在するものの、最長 3 年間の投与を受けた集団で rADAMTS13 に対する中和抗体は認められなかった。

上記の臨床試験のほかに、本申請では補足的資料としてコンパッショネートユースプログラムでの投与経験、リアルワールドの標準治療のエビデンスとなる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。臨床試験及びこれらの補足的な臨床エビデンスからなる総合的なエビデンスは、cTTP 患者を対象とした酵素補充療法としての TAK-755 の定期補充療法及びオンデマンド療法の良好なベネフィットーリスクプロファイルを支持するものであった。また、cTTP 患者を対象として TAK-755 を評価した臨床試験 3 試験ではいずれも日本人患者を登録しており、薬物動態、有効性及び安全性の成績に日本人集団と全体集団の間で明らかな違いは認められなかった。これらの成績は、日本人の cTTP 患者を対象とした酵素補充療法としての TAK-755 の定期補充療法及びオンデマンド療法の良好なベネフィットーリスクプロファイルを支持するものであった。

以上に基づき、本剤を新たな治療選択肢として医療現場に提供することには意義があると考え、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

| | |
|---|---|
| 販売名 | アジンマ静注用 1500 |
| 原薬の一般名 | アパダムターゼ　アルファ（遺伝子組換え）/シナキサダムターゼ　アルファ（遺伝子組換え） |
| 剤形 | 注射剤（凍結乾燥製剤） |
| 含量（力価） | 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 国際単位（IU）*<br>*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。 |
| 申請区分 | 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品 |
| 申請効能及び効果 | 先天性血栓性血小板減少性紫斑病 |
| 申請用法及び用量 | 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。<br>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。<br>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。 |