

## 審査報告書

令和 7 年 11 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] アジンマ静注用 1500
- [一 般 名] アパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）／シナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）※
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 3 月 27 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にアパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）／シナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）を 1590 国際単位含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R4 薬）第 555 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審発 1216 第 1 号）
- [審査担当部] 新薬審査第二部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の 12 歳未満の小児での先天性血栓性血小板減少性紫斑病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

先天性血栓性血小板減少性紫斑病

（変更なし）

### [用法及び用量]

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

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

※ 本品の有効成分は、アパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）及びシナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）の混合物である。

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。

(取消線部削除)

[承認条件]

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

## 審査報告 (1)

令和 7 年 9 月 26 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] アジンマ静注用 1500
- [一 般 名] アパダムターゼ アルファ (遺伝子組換え) / シナキサダムターゼ アルファ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 3 月 27 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にアパダムターゼ アルファ (遺伝子組換え) / シナキサダムターゼ アルファ (遺伝子組換え) を 1590 国際単位含有する用時溶解注射剤

## [申請時の効能・効果]

先天性血栓性血小板減少性紫斑病

(変更なし)

## [申請時の用法・用量]

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

定期的に投与する場合、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。

(取消線部削除)

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	25
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	25

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、遺伝子組換え ADAMTS13 であり、97 番目のアミノ酸がグルタミンである天然型（Q97 天然型、アパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え））及びアルギニンである変異型（R97 変異型、シナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え））が含まれる。

本邦では、本薬は 2024 年 3 月に「先天性血栓性血小板減少性紫斑病」の効能・効果で承認され、成人及び 12 歳以上の小児に対する用法・用量が設定されている。海外では、本適応症について成人及び 12 歳未満を含む小児に対して、米国及び欧州でそれぞれ 2023 年 11 月及び 2024 年 8 月に承認され、2025 年 8 月現在、欧米を含む 7 の国又は地域で承認されている。

今般、申請者により、国際共同試験成績に基づき、12 歳未満の小児の用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本薬は、「血栓性血小板減少性紫斑病」を予定される効能・効果として、2022 年 12 月 16 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R4 薬）第 555 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審発 1216 第 1 号）。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本薬の PK は、血漿中の ADAMTS13 活性に基づき評価された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国際共同第Ⅲ相試験（281102 試験）では製法Ⅲ製剤、製法Ⅳ製剤及び製法Ⅴ製剤が使用され、国際共同第Ⅲb 相継続投与試験（TAK-755-3002 試験）では製法Ⅴ製剤が使用された。製法Ⅲ製剤と製法Ⅳ製剤の間、製法Ⅳ製剤と製法Ⅴ製剤の間及び製法Ⅴ製剤と市販製剤の間で、変更前後の品質特性に関する同等性／同質性が確認され、製法Ⅳ製剤と製法Ⅴ製剤の間では PK の同等性も確認されている（「アジンマ静注用 1500」審査報告書（令和 6 年 2 月 7 日）参照）。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験において、血漿中の ADAMTS13 活性は、FRETS-VWF73 を用いた蛍光アッセイ法より測定され、定量下限は 0.065 IU/mL であった。血漿中の ADA は ELISA により測定

され、本薬又は血漿由来 ADAMTS13 に対する血漿中の ADA の中和活性<sup>1)</sup> は、FRETS-VWF73 を用いた蛍光アッセイ法を用いた改良 Bethesda 法により評価された。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-3-01)

先天性 TTP 患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (281101 試験<sup>2)</sup>)、国際共同第 III 相試験 (281102 試験) 及び国際共同第 IIIb 相継続投与試験 (TAK-755-3002 試験) の被験者 86 例から得られた 2917 点の ADAMTS13 活性のデータを用いて、PPK 解析が実施された。

PPK 解析の対象集団の主な背景因子の分布は、年齢は 18 歳以上 60 例、12 歳以上 18 歳未満 10 例、6 歳以上 12 歳未満 8 例、6 歳未満 8 例、性別は男性 35 例、女性 51 例、人種はコーカシアン 48 例、アフリカ系アメリカ人等 5 例、アジア人 21 例、混血 1 例、不明 11 例、民族はヒスパニック系/ラテン系 1 例、非ヒスパニック系/ラテン系 74 例、不明 11 例、血液型は O 型 29 例、A 型 30 例、B 型 18 例、AB 型 9 例、体重は 68.0 [13.5, 130] kg (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、身長は 163 [85.5, 190] cm、BMI は 23.1 [14.6, 52.5] kg/m<sup>2</sup>、体表面積は 1.75 [0.546, 2.50] m<sup>2</sup>、血小板数は 215 [11.0, 442] (×10<sup>9</sup>/L)、ヘマトクリット値は 0.385 [0.242, 0.517]、ヘモグロビン値は 128 [81.0, 167] g/L、ALT は 14.0 [5.00, 72.5] U/L、AST は 19.0 [11.0, 189] U/L、アルブミンは 46.0 [35.0, 63.1] g/L、ALP は 77.5 [30.0, 356] U/L、ビリルビンは 0.468 [0.175, 3.74] mg/dL、CL<sub>cr</sub> は 107 [31.3, 219] mL/min、eGFR は 100 [23.5, 765] mL/min/1.73 m<sup>2</sup> であった。

本解析では、初回承認時に構築した PPK モデルと同じ構造モデル及び共変量モデル (初回承認時資料参照) に基づき、更新されたデータセットを用いて再解析を行い、パラメータを再推定した。

最終モデルの PK パラメータの母集団平均 (相対標準偏差) は、CL は 0.0420 L/h (7.36%)、Q は 0.0465 L/h (13.0%)、V<sub>c</sub> は 2.85 L (3.73%)、V<sub>p</sub> は 3.36 L (34.5%) であった。また、本薬の製法 V 製剤投与時と比較して、本薬の製法 IV 製剤投与時では 6.17%、標準治療薬投与時では 35.9%、血液凝固第 VIII 因子/VWF 濃縮製剤では 93.4% 低い ADAMTS13 活性を示すように補正された。

最終モデル及び PPK 解析の対象集団のデータを用いて、日本人及び外国人の先天性 TTP 患者に本薬 (製法 V 製剤) 40 IU/kg 又は標準治療薬 (ADAMTS13 活性として 10 IU/kg) を Q2W 又は QW で静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータを推定し、ADAMTS13 活性の PK の国内外差及び年齢が本薬投与時の ADAMTS13 活性の PK に及ぼす影響を検討した結果は、それぞれ表 1 及び 2 であった。

<sup>1)</sup> ADAMTS13 活性を 50% 低下させる ADA の力価を 1 BU と定義したとき、0.6 BU/mL 超を示した場合に中和抗体の産生ありと判定された。なお、治験責任医師が中和抗体を評価する必要があると判断した場合を除き、ADA 陽性と判定された検体についてのみ、本薬又は血漿由来 ADAMTS13 に対する中和活性の有無を評価することとされた。中和活性ありと判断された場合は、2~4 週間後に再検査を行って再度中和活性ありと判断された場合のみ、中和抗体陽性と判定された。

<sup>2)</sup> 先天性 TTP 患者を対象に、本薬 5、20 又は 40 U/kg を単回静脈内投与したときの安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験

表 1 ADAMTS13 活性の PK の国内外差

	投与間隔	C <sub>max, ss</sub> (IU/mL)		C <sub>ave, ss</sub> (IU/mL)		ADAMTS13 活性 10%以上の持続時間 (日)	
		日本人 (8 例)	外国人 (78 例)	日本人 (8 例)	外国人 (78 例)	日本人 (8 例)	外国人 (78 例)
本薬 40 IU/kg	Q2W	1.04±0.247	1.07±0.312	0.174±0.0261	0.213±0.129	7.36±1.24	8.34±2.90
	QW	1.14±0.257	1.21±0.377	0.347±0.0521	0.419±0.236	6.95±0.132	6.75±0.825
標準治療 薬	Q2W	0.159±0.0368	0.165±0.0469	0.0277±0.00415	0.0340±0.0207	0.608±0.291	1.02±1.69
	QW	0.176±0.0385	0.187±0.0578	0.0553±0.00828	0.0669±0.0378	0.872±0.307	1.38±1.58

表 2 本薬投与時の年齢区分別の ADAMTS13 活性の PK パラメータの推定値

年齢区分	例数	C <sub>max, ss</sub> (IU/mL)		C <sub>ave, ss</sub> (IU/mL)		ADAMTS13 活性 10%以上の持続時間 (日)	
		Q2W	QW	Q2W	QW	Q2W	QW
6 歳未満	8	1.01±0.485	1.19±0.667	0.266±0.259	0.508±0.471	8.03±4.23	6.25±1.35
6～11 歳	8	0.937±0.207	1.02±0.222	0.146±0.0358	0.292±0.0715	6.05±2.03	6.31±1.00
12～17 歳	10	1.01±0.126	1.11±0.137	0.171±0.0288	0.342±0.0575	7.27±1.75	6.74±0.666
18 歳以上	60	1.11±0.306	1.25±0.353	0.217±0.112	0.428±0.205	8.73±2.67	6.90±0.641

また、低体重の先天性 TTP 患者で本薬の用法・用量を変更する必要性を検討することを目的として、最終モデルを用いて、先天性 TTP 患者に本薬（製法 V 製剤）40 IU/kg を Q2W 又は QW で静脈内投与したときの ADAMTS13 活性の PK パラメータを推定した結果は表 3 であった。ER 解析（6.2.2 項参照）に基づく、検討した体重範囲では、本薬 40 IU/kg 投与時の C<sub>ave, ss</sub> は、投与頻度（QW 又は Q2W）によらず血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の ER 曲線が平坦である範囲にあり、本薬による予防効果が期待できるレベルであること等から、本薬 40 IU/kg 投与時の ADAMTS13 活性の PK に体重による臨床的に意義のある違いは認められていないと考える。

表 3 本薬投与時の体重別の ADAMTS13 活性の PK パラメータの推定値

体重	C <sub>max, ss</sub> (IU/mL)		C <sub>ave, ss</sub> (IU/mL)		AUC (hr・IU/mL)		ADAMTS13 活性 10%以上の持続時間 (日)	
	Q2W	QW	Q2W	QW	Q2W	QW	Q2W	QW
10 kg	0.982±0.255	1.09±0.279	0.141±0.0718	0.282±0.140	47.2±24.0	47.0±23.4	6.02±3.61	5.28±1.95
20 kg	1.00±0.270	1.10±0.265	0.158±0.0919	0.327±0.178	53.1±30.8	54.5±29.8	6.59±3.86	5.75±1.79
40 kg	1.03±0.266	1.14±0.323	0.192±0.0993	0.389±0.222	64.2±33.2	65.0±37.1	8.02±4.29	6.03±1.59
68.7 kg <sup>a</sup>	1.05±0.265	1.21±0.332	0.221±0.122	0.431±0.241	74.0±40.9	72.0±40.2	8.93±4.07	6.20±1.48

体重ごとに仮想集団（500 例）を発生させ、シミュレーションを実施した。

a：初回承認時の PPK 解析データセットに含まれる体重の中央値

## 6.2.2 ER 解析（CTD 5.3.3.5-3-01）

281102 試験の定期補充療法コホートの第 1 期及び第 2 期における 43 例（12 歳以上 35 例、12 歳未満 8 例<sup>3)</sup>）並びに TAK-755-3002 試験の定期補充療法コホートにおける 2 例（いずれも 12 歳以上）から得られた、血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血等の発現件数に関するデータ、並びに PPK モデル（6.2.1 項参照）に基づく C<sub>ave, ss</sub> の個別推定値を用いて、ER 解析が実施された。本解析では、初回承認時に構築した ER モデルと同じ構造モデル及び共変量モデル（初回承認時資料参照）に基づき、更新され

<sup>3)</sup> 11 歳の症例について、治験実施計画書で規定した血小板減少症の発現の定義には合致したものの、第 1 期及び第 2 期において TTP に関連する徴候又は症状等が認められなかったため、血小板減少症の発現件数に関する解析では除外した。

たデータセットを用いて再解析を行い、パラメータを再推定した。最終モデル及び更新されたデータを用いて、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発現抑制効果との関連を検討した結果、12 歳未満と 12 歳以上の患者で明らかな違いは認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬 40 IU/kg 投与時の ADAMTS13 活性の PK に年齢又は体重による臨床的に意義のある違いは認められていないと判断する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す 2 試験が提出された。

表 4 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	281102 試験	III	先天性 TTP 患者	<定期補充療法コホート> 48 例 <sup>a</sup> <オンデマンド療法コホート> 6 例 <sup>a</sup>	<PK-I 期> クロスオーバー法（休薬期間：14 日間）により、標準治療薬 <sup>c</sup> 又は本薬 40 IU/kg を単回静脈内投与 <PK-II 期> クロスオーバー法（休薬期間：14 日間）により、本薬の製法Ⅳ製剤又は製法Ⅴ製剤 40 IU/kg を単回静脈内投与 <PK-III 期> 本薬 40 IU/kg を単回静脈内投与 <定期補充療法コホート> 第 1 期及び第 2 期：クロスオーバー法により標準治療薬 <sup>c</sup> 又は本薬 40 IU/kg を Q2W 又は QW で、6 カ月間静脈内投与 第 3 期：本薬 40 IU/kg を Q2W 又は QW で、6 カ月間静脈内投与 <オンデマンド療法コホート> 標準治療薬 <sup>c</sup> 、又は 1 日目に本薬 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3 日目以降急性 TTP イベントの回復後 2 日目までは 15 IU/kg を 1 日 1 回静脈内投与	有効性 安全性 PK
	国際共同	TAK-755-3002 試験	III <sup>b</sup>	先天性 TTP 患者	<定期補充療法コホート> 75 例 <sup>b</sup> <オンデマンド療法コホート> 2 例 <sup>b</sup>	<定期補充療法コホート> 本薬 40 IU/kg を Q2W 又は QW で、静脈内投与 <オンデマンド療法コホート> 1 日目に本薬 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3 日目以降急性 TTP イベントの回復後 2 日目までは 15 IU/kg を 1 日 1 回静脈内投与	安全性 有効性

a：無作為化例数

b：本薬の 1 回以上の投与を受けた例数

c：治験担当医師が推奨する用法・用量で投与することとされた。

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（281102 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間<sup>4)</sup> 2017 年 10 月～2024 年 5 月）

先天性 TTP 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を標準治療と比較することを目的として、無作為化盲検比較試験が国内外 34 施設で実施された〔目標症例数 57 例<sup>5)</sup>（定期補充療法コホート 48 例：18 歳以上 36 例、18 歳未満 12 例（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、6 歳未満各 4 例）、オンデマンド療法コホート 9 例：18 歳以上 6 例、18 歳未満 3 例）〕。

本試験は、本薬の急性 TTP イベントの発現抑制効果を検討する定期補充療法コホート<sup>6)</sup> 及び急性 TTP イベントを発現した患者を対象に治療効果を検討するオンデマンド療法コホートから構成された。

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

- 過去又はスクリーニング時に、分子遺伝学的検査及び ADAMTS13 活性が 10%未満であることにより先天性 ADAMTS13 欠乏症を有することが確認されている患者
- （定期補充療法コホートのみ）スクリーニング時に、重度の TTP の徴候（血小板数が 100,000/ $\mu$ L 未満及び ULN の 2 倍を超える LDH の増加）が認められない患者
- （定期補充療法コホートのみ）標準治療による定期補充療法を受けている、又は 1 回以上の TTP イベントの発現歴があり、標準治療による定期補充療法に対する忍容性がある患者
- 16 歳以上はカルノフスキースコアが 70%以上、16 歳未満はランスキースコアが 80%以上の患者

定期補充療法コホートは、本薬又は標準治療薬による定期補充療法の有効性及び安全性をクロスオーバー法により評価する各 6 カ月間<sup>7)</sup> の第 1 期（Period 1）及び第 2 期（Period 2）、並びに本薬による定期補充療法の有効性及び安全性を評価する 6 カ月間の第 3 期（Period 3）<sup>8)</sup> から構成された（図 1）<sup>9)</sup>。

<sup>4)</sup> 本薬に ADAMTS13 タンパク質の天然型（Q97 天然型、アパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え））だけでなく変異型（R97 変異型、シナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え））が含まれることが判明したことにより、2017 年 11 月から 2019 年 7 月まで自主的に試験が中断された。

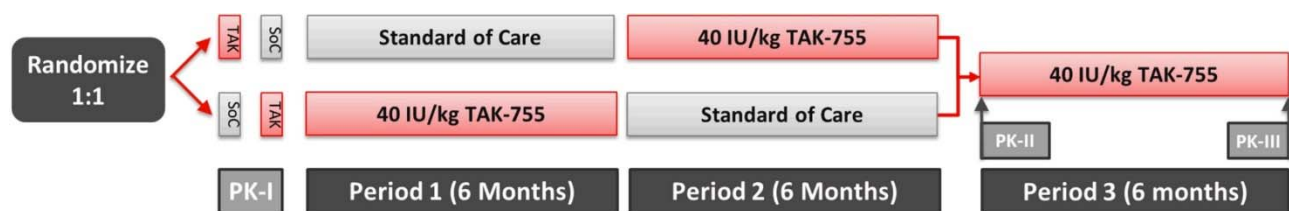
<sup>5)</sup> 治験実施計画書初版（2017 年 2 月 13 日付）において、目標症例数は、実施可能性に基づき、定期補充療法コホートで 24～40 例（うち 18 歳未満 9 例以上）、オンデマンド療法コホートで 6～20 例と設定された。その後、イベント発現率の推定精度、患者の登録状況等を考慮して治験実施計画書が複数回改訂され、最終的な目標症例数は、定期補充療法コホートで 48 例、オンデマンド療法コホートで 9 例と設定された（治験実施計画書第 11 版（2021 年 2 月 24 日付））。

<sup>6)</sup> 年齢区分（18 歳以上、12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、6 歳未満）ごとに、高年齢区分から段階的に組み入れる計画とされたが、12 歳以上の患者における安全性情報等を踏まえたデータモニタリング委員会による提言に基づき、治験実施計画書第 11 版（2021 年 2 月 24 日付）において 12 歳未満の患者に対する段階的な組入れは撤廃された。

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

<sup>8)</sup> TAK-755-3002 試験への登録が開始されるまでは、281102 試験を継続することとされた。

<sup>9)</sup> 第 1 期の前に、本薬又は標準治療薬を単回静脈内投与したときの PK が評価された（PK-I 期）。また、第 2 期の後に、PK-I 期に製法Ⅳ製剤の投与を受けた患者の一部を対象に、製法Ⅳ製剤及び製法Ⅴ製剤を単回静脈内投与した後の PK の同等性評価が実施された（PK-II 期）。さらに、第 3 期の本薬最終投与後に、本薬の長期投与後の PK 評価が実施された（PK-Ⅲ期）。PK-Ⅲ期では、PK-I 期に製法Ⅴ製剤の投与を受けた患者、12 歳未満の患者、QW 投与の患者、及びオンデマンド療法コホートで製法Ⅴ製剤の投与を受けて定期補充療法コホートに移行した患者が対象とされ、これらに該当しない第 3 期に製法Ⅴ製剤の投与を受けた患者は任意参加とされた。



TAK、TAK-755：本薬、SoC：標準治療

図 1：281102 試験の定期補充療法コホートの試験デザインの概略

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

定期補充療法コホートにおける治験薬の用法・用量は、標準治療薬については治験担当医師が推奨する用法・用量<sup>10)</sup>、本薬については 1 回 40 IU/kg (±4 IU/kg) を Q2W 又は QW<sup>11)</sup> で投与することとされた<sup>12)</sup>。

オンデマンド療法コホートでは、治験担当医師が急性 TTP イベントの発現を疑った患者を登録することとされ、患者は標準治療群又は本薬群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。登録後に中央検査機関による臨床検査値（血小板数及び LDH）に基づき急性 TTP イベントの定義（表 5）への該当性が判断され、急性 TTP イベントの定義に該当しないことが確認された場合は、有効性解析対象から除外することとされた。

オンデマンド療法コホートにおける治験薬の用法・用量は、標準治療薬については治験担当医師が推奨する用法・用量とされ、本薬については 1 日目に 40 IU/kg (±4 IU/kg)、2 日目に 20 IU/kg (±2 IU/kg)、3 日目以降急性 TTP イベントの回復<sup>13)</sup> 後 2 日目までは 15 IU/kg (±1.5 IU/kg) を 1 日 1 回投与することとされた。急性 TTP イベントが回復した時点で、患者は試験を完了するか、定期補充療法コホートに移行<sup>14)</sup> するかを選択することとされた。

本試験における TTP イベント及び TTP 症状の定義は、表 5 のとおりとされた。

<sup>10)</sup> 投与頻度は、Q2W 又は QW が推奨され、Q3W は許容するとされた。

<sup>11)</sup> 投与頻度は、前治療として標準治療薬を QW で投与していた場合は QW、QW 以外で投与していた場合は Q2W で投与することとされた。

<sup>12)</sup> 急性 TTP イベント、臨床検査値の逸脱及び TTP に関連する徴候・症状に係る発現状況を踏まえ、標準治療薬では用量を増量又は投与頻度を増加し、本薬では投与頻度を Q2W から QW に変更することとされた。また、定期補充療法期間中に急性 TTP イベントが発現した場合は、標準治療薬又は本薬をオンデマンド療法コホートの用法・用量（後述）で投与することとされた。また、定期補充療法期間中に亜急性 TTP イベントが発現した場合は、1 日量の標準治療薬又は本薬 40 IU/kg を 1 又は 2 回追加投与することが可能とされた（「アジンマ静注用 1500」審査報告書（令和 6 年 2 月 7 日付け）参照）。

<sup>13)</sup> 急性 TTP イベントの回復は、血小板数が 150,000/μL 以上又はベースライン値の 25%以内の血小板数の減少、かつベースライン値の 1.5 倍以下又は ULN の 1.5 倍以下の LDH の増加と定義された。

<sup>14)</sup> 定期補充療法コホートの第 1 期では、オンデマンド療法コホートで割り付けられた治療を用いることとされた。

表5 TTP イベント及びTTP症状の定義

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

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

a：ベースライン値の1.5倍を超える血清クレアチニンの増加

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

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

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

定期補充療法コホートの12歳以上の患者の計32例が第3期を完了した時点で定期補充療法コホート及びオンデマンド療法コホートに組み入れられた全患者を対象に中間解析が実施され、当該解析結果に基づき、本邦では、成人及び12歳以上の小児の先天性TTP患者を対象とした承認申請が行われた（「アジンマ静注用1500」審査報告書（令和6年2月7日付け）参照）。その後、本試験に組み入れられた全患者の有効性、安全性及びPKデータが入手可能となった時点で最終解析が実施された。最終解析の結果を以下に記載する。

#### ① 定期補充療法コホート<sup>15)</sup>

##### <全体集団>

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

無作為化された48例<sup>16)</sup>の年齢による内訳は、標準治療－本薬集団で18歳以上19例、12歳以上18歳未満3例、6歳以上12歳未満3例、6歳未満1例であり、本薬－標準治療集団で18歳以上17例、12歳

<sup>15)</sup> 主要解析の解析対象に治験実施計画書からの重大な逸脱があった患者が1例含まれていたことから、審査報告(1)確定後に、各解析対象集団の症例数、並びに全患者及び12歳以上の急性TTPイベントの発現率が修正された（審査報告(2)の2項参照）。

<sup>16)</sup> 標準治療（S/D 処理血漿）に対するアレルギー反応のために治験責任医師の判断に基づいて定期補充療法コホートを中止した1例（18歳以上）が、その後、異なる標準治療（血液凝固第Ⅷ因子/VWF濃縮製剤）で定期補充療法コホー

以上 18 歳未満 1 例、6 歳以上 12 歳未満 1 例、6 歳未満 3 例であった。中止例は 2 例（2 例（いずれも 18 歳以上）、0 例）であり、中止理由は、1 例は後天性 TTP であることが判明したため、もう 1 例<sup>16)</sup>は標準治療に対するアレルギー反応のためであった。なお、亜急性 TTP イベントに対する治験薬の追加投与が、第 1・2 期併合の標準治療下で 4/46 例 9 件（12 歳以上の患者 3 例、12 歳未満の患者 1 例）、本薬投与下で 0/45 例 0 件、第 3 期の本薬投与下で 2/45 例 5 件（12 歳以上の患者 1 例、12 歳未満の患者 1 例）に対して行われた。第 1～3 期における本薬の投与頻度は、76%（35/46 例：12 歳以上の患者 28 例、12 歳未満の患者 7 例）の患者が Q2W、20%（9/46 例：12 歳以上の患者 8 例、12 歳未満の患者 1 例）の患者が QW であった<sup>17)</sup>。

有効性について、主要評価項目とされた急性 TTP イベントの発現率は表 6 のとおりであった。

表 6 急性 TTP イベントの発現率（mFAS、全体集団及び年齢層別）

	第 1・2 期併合		第 1 期		第 2 期		第 3 期
	標準治療 (46 例)	本薬 (45 例)	標準治療 (25 例)	本薬 (21 例)	本薬 (24 例)	標準治療 (21 例)	本薬 (45 例)
全患者	0.04±0.254 1 (1)	0 0 (0)	0.07±0.345 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)
12 歳以上	標準治療 (38 例)	本薬 (37 例)	標準治療 (21 例)	本薬 (17 例)	本薬 (20 例)	標準治療 (17 例)	本薬 (37 例)
	0.05±0.280 1 (1)	0 0 (0)	0.08±0.376 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)
12 歳未満	標準治療 (8 例)	本薬 (8 例)	標準治療 (4 例)	本薬 (4 例)	本薬 (4 例)	標準治療 (4 例)	本薬 (8 例)
	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)

上段：年間発現率の平均値±標準偏差（件／年）、下段：発現例数（発現件数）

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

安全性について、全体集団及び年齢層別の有害事象の発現状況は、表 7 及び 8 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、第 1・2 期併合の標準治療下で 14.6%（7/48 例：血小板減少症 2 例、血小板数減少、発熱、季節性アレルギー、頭痛、副鼻腔障害各 1 例）、本薬投与下で 2.1%（1/47 例：頻脈）、第 3 期の本薬投与下で 10.9%（5/46 例：血栓性血小板減少性紫斑病<sup>18)</sup>、クロストリジウム菌性胃腸炎、腹痛、肺炎、卵巣嚢胞・子宮付属器捻転各 1 例）に認められたが、第 1・2 期併合の標準治療下で認められた発熱を除き、治験薬との因果関係はなしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、第 1・2 期併合の標準治療下で 2.1%（1/48 例：発疹）に認められ、治験薬との因果関係はありと判断された。

トに再登録され、2 例の異なる症例として集計された。なお、当該患者は、オンデマンド療法コホート（標準治療群）を完了後に定期補充療法コホートに移行した患者であった。

<sup>17)</sup> 残りの 2 例（いずれも成人）について、1 例は第 3 期に再発する頭痛（片頭痛）により Q2W から QW へ本薬の投与頻度を増やした。もう 1 例は、標準治療によるアレルギー反応のため、本薬が投与される前に投与中止となった。

<sup>18)</sup> COVID-19 感染を契機とした原疾患の再燃又は再発

表 7 すべての有害事象及び第 1・2 期併合のいずれかの治験薬投与下で 10%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、全体集団）

	第 1・2 期併合		第 3 期
	標準治療 (48 例)	本薬 (47 例)	本薬 (46 例)
すべての有害事象	91.7 (44)	83.0 (39)	76.1 (35)
主な有害事象 <sup>a</sup>			
頭痛	20.8 (10)	25.5 (12)	21.7 (10)
上咽頭炎	12.5 (6)	14.9 (7)	13.0 (6)
下痢	4.2 (2)	14.9 (7)	8.7 (4)
片頭痛	4.2 (2)	12.8 (6)	8.7 (4)
上気道感染	6.3 (3)	12.8 (6)	2.2 (1)
嘔吐	10.4 (5)	10.6 (5)	6.5 (3)
COVID-19	6.3 (3)	10.6 (5)	6.5 (3)
腹痛	12.5 (6)	6.4 (3)	10.9 (5)
血小板数減少	10.4 (5)	6.4 (3)	2.2 (1)
血小板減少症	10.4 (5)	4.3 (2)	4.3 (2)
疲労	14.6 (7)	2.1 (1)	8.7 (4)
蕁麻疹	12.5 (6)	0 (0)	4.3 (2)
アレルギー性輸血反応	12.5 (6)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a：第 1・2 期併合のいずれかの治験薬投与下で 10%以上に認められた有害事象

表 8 すべての有害事象及び第 1・2 期併合のいずれかの治験薬投与下で 10%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、年齢層別）

	12 歳以上			12 歳未満		
	第 1・2 期併合		第 3 期	第 1・2 期併合		第 3 期
	標準治療 (40 例)	本薬 (39 例)	本薬 (38 例)	標準治療 (8 例)	本薬 (8 例)	本薬 (8 例)
すべての有害事象	92.5 (37)	79.5 (31)	73.7 (28)	87.5 (7)	100 (8)	87.5 (7)
主な有害事象 <sup>a</sup>						
嘔吐	12.5 (5)	5.1 (2)	5.3 (2)	0 (0)	37.5 (3)	12.5 (1)
咳嗽	7.5 (3)	2.6 (1)	10.5 (4)	0 (0)	37.5 (3)	0 (0)
COVID-19	2.5 (1)	7.7 (3)	7.9 (3)	25.0 (2)	25.0 (2)	0 (0)
発熱	2.5 (1)	0 (0)	10.5 (4)	25.0 (2)	25.0 (2)	12.5 (1)
鼻炎	5.0 (2)	2.6 (1)	5.3 (2)	0 (0)	25.0 (2)	12.5 (1)
腹痛	10.0 (4)	5.1 (2)	13.2 (5)	25.0 (2)	12.5 (1)	0 (0)
下痢	2.5 (1)	15.4 (6)	10.5 (4)	12.5 (1)	12.5 (1)	0 (0)
上気道感染	5.0 (2)	12.8 (5)	2.6 (1)	12.5 (1)	12.5 (1)	0 (0)
血小板減少症	10.0 (4)	2.6 (1)	2.6 (1)	12.5 (1)	12.5 (1)	12.5 (1)
上咽頭炎	15.0 (6)	15.4 (6)	10.5 (4)	0 (0)	12.5 (1)	25.0 (2)
血小板数減少	12.5 (5)	5.1 (2)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	12.5 (1)
発疹	10.0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	12.5 (1)
アレルギー性輸血反応	12.5 (5)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)
頭痛	25.0 (10)	30.8 (12)	26.3 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
片頭痛	5.0 (2)	15.4 (6)	10.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嗜眠	7.5 (3)	10.3 (4)	10.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	5.0 (2)	10.3 (4)	10.5 (4)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)
浮動性めまい	0 (0)	10.3 (4)	10.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	10.0 (4)	7.7 (3)	5.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疲労	17.5 (7)	2.6 (1)	10.5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蕁麻疹	15.0 (6)	0 (0)	5.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a：第 1・2 期併合のいずれかの治験薬投与下で 10%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

PK-Ⅲ期におけるすべての有害事象の発現割合は、20.0%（3/15 例：発熱・咽頭扁桃炎、ウイルス性扁桃炎、皮膚乳頭種各 1 例、いずれも 12 歳未満の患者）であり、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### <日本人集団>

12 歳未満を含め、中間解析時（データカットオフ：2022 年 8 月 12 日）以降に新たに組み入れられた患者はいなかった。

### ② オンデマンド療法コホート

#### <全体集団>

無作為化された 6 例<sup>19)</sup>（標準治療群 4 例、本薬群 2 例、以下同順）（18 歳以上 5 例、6 歳未満 1 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団、FAS 及び mFAS とされ、mFAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。無作為化された 6 例（4 例、2 例）のうち、18 歳以上の 5 例（3 例、2 例）はオンデマンド療法終了後に試験を完了し、3 例（3 例、0 例）は定期補充療法コホートに移行した。6 歳未満の 1 例は治験担当医師の判断で試験を中止した<sup>20)</sup>。無作為化された 6 例のうち、2 例<sup>19)</sup>（1 例、1 例）で治験実施計画書に規定された急性 TTP イベントの定義（表 5）を満たした。

有効性について、急性 TTP イベントが確定した本薬群の 1 例では、FFP、S/D 処理された血漿、又は血液凝固第Ⅷ因子/VWF 濃縮製剤を使用せずに急性 TTP イベントの回復<sup>13)</sup>が認められた。急性 TTP イベントが確定した患者で治験担当医師の判断に基づく急性 TTP イベントの回復までに要した期間は、標準治療群の 1 例で 1.5 日、本薬群の 1 例で 3.0 日であった。

安全性について、標準治療群の 3 例で有害事象（悪心・頭痛・感覚鈍麻・錯感覚・そう痒症、アレルギー性輸血反応・歯膿瘍、点状出血・血小板減少症・血中乳酸脱水素酵素増加各 1 例）が認められ、本薬群では有害事象は認められなかった。死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。標準治療群において重篤な有害事象として血小板減少症が認められたが、治験薬との因果関係はなしと判断された。

#### <日本人集団>

登録された患者はいなかった。

### 7.1.2 国際共同第Ⅲb 相試験（TAK-755-3002 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2021 年 4 月～実施中（20 年 月 日データカットオフ：中間解析（2 回目）））

本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、281102 試験の定期補充療法コホートを完了した先天性 TTP 患者（移行患者）及び新規の先天性 TTP 患者（新規患者<sup>21)</sup>）を対象に、非盲検非対照試験が国内外 36 施設で実施された〔目標症例数 77 例以上（移行患者 57 例、新規患者 20 例

<sup>19)</sup> 本薬群に登録された 1 例（18 歳以上）が、その後再度オンデマンド療法コホートの標準治療群に登録され、2 例の異なる症例としてオンデマンド療法コホートの本薬群及び標準治療群にそれぞれ集計された。なお、当該患者は、その後定期補充療法コホートに移行した。

<sup>20)</sup> 急性 TTP イベントと判断され、1～3 日目に FFP が投与された。急性 TTP イベントの回復の定義は満たさないまま投与を終了し、治験担当医師の判断により試験を中止した（7.R.1.2 項参照）。

<sup>21)</sup> 新規患者は、281102 試験に参加しなかった患者、又は 281102 試験に参加したが標準治療に対してアレルギー反応を示した患者と定義された。

以上) ]。試験期間は、3 年間経過時、又は本薬が上市される若しくは上市しないことが決定される時点のいずれか最も早い時点までとされた。

本試験は、定期補充療法コホート<sup>22)</sup> 及び急性 TTP イベントを発現した患者を対象としたオンデマンド療法コホート<sup>23)</sup> から構成された。

主な選択基準は、281102 試験と同様とされた (7.1.1 項参照)。

定期補充療法コホートにおける本薬の用法・用量は、以下のとおりとされた<sup>24)</sup>。

- 移行患者:281102 試験の定期補充療法コホートの第 3 期完了時と同じ用法・用量 (40 IU/kg (±4 IU/kg) を Q2W 又は QW) で本薬を投与する。
- 新規患者 (拡大アクセスプログラム<sup>25)</sup> から登録された患者を除く) : 以下のいずれかの方法で投与する。
  - FFP 又は S/D 処理血漿の QW 投与を受けている場合、本薬 40 IU/kg (±4 IU/kg) を QW で投与する。
  - 血液凝固第Ⅷ因子/VWF 濃縮製剤の投与を QW 以上の頻度で受けている場合、治験担当医師の判断に基づき、本薬 40 IU/kg (±4 IU/kg) を Q2W 又は QW で投与する。
  - 上記以外の場合、本薬 40 IU/kg (±4 IU/kg) を Q2W で投与する。
- 拡大アクセスプログラムから登録された患者:拡大アクセスプログラムを終了した時点と同じ用法・用量で本薬の投与を継続する。

オンデマンド療法コホートでは、治験担当医師が急性 TTP イベントの発現を疑った患者を登録することとされ、登録後に中央検査機関による臨床検査値 (血小板数及び LDH) に基づき急性 TTP イベントの定義 (表 5) への該当性が判断された。急性 TTP イベントの定義に該当しないことが確認された場合は、有効性解析対象から除外することとされた。

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

本試験における TTP イベント及び TTP 症状の定義は、281102 試験と同一とされた (表 5)。

281102 試験における定期補充療法コホートの 12 歳以上の患者の計 32 例が試験を完了した時点で、1 回目の中間解析が実施され、281102 試験においてデータベースロック及び最終解析が行われた時点で、2 回目の中間解析が実施された。2 回目の中間解析の結果を以下に記載する。

## ① 定期補充療法コホート

### <全体集団>

<sup>22)</sup> 新規患者は、281102 試験の定期補充療法コホートの該当する各年齢区分への登録が完了した後に、年齢区分ごとに登録開始することとされた。

<sup>23)</sup> 281102 試験におけるオンデマンド療法コホートへの患者登録が完了した後に、登録開始することとされた。

<sup>24)</sup> 急性 TTP イベント、臨床検査値の逸脱及び TTP に関連する徴候・症状に係る発現状況を踏まえ、本薬の投与頻度について Q2W 又は QW に変更することとされた、また、定期補充療法中に急性 TTP イベントが発現した場合は、本薬をオンデマンド療法コホートの用法・用量 (後述) で投与することとされた。また、定期補充療法中に亜急性 TTP イベントが発現した場合は、本薬を 40 IU/kg 以下の用量で 1 又は 2 回追加投与することが可能とされた (「アジニマ静注用 1500」審査報告書 (令和 6 年 2 月 7 日付け) 参照)。

<sup>25)</sup> 個別患者要求プログラム (コンパッションネートユース) 及び指定患者プログラム

組み入れられた 75 例（移行患者 46 例（18 歳以上：34 例、12 歳以上 18 歳未満：7 例、6 歳以上 12 歳未満：4 例、6 歳未満：1 例、以下同順）、新規患者 29 例（18 例、4 例、4 例、3 例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。データカットオフ時点で、72 例（移行患者 43 例、新規患者 29 例）が試験を継続中で、試験中止例は 3 例（全て 18 歳以上）であり、中止理由は妊娠 2 例、同意撤回 1 例であった。投与開始時の投与頻度は、移行患者の 78.3%（36/46 例）及び新規患者の 89.7%（26/29 例）が Q2W、移行患者の 21.7%（10/46 例）及び新規患者の 10.3%（3/29 例）が QW であった。データカットオフ時点の安全性解析対象集団における本薬の曝露期間（中央値〔最小値, 最大値〕）は、移行患者で 19.30 [0.5, 33.2] カ月、新規患者で 15.90 [0.5, 22.2] カ月であった。なお、亜急性 TTP イベントに対する本薬の追加投与が 7 例 17 件に対して行われた。

有効性について、急性 TTP イベントの発現率は、表 9 のとおりであった。

表 9 急性 TTP イベントの発現率（FAS、全体集団及び年齢層別）

	全患者 (75 例)	12 歳以上 (63 例 <sup>a</sup> )	12 歳未満 (12 例 <sup>b</sup> )
急性 TTP イベント	0.01±0.081 1 (1)	0 0 (0)	0.06±0.202 1 <sup>c</sup> (1)

上段：年間発現率の平均値±標準偏差（件／年）、下段：発現例数（発現件数）

a：移行患者 41 例、新規患者 22 例

b：移行患者 5 例、新規患者 7 例

c：新規患者

安全性について、全体集団及び年齢層別の有害事象の発現状況は、表 10 及び 11 のとおりであった。

死亡及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、14.7%（11/75 例：血小板減少症 2 例、マイコプラズマ性肺炎、気管支炎、COVID-19、カンピロバクター胃腸炎、胃腸炎、マイコプラズマ性肺炎・マイコプラズマ感染、パラインフルエンザウイルス感染・転倒、毛巣病、頭痛各 1 例）で認められたが、いずれも本薬との因果関係はなしと判断された。

表 10 すべての有害事象及びいずれかの集団で 10%以上に認められた有害事象の発現状況  
(安全性解析対象集団、全体集団)

	移行患者 (46 例)	新規患者 (29 例)
すべての有害事象	89.1 (41)	86.2 (25)
主な有害事象 <sup>a</sup>		
COVID-19	41.3 (19)	13.8 (4)
頭痛	39.1 (18)	13.8 (4)
上咽頭炎	23.9 (11)	27.6 (8)
咳嗽	19.6 (9)	20.7 (6)
疲労	15.2 (7)	3.4 (1)
背部痛	15.2 (7)	0 (0)
口腔咽頭痛	15.2 (7)	0 (0)
上気道感染	13.0 (6)	17.2 (5)
腹痛	13.0 (6)	10.3 (3)
下痢	13.0 (6)	3.4 (1)
ウイルス感染	13.0 (6)	3.4 (1)
片頭痛	13.0 (6)	3.4 (1)
挫傷	13.0 (6)	0 (0)
嘔吐	10.9 (5)	3.4 (1)
胃腸炎	10.9 (5)	3.4 (1)
関節痛	10.9 (5)	0 (0)
不安	10.9 (5)	0 (0)
気道感染	8.7 (4)	13.8 (4)
浮動性めまい	8.7 (4)	10.3 (3)
発熱	6.5 (3)	24.1 (7)
鼻出血	6.5 (3)	10.3 (3)
悪心	4.3 (2)	10.3 (3)
血小板数減少	4.3 (2)	10.3 (3)
SARS-CoV-2 検査陽性	2.2 (1)	17.2 (5)
インフルエンザ	0 (0)	17.2 (5)
マイコプラズマ感染	0 (0)	13.8 (4)
高脂血症	0 (0)	10.3 (3)

発現割合% (発現例数)

a : いずれかの集団で 10%以上に認められた有害事象

表 11 すべての有害事象及びいずれかの集団で 10%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、年齢層別）

	12 歳以上		12 歳未満	
	移行患者 (41 例)	新規患者 (22 例)	移行患者 (5 例)	新規患者 (7 例)
すべての有害事象	90.2 (37)	81.8 (18)	80.0 (4)	7.0 (100)
主な有害事象 <sup>a</sup>				
発熱	7.3 (3)	13.6 (3)	0 (0)	57.1 (4)
咳嗽	22.0 (9)	9.1 (2)	0 (0)	57.1 (4)
気道感染	7.3 (3)	4.5 (1)	20.0 (1)	42.9 (3)
上気道感染	14.6 (6)	9.1 (2)	0 (0)	42.9 (3)
インフルエンザ	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)	42.9 (3)
マイコプラズマ感染	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	42.9 (3)
上咽頭炎	24.4 (10)	27.3 (6)	20.0 (1)	28.6 (2)
血小板数減少	4.9 (2)	4.5 (1)	0 (0)	28.6 (2)
血小板減少症	7.3 (3)	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)
マイコプラズマ性肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)
SARS-CoV-2 検査陽性	2.4 (1)	18.2 (4)	0 (0)	14.3 (1)
COVID-19	46.3 (19)	13.6 (3)	0 (0)	14.3 (1)
下痢	14.6 (6)	0 (0)	0 (0)	14.3 (1)
ウイルス感染	14.6 (6)	0 (0)	0 (0)	14.3 (1)
嘔吐	12.2 (5)	0 (0)	0 (0)	14.3 (1)
頭痛	41.5 (17)	18.2 (4)	20.0 (1)	0 (0)
腹痛	14.6 (6)	13.6 (3)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	9.8 (4)	13.6 (3)	0 (0)	0 (0)
高脂血症	0 (0)	13.6 (3)	0 (0)	0 (0)
疲労	17.1 (7)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)
片頭痛	14.6 (6)	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)
背部痛	17.1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口腔咽頭痛	17.1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
挫傷	14.6 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節痛	12.2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不安	12.2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a：いずれかの集団で 10%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

## <日本人集団>

12 歳未満の患者は組み入れられなかったが、12 歳以上の新規患者 1 例が 1 回目の中間解析時（データカットオフ：2022 年 8 月 12 日）以降に新たに組み入れられた。組み入れられた 6 例（移行患者 5 例、新規患者 1 例）において、有害事象の発現状況は全体集団と大きく異ならなかった。

## ② オンデマンド療法コホート

### <全体集団>

新規患者 2 例（12 歳以上 1 例、12 歳未満 1 例）が組み入れられて本薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。いずれの症例とも試験を完了し、定期補充療法コホートに移行した。なお、いずれの症例も治験実施計画書に規定された急性 TTP イベントの定義（表 5）を満たした。

有効性について、組み入れられた 2 例で本薬の投与により急性 TTP イベントの回復が認められ、治験担当医師の判断に基づく急性 TTP イベントの回復までに要した期間はそれぞれ 5 日及び 17 日であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

<日本人集団>

登録された患者はいなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 定期補充療法の有効性について

申請者は、12 歳未満の先天性 TTP 患者における本薬の定期補充療法の有効性について、以下のように説明した。281102 試験及び TAK-755-3002 試験における年齢層別の TTP イベント及び TTP 症状の発現状況はそれぞれ表 12 及び 13 のとおりであった。

表 12 281102 試験における TTP イベント及び TTP 症状の発現状況  
(mFAS、年齢層別)<sup>26)</sup>

	12 歳以上			12 歳未満		
	第 1・2 期併合		第 3 期	第 1・2 期併合		第 3 期
	標準治療 (38 例)	本薬 (37 例)	本薬 (37 例)	標準治療 (8 例)	本薬 (8 例)	本薬 (8 例)
急性 TTP イベント	0.05±0.280 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)
亜急性 TTP イベント	0.25±0.783 4 (5)	0 0 (0)	0.07±0.284 2 (2)	0.51±0.946 2 (2)	0.23±0.653 1 (1)	0.27±0.766 1 (1)
血小板減少症	4.01±5.795 18 (73)	1.85±3.955 9 (36)	0.87±2.621 9 (17)	4.05±7.622 4 (17)	3.21±6.965 4 (14)	1.51±2.799 2 (6)
微小血管障害性溶血性貧血	1.31±2.952 11 (19)	0.51±1.318 6 (10)	0.56±0.855 12 (12)	3.00±8.485 1 (12)	3.21±8.367 2 (13)	2.20±6.211 1 (8)
腎機能障害	0.25±1.094 2 (5)	0.40±1.496 3 (8)	0.06±0.367 1 (3)	0 0 (0)	0.65±1.274 2 (3)	1.92±3.213 3 (7)
神経学的症状	1.35±4.302 7 (28)	0.87±3.197 4 (18)	1.06±2.527 9 (24)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)
腹痛	0.34±0.932 5 (7)	0.19±0.817 2 (4)	0.20±1.040 2 (4)	0.26±0.738 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)
その他の TTP 症状 <sup>a</sup>	0.88±1.738 11 (18)	0.34±1.026 5 (7)	0.49±1.534 5 (12)	0.26±0.738 1 (1)	0 0 (0)	0.27±0.766 1 (1)

上段：年間発現率の平均値±標準偏差（件／年）、下段：発現例数（発現件数）

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

<sup>26)</sup> 主要解析の解析対象に治験実施計画書からの重大な逸脱があった患者が 1 例含まれていたことから、審査報告 (1) 確定後に、12 歳以上の TTP イベント及び TTP 症状の発現状況に係る記載が修正された（審査報告 (2) の 2 項参照）。

表 13 TAK-755-3002 試験における TTP イベント及び TTP 症状の発現状況  
(FAS、年齢層別)

	12 歳以上			12 歳未満		
	移行患者 (41 例)	新規患者 (22 例)	全患者 (63 例)	移行患者 (5 例)	新規患者 (7 例)	全患者 (12 例)
急性 TTP イベント	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0.10±0.264 1 (1)	0.06±0.202 1 (1)
亜急性 TTP イベント	0.07±0.200 5 (6)	0.02±0.107 1 (1)	0.05±0.174 6 (7)	2.04±4.553 1 (1)	0.42±0.402 4 (4)	1.10±2.884 5 (5)
血小板減少症	0.94±2.054 17 (77)	0.22±0.642 3 (8)	0.69±1.727 20 (85)	8.15±18.214 1 (4)	2.37±2.258 4 (21)	4.78±11.500 5 (25)
微小血管障害性溶血性貧血	0.22±0.669 6 (17)	0.11±0.536 1 (5)	0.18±0.623 7 (22)	0 0 (0)	0.40±0.792 2 (4)	0.23±0.620 2 (4)
腎機能障害	0.01±0.069 1 (1)	0 0 (0)	0.01±0.056 1 (1)	0 0 (0)	0.20±0.532 1 (2)	0.12±0.407 1 (2)
神経学的症状	1.05±2.782 8 (111)	0.14±0.547 2 (6)	0.73±2.298 10 (117)	2.04±4.553 1 (1)	0 0 (0)	0.85±2.939 1 (1)
腹痛	0.14±0.792 2 (15)	0.12±0.444 2 (5)	0.13±0.687 4 (20)	0 0 (0)	0.10±0.258 1 (1)	0.06±0.197 1 (1)
その他の TTP 症状 <sup>a</sup>	0.15±0.345 8 (15)	0.24±0.786 3 (10)	0.18±0.537 11 (25)	0 0 (0)	0.32±0.565 2 (3)	0.19±0.449 2 (3)

上段：年間発現率の平均値±標準偏差（件／年）、下段：発現例数（発現件数）

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

281102 試験において、12 歳未満では、腎機能障害が本薬投与下のみで認められたが、血清クレアチニン値は正常範囲で、いずれの事象も一過性であり、薬物療法又はその他の介入なしに消失した。

TAK-755-3002 試験において、12 歳未満の患者 1 例で急性 TTP イベントが認められたが、COVID-19 感染症を契機としたものと考えられた。また、亜急性 TTP イベントの年間発現率が 12 歳以上の患者と比較して 12 歳未満の患者で高かったが、12 歳未満の患者数が限られること、及び亜急性 TTP イベントが認められた 12 歳未満の移行患者 1 例での観察期間が 33 日間と短かったことによるものと考えられた。

個別の TTP 症状のうち血小板減少症、血管障害性溶血性貧血及び腎機能障害の年間発現率は、281102 試験及び TAK-755-3002 試験のいずれでも、12 歳以上の患者と比較して 12 歳未満の患者で高かったが、12 歳未満の患者数が少なく、イベントを複数回発現した症例の影響と考えられた。

以上の結果を踏まえると、12 歳未満の患者でも 12 歳以上の患者と同様の有効性が期待できると考える。

機構は、281102 試験及び TAK-755-3002 試験のいずれにも 12 歳未満の日本人の先天性 TTP 患者は組み入れられなかったことから、当該患者に対する本薬の有効性について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

281102 試験（第 1・2 期併合及び第 3 期）の結果に基づき、12 歳以上の日本人先天性 TTP 患者に対しても、本薬を用いた定期補充療法により TTP の急性増悪の発現抑制が期待できると判断されていること（「アジンマ静注用 1500」審査報告書（令和 6 年 2 月 7 日付け）参照）に加え、以下の点を考慮すると、12 歳未満の日本人の先天性 TTP 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

- 281102 試験及び TAK-755-3002 試験の成績から、外国人では、12 歳以上と同様に 12 歳未満の先天性 TTP 患者に対しても本薬による定期補充療法の有効性が示唆されたこと。

- 先天性 TTP 患者の疫学的背景、病態生理、急性、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状を予防する治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因について、国内外で大きな違いはないこと。
- 先天性 TTP は ADAMTS13 の重度の欠乏に起因する疾患であり、年齢層を問わず ADAMTS13 の補充療法が基本治療であること。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.1.2 一時補充療法の有効性について

申請者は、12 歳未満の先天性 TTP 患者における本薬の一時補充療法の有効性について、以下のように説明した。TAK-755-3002 試験のオンデマンド療法コホートに組み入れられた 1 例（12 歳女性）における臨床検査値の推移は、図 1 のとおりであった。当該患者<sup>27)</sup> は、血小板数が 10,000/ $\mu$ L、LDH が 647 U/L（ULN 295 U/L）（いずれも治験実施医療機関での臨床検査値）であったことから、急性 TTP イベントと判断された。本薬は、1 日目に 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3～7 日目に 15 IU/kg 投与された（計 7 回）。本薬の投与後に血小板数の増加及び LDH の減少が認められ、5 日目に血小板数が 232,000/ $\mu$ L、LDH が 314 U/L となったことから、急性 TTP イベントが回復したと判断され、回復 2 日後まで本薬が投与された。なお、当該患者は、本薬による一時補充療法終了後に定期補充療法コホートに移行し、本薬を Q2W で投与された。

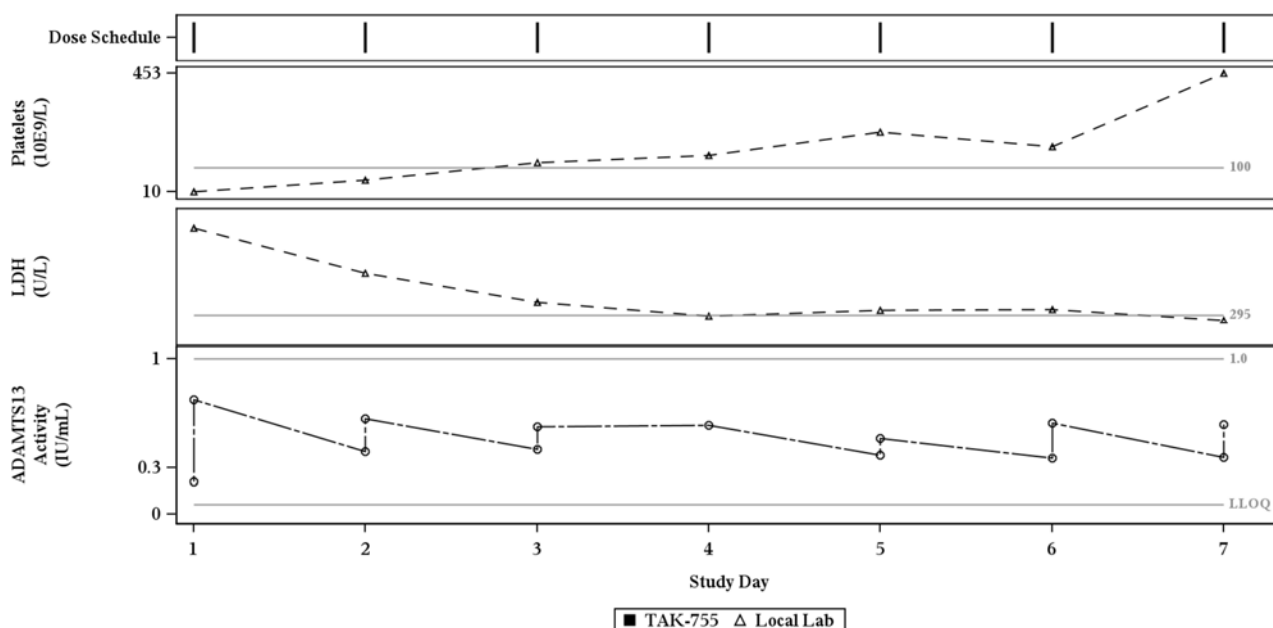


図 1 TAK-755-3002 試験のオンデマンド療法コホートの 1 例（12 歳未満）における臨床検査値の推移

281102 試験のオンデマンド療法コホートの標準治療群に割り付けられた 1 例（12 歳男性）における臨床検査値の推移は、図 2 のとおりであった。当該患者<sup>28)</sup> は、血小板数が 37,000/ $\mu$ L、LDH が 674 U/L（ULN

<sup>27)</sup> 本薬の定期補充療法の投与開始前に急性 TTP イベントを発現し、本薬投与前日に TTP が重症化したため入院し、FFP による治療を受けた。再度同意が取得され、オンデマンド療法コホートに再登録された。

<sup>28)</sup> 試験組入れの前日にインフルエンザ A 型に伴う TTP 症状再発のため入院となり、FFP が投与された。その後、試験に登録され、オンデマンド療法コホートの標準治療に割り付けられた。

300 U/L) (いずれも治験実施医療機関での臨床検査値)であったことから、急性 TTP イベントと判断され、1～3 日目に FFP が投与された。4 日目に血小板数が 257,000/ $\mu$ L、LDH が 453 U/L と回復したものの、急性 TTP イベントの回復の定義は満たさないまま投与を終了し、治験担当医師の判断により試験を中止した。

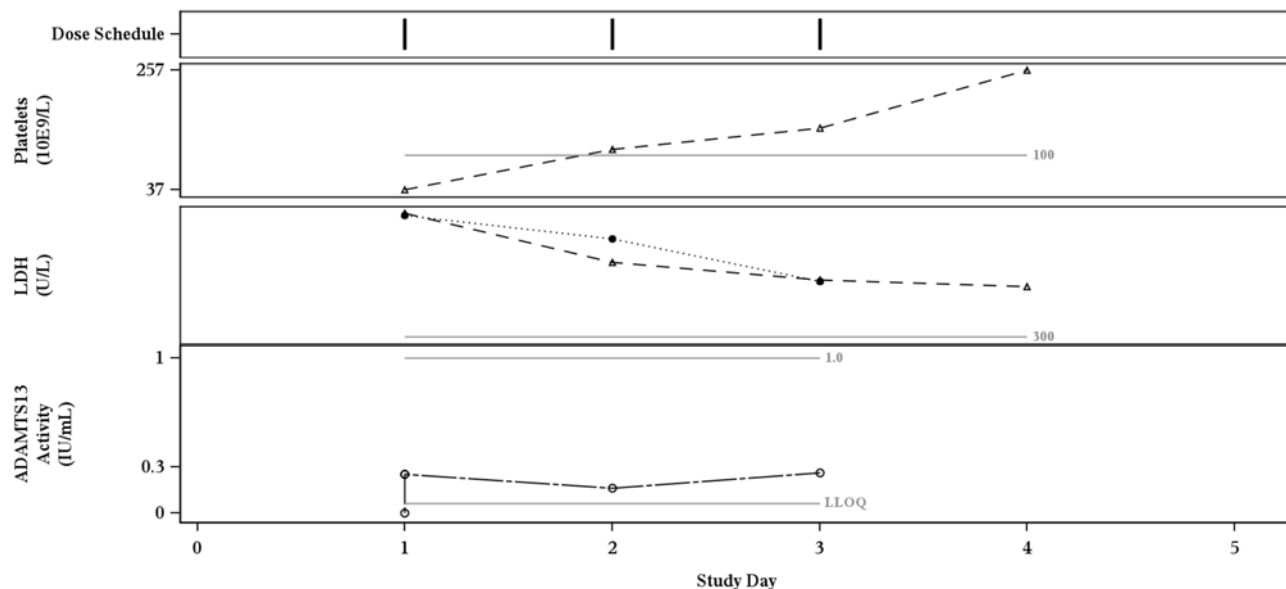


図2 281102 試験のオンデマンド療法コホートの標準治療群の1例(12歳未満)における臨床検査値の推移

また、TAK-755-3002 試験の定期補充療法コホートの1例(■歳男性、Q2W)で、COVID-19 感染症を契機とした急性 TTP イベントが認められ、本薬による一時補充療法が実施された。当該患者での臨床検査値の推移は、図3のとおりであった。初回投与前の血小板数は 98,000/ $\mu$ L、LDH は 537.5 U/L (ULN 247 U/L)であり、86 日目に本薬 40 IU/kg、88～90 日目に 15 IU/kg が投与された(計4回<sup>29)</sup>)。本薬の86 日目の投与後より血小板数の増加及び LDH の減少が認められ、88 日目に血小板数が 162,000/ $\mu$ L、LDH が 232.1 U/L となったことから、急性 TTP イベントが回復したと判断され、回復2 日後まで本薬が投与された。

<sup>29)</sup> 定期補充療法としての86 日目の本薬投与が完了した後に血液検査の結果が判明し、急性 TTP イベントが確定したため、87 日目の本薬 20 IU/kg の投与を受けることができなかった。88 日目、当該患者は治験実施医療機関を受診し、急性 TTP イベントに対する本薬投与が再開された。

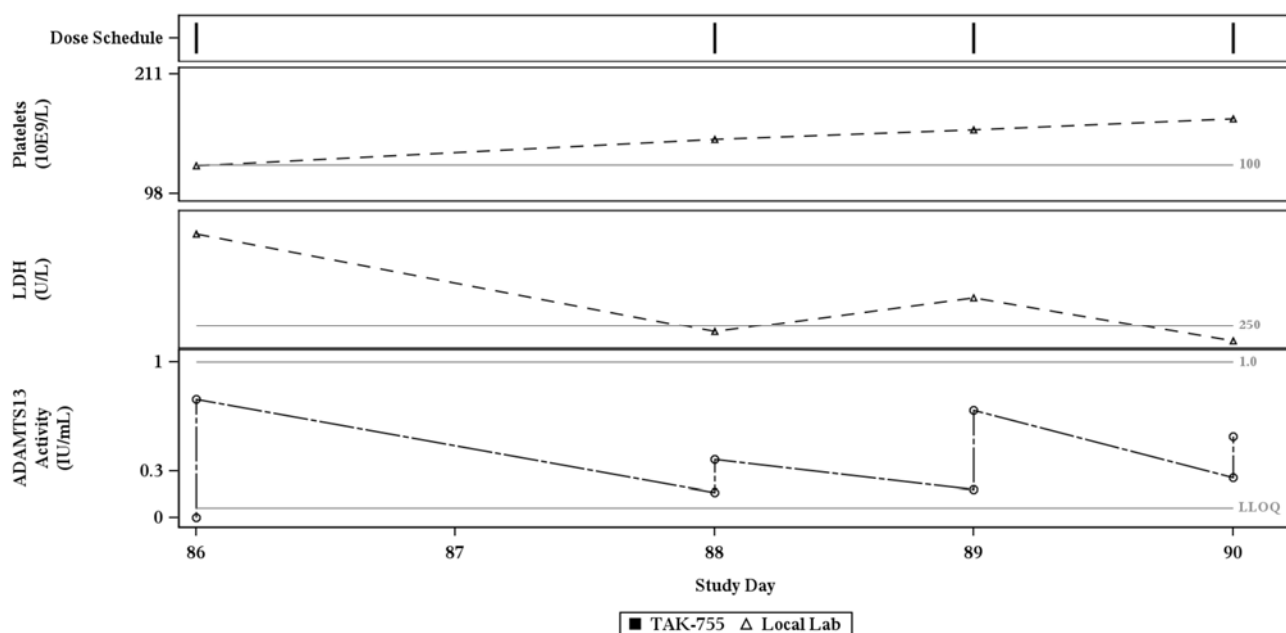


図3 TAK-755-3002 試験の定期補充療法コホートで発現した急性 TTP イベントに対して  
本薬が投与された 1 例（12 歳未満）における臨床検査値の推移

以上のように、患者毎に TTP 症状の種類や重症度は異なるものの、治験担当医師が症状・徴候に基づいて実施した一時補充療法により、本薬が投与されたいずれの症例においても本薬投与後速やかに血小板数と LDH が急性 TTP イベントの回復の定義を満たした。

機構は、以下のように考える。281102 試験のオンデマンド療法コホートの本薬群に 12 歳未満の患者は組み入れられなかったことから、当該成績に基づき、12 歳未満の先天性 TTP 患者に対する本薬の有効性を評価することは困難である。しかしながら、本薬の定期補充療法について 12 歳未満の先天性 TTP 患者に対する本薬の有効性が示唆されていること（7.R.1.1 項参照）に加えて、以下の点を踏まえると、12 歳未満の先天性 TTP 患者の急性増悪に対する一時補充療法における本薬の有効性は期待できると判断する。

- TAK-755-3002 試験において、オンデマンド療法コホートに組み入れられた 1 例及び本薬の定期補充療法中に急性 TTP イベントを発現した 1 例（いずれも 12 歳未満）で、一時補充療法に係る用法・用量又はそれと同様の用法・用量<sup>29)</sup>での本薬投与後に血小板数の増加及び LDH の減少が認められ、急性増悪時の症状が回復したと判断できること。
- 上述の 2 例において、本薬投与後に ADAMTS13 の最高血漿中活性は速やかに正常レベルに達し、ADAMTS13 活性レベルは急性増悪時の症状が回復するまで正常範囲に維持されていたこと。

## 7.R.2 安全性について

申請者は、12 歳未満の患者での本薬の安全性について、以下のように説明した。

### ① 定期補充療法

281102 試験及び TAK-755-3002 試験の定期補充療法コホートの 12 歳未満と 12 歳以上の患者で、有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった（表 8 及び 11）。両試験の定期補充療法コホートの

統合解析の結果、本薬投与下において 12 歳未満の患者では全体集団と比較して重篤な有害事象の発現割合が高かったものの、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された（表 14）。

表 14 定期補充療法コホートにおける有害事象の発現状況  
(281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合解析、安全性解析対象集団)

	全体集団		12 歳未満	
	標準治療 (48 例)	本薬 (76 例)	標準治療 (8 例)	本薬 (15 例)
すべての有害事象	91.7 (44) 1095.4	93.4 (71) 738.2	87.5 (7) 502.8	100.0 (15) 740.3
治験薬との因果関係があり と判断された有害事象	47.9 (23) 133.6	11.8 (9) 14.8	25.0 (2) 65.6	6.7 (1) 5.0
重篤な有害事象	16.7 (8) 30.1	22.4 (17) 12.4	25.0 (2) 43.7	26.7 (4) 24.8
重度の有害事象	14.6 (7) 46.8	13.2 (10) 19.5	0 (0) 0	0 (0) 0
投与中止に至った有害事象	2.1 (1) 3.3	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
投与中断に至った有害事象	27.1 (13) 60.1	1.3 (1) 0.6	12.5 (1) 21.9	6.7 (1) 5.0

上段：発現割合%（発現例数）、下段：発現率（件／100 人年）

長期投与時の安全性について、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の定期補充療法コホートの統合解析の結果、本薬投与下において、12 歳未満の患者での投与期間別の有害事象の発現状況は全体集団と同様であり、特段の懸念は認められなかった。なお、過敏反応及び免疫原性について、281102 試験及び TAK-755-3002 試験では本薬による過敏症反応、及び中和抗体の検出は認められていない。

## ② 一時補充療法

TAK-755-3002 試験のオンデマンド療法コホートに組み入れられた 12 歳未満の 1 例において、有害事象は認められなかった。また、TAK-755-3002 試験の定期補充療法コホートで、急性 TTP イベントに対して本薬の一時補充療法を行った 12 歳未満の 1 例において、本薬の一時補充療法中に有害事象は認められなかった。

## ③ 製造販売後の安全性情報

国内外の本薬の製造販売後の安全性情報<sup>30)</sup>においても、新たな安全性上の懸念は示されていない。

以上のように、12 歳未満の先天性 TTP 患者に対する本薬の定期補充療法及び一時補充療法は、良好な安全性プロファイルを示したことから、本薬の安全性は許容可能と考える。

機構は、281102 試験及び TAK-755-3002 試験での有害事象の発現状況及び本薬の製造販売後の安全性情報、並びに 281102 試験及び TAK-755-3002 試験で認められた本薬の有効性（7.R.1 項参照）を踏まえると、12 歳未満の先天性 TTP 患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。

<sup>30)</sup> PBRER/PSUR（2024 年 5 月 9 日～2024 年 11 月 8 日）に基づく。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、12 歳未満の小児の先天性 TTP 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。先天性 TTP は、ADAMTS13 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、生命を脅かす希少な遺伝性疾患である。現在の標準治療は、ADAMTS13 の補充を目的とした血漿製剤による一時補充療法又は定期補充療法であり（血栓性血小板減少性紫斑病診療ガイド 2023、J Thromb Haemost 2020; 18: 2496-502）、新生児から成人まですべての年齢にわたって適用されるが、血漿製剤では ADAMTS13 の補充量が安定せず不十分であること、過敏症反応により治療が制限されること等が課題として指摘されている。特に小児では、体格が小さいために、血漿量の制限により ADAMTS13 の補充が不十分となるリスクが高く、より安全性が高く、有効な治療法に対するアンメットメディカルニーズが存在する。

本薬は遺伝子組換え ADAMTS13 製剤であり、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の結果、12 歳未満の先天性 TTP 患者に対し、定期的又は急性増悪時の一時的な ADAMTS13 補充療法としての有効性及び安全性が確認されたことから（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）、12 歳未満の先天性 TTP 患者に対しても、急性 TTP イベント及び TTP 症状を治療及び予防する上で有用な治療選択肢となるものと考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.4 用法・用量について

#### 7.R.4.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の 12 歳未満の先天性 TTP 患者に対する用法・用量について、以下のように説明した。本薬を体重あたりの用量で投与することにより、年齢による PK の違いは生じないと考えたことから、281102 試験及び TAK-755-3002 試験では、12 歳未満の先天性 TTP 患者に対する本薬の定期補充療法の用法・用量は、12 歳以上の先天性 TTP 患者と同一とした。上記の試験の結果、12 歳未満の先天性 TTP 患者でも本薬の定期補充療法及び一時補充療法の有効性及び許容可能な安全性が示されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）から、12 歳未満の先天性 TTP 患者に対して当該試験で規定した用法・用量を設定することが適切と考えた。

また、281102 試験及び TAK-755-3002 試験に 2 歳未満の先天性 TTP 患者は組み入れられなかったが、下記の点から、2 歳未満の先天性 TTP 患者を本薬の投与対象とすることは可能と考える。

- 先天性 TTP は ADAMTS13 の重度の欠乏に起因する疾患であり、年齢を問わず ADAMTS13 の補充療法が基本治療であること。
- 拡大アクセスプログラム<sup>25)</sup>により本薬<sup>31)</sup>を投与された 2 歳未満の先天性 TTP 患者 1 例<sup>32)</sup>において、血小板数及び ADAMTS13 活性の正常化が認められ、急性 TTP イベント及び有害事象は認められなかったこと。
- PPK 解析の結果から、本薬 40 IU/kg 投与時の ADAMTS13 活性の PK に年齢又は体重により臨床的に意義のある違いはないことが示されたこと（6.2.1 項参照）。

<sup>31)</sup> 生後 36 時間以内に本薬 40 IU/kg を投与後、20 IU/kg/日を 3 日間、15 IU/kg/日を 2 日間投与された。その後、1 週間ごとに 40 IU/kg の投与が継続され、最終的には 10 日間ごとに 40 IU/kg の投与が継続された（2 年間で計 83 日間投与）。

<sup>32)</sup> 最初の臍帯血の血小板数は 75000/mm<sup>3</sup> であったが、生後数時間以内に 13000/mm<sup>3</sup> に減少した。また、ADAMTS13 活性は正常値の 10%未満であった。

機構は、申請者の説明を踏まえ、2歳未満の先天性 TTP 患者も投与対象とした上で、用法・用量を申請どおり以下のように設定することは妥当と判断する。

#### [用法・用量]

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

定期的に投与する場合、通常、1 回 40 国際単位/kg を隔週投与するが、患者の状態に応じて 1 回 40 国際単位/kg を週 1 回投与することができる。

急性増悪時に投与する場合、通常、1 日目に 1 回 40 国際単位/kg、2 日目に 1 回 20 国際単位/kg、3 日目以降は 1 日 1 回 15 国際単位/kg を投与する。

#### 7.R.4.2 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与について、以下のように説明した。TAK-755-3002 試験では、患者又は介護者が十分なトレーニングを受け、治験担当医師が承認し、かつ治験実施医療機関で 5 回以上の投与を受けた場合に、在宅投与を選択することが可能とされた。在宅投与により定期補充療法を受けた患者（35 例）<sup>33)</sup>において、在宅投与時の有害事象の発現割合は 65.7%（23/35 例）であった。有害事象の大部分は軽度であり、重度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が 3 例（気管支炎、マイコプラズマ性肺炎、マイコプラズマ性肺炎・マイコプラズマ感染各 1 例）に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。本薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は認められなかった。以上のように、TAK-755-3002 試験で在宅投与した際の安全性について特段の懸念は認められていない。

また、日本人患者での在宅自己投与の実績はないものの、以下の点から、日本人患者が本剤を安全に在宅自己投与することは可能と考える。なお、患者又はその家族に対しては、患者向け資材を用いて、本剤の溶解・調整方法や自己投与の方法について情報提供する。

- TAK-755-3002 試験において、日本人患者 3 例<sup>34)</sup>が治験実施医療機関での自己投与を実施しており、これらの患者で自己投与に伴う問題は報告されていないこと。
- 血液疾患領域の他効能の既承認薬（ファイバ静注用 1000）で、本剤と同じ溶解器（バックスジェクト II ハイフロー）が使用されており、現時点までに在宅自己投与に伴う安全性の懸念は認められていないこと。
- 国内の先天性 TTP 患者は血液専門医又は小児血液・がん専門医のもとで治療を受けており、これらの専門医が血液疾患領域での在宅自己投与の実績に基づき患者又はその家族に適切な指導を行い、適切に使用可能と判断した場合に在宅自己投与が開始されることが考えられること。

機構は、申請者の説明を踏まえると、添付文書で適切な注意喚起を行うことに加え、情報提供資材等に基づき医師が患者又はその家族への指導を行い、確実に投与できることを確認した上であれば、本剤を自己投与することは可能と判断する。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬については、12 歳以上の先天性 TTP に係る効能・効果の承認後に、本薬を投与されたすべての先天性 TTP 患者を対象とし

<sup>33)</sup> 患者、介護者又は医療従事者による投与を受けた患者を含む。

<sup>34)</sup> うち 2 例はデータカットオフ以降に実施

た特定使用成績調査を実施中である。281102 試験及び TAK-755-3002 試験に 12 歳未満の日本人の先天性 TTP 患者は組み入れられていないこと等から、実施中の特定使用成績調査にて、12 歳未満の先天性 TTP 患者の使用実態下における本薬投与時の安全性等について情報収集する計画である。なお、2020 年 9 月時点で本邦において生存が確認された先天性 TTP 患者に対して実施されたアンケート調査では、10 歳未満かつ定期補充療法を受けた先天性 TTP 患者が 2 例であったこと (Br J Haematol 2021; 194: 444-52) を踏まえ、当該特定使用成績調査では 12 歳未満の先天性 TTP 患者の組入れを 2 例と想定している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## **8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断**

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## **9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目の 12 歳未満の小児の先天性 TTP に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、12 歳未満の小児の先天性 TTP における新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

令和 7 年 11 月 11 日

### 申請品目

[販 売 名] アジンマ静注用 1500  
[一 般 名] アパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）／シナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 27 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告（1）に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.5 項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー	・インヒビターの発生	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 特定使用成績調査（全例調査）	・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 (本申請に関連する内容のみ記載)

## 2. 国際共同第Ⅲ相試験（281102 試験）での逸脱症例の主要解析における取扱いの不備について

今般の審査の過程で、国際共同第Ⅲ相試験（281102 試験）の主要解析対象として治験実施計画書からの重大な逸脱があった患者が 1 例含まれていたが、治験総括報告書、それに基づく申請資料等は当該 1 例を除外しない解析結果に基づき作成されていたことが判明した。

申請者は、修正箇所及び正しい情報を示した上で、中間解析<sup>35)</sup>及び最終解析の結果に基づく本剤の有効性及び安全性に関する結論に変更は生じない旨説明し、機構はこれを了承した。

当該対応に伴う、審査報告（1）に示した結果等の訂正箇所を以下の下線部で示す。

頁	行	訂正前	訂正後																																										
9	12 ～ 17	無作為化された 48 例（標準治療－本薬集団 <u>26</u> 例、本薬－標準治療集団 <u>22</u> 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。後天性 TTP であることが判明した 1 例を除く 47 例（ <u>25</u> 例、 <u>22</u> 例）が FAS とされた。FAS のうち、治験中断前に登録され、本薬－標準治療集団に無作為割付けされたが、本薬が入手できなかったために標準治療－本薬の順で治験薬の投与を受けた 1 例を除く <u>46</u> 例（ <u>25</u> 例、21 例）が mFAS とされ、	無作為化された 48 例（標準治療－本薬集団 <u>25</u> 例、本薬－標準治療集団 <u>23</u> 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。後天性 TTP であることが判明した 1 例を除く 47 例（ <u>24</u> 例、 <u>23</u> 例）が FAS とされた。FAS のうち、治験中断前に登録され、本薬－標準治療集団に無作為割付けされたが、本薬が入手できなかったために標準治療－本薬の順で治験薬の投与を受けた 1 例及び本薬－標準治療の投与順序に割り付けられたが実際には標準治療－本薬の順で投与を受けた 1 例を除く <u>45</u> 例（ <u>24</u> 例、21 例）が mFAS とされ、																																										
9	21 ～ 22	無作為化された 48 例 <sup>15)</sup> の年齢による内訳は、標準治療－本薬集団で 18 歳以上 <u>19</u> 例、12 歳以上 18 歳未満 3 例、6 歳以上 12 歳未満 3 例、6 歳未満 1 例であり、本薬－標準治療集団で 18 歳以上 <u>17</u> 例、	無作為化された 48 例 <sup>15)</sup> の年齢による内訳は、標準治療－本薬集団で 18 歳以上 <u>18</u> 例、12 歳以上 18 歳未満 3 例、6 歳以上 12 歳未満 3 例、6 歳未満 1 例であり、本薬－標準治療集団で 18 歳以上 <u>18</u> 例、																																										
10	4 ～ 7	第 1・2 期併合の標準治療下で <u>4/46</u> 例 9 件（12 歳以上の患者 3 例、12 歳未満の患者 1 例）、本薬投与下で <u>0/45</u> 例 0 件、第 3 期の標準治療下で <u>2/45</u> 例 5 件（12 歳以上の患者 1 例、12 歳未満の患者 1 例）に対して行われた。第 1～3 期における本薬の投与頻度は、76%（ <u>35/46</u> 例：12 歳以上の患者 <u>28</u> 例、12 歳未満の患者 7 例）の患者が Q2W、20%（ <u>9/46</u> 例：12 歳以上の患者 8 例、12 歳未満の患者 1 例）	第 1・2 期併合の標準治療下で <u>4/45</u> 例 9 件（12 歳以上の患者 3 例、12 歳未満の患者 1 例）、本薬投与下で <u>0/44</u> 例 0 件、第 3 期の標準治療下で <u>2/44</u> 例 5 件（12 歳以上の患者 1 例、12 歳未満の患者 1 例）に対して行われた。第 1～3 期における本薬の投与頻度は、76%（ <u>34/45</u> 例：12 歳以上の患者 <u>27</u> 例、12 歳未満の患者 7 例）の患者が Q2W、20%（ <u>9/45</u> 例：12 歳以上の患者 8 例、12 歳未満の患者 1 例）																																										
10	表 6	・全患者	・全患者																																										
		<table><tr><th colspan="2">第 1・2 期併合</th><th colspan="2">第 1 期</th><th colspan="2">第 2 期</th><th>第 3 期</th></tr><tr><td>標準治療（<u>46</u> 例）</td><td>本薬（<u>45</u> 例）</td><td>標準治療（<u>25</u> 例）</td><td>本薬（<u>21</u> 例）</td><td>本薬（<u>24</u> 例）</td><td>標準治療（<u>21</u> 例）</td><td>本薬（<u>45</u> 例）</td></tr><tr><td><math>\frac{0.04}{\pm}</math> <u>0.254</u> 1 (1)</td><td>0 0 (0)</td><td><math>\frac{0.07}{\pm}</math> <u>0.345</u> 1 (1)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td></tr></table>	第 1・2 期併合		第 1 期		第 2 期		第 3 期	標準治療（ <u>46</u> 例）	本薬（ <u>45</u> 例）	標準治療（ <u>25</u> 例）	本薬（ <u>21</u> 例）	本薬（ <u>24</u> 例）	標準治療（ <u>21</u> 例）	本薬（ <u>45</u> 例）	$\frac{0.04}{\pm}$ <u>0.254</u> 1 (1)	0 0 (0)	$\frac{0.07}{\pm}$ <u>0.345</u> 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	<table><tr><th colspan="2">第 1・2 期併合</th><th colspan="2">第 1 期</th><th colspan="2">第 2 期</th><th>第 3 期</th></tr><tr><td>標準治療（<u>45</u> 例）</td><td>本薬（<u>44</u> 例）</td><td>標準治療（<u>24</u> 例）</td><td>本薬（<u>21</u> 例）</td><td>本薬（<u>23</u> 例）</td><td>標準治療（<u>21</u> 例）</td><td>本薬（<u>44</u> 例）</td></tr><tr><td><math>\frac{0.04}{\pm}</math> <u>0.257</u> 1 (1)</td><td>0 0 (0)</td><td><math>\frac{0.07}{\pm}</math> <u>0.352</u> 1 (1)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td></tr></table>	第 1・2 期併合		第 1 期		第 2 期		第 3 期	標準治療（ <u>45</u> 例）	本薬（ <u>44</u> 例）	標準治療（ <u>24</u> 例）	本薬（ <u>21</u> 例）	本薬（ <u>23</u> 例）	標準治療（ <u>21</u> 例）	本薬（ <u>44</u> 例）	$\frac{0.04}{\pm}$ <u>0.257</u> 1 (1)	0 0 (0)	$\frac{0.07}{\pm}$ <u>0.352</u> 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)
		第 1・2 期併合		第 1 期		第 2 期		第 3 期																																					
標準治療（ <u>46</u> 例）	本薬（ <u>45</u> 例）	標準治療（ <u>25</u> 例）	本薬（ <u>21</u> 例）	本薬（ <u>24</u> 例）	標準治療（ <u>21</u> 例）	本薬（ <u>45</u> 例）																																							
$\frac{0.04}{\pm}$ <u>0.254</u> 1 (1)	0 0 (0)	$\frac{0.07}{\pm}$ <u>0.345</u> 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)																																							
第 1・2 期併合		第 1 期		第 2 期		第 3 期																																							
標準治療（ <u>45</u> 例）	本薬（ <u>44</u> 例）	標準治療（ <u>24</u> 例）	本薬（ <u>21</u> 例）	本薬（ <u>23</u> 例）	標準治療（ <u>21</u> 例）	本薬（ <u>44</u> 例）																																							
$\frac{0.04}{\pm}$ <u>0.257</u> 1 (1)	0 0 (0)	$\frac{0.07}{\pm}$ <u>0.352</u> 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)																																							
10	表 6	・12 歳以上	・12 歳以上																																										
		<table><tr><th colspan="2">第 1・2 期併合</th><th colspan="2">第 1 期</th><th colspan="2">第 2 期</th><th>第 3 期</th></tr><tr><td>標準治療（<u>38</u> 例）</td><td>本薬（<u>37</u> 例）</td><td>標準治療（<u>21</u> 例）</td><td>本薬（<u>17</u> 例）</td><td>本薬（<u>20</u> 例）</td><td>標準治療（<u>17</u> 例）</td><td>本薬（<u>37</u> 例）</td></tr><tr><td><math>\frac{0.05}{\pm}</math> <u>0.280</u> 1 (1)</td><td>0 0 (0)</td><td><math>\frac{0.08}{\pm}</math> <u>0.376</u> 1 (1)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td></tr></table>	第 1・2 期併合		第 1 期		第 2 期		第 3 期	標準治療（ <u>38</u> 例）	本薬（ <u>37</u> 例）	標準治療（ <u>21</u> 例）	本薬（ <u>17</u> 例）	本薬（ <u>20</u> 例）	標準治療（ <u>17</u> 例）	本薬（ <u>37</u> 例）	$\frac{0.05}{\pm}$ <u>0.280</u> 1 (1)	0 0 (0)	$\frac{0.08}{\pm}$ <u>0.376</u> 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	<table><tr><th colspan="2">第 1・2 期併合</th><th colspan="2">第 1 期</th><th colspan="2">第 2 期</th><th>第 3 期</th></tr><tr><td>標準治療（<u>37</u> 例）</td><td>本薬（<u>36</u> 例）</td><td>標準治療（<u>20</u> 例）</td><td>本薬（<u>17</u> 例）</td><td>本薬（<u>19</u> 例）</td><td>標準治療（<u>17</u> 例）</td><td>本薬（<u>36</u> 例）</td></tr><tr><td><math>\frac{0.05}{\pm}</math> <u>0.283</u> 1 (1)</td><td>0 0 (0)</td><td><math>\frac{0.09}{\pm}</math> <u>0.385</u> 1 (1)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td><td>0 0 (0)</td></tr></table>	第 1・2 期併合		第 1 期		第 2 期		第 3 期	標準治療（ <u>37</u> 例）	本薬（ <u>36</u> 例）	標準治療（ <u>20</u> 例）	本薬（ <u>17</u> 例）	本薬（ <u>19</u> 例）	標準治療（ <u>17</u> 例）	本薬（ <u>36</u> 例）	$\frac{0.05}{\pm}$ <u>0.283</u> 1 (1)	0 0 (0)	$\frac{0.09}{\pm}$ <u>0.385</u> 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)
		第 1・2 期併合		第 1 期		第 2 期		第 3 期																																					
標準治療（ <u>38</u> 例）	本薬（ <u>37</u> 例）	標準治療（ <u>21</u> 例）	本薬（ <u>17</u> 例）	本薬（ <u>20</u> 例）	標準治療（ <u>17</u> 例）	本薬（ <u>37</u> 例）																																							
$\frac{0.05}{\pm}$ <u>0.280</u> 1 (1)	0 0 (0)	$\frac{0.08}{\pm}$ <u>0.376</u> 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)																																							
第 1・2 期併合		第 1 期		第 2 期		第 3 期																																							
標準治療（ <u>37</u> 例）	本薬（ <u>36</u> 例）	標準治療（ <u>20</u> 例）	本薬（ <u>17</u> 例）	本薬（ <u>19</u> 例）	標準治療（ <u>17</u> 例）	本薬（ <u>36</u> 例）																																							
$\frac{0.05}{\pm}$ <u>0.283</u> 1 (1)	0 0 (0)	$\frac{0.09}{\pm}$ <u>0.385</u> 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)	0 0 (0)																																							

<sup>35)</sup> 初回承認時に本剤の有効性及び安全性を評価する際の主たる根拠とされた試験成績

17 表 12

・12歳以上				・12歳以上			
	第1・2期併合		第3期		第1・2期併合		第3期
	標準治療 (38例)	本薬 (37例)	本薬 (37例)		標準治療 (37例)	本薬 (36例)	本薬 (36例)
急性 TTP イベント	<u>0.05±0.280</u> 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)	急性 TTP イベント	<u>0.05±0.283</u> 1 (1)	0 0 (0)	0 0 (0)
亜急性 TTP イベント	<u>0.25±0.783</u> 4 (5)	0 0 (0)	<u>0.07±0.284</u> 2 (2)	亜急性 TTP イベント	<u>0.26±0.793</u> 4 (5)	0 0 (0)	<u>0.07±0.287</u> 2 (2)
血小板減少症	<u>4.01±5.795</u> 18 (73)	<u>1.85±3.955</u> 9 (36)	<u>0.87±2.621</u> 9 (17)	血小板減少症	<u>4.07±5.862</u> 17 (72)	<u>1.90±3.998</u> 9 (36)	<u>0.90±2.654</u> 9 (17)
微小血管 障害性溶 血性貧血	<u>1.31±2.952</u> 11 (19)	<u>0.51±1.318</u> 6 (10)	<u>0.56±0.855</u> 12 (12)	微小血管 障害性溶 血性貧血	<u>1.34±2.985</u> 11 (19)	<u>0.52±1.334</u> 6 (10)	<u>0.58±0.862</u> 12 (12)
腎機能障 害	<u>0.25±1.094</u> 2 (5)	<u>0.40±1.496</u> 3 (8)	<u>0.06±0.367</u> 1 (3)	腎機能障 害	<u>0.26±1.108</u> 2 (5)	<u>0.41±1.516</u> 3 (8)	<u>0.06±0.373</u> 1 (3)
神経学的 症状	<u>1.35±4.302</u> 7 (28)	<u>0.87±3.197</u> 4 (18)	<u>1.06±2.527</u> 9 (24)	神経学的 症状	<u>1.38±4.356</u> 7 (28)	<u>0.90±3.239</u> 4 (18)	<u>1.09±2.557</u> 9 (24)
腹痛	<u>0.34±0.932</u> 5 (7)	<u>0.19±0.817</u> 2 (4)	<u>0.20±1.040</u> 2 (4)	腹痛	<u>0.35±0.943</u> 5 (7)	<u>0.20±0.828</u> 2 (4)	<u>0.21±1.054</u> 2 (4)
その他の TTP 症状	<u>0.88±1.738</u> 11 (18)	<u>0.34±1.026</u> 5 (7)	<u>0.49±1.534</u> 5 (12)	その他の TTP 症状	<u>0.90±1.755</u> 11 (18)	<u>0.35±1.039</u> 5 (7)	<u>0.50±1.554</u> 5 (12)

### 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、CTD 5.3.5.1-1 について、最終解析の前に実施されるべき症例採否の検討が不十分のまま最終解析が実施されていた。あらかじめ定めた手順に従い、適切な解析対象集団に基づく再解析を実施し、申請資料を修正する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

#### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出予定の修正された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 16 年 3 月 25 日まで）と設定する。

#### [効能・効果]

先天性血栓性血小板減少性紫斑病

(変更なし)

#### [用法・用量]

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

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

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

(取消線部削除)

[承認条件]

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

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADAMTS13	A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13	トロンボスポンジン 1 型モチーフを有するディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼ 第 13 番
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under ADAMTS13 activity-time curve	ADAMTS13 活性－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
$C_{ave}$	Average ADAMTS13 activity	平均 ADAMTS13 活性
$C_{ave, ss}$	Average ADAMTS13 activity at steady state	定常状態における $C_{ave}$
CL	Total body clearance	全身クリアランス
$CL_{cr}$	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
$C_{max}$	Maximum ADAMTS13 activity	最高 ADAMTS13 活性
$C_{max, ss}$	Maximum ADAMTS13 activity at steady state	定常状態における $C_{max}$
COVID-19	Coronavirus disease 2019	コロナウイルス感染症 2019
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ER	Exposure-response	曝露－反応
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FFP	Fresh frozen plasma	新鮮凍結血漿
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位用語
IU	International units	国際単位
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFAS	Modified full analysis set	修正した最大の解析対象集団
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
Q	Peripheral clearance	コンパートメント間のクリアランス
QW	Once weekly	週 1 回
Q2W	Every two weeks	隔週
Q3W	Every three weeks	3 週 1 回
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス
S/D	Solvent/Detergent	有機溶媒／界面活性剤
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{max}$	Time to maximum ADAMTS13 activity	最高 ADAMTS13 活性到達時間
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期

ULN	Upper Limit of normal	基準値上限
$V_c$	Central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
$V_p$	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アジンマ静注用 1500
本薬	—	アパダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）／ シナキサダムターゼ アルファ（遺伝子組換え）