目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
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
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中活性（濃度）－時間曲線下面積
AUC_{all}	area under the concentration-time curve from time zero to the last sampling point	投与後 0 時間から最終検体採取時点までの血漿中活性（濃度）－時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中活性（濃度）－時間曲線下面積
BLA	Biologic License Application	生物学的製剤承認申請
C_{ave}	average concentration	平均血漿中活性（濃度）
$C_{ave,168}$	average concentration from the given interval time zero to 168 h	投与後 0 から 168 時間までの平均血漿中活性（濃度）
$C_{ave,ss}$	average concentration at steady state	定常状態における平均血漿中活性（濃度）
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中活性（濃度）
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C_{trough}	trough concentration	血漿中トラフ活性（濃度）
cTTP	congenital thrombotic thrombocytopenic purpura	先天性血栓性血小板減少性紫斑病
EAER	exposure-adjusted event rate	曝露で調整した発現頻度
EAS	efficacy analysis set	有効性の解析対象集団
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
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 3-Level	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug Administration	米国食品医薬品局
FFP	fresh-frozen plasma	新鮮凍結血漿
FRETS-VWF73	fluorescence resonance energy transfer substrate composed of 73 amino acids from the A2 domain of von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子の A2 ドメインの 73 個のアミノ酸から構成される蛍光共鳴エネルギー転移基質
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の QOL
ICH	the International Council for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
IR	incremental recovery	上昇回収率
ISE	integrated summary of efficacy	統合概括有効性情報
ISS	integrated summary of safety	統合概括安全性情報
iTTP	immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura	後天性（免疫性）血栓性血小板減少性紫斑病
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAHA	microangiopathic hemolytic anemia	微小血管障害性溶血性貧血
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
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
[redacted]	[redacted]	[redacted]

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
PEQ	Patient Experience Questionnaire	－
PEX	plasma exchange	血漿交換
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PRO	patient reported outcome(s)	患者報告アウトカム
Q	glutamine	グルタミン
Q1W	once weekly	週 1 回
Q2W	once every 2 weeks	2 週に 1 回
Q3W	once every 3 weeks	3 週に 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QSP	Quantitative Systems Pharmacology	定量的システム薬理学
QTc	heart rate-corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
R	arginine	アルギニン
rADAMTS13	recombinant ADAMTS13	遺伝子組換え ADAMTS13
SF-36v2	36-Item Short Form Health Survey Version 2.0	－
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
TSQM-9	Abbreviated 9-item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	－
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
V_{ss}	steady-state volume of distribution	定常状態における分布容積
VWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子
VWF:RCo	von Willebrand factor: ristocetin cofactor	フォン・ヴィレブランド因子：リストセチンコファクター

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の概要

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。本剤を先天性血栓性血小板減少性紫斑病（先天性 TTP、cTTP）患者に投与することで ADAMTS13 活性を補充し、VWF－血小板微小血栓の自然発生を低減又は完全に防止し、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント、及び TTP 症状を低減又は完全に防止することが期待される。

2.5.1.2 申請効能・効果

申請効能・効果は以下のとおりである。

効能又は効果	先天性血栓性血小板減少性紫斑病

2.5.1.3 申請用法・用量

申請用法・用量は以下のとおりである。

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。

2.5.1.4 科学的背景

本項には概要を記載し、2.5.6.1 に詳細を記載した。

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。

これまでに、cTTP の治療を目的とした ADAMTS13 の定期補充を可能とする薬剤は欧州でも日本国内でも承認されていない。現在の標準治療は既存の血漿製剤の投与が中心であり、一時補充療法（オンデマンド療法）又は定期的な予防投与（定期補充療法）として用いられている。血漿製剤による治療の限界については 2.5.6.1 に記載した。

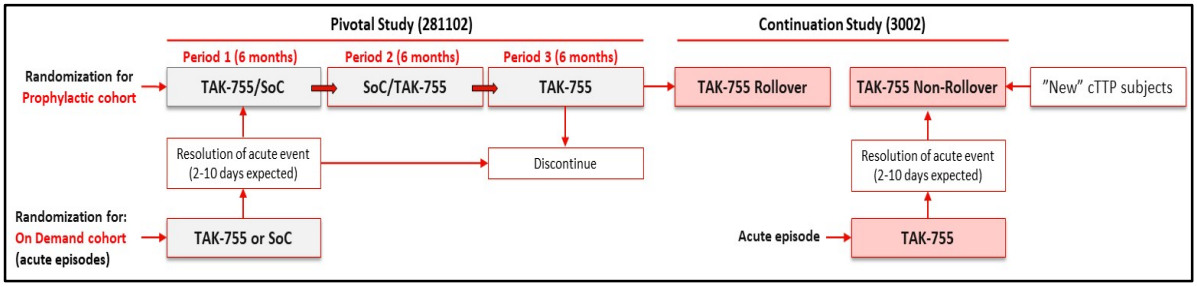
2.5.1.5 臨床開発プログラム

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。臨床データパッケージの詳細は 2.5.1.6 に記載した。

上記の 3 試験はすべて、医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、ヘルシンキ宣言の原則、米国連邦規則集、欧州臨床試験指令、並びに臨床試験の実施に関して適用されるその他の国／地域の規制及びガイドラインに関して、試験実施時点で有効な基準に従って実施されている。

臨床開発プログラムに含まれる 3 試験の試験デザイン（評価項目や用量選択を含む）は共通した cTTP 治療アプローチに基づいて設定した。この詳細は 2.5.6.1 に示した。本剤の cTTP を対象とした開発は各国の規制当局との綿密な協議に基づいて行われており、得られた助言は 281102 試験の最終的な試験デザイン及び臨床開発プログラムに反映した。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験の試験デザインの概要は図 2.5.1-1 及び以下に示すとおりである。



cTTP=congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; iCSR=interim analysis report; SoC=standard of care.
Note: "New cTTP Subjects" refers to any subject who entered prophylaxis treatment in Study 3002 and did not roll over from Study 281102.
Source: Study 281102 iCSR and Study 3002 iCSR.

図 2.5.1-1　281102 試験及び TAK-755-3002 試験の試験デザインの概略

281102 試験（第 3 相ピボタル試験）の概要

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ー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、本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。

本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。

本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験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。

TAK-755-3002 試験（第 3b 相試験）の概要

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。

2.5.1.6 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージには 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 試験を含めた（表 2.5.1-1）。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（表 2.5.1-2）。

表 2.5.1-1　主要な臨床データパッケージ

試験番号 相 実施地域 ステータス 添付資料番号	対象 試験デザイン	目的	用法・用量	登録被験者数	評価 ／ 参考
281101 試験 第 1 相 国際共同試験 完了 5.3.3.2-1	重度の先天性 ADAMTS13 欠乏患者（ADAMTS13 活性 6%未満）を対象として、3 用量での安全性（免疫原性を含む）及び薬物動態を評価する第 1 相、多施設共同、オープン、用量漸増試験。	安全性 薬物動態 用量探索	各コホートで規定された用量で TAK-755 を単回、静脈内投与する。 コホート 1：5 IU/kg コホート 2：20 IU/kg コホート 3：40 IU/kg	コホート 1：3 例 コホート 2：3 例 [a] （日本人 1 例） コホート 3：9 例（日本人 1 例）	評価
281102 試験 第 3 相 国際共同試験 実施中 5.3.5.1-1	重度の先天性 ADAMTS13 欠乏患者（ADAMTS13 活性 10%未満）を対象として、急性 TTP イベントの予防及び治療における TAK-755 の安全性及び有効性を評価する第 3 相、無作為化、対照、ピボタル試験。 第 1～3 期（各 6 ヵ月）で構成される。1 期及び 2 期は無作為化クロスオーバー期間であり、標準治療（血漿製剤による治療）、及び TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に登録の場合）を投与する。3 期ではすべての患者に TAK-755 [redacted] を投与する。	有効性 安全性 薬力学 薬物動態 同等性／同質性 HRQoL	定期補充療法コホート [b] 1 期・2 期： 実薬群）TAK-755 40 IU/kg を Q2W 又は Q1W で [c]、静脈内投与する。 対照薬群）FFP、S/D 処理されたプール血漿又は FVIII/VWF 濃縮製剤を治験担当医師が推奨するレジメンで静脈内投与する。Q2W 又は Q1W を強く推奨する。 3 期： TAK-755 40 IU/kg を Q2W 又は Q1W で [c]、静脈内投与する。 オンデマンド療法コホート 実薬群）TAK-755 を初回用量として 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、その後急性 TTP イベントの消失 2 日後まで 15 IU/kg を連日静脈内投与する。 対照薬群）治験担当医師が推奨する標準治療レジメンで連日投与する。	定期補充療法コホート 48 例 [d]（日本人 5 例） オンデマンド療法コホート 5 例 [d]（日本人の登録なし）	評価

表 2.5.1-1　主要な臨床データパッケージ（続き）

試験番号 相 実施地域 ステータス 添付資料番号	対象 試験デザイン	目的	用法・用量	登録被験者数	評価 ／ 参考
TAK-755-3002 試験 第 3b 相 国際共同試験 実施中 5.3.5.2-1	1）281102 試験を完了し、継続することに同意した患者（ロールオーバー患者）、及び 2）その他の患者（非ロールオーバー患者）を対象に、最長 3 年又は[redacted]まで TAK-755 を投与し、安全性及び有効性を評価する第 3b 相長期安全性継続試験。	安全性 有効性 薬物動態 薬力学 HRQoL	定期補充療法コホート TAK-755 40 IU/kg を Q2W 又は Q1W で [e]、静脈内投与する。 オンデマンド療法コホート TAK-755 を初回用量として 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、その後急性 TTP イベントの消失 2 日後まで 15 IU/kg を連日静脈内投与する。	定期補充療法コホート ロールオーバー患者：29 例 [f]（日本人 5 例） 非ロールオーバー患者：7 例 [f]（日本人の登録なし） オンデマンド療法コホート なし	評価

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、HRQoL=健康に関連した生活の質、FFP=新鮮凍結血漿、FVIII=血液凝固第 VIII 因子、S/D=有機溶媒／界面活性剤、Q2W=2 週に 1 回、Q1W=週 1 回、TTP=血栓性血小板減少性紫斑病、VWF=フォン・ヴィレブランド因子。

a) 本コホートには 4 例が登録されたが、うち 1 例は投与前に試験を中止した。

b) 記載した用法・用量以外に、亜急性 TTP イベントが発現した際に TAK-755 又は標準治療を 1～2 回追加投与可能とした。

c) FFP 又は S/D 処理された血漿の投与を Q1W で受けていた者には Q1W で開始し、その他の者には Q2W で開始するものとした。

d) 無作為化された症例数。

e) ロールオーバー患者の場合、281102 試験の終了時と同一の初回用量及びレジメンで開始するものとした。非ロールオーバー患者の場合、拡大アクセスプログラムから登録された患者については当該プログラム終了時点の用量で継続可能とし、投与を受けた経験のない患者については、1）試験参加前に FFP 又は S/D 処理された血漿の投与を Q1W で受けていた者には Q1W で開始する、2）FVIII:VWF 製剤の投与を受けていた者は、Q1W 以上の頻度で受けていた場合は治験責任医師の判断で Q1W 又は Q2W、その他の場合は Q2W で開始する、3）その他のすべての者は Q2W で開始するとした。

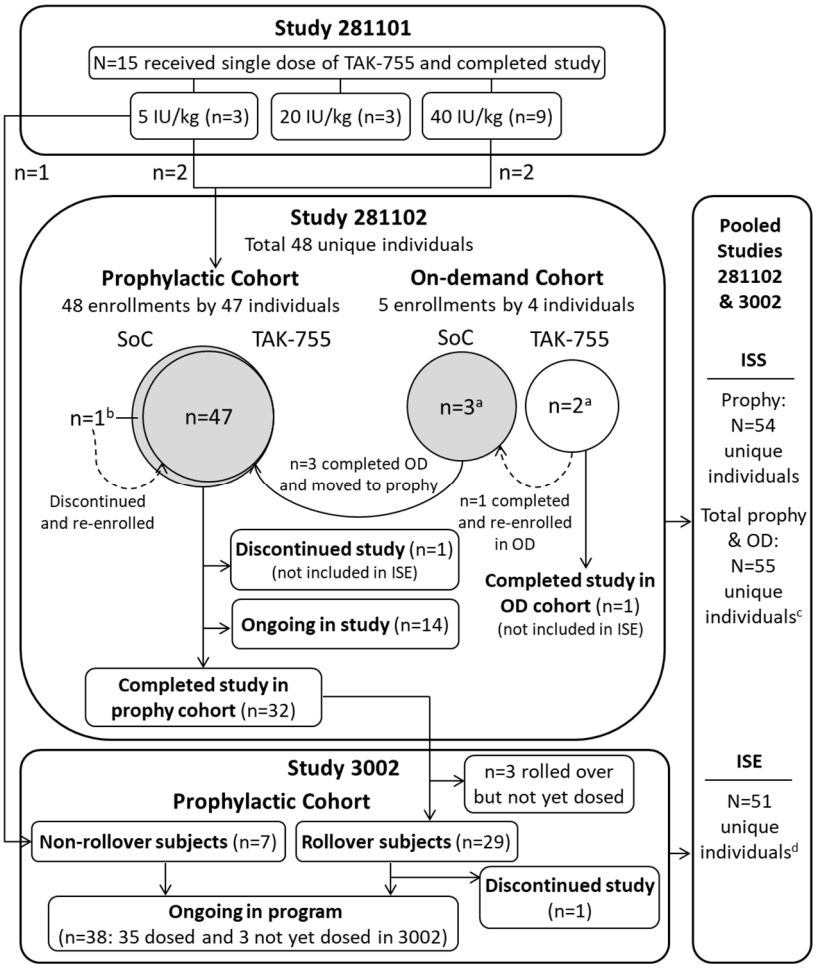
f) 登録され 1 回以上 TAK-755 の投与を受けた症例数。

表 2.5.1-2　臨床データパッケージに含めた補足的なエビデンス

資料名	概要	資料区分
Real World Evidence Study （m5.3.5.4-1）	2009 年から 2020 年に収集された血漿製剤の投与を受けた cTTP 患者 25 例（成人 60%、女性 68.0%）のリアルワールドデータ。患者は 1～67 歳であり、多施設の後ろ向きカルテレビューに参加した。患者は cTTP に対する標準治療の定期補充療法を受けており、281102 試験の登録患者と同様の患者背景を有していた。標準治療による定期補充療法の平均期間は 6.6 年（標準偏差 4.1 年、範囲：0.30～12 年）であった。 急性 TTP イベントの平均年間発現率を TAK-755 の第 3 相試験と同一の定義を用いて評価した。	参考
Compassionate Use （m5.3.5.4-2）	臨床試験以外で TAK-755 の投与を受けた cTTP 患者 9 例（生後 36 時間～72 歳の成人 5 例、小児 4 例／全員女性）の有効性及び安全性のデータを含む。	参考
Patient Experience Report （m5.3.5.4-3）	14 名の患者と 1 名の介護者に cTTP と共に生きるうえでの課題に関してインタビューを行った。	参考

中間解析のデータカットオフ時点の各試験及び統合解析での患者の流れを図 2.5.1-2 示す。cTTP 患者を対象とした試験では、合計 65 例が TAK-755 の投与を受けた。第 3 相 281102 試

験では、重複を含まない 48 例が定期補充療法コホート又はオンデマンド療法コホートで TAK-755 の投与を受けた。このうち 32 例が試験を完了し（すなわち TAK-755 の投与を 12 ヵ月以上受けた）、29 例が TAK-755-3002 試験に移行し、3 例が TAK-755-3002 試験の初回投与を待っていた。加えて、TAK-755-3002 試験ではさらに 7 例の患者を直接組み入れた。本申請資料では、ピボタル試験である 281102 試験を完了した後に TAK-755-3002 試験に移行した患者を「ロールオーバー患者」（治験実施計画書では「投与経験あり」）と記載し、281102 試験を完了せずに TAK-755-3002 試験に移行した患者を「非ロールオーバー患者」（治験実施計画書では「投与経験なし」）と記載する。これらの非ロールオーバー患者には、TAK-755 の投与を受けたことがない患者に加え、281101 試験で投与を受けた患者（1 例）を含む 281102 試験完了以外の方法で TAK-755 の投与を受けた経験のある患者を許容するものとした。



FVIII=factor VIII; ISE=integrated summary of efficacy; ISS=integrated summary of safety; iTTP=immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura, n=number of subjects; OD=on demand; prophy=prophylaxis; SAF=safety analysis set; S/DTP=solvent/detergent treated plasma; SoC=standard of care

a One individual enrolled in the OD cohort twice, receiving first OD TAK-755 (as Subject 281102-[redacted]) then OD SoC (as Subject 281102-[redacted]), and was thus counted in both the TAK-755 and the SoC OD treatment groups. This individual moved to the prophylactic cohort after completing the OD cohort.

b This individual was enrolled as Subject 281102-[redacted] in the OD cohort, finished OD treatment, moved to the prophylactic cohort (as [redacted]), discontinued by investigator decision after receiving only SoC prophylaxis following an allergic reaction to SoC in Period 1, re-enrolled under a different subject number ([redacted]), received a different SoC prophylaxis, and subsequently completed the study and continued into Study 3002. This individual was counted twice in the total number of subjects enrolled in the prophylactic cohort, including once as discontinuing ([redacted]) and once as completing ([redacted]) Study 281102.

c This includes 47 unique individuals in the 281102 prophylactic cohort, 1 unique individual in the 281102 OD cohort only, and 7 non-rollovers in 3002. Note that 1 subject with iTTP was dosed with TAK-755 and is included in this safety analysis population. Also note that safety analyses for the ISS were performed based on number of enrollments, not number of unique individuals.

d Subjects who were not included in the ISE: 281102-[redacted] (not confirmed cTTP), 281102-[redacted] (OD exposure only), 281102-[redacted] (enrolled but not yet dosed with TAK-755 prophylaxis), and 281102-[redacted] (enrolled in prophylactic cohort but not yet dosed in Period 1). Note that for the ISE, the number of enrollments was equal to the number of unique individuals.

Source: Module 2.7.4, Section 1.2.1.1

図 2.5.1-2　281101 試験、281102 試験（中間解析）、TAK-755-3002 試験（中間解析）及び有効性／安全性の統合解析（281102 試験及び TAK-755-3002 試験）のデータフロー

臨床データパッケージに含まれない進行中又は完了済の臨床試験

2023 年 5 月時点で、本申請の臨床データパッケージに含め得た臨床試験以外に以下の本剤の企業主導試験が進行中又は完了済である。

（1）後天性（免疫原性）TTP（iTTP）を対象とした試験

・SHP655-201 試験：1 日 1 回の血漿交換（PEX）と標準的な免疫抑制療法に補助療法として 1 日 1 回の TAK-755 を併用したときと併用しないときの安全性及び ADAMTS13 と抗体の薬物動態／薬力学関係を評価する第 2 相、多施設共同、無作為化、3 群、二重盲検、プラセボ対照試験。

（2）鎌状赤血球症を対象とした試験

・SHP655-101 試験：鎌状赤血球症患者を対象とした TAK-755 の第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量漸増、安全性及び薬物動態／薬力学試験。

2.5.1.7 規制当局との協議

（1）国内

以下の相談を医薬品医療機器総合機構と実施した。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 [redacted] 相国際共同試験である [redacted]、平成 2[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted] [redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]）を実施した（1.13.2.1）。

・第 [redacted] 相国際共同試験である [redacted]、平成 2[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、[redacted] [redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]）を実施した（1.13.2.2）。

・[redacted]するために、令和 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施した（1.13.2.3）。

・[redacted]するために、令和 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted] [redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]）を実施した（1.13.2.4）。

・[redacted]、令和 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]）（1.13.2.5）、並びに令和 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（記録なし）を実施した。

（2）海外

本剤は米国及び欧州で承認申請を実施済であり、2023 年 11 月現在、米国では承認済、欧州では審査中である。以下にそれぞれの詳細を記載した。なお、米国、欧州のいずれにおいても本剤は希少疾病用医薬品として 2008 年に指定を取得している（表 2.5.1-3）。

1）米国

米国では 2023 年 3 月 17 日に生物学的製剤承認申請（BLA 申請）を行った。この [redacted] [redacted]、米国食品医薬品局（米国 FDA）との間で [redacted] meeting を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

に実施し、[redacted]及び[redacted]について了解を得た。2023 年 11 月 9 日に米国 FDA より承認を取得した。

2）欧州

欧州では2023 年 4 月 17 日に製造販売承認申請を行った。この[redacted]、[redacted]及び[redacted]に関して[redacted]を行い、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]を受領している。

表 2.5.1-3　TAK-755 の海外での希少疾病用医薬品指定状況

地域	指定番号	指定日	対象疾患
米国	08-2622	2008 年 7 月 29 日	先天性、後天性、原発性及び二次性を含む血栓性血小板減少性紫斑病の治療
	08-2652	2008 年 7 月 29 日	先天性、後天性、原発性及び二次性を含む血栓性血小板減少性紫斑病の予防
欧州	EU/3/08/588	2008 年 12 月 3 日	血栓性血小板減少性紫斑病の治療

2.5.1.8 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.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項では、TAK-755 製剤開発の概要、cTTP 患者を対象とする臨床開発プログラムで、臨床検体の分析に用いた生体試料分析法及び薬物動態に基づく同等性／同質性評価の要約を示す。cTTP 患者への使用に対する本申請は、3 つの臨床試験（281101 試験、281102 試験及び TAK-755-3002 試験）により評価した（2.7.1）。

TAK-755 製剤は、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株を用いて製造する。開発当初は[redacted]が、臨床開発中の 2020 年に、商業化可能性を[redacted]するため[redacted]された。この[redacted]に、製品の安全性に影響を及ぼす可能性のある[redacted]の変更は確認されていない（2.7.1.1.1）。

TAK-755 の臨床試験では、薬物動態の指標として ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量を評価するために生体試料分析が行われており、それらの分析法についてガイドラインに従ってバリデーションを実施し、性能特性（感度、特異性、真度及び精度等）が十分であることが確認された。（2.7.1.1.2）。

TAK-755 は静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティ試験は実施していない。

第 3 相ピボタル試験（281102 試験）の PK-II 期として、TAK-755 [redacted]と TAK-755 [redacted]の間で薬物動態に基づく同等性／同質性評価を実施し、その結果から TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の製剤間で、cTTP 患者集団に対する臨床的有効性及び安全性の互換性が裏付けられた（2.7.1.2.2.1）。

2.5.2.1 製剤

TAK-755 製剤の有効成分は遺伝子組換え ADAMTS13（rADAMTS13）酵素であり、製剤開発の概要については 2.7.1.1.1 に示す。

TAK-755 の有効成分である rADAMTS13 はヒト又は動物由来物質を含まない培地により CHO 細胞によって発現される。製造工程全体を通じて、ヒト又は動物由来物質は使用しない。翻訳後修飾の点から、発現する rADAMTS13 の一定で均一な品質を確保するため[redacted]を用いた。

rADAMTS13 の精製プロセスは、[redacted]の精製工程ではなく、[redacted]方法で利用可能な樹脂を使用するクロマトグラフィーにより行われる。製品の安全性を確保するため、下流工程では 2 つの独立したウイルス不活化／除去工程〔[redacted]及び[redacted]ろ過（[redacted]）〕を採用している。

本剤の包装の詳細については 2.7.1.1.1 に示す。

TAK-755 は 2 種類の rADAMTS13 の混合物である。1 つは rADAMTS13 天然型（以下、Q97 天然型）で、もう 1 つは天然型の第 97 番のアミノ酸がグルタミン（Q）からアルギニン（R）に置換された変異型（以下、R97 変異型）である。Q97 天然型及び R97 変異型、それぞれの構造的及び機能的特性解析を行った結果、Q97 天然型及び R97 変異型は同様の物理化学的、生物物理学的及び生物学的性質を有することが示された。したがって、Q97 天然型及び R97 変異型の両方が存在することで、製品の機能性に悪影響を及ぼすことはないと考えられる（2.3.S.3）。

本剤の成分一覧を表 2.5.2.1-1 に示す。本剤は表示量 5 mL の注射用水で溶解する。

表 2.5.2.1-1　製剤の成分一覧

成分	バイアル当たりの量 (a)
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）(rADAMTS13)	1590 IU (1500 IU(b))
塩化ナトリウム	9.4 mg
塩化カルシウム水和物	1.6 mg
L-ヒスチジン	16.7 mg
D-マンニトール	161.4 mg
精製白糖	53.8 mg
ポリソルベート 80	2.7 mg
塩酸	[redacted]
水酸化ナトリウム	[redacted]

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
(a)　バイアル当たりの充てん重量は [redacted] g であり、過量充てんを含む
(b)　過量充てんを含まない力価（Nominal）
Source：2.3.P.1 表 2.3.P.1-1

2.5.2.2 生体試料分析法

VWF 切断プロテアーゼ ADAMTS13 は、Tyr 1605 と Met 1606 の間の A2 ドメインで VWF を切断する血漿亜鉛メタロプロテアーゼであり、切断産物として 176 kDa 及び 140 kDa のホモ二量体並びに接着性の低いより小さな VWF 多量体を生成する。ADAMTS13 は、VWF の止血活性を調節することにより、一次止血で重要な役割を果たす。

ADAMTS13 活性は、いずれの試験でも VWF の A2 ドメインの 73 個のアミノ酸からなる蛍光共鳴エネルギー転移基質（FRETS-VWF73）活性アッセイにより測定した。ADAMTS13 タンパク質濃度は、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）により測定した。これらの分析法の詳細及びバリデーションについては 2.7.1.1.2 を参照のこと。

免疫原性試験は、一般的なガイドライン及び Committee for Medicinal Products for Human Use 2007[1][2][3]に記載された推奨事項に従って実施した。免疫原性評価を裏付ける生体試料分析及びその詳細な方法については 2.7.2.4.1 を参照のこと。

TAK-755 免疫原性は、抗 rADAMTS13 結合抗体及び ADAMTS13 に対する中和抗体を測定することにより評価した。第 1 相試験では、免疫原性リスクをモニタリングするため、すべての免疫原性評価用検体について、抗 rADAMTS13 中和抗体及び抗 rADAMTS13 結合抗体の有無を検査した。第 3 相試験である 281102 試験及び TAK-755-3002 試験では、TAK-755 免疫原性の評価に段階的アプローチを用いた。スクリーニング来院時に、血漿由来 ADAMTS13 に対する中和抗体を検査し、被験者組入れの適格性を判定した。組入れ後、TAK-755 の免疫原性評価用検体すべてについて、最初に抗 rADAMTS13 結合抗体（「ADAMTS13 に対する総結合抗体」ともいう）の有無を検査した。結合抗体検査が陽性であることが確認された場合、結合抗体の力価、血漿由来 ADAMTS13 に対する中和抗体の有無、及び rADAMTS13（TAK-755）に対する中和抗体の有無について検体をさらに評価した。

281101 試験及び 281102 試験では、最終製剤中に微量含まれる可能性のある CHO タンパク質の免疫原性を評価するため、抗 CHO タンパク質抗体を測定するための検体も採取した。

2.5.2.3 TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] との同等性／同質性評価比較

TAK-755 [redacted] 40 IU/kg 及び TAK 755 [redacted] 40 IU/kg を投与したとき（281102 試験 PK-II 期）の ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータに基づき、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間の同等性／同質性を評価した。結果の詳細は 2.7.1.2.2 及び 2.7.2.2.2 (2) 1)②を参照のこと。ADAMTS13 活性に基づく血漿中活性（濃度）－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中活性（濃度）（C_{max}）のいずれにおいても TAK-755 [redacted] に対する TAK-755 [redacted] の幾何平均比（表 2.7.1.2-1）とその 90%信頼区間は、生物学的同等性の一般的な基準である 80%～125%の範囲内であった。また、ADAMTS13 抗原量の薬物動態パラメータについても、TAK-755 [redacted] 40 IU/kg と TAK-755 [redacted] 40 IU/kg との間で同様の結果が認められた。これらの ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態成績に基づき、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間の同等性／同質性が裏付けられた。

この薬物動態に基づく同等性／同質性評価の結果及び製造工程の開発の経緯（3.2.S.2.6）に記載した同等性／同質性評価の結果により、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間の同等性／同質性が示されたことから、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間での cTTP 患者集団に対する有効性（2.7.3）及び安全性（2.7.4）の互換性が示された。

2.5.2.4 参考文献

[1] Jaki T, Lawo JP, Wolfsegger MJ, Singer J, Allacher P, Horling F. A formal comparison of different methods for establishing cut points to distinguish positive and negative samples in immunoassays. J Pharm Biomed Anal. 2011;55(5):1148-56.

[2] Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.

[3] Whelan SFJ, Hofbauer CJ, Horling FM, Allacher P, Wolfsegger MJ, Oldenburg J, et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. Blood. 2013;121(6):1039-48.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項では、2.7.2 に詳述した臨床薬理データの要約及び主な結論を示す。

本剤の薬物動態及び薬力学は、cTTP 患者を対象として、完了した第 1 相 first-in-human 試験（281101 試験）並びに実施中の第 3 相ピボタル試験（281102 試験）及び第 3b 相継続試験（TAK-755-3002 試験）で評価した。各試験の試験デザイン、投与レジメン、薬物動態及び薬力学の評価対象、並びに関連する検体採取の種類を含む臨床試験の概要は表 2.7.2.1-1 に示す。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験で得られた TAK-755 投与による臨床的有用性及び TAK-755 と標準治療薬との差についてさらに定量的に評価するため、統合データを用いたモデリング及びシミュレーション〔母集団薬物動態解析、曝露－反応解析及び定量的システム薬理学（QSP）解析〕を実施した（図 2.7.2.3-1）。個々の試験結果に加えて、統合解析の結果から ADAMTS13 活性の曝露量、TAK-755 及び臨床効果との因果関係が確立された。臨床症状のハザードは ADAMTS13 活性依存的に低下し、TAK-755 40 IU/kg 投与後の ADAMTS13 活性は標準治療時と比較して一貫して高いことから、標準治療より高い臨床的有効性が示された。さらに、ADAMTS13 と臨床効果との因果関係が確立したことにより、cTTP 患者における総合的評価及び良好な臨床的有用性・リスク評価が示された（2.5.6）。

標準治療時と比較して TAK-755 投与時の ADAMTS13 活性の曝露量は約 5 倍高く、個体間変動は小さかった。同様に、ADAMTS13 活性が 10%以上である期間は、標準治療時と比較して長かった。TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間の同等性／同質性評価では、ADAMTS13 活性及び ADAMTS13 抗原量の薬物動態成績に基づき TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] 間の同等性／同質性が示された（2.5.2）。上昇回収率（IR）を考慮すると、ADAMTS13 活性及び抗原量（タンパク質濃度）の薬物動態特性は治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）にかかわらず類似していると考えられた。TAK-755 [redacted] 投与後の ADAMTS13 活性の薬物動態は時間非依存的であることが示された。主な薬物動態の結果は 2.5.3.1 を参照のこと。

成人、青年及び小児患者に TAK-755 を投与したとき及び標準治療薬を投与したときの ADAMTS13 活性のデータを用いた母集団薬物動態解析では、cTTP 患者における ADAMTS13 活性の薬物動態について 2-コンパートメントモデルを構造モデルとして評価した。母集団薬物動態解析は、TAK-755 及び標準治療薬を実際の体重に基づいた実投与量で投与され、少なくとも 1 点以上 ADAMTS13 活性が定量可能であった患者の薬物動態評価用検体を用いて実施した。この母集団薬物動態解析により、ADAMTS13 の薬物動態に影響を及ぼす外因性要因として、投与頻度〔2 週に 1 回（Q2W）又は週 1 回（Q1W）〕及び治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）などがモデルに組み込まれた。また、体重以外の ADAMTS13 活性の薬物動態に対する内因性要因〔年齢、性別、人種、血液型、ベースライン時のビリルビン及びベースライン時の推算糸球体ろ過量（eGFR）〕の影響はないと考えられた。小児患者（12 歳未満）に TAK-755 を体重換算用量で静脈内投与後の ADAMTS13 活性の曝露量は 12 歳以上の曝露量と同程度と考えられた。母集団薬物動態解析の主な結論については 2.5.3.3.1 を参照のこと。

TAK-755 又は標準治療薬投与後の ADAMTS13 活性と TTP 症状の発現率との関係を評価するため、曝露－反応モデルを構築した。個別の TTP 症状の発現件数に対する曝露－反応解析の結果は、第 3 相試験の有効性の結果と一致していた（2.7.2.3.4）。曝露－反応解析の結果、推奨用法・用量である TAK-755 40 IU/kg を Q2W 又は Q1W で投与するとき、TAK-755 が ADAMTS13 活性に依存して標準治療よりも血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の

ハザードを低下させることが示唆された。曝露－反応解析の主な結論については 2.5.3.3.2 を参照のこと。

生物学的及び作用機序に基づく QSP 解析から、TAK-755 40 IU/kg を静脈内投与したとき、投与頻度（Q2W 又は Q1W）にかかわらず cTTP 患者集団における血小板減少症のリスクを低下させることが示唆された。この結果は、281102 試験の結果とよく一致していた。さらに、281102 試験のクロスオーバー期間（1 期及び 2 期）で得られた血小板数データに基づくシミュレーションでは、治療法の切替え時に、以前の治療法の投与レジメンによる予防効果が残存するキャリーオーバー効果が予測された。主な QSP の結論については 2.5.3.3.3 を参照のこと。

2.5.3.1 薬物動態

第 3 相試験（281102 試験）での ADAMTS13 の薬物動態パラメータは第 1 相試験（281101 試験）での薬物動態パラメータと同程度であり、cTTP 患者に対して TAK-755 を Q2W 又は Q1W で投与することの妥当性を裏付けた。TAK-755 投与時のノンコンパートメント解析（NCA）に基づく薬物動態パラメータの要約を以下に示す。詳細は 2.7.2.2 及び 2.7.2.3 を参照のこと。

第 1 相試験 281101 では、cTTP 患者に TAK755 を 5～40 IU/kg の用量範囲で単回静脈内投与したときの ADAMTS13 活性及び抗原量の薬物動態はいずれも二相性の消失を示した。また、概ね用量比例性を示した。TAK-755 を 40 IU/kg で単回静脈内投与後の、C_{max} 及び投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中活性（濃度）－時間曲線下面積（AUC_{∞}）、全身クリアランス（CL）、定常状態における分布容積（V_{ss}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は、それぞれ 1.0 IU/mL、54.5 IU*h/mL、65.2 mL/h、5300 mL 及び 60.5 時間であった。

第 3 相ピボタル試験（281102 試験）の PK-I 期における、TAK-755 40 IU/kg 静脈内投与後の ADAMTS13 活性の C_{max} 及び投与後 0 時間から最終検体採取時点までの血漿中活性（濃度）－時間曲線下面積（AUC_{all}）の平均値（それぞれ 1.0 IU/mL 及び 44.4 IU*h/mL）は、標準治療薬投与後の平均値（それぞれ 0.19 IU/mL 及び 10.6 IU*h/mL）の約 5 倍であった。TAK-755 投与後の ADAMTS13 活性が 10%以上である期間及び投与後 0 時間から 168 時間までの平均血漿中活性（濃度）（$C_{ave,168}$）の平均値（それぞれ 5.2 日間及び 0.26 IU/mL）はいずれも、標準治療薬投与後の平均値（それぞれ 1.7 日及び 0.07 IU/mL）よりも約 3～4 倍高かったことから、TAK-755 投与後の ADAMTS13 活性の曝露量パラメータは、標準治療薬投与後とは異なることが示唆された。TAK-755 40 IU/kg 投与後の NCA に基づく ADAMTS13 活性の CL、V_{ss} 及び $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 61.6 mL/h、3844 mL 及び 47.1 時間であった。

TAK-755 投与後（TAK-755 [redacted] 又は TAK-755 [redacted]、PK-I 期及び PK-II 期）の ADAMTS13 抗原量及び ADAMTS13 活性の NCA に基づく薬物動態パラメータは、年齢層間（6 歳未満、6～11 歳、12～17 歳及び 18 歳以上）で概ね同程度であった（2.7.2.2.2）。TAK-755 [redacted] 投与後（PK-I 期）の ADAMTS13 活性の C_{max} の平均値は、6～11 歳で 0.93 IU/mL、12～17 歳で 0.94 IU/mL、18 歳以上で 1.0 IU/mL であった。また、IR の平均値は 6～11 歳、12～17 歳及び 18 歳以上の年齢区分間でそれぞれ 0.023、0.023 及び 0.025 IU/mL/IU/kg であった。

281102 試験の PK-I 期から TAK-755 40 IU/kg 投与後の ADAMTS13 活性の曝露量（AUC 及び C_{max}）のばらつきは、標準治療薬投与後が 46%～130%であったのに対して 20%～25%であ

ったことから、TAK-755 投与時の ADAMTS13 活性の曝露量（AUC 及び C_{max}）は高く、ばらつきが小さいことが示された。

また、281102 試験の PK-III 期で得られたデータから TAK-755 の薬物動態の時間非依存性が示された。

急性及び亜急性 TTP イベントに対するオンデマンド療法コホートでは、標準治療薬投与後の ADAMTS13 活性の C_{max} は 0.1～0.4 IU/mL の範囲であったが、TAK-755 投与後の ADAMTS13 活性はより高く、正常範囲内（活性 80%又は 0.8 IU/mL 超）であった。TAK-755 のオンデマンド投与のレジメンにより、急性期の疾患における速やかな正常な ADAMTS13 活性レベルへの到達と治療期間中の ADAMTS13 の活性レベルの維持が期待できる（2.5.4.4）。

2.5.3.2 薬力学

VWF リストセチンコファクター（RCo）活性、VWF 抗原量及び VWF 切断産物について薬力学の評価を行った。TAK-755 投与により、健康被験者における内因性 ADAMTS13 と同様の薬理学的作用、特に VWF 切断能が得られることが裏付けられた。薬力学の結果の詳細は 2.7.2.2 を参照のこと。

281101 試験及び 281102 試験において TAK-755 を静脈内投与したとき、VWF:RCo 活性及び VWF 抗原量のベースラインからの低下の平均値は、いずれも 1～2 日までの時点で約 15%～25%であった。これらの低下は一過性であり、281102 試験における標準治療薬投与後の低下と同程度であった（2.7.2.2.2）。

TAK-755 投与と標準治療間の VWF の増加による効果の違いを明らかにするため、ADAMTS13 活性に対する VWF:RCo 活性の比及び ADAMTS13 活性に対する VWF 抗原量の比の中央値を用いて、TAK-755 が TTP 症状発現の既知のトリガーである、感染、外傷及び妊娠のような循環血中の VWF の増加を伴う状況下での予防効果を評価した[1][2]。ADAMTS13 と VWF の間の比の時間的推移については、標準治療薬投与時と比較して TAK-755 投与時で明らかな違いが認められ、ベースライン値への復帰は TAK-755 より標準治療の方が速かった。この評価結果から、標準治療薬と比較して TAK-755 では VWF 抗原量及び活性に比して多くの ADAMTS13 が曝露されるため、疾病中における VWF の増加に対する予防的な適用の可能性が示唆された。

VWF 切断産物は、281101 試験ではすべての患者（100%）で TAK-755 投与後 48 時間後までに確認され、281102 試験では 50%以上の患者で TAK-755 投与後 72 時間後まで確認された。

2.5.3.3 モデリング及びシミュレーション解析

統合データを用いたモデリング及びシミュレーション（母集団薬物動態解析、曝露－反応解析及び QSP 解析）を実施し、cTTP 患者での TAK-755 の臨床的有用性の評価の裏付けとした（2.7.2.3）。これらの解析の結果から、成人及び青年の cTTP 患者に対する TAK-755 の推奨用量が裏付けられた（2.5.4.4）。

2.5.3.3.1 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析に関する重要な所見を以下に示す。詳細は 2.7.2.3.3 を参照のこと。

- 281101 試験、281102 試験及び TAK-755-3002 試験から得られたデータに基づく母集団薬物動態解析の結果、TAK-755 又は標準治療薬を静脈内投与後の ADAMTS13 活性の薬物動態は 2-コンパートメントモデルにより記述できた。
- 成人、青年期及び小児患者（65 例）のデータに基づき体重の影響を考慮して解析した結果、年齢は統計学的に有意な共変量ではなかった。また、ADAMTS13 活性の曝露量は 12 歳以上と 12 歳未満の患者で同程度と考えられた〔2.7.2.3.3.1（2）〕。
- 人種、性別、血液型、ベースラインのビリルビン及びベースラインの eGFR を含むその他の内因性要因についても、ADAMTS13 の薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。したがって、体重換算用量での投与後に、これらの内因性要因に基づく更なる用量調節は不要と考えられる。
- 外因性要因としては、治療タイプ（TAK-755 又は標準治療）が ADAMTS13 活性の薬物動態に統計学的に有意に影響を及ぼす共変量としてモデルに組み込まれた。この結果から、標準治療より多くの ADAMTS13 を含有する TAK-755 の方が ADAMTS13 の活性の曝露量は高くなると考えられた。また、ADAMTS13 活性の薬物動態特性が線形性を示すことから、Q2W 投与と比較して Q1W 投与では ADAMTS13 活性の平均血漿中活性（濃度）（C_{ave}）が高値となると考えられた。

2.5.3.3.2 曝露－反応解析

有効性に関する曝露量－反応解析の重要な所見を以下に要約する。詳細は 2.7.2.3.4 を参照のこと。

- 第 3 相ピボタル試験（281102 試験）における 1 期及び 2 期の個別の個別の TTP 症状の発現件数に対する曝露－反応解析により、複合評価項目を含む個別の TTP 症状（血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血）は ADAMTS13 活性依存的に低下することが示された。
- TAK-755 40 IU/kg（Q1W 又は Q2W の投与頻度）を投与後、ADAMTS13 活性は標準治療時と比較して一貫して高く、統計学的に有意な予防効果を示し、複合評価項目を含む個別の TTP 症状（血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血）の無イベント率（カウントが 0 となる確率）が 70%以上であることが示された。臨床推奨用法・用量（40 IU/kg の Q2W 又は Q1W 投与）で TAK-755 を投与したとき、90%以上の患者において予防効果が期待できる ADAMTS13 の曝露量が得られ、血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血のイベント発現率の低下又はイベントの無発現がもたらされることが示唆されている。個別の TTP 症状の発現件数に対する曝露－反応解析の結果は、治験実施計画書に規定した主要な統計解析結果を裏付けるものであり、TAK-755 の治療効果を示唆している。

2.5.3.3.3 定量的システム薬理学解析

QSP 解析から得られた重要な所見を以下に要約する。詳細は 2.7.2.3.5 を参照のこと。

- TAK-755 又は標準治療薬を投与された cTTP 患者における ADAMTS13、VWF 及び血小板間の定量的メカニズムの理解のために QSP 解析を実施した。
- cTTP が超希少疾患であり、得られる臨床データには限りがあること及び疾患特性を考慮して、本 QSP モデル解析を血小板数に基づく治療効果の裏付けとした。

・第 3 相臨床試験の cTTP 患者集団と同様の仮想患者集団を用いた QSP モデルに基づくシミュレーションに基づき、標準治療薬と比較して TAK-755 投与後の血小板減少症のハザード比は Q2W 投与で 0.47、Q1W 投与で 0.18 であることが示された。このことから、投与頻度（Q2W 及び Q1W）にかかわらず、血小板減少症のリスクが 53%以上低下することが示唆された。同様に、より厳格な基準である重度の血小板減少症（血小板数が 100×10^9/L 未満と定義）を基準として用いた場合でも、ハザードは投与頻度にかかわらず 59%以上低下した。これらのシミュレーション結果は、281102 試験の TAK-755 投与では標準治療薬投与時と比較して血小板減少症イベントが 60%減少したこととよく一致していた。

・281102 試験の試験デザインを用いたシミュレーションに基づくと、治療タイプの切替え後 2～3 週間において、TAK-755 から標準治療薬に切り替えた場合では切替え前の標準治療薬投与時と比べて高い予防効果が期待でき、逆に標準治療薬から TAK-755 に切り替えた場合では切替え前の TAK-755 投与時に比べてより低い予防効果を示すという、キャリーオーバー効果が予測された。

・血小板数と ADAMTS13 活性の曝露量パラメータの相関を検討した結果、C_{ave}、ADAMTS13 活性が 10%以上である期間及び血漿中トラフ活性（濃度）（C_{trough}）は、C_{max} よりも血小板数との相関が強いことが示された。

2.5.3.3.4 その他の臨床薬理試験

TAK-755 は分子量 172 kDa の遺伝子組換えタンパク質の生物学的製剤（肝臓で代謝されず、腎臓から排泄されない）であるため、肝機能障害及び腎機能障害による影響、薬物相互作用及び QT／QTc 延長への影響を評価するための臨床薬理試験は実施しなかった。ベースライン時のビリルビン及びベースライン時の eGFR が 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ことと合わせて考えると、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者において追加の用量調節は不要と考えられる（2.7.2.3.3）。

cTTP 臨床開発プログラムでは、妊娠中又は授乳中の患者における ADAMTS13 活性の薬物動態は検討していないものの、コンパッショネートユース下で、TAK-755 40 IU/kg の投与を受けた妊娠中の患者 1 例では、同じ用量の TAK-755 を投与された患者と ADAMTS13 活性の C_{max} は同程度であった[3]。

2.5.3.3.5 免疫原性

281101 試験及び 281102 試験では、cTTP と確定診断された患者における免疫原性は認められなかった。TAK-755-3002 試験では、281102 試験で TAK-755 の投与を完了したロールオーバー患者 5 例で低力価での抗 rADAMTS に対する結合抗体陽性が認められたが、いずれの患者でも力価の上昇は認められなかった。TAK-755-3002 試験では、上記の 5 例はロールオーバー患者であり薬物動態検体の採取はほとんど行われていなかったため、低力価の結合抗体の薬物動態に対する影響は評価できなかった。TAK-755-3002 試験のいずれの患者においても ADAMTS13 に対する中和抗体は認められなかった（2.7.2.4.1）。

詳細については 2.5.5.2.5 を参照のこと。

2.5.3.4 参考文献

[1] Huisman A, Beun R, Sikma M, Westerink J, Kusadasi N. Involvement of ADAMTS13 and von Willebrand factor in thromboembolic events in patients infected with SARS-CoV-2. Int J Lab Hematol. 2020;42(5):e211-e2.

[2] Taylor A., Vendramin C, Singh D, Brown MM, Scully M. von Willebrand factor/ADAMTS13 ratio at presentation of acute ischemic brain injury is predictive of outcome. Blood Adv 2020;4(2):398-407.

[3] Asmis LM, Serra A, Krafft A, Licht A, Leisinger E, Henschkowski-Serra J, et al. Recombinant ADAMTS13 for Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2022;387(25):2356-61.

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、m2.7.3 に詳述した臨床的有効性データの要約及び主要解析を示した。臨床試験では、cTTP 患者を対象に急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の予防、低減及び治療における TAK-755 の定期補充療法及びオンデマンド療法の有効性を、標準治療と比較し評価した。有効性は、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。本製造販売承認申請にはこれら 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。有効性の評価及び解析計画の詳細な概要は m2.7.3.1 を参照。

本製造販売承認申請の有効性データは、cTTP の確定診断を受け、2 試験のうち 1 試験以上で TAK-755 の定期補充療法を受けた 51 例（重複を除く）から得られたデータに基づく〔統合概括有効性情報（ISE）Pool I〕。5 例（重複を除く 4 例）がオンデマンド療法コホートに参加し、有効性データに含まれた。試験の詳細を表 2.5.1-2、患者フローを図 2.5.1-2 に示した。

有効性は総合的なエビデンスに基づいて評価した。第 3 相試験の有効性評価項目は、重度の急性 TTP イベントから慢性的に再発する個々の症状（亜急性 TTP イベント及び TTP 症状）まで様々な cTTP 症状を評価するために設定した。有効性評価項目は m2.7.3.1.3.2 に、TTP イベント及び TTP 症状の定義は m2.7.3 表 2.7.3.1-2 に示した。試験計画当時入手可能であった文献、各国の規制当局及び専門医からの科学的助言に基づき、急性及び亜急性 TTP イベントを定義するために標準化された基準を適用した。急性 TTP イベントの臨床試験の基準は、実臨床における急性 TTP イベントの基準と比較して保守的であると考えられ[1][2]、追加投与又は定期補充療法の投与間隔の短縮（治験薬の定期補充療法の投与回数の増加）などの治療的介入が強くなる可能性がある。したがって、臨床的判断に基づき、cTTP の徴候及び／又は症状が認められ、その後の罹患の重大なリスクを伴う急性 TTP イベントにつながる可能性のある場合、治験責任（分担）医師は、疾患症状のさらなる悪化を防止するために、治療の強化に介入することができる。

全体として、281102 試験の 6 ヵ月無作為化クロスオーバーの 1 期及び 2 期では、急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の発現率は、標準療法と比較して TAK-755 の定期補充療法で低かった。TAK-755 における発現率は、中間解析のデータカットオフ日まで維持され、281102 試験では 1 期、2 期及び 3 期を含めた平均曝露期間が 11.5 ヵ月（最大 22.6 ヵ月）、TAK-755-3002 試験において追加の平均期間が 6.3 ヵ月（最大 15.8 ヵ月）であったことから、効果の持続性が示された。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験全体では、中間解析のデータカットオフ日時点で、確定した急性 TTP イベント又は急性 TTP イベントの疑い（臨床検査で確定されていない）が 8 件報告された。TAK-755 の定期補充療法を受けている患者に急性 TTP イベントは認められず、281102 試験の 1 期～3 期及び TAK-755-3002 試験を合わせた平均観察期間は 421.7 日間（最長 1,108 日間）であった。

これらの報告されたイベントのうち数件は、治験実施計画書に規定した急性 TTP イベントの臨床検査基準に合致しなかった。281102 試験のオンデマンド療法コホートで報告された 6 件（標準治療群 4 件、TAK-755 群 2 件）、281102 試験の定期補充療法下に報告された 1 件（標準治療群）に発現した。さらに、TAK-755-3002 試験で報告された 1 件の急性 TTP イベント

は、治験実施計画書に規定された臨床検査基準に合致したが、TAK-755 の定期補充療法開始前から発現していた。当該イベントに対し TAK-755 が投与された。TAK-755 が投与されたすべての急性 TTP イベント（3 件）は、標準治療の投与を必要とせずに回復した。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験において、10 件の亜急性 TTP イベントが認められた。5 件は 281102 試験の 3 期又は TAK-755-3002 試験の TAK-755 の定期補充療法下に発現し、5 件は 281102 試験の 1～2 期の標準治療の定期補充療法下に発現した（TAK-755 及び標準治療におけるイベントの平均年間発現率は、それぞれ 0 及び 0.23）。TAK-755 の定期補充療法下に発現した 5 件のイベントのうち、4 件は活動性感染症に関連して発現した。すべての亜急性 TTP イベントは、TAK-755 又は標準治療の追加投与の有無にかかわらず回復した。1 件の亜急性 TTP イベントでは、血小板数が標準治療の投与に反応しなかったため、治験責任医師は TAK-755 の投与に切り替え、当該イベントは回復した。

臨床的観点からは、血小板数の減少は、TTP の病態生理の中心である血小板微小血栓の形成を最も直接的に反映する TTP 症状である。TAK-755 は標準治療と比較して血小板消費量を減少させ、経時的に血小板数が増加し、血小板減少症の症状の発現を抑制した。

この治療効果の頑健性を評価するため、ベースラインからの血小板数の相対的減少（25%以上及び 50%以上）及び血小板数の絶対数（150,000/μL 未満及び 100,000/μL 未満）の両方に基づき、重症度別に血小板減少症を解析した。血小板減少症の 4 つの重症度分類すべてにおいて、モデル化した及びモデル化しない平均年間発現率は、いずれも標準治療と比較して TAK-755 の定期補充療法の方が数値的に低かった。投与群間差は、すべての血小板減少症、ベースラインから 25%以上の血小板数の減少、及び 150,000/μL 未満への血小板数の減少において、TAK-755 群の方が数値的に好ましい値であった。

281102 試験、TAK-755-3002 試験及び ISE（281102／TAK-755-3002 試験統合）の主な有効性評価項目の結果を表 2.5.4-1（全体集団）及び表 2.5.4-2（日本人集団）に示した。

表 2.5.4-1　モデル化しない TAK-755 及び標準療法の定期補充療法における TTP イベント及び TTP 症状の年間発現率（281102 試験、TAK-755-3002 試験及び 281102／TAK-755-3002 試験統合）（全体集団）

Event or Manifestation Parameter	Mean (SD) Annualized Event Rate During Prophylactic Treatment					
	Individual Studies (Adolescents and Adults)				Pooled Studies 281102/3002	
	SoC	TAK-755				
	Study 281102 mFAS Prophylactic Cohort Periods 1 and 2 (N=38)	Study 281102 mFAS Prophylactic Cohort Periods 1 and 2 (N=37)	Study 281102 mFAS Prophylactic Cohort Period 3 (N=35)	Study TAK-755 -3002 (N=36)	EAS Pool I (All Ages) (N=51)	EAS Pool II (Adolescents and Adults) (N=29)
Observation Period						
Mean (SD)	0.54 (0.113) years	0.53 (0.106) years	0.58 (0.219) years	0.58 (0.426) years	421.7 (294.46) days	636.6 (181.08) days
TTP Events						
Acute	0.05（0.280）	0	0	0	0	0
Subacute	0.25 (0.778)	0	0.07 (0.291)	0.13 (0.452)	0.05 (0.168)	0.10 (0.215)
TTP Manifestations						
Thrombocytopenia 血小板減少症	4.10 (5.806)	1.84 (4.329)	1.44 (4.501)	0.62 (1.708)	1.57 (4.055)	0.89 (2.187)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血	1.36 (3.019)	0.35 (0.946)	0.53 (0.829)	0.54 (2.120)	0.48 (1.681)	0.40 (0.507)
Renal Dysfunction 腎機能障害	0.25 (1.094)	0.41 (1.551)	0.06 (0.378)	0	0.08 (0.379)	0.15 (0.497)
Neurological Symptoms　神経学的症状	1.35 (4.483)	0.88 (3.214)	1.06 (2.587)	1.57 (3.417)	0.99 (2.457)	1.47 (2.845)
Abdominal Pain　腹痛	0.34 (0.940)	0.20 (0.832)	0.22 (1.069)	0.33 (1.325)	0.36 (1.760)	0.22 (0.832)
Other TTP Manifestations　その他の TTP 症状	1.17 (2.030)	0.45 (1.175)	0.36 (1.395)	0.41 (1.028)	0.46 (1.083)	0.45 (1.054)

EAS=efficacy analysis set; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment time (ie, from first dose in the indicated study or first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through most recent study [or study period] completion/discontinuation or data cutoff date, whichever came first).

All annualized event rates are non-model-based because the models failed to converge for Study 3002 and only descriptive analyses were conducted for the EAS.

The annualized event rate was calculated for each subject as the number of events divided by the treatment duration, in years.

Source: Module 2.7.3, Table 2.7.3.3-17

表 2.5.4-2　モデル化しない TAK-755 及び標準療法の定期補充療法における TTP イベント及び TTP 症状の年間発現率（日本人集団）（281102 試験及び 281102／TAK-755-3002 試験統合）

Event or Manifestation Parameter	Mean (SD) Annualized Event Rate During Prophylactic Treatment				
	Individual Studies (Adolescents and Adults)			Pooled Studies 281102/3002	
	SoC	TAK-755			
	Study 281102 mFAS Prophylactic Cohort Periods 1 & 2 (N=5)	Study 281102 mFAS Prophylactic Cohort Periods 1 and 2 (N=5)	Study 281102 mFAS Prophylactic Cohort Period 3 (N=5)	EAS Pool I[a] (All Ages) (N=5)	EAS Pool II[a] (Adolescents and Adults) (N=5)
Observation Period					
Mean (SD)	0.55 (0.022) years	0.59 (0.021) years	0.58 (0.034) years	674.0 (29.02) days	674.0 (29.02) days
TTP Events					
Acute	0	0	0	0	0
Subacute	0.74 (1.651)	0	0	0.10 (0.223)	0.10 (0.223)
TTP manifestations					
Thrombocytopenia　血小板減少症	3.32 (4.954)	0.68 (1.518)	0	0.60 (0.890)	0.60 (0.890)
MAHA　微小血管障害性溶血性貧血	0.37 (0.826)	0	0.34 (0.763)	0.10 (0.223)	0.10 (0.223)
Renal Dysfunction　腎機能障害	1.11 (2.477)	1.37 (3.067)	0	0.40 (0.893)	0.40 (0.893)
Neurological Symptoms 神経学的症状	0	0	0	0	0
Abdominal Pain　腹痛	0.37 (0.826)	0	0	0	0
Other TTP Manifestations その他の TTP 症状	1.11 (2.477)	0	0.34 (0.763)	0.30 (0.447)	0.30 (0.447)

EAS=efficacy analysis set; MAHA=microangiopathic hemolytic anemia; mFAS=modified full analysis set; SD=standard deviation; SoC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura

Data presented for overall TAK-755 prophylactic treatment time (ie, from first dose in the indicated study or first dose in the first study [281102 or 3002] in which the subject participated through most recent study [or study period] completion/discontinuation or data cutoff date, whichever came first).

All annualized event rates are non-model-based because the models failed to converge for Study 3002 and only descriptive analyses were conducted for the EAS.

The annualized event rate was calculated for each subject as the number of events divided by the treatment duration, in years.

Source: Module 2.7.3, Table 2.7.3.3-18

臨床試験期間を通して、これらのイベントの病歴を有する患者において、臓器障害（脳卒中、心筋梗塞、慢性腎障害）に至る有害事象は認められなかった。281102 試験において、TAK-755 の定期補充療法期間中に、血清クレアチニンがベースライン値の 1.5 倍の閾値をわずかに上回るものの基準値範囲内である腎機能障害が散見された（イベントの平均年間発現率は、1 期及び 2 期で 0.41、3 期で 0.06）。TAK-755-3002 試験では、腎機能障害は認められなかった。TAK-755 の投与期間中に心臓に関連した TTP 症状は発現せず、281102 試験及び TAK-755-3002 試験のいずれにおいても脳卒中は認められなかった。

ADAMTS13 薬物動態解析において、体重換算用量での TAK-755 投与後の ADAMTS13 の曝露量は年齢群間で同程度であり、曝露－反応関係も年齢群間で同程度であった。

ADAMTS13 曝露の観点から（2.5.3）、TAK-755 の推奨用量では、標準療法と比較して ADAMTS13 活性の曝露量が一貫して約 5 倍高くなることが想定される。

TAK-755 の定期補充療法では、標準治療と比較して、TTP 症状が発現しない患者の割合が高く、TTP 症状に対して優れた予防効果を示した。TTP 症状に関する曝露－反応解析から 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 TTP 症状の発現リスクが有意に低下することが示唆された。安全性の観点から（2.5.5）、TAK-755 の cTTP 臨床開発プログラムにおいて、用量及び／又は曝露に関連した忍容性又は安全性に関する所見は認められず、中和抗体又は投与により増強された免疫原性も認められなかった。試験期間中に用量調節を必要とした患者はごく少数（281102／TAK-755-3002 試験統合で TAK-755 定期補充療法を受けた 54 例中 2 例）であった。また、TAK-755 の投与により急性 TTP イベントは回復したことから、定期補充療法及び急性 TTP イベントのオンデマンド療法における推奨レジメンは適切であることが示唆された。

2.5.4.1 対象患者

2.5.4.1.1 試験対象集団、患者背景及びベースライン特性

全体集団

患者の内訳、試験対象集団、患者背景及びベースライン特性は、m2.7.3.2.1.2（281102 試験）、m2.7.3.2.2.1（TAK-755-3002 試験）及び m2.7.3.3.1.1（ISE）に要約した。

中間解析時点で、281102 試験には、cTTP の確定診断を受けた 47 例（重複を除く 46 例）が最大の解析対象集団（FAS）の定期補充療法コホートに登録された。3～58 歳の 46 例〔重複を除く 45 例（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の各 4 例を含む）〕が有効性解析のための修正した最大の解析対象集団（mFAS）の定期補充療法コホートに含められた。mFAS の定期補充療法コホートに含められた成人及び青年期患者の 38 例のうち、35 例（92.1%）が 3 期に移行した。これらの患者のうち 31 例（81.6%）が試験を完了し、TAK-755-3002 試験に移行した。中間解析のデータカットオフ日時点で、6 例（15.8%）が試験を継続しており、1 例（2.6%）が試験を中止した。

281102 試験のいずれの年齢層においても、2 つの無作為化された投与順序の間で明らかな差は認められなかった。ほとんどの患者は米国又は欧州の白人女性であった。1 例を除くすべての患者は新鮮凍結血漿（FFP）、有機溶媒／界面活性剤処理血漿又は血液凝固第 VIII 因子（FVIII）による定期的な cTTP 定期補充療法を受けており、大部分の患者が FFP の投与を受けていた。投与開始前の ADAMTS13 活性は 42 例で得られており、平均 ADAMTS13 活性（±標準偏差）は 3.3（±2.60）%であった。治験責任（分担）医師は、全患者の大部分が試験登録前の 12 ヵ月以内に急性 TTP イベント（17.4%）又は亜急性 TTP イベント（8.7%）を経験したと報告した。注目すべき点として、試験前の 12 ヵ月間に TTP イベント（急性及び亜急性）が発現した患者の割合は、青年期及び成人患者全体とすべての年齢層の患者で同程度であった。

TAK-755-3002 試験では、17～61 歳の 36 例（成人 35 例及び青年期 1 例）が最大の解析対象集団（FAS）に含まれた。大部分の患者（36 例中 29 例）は 281102 試験からのロールオーバー患者であり、7 例は非ロールオーバー患者であった。中間解析のデータカットオフ日時点で 35 例（97.2%）が TAK-755 の定期補充療法を継続していた。1 例が妊娠のため試験を中止した。

TAK-755-3002 試験の患者の大部分（36 例中 23 例）は白人女性であった。非ロールオーバー患者 7 例のうち、6 例は試験前に FFP の投与を受け、1 例は有機溶媒／界面活性剤処理血漿の投与を受けていた。非ロールオーバー患者のうち cTTP 治療開始前の ADAMTS13 活性データは 6 例で得られており、平均 ADAMTS13 活性（±標準偏差）は 1.5（±2.65）%であった。

ISE では、2.5.4.1.3 に記載のとおり、有効性の解析対象集団（EAS）の Pool I は 51 例、EAS Pool II は 29 例であった。32 例のロールオーバー患者が 281102 試験を完了し TAK-755-3002 試験を開始した。1 例（妊娠のため中止）を除くすべてのロールオーバー患者は、データカットオフ日時点で TAK-755 の定期補充療法を継続していた。29 例のロールオーバー患者が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに 281102 試験を開始し、Pool II に組み入れられた。Pool II の患者は、TAK-755 定期補充療法の総曝露期間が最も長かった。全体での TAK-755 の曝露は、EAS（Pool I）で計 64 人年〔平均期間（±標準偏差）15.1（±10.52）ヵ月〕であった（ISS/ISE 表 14.3.7.1.2）。

2 つの EAS 統合集団の患者背景及びベースライン特性は類似していた。すべての患者が参加した最初の試験の開始時に 65 歳未満（3～58 歳、両集団とも平均年齢は 30 歳代）であった。白人患者（60%超）及び女性患者（60%超）が多く、地域は米国又は欧州（80%超）が多かった。ISE では、281102 試験に登録されている患者は、成人患者に比べて若年患者で多かった（18 歳未満では試験への組入れ時期が遅かったため）。患者の約 90%がベースラインで FFP 又は有機溶媒／界面活性剤処理血漿の定期補充療法を受けており、投与間隔は Q2W が最も多く約 50%であった。

日本人集団

281102 試験の日本人集団における定期補充療法コホートの症例数は、成人患者 5 例であった。5 例全例がデータカットオフ日までに試験を完了した。281102 試験で定期補充療法を受けた日本人患者の年齢は 2[redacted]～4[redacted] 歳であり、平均年齢は 38.4 歳であった。全患者が成人[redacted]性であり、[redacted]は 4 例であった。全患者が FFP による cTTP 治療歴を有していた。試験登録前の 12 ヵ月間に 1 例が急性 TTP イベント、2 例が亜急性 TTP イベントを経験していた。281102 試験の日本人集団における平均観察期間（±標準偏差）は、TAK-755 の 1 期及び 2 期では 0.59（±0.021）年、3 期では 0.58 年（±0.034）年、標準治療では 0.55 年（±0.022）年であった。

ISE の日本人集団では、Pool I/II は 5 例であった。これらの 5 例はすべてロールオーバー患者であり、281102 試験を完了したのち TAK-755-3002 試験を開始した。データカットオフ日時点で TAK-755 の定期補充療法を継続していた。TAK-755 の曝露は、EAS で平均曝露期間（±標準偏差）は 2.006（±0.0864）年であった。

2.5.4.1.2 試験対象集団と実臨床

TAK-755 の臨床試験に組み入れられた患者集団は、実臨床で治療が想定される患者集団と一致していた。第 3 相及び第 3b 相試験の主な組入れ基準は、重度の ADAMTS13 の欠乏であり、一般的に、ADAMTS13 活性が正常値の 10%未満（0.1 IU/mL 未満）の場合、顕著に ADAMTS13 が欠乏した状態にあると定義される。この状態では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 VWF－多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可能性がある[3]。

cTTP は、急性エピソードの再発、亜急性イベント、及びその他の間欠的又は慢性症状として血小板減少症、頭痛、腹痛、記憶障害及び疲労などを特徴とし、罹病率及び早期死亡と関連している[2][4][5]。281102 試験に登録された全患者のかなりの割合で試験登録前の 12 ヵ月以内に急性 TTP イベント（17.4%）又は亜急性 TTP イベント（8.7%）が認められており（2.5.4.1.1）、頭痛、片頭痛及び脳卒中などの器官別大分類の「神経系障害」（54.2%）が主な病歴として認められていた〔281102 試験 中間総括報告書 表 19 及び一覧表 16.2.4.2〕。

2.5.4.1.3 有効性解析対象集団

各試験及び併合解析の解析対象集団については、中間総括報告書及び m2.7.3.1 に記載する。以下に簡略化した定義を示した。

281102 試験：m2.7.3.1.1.4 に記載したとおり、有効性解析の主要解析対象集団は mFAS とした。FAS（cTTP の確定診断を受けた患者）に含まれる患者のうち、適切な投与順序で投与を受けたすべての患者とした。

TAK-755-3002 試験：m2.7.3.1.2.4 に記載したとおり、有効性の解析対象集団は、cTTP と確定診断され、TAK-755 の 1 回以上の投与を受けたすべての患者からなる FAS とした。本治験の FAS は、本治験で TAK-755 の投与を受けたすべての患者の Safety Analysis Set と同一であった。

ISE（統合試験）：m2.7.3.1.3.1 に記載したとおり、cTTP の確定診断を受け、281102 試験又は TAK-755-3002 試験のいずれかで TAK-755 の定期補充療法を 1 回以上受けたすべての患者を EAS に含めた。オンデマンド療法コホートのみに組み入れられた患者は除外した。

統合した有効性解析は以下 2 つの患者集団でそれぞれ実施した。

- Pool I : TAK-755 の投与期間中に 2 試験中 1 試験以上の定期補充療法コホートで cTTP の確定診断を受けた患者〔EAS 全体（51 例）〕
- Pool II：281102 試験に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに登録され、281102 試験を完了して TAK-755-3002 試験に移行した、定期補充療法コホートで cTTP の確定診断を受けた患者〔EAS サブグループ（29 例）〕

2.5.4.2 主な有効性の結果

2.5.4.2.1 第 3 相 281102 試験

<u>全体集団</u>

本項では、mFAS の成人及び青年患者を対象とした第 3 相ピボタル試験（281102 試験）から得られた重要な有効性の結果を要約した。詳細は m2.7.3.2.1.4 参照。mFAS のすべての患者（小児を含む）の結果を m2.7.3 に要約した。

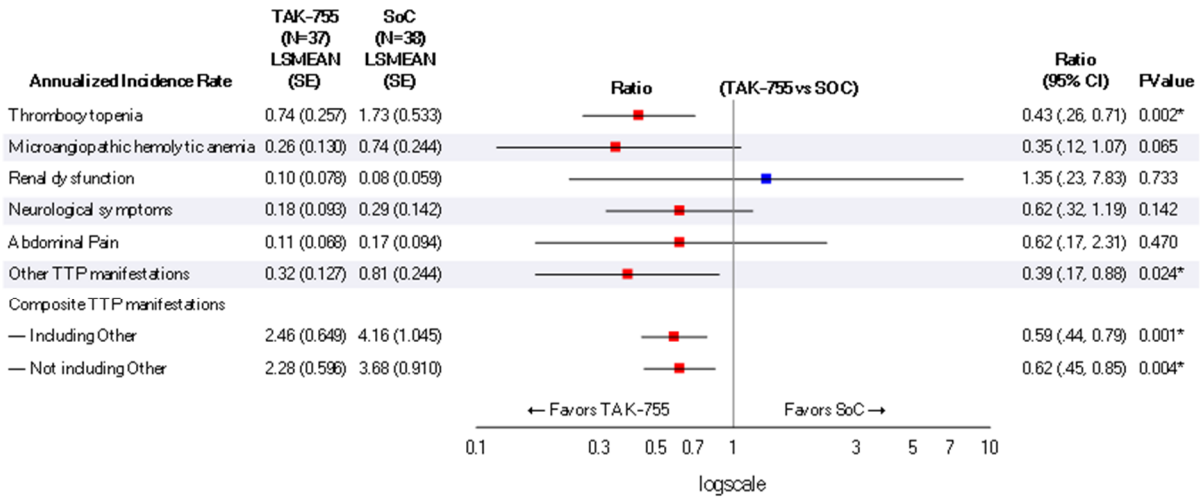
定期補充療法コホート：TAK-755 の定期補充療法を受けた患者において急性 TTP イベントは認められなかった。クロスオーバー期間の 1～2 期で標準治療による定期補充療法を受けた患者 1 例で急性 TTP イベントが 1 件認められた。イベントの平均年間発現率は、TAK-755 で 0、標準治療で 0.05 であった。当該急性 TTP イベントの発現は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ではない何らかのウイルス感染によって誘発された。クロスオーバー期間の 1～2 期に、標準治療の定期補充療法下で亜急性 TTP イベントが 4 例に 5 件認められたが、TAK-755 の定期補充療法下では亜急性 TTP イベントは認められなかった（イベントの平均年

間発現率は、それぞれ 0.25 及び 0）。3 期では TAK-755 の定期補充療法下の 2 例でそれぞれ 1 件の亜急性 TTP イベントが認められた。本試験において、2 件の亜急性 TTP イベント（TAK-755 及び標準治療の定期補充療法で各 1 件）が感染症に関連して発現し、重篤な有害事象に分類された。281102 試験のすべての亜急性イベントは回復し、一部は標準治療又は TAK-755 の追加投与により、その他は追加投与なしで回復した。

全体的に対照比較（1 期及び 2 期統合）において、TAK-755 の定期補充療法での TTP イベント及び TTP 症状の年間発現率は、標準治療の定期補充療法と比較して一貫して低かった。血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血（LDH 増加）、腹痛、神経学的症状及びその他の TTP 症状に関して、モデル化しないイベントの年間発現率及びモデル化したイベントの年間発現率は、TAK-755 群の方が標準治療群と比較して数値的に低かった。モデル化したイベントの年間発現率を図 2.5.4-1 に示した。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。

事後解析では、血小板減少症の症状についても、ベースラインからの血小板数の相対的減少及び血小板数の絶対数の両方に基づき重症度別に解析した。血小板減少症のすべてのカテゴリー（ベースライン値の 25%以上の血小板数の減少、ベースライン値の 50%以上の血小板数の減少、血小板数が 150,000/μL 未満に低下、血小板数が 100,000/μL 未満に低下）について[6][7]、モデル化したイベントの平均年間発現率及びモデル化しないイベントの平均年間発現率は、TAK-755 の定期補充療法を受けている患者の方が、標準治療の定期補充療法を受けている患者と比較して数値的に低かった。投与群間差は、すべての血小板減少症、血小板のベースライン値の 25%以上の減少、及び血小板数の 150,000/μL 未満の低下について、TAK-755 で良好な結果であった。3 期のモデル化しないイベントの平均年間発現率（TAK-755）は、1～2 期全体（TAK-755）と同程度であり、有効性が長期にわたり維持されることに加えて、評価の一貫性が裏付けられた。

3 期のすべての評価項目で観察された有効性データは、1～2 期で観察された結果と一致しており、TAK-755 の治療効果は信頼できるものであった。



The figure is based on >=12 yrs old data, not from all subjects results.
'TAK-755' and 'SoC' columns show LS mean (SE) of annualized event rate.
From a generalized linear mixed-effects model with a negative binomial distribution as a family and a logarithmic link function with treatment as a fixed effect, subject as a random effect, and the logarithm of follow-up time (in years) as an offset.
Data from Periods 1 and 2 are used for subjects in the Prophylactic Cohort and those who switched from On-Demand to Prophylactic Cohort.

CI=confidence interval; LSMEAN=least squares mean; MFAS=modified full analysis set; SE=standard error; SOC=standard of care; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura
Note: p-values are nominal.
*Nominal p-value <0.05.Source: Module 2.7.3, 図 2.7.3.2-1

図 2.5.4-1　モデル化した定期補充療法コホートの TTP 症状の年間発現率のフォレストプロット（標準治療対 TAK-755）（mFAS、青年期及び成人）（281102 試験）

オンデマンド療法コホート：281102 試験では、オンデマンド療法コホートの 5 例（4 例の成人患者で､そのうち 1 例は 281102 試験に異なる ID で 2 回登録された)に計 2 件の急性 TTP イベント、4 件の急性 TTP イベントの疑い（臨床検査結果では確定されず）が認められた。この 5 例のうち 2 例（確定した急性 TTP イベント 1 件及び急性 TTP イベントの疑い 1 件）が TAK-755 投与群、3 例（確定した急性 TTP イベント 1 件及び急性 TTP イベントの疑い 3 件）が標準治療群に無作為に割り付けられた。6 件の急性 TTP イベントはすべて 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（臨床検査で確定したイベント 1 件及びイベントの疑い 1 件）は、いずれも 5 日以内に血小板数と LDH 値の両方が正常化して、TAK-755 投与が奏効した（すなわち、標準治療の投与を必要とせずに回復した）。

日本人集団

281102 試験の日本人集団において、急性 TTP イベントは発現しなかった。亜急性 TTP イベントは 1～2 期の標準治療群の 1 例で認められ、年間発現率は 0.74／年であった。TAK-755 群では 1～2 期及び 3 期で亜急性 TTP イベントは認められなかった。TTP 症状については、日本人集団では全体集団と同様に、血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腹痛、その他の TTP 症状、及び複合 TTP 症状の年間発現率は TAK-755 投与群で標準治療群よりも一貫して低かった。また、腎機能障害についても、全体集団と同様に TAK-755 群で標準治療群よりもわずかに高い傾向が認められたものの、その差は小さかった。神経学的症状はいずれの群でも発現しなかった。

2.5.4.2.2 第 3b 相継続試験（TAK-755-3002 試験）

本項では、第 3b 相 TAK-755-3002 試験から得られた主要な有効性の結果を要約する。詳細は m2.7.3.2.2.3 参照。

平均観察期間 6.3 ヵ月間（最長 15.8 ヵ月間）に TAK-755 の定期補充療法を受けた患者で急性 TTP イベントは認められなかった〔m2.7.4.1.2.1（5）〕。1 例で定期補充療法開始前に急性 TTP イベントが発現し、TAK-755 の投与により回復した。その詳細を m2.7.3.2.2.3（2）に示した。3 例に 3 件の亜急性 TTP イベントが認められ、亜急性 TTP イベントの平均年間発現率は 0.13 であった。3 件の亜急性 TTP イベントはいずれも重篤な有害事象（TAK-755 との因果関係が関連なし）及び感染症と同時に発現した。これら 3 件の亜急性 TTP 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、複合 TTP 症状（その他の TTP 症状を含まない）の平均年間発現率は 3.05 であった。7 例（19.4%）12 件に血小板減少症、3 例（8.3%）9 件に微小血管障害性溶血性貧血、8 例（22.2%）59 件に TTP に関連した神経学的症状、3 例（8.3%）8 件に TTP に関連した腹痛の症状が認められた。血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血の症状のほとんどは、急性又は亜急性 TTP イベントに関連して発現した。TAK-755-3002 試験において、腎機能障害は認められなかった。

ロールオーバー患者では、急性及び亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の発現率は、先行する第 3 相試験である 281102 試験での TAK-755 定期補充療法下に認められた発現率と概ね一致していた。

2.5.4.2.3 統合概括有効性情報（ISE）（281102／TAK-755-3002 試験統合）

本項では、EAS Pool I（全年齢、51 例）及び Pool II〔Pool I サブセット、29 例（登録時期の違いにより、青年期及び成人のみを対象）〕における主な有効性の結果を要約する。詳細は m2.7.3.3.1.3 参照。

定期補充療法：TAK-755 の定期補充療法を受けた患者の平均観察期間は 421.7 日間（最長 1,108 日間）であり、その期間において急性 TTP イベントは認められなかった（EAS Pool I）。5 例（いずれも Pool II）に 5 件の亜急性 TTP イベントが認められ、イベントの平均年間発現率は、Pool I で 0.05 件／年、Pool II で 0.10 件／年であった。すべての亜急性 TTP イベントは回復した〔追加投与なし（1 件）、治験実施医療機関以外の病院で最初に治療を受けたため標準治療と TAK-755 の両方を追加投与（1 件）、又は TAK-755 のみを追加投与（3 件）〕。

TTP 症状の発現率は、Pool I が Pool II に比べてより多くの患者（51 例対 29 例）及び小児患者（6 例対 0 例）を含んでいるにもかかわらず、Pool I と Pool II で同様であった。Pool I 及び Pool II における血小板減少症の平均年間発現率は、血小板減少症でそれぞれ 1.57 及び 0.89、複合 TTP 症状でそれぞれ 3.49 及び 3.12 であった。

オンデマンド療法：281102 試験及び TAK-755-3002 試験で、コホートに関係なく急性又は亜急性 TTP イベントに対して TAK-755 がオンデマンド投与された患者は 7 例であった。281102 試験のオンデマンドコホートでは、確定した急性 TTP イベントで 1 件及び急性 TTP イベントの疑いで 1 件に TAK-755 が投与された（m2.7.3 表 2.7.3.2-17）。定期補充療法コホートでは、4 件の亜急性 TTP イベントに対して TAK-755 がオンデマンドで追加投与された〔281102 試験で 1 件（m2.7.3 表 2.7.3.2-11）、TAK-755-3002 試験で 3 件（m2.7.3 表 2.7.3.2-26

及び表 2.7.3.2-27）〕。また、TAK-755-3002 試験では、難治性血小板減少症の 1 例が、定期補充療法コホートでの投与直前に発現した急性 TTP イベントの治療を受けた〔m2.7.3.2.2.3（2）〕。これらの症例における TTP 症状の重症度及び性質は同じではなかったが、担当医は臨床徴候及び／又は症状に基づいてオンデマンド治療を行った。いずれの症例においても、TAK-755 投与は TTP 症状の回復と関連していた。

2.5.4.3 有効性を裏付ける結果

2.5.4.3.1 全試験を通しての有効性の比較

本項では、試験間の有効性の比較を要約する。詳細は m2.7.3.3.2 参照。

281102 試験の 1 期及び 2 期、281102 試験の 3 期、青年期／成人患者を対象とした TAK-755-3002 試験、並びに 281102／TAK-755-3002 試験統合の Pool I（小児患者を含む）及び Pool II（小児患者を含まない）の全患者において、TAK-755 の定期補充療法における急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状の発現率に関連する有効性の結果は、試験／解析対象集団を通じて一貫していた。

臓器障害：cTTP 患者では、脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞などの一過性又は不可逆的な組織虚血に起因する急性症状のほか、経時的に発現する虚血性臓器障害が認められることが知られているため、試験全体で評価した。詳細は m2.7.3.3.1.3（4）参照。

281102 試験では 10 例及び TAK-755-3002 試験では 2 例の非ロールオーバー患者が試験登録前に脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を有していた。281102 試験及び TAK-755-3002 試験（データカットオフ日：2022 年 8 月 12 日）において、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）の虚血性中枢神経系血管障害に基づく脳卒中又は一過性脳虚血発作の有害事象は観察されなかった。

腎機能障害の症状（ベースラインの 1.5 倍超の血清クレアチニンの増加と定義）の年間発現率は、TAK-755 の定期補充療法（0.41）の方が標準治療の定期補充療法（0.25）に比べても 1～2 期で数値的に高かったが、3 期の TAK-755 の定期補充療法（0.06）では低下し、TAK-755-3002 試験（0）では腎機能障害の症状は認められなかった。しかし、これらのイベントはわずかであり、ベースライン値の 1.5 倍をわずかに上回る増加であった。ほとんどの増加は基準値範囲内であり、報告された最大値は基準値上限の 1.1 倍であった。

TAK-755-3002 試験において、脳卒中の既往がある患者 1 例で、TAK-755 投与前のスクリーニング期間中に心臓に関連した TTP 症状（非閉塞性冠動脈を伴う急性心筋梗塞）に一致する有害事象が認められた。281102 試験及び TAK-755-3002 試験のいずれにおいても、投与後に心筋梗塞のイベントは認められなかった。

TAK-755-3002 試験に参加した患者のうち、標準治療に抵抗性を示す血小板減少症を有していた患者では、TAK-755 の投与開始前に急性 TTP イベントが発現し、ベースライン時にクレアチニン及び臓器障害のバイオマーカー（心筋トロポニン I 及び神経特異的エノラーゼ）の顕著な増加が認められたが、TAK-755 の投与により基準値範囲内に回復した。

2.5.4.3.2 部分集団における有効性の比較

部分集団における TAK-755 定期補充療法の有効性の結果を以下に要約し、詳細を m2.7.3.3.3 に示した。

全体として、客観的な臨床検査に基づく TTP 症状では、人種、地域、性別の違いによる明らかな傾向は認められなかったが、主観的な有害事象に基づく TTP 症状は、施設 ID : [redacted] のヨーロッパ系白人女性患者 5 例で主に認められた（神経学的症状の約 90%が発現）。詳細は m2.7.3.3.3 を参照。

281102 試験の mFAS を対象とした部分集団解析の結果は、EAS Pool I 及び Pool II と同様であった。

2.5.4.3.2.1 年齢

EAS Pool I 及び Pool II で TAK-755 定期補充療法の全観察期間における年齢別解析を実施した結果、18 歳未満の患者で亜急性 TTP イベントは認められなかった。5 件の亜急性 TTP イベントはすべて成人患者で認められた。18 歳未満の患者で 2 例以上に発現した TTP 症状は血小板減少症のみであった。一般的に、高齢患者は若年患者よりも亜急性 TTP イベントが多く、TTP 症状も多かった。ISE において、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。両統合集団の患者の大部分は成人（18 歳以上）であった。

2.5.4.3.3 TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の有効性の結果

EAS Pool I 及び Pool II について、TAK-755 定期補充療法の全観察期間における原薬の[redacted]（TAK-755 [redacted] 対 TAK-755 [redacted]）の急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状を検討したところ、5 件の亜急性 TTP イベントはすべて TAK-755 [redacted] の定期補充療法で発現した。TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] は、機能的特性及び薬物動態パラメータは類似していることより、この結果は、症例数が比較的少ないこと、TAK-755 [redacted] の投与を受けた患者数が多いこと及び総曝露期間が長かったことに起因する可能性がある（5 件の亜急性イベントのうち 3 件は、TAK-755 [redacted] のみが投与された TAK-755-3002 試験中に発現した）〔2.5.5.2.2、m2.7.3.2.2.3（1）2）〕。これらの観察は比較対照期間に実施されたものではない。その他に明らかな傾向は認められなかった。TAK-755 [redacted] は現在の製剤（市販予定製剤）である。注目すべき点として、281102 試験の結果から、ADAMTS13 活性及び抗原量のいずれの薬物動態に基づいた場合でも 2 つの異なるバルク製剤（TAK-755 [redacted] 及び TAK-755 [redacted]）の同等性／同質性が示された（2.5.2.3）。

2.5.4.4 推奨用法・用量に関する有効性及び曝露データの解析

<u>全体集団</u>

m2.7.3.4 に示したように、ピボタル試験である 281102 試験及び継続試験である TAK-755-3002 試験の各試験の有効性データ及び統合解析の有効性データは、TAK-755 の推奨用法・用量を支持するものであった。また、母集団薬物動態及び良好な臨床的安全性の結果からも支持された（2.5.3 及び 2.5.5）。

cTTP 患者に対する定期補充療法としての TAK-755 の推奨投与レジメンは 40 IU/kg Q2W 又は Q1W である（m2.7.3）。これらの投与レジメンは第 3 相 281102 試験及び TAK-755-3002 試験の結果に基づき評価した。

標準治療の至適用量及び投与間隔については、医療上の必要性及び標準治療の負荷に基づき検討する必要があるが、実臨床では Q1W から 3 週に 1 回（Q3W）の投与頻度で実施され

ることが多い[2][4][6]。Q3W の投与頻度では十分な効果が得られないことが多いため、Q2W 又は Q1W の投与頻度を選択した[4]。Q2W 群と Q1W 群の患者は無作為化されていないため比較できない可能性があり、また、Q1W 投与群の患者数は Q2W 投与群の患者数よりも大幅に少なかったため、Q2W 群と Q1W 群の有効性データを直接比較することは困難である。しかし、重要な点として、患者内で比較すると、Q2W 及び Q1W のいずれにおいても 281102 試験のクロスオーバー期間における TTP 症状の年間発現率は、同じ被験者が TAK-755 の定期補充療法を受けたときの方が標準治療の定期補充療法を受けたときよりも低かった。

TAK-755 の投与を受けた患者では標準治療群の投与を受けた患者と比較して急性 TTP イベントは認められず、TTP 症状の発現率も概して低かった（2.5.2.1）。TAK-755 投与期間中に用量調整を必要とした患者は少数であった（281102 試験及び TAK-755-3002 試験を合わせた 54 例中 2 例）ことなど、TAK-755 の投与を受けた患者で良好な有効性の結果が確認された。

TAK-755 40 IU/kg を Q2W 又は Q1W 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（2.5.5）。コンパッショネートユースにおいて TAK-755 の投与を受けた cTTP 患者における安全性の結果は、TAK-755 の cTTP 臨床開発プログラムにおける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、安全性に関する懸念すべき所見又は傾向は認められなかった（2.5.5.3）。

成人、青年期及び小児の患者を対象とした統合データによる母集団薬物動態解析に基づき（2.5.3.3.1）、体重に基づく用量調節以外に、年齢、人種、性別、血液型、ベースラインのビリルビン、及びベースラインの推定糸球体濾過率などの内因性要因による体重に基づく用量調節は必要ない（m2.7.2.3.2 及び m2.7.2.3.3）。

曝露－反応モデル解析により、TAK-755 は標準治療と比較して、血小板減少症の症状、微小血管障害性溶血性貧血の症状及び複合 TTP 症状に対して有意な予防効果が示された（ADAMTS13 活性の曝露量が高いことにより説明される）（2.5.3.3.2）。さらに、これらの解析に基づくと、TAK-755 で達成された ADAMTS13 の曝露量により、標準治療の Q2W 及び Q1W 投与よりも臨床的ベネフィットが改善されることが示唆された。一般的に、既存の臨床データから、TAK-755 の Q1W 投与が Q2W 投与を上回るベネフィットは示唆されていない。ただし、Q2W 投与で TTP 症状が持続する患者については、Q1W 投与が臨床的に適応となる場合がある（m2.7.2.3.4 及び m2.7.3.4）。

オンデマンド療法コホートでは、TAK-755 投与により、投与後の ADAMTS13 の C_{max} は 80%超（0.8 IU/mL 超）の活性を示した（281102 試験 中間総括報告書 14.3.3）。TAK-755 投与後の ADAMTS13 活性の C_{max} 及び C_{trough} は、TAK-755 40 IU/kg を投与時の薬物動態の線形性に基づき予想されるものであった（m2.7.2）。そのため、推奨される TAK-755 のオンデマンド療法のレジメン（1 日目に 40 IU/kg、2 日目に 20 IU/kg、3 日目以降はイベント回復 2 日後まで 15 IU/kg）は、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母集団薬物動態解析に基づくと、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。

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。

2.5.4.5 効果の持続、耐薬性

m2.7.3.5 に記載したように、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 試験で評価している。TAK-755-3002 試験には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに 281102 試験を開始した 29 例の青年期／成人患者（EAS Pool II）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（表 2.7.3.5-1）。Pool II の 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 ヵ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。

2.5.4.6 治療効果を裏付けるその他の証拠

2.5.4.6.1 患者報告アウトカム

患者報告アウトカム（PRO）は第 3 相 281102 試験で評価し、詳細は m2.7.3.2.1.4（5）に示した。全般的に、TAK-755 及び標準治療の投与を受けた患者では、患者が報告した疾患関連

症状、影響及び健康関連 QOL（HRQoL）の合計スコア及びドメインスコアは、試験の評価時点（ベースライン、1 期及び 2 期終了時）を通して一貫していた。

治療満足度に関する主な項目（治療の有効性、利便性及び満足度）を測定するために開発された PRO である Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM-9）（281102 試験 中間総括報告書 表 14.2.4.5）について、TAK-755 の投与を受けた患者では、標準治療の投与を受けた患者と比較して、すべての項目で一貫してスコアが高かった（m5.3.5.4-9 PRO Supplemental Interim Report）。TAK-755-3002 試験でもこれらの良好な結果は概ね一貫していた（TAK-755-3002 試験 中間総括報告書 11.4.1）。これらの PRO の限界として、サンプリング頻度が低く、想起期間が比較的短いことが挙げられる。

2.5.4.6.2 コンパッショネートユース

2020 年 7 月～2022 年 12 月の間に、cTTP 患者 9 例がコンパッショネートユースにより TAK-755 の投与を受けた。得られたデータに基づく有効性の結果はコンパッショネートユース報告書（m5.3.5.4-2）に示した。すべての患者は、重篤又は生命を脅かす急性 TTP イベントを発現し、他の血漿製剤による治療が忍容不能又は無効であった。TAK-755 による治療成績が得られたすべての症例において、TAK-755 による治療は有効であり、急性 TTP イベントの再発は報告されていない。

2.5.4.7 参考文献

[1] 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;15(2):312-22.

[2] Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2021;137(25):3563-75.

[3] Moake JL, McPherson PD. Abnormalities of von Willebrand factor multimers in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. Am J Med. 1989;87(3N):9N-15N.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Scully M, Knobl 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.

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、m2.7.4 で詳述した安全性データの要約及び主要解析を示す。2022 年 8 月 12 日のデータカットオフ日時点で、完了した第 1 相試験（281101 試験）、実施中の第 3 相ピボタル試験（281102 試験）、及び実施中の 281102 試験の継続試験である第 3b 相試験（TAK-755-3002 試験）及び統合概括安全性情報（ISS）の cTTP 患者を対象とした試験及び安全性データのフローを図 2.5.1-2 に示す。安全性解析計画の詳細は m2.7.4.1.1.2 に示した。

本製造販売承認申請では、cTTP 患者を対象とした臨床試験における 65 例の患者の臨床安全性データを提示する。これらの患者の内訳は、281101 試験の 15 例、281102 試験から新たに参加した 44 例（281101 試験に参加したことがある 4 例は含まない）及び TAK-755-3002 試験から新たに参加した 6 例（281102 試験に参加したことがある 29 例及び 281101 試験に参加したことがある 1 例は含まない）であった。281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合データを用いて ISS 解析を実施した。ISS 解析は重複を除く 55 例で構成され、そのうち 54 例は TAK-755 の定期補充療法を受け、1 例はオンデマンド療法のみを受けた。試験の詳細を表 2.5.1-2、患者フローを図 2.5.1-2 に示す。

さらに、臨床試験以外でコンパッショネートユースにより TAK-755 の投与を受けた cTTP 患者 9 例から得られた安全性を裏付けるデータが含まれる。

全体として、cTTP 患者に対して TAK-755 40 IU/kg Q2W 又は Q1W の静脈内投与による長期定期補充療法、又は急性 TTP イベントに対するオンデマンド療法は良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。臨床試験における有害事象の大部分は重症度が軽度から中等度と評価され、TAK-755 との因果関係は関連なしと評価された。いずれの試験においても、死亡、TAK-755 の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象は認められなかった。認められた 19 件の重篤な有害事象のうち、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断されたものはなかった。臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見又は心電図に臨床的に意味のある有害な傾向は認められなかった。

281102 試験の 6 ヵ月間の無作為化クロスオーバーの 1 期及び 2 期の対照比較において、特に標準治療の大量の血漿注入に伴うアレルギー反応及び過敏症反応に関して、TAK-755 では、標準治療と比較して安全性及び忍容性が優れていていた。有害事象が発現した患者の割合及び曝露量で調整した発現頻度（EAER）に基づくと、有害事象の発現頻度は TAK-755 による定期補充療法下で標準治療による定期補充療法下よりも低かった。1～2 期における TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象（8.9%）は、標準治療との因果関係が関連ありと判断された有害事象（47.7%）の約 5 分の 1 であった。TAK-755 の投与を受けた患者では、治験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が、標準治療の投与を受けた患者では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例（2.8%）、治験薬の休薬に至った有害事象が 7 例（15.9%）に認められた。標準治療の休薬に至った有害事象 8 件のうち、7 件は過敏症反応と関連していた。

SMQ で「過敏症」を精査し、次に、治験薬投与と同日に発現し、抗アレルギー薬又は解熱剤により治療された事象を絞り込んだ。その結果、281102 試験では、標準治療下で過敏症反応と一致する有害事象が 18 例に 27 件発現し、いずれも標準治療との因果関係が関連ありと判断された。ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度であり、蕁麻疹の 1 件は重度と判断された。注目すべきは、これら 27 件の有害事象のうち 15 件は、患者がアレルギー反応を予

防するための前投薬を受けていたにもかかわらず発現したことである。281102 試験及び TAK-755-3002 試験のいずれにおいても、TAK-755 投与期間中にこれらの基準を満たす有害事象は報告されなかった〔m2.7.4.2.1.6（4）1）〕。

TAK-755 の長期定期補充療法は、281102 試験では、1 期、2 期及び 3 期を含めて 11.5 ヵ月間（最長 22.6 ヵ月間）、TAK-755-3002 試験ではさらに 6.3 ヵ月間（最長 15.8 ヵ月間）であった。全体的な安全性プロファイルは 281102 試験のクロスオーバー期（1 期及び 2 期）で観察されたものと概ね一致していた。

急性 TTP イベントに対して TAK-755 によるオンデマンド療法を受けた 2 例に有害事象は認められなかったが、標準治療によるオンデマンド療法を受けた患者では 3 例に 9 件の有害事象が認められた。

異なる年齢層、性別、人種及び地域における TAK-755 の安全性プロファイルは、成人及び青年期患者と同様であり、安全性上の懸念は認められなかった。したがって、安全性の観点から、いずれの部分集団においても用量調節は推奨されない。

281102 試験のデータ、並びに 281102 試験及び TAK-755-3002 試験の統合データの全体集団を対象とした解析については、全体集団（小児患者を含む）に加えて、小児患者を除いた 3 つの集団（集団 A：12 歳以上の成人及び青年期患者集団、集団 B：18 歳以上の成人患者集団、集団 C：12 歳以上 18 歳未満の青年期患者集団）についても検討した。その結果、小児患者を含む全体集団と同様に小児患者を除いた集団においても安全性上の懸念は認められなかった。小児患者を除いた集団における安全性データの詳細は m2.7.4 に示した。

cTTP を対象とした臨床試験全体で、cTTP が確定したいずれの患者においても、血漿由来 ADAMTS13 又は遺伝子組換え rADAMTS13 に対する中和抗体（インヒビター）は検出されなかった。

コンパッショネートユースにより TAK-755 の投与を受けた患者 9 例のうち 1 例で 1 件の鼓腸が認められ、TAK-755 との因果関係が関連ありと判定された。

以上のことから、最長 3 年間の臨床試験において、TAK-755 は cTTP 患者に対する定期補充療法及びオンデマンド療法として投与され、さらにコンパッショネートユースにおいて TAK-755 が投与され、良好な安全性及び忍容性プロファイルを示し、また、既存の標準治療と比較して安全性上の利点がある可能性がある。

2.5.5.1 薬効群別の安全性プロファイル

組換えヒトタンパク質の薬理学的クラスに特徴的な潜在的リスク又は有害作用は、免疫原性又は中和（阻害）抗 ADAMTS13 抗体の発現である。中和抗体が発現した患者では、TAK-755 の作用が減弱又は消失し、過敏症反応が発現する可能性がある。したがって、免疫原性の包括的評価を臨床開発プログラムの一環として実施した（2.5.2.2 及び 2.5.5.2.5）。

2.5.5.2 主な安全性所見

2.5.5.2.1 治験対象集団

全体集団

281102 試験及び TAK-755-3002 試験並びに ISS（281102 試験及び TAK-755-3002 試験統合）の Safety Analysis Sets における治験対象集団の人口統計学的特性、病歴、前治療薬及び併用

薬を簡潔に要約する。詳細は、m2.7.4.1.3 を参照。ベースライン時の疾患特性及び cTTP 治療歴の詳細は 2.5.4.1.1 に示す。2.5.4.1.2 に示したとおり、全体として、治験対象集団は、実臨床で通常治療されている患者集団と類似していた。

全体として、TAK-755 の定期補充療法を受けた患者の年齢は 3～68 歳（281102 試験）及び 17～61 歳（TAK-755-3002 試験）であり、281102 試験、TAK-755-3002 試験及び ISS では、いずれの試験でも女性が約 60%で、そのうち大半が妊娠可能であった。大部分が白人（60%超）であった。TAK-755 の定期補充療法を開始する前の患者の平均 ADAMTS13 活性値は 1.5%（TAK-755-3002 試験、非ロールオーバー患者）及び 3.5%（281102 試験）であった。

主な（患者の 10%以上）病態は、281102 試験では、高血圧、頭痛、片頭痛、脳血管発作、甲状腺機能低下症及びうつ病（281102 試験 中間総括報告書 表 14.1.4.2）、TAK-755-3002 試験では、高血圧、頭痛、片頭痛、高脂血症、嗜眠、高尿酸血症及び甲状腺機能低下症であった（m2.7.4.1.3.3）。記録された病歴は、人口統計学的特性及び cTTP に典型的に認められる長期合併症から予想されるものであった。

安全性データには成人、青年期及び小児患者を含めた。ISS の Safety Analysis Set は、成人 43 例（うち 1 例は 68 歳の高齢者）、小児及び青年期 12 例（6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、及び 12 歳以上 18 歳未満の年齢層で各 4 例）であった。高齢者集団を対象とした試験は実施していない。TAK-755 の妊婦及び授乳に及ぼす影響は特に検討されていないが、妊娠中に TAK-755 が投与された cTTP 患者は 3 例で、うち 1 例は TAK-755-3002 試験の患者であり、2 例はコンパショネートユースにより TAK-755 の投与を受けた（m2.7.4.5.4）。TAK-755 は高分子（分子量 172 kDa）のタンパク質であることから、腎機能障害、薬物相互作用及び肝機能障害に関する試験は実施しなかった（2.5.3.3.4）。VWF は ADAMTS13 の唯一の既知の標的であるため、薬力学的相互作用は予測されない（2.5.1.1）。281102 試験及び ISS で実施した主なサブグループ解析は、年齢（m2.7.4.5.1.1）及び地域（m2.7.4.5.2.1）であった。内因性及び外因性要因を含む特別な患者集団及び状況下における安全性の詳細は m2.7.4.5 を参照。

日本人集団

281102 試験では、5 例の日本人患者が定期補充療法コホートに登録された。オンデマンド療法コホートへの日本人患者の登録はなかった。281102 試験で定期補充療法を受けた日本人集団（5 例）の年齢は 2[redacted]～4[redacted] 歳であり、平均年齢は 38.4 歳であった。全患者が[redacted]性であり、[redacted]は 4 例（80.0%）であった。病歴としては、5 例全例が試験登録前に 1 つ以上の疾患を有していた。3 例以上で認められた病歴は高尿酸血症であった。

281102 試験に登録された日本人患者 5 例全例が 281102 試験を完了し、TAK-755 を継続投与する TAK-755-3002 試験に移行した。

2.5.5.2.2 曝露状況

全体集団

各試験及び ISS の Safety Analysis Set における患者の内訳及び TAK-755 の曝露状況を簡潔に要約する。詳細は m2.7.4.1.2 及び m2.7.4.5.1.1 を参照。

cTTP 患者を対象とした 3 つの臨床試験（281101 試験、281102 試験及び TAK-755-3002 試験）における TAK-755 の曝露は、5 IU/kg の単回静脈内投与から最長 3 年間にわたる 40 IU/kg

Q2W 又は Q1W の反復定期補充療法であった。62 例が市販予定用量の TAK-755 の 40 IU/kg の投与を 1 回以上受けた。TAK-755 の定期補充療法の平均曝露期間（±標準偏差）は 425.0（±304.25）日であった。ISS（281102 試験及び TAK-755-3002 試験統合）における総曝露は 68.3 人年であった。281102 試験の全 48 例の患者（重複を除く 47 例）の定期補充療法での標準治療薬に対する平均曝露期間（±標準偏差）は 192.9（±108.05）日及び総曝露は 27.6 人年であった。

小児及び青年期患者（12 歳以上 18 歳未満、6 歳以上 12 歳未満及び 6 歳未満）の各年齢層の患者 4 例における、TAK-755 の平均投与日数（±標準偏差）は、それぞれ 406.8（±59.56）日、107.8（±77.76）日及び 28.0（±16.79）日であった。6 歳以上 12 歳未満の患者 1 例及び青年期の患者 4 例全例が TAK-755 の投与を 6 ヵ月以上受けた。

281102 試験の 1 期、2 期及び 3 期において成人患者 33 例が TAK-755 [redacted] の投与を受け、平均曝露期間は 229.5 日であった。また、主に 281102 試験の 3 期及び TAK-755-3002 試験において成人患者 41 例が TAK-755 [redacted] の投与を受け、平均曝露期間は 298.1 日であった〔（m2.7.4.2.1.1（1）3）〕。

日本人集団

281101 試験では、2 例の日本人患者（いずれも[redacted]性、3[redacted] 歳及び 2[redacted] 歳）が登録され、20 IU/kg 群及び 40 IU/kg 群に 1 例ずつ組み入れられた。

281102 試験では、最長 15.6 ヵ月間の TAK-755 の定期補充療法を受け、平均曝露期間（±標準偏差）は 15.29（±0.360）ヵ月であった。

TAK-755-3002 試験では、定期補充療法における TAK-755 に対する曝露期間は 10～12 ヵ月であった。

ISS では、日本人患者 5 例が定期補充療法として TAK-755 40 IU/kg Q2W 又は Q1W 投与を受け、平均曝露期間（±標準偏差）は 25.35（±0.763）ヵ月〔709.8（±21.37）日〕及び総曝露は 10.6 人年であった。

2.5.5.2.3 有害事象の概要

有害事象は、臨床試験における TAK-755 の初回投与後に発現又は悪化した有害事象と定義し、以下に概要を示す（詳細は m2.7.4.2.1 参照）。全体として、個々の試験で発現した有害事象の種類は、cTTP 患者に典型的なものであった。

第 1 相 281101 試験では、15 例中 12 例（80.0%）に 39 件の有害事象が認められた。

第 3 相 281102 試験の比較対照期間の 1 期及び 2 期では、TAK-755 と因果関係が関連ありと判定された有害事象は標準治療と比較して約 5 分の 1 であり、TAK-755 群では有害事象により試験を中止した患者はいなかったのに対し、標準治療群では 1 例が試験を中止した。TAK-755 群で治験薬の投与を休薬した患者はいなかったのに対し、標準治療群では 7 例が治験薬の投与を休薬した。

281102 試験の 6 ヵ月＋6 ヵ月の比較対照期間（1 期及び 2 期）において、TAK-755 の定期補充療法を受けた患者では 45 例中 32 例（71.1%）に計 229 件の有害事象が認められ、標準治療の定期補充療法を受けた患者では 44 例中 37 例（84.1%）に計 278 件の有害事象が認め

られた。3 期（TAK-755 投与）では 36 例中 26 例（72.2%）に計 176 件の有害事象が認められ、有害事象の発現頻度は一貫していた。

第 3b 相 TAK-755-3002 試験では、36 例中 20 例（55.6%）に計 191 件の有害事象が認められ、有害事象の発現頻度は一貫していた。TAK-755-3002 試験では、治験薬の投与中止、試験参加の中止又は治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

ISS では、TAK-755 と標準治療の曝露期間の差を考慮し、EAER〔m2.7.4.1.1.2（8）参照〕を用いて有害事象の発現頻度を示した。有害事象の発現頻度は、標準治療群（1,110.2 件／100 人年）と比較して TAK-755 定期補充療法群（934.1 件／100 人年）で低く、曝露期間にかかわらず有害事象を発現した患者の割合についても標準治療群（77.1%）と比較して TAK-755 定期補充療法群（72.2%）で低かった。

281102 試験で急性 TTP イベントのために TAK-755 によるオンデマンド療法を受けた 2 例に有害事象は認められなかった。標準治療によるオンデマンド療法を受けた 3 例に計 9 件の有害事象が認められた〔m2.7.4.2.1.1（2）〕。

ISS（281102 試験及び TAK-755-3002 試験統合）において、TAK-755 [redacted]（第一世代製剤）と TAK-755 [redacted]（市販予定製剤）の投与を受けた患者の有害事象の発現頻度は、TAK-755 [redacted] の方が数値的に低かった。EAER は、TAK-755 [redacted] で 797.1 件／100 人年、TAK-755 [redacted] で 1260.1 件／100 人年であった。これらの比較は比較対照期間に実施されたものではない。全体として、治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象、重度の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度において TAK-755 [redacted] 及び TAK-755 [redacted] の安全性プロファイルは類似していた〔m2.7.4.2.1.1（1）3）〕。

性別によるサブグループ解析の結果は、全患者の安全性プロファイルと同様であった（m2.7.4.5.1.3）。人種別（m2.7.4.5.1.2）及び地域別〔m2.7.4.5.2.1（1）〕の解析でも、症例数が限定的であるが、有害事象全体の要約と同じ結論を示唆している。

2.5.5.2.3.1 比較的よく見られる有害事象

全体集団

比較的よくみられる有害事象の詳細は、m2.7.4.2.1.2 を参照。

281101 試験で 2 例以上に認められた有害事象の基本語は、鼻咽頭炎、頭痛及び浮動性めまいであった。281102 試験で比較的よく見られた有害事象（投与群にかかわらず 1 期及び 2 期で 10%以上の患者に認められた有害事象）は、TAK-755 では、頭痛、上咽頭炎、片頭痛、下痢、及び上気道感染、標準治療では、頭痛、上咽頭炎、疲労、血小板数減少、蕁麻疹及び口腔咽頭痛であった。TAK-755-3002 試験で全体で 10%以上に認められた有害事象は、COVID-19、頭痛、片頭痛、腹痛、疲労及び浮動性めまいであった。

ISS では、TAK-755 の定期補充療法期間中に発現した主な有害事象（EAER 別）は、頭痛（238.7 件／100 人年）、片頭痛（45.4 件／100 人年）、腹痛（33.7 件／100 人年）、COVID-19（29.3 件／100 人年）、浮動性めまい及び上咽頭炎（各 24.9 件／100 人年）、嗜眠及び悪心（各 22.0 件／100 人年）であった。

TAK-755 の定期補充療法を受けた患者では、標準治療の定期補充療法を受けた患者より、有害事象の EAER が低く、EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象の件数が少なく、また、過敏症反応に関連して認められる有害事象及び ADAMTS13 の補充が不十分であることを示

す有害事象の発現頻度が低かった。TAK-755 の定期補充療法下で EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象は 14 件あり、その内訳（EAER の高い順）は、頭痛、片頭痛、腹痛、COVID-19、浮動性めまい、上咽頭炎、嗜眠、悪心、下痢、膀胱炎、口腔咽頭痛、疲労、上気道感染、及び血小板数減少であった。一方、標準治療の定期補充療法下では、EAER が 10 件／100 人年以上の有害事象は 24 件あった。標準治療による定期補充療法下での主な有害事象の一覧の件数を TAK-755 による定期補充療法下の一覧と同程度の件数に絞り込むには、EAER の閾値を 15 件／100 人年以上に引き上げる必要がある。標準治療による定期補充療法下で EAER が 15 件／100 人年以上であった有害事象は 15 件あり、その内訳（EAER の高い順）は、頭痛、上咽頭炎、血小板減少症、疲労、蕁麻疹、血小板数減少、嘔吐、嗜眠、口腔咽頭痛、鼻出血、片頭痛、腹痛、そう痒症、発疹、及び薬物過敏症であった〔m2.7.4.2.1.2.（4）2）〕。

日本人集団

281101 試験では、日本人患者 2 例にいずれも軽度の有害事象のみが認められ、試験期間中に回復した。

281102 試験では、日本人集団の 5 例において、1～2 期の TAK-755 投与下で 4 例に有害事象が認められ、2 例以上に認められた有害事象は上気道感染であった。1～2 期の標準治療下で 4 例に有害事象が認められ、2 例以上に認められた有害事象はなかった。3 期の TAK-755 投与下では 3 例に有害事象が認められ、2 例以上に認められた有害事象は蕁麻疹であった。

TAK-755-3002 試験では、日本人集団（5 例）のうち、4 例に有害事象が認められた。

ISS では、日本人集団（5 例）において、2 例以上に認められた有害事象は、TAK-755 による定期補充療法下で COVID-19、上気道感染及び蕁麻疹であった。標準治療による定期補充療法下では 2 例以上に認められた有害事象はなかった。ISS における平均曝露期間（±標準偏差）は、TAK-755 で 709.800（±21.3705）日、標準治療で 197.000（±7.7782）日であった。

2.5.5.2.3.2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

全体集団

治験薬と因果関係が否定できない有害事象の詳細は m2.7.4.2.1.2 を参照。

281101 試験で TAK-755 との因果関係が possibly related と判断された有害事象は、放屁、悪心、VWF 因子抗原減少及び VWF 因子活性低下であり、いずれも TAK-755 40 IU/kg で発現し、軽度で薬物治療なしで回復した（281101 試験 総括報告書 12.2.3）。VWF 因子抗原減少及び VWF 因子活性低下については、TAK-755 の作用機序（2.5.3.2）に直接関連するものであり、予測できないものではなかった。

281102 試験では、1～2 期で標準治療との因果関係が関連ありと判断された有害事象が発現した患者〔21 例（47.7%）〕は、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象が発現した患者〔4 例（8.9%）〕よりも多く、3 期（TAK-755 投与）で治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象は 1 例（2.8%）に認められた。1 期、2 期又は 3 期に 2 例以上の患者に認められた TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象はなかった。また、標準治療との因果関係が関連ありと判断された主な有害事象の器官別大分類（3 例以上の患者で報告）は、「皮膚および皮下組織障害」〔11 例（25%）〕、「免疫系障害」〔5

例（11.4%）〕、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」、及び「神経系障害」〔各 3 例（6.8%）〕であった。

過敏症反応及び注入に伴う反応に関連して認められることが多い有害事象（例、蕁麻疹、そう痒症、発疹、薬物過敏症）は、定期補充療法下で最も多く認められた標準治療との因果関係が関連ありと判断された有害事象であった。治験薬との因果関係が関連ありと判断された重度の有害事象は、標準治療（FFP）の投与後に発現した中等度のそう痒症を伴う蕁麻疹のみであった。当該患者では、グルココルチコイド及び抗ヒスタミン薬を前投薬として静脈内投与したにもかかわらず、血漿に対する過敏症反応と一致する重度の有害事象が発現した〔m2.7.4.2.1.6（4）1）〕。

TAK-755-3002 試験では、2 例（5.6%）に TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象が発現し、このうち 2 例以上に発現した有害事象は熱感（軽度）が 2 例であった。過敏症反応と一致する有害事象は認められなかった。

ISS で 3 例以上に認められた TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象はなかった。治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象の発現頻度は、TAK-755 の定期補充療法（32.2 件／100 人年）よりも標準治療の定期補充療法（145.1 件／100 人年）の方が 4 倍超高かった。詳細は m2.7.4.2.1.2（4）3）参照。

ISS において、定期補充療法下で TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象（13.0%）は、熱感、悪心、便秘、そう痒症、頭痛、傾眠、ADAMTS13 活性異常、高血圧、腹部膨満及び血小板増加症であり、熱感及び悪心は各 2 例（3.7%）、これら以外は各 1 例（1.9%）に認められた。

ISS において、定期補充療法下で標準治療との因果関係が関連ありと判断された有害事象（45.8%）のうち、3 例以上に認められた有害事象は、蕁麻疹（14.6%）、薬物過敏症（10.4%）、発疹（8.3%）、そう痒症（6.3%）であった。頭痛、アレルギー性輸血反応、疲労、輸注関連過敏反応及び頻脈は各 2 例（4.2%）、錯感覚、傾眠、激越、咳嗽、注入に伴う反応、発熱及び嘔吐は各 1 例（2.1%）に認められた。

ISS において、治験薬に対する過敏症反応と一致する有害事象について、SMQ の「過敏症」を用いて検索し、次に、治験薬投与と同日に発現し、抗アレルギー薬又は解熱剤により治療された事象で絞り込んだ。その結果、18 例に 27 件の有害事象が認められた。すべての有害事象は標準治療との因果関係が関連ありと判断され、大部分（27 件中 15 件）はアレルギー反応を予防するために前投薬を受けていたにもかかわらず発現した。なお、TAK-755 の投与を受けた患者のうち、これらの基準に基づく過敏症反応と一致する有害事象が認められた患者はいなかった〔m2.7.4.2.1.6（4）1）〕。

日本人集団

281101 試験で日本人患者に認められた治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象は VWF 因子抗原減少及び VWF 因子活性低下であり、いずれも 40 IU/kg 群の 1 例に発現した。

281102 試験の 1～2 期及び 3 期において TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象は認められなかった。標準治療との因果関係が関連ありと判断された有害事象は 2 例に認められ、蕁麻疹及び薬物過敏症（各 1 例）であった。

TAK-755-3002 試験では、日本人集団（5 例）のうち、4 例に有害事象が認められ、いずれの事象も TAK-755 との因果関係が関連なしと判断された。

ISS の日本人集団（5 例）において、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象は認められなかった。標準治療との因果関係が関連ありと判断された有害事象は 2 例（40.0%）に 2 件認められ、蕁麻疹及び薬物過敏症（各 1 例）であった。

2.5.5.2.3.3 副作用

2022 年 8 月 12 日の中間解析のデータカットオフ日時点で治験責任医師により TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された主な事象（TAK-755 が投与された患者の 2%超に発現）を基本語別に表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1　TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された主な事象（2%超）
（ISS、Safety Analysis Set）

Preferred Term	N=56 n (%)
Headache／頭痛	16 (28.6)
Nausea／悪心	8 (14.3)
Feeling hot／熱感	3 (5.4)
Hypertension／高血圧	3 (5.4)
Pruritus／そう痒症	2 (3.6)
Somnolence／傾眠	2 (3.6)

ISS=integrated summary of safety; N=number of subjects, n=number of events
Percentages are calculated as total number of subjects experiencing the AE (related and unrelated) divided by total number of subjects (N) and multiplied by 100.
Source: ISS/ISE Table 14.3.1.16

2.5.5.2.3.4 重度の非重篤な有害事象

全体集団

重度の非重篤な有害事象の詳細は m2.7.4.2.1.2 参照。

cTTP 患者を対象とした全 3 試験（281101 試験、281102 試験及び TAK-755-3002 試験）において、有害事象の大部分は軽度であった。281101 試験では、重度の有害事象は認められなかった。281102 試験における比較対照期（1 期及び 2 期）において、TAK-755 の定期補充療法を受けた 3 例（6.7%）及び標準治療の定期補充療法を受けた 6 例（13.6%）に重度の有害事象が認められた。これらの有害事象の器官別大分類は、「神経系障害」（TAK-755 群 3 例、標準治療群 5 例）、「胃腸障害」（TAK-755 群 1 例、標準治療群 2 例）、「精神障害」（TAK-755 群 1 例）及び「皮膚および皮下組織障害」（標準治療群 1 例）であった〔m2.7.4.2.1.2（2）〕。1 件の重度の有害事象（蕁麻疹）は標準治療との因果関係が関連ありと判断された（2.5.5.2.3.2）。TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された重度の有害事象は認められなかった。
TAK-755-3002 試験では、重度の有害事象が 6 例に発現した。いずれも TAK-755 との因果関係は関連なしと判断された。

ISS において、重度の有害事象の発現頻度は、EAER に基づくと標準治療の定期補充療法下（50.8 件／100 人年）では、TAK-755 の定期補充療法下（42.5 件／100 人年）よりもわずかに高く、両治療群で患者の割合は同程度であった。いずれかの投与下で 2 例以上に発現した

重度の有害事象は頭痛（TAK-755：17.6 件／100 人年、標準治療：29.0 件／100 人年）及び腹痛（TAK-755：5.9 件／100 人年、標準治療：7.3 件／100 人年）のみであり、EAER に基づくと、いずれも標準治療群における発現頻度が TAK-755 群よりも高かった。定期補充療法下で発現したその他の重度の有害事象は、すべて各 1 例（1.9%）に認められ、その内訳（因果関係を問わない）は、COVID-19、片頭痛、不安、カンピロバクター感染、エンテロウイルス感染、前兆を伴う片頭痛、神経学的症状、肺炎、発熱、傾眠、血小板減少症、交通事故、蕁麻疹及び嘔吐であった〔m2.7.4.2.1.2（4）4）〕。

日本人集団

281101 試験及び 281102 試験では、日本人集団で重度の有害事象は認められなかった。TAK-755-3002 試験では、日本人集団において重度の有害事象が 1 例に 3 件（COVID-19）発現した。いずれも TAK-755 との因果関係は関連なしと判断された。

ISS において、日本人集団の定期補充療法下で発現した重度の有害事象は、TAK-755 による定期補充療法下では、COVID-19 が 1 例（20.0%）3 件（28.4 件／100 人年）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。標準治療による定期療法下では重度の有害事象は認められなかった。平均曝露期間（±標準偏差）は TAK-755 では 709.8（±21.37）日及び標準治療では 197.0（±7.78）日であった。

2.5.5.2.3.5 TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の有害事象の比較

治験薬別の有害事象の詳細は m2.7.4.2.1.1.（1）3）参照。

ISS において、有害事象の大部分は、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] の投与期間中に同程度の割合で発現した。曝露期間を考慮しない場合（曝露期間は TAK-755 [redacted] の方が長かった。2.5.5.2.2）、何らかの有害事象が発現した患者の割合（TAK-755 [redacted]：73.2%対 TAK-755 [redacted]：81.8%）及び治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象が発現した成人患者の割合（TAK-755 [redacted]：7.3%対 TAK-755 [redacted]：12.1%）は、TAK-755 [redacted] の投与を受けた患者で、TAK-755 [redacted] の投与を受けた患者よりもわずかに低かった。最大重症度別の有害事象が発現した成人患者の割合は、TAK-755 [redacted] の投与を受けた患者と TAK 755 [redacted] の投与を受けた患者で同程度であった（最大重症度の有害事象で患者を分類した場合）。TAK-755 [redacted] への曝露の程度は TAK-755 [redacted] への曝露の程度よりも大きかったため、EAER を検討することが重要である。全有害事象（TAK-755 [redacted]：797.1 件／100 人年対 TAK-755 [redacted]：1260.1 件／100 人年）及び因果関係が関連ありと判断された有害事象（TAK-755 [redacted]：30.2 件／100 人年対 TAK-755 [redacted]：44.4 件／100 人年）については、TAK-755 [redacted] の投与を受けた成人患者で、TAK-755 [redacted] の投与を受けた成人患者よりも EAER が数値的に低かった。有害事象の最大重症度別の成人患者の割合も、重篤な有害事象の EAER（TAK-755 [redacted]：16.5 件／100 人年対 TAK-755 [redacted]：13.3 件／100 人年）も、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] で同程度であった。

TAK-755 [redacted] の投与を受けた患者に発現した 1 件の高血圧〔m2.7.4.2.1.2（4）6）〕を除き、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.3.6 死亡及びその他の重篤な有害事象

全体集団

TAK-755 のいずれの臨床試験でも死亡は認められなかった（m2.7.4.2.1.3）。

281101 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

ISS において、13 例（23.6%）に 19 件の重篤な有害事象が発現しており、いずれも定期補充療法下であった（m2.7.4.2.1.4）。重篤な有害事象が発現した患者の割合は、TAK-755 の投与を受けた患者（14.8%）と標準治療の投与を受けた患者（16.7%）で同程度の頻度であったが、重篤な有害事象の発現頻度（EAER）については、TAK-755 の投与を受けた患者（EAER：14.6 件／100 人年）では、標準治療の投与を受けた患者（EAER：32.7 件／100 人年）の半分未満であった。281102 試験の対照比較投与期間（1～2 期）で、重篤な有害事象が TAK-755 投与下で 1 例（2.2%）、標準治療下で 7 例（15.9%）に認められた。

TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。1 例において、標準治療との因果関係が関連ありと判断された重篤な有害事象として発熱が発現し、重症度は軽度で回復した。

2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。標準治療による定期補充療法下で発現した重篤な有害事象は、血小板減少症、発熱、季節性アレルギー、交通事故、上肢骨折、血小板数減少、頭痛、尿閉及び副鼻腔障害であった。TAK-755 による定期補充療法下で発現した重篤な有害事象は、血小板減少症、頻脈、先天性血小板減少症、甲状腺機能亢進症、腹痛、COVID-19、カンピロバクター感染、肺炎、及び卵巣嚢胞であった。TAK-755-3002 試験では TAK-755 による定期補充療法下で重篤な有害事象が 3 件（血小板減少症、COVID-19、カンピロバクター感染）発現し、いずれも亜急性 TTP イベント発現時であった（TAK-755-3002 試験 中間総括報告書 12.3.1.2）。その他の重篤な有害事象はすべて 281102 試験で発現した。2 回以上認められた重篤な有害事象は、血小板減少症（同一患者に標準治療下で 1 回、TAK-755 投与下で 1 回）（ISS/ISE 一覧表 16.2.7.2）、卵巣嚢胞（同一患者に TAK-755 投与下で 2 回）の 2 件のみであった。

オンデマンドコホートでは、いずれの患者においても重篤な有害事象は認められなかった〔m2.7.4.2.1.1（2）〕。

重篤な有害事象の EAER（TAK-755 [redacted]：16.5 件／100 人年対 TAK-755 [redacted]：13.3 件／100 人年）は、TAK-755 [redacted] と TAK-755 [redacted] で同程度であった〔（m2.7.4.2.1.1（1）3）〕。

重篤な有害事象に関する患者の叙述を 281102 試験 中間総括報告書 14.3.3 及び TAK-755-3002 試験 中間総括報告書 14.3.3 に示す。

TAK-755 の投与を受けた患者では、治験薬の休薬に至った有害事象が認められた患者はいなかったが、標準治療の投与を受けた患者 7 例に治験薬の休薬に至った有害事象が 8 件認められた〔m2.7.4.2.1.5（2）〕。これらの有害事象のうち 6 例 7 件は過敏症反応に関連するものであり〔m2.7.4.2.1.6（4）〕、1 件は軽度の頻脈であった。

日本人集団

281101 試験及び 281102 試験では、日本人集団において重篤な有害事象は認められなかった。TAK-755-3002 試験では、日本人集団において、重篤な有害事象は 1 例に認められ、TAK-755 との因果関係が関連なしと判断された COVID-19 であった。

2.5.5.2.3.7 投与中止に至った有害事象

全体集団

cTTP を対象とした TAK-755 のいずれの臨床試験でも、TAK-755 の投与中止又は試験参加の中止に至った有害事象は認められなかった〔m2.7.4.2.1.5（1）〕。

281102 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象は、標準治療の投与を受けた患者 1 例に発現した有害事象のみであり、この患者に FFP に対する過敏症反応が認められた（詳細は、281102 試験 中間総括報告書 14.3.3 の患者の叙述参照）。当該患者は、最初にオンデマンド療法コホートで標準治療を完了した後、1 期において標準治療から開始する定期補充療法に移行した。1 期の期間中、非重篤な中等度の有害事象として広汎性皮疹が発現し、標準治療の中止に至った。これらの有害事象は、クロルフェニラミン、ヒドロコルチゾン、及びパラセタモールの前投薬にもかかわらず発現した。これを受け、治験責任医師はこの患者の試験参加を中止した。当該患者はその後、別の標準治療（FVIII－VWF 濃縮製剤）で本試験に再登録された。適格性基準を満たさなかったために 281102 試験参加を中止した 1 例（iTTP 患者）については詳細を m2.7.4.4.4.2 に示した。

TAK-755-3002 試験において、妊娠のため治験実施計画書の規定により試験参加を中止したロールオーバー患者 1 例について、詳細を m2.7.4.5.4 に示し、TAK-755-3002 試験 中間総括報告書 14.3.3 に安全性に関する叙述を記載した。

日本人集団

281101 試験、281102 試験及び TAK-755-3002 試験のいずれかの試験においても、日本人集団で TAK-755 の投与により投与中止に至った有害事象又は試験参加の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.4 過敏症

TAK-755 のいずれの臨床試験においても、TAK-755 の投与中に過敏症反応に一致する有害事象を発現した患者はいなかった（2.5.5.2.3.2）。

281102 試験において、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象として、そう痒症（中等度）が 1 件認められた。当該事象は TAK-755 投与の 2 日後（時間的関連性なし）に発現し、抗アレルギー薬による治療は行われず（ISS/ISE 一覧表 16.2.7.1、281102 試験 中間総括報告書 一覧表 16.2.4.6 及び一覧表 16.2.5.1）、治験責任医師は別の原因として「柑橘系に対するアレルギー」を報告した。なお、本事象は治験責任医師により関連ありと判断されたため、TAK-755 の副作用一覧（表 2.5.5-1）に記載した。

2.5.5.2.5 免疫原性

全体集団

免疫原性は、2.5.2.2 に概略したとおり評価した。安全性の結果は、m2.7.4.4.4 で詳述した。

cTTP を対象としたすべての臨床試験で、cTTP であることが確定したいずれの患者においても、血漿由来 ADAMTS13 又は rADAMTS13（TAK-755）に対する中和抗体は検出されなかった。

281101 試験では、測定したすべての時点（スクリーニング、投与前、及び試験完了）で一貫して、15 例全例で rADAMTS13 に対する結合抗体及び中和抗体陰性（0.6 BU/mL 未満）、並びに抗 CHO タンパク質抗体陰性であった。したがって、TAK-755 40 IU/kg までの単回投与後の免疫原性を示すエビデンスは認められなかった。

281102 試験では、cTTP であることが確定したいずれの患者においても中和抗体は検出されなかった。定期補充療法コホートの 1 例で結合抗体が検出されたが、ベースライン時、試験中に間欠的に低力価の結合抗体が認められたが、その後、力価の上昇は認められなかった。したがって、この患者における一過性の低力価の結合抗体は、TAK-755 曝露後に投与により誘導されたものでも、投与により増強されたものでもなく、治験責任医師と治験依頼者の両者により臨床的に意味のあるものではないと判断された。

2 例に一過性の低力価の抗 CHO タンパク質抗体が、それぞれ 1 時点において検出されたが、その後の検査では陰性であり、時間的関連がある有害事象は認められなかった。

TAK-755-3002 試験では、281102 試験から移行した 5 例で結合抗体陽性であり、前試験よりも低い検出閾値（1:20 又は 1:40 力価）で陽性と評価された。5 例全例が 281102 試験で結合抗体陰性（報告可能な最低力価 1:80）であり、TAK-755-3002 試験の試験期間を通じて抗体の力価の上昇は認められなかった。したがって、TAK-755-3002 試験における結合抗体の検出は、検査施設における報告可能な最低力価に依存した結果であると考えられた。これらの結合抗体の検出と、TTP イベントや過敏症反応の症状と一致する有害事象との時間的関連はなかった。

日本人集団

281101 試験及び 281102 試験の日本人集団において免疫原性を示すエビデンスは認められなかった。

TAK-755-3002 試験で rADAMTS13 に対する結合抗体が検出された患者のうち 1 例が日本人患者であった。

2.5.5.2.6 その他の注目すべき有害事象

該当しない。

2.5.5.3 安全性を裏付ける結果

4 例の小児患者及び 2 例の妊娠患者を含む 9 例（すべて女性）の cTTP 患者がコンパショネートユースにより TAK-755 の投与を受けた〔m2.7.4.1.1.1（4）〕。患者の年齢は生後 36 時間から 72 歳であった。コンパショネートユースで TAK-755 の投与を受けた 9 例全例が投与を継続しており、推定投与期間は 12 週間～2 年超である。2022 年 12 月 1 日現在、TAK-755 40 IU/kg Q1W 投与を受けた青年期の女性 1 例に、1 件の鼓腸の有害事象が認められ、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断され、重症度は中等度であった。ADAMTS13 抗体が検出された患者はいなかった。なお、生後 36 時間から 2 年超にわたりコンパッショネートユースにより TAK-755 の投与を受けた小児患者に対し、TAK-755 の 83 回の投与後に抗体検査を繰り返したが、検出可能な rADAMTS13 抗体が発現していない（m2.7.4.4.4.5）。その他の安全性の懸念は報告されなかった。詳細は m5.3.5.4-2 コンパッショネートユース報告書に示した。

文献又はその他の情報源から新たな潜在的リスクは特定されていない。

2.5.5.4 市販後の安全性情報

該当なし。

2.5.5.5 製造販売後安全性監視の計画及びリスク管理

TAK-755 に関連する特定されたリスクはなく、安全性検討事項には潜在的リスクが含まれる。リスクモニタリング及び医薬品安全性監視活動については、rADAMTS13 の医薬品リスク管理計画書（案）（m1.11.1）に詳細を示しており、添付文書等で適切に対処する予定である。

2.5.5.6 参考文献

該当なし。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

cTTP は*ADAMTS13* 遺伝子の変異に起因する ADAMTS13 の重度の欠乏により引き起こされる極めてまれな、生命を脅かす、慢性かつ消耗性の血液凝固障害であり、有病率は 100 万人あたり 0.5～4 人と推定される[1]。

cTTP では多くの場合、VWF 活性の上昇に関連する症状が急性 TTP イベントを引き起こす。これは、cTTP の最初の発症が新生児／小児期と妊娠中の 2 つの時期に集中していることと合致している。出生直後から症状が発現することが知られており、小児期は TTP イベントを発症しやすいことが知られている[2]。最初の発症が妊娠中であることも多く[3]特に妊娠第 2～第 3 トリメスターの血漿 VWF の顕著な増加によって、最初の発症、急性 TTP イベント及び胎児の発育制限のリスクの増加が説明されると考えられている[4]。これらに加えて、感染症、外傷及びアルコールの過剰摂取が cTTP の悪化及び急性 TTP イベント発現のリスク増加因子として知られている[2][5]。

急性 TTP イベント、TTP 症状及び臓器の損傷

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[6][7]。これらは複数の臓器にまたがるものの、疾患活動性の根底にある原因は ADAMTS13 の重度の欠乏（ADAMTS13 活性が 10%未満）である[8]。

これまでに急性 TTP イベントの定義は確立されていないものの、一般的には血小板減少症及び微小血管障害性溶血性貧血が含まれ、脳、心臓、腎臓を中心とした程度の多様な虚血性臓器障害／損傷を伴うことがある。国際的なレジストリである Hereditary TTP Registry を使用した調査によると、広義の急性 TTP イベントの年間発現率は、定期的な血漿の補充療法を受けた集団では 0.36（95% CI：0.29, 0.44）、定期的な血漿の補充療法を受けなかった集団では 0.41（95% CI：0.30, 0.56）であったことが近年報告されている[2]。また、無治療の急性 TTP イベントの死亡率は 90%を超えることが報告されている[9][10][11]。

重度の ADAMTS13 の欠乏状態が継続することによって、cTTP 患者は常に TTP の病勢悪化に伴う TTP 症状の発現リスクにさらされており、特に感染症などの誘発因子が存在する場合にそのリスクが高い。このような TTP 症状は重度となることがあり、また単一の症状として発症する場合（例：血小板減少症のみ発症）もあれば、複数の症状が発症する場合（例：血小板減少症及び頭痛が発症）もある[5]。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[10][12][13]。

注意すべき点として、cTTP 患者には血小板減少症を伴わない持続的な頭痛、嗜眠及び腹痛がみられることがあり、このような症状は定期補充療法に反応することがある[5]。加えて、該当患者では血小板数の中央値が 261×10^9/L（26.1×10^4/ μL）から 325×10^9/L（32.5×10^4/ μL）に増加したことが報告されており、血小板数が基準値内の患者であっても、疾患活動性は軽度ながらあり、血小板の消費が生じていることが示唆されている。

cTTP 患者の大部分では、脳卒中、腎不全に至る腎機能障害、心臓損傷といった重大な合併症が複数臓器で発現する。cTTP 患者は適切な治療を受けなければ、進行性の臓器機能不全や生命を脅かす重度の増悪のリスクを常に有する[14]。重要な点として、25%～30%の患者に脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往があり、多くの場合 40 歳未満である[5][11][15]。また、Hereditary TTP Registry を使用した調査では、12.5%の患者が血液透析又は腎移植を必要とし、25%の患者が慢性腎臓病を有していた[2]。加えて、年齢・性別でマッチングをした米国人のコホートと比較して、cTTP 患者の生存率は出生時及びその後すべての年齢層で低かった[3]。さらに、cTTP を有する新生児の死亡率は 10%と報告されており、その後 20 歳までの死亡率も顕著に高いことが報告されている[2]。

患者への負荷

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[5][7][16]。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 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[3]。

患者の視点から見た負荷について理解することを目的として 5.3.5.4-3 Patient Experience Report を作成した。本報告書には cTTP 患者 14 人と介護者 1 人に対するインタビューの結果が含まれており、cTTP や既存の標準治療の患者生活に対する総合的な影響を報告するものである。この調査では患者への負荷が多く特定され、最も重大なものは 1）正しい診断が行われない、2）就業／教育を受ける能力の低下、3）メンタルヘルスや感情への深刻な影響、4）旅行をためらう、5）出産をためらう、6）経済的不安、7）偏見や社会からの隔絶、8）活動を楽しめない、9）人間関係への影響、10）患者からみた介護者への負担、11）介護者からみた患者／家族への負担であった。特に、入院の頻度及び期間が旅行、社会的な偏見の認識、及び精神的／情緒的健康に重要な影響を及ぼしていた。また、数名の患者は、cTTP の治療経験の豊富な医療機関への近さが病状の管理に重要であると述べた。既存の標準治療が入院を必要とすることから、患者は「偏見を持たれている」、「隔絶されている」、「医療機関に拘束されている」と感じていた。

病態理解の限界

cTTP は超希少疾患であり、正確な有病率はこれまでに確立されていないものの 100 万人あたり 0.5～4 人であると推定されており[1]、最大で 100 万人あたり 16.7 人という報告もある[17]。この希少性が cTTP という疾患を完全に理解することの妨げとなっている。疾患の自然経過に関するデータが限定的であるだけでなく、cTTP に対する定期補充療法としての既存の標準治療のベネフィットーリスクプロファイルを評価する比較対照試験も行われていない。

cTTP が遺伝的な ADAMTS13 の欠乏に起因すること、及びそれに対して ADAMTS13 の補充療法を行うことの治療根拠は十分に理解されている一方で、疾患の重症度と ADAMTS13

活性の相関についてこれまでに得られたデータは限定的である。ただし、感染、外傷、妊娠などの要因は、すべて VWF 濃度の上昇と関連しており、これらの要因が TTP 症状を重症化し、急性 TTP イベントを誘発することは明らかである[4]。

臨床では、TTP 症状／急性 TTP イベントの予防／低減、又は症状／イベントの軽症化と速やかな改善を目指して定期補充療法が行なわれている。しかし、血漿又は血漿製剤による治療では ADAMTS13 活性の補充は十分でないことが、治療が抱える課題や不便さと合わせて指摘されている[2][3][4]。

2.5.6.1.2 現行の治療

これまでに、cTTP の治療を目的とした ADAMTS13 の定期補充を可能とする薬剤は欧州でも日本国内でも承認されていない。標準治療としては血漿製剤による急性又は定期的な治療が行われている。血漿製剤による治療はドナーの血漿に依存し、以下のよく知られた欠点がある。

- ADAMTS13 の補充が不十分であり効果が限定的である（最大で正常 ADAMTS13 活性の 25%）。また、効果が安定しない[18][19]。これまでの臨床経験から、血漿製剤による定期補充療法は急性 TTP イベントの予防効果が十分でないことが報告されている[2][25]。
- cTTP 患者の多くは症状のコントロールに必要な ADAMTS13 の補充のために大量の輸液（多くの場合 10～15 ml/kg）を必要とし、この輸液を医療機関で 2～4 時間かけて行うため負担が大きい[3]。
- 血漿製剤の投与によりアレルギー反応及び過敏症反応が生じることがよく知られている。これらは頻繁に生じ、グルココルチコイドや抗ヒスタミン薬の前投与を行った場合でも重度になることがあり、治療を制限する[20][25]。
- アレルギー反応の軽減のために、多くの場合、血漿製剤の前投与に複数の薬剤が使用されており、それらに関連した有害事象や患者負荷を伴う。患者は特にグルココルチコイドの投与に対して強い不快感／精神的苦痛を感じていることが報告されている（5.3.5.4-3）。

Patient Experience Report にまとめた患者インタビューでは、cTTP 患者は血漿製剤や前投与の薬剤による副作用だけでなく、仕事や旅行を行う能力に対する悪影響を感じていることが報告された。血漿製剤の投与に長時間を要し、頻繁な投与が必要なことから、患者は数日間の仕事の欠勤や、2 週間以上の旅行ができないことを経験していた。患者報告による血漿製剤投与による有害事象には、発熱、激しい頭痛、疲労、疼痛、悪心及び嘔吐が含まれた。また、抗ヒスタミン薬及びステロイドを含む前投与薬により、眠気、不快感、精神的苦痛を感じる患者もいた。

投与に伴う負担があること、血漿製剤はときに入手困難であること、及び血漿製剤の投与によって頻繁に輸液反応が生じることが、患者が定期的に有効かつ忍容性の良好な補充療法を受けることの障害となっている[3]。このように、現在の cTTP 治療パラダイムは既存の治療選択肢の限界によって規定される部分が大きい。これらの限界は最新の cTTP 管理ガイドライン[21]でも強調されており、当該ガイドラインでは血漿製剤による定期補充療法は妊婦の cTTP 患者のみに対して強く推奨されている。

以上のように、より良好な安全性プロファイルを有し、患者の負担を軽減し、より高く一貫した水準で ADAMTS13 の補充が可能な標的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。前述のように、血漿製剤の課題及び限界は複数の公表文献で明確に指摘されており、治療選択肢改善のニーズは、医療提供者、患者及び介護者のそれぞれの観点からも明確である[22][23][25] (5.3.5.4-3)。

2.5.6.1.3 日本における cTTP

cTTP の臨床症状、診断基準及び TTP の疫学的側面は国内と海外で類似しており、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）と推定される[24]。また、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[25]。遺伝疾患であることから、臨床現場での cTTP の治療／管理手法は世界的に類似している。また、その積極性においても、諸外国と比較して日本でより積極的又は消極的に実施されているといった特徴はない。

アジアでは唯一、日本のみで cTTP の患者レジストリが長年運用されており、FFP 投与下でのリアルワールドデータ（遺伝子変異の検査結果を含む）が蓄積されている。日本のレジストリに基づく調査[25]では、FFP による定期補充療法を受けている 41 例が特定された。これらの 41 例の FFP のレジメンは、概ね 240 mL 又は 480 mL の Q2W 投与であり、1 ヵ月あたりの投与量の中央値は 720 mL（体重換算で 13.2 mL/kg）であった。FFP による定期補充療法を受けていたにもかかわらず、これらの 41 例のうち、13 例は過去 3 年間に 10 回以上の血小板減少症を経験していた。また、17 例に永続的な臓器損傷が報告されていた（腎臓障害 13 例、脳梗塞 6 例、心機能障害 1 例）。加えて、約 75%が FFP に対するアレルギー反応を経験しており、これにはアナフィラキシーが認められた 4 例が含まれた。

2.5.6.1.4 TAK-755 の開発の根拠

TAK-755 は遺伝子組換え ADAMTS13 である。TAK-755 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。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 ベネフィットの概要

以下に TAK-755 のベネフィットを要約した。試験成績については特に記載のない限り 2.5.3～2.5.5 の要約を示した。

（1）主な臨床薬理及び投与に関するベネフィット

TAK-755 による ADAMTS13 活性の曝露量は標準治療よりも一貫して高い水準であり、より持続するため、TTP 症状のコントロールが改善される。

- 標準治療時と比較して、TAK-755 40 IU/kg 投与時の ADAMTS13 活性の曝露量は約 5 倍高く、ADAMTS13 活性が 10%以上である期間はより長く、個体間変動はより小さかった。
- TAK-755 40 IU/kg の Q2W 又は Q1W 投与により、個別の TTP 症状は ADAMTS13 活性依存的に減少することが期待される。
- 客観的な臨床検査値に基づく主要な TTP 症状（血小板減少症及び微小血管症障害性溶血性貧血）について、ADAMTS13 活性とハザード低下の間に一貫して統計学的に有意かつ持続的な関連が示された。これは第 3 相試験で示された臨床的有効性と一致していた。
- TAK-755 40 IU/kg を Q1W 又は Q2W で cTTP 患者に投与したとき、血小板数の変化に伴う血小板減少症の発現率の低下が示唆された。
- オンデマンド療法の治療において、TAK-755 投与後の ADAMTS13 活性は速やかに活性 80%（0.8 IU/mL 超）まで上昇し、治療期間を通して維持された。

TAK-755 は、標準治療と比較して、投与量及び投与時間の大幅な減少、並びに投与の利便性の向上をもたらす。

- TAK-755 は利便性が良好な、少量の静脈投与用製剤である。体重 70 kg の患者に対しての投与量は 9.3 mL であり、投与速度は 2～4 mL／分である。
  - 現行の標準治療である血漿製剤では、cTTP 患者に必要な最低限の ADAMTS13 活性を得るために入院下で 2～4 時間かけて投与する必要がある[3]。体重 70 kg の患者に対して必要な投与量は 700～1,050 mL（体重換算で 10～15 mL/kg）である。
- 体重に基づく用量調節以外に、年齢、人種、性別、血液型、ベースラインのビリルビン、ベースラインの eGFR などの内因性要因に基づく用量調節は不要である。

日本人集団と非日本人集団の間で TAK-755 の薬物動態に明らかな差はない

- 日本人患者 7/65 例（全体の 11%）からのデータを含むデータセットを用いた母集団薬物動態解析に基づくと、人種／民族は ADAMTS13 活性の薬物動態に対する共変量ではなかった。
- また、母集団薬物動態解析に基づき、定常状態における曝露量に関する主要な薬物動態パラメータ（$C_{max, ss}$、$C_{ave, ss}$、ADAMTS13 活性が 10%以上である期間）を推定し、日本人と非日本人の薬物動態を比較したところ、いずれのパラメータにおいても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 NCA 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。

（2）主な有効性に関するベネフィット

TAK-755 による定期補充療法は標準治療と比較して急性 TTP イベント、亜急性 TTP イベント及び TTP 症状を減少させる。

- TAK-755 の定期補充療法を受けた患者において、平均観察期間は 421.7 日間（最長 1,108 日間）であり、急性 TTP イベントは認められなかった。標準治療下では急性 TTP イベントが 1 件に認められ、イベントの平均年間発現率は 0.05 であった。
- 281102 試験及び TAK-755-3002 試験において、TAK-755 の定期補充療法を受けた患者における亜急性 TTP イベントの平均年間発現率は 0.05 であった（EAS Pool I）。一方、標準治療を受けた患者における亜急性 TTP イベントの平均年間発現率は 0.25 であった（281102 試験 1 期及び 2 期）。
- 対照比較期（281102 試験 1 期及び 2 期）において、TAK-755 定期補充療法の腎機能障害を除くすべての症状のイベント発現率は、標準治療よりも数値的に低かった。
- TAK-755 は標準治療と比較して、血小板消費量が減少し、血小板数が経時的に増加し、血小板減少症の発現が減少することが示唆された。
  - 対照比較期（281102 試験の 1 期及び 2 期）において、TAK-755 群では標準治療群と比較して血小板減少症の年間発現率が 60%低下した。
  - 血小板減少症は、ベースラインに対する血小板減少の程度（25%及び 50%以上）及び血小板の絶対数（150,000/μL 及び 100,000/μL 未満）の観点から重症度別に解析した。血小板減少症の 4 つの重症度分類のすべてにおいて、TAK-755 定期補充療法におけるイベントの平均年間発現率は、標準治療と比較して数値的に低かった。
  - 血小板数のベースラインからの平均変化率（増加率）は、TAK-755 定期補充療法の方が標準治療の定期補充療法と比較して大きかった。

TAK-755 の定期補充療法としての長期投与は一貫した持続的な有効性と関連した。

- TAK-755 の定期補充療法における平均曝露期間（±標準偏差）は 425.0（±304.25）日であり、長期間投与したときにおいても個別の TTP 症状の発現頻度は維持され、急性 TTP イベントは発現しなかったことから、長期にわたり治療効果とその持続性が示されたと考えられた。
- コンパショネートユースプログラムでは、9 例が最長 2 年間、TAK-755 の定期補充療法を受け、急性 TTP イベントの再発は認められなかった（5.3.5.4-2）。

TAK-755 のオンデマンド療法としての投与は急性 TTP イベント及び亜急性 TTP イベントの効果的な治療である。

- 281102 試験及び 3002 試験を通して、すべての急性及び亜急性 TTP イベントは TAK-755 投与により回復した。
- コンパショネートユースプログラムでは、重篤又は生命を脅かす急性 TTP イベントを発現し、血漿製剤による治療が無効であった 9 例全例が TAK-755 による治療を受け、TTP イベントは回復した（5.3.5.4-2）。

日本人集団と全体集団の間で TAK-755 の有効性に明らかな差はない

- 281102 試験及び TAK-755-3002 試験に含まれた日本人の症例数が少ない（5 例）ことによる限界はあるものの、これらの患者から得られた結果から、日本人集団においても全体集団と変わらない有効性が得られることが期待される。

TAK-755 は治療満足度を改善し、生活の質マーカーに悪影響を及ぼさず、医療資源利用を減少させる

- cTTP Patient Experience Questionnaire（PEQ）、36-Item Short Form Health Survey Version 2.0（SF-36v2）及び EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 3 Level（EQ-5D-3L）質問票を用いて評価した。質問票のドメインスコアにわずかな数値的平均変化が認められ、投与順序及び試験期間のいずれにおいても障害が軽減される傾向が示唆された（281102 試験 iCSR 11.5 項）。
- TSQM-9 を用いた治療満足度の評価では、TAK-755 による定期補充療法後にすべての項目（利便性、治療の有効性、満足度）の平均スコアが大幅に増加したことから、TSQM-9 を完了した患者ではベースライン時及び標準治療時と比較して、これらの項目で改善が認められたことが示唆された（281102 iCSR 11.5 項）。
- 医療資源の利用（年間受診率、入院期間、救急外来受診率）及び休学／欠勤期間は、標準治療の投与を受けていた患者よりも TAK-755 の投与を受けていた患者の方が低かった（281102 試験 iCSR 11.5 項）。

（3）主な安全性、忍容性、免疫原性に関するベネフィット

TAK-755 の安全性、忍容性及び免疫原性プロファイルは良好で一貫している

- 臨床試験における有害事象の大部分は重症度が軽度から中等度と評価され、TAK-755 との因果関係が関連なしと評価された。死亡、TAK-755 の投与中止又は試験中止に至った有害事象、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。TAK-755 の投与を受けた患者で臨床検査パラメータに臨床的に意味のある有害な傾向は認められなかった。
- TAK-755-3002 継続試験の結果から、有害事象の明らかな増加傾向は示されていない。
- 全試験を通して、いずれの cTTP 患者にも中和抗体は検出されなかった。
- 第 1 相 281101 試験では抗 ADAMTS13 抗体は確認されず、第 3 相 281102 試験では投与に関連した免疫原性は認められなかった。
- 第 3 相継続試験である TAK-755-3002 試験では、低抗体価の 5 例の成人患者が認められたが、投与により力価が上昇することはなく、明らかな臨床的に意味のあるものではなかった。また、結合抗体価が経時的に上昇する傾向は認められなかった。

TAK-755 は、標準治療である血漿製剤による治療に伴う治療制限性の過敏症反応を示さないと考えられることから、標準治療を上回る安全性及び忍容性の利点を有する

- 281102 試験では、1～2 期では、標準治療との因果関係が関連ありと判断された有害事象が発現した患者〔21 例（47.7%）〕は、TAK-755 との因果関係が関連ありと判断された有害事象が発現した患者〔4 例（8.9%）〕よりも多く、3 期（TAK-755 投与）で治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象は 1 例（2.8%）に認められた。
- 過敏症反応の発現件数は、標準治療群と比較して TAK-755 群の方が少なく、281102 試験の 1 期又は 2 期の標準治療群で過敏症反応に関連し休薬に至った有害事象が 6 例 7 件に認められたのに対し、281102 試験及び TAK-755-3002 試験の全期間を通して TAK-755 群の被験者では認められなかった。

・TAK-755 は通常、投与前に前投薬を必要としないが、標準治療では投与前又は投与中に前投与薬が必要となることが多い。281102 試験又は TAK-755-3002 試験において、標準治療群で過敏症反応が 18 例 27 件に発現したことから、TAK-755 投与による忍容性の改善が期待される。

日本人集団と全体集団の間で TAK-755 の安全性、忍容性及び免疫原性に明らかな差はない

・281102 試験及び TAK-755-3002 試験に含まれた日本人の症例数が少ない（5 例）ことによる限界はあるものの、これらの患者から得られた結果から、安全性、忍容性及び免疫原性の結論は日本人集団においても全体集団と変わらないことが示唆された。

2.5.6.2.2 臨床的ベネフィットの結論

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 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。

2.5.6.2.3 臨床試験から実臨床への一般化可能性

281102 試験は、cTTP 患者を対象とした定期補充療法を評価する最初の国際共同、多施設共同、比較対照、介入試験である。281102 試験では、3～68 歳の患者 48 例が定期補充療法コホートに組み入れられた。リアルワールドの疫学との重要な相違点は、cTTP の発症又は増悪の特異的リスクを有する集団としてよく認識されている妊婦の除外である。

281102 試験の比較対照期間では、患者は TAK-755 群又は標準治療群に無作為割付され、クロスオーバーした。標準治療群では、経験的投与により臨床診療で現在使用されている血漿製剤の治療選択肢のいずれを用いてもよいこととした。

2.5.6.2.4 ベネフィット評価の不確実性と限界

本申請でのベネフィットの評価にはいくつかの限界及び不確実性があるが、これは主に cTTP が超希少疾患であり自然経過の理解が限定的であること、及び既存の標準治療を対照薬として比較対照試験を実施することの限界によるものである。

cTTP の理解に関する限界と不確実性

cTTP の病態が ADAMTS13 の重度の欠乏に起因するものであり、急性 TTP イベントの再発を特徴とし、合併症や若年での死亡と関連することはよく知られている。また、この数年で、

医学界では cTTP の疾患活動性の慢性的又は頻繁に再発する徴候及び症状に関連した長期的なリスクと疾病負荷についての認識が高まっており、これらの徴候及び症状は頭痛、疲労、腹痛など、及び臨床検査値異常（最も重要なものは血小板減少症）として現れる。有効性の評価においては、cTTP の希少性、標準治療の有効性及び安全性を裏付けるデータが限定的であること、及び急性 TTP イベントの発現率が低いと想定されることを考慮し、臨床的有効性、薬物動態及び薬力学を含む総合的なエビデンスに基づく評価を行うことを計画した。

急性 TTP イベント及び TTP 症状の発現率のデータは、未治療患者及び標準治療による定期補充療法を受けている患者のいずれにおいても少ない。また、血漿／血漿製剤による定期補充療法の効果を評価するための正式な比較対照試験は実施されていない。さらに、急性 TTP イベントの発現率は全体的に低く、加えて急性 TTP イベントの臨床的定義自体も定まっていない。試験計画時に公表されていた文献のレビュー、並びに各国の規制当局及び専門医からの科学的助言に基づいて急性 TTP イベント及び亜急性 TTP イベントの定義を定め、試験間で統一して使用した。臨床試験で用いた急性 TTP イベントの定義は、臨床検査値の基準を厳密に満たす必要があることから、実臨床での定義[2][7]よりも保守的であるものの、本質的な差異はない。

主に臨床症状に基づく定義を用いた場合、Hereditary TTP Registry に基づく最近の報告では、血漿製剤による定期補充療法を受けている患者の急性 TTP イベントの年間発現率は 0.36（95% CI：0.29, 0.44）であった[2]。281102 試験及び TAK-755-3002 試験の TAK-755 投与下で急性 TTP イベントは発現せず、281102 試験の標準治療投与下の急性 TTP イベントは 1 件（0.05 件／年）であり、上記の Hereditary TTP Registry に基づく年間発現率よりも低かった。一方で、本申請に補足的なエビデンスとして含めた 5.3.5.4-1 Real World Evidence Study では 281102 試験の患者と患者背景の類似した cTTP 患者集団（25 例）を抽出し同様の急性 TTP イベントの定義を用いて評価したところ、急性 TTP イベントの発現率は 0.055 件／年であり、281102 試験で観察された急性 TTP イベントの発現率と同程度であった。

281102 試験では亜急性 TTP イベントの生じた患者に TAK-755 又は標準治療の追加投与を許容していた。加えて、本試験では COVID-19 ワクチンの接種後等の医師が必要と判断したタイミングで TAK-755 又は標準治療の追加投与を行うことは制限されていなかった。これらの追加投与は、急性 TTP イベント発現リスクの低減を重視する実臨床での医師の判断を反映したものであり、実臨床での対応に即していることから、大きな影響はなかったと考えられる。一方で、上述のように急性 TTP イベントの臨床試験で用いた定義と実臨床の定義に本質的な差はないものの、臨床検査値の基準を厳密に満たす必要がある点で臨床試験では実臨床よりやや保守的な定義であり、急性 TTP イベントの発現率にやや影響した可能性がある。重要な点として、281102 試験、及び 281102 試験とマッチングさせた Real World Evidence Study では、妊婦や新生児といった特殊な集団が含まれておらず、急性 TTP イベントの発現率の差異に最も大きな影響を与えたと考えられる。

試験デザインと結果に関する限界と不確実性

281102 試験では、バイアスを制限するために無作為化クロスオーバーデザインなどいくつかの対策を実施したが、本試験はオープン試験であった。これは、TAK-755 と標準治療の投

与量及び投与時間が異なること、及び標準治療の投与の際には過敏症反応の管理のための前投与が一般的に行われることに起因する。

治験期間中の治験実施計画書の改訂は、グローバル改訂が 7 回、ローカル改訂が 8 回行われた。グローバル改訂のうち 5 回が治験開始後に行われ、改訂の主な理由は以下のとおりであった。

· TAK-755 の蛋白質変異体が特定された（この問題の確認中は自主的に試験を中断した）
· [redacted]（薬物動態の同等性・同質性の評価を試験デザインに追加した）
· COVID-19 の世界的なパンデミックの影響
· 時差式の小児患者の登録基準の撤廃
· 各国の規制当局からのフィードバックへの対応

頻回の試験計画の改訂はオープン試験のデータの質に影響するリスクと認識されている。しかし、本試験では評価項目の改訂はいずれの版でも行っておらず、また、試験の成功基準は一貫して設けていない。そのため、試験期間を通じてバイアスは低減されている。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験では、個別の TTP 症状（血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害、神経学的症状、腹痛等）の発現率を指標として、TAK-755 及び標準治療の有効性を評価した。これらの TTP 症状は臨床検査値に基づくもの（血小板減少症、微小血管障害性溶血性貧血、腎機能障害）と有害事象に基づくもの（神経学的症状、腹痛、その他の有害事象）に二分される。臨床検査値に基づく TTP 症状は事前に規定した基準値及び評価時点を使用し客観的に判断されたものである。一方で、有害事象に基づく TTP 症状は治験責任医師に cTTP と関連ありの事象として報告される必要があり、やや主観的なものである。これに関連して特筆すべきこととして、Tarasco らは、多くの cTTP 患者は頭痛、刺激感、集中力低下、腹部不快感、微熱といった不明瞭で血漿製剤の投与後数時間以内に消失する症状（したがって、顕性ではない TTP イベントの徴候である）に慣れており、疾患への慣れのために患者が治療を求めることは少ないと述べている[2]。

281102 試験では、9 ヵ国の 22 の治験実施医療機関が 1 例以上の患者を登録した。このうち 1 施設（施設 ID：[redacted]）で、1 人の治験責任医師によって多くの患者（8 例）が登録された。これに基づく限界を評価するために、有効性及び安全性の主要解析から当該施設の登録患者を除外した感度分析を行った。その結果、薬物動態や安全性、及び臨床検査値に基づく TTP 症状に明らかな傾向は認められなかった。一方で、有害事象に基づく TTP 症状は、TAK-755 投与下及び標準治療投与下のいずれにおいても、当該施設では他施設よりも多く報告されていた。

281102 試験及び TAK-755-3002 試験では、cTTP PEQ、SF-36 v 2 及び EQ-5D-3L 質問票等の患者報告アウトカムの一部の生活の質マーカーで良好な傾向が示された。ただし、これらの患者報告アウトカムの限界として、サンプリング頻度が低く、短期間の振り返りに基づいて報告されることが挙げられる。

2.5.6.3 リスク

本申請では、臨床試験 3 試験（281101 試験、281102 試験、TAK-755-3002 試験）の安全性データを、個別の試験のみで投与を受けた患者や全試験で投与を受けた患者を含め、試験別に評価するとともに、第 3 相試験である 281102 試験と TAK-755-3002 試験の併合解析を行い

評価した。第 1 相試験である 281101 試験では、TAK-755 40 IU/kg の投与を受けた 3 例に TAK-755 との因果関係を possibly related と判定された有害事象が報告された。いずれも軽度であり、治療することなく消失した。死亡及び重篤な有害事象は報告されず、rADAMTS13 に対する中和抗体（インヒビター）は認められなかった。281102 試験及び TAK-755-3002 試験の TAK-755 投与下で報告された有害事象の大部分は治験薬との因果関係は関連なしと判断され、重症度は軽度から中等度であった。TAK-755 のいずれの臨床試験でも死亡は報告されず、TAK-755 の投与下で投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められていない。臨床試験では 19 件の重篤な有害事象が報告されたが、いずれも TAK-755 との因果関係は関連なしと判断された。なお、TAK-755-3002 試験では 1 例が妊娠により中止した。また、281102 試験では 1 例が中和抗体の発現により組入れ基準を満たさないために中止したが、その後判明した病歴及び遺伝子解析により、当該患者は組入れ時に考えられていた cTTP ではなく、iTTP と診断された。これまでに TAK-755 のいずれの臨床試験でも死亡は報告されていない。

また、本申請に含めた臨床試験 3 試験のうち、281102 試験及び TAK-755-3002 試験でオンデマンド療法コホートが設定された。これらの試験の中間解析のデータカットオフ時点で、281102 試験のオンデマンド療法コホートには 5 例（重複を除く 4 例）が登録され、このうち 2 例が TAK-755 群に割り付けられ、投与を受けた。この 2 例にはいずれも有害事象は認められなかった。

重要な潜在的リスク

TAK-755 の投与を受けた患者において有害事象や重篤な有害事象の頻度、重症度及び因果関係に明らかな傾向はなく、新たに重要な安全性のリスクは特定されなかった。TAK-755 の重要な潜在的リスクは以下の通りである。

・インヒビターの発生

・ショック、アナフィラキシー

なお、インヒビター、ショック及びアナフィラキシーは本申請に含めた臨床試験において認められていない。

リスク評価の限界

臨床試験は被験者数が比較的少ないオープン試験として実施され、高齢患者、妊婦、授乳中の患者、重度の腎疾患を有する患者、及び重度の肝疾患を有する患者は登録されなかった。このような限界はあるものの、臨床試験で得られた安全性データは TAK-755 の既知の安全性プロファイルと一致していた。

まとめ

定期補充療法及びオンデマンド療法として TAK-755 を評価した試験で示された安全性の成績は TAK-755 の既知の安全性プロファイルと一致しており、TAK-755 の総曝露量が 68.3 人年の対象集団において新たな安全性の懸念は認められなかった。2022 年 8 月 12 日の中間解析のデータカットオフ時点で、曝露期間の平均（±標準偏差）は 425.0（±304.25）日、投与回数の平均（±標準偏差）は 38.7（±32.07）回であった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

cTTP は*ADAMTS13* 遺伝子の変異に起因する ADAMTS13 の重度の欠乏により引き起こされる極めてまれな、生命を脅かす、慢性かつ消耗性の血液凝固障害である。cTTP の臨床症状の重症度は幅広く、重度の急性 TTP イベントから慢性的／再発性の TTP 症状まで多岐にわたる[7]。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。

臨床試験では、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かった。定期補充療法として TAK-755 を長期間投与した際（281102 試験の 3 期及び TAK-755-3002 試験）にも TTP 症状の発現率は維持され、これにより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。

臨床的には、血小板数の減少は TTP の病態生理の中心である血小板微小血栓の形成に伴う血小板の消費を最も直接的に反映する TTP 症状である。TAK-755 の投与によって、標準治療よりも血小板数が経時的に増加し、血小板減少症の発現が低減したことから、TAK-755 が標準治療よりも血小板の消費を抑制することが示された。

オープン試験であること、症例数が少ないこと、cTTP の自然経過に関する知見が限られていることから、試験成績の解釈には限界がある可能性がある。しかし、酵素補充療法として極めて強い作用機序の根拠があること、及び実薬対照を用いた比較試験において複数の評価項目で一貫した説得力のある成績が得られていることは、それらの限界による不確実性に勝るものである。

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。最長 3 年間の投与（281102 試験では平均 11.5 ヵ月、最長 22.6 ヵ月／TAK-755-3002 試験では平均 6.3 ヵ月、最長 15.8 ヵ月）によって、有効性の持続が確認された。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。

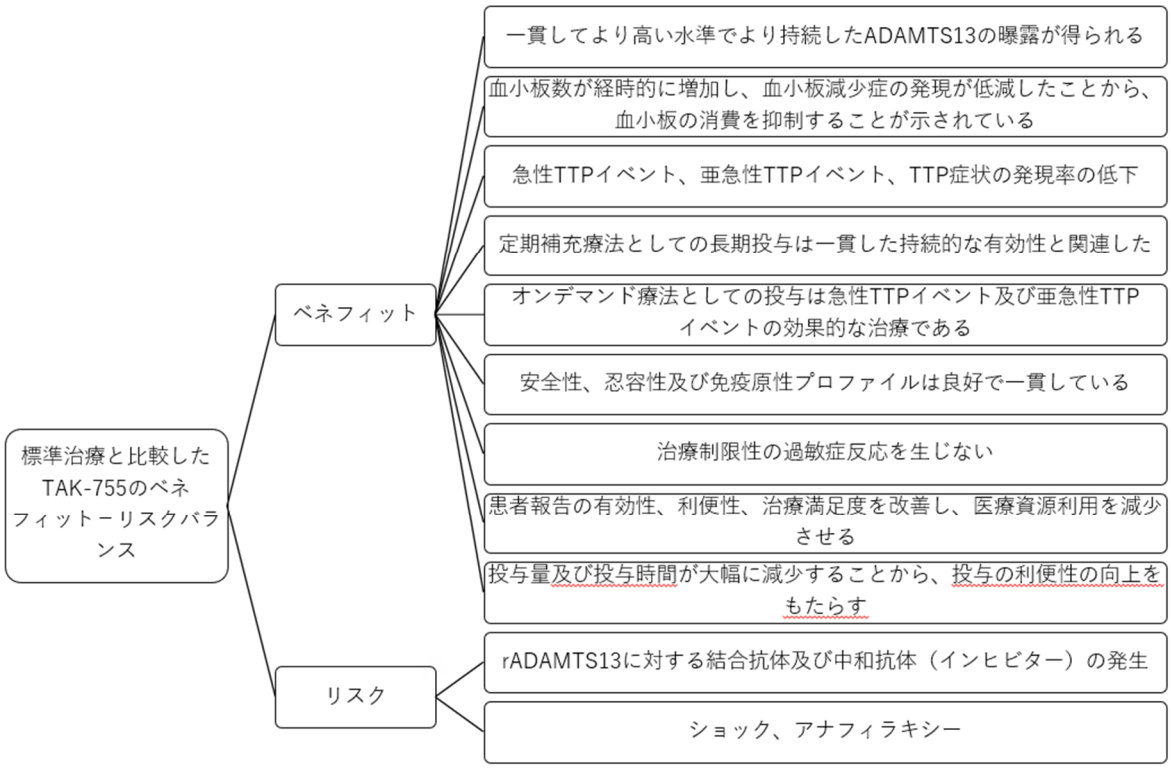
以上に述べたように、有効性、安全性、薬物動態及び薬力学の成績、並びに補足的な臨床エビデンスからなる総合的なエビデンスは、cTTP 患者を対象とした酵素補充療法としての

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。

2.5.6.5 補遺：ベネフィットーリスク評価の概要

cTTPを対象としたTAK-755のベネフィットーリスクバリューツリーを図 2.5.6-1に示す。

総合的なエビデンスから定期補充療法及びオンデマンド療法としてのcTTPに対するTAK-755の良好なベネフィットーリスクプロファイルが示される。酵素補充療法として、TAK-755により、標準治療よりも一貫してより高い水準でより持続したADAMTS13の曝露が得られる。このADAMTS13曝露量の改善により、標準治療よりも急性TTPイベント、亜急性TTPイベント及びTTP症状の発現が減少する。また、TAK-755の安全性プロファイルは良好であり、標準治療に伴う治療制限性の過敏症反応はみられない。TAK-755の定期補充療法としての長期の投与により、一貫した持続的な有効性が得られる。急性TTPイベント等に対するオンデマンド療法としては、TAK-755は標的化された有効な治療として用いることができる。さらに、遺伝子組換えADAMTS13であるTAK-755は、投与量及び投与にかかる時間を大幅に軽減し、利便性を向上させる。以上から、TAK755の特性は、より高い有効性、利便性、治療満足度、及び医療資源利用の減少につながる。



ADAMTS13= a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, number 13; cTTP= congenital TTP; rADAMTS13=recombinant ADAMTS13; TTP=thrombotic thrombocytopenic purpura.

図 2.5.6-1　ベネフィットーリスク・バリューツリー：cTTP 患者に対する酵素補充療法としての TAK-755

2.5.6.6 参考文献

[1] Mansouri Taleghani M, von Krogh AS, Fujimura Y, George JN, Hrachovinová I, Knöbl PN, et al. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura and the hereditary TTP registry. Hamostaseologie. 2013;33(2):138-43.

[2] Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova I, Knöbl PN, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2021;137(25):3563-75.

[3] 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.

[4] Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020;18(11):2929-41.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17020.

[9] Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. J Clin Med. 2021;10(3):536.

[10] George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2006;354(18):1927-35.

[11] Amorosi EL, Ultman JE. Thrombotic thrombocytic purpura: Report of 16 case and review of the literature. Medicine. 1966;45(2):139-50.

[12] 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.

[13] Scully M, Hibbard C, Ewenstein B. Recombinant ADAMTS 13 in thrombotic thrombocytopenic purpura. Oncoscience. 2017 Nov 28;4(11-12):160-1.

[14] Furlan M, Lämmle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease. Best Pract Res Clin Haematol. 2001;14(2):437-54.

[15] Scully M, Knöbl P, Kentouche, Doralt J, Maggiore C, Ewenstein B. Recombinant human ADAMTS13: first-in-human study evaluating pharmacokinetics, safety and tolerability in hTTP patients. Abstracts of the 62nd Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis May 25–28, 2016;14 Suppl 1:S1-168 (FIB04).

[16] 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.

[17] von Krogh AS, Quist-Paulsen P, Waage A, Langseth ØO, Thorstensen K, Brudevold R, et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: From clinical observation to evidence. J Thromb Haemost. 2016:73-82.

[18] Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lämmle B. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Thromb Haemost. 1999;81(1):8-13.

[19] Kovarova P, Hrdlickova R, Blahutova S, Cermakova Z. ADAMTS13 kinetics after therapeutic plasma exchange and plasma infusion in patients with Upshaw-Schulman syndrome. J Clin Apher. 2018;1-8.

[20] Reutter JC, Sanders KF, Brecher ME, Jones HG, Bandarenko N. Incidence of allergic reactions with fresh frozen plasma or cryo-supernatant plasma in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apher. 2001;16(3):134-8.

[21] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020;18(10):2496-502.

[22] Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2019;381(17):1653-62.

[23] Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2010 Feb 25;115(8):1500-11; quiz 1662.

[24] 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.

[25] 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.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.8 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.4 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.4 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.7 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

該当なし

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載